2023 • Vol. 75 • *(Speciale 1)*

Reumatismo

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



60° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

SIR
Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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

© Copyright 2023 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Sede Redazione "Reumatismo"
Via Andrea Appiani, 19 - 20121 Milano
Tel. 02 65 56 06 77
Fax 02 87 15 20 33
e-mail: redazione@reumatismo.org
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)

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

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

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente
Gian Domenico Sebastiani

Past President
Roberto Gerli

Presidente Eletto
Andrea Doria

Vice Presidente
Ennio Lubrano Di Scorpaniello

Segretario Generale
Giuseppe Provenzano

Consiglieri
Laura Bogliolo • Roberto Bortolotti • Paola Cipriani • Fabrizio Conti
Maria Antonietta D'Agostino • Lucia Dardani • Marcello Govoni
Claudia Lomater • Angela Anna Padula • Sabrina Paolino • Enrico Tirri

Segretario alla Presidenza
Immacolata Prevete

Tesoriere
Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti
Presidente
Stefano Bombardieri
Vice Presidente con funzioni di Segretario
Giovanni Minisola
Bianca Canesi • Mauro Galeazzi • Marco Matucci Cerinic • Carlomaurizio Montecucco
Luigi Sinigaglia • Silvano Todesco

Collegio dei Probiviri
Presidente
Ombretta di Munno
Giuseppe Passiu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico
Presidente
Carlo Salvarani
Franco Franceschini • Bruno Frediani

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)

Condirettore (*Coeditor*)
R. Caporali (Milano)

Vicedirettori (*Associate Editors*)
A. Alunno (L'Aquila), S. Fasano (Napoli), G. Filippou (Milano),
G. Sakellariou (Pavia), M. Todoerti (Alessandria)

Board Editoriale (*Editorial Board*)
L. Andreoli (Brescia), M. Benucci (Firenze), A. Bortoluzzi (Ferrara),
S. Bugatti (Pavia), D. Camellino (Genova), G. Cuomo (Napoli), S. D'Angelo (Potenza),
A. Delle Sedie (Pisa), A. di Matteo (Jesi), D. Gatti (Verona), G. Lepri (Firenze),
M. Manara (Milano), F. Oliviero (Padova), C. Perricone (Perugia), FM Perrotta (Campobasso),
N. Pipitone (Reggio Emilia), I. Prevete (Roma), L. Quartuccio (Udine), C. Scirè (Monza),
M. Sebastiani (Modena), N. Ughi (Milano), V. Venerito (Bari)

**Comitato Scientifico (*Scientific Committee)*

B. Amor (Paris, France)
F. Atzeni (Messina)
T. Bardin (Paris, France)
S. Bombardieri (Pisa)
M. Botto (London, England)
F.P. Cantatore (Foggia)
A. Cauli (Cagliari
F. Ciccia (Napoli)
F. Conti (Roma)
M. Cutolo (Genova)
M.A. D'Agostino (Roma)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)
A. del Puente (Napoli)
S. De Vita (Udine)
P.A. Dieppe (Bristol, England)
M. Doherty (Nottingham, England)
A. Doria (Padova)
C. Ferri (Modena)
D. Filippini (Milano)
B. Frediani (Siena)
M. Galeazzi (Siena)
M. Gattorno (Genova)
R. Gerli (Perugia)
E. Gremese (Roma)
S. Guiducci (Firenze)
L. Iaccarino (Padova)
A. Iagnocco (Torino)
F. Iannone (Bari)
F. Ingegnoli (Milano)
E. Lubrano (Campobasso)
P. Macchioni (Reggio Emilia)
A. Mannoni (Firenze)
A. Marchesoni (Milano)
A.T. Masi (Peoria, USA)
M. Matucci Cerinic (Firenze)
R. Meliconi (Bologna)
P. Migliorini (Pisa)
C. Palazzi (Potenza)
E. Pascual (Alicante, Espana)
C. Pitzalis (London, England)
G Provenzano (Palermo)
F. Salaffi (Ancona)
G.D. Sebastiani (Roma)
R. Scarpa (Napoli)
L. Sinigaglia (Milano)
J. Smolen (Wien, Österreich)
A. Sulli (Genova)
A. Tincani (Brescia)
E. Tirri (Napoli)
G. Valesini (Roma)



Rimini

22/25 Novembre 2023

60° Congresso Nazionale

Società Italiana di Reumatologia

INDICE

GIOVEDÌ 23 NOVEMBRE 2023

MEET THE EXPERT

Gravidanza e malattie reumatologiche 3
L. Andreoli

Ipertensione polmonare nelle malattie reumatologiche 10
Codulo V

Sindrome Vexas e patologie confondenti 15
L. Cantarini

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Unmet needs nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi 17
M. Gerosa, L. Argolini, I. Scotti, C. Artusi, R.F. Caporali

Il lupus lieve-moderato: quando usare i nuovi farmaci biologici 19
C. Tani

Moderna gestione del paziente con glomerulonefrite lupica 21
M. Gatto

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Il ruolo della biopsia: dall'artrite reumatoide alle spondiloartriti 24
F.S. Iaquinta, F. Rivellese, C. Pitzalis

Quali artriti sieronegative: similarità e differenze 28
S. Bugatti

Artrite psoriasica: malattia auto-infiammatoria o autoimmunitaria 32
E. Molteni, C. Castellani, R. Scrivo

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

The multicentric study "Deus": defining enthesitis on ultrasound in spondyloarthritis 38
A. Di Matteo, G. Smerilli, E. Cipolletta, F. Francioso, F. Salaffi, W. Grassi, E. Filippucci

Semiquantitative assessment of synovitis on us-guided synovial membrane biopsies is contingent to disease phase and predictive of treatment response in naïve to treatment psoriatic arthritis 40
D. Bruno, B. Tolusso, M. Gessi, C. Di Mario, L. Petricca, M.R. Gigante, S. Perniola, A. Paglionico, V. Varriano, D. Somma, M. Kurowska - Stolarska, E. Gremese, S. Alivernini

I farmaci anti-infiammatori non steroidei in artrite psoriasica: revisione sistematica della letteratura e indicazioni per l'utilizzo nella pratica clinica basate sull'evidenza e sul parere di esperti 42
M. Manara, A. Carriero, M. Congia, C. Galluzzo, M. Pandolfi, M. Salvato, S. Scriffignano, A. Cauli, S. D'Angelo, E. Lubrano, R. Ramonda, C. Salvarani, A. Marchesoni

Characterization of subclinical psoriatic arthritis 44
L. Giovannini, N. Cabas, I. Tinazzi, E. Silvagni, C.A. Scirè, A. Tullio, L. Quartuccio, S. De Vita, A. Zabotti

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (I)

Single camera motion capturing as a digital biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis using computer vision: the proof-of-concept mefisto study 47
V. Venerito, T. Manigold, M. Capodiferro, D. Markham, M. Blanchard, F. Iannone, T. Hügle

Body weight is a primary determinant of synovitis severity across the spectrum of chronic inflammatory arthritis: implications for treatment decision based on synovial histology 49
F. Frizzera, M. Salvato, I. Guidea, A. Giollo, A. Doria

Differenze cliniche, istologiche e di RNA sequencing-based gene signature in pazienti affetti da artrite reumatoide con e senza diabete mellito di tipo 2: ruolo dell'IL-1Beta e dell'asse ubiquitina/proteasoma 51
D. Currado, P. Ruscitti, F. Rivellese, M. Vomero, L. Navarini, O. Berardicurti, P. Cipriani, C. Pitzalis, R. Giacomelli

L'impatto delle raccomandazioni EMA sull'utilizzo real-life degli inibitori delle janus kinasi in artrite reumatoide: l'expanded risk score in RA come strumento per quantificare il rischio di eventi cardiovascolari 53
G. Cincinelli, M. Ferrito, R. Di Taranto, S. Germinario, F. Orsini, M. Biggioggero, G. Maioli, E.G. Favalli, R.F. Caporali

COMUNICAZIONI ORALI: MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Interstiziopatia polmonare in sindrome di Sjögren: prevalenza e fattori predittivi di un fenotipo fibrosante progressivo (PPF) definito secondo le nuove linee guida dell'ATS 56
G. La Rocca, F. Ferro, S. Fonzetti, G. Fulvio, I. Navarro, C. Romei, M. Mosca, C. Baldini

Ruolo dell'ecografia delle ghiandole salivari minori nella diagnosi e nella stratificazione fenotipica dei pazienti con sindrome Sjögren: esperienza monocentrica 57
G. Fulvio, R. Izzetti, G. La Rocca, S. Fonzetti, I. Navarro, F. Ferro, G. Governato, G. Leto, E. Marrani, V. Donati, M. Mosca, C. Baldini

Ruolo dell'istologia delle ghiandole salivari minori nei pazienti con sindrome di Sjögren: studio osservazionale trasversale monocentrico 59
I. Pace, M. Villa, E. Simoncelli, L. Mastromanno, A. Gattamelata, S. Colafrancesco, R. Priori, F. Conti

Pulmonary arterial hypertension screening and management in systemic sclerosis: application of the detect algorithm and the ESC/ERS risk stratification model in a real-life setting with a 5-year follow-UP 61
S. Stano, M.G. Anelli, L. Coladonato, M. Lavista, A. Capuano, V. Spedicato, M. Morrone, D. Sabella, F. Iannone, F. Cacciapaglia

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2024 (I)

Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: 5-year experience in a shared cardio-rheumatologic clinic 64
A. Capuano, S. Stano, C. Scioscia, M.G. Giannotta, V. Venerito, S. Del Vescovo, G. Roselli, G. Lopalco, C. D'Agostino, F. Iannone, F. Cacciapaglia

Different clinical definitions of sustained remission reflect distinct synovial tissue inflammatory compositions related to disease flare in rheumatoid arthritis patients in sustained remission 66
S. Perniola, B. Tolusso, A. Elmesmari, M. Gessi, C. Di Mario, M.R. Gigante, L. Petricca, D. Bruno, D. Somma, A. Paglionico, V. Varriano, L. Bui, M.A. D'Agostino, E. Gremese, M. Kurowska-Stolarska, S. Alivernini

In vitro evaluation of the JAK/STAT3 pathway for understanding differences among inflammatory rheumatic diseases: clues to explore potential use of JAK-Inhibitor treatment in inflammatory idiopathic myositis 68
S. Del Vescovo, M. Fornaro, S. Stano, R. Bizzoca, D. Natuzzi, M.G. Anelli, V. Venerito, M. Capodiferro, G. Lopalco, F. Iannone, F. Cacciapaglia

Is machine learning useful to predict flare during pregnancy in systemic lupus erythematosus? 70
G. Cascarano, D. Zucchi, A. Collesei, E. Elefante, F. Monacci, C. Ietto, L. Carli, S. Gori, V. Gelsi, C. Tani, M. Mosca

Incident versus prevalent interstitial lung disease in systemic sclerosis in the eustar database: different disease phenotypes and prognosis 72
L. Petelytska, A. Velauthapillai, L. Tofani, P. Carreira, G. Cuomo, E. Hachulla, I. Castellvì, R. Becvar, A. Balbir-Gurman, P. Airò, I. Litinsky, L.A. Saketkoo, M. Vonk, J. De Vries-Bouwstra, A.-M. Hoffmann-Vold, M. Matucci Cerinic, O. Distler, C. Bruni

CD68 and fibrinoid necrosis are synovial biomarkers of severity in early rheumatoid arthrits and are associated with a better response to methotrexate: analysis of the uclouvain brussels ERA cohort 75
F. Natlucci, C. Traille, E. Sapart, C. Van Mullem, T. Sokolova, L. Meric De Bellefon, A. Nzeusseu Toukapa, C. Galant, F. Conti, B. Lauwerys, P. Durez

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Degranulating PR3+ myeloid cells characterize proliferative lupus nephritis 78
A.I. Celia, X. Yang, H. Minsky, S. Malvica, C. Alessandri, F. Conti, M. Petri, The accelerating Medicine Partnership, A. Rosenberg, A. Fava

Microangiopatia e triplice positività per anticorpi antifosfolipidi sono fattori di rischio predittivi per la nefropatia da antifosfolipidi 80
M. Lovisotto, N. Perin, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Favaro, M. Tonello, A. Doria, P. Simioni, A. Hoxha

Identification of different clusters of patients with antiphospholipid antibodies based on clinical-pathological characteristics of renal injuries 81
D. Roccatello, J. Yazdany, G. Moroni, J.U. Becker, S.V. Seshan, D. Andrade, G. Emmi, M.J. Cuadrado, M. Radin, I. Cecchi, E. De Simone, A. Barreca, L. Caroti, S. Innocenti, R. Fenoglio, S. Sciascia

Ruolo della risonanza magnetica convenzionale nella valutazione del paziente con LES e interessamento neuropsichiatrico 82
A. Marangoni, C. Garaffoni, E. Silvagni, S. Appenzeller, G. Bertsias, A. Fanouriakis, M. Piga, M. Govoni, A. Bortoluzzi

Pattern di malattia e qualità di vita in una coorte monocentrica di pazienti con lupus eritematoso sistemico 84
L. Gualtieri, E. Elefante, D. Schilirò, C. Stagnaro, V. Signorini, D. Zucchi, C. Cardelli, L. Carli, F. Ferro, C. Tani, M. Mosca

The role of complement activation in adverse pregnancy outcomes: beyond the antiphospholipid antibody syndrome 86
L. Cavallo, V. Canti, B. Venerandi, R. De Lorenzo, F. Pasi, S. Girardelli, M.T. Castiglioni, P. Rovere-Querini

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

Preliminary descriptive analysis of the radial cohort study about the prevalence and the clinical characteristics of patients with CPPD in daily clinical practice 88
A. Adinolfi, J.A. Dias, G. Eugenio, S. Rossi, A. Biglia, E. Filippucci, E. Cipolletta, A. Di Matteo, A. Bortoluzzi, E. Silvagni, L. Vultaggio, B. Raffeiner, S. Zandonella, C. Dejaco, S. Monteiro Serra, J. Rovisco, M.I. Coutinho, M.M. Costa, C. Alveslopes, A. Torres, I. Silva, A. Zabotti, G. Sakellariou, S. Sirotti, G. Carrara, D. Rozza, G. Landolfi, C.A. Scirè, A. Iagnocco, G. Filippou

Caratterizzazione *in vitro* dei condroprogenitori circolanti in pazienti affetti da artrosi erosiva delle mani 90
G. Buoncuore, C. Barbati, E. Balbinot, F.M. Ucci, C. Ciancarella, G. Pisano, A. Scorda, A.I. Celia, F. Ceccarelli, A. Sili Scavalli, C. Alessandri, F. Conti

Tossicità reumatologica da inibitori degli immunocheckpoint: analisi della casistica e prospettive terapeutiche 92
S. Guella, C. Nicola, I. Giovannini, L. Occhipinti, S. De Vita, L. Quartuccio, G. De Marchi

Autoanticorpi ANCA nelle interstiziopatie polmonari: studio retrospettivo osservazionale di una nuova entità clinica 93
M.R. Pellico, C. Iannone, A. Caminati, M. Colleoni, L. Tescaro, F. Luisi, D. Mazzarella, M.R. Mirenda, D. Elia, R. Cassandro, S. Harari, R. Caporali

Gli anticorpi antinucleo predicono lo sviluppo di eventi avversi immuno-relati: uno studio prospettico monocentrico 95
F. Natalucci, F. Ceccarelli, A. Cirillo, S. Pisegna, L. Picciariello, C. Alessandri, A. Botticelli, F. Conti

Unraveling pathophysiology and hematopoiesis of Vexas syndrome by multi-omics analysis and targeted gene editing 97
C. Campochiaro, R. Molteni, M. Fiumara, A. Tomelleri, E. Diral, D. Stefanoni, A. Varesi, A. Weber, R. Alfieri, L. Albano, M. Panigada, E. Cantoni, D. Canarutto, L. Basso-Ricci, P. Quaranta, A. D'Alessandro, M. Matucci Cerinic, R. Di Micco, S. Scala, A. Aiuti, F. Ciceri, I. Merelli, L. Dagna, S. Cenci, L. Naldini, S. Ferrari, G. Cavalli

SCLERODERMIA

Il coinvolgimento cardiaco, dalla diagnosi alle strategie terapeutiche innovative 100
S.L. Bosello

La terapia anti fibrotica, quali pazienti? 101
N. Del Papa

L'ipertensione polmonare: dalle nuove linee guida alla pratica clinica 102
D. Giuggioli, M. Orlandi, M. Di Pinto, F. Lumetti, G. Sandri, A. Spinella

Trapianto autologo di cellule staminali in una coorte monocentrica di pazienti affetti da sclerosi sistemica: efficacia e confronto con terapie immunosoppressive 109
S. Cavalli, A. Rindone, A. Minniti, F. Onida, G. Saporiti, M. Goldaniga, M. Sette, C. Iannone, M.R. Pellico, G. Armentaro, R.F. Caporali, N. Del Papa

Changes in treatment patterns and their influence on the outcome of systemic sclerosis-interstitial lung disease (SSC-ILD) patients: an eustar analysis 111
C. Campochiaro, M.E. Truchetet, M. Vonk, G. Cuomo, L.P. Ananieva, P. Carreira, E. Hachulla, V. Smith, A.M. Gheorghiu, R. Becvar, N. Hunzelmann, D. Furst, V. Ortiz-Santamaria, F. Del Galdo, M. Matucci Cerinic, A.M. Hoffmann-Vold

L'immunosoppressione con targeted therapies riduce la morbilità e la mortalità nell'ipertensione polmonare pre-capillare associata alla sclerosi sistemica: un'analisi del gruppo Eustar 113
C. Bruni, L. Tofani, H. Fretheim, Y. Weber, E. Hachulla, P. Carreira, D. Giuggioli, P. Airò, E. Siegert, U. Muller-Ladner, G. Riemekasten, C.-P. Simeon-Aznar, J. De Vries-Bouwstra, L.A. Saketkoo, J. Distler, A. Balbir-Gurman, I. Castellvì, E. Zanatta, V. Smith, M. Matucci Cerinic, A.-M. Hoffmann-Vold, O. Distler

MALATTIE RARE

Malattia di Whipple 117
A. Cappallini, P. Minerba, F. Biagi

Osteogenesi imperfetta 123
D. Gatti, G. Adami, C. Benini, A. Fassio

Malattia di Beçhet 124
P. Leccese

Microvascular assessment and skin thickness in adults with hypermobile ehlers-danlos syndrome: a cross-sectional monocentric study 125
F. Lalli, A. Sulli, E. Hysa, A. Cere, A. Pinelli, S. Sammorì, E. Gotelli, C. Pizzorni, F. Malfait, M. Castori, V. Smith, M. Cutolo

Clinical features and treatment-related outcomes of IgG4-related disease from a large european study cohort 127
M. Lanzillotta, K. Overbeek, J. Poulsen, P. Macinga, O. Holmquist, J. Rosendhal, M. Lohr, L. Dagna, E. Della Torre

Caratteristiche cliniche e di laboratorio associate alla sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still: dati del registro internazionale AIDA 129
A. Vitale, P. Triggianese, G. Lopalco, H.A.M. Giardini, F. Ciccia, I.A. AL-Maghlouth, P. Ruscitti, P.P. Sfikakis, L. Iannone, K. Laskari, C, Gaggiano, A. Tufan, P. Sfriso, L. Dagna, R. Giacomelli, A. Hinojosa-Azaola, G. Ragab, L. Fotis, H. Direskeneli, J. Sota, C. Fabiani, G.D. Sebastiani, S. Gentileschi, A. Iagnocco, M. Govoni, E. Bartoloni Bocci, M. Tarsia, V. Caggiano, B. Frediani, L. Cantarini

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Basi molecolari dell'invecchiamento osseo 131
A. Corrado

L'osteomalacia oncogenica 136
C. Crotti, F. Zucchi, M. Varenna

Massa ossea, rischio di frattura e anti-JAK 138
G. Adami

Fattori di rischio di perdita di massa ossea e di frattura nell'AR 139
L. Bogliolo

Impact of glucocorticoids and anti-osteoporotic tratment on bone health in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (IRMD): a longitudinal study 140
G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana C. Benini, D. Gatti, M. Rossini

SESSIONE SIRyoung PRESENTAZIONE ORALE DEGLI ABSTRAC SELEZIONATI

La valutazione del complesso entesi-unghia nei pazienti con artrite psoriasica e psoriasi cutanea: ruolo dell'ecografia e della capillaroscopia nella diagnosi e nel follow up 143
A. Damiani, F. Bonomi, E. Fiorentini, M. Orlandi, E. Rosi, S. Bellando Randone, F. Prignano, S. Guiducci

Impatto della salute psicofisica sugli outcome di malattia nella in psoriasi e artrite psoriasica 144
A. Zoli, G. Peluso, P. Rubortone, G. Calabrese, A. Capacci, C. De Simone, M. D'Agostino, M.A. D'Agostino, A. Ortolan

Steroide-dipendenza e dose cumulativa steroidea in pazienti con artrite psoriasica e fibromialgia 145
S. Del Vescovo, M.G. Anelli, A. Napoletano, D. Domanico, G. Roselli, G. Lopalco, F. Iannone

VENERDÌ 24 NOVEMBRE 2023

MEET THE EXPERT 4
Malattia IgG4-correlata 148
V. Batani, M. Lanzillotta, E. Della Torre

MEET THE EXPERT 5
Artrosi erosiva 155
R. Ramonda

MEET THE EXPERT 6
Eventi avversi immuno-reumatologici da inibitori degli immuno-checkpoints 159
N, Farina, A. Tomelleri, C. Campochiaro, L. Dagna

UNMET NEEDS IN ARTRITE REUMATOIDE

Prevenzione dell'artrite reumatoide: mito o realtà 165
F.R. Spinelli, L. Caruso, C. Garuffi, F. Conti

Artrite reumatoide "difficult to treat": dalla clinica all'istopatologia 170
S. Alivernini

La valutazione del rischio cardiovascolare in artrite reumatoide 171
F. Cacciapaglia

VASCULITI

Il ruolo della profilassi antimicrobica nelle vasculiti sistemiche 177
M. Bond, A. Tomelleri

Il ruolo delle plasmaferesi nella terapia delle vasculiti dei piccoli vasi 180
E. Conticini, S. Monti

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2024 (II)

Treatment trajectories of belimumab in systemic lupus erythematosus: a long-term monocentric observational study 184
D. Zucchi, C. Cardelli, C. Stagnaro, L. Carli, F. Ferro, E. Elefante, V. Signorini, F. Trentin, M. Maffi, D. Schilirò, G. Cascarano, L. Gualtieri, A. Valevich, G. Puccetti, C. Tani, M. Mosca

Predictors of remission in the multicenter prospective cohort of early lupus project 1.0 with a 36 months-follow up 187
C. Scirocco, V. Orefice, I. Prevete, A. Cauli, M. Piga, F. Iannone, L. Coladonato, A. Bertoluzzi, E. Silvagni, C, Tani, F. Trentin, A, Doria, L. Iaccarino, F. Franceschini, M. Fredi, F, Conti, F.R. Spinelli, R. D'Alessandro, E. Gonzales Garcia, C.A. Scirè, G. Carrara, D. Rozza, A. Zanetti, G.D. Sebastiani

Mycophenolate mofetil use in clinical practice: treatment persistence and long-term adverse events in a multicentric cohort of scleroderma patients 189
G. Natalello, L. Verardi, E. De Lorenzis, P.G. Cerasuolo, S. Di Donato, G. Pellegrino, G. De Luca, C. Campochiaro, G. Lepri, L. Cometi, F. Cacciapaglia, G. Armentano, M. De Pinto, F. Motta, M. De Santis, D. Giuggioli, N. Del Papa, F. Iannone, S. Guiducci, V. Riccieri, F. Del Galdo, M.A. D'Agostino, S.L. Bosello

Evaluation of fracture prevalence and risk in a monocentric cohort of patients with non-metastatic breast cancer in adjuvant endocrine therapy treated with antiresorptive drugs 190
M. Pontalti, M. Felicetti, M. Abdel Jaber, R. Bortolotti

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (II)

Mortalità e cause di morte in un'ampia coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide 193
E. Visentin, M. Zen, L. Salmaso, C. Barbiellini Amidei, U. fedeli, S. Bellio, A. Giollo, M. Saia A. Doria

Jak inibizione e modulazione del dolore: upadacitinib regola l'espressione di BDNF e il-1Beta nelle cellule microgliali 195
E. Corberi, M. Vomero, O. Berardicurti, D. Currado, A. Marino, P. Bearzi, L. Navarini, R. Giacomelli

Convergent validity of the new boolean 2.0 definition of remission in real-life patients with early rheumatoid arthritis 197
L. De Stefano, L. Bianchessi, E. Bozzalla Cassione, J. Pelizza, M. Guerini, C. Montecucco, S. Bugatti

Glucocorticoid-sparing potential of Janus kinases inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study 199
M. Salvato, F. Arru, M. Zen, F. Frizzera, K. Botsios, A. Calligaro, R. Ramonda, A. Giollo, A. Doria

COMUNICAZIONI ORALI: DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA/L'INFLUENZA DEL GENERE NELLE CURE DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

Pharmakon or the art that heals: trans-disciplinary artistic- transformative workshops for fibromyalgia syndrome 201
V. Giorgi, M. Sapio, P. Sarzi-Puttini

Associazione tra body mass index e fibromialgia 202
L. Riccio, A. Ruggiero, V. Marino, F. Riccio, F. Ciccia, R. Tirri

Reproductive health issues in immune-mediated rheumatic diseases: differences between men and women 203
E. Giacobbe, M.C. Gerardi, C. Gagliardi, S. Benedetti, G. Di Raimondo, M. Barichello, A. Ascione, N. Ughi, A. Adinolfi, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, D.A. Filippini, M. Longhi, B. Palermo, M. Schettino, G. Segatto, E. Verduci, O.M. Epis

Sensibilità e specificità degli indici compositi di remissione o bassa attività di malattia nei pazienti di sesso maschile e femminile affetti da artrite psoriasica: studio trasversale multicentrico 205
F.M. Perrotta, S. Scriffignano, P. Triggianese, M. Fatica, M.S. Chimenti, E. Lubrano

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2024 (III)

Longitudinal characterization of disease complexity and flares in systemic lupus erythematosus: development of an electronic health records algorithm 208
S. Piunno, P.G. Cerasuolo, L. Lanzo, S.L. Bosello, A. Ortolan, C. Masciocchi, L. Antenucci, L. Lilli, L. Petricca, M.R. Gigante, V. Valentini, A. Cesario, S. Patarnello, M.A. D'Agostino

Connetting Anti-β2glycoprotein i antibodies, netosis and endothelial cells activation 210
S. Mancuso, C. Giacomassi, S. Truglia, C. Barbati, C. Alessandri, E. Corsiero, M. Caliste, M. Lewis, M. Bombardieri, F. Conti

Effect of phosphodiesterase-4 inhibition by apremilast on the TGFβ1-induced profibrotic activity and transition into myofibroblasts of cultured human lung epithelial cells 212
E. Gotelli, S. Soldano, P. Montagna, R. Campitiello, A. Sulli, V. Smith, M. Cutolo

ACPA-positive and negative patients with early rheumatoid arthritis exhibit different patterns in attaining and sustaining boolean remission: data from two large early arthritis cohorts 213
B. D'Onofrio, L. De Stefano, E. Van Mulligen, T.W. Huizinga, C. Montecucco, A. Van Der Helm-Van Mil, S. Bugatti

Mirna in myositis 214
F. Pettorossi, C. Franco, A. Giannella, E. Zanatta, M. Gasparotto, L. Iaccarino, L. Bertazza, A. Ghirardello, G. Ceolotto, M. Gatto, A. Doria

The prognostic value of the "2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis": data from the italian society of rheumatology vasculitis study group 216
A. Tomelleri, C. Campochiaro, F. Muratore, S. Monti, C. Marvisi, A. Berti, R. Bortolotti, R. Padoan, F. Schiavon, C. Nannini, F. Cantini, A. Giollo, M. Rossini, E. Conticini, B. Frediani, F. Conti, R. Priori, M. Sebastiani, L. Quartuccio, S. Bettio A. Hoxha, G. Emmi, P. Leccese, R.F. Caporali, L.M. Argolini, R. Foti, M. Colaci, C. Montecucco, L. Dagna, C. Salvarani

COMUNICAZIONI ORALI: SCLERODERMIA

Lack of effect of bosentan on the prevention of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: results from the systemic sclerosis progression investigation (Spring) cohort 219
V. Spedicato, F. Cacciapaglia, E. Cipolletta, R. De Angelis, S.L. Bosello, V. Codullo, G. De Luca, M. Fornaro, D. Giuggioli, F. Ingegnoli, V. Riccieri, C. Ferri, F. Iannone, M. Matucci Cerinic

Towards a holistic approach to the management and prognosis of systemic sclerosis's patients: the role of comorbidities 221
M. Orlandi, C. Bruni, C. Scirè, S. Bellando Randone, F. Cacciapaglia, C. Campochiaro, V. Codullo, R. De Angelis, D. Giuggioli, F. Ingegnoli, V. Riccieri, C. Ferri, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci

Strain of the right ventricle as a tool of early detection of pulmonary vasculature abnormality in systemic sclerosis 222
V. Codullo, B.L. Palermo, M. Acquaro, L. Scelsi, A. Greco, G. Zanframundo, L. Cavagna, S. Ghio, C. Montecucco

Risk of cancer in patients with systemic sclerosis is associated with serum anti-RO52, anti-EIF2B, anti-TH/TO, Anti-NOR90, and Anti-U3RNP autoantibodies 223
A. Tonutti, M. De Santis, F. Motta, N. Isailovic, S. Rodolfi, A. Ceribelli, E. Nappi, M. Caprioli, D. Renna, C.F. Selmi

Valutazione degli aspetti clinici e sierologici come strumenti predittivi di eventi cardiovascolari e aterosclerosi subclinica in pazienti con sclerosi sistemica: uno studio osservazionale, multicentrico, cross-sectional 225
V. Liakouli, I. Verde, A. Ruggiero, D. Mauro, G. Forte, L. Navarini, S. Di Donato, N. Bertolini, A. Mininni, G.M. Destro Castaniti, R. D'Alessandro, V. Berlengiero, N. Italiano, P. Ruscitti, F. Bellisai, F. Caso, G. Guggino, A. Corrado, P. Triggianese, A. Lo Gullo, G. Mandraffino, L. Cantarini, P. Cipriani, F.P. Cantatore, M. Sole Chimenti, F. Perosa, A. Iagnocco, L. Docimo, R. Giacomelli, F. Ciccia

Studio della patogenicità di immunocomplessi scleroderma-specifici in un modello tridimensionale multicellulare dinamico 227
E. Raschi, C. Bodio, A. Milesi, L.G. Pradotto, M.O. Borghi, P.L. Meroni, R.F. Caporali, N. Del Papa, C.B. Chighizola

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI

Senescent cells in giant cell arteritis have inflammatory phenotype, and generated through the microenvironment of tissue injury, via IL-6 dependent pathways 230
C. Salvarani, D. Veroutis, O. Argyropoulou, V. Gorgoulis, S. Croci, A. Cavazza, F. Muratore, C. Marvisi, C. Ricordi, E. Galli, A. Goules, A. Tzioufas

Nuovi pathway deregolati nell'arterite a cellule giganti emersi da analisi di espressione genica con nanostring ncounter in biopsie di arteria temporale 232
S. Croci, I. Ferrigno, A. Rossi, F. Muratore, L. Boiardi, A. Cavazza, A. Bisagni, L. Cimino, A. Ghidini, G. Malchiodi, A. Zerbini, C. Salvarani, M. Bonacini

Tassi di ospedalizzazione, caratteristiche e diagnosi di dimissione in una larga coorte di pazienti affetti da vasculite anca-associata: risultati dello studio multicentrico del gruppo vasculiti SIR 233
A. Berti, M. Ottone, S. Sartorelli, E. Treppo, A. Bettiol, R. Padoan, F. Regola, S. Monti, C. Marvisi, A. Giollo, L.M. Argolini, M. Righini, A. Gattamelata, G. Cassone, L. Sottini, M. Maule, P. Toniati, L. Moroni, A. Cariddi, B.L. Palermo, F. Bello, S. Guella, R. Izzo, F. Muratore, M.G. Catanoso, A. Fassio, P. Cataleta, A. Buscaroli, P. Giorgi Rossi, F. Franceschini, R.F. Caporali, C. Montecucco, F. Conti, G. Emmi, L. Quartuccio, G. Paolazzi, L. Dagna, F. Schiavon, C. Salvarani, R. Bortolotti

Avacopan nel trattamento delle vasculiti anca-associate: studio multicentrico prospettico real-life di efficacia, sicurezza e impatto sulla qualità della vita 235
E. Treppo, M. De Martino, F. Bello, R. Padoan, S. Monti, L. Moroni, S. Affatato, E. Conticini, E. Galli, E. Tombetti, B. Frediani, F. Alberici, L. Dagna, C. Montecucco, F. Schiavon, G. Emmi, C. Salvarani, M. Isola, L. Quartuccio

Prognostic assessment of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for takayasu arteritis: a multi-centre international study 237
E. Rinaldi, C. Campochiaro, R. Padoan, C. Kavadichanda, A. Jose, K. Singh, N. Viapiana, L. Iorio, U. Rathore, E. Baldissera, V. Agarwal, L. Dagna, D. Misra, A. Tomelleri

Impact of exposure to environmental air pollution on the onset of giant cell arteritis 239
M. Bond, A. Tomelleri, M.A. Reatini, C. Campochiaro, G. Cattani, L. Dagna, M. Rossini, C. Dejaco, G. Adami

CASI DIFFICILI

Un caso di malattia di Still con decorso atipico 242
G. Provenzano, R. Busi

Malattie reumatologiche e uveite refrattaria 245
E. Miserocchi

Artrite reumatoide e polmone: la gestione dei farmaci 246
M. Sebastiani, E. Olivi, A. Manfredi

Un caso di miopatia indotta da idrossiclorochina in una paziente affetta da lupus eritematoso sistemico 251
R. Piffero, G. Masera, C. Tacchelli, M. Bellan, R. Pedrazzoli, D. Sola, M. Pirisi, P.P. Sainaghi

The hyperferritinemic syndromes: macrophage activation syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis? 253
C. Gioia, R. Izzo, D. Accapezzato, E. Rossi, P. Pignatelli

Sindrome di Muckle-Wells: la diagnosi tardiva di un caso dell'adulto 255
P. Leccese, M.C. Padula, N. Lascaro, A.A. Padula

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Autofagia nelle malattie autoimmuni sistemiche: focus sulla sindrome di Sjögren 257
S. Colafrancesco, R. Priori, E, Simoncelli, E. Pontarini, C. Barbati, C. Alessandri, F. Conti, M. Bombardieri, C. Pitzalis

Trattare o non trattare: il dilemma della iperattività B cellulare nella sindrome di Sjögren 261
C. Baldini, G. Fulvio, I. Navarro Garcia, G. La Rocca, F. Ferro, M. Mosca

I nuovi criteri classificativi della sindrome anti-sintetasi: dove siamo arrivati? 265
L. Cavagna, G. Zanframundo

Miopatie infiammatorie idiopatiche e COVID-19: un legame? 268
N. Pipitone, C. Galluzzo, I. Chiapparoli, F. Brandolino, C. Salvarani

Effetto secretagogo dell'inibitore di PDE4 apremilast su organoidi derivati da ghiandole salivari ottenuti da pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria 270
V. Manfré, S. Parisi, I. Caligiuri, O. Repetto, A. Zabotti, E. Pegolo, S. De Vita, V. Canzonieri, C. Di Loreto, F. Rizzolio, L. Quartuccio

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-REUMAPED LE ARTRITI CRONICHE DALL'ETÀ PEDIATRICA A QUELLA ADULTA: SIMILITUDINI E DIFFERENZE

Artrite psoriasica: patogenesi e fenotipi nell'infanzia 273
M.C. Maggio

Artrite psoriasica: patogenesi e fenotipi nel giovane adulto 277
A. Cauli

Le malattie autoinfiammatorie IL-1B mediate: patogenesi e diagnosi differenziale all'esordio 278
A. Marino

Le malattie autoinfiammatorie IL-1B mediate nell'adulto: esordio tardivo o ritardo diagnostico? 283
G. Lopalco

SABATO 25 NOVEMBRE 2023

REVIEW COURSE

Nuove terapie per la fragilità ossea 286
B. Frediani

La sindrome SAPHO 287
S. D'Angelo, V. Picerno, A. Carriero

La fibrosi retroperitoneale 288
A. Vaglio

RISULTATI DELLA RICERCA SIR: IL CENTRO STUDI

Il Centro Studi: opportunità di ricerca clinica per i soci SIR 290
C.A. Scirè

Linee guida di pratica clinica SIR in Reumatologia 293
N. Ughi

QUESTION TIME

L'early treatment nell'artrite psoriasica: mito o realtà? 296
L. Idolazzi

Vasculiti ANCA associate: il cortisone ha ancora un ruolo? 297
A. Tomelleri

È possibile una medicina di precisione nella sindrome di Sjögren? 303
S. Gandolfo

Il treat to target nella nefrite lupica: è possibile nella pratica clinica? 307
M. Piga

SESSIONI POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (I) 308
2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (II) 331
3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (III) 354
4 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (IV) 376
5 • Artrite reumatoide (I) 397
6 • Artrite reumatoide (II) 422
7 • Artrite reumatoide (III) 448
8 • Artrite reumatoide (IV) 469
9 • Artrite reumatoide (V) 489
10 • Artrosi e artriti da microcristalli 508
11 • Casi difficili (I) 524
12 • Casi difficili (II) 544
13 • Dolore cronico e fibromialgia, l'influenza del genere nella cura delle malattie reumatologiche 563
14 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (I) 578
15 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (II) 599
16 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (III) 619
17 • Malattie metaboliche dello scheletro, malattie autoinfiammatorie 637
18 • Malattie rare (I) 649
19 • Malattie rare (II) 667
20 • Miositi e sindrome di Sjögren (I) 686
21 • Miositi e sindrome di Sjögren (II) 702
22 • Miositi e sindrome di Sjögren (III) 719
23 • Miscellanea (I) 733
24 • Miscellanea (II) 754
25 • Miscellanea (III) 773
26 • Reumatologia pediatrica (I) 792
27 • Reumatologia pediatrica (II) 801
28 • Sclerodermia (I) 809
29 • Sclerodermia (II) 831
30 • Sclerodermia (III) 851
31 • Vasculiti sistemiche (I) 866
32 • Vasculiti sistemiche (II) 882
33 • Vasculiti sistemiche (III) 899
34 • Associazione pazienti, Health professionals 914

INDICE DEGLI AUTORI 919

GIOVEDÌ 23 NOVEMBRE 2023

MEET THE EXPERT

- Gravidanza e malattie reumatologiche
  L. Andreoli (Brescia)

- Ipertensione polmonare nelle malattie reumatologiche
  Codullo V. (Pavia)

- Sindrome Vexas e patologie confondenti
  L. Cantarini (Siena)

GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATOLOGICHE

ANDREOLI L.

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

INTRODUZIONE

Le malattie reumatiche autoimmuni tendono ad interessare prevalentemente il sesso femminile, con esordio di malattia spesso durante l'età fertile. La salute e il percorso riproduttivi sono dunque degli argomenti rilevanti sia per le pazienti che per i medici che le accompagnano nella convivenza con la condizione cronica. Lo spettro delle malattie reumatiche autoimmuni è ampio e variegato e, altrettanto, lo può essere il loro comportamento durante la gravidanza, andando da un miglioramento spontaneo osservato in alcune malattie ad un peggioramento dei sintomi in altre malattie. Allo stesso modo le malattie reumatiche differiscono per il tipo e la frequenza delle complicanze ostetriche, con un esito gestazionale conseguentemente variabile.
Durante la gravidanza il sistema immunitario va incontro a cambiamenti fisiologici finalizzati alla accettazione del feto che è solo parzialmente compatibile con l'organismo materno. Questa modulazione, favorita anche dal cambiamento dell'assetto ormonale, potrebbe influire sull'andamento di alcune malattie reumatiche autoimmuni potendone, in alcuni casi, causare un peggioramento.
Per lungo tempo si è sconsigliato alle pazienti con malattie reumatiche di intraprendere una gravidanza per due ragioni principali: la malattia di base poteva peggiorare e, d'altra parte, la malattia di base e i fattori ad essa correlati potevano influenzare negativamente l'andamento della gravidanza.
Oggi la pratica e la ricerca clinica ci hanno insegnato che una donna con malattia reumatica autoimmune può affrontare serenamente una gravidanza. Tale prospettiva richiede la condivisione con la paziente di alcune informazioni essenziali, e richiede la collaborazione della paziente e della sua famiglia. Iniziare la gravidanza quando la malattia è in buon controllo favorisce la salute materna ma anche il buon esito della gravidanza stessa, dato che in tutte le malattie reumatiche l'esito gestazionale viene influenzato dall'attività di malattia materna. In particolare, le complicanze durante la gravidanza tendono ad essere più frequenti qualora il concepimento non sia stato programmato e la gravidanza sia stata intrapresa durante un periodo di non ottimale controllo della malattia (1). Per cui l'approccio migliore, quando possibile, consiste nel posporre una gravidanza aspettando la remissione o il buon controllo della malattia da almeno sei mesi in corso di assunzione di farmaci compatibili con la gravidanza stessa.

CONSULENZA PRECONCEZIONALE

La visita preconcezionale è il momento privilegiato in cui medico e paziente possono affrontare dubbi e incertezze e pianificare il "percorso gravidanza". Durante tale visita verranno individuati i fattori di rischio materni e fetali connessi alla gravidanza. È consigliabile un approccio multidisciplinare che includa sia lo Specialista Reumatologo sia lo Specialista Ginecologo.
Il ruolo dello Specialista Ginecologo è fondamentale per raccogliere tutte le informazioni sui fattori che possono interferire con la gravidanza indipendentemente dalla malattia reumatica e cioè le comorbidità materne (per esempio obesità, ipertensione, famigliarità per diabete, patologia tiroidea, etc.), le abitudini di vita (come il fumo di sigaretta o la assunzione di alcolici), lo stato vaccinale e i pregressi problemi ostetrici.
Nel colloquio tra Reumatologo e paziente, andrà considerata la diagnosi di malattia materna, il suo trattamento e il suo stato di attività. Indispensabile sarà verificare se il trattamento permette una gravidanza in sicurezza ed eventualmente adeguarlo. Idealmente la malattia dovrebbe essere in remissione stabile da 6-8 mesi al momento del concepimento. In caso sia necessario raggiungere la remissione,

questa andrà perseguita utilizzando un trattamento compatibile con la futura gravidanza.
Dal punto di vista immunologico, è importante che gli autoanticorpi con potenziale impatto negativo sulla gravidanza (antifosfolipidi e anti-Ro/SSA) vengano ricercati in ogni donna con malattia reumatica autoimmune che si accinge ad affrontare una gravidanza (2).
Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) possono predisporre all'aborto e a gravi complicanze come la pre-eclampsia, pertanto devono essere ricercati mediante tutti e 3 i test attualmente raccomandati (lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anti-cardiolipina, anticorpi anti-beta2glicoproteina I) e particolare attenzione deve essere posta ai profili considerati ad alto rischio per trombosi e patologia ostetrica (il LAC, la triplice positività, gli alti titoli anticorpali di isotipo IgG e la positività persistente nel tempo) (3).
Le pazienti portatrici di anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB hanno un rischio attorno al 2% di sviluppare Blocco Cardiaco Congenito (4) causato dalla azione degli anticorpi materni che raggiungono il feto per via transplacentare. Il rischio sale al 15-18% in caso di una mamma che abbia già avuto un bimbo con blocco cardiaco. Il blocco cardiaco congenito completo (III grado) richiede nella maggioranza dei casi l'impianto del pacemaker alla nascita o nel periodo immediatamente successivo.
Durante la visita preconcezionale bisogna anche chiarire alla paziente eventuali dubbi sulla compatibilità o meno con la gravidanza (ed eventualmente con il successivo allattamento) dei farmaci che sta assumendo e pianificare con lei il timing di sospensione dei farmaci teratogeni piuttosto che l'introduzione di altri farmaci che siano da sostituzione a questi ultimi per mantenere la malattia in remissione o che abbiano un ruolo protettivo in gravidanza.
Una consulenza preconcezionale completa consente di stratificare il rischio per singola paziente e in base a questo programmare il follow-up corretto della gravidanza importante per riconoscere precocemente segni e sintomi di *flare* di malattia o complicanze fetali. Solo in presenza di manifestazioni severe di malattia il reumatologo ed il ginecologo potrebbero sconsigliare di intraprendere una gravidanza (insufficienza renale grave, ipertensione polmonare, valvulopatia severa, malattia cardiaca grave) (Tabella I).
Studi osservazionali e l'esperienza clinica hanno mostrato che pianificare una gravidanza in una paziente con malattia reumatica si associa a riduzione del rischio di *flare* se confrontato con quello di pazienti con gravidanze non programmate (5, 6).

Tabella I - Fattori da considerare durante la visita preconcezionale per la stratificazione del rischio della singola paziente. Adattamento da (2).

FATTORI CORRELATI ALLA MALATTIA
Malattia attiva al concepimento o nei 6-12 mesi precedenti
Coinvolgimento renale (storia pregressa o presente al momento del concepimento
Esami di laboratorio (C3, C4, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti La/SSB, anti-cardiolipina, anti beta2glicoproteina I, LAC, fattore reumatoide, ACPA, anti-Scl-70, anti-RNA polimerasi III)
Diagnosi di LES/APS
Storia di trombosi
Danno d'organo grave e complicanze associate (es: insufficienza renale grave, ipertensione polmonare, malattia cardiaca grave)
Complicanze gestazionali in gravidanze precedenti
Diagnosi recente di Sclerosi sistemica sottotipo a sclerosi cutanea diffusa
Terapia corticosteroidea a dosi medio-alte
FATTORI GENERALI
Età materna
Ipertensione arteriosa
Diabete mellito
Sovrappeso/obesità
Malattie della tiroide
Fumo e consumo di alcol
Verifica dello stato vaccinale (es: ricercare gli anticorpi per il virus della rosolia e valutare l'eventuale possibilità della vaccinazione nel caso in cui la donna non abbia gli anticorpi)

L'ANDAMENTO DELLA GRAVIDANZA NELLE DIVERSE MALATTIE REUMATICHE

Lupus eritematoso sistemico in gravidanza

La gravidanza nelle pazienti affette da LES è spesso un momento critico in quanto la malattia materna può avere la tendenza a peggiorare nel corso della gravidanza con il conseguente rischio di complicanze materno-fetali (7).
Nelle pazienti affette da LES tende ad essere significativamente aumentato rispetto alla popolazione

generale il rischio di aborti spontanei, morte fetale endouterina, parto pretermine, complicanze ipertensive (pre-eclampsia, eclampsia, sindrome HELLP), IUGR, basso peso alla nascita, insufficienza placentare (8).
Allo sviluppo delle complicanze ostetriche possono concorrere fattori specifici legati alla malattia lupica e fattori comuni alla popolazione generale, quali anomalie cromosomiche, anatomiche uterine, disfunzioni ormonali, caratteristiche materne (età, etnia, comorbidità).
Tra i fattori specifici della malattia lupica possiamo annoverare la presenza di attività di malattia nei 6-12 mesi precedenti o di malattia attiva durante la gravidanza dimostrata clinicamente e sierologicamente (es: aumento anticorpi anti-dsDNA e riduzione dei livelli del complemento, piastrinopenia), l'evidenza del coinvolgimento del sistema nervoso centrale o renale (glomerulonefrite lupica nei 6 mesi precedenti), la positività degli anticorpi antifosfolipidi o presenza di una APS secondaria, ipertensione arteriosa non controllata al momento del concepimento, lo sviluppo di complicanze nelle gravidanze precedenti, idrossiclorochina assunta in maniera discontinua, glucocorticoidi assunti a dosi medio-alte (dosi di mantenimento >10-20 mg al giorno di equivalente prednisonico) (7).
L'attività di malattia al momento del concepimento e nei mesi precedenti è un fattore predittivo positivo non solo per le complicanze ostetriche ma anche per la prognosi materna (*flare* di malattia durante la gravidanza). Gli studi dimostrano che una malattia attiva nei 6-12 mesi precedenti è associata ad aumento del rischio di *flare* durante la gravidanza e in particolare l'organo coinvolto nel *flare* nei 6 mesi precedenti il concepimento tende a recidivare durante la gravidanza soprattutto se il *flare* è stato di tipo renale, ematologico o cutaneo (7).
Nelle pazienti con LES si suggerisce di monitorare frequentemente gli indici di funzionalità renale (proteinuria delle 24 ore, sedimento urinario, livelli di creatinina sierica, filtrato glomerulare) ed i parametri immunologici (anticorpi anti-dsDNA, C3, C4) importanti per diagnosticare i *flare* di malattia e monitorare gli eventi avversi ostetrici (7).
L'ipertensione arteriosa va controllata sin dalle prime fasi in quanto rappresenta un fattore prognostico negativo. Complicanze ipertensive, incluse preeclampsia, eclampsia, sindrome HELLP, sono il problema principale per le pazienti con LES in gravidanza, in particolare in quelle con aPL positività/APS e nefrite lupica (3, 7).

Artriti croniche in gravidanza
Le artriti croniche (artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartriti assiali) hanno un comportamento eterogeneo durante la gravidanza.
L'artrite reumatoide, a differenza delle connettiviti e delle spondiloartriti, ha maggiormente la tendenza ad andare incontro ad un miglioramento transitorio del quadro clinico durante la gravidanza, mentre, in genere, peggiora nel periodo successivo al parto. Rispetto al passato, tuttavia, i dati in nostro possesso si sono ridimensionati. Studi retrospettivi pubblicati tra il 1940 e il 1980 indicavano che circa il 75-90% delle pazienti mostrava un miglioramento dei sintomi e segni di malattia durante la gravidanza (9). Mentre in uno studio prospettico di epoca "moderna" (PARA Study (10)) è stato osservato un miglioramento in circa il 48% delle pazienti con malattia moderata durante la gravidanza, mentre in quelle con bassa attività di malattia non si osservavano miglioramenti significativi ma, piuttosto, un'attività di malattia stabile durante tutta la gravidanza. La causa di questa discrepanza di dati può essere dovuta ad un miglior controllo della malattia grazie all'avvento di nuovi farmaci, non presenti in passato, per cui un maggior numero di pazienti con artriti aggressive può prendere in considerazione di affrontare la gravidanza quando la malattia di fondo è in uno stato di bassa attività o di remissione e dunque possono non sperimentare alcun ulteriore effetto benefico della gravidanza. Queste pazienti potrebbero addirittura peggiorare qualora venisse sospeso il trattamento in atto (11). In studi retrospettivi e prospettici, inoltre, si osserva che la maggior parte delle pazienti ha un *flare* nei 3-4 mesi dopo il parto (12).
Nella maggior parte delle pazienti con *Spondiloartriti* (SpA, Artrite Psoriasica e Spondilite Assiale) l'attività di malattia può essere variabilmente influenzata dalla gravidanza (2). La maggior parte delle pazienti rimangono stabili o hanno un peggioramento di malattia nel primo e inizio del secondo trimestre con un miglioramento nel terzo trimestre e la possibilità di riacutizzazione fra la 4 e la 12 settimana post-parto. Contrariamente all'AR non si è soliti osservare una remissione completa. Il peggioramento della malattia durante la gravidanza si osserva maggiormente nelle donne con prevalente coinvolgimento assiale richiedendo in queste pazienti un frequente ricorso a FANS e analgesici. Sembra comunque che le pazienti con SpA abbiano lo stesso tasso di complicanze materno-fetali rispetto a popolazioni sane di controllo.

Discorso a parte per le pazienti in terapia anti-TNF-α, per le quali la possibilità di riacutizzazione alla sospensione del farmaco è elevata, pertanto viene considerata la assunzione di farmaco in gravidanza (come sarà esposto nel paragrafo dedicato alla terapia) (13).

Altre malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza

Ci sono pochi dati sulla gravidanza nelle pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) probabilmente a causa della relativa rarità della malattia e del picco di esordio generalmente in età post-riproduttiva (14). Tuttavia, oggigiorno le donne tendono ad avere gravidanze in epoca più tardiva rispetto agli anni passati per cui la gravidanza è diventata un problema rilevante anche in donne con SSc. Ad oggi una corretta pianificazione, uno stretto monitoraggio ed un'appropriata terapia permettono di ottenere alti tassi di successo della gravidanza sebbene sia stata documentata in queste pazienti un'aumentata incidenza di parti pretermine (soprattutto in epoca precedente alle 34 settimane), di IUGR e di neonati con ridotto peso alla nascita.

Le categorie di pazienti più a rischio di complicanze ostetriche e di progressione della malattia durante la gravidanza e il periodo post-partum sono quelle con durata di malattia inferiore a 4 anni e sottotipo a sclerosi cutanea diffusa o portatrici di anticorpi anti-Scl70 o anti-RNA polimerasi III. Dal punto di vista vascolare si può assistere ad un miglioramento transitorio del fenomeno di Raynaud e delle ulcere digitali (a causa dell'effetto di vasodilatazione in gravidanza). L'aumento della pressione intra-addominale dovuta all'aumento del volume uterino in gravidanza può associarsi a peggioramento del reflusso gastroesofageo ed esacerbazione della dispnea.

Pazienti affette da SSc nella maggior parte dei casi non vanno incontro ad acuzie durante la gravidanza (sono stati osservati solo alcuni casi di progressione della malattia e solo in pazienti portatrici di anticorpi anti-Scl70) e la malattia tende ad avere un decorso sostanzialmente stabile, anche se è raccomandabile tenere una stretta sorveglianza per possibili complicanze d'organo, in particolare a livello cardio-polmonare e renale. In effetti si sconsiglia di intraprendere una gravidanza a quelle pazienti con severo coinvolgimento d'organo quale miocardiopatia con frazione di eiezione <30%, ipertensione polmonare, severo deficit restrittivo con una capacità vitale forzata <50% o con un'insufficienza renale.

Per quanto riguarda malattie più rare come le vasculiti sistemiche, sono pochi i dati disponibili (15). Le vasculiti sono un gruppo di patologie rare caratterizzate da una grande varietà di sintomi ed un decorso variabile da cronico ad autolimitante. Negli ultimi anni il numero di gravidanze tra le donne affette da vasculite è aumentato grazie al miglioramento nei tassi di sopravvivenza e della qualità di vita di queste pazienti. Dalla revisione della letteratura emerge che le vasculiti non tendono a peggiorare durante la gravidanza né a complicare il decorso della gravidanza stessa. Si segnala, tuttavia, un lieve incremento del rischio di parto pretermine (in epoca inferiore alle 34 settimane) nelle donne che iniziano la gravidanza nel periodo di attività della malattia. Un'altra complicanza da non sottovalutare è la trombosi, pertanto una profilassi anti-trombotica andrebbe valutata in gravidanza e nel post-partum.

TERAPIA DELLE MALATTIE REUMATICHE IN GRAVIDANZA

L'argomento sicuramente più dibattuto è la gestione della terapia farmacologica in gravidanza e da alcuni anni esistono dei *points to consider* elaborati da EULAR (16). Va raccomandato alle pazienti di sospendere i farmaci potenzialmente teratogeni prima del concepimento (Tabella II). I farmaci che possono essere usati in corso di gravidanza sono: clorochina, idrossiclorochina, ciclosporina, azatioprina, corticosteroidi, sulfasalazina, tacrolimus, immunoglobuline endovena. Bisogna sottolineare che l'utilizzo corretto dei farmaci risulta meno dannoso che una attività di malattia materna non controllata (per tutti i motivi esposti nei paragrafi precedenti) e devono essere quindi continuati durante la gravidanza. Un esempio su tutti è l'utilizzo dell'idrossiclorochina nelle pazienti con LES: i dati relativi alla sospensione di questo farmaco al momento del concepimento mostrano un maggior rischio di riacutizzazione di malattia in gravidanza con le possibili conseguenze che questo porta anche sul benessere fetale. Inoltre, l'effetto benefico di idrossiclorochina è stato suggerito anche nelle pazienti affette da APS, e i dati in nostro possesso, anche se non definitivi, sono certamente promettenti (2). L'idrossiclorochina può anche ridurre la probabilità di sviluppo del blocco cardiaco congenito nei feti esposti ad anticorpi anti-Ro/SSA materni soprattutto in donne che hanno avuto un precedente neonato con questa temibile complicanza (2).

I DMARDs teratogeni comunemente usati nelle patologie autoimmuni sono: methotrexate, leflunomide, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, che non devono essere assunti in gravidanza, in particolare nel primo trimestre. Inoltre, tali farmaci devono essere sospesi alcuni mesi prima del concepimento per consentire la loro eliminazione dall'organismo.
È consigliato inoltre dalle raccomandazioni EULAR (7) l'introduzione della così detta terapia aggiuntiva costituita da farmaci che hanno un ruolo protettivo in gravidanza (come ad esempio l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio o l'eparina a basso peso molecolare), così come un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D (alle dosi consigliate in gravidanza) soprattutto nelle donne in trattamento con corticosteroidi ed eparina (farmaci noti avere effetto osteopenizzante).
Tra i farmaci biologici, quelli di cui si dispone del maggior numero di dati in gravidanza sono gli ini-

Tabella II - Compatibilità dei farmaci in gravidanza e allattamento. Adattamento dalle linee guida 2023 della Società Italiana di Reumatologia, pubblicate nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (19).

Farmaci	Gravidanza	Allattamento
FANS	Si, limitatamente al I e II trimestre	Si
Prednisone	Si	Si
Idrossiclorochina, clorochina	Si	Si
Azatioprina	Si	Si
Sulfasalazina	Si	Si (nel neonato a termine, evitare nel pretermine)
Ciclofosfamide	No (interrompere prima del concepimento; potrebbe essere introdotta nel II/III trimestre in caso di severo *flare* materno)	No
Ciclosporina	Si	Si
Tacrolimus	Si	Si
Immunoglobuline endovena	Si	Si
Methotrexate	No (interrompere almeno 1-3 mesi prima del concepimento)	No
Leflunomide	No	No
Micofenolato mofetile	No (interrompere almeno 6 settimane prima del concepimento)	No
Tacrolimus	Si	Si
Acido acetilsalicilico a basso dosaggio	Si	Si
Eparina	Si	Si
Warfarin	No, sospendere al test di gravidanza positivo	Si
Anti-TNFalfa	Si (valutare prosecuzione o interruzione nel terzo trimestre sulla base del passaggio transplacentare del farmaco e sul bilancio tra mantenimento di remissione di malattia materna e esposizione fetale al farmaco con rischio di immunosoppressione transitoria dopo la nascita)	Si
Farmaci biologici non anti-TNF-α	Si (possibile continuare fino al test di gravidanza positivo; valutare utilizzo in gravidanza se necessario per mantenere sotto controllo l'attività di malattia materna)	Si
JAK inibitori	No, sospendere almeno due settimane prima della ricerca del concepimento	No

bitori del TNF-α (anti-TNF-α). Le linee guida dell'American College of Rheumatology (17) raccomandano di continuare il trattamento fino alla fine del secondo trimestre. La interruzione è consigliata per evitare che il neonato sia portatore del farmaco, il cui passaggio transplacentare è incrementato nelle fasi finali della gravidanza. Fa eccezione il certolizumab pegol, che data la sua costituzione molecolare non attraversa la placenta e può essere pertanto somministrato durante tutta la gravidanza.

Sull'uso degli altri farmaci biologici, la più recente revisione sistematica della letteratura è quella effettuata dalla British Society for Rheumatology, le cui linee guida suggeriscono l'utilizzo in gravidanza solo se necessario per il controllo dell'attività di malattia materna (18). Un discorso a parte è quello dei JAK-inibitori e dell'inibitore della PDF4 di più recente introduzione in Reumatologia. Questi farmaci sono piccole molecole che per loro natura potrebbero essere più invasive per la placenta e anche per il latte materno. Pertanto, in mancanza di dati, se ne raccomanda la sospensione (17, 18).

CONCLUSIONI

La salute della donna e gli aspetti riproduttivi sono parte integrante dell'approccio globale alla paziente con malattia reumatica autoimmune. Fin dalla prima visita reumatologica si deve affrontare l'argomento e interrogare la paziente sui propri piani riproduttivi e prestare la massima attenzione nel cercare di supportare la paziente e la sua famiglia nell'ambito delle decisioni in materia di pianificazione famigliare. L'argomento andrà affrontato periodicamente, visto che le intenzioni della paziente possono modificarsi nel tempo. E laddove la paziente esprima desiderio di una gravidanza, una volta considerati i fattori di rischio individuali e la terapia attualmente in uso, rassicurare la paziente sul fatto che la malattia autoimmune non costituisce di per sé una controindicazione assoluta alla maternità.

BIBLIOGRAFIA

1. Østensen M. Preconception Counseling. Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43: 189-99.
2. Andreoli L, Chighizola CB, Iaccarino L, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. Autoimmun Rev. 2023; 22 (3): 103259.
3. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019; 78(10): 1296-304.
4. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nature reviews Rheumatology. 2015; 11 (5): 301-12.
5. Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies, Rheumatology 1997; 36: 772-7.
6. Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases, Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 284: 1067-71.
7. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin 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 (3): 476-85.
8. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J Autoimmun. 2017; 79: 17-27.
9. Ostensen M, Husby G: A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, Arthritis Rheum. 1983; 26: 1155-9.
10. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study Arthritis Rheumatism. 2008; 59: 1241-8.
11. Zbinden A, van den Brandt S, Østensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. Rheumatology (Oxford). 2018; 57 (7): 1235-42.
12. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2019; 46 (3): 245-50.
13. Crisafulli F, Tincani A, Franceschini F, Andreoli L. Women of childbearing age living with

spondyloarthritis: time for improving knowledge and counselling about reproductive issues. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (4): 1307-9.
14. Lazzaroni MG, Crisafulli F, Moschetti L, et al. Reproductive Issues and Pregnancy Implications in Systemic Sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64 (3): 321-42.
15. Sims CA, Bermas BL, Clowse MEB. Vasculitis and Pregnancy: Disease State and Management. Rheum Dis Clin North Am. 2023; 49 (3): 679-94.
16. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al., The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation, Ann. Rheum. Dis. 2016; 75: 795-810.
17. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (4): 529-56.
18. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2023; 62 (4): e48-e88.
19. https://www.iss.it/it/web/guest/-/salute-riproduttiva-in-pazienti-con-malattie-reumatologiche

IPERTENSIONE POLMONARE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

CODULLO V.

S.C. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

In accordo con le Linee Guida ESC/ERS 2022 (1) si definisce "Ipertensione Polmonare" la condizione emodinamica caratterizzata da un aumento della Pressione media in Arteria Polmonare (PAPm) a valori superiori a 20 mmHg a riposo, misurati tramite Cateterismo Cardiaco Destro (CCD), che è l'esame diagnostico di certezza per l'ipertensione polmonare. Da un punto di vista emodinamico, possiamo distinguere due forme principali di Ipertensione Polmonare in base a valori differenti di Pressione di Incuneamento Capillare Polmonare (PAWP). Le forme pre-capillari di Ipertensione Polmonare presentano un valore di PAWP normale, cioè inferiore a 15 mmHg. Ciò concorda con la patogenesi della malattia, che nasce nel circolo arterioso polmonare senza alcun coinvolgimento primitivo del cuore sinistro.
L'Ipertensione Polmonare post-capillare, condizione fisiopatologica molto più frequente (rappresenta circa il 70% di tutte le forme di Ipertensione Polmonare), è invece caratterizzata da un aumento della PAWP, in presenza o assenza di un contributo arteriolare misurato attraverso il gradiente diastolico polmonare.
Le condizioni cliniche associate ad Ipertensione Polmonare vengono oggi suddivise in cinque gruppi in accordo con l'istopatologia del circolo polmonare, la presentazione emodinamica, clinica ed i meccanismi fisiopatologici sottostanti (2). Numerose malattie reumatologiche si possono complicare con forme miste di ipertensione polmonare inquadrabili a seconda del quadro clinico in tutti i gruppi descritti dalle linee guida. Le malattie reumatologiche più frequentemente associate all'ipertensione polmonare sono le connettiviti sistemiche, in particolare lo scleroderma spectrum (Sclerosi sistemica (Ssc), Miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM), Connettivite Mista (MCTD)), Lupus Eritematoso Sistemico (LES), e Artrite reumaoide (AR) (3).

L'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP, Gruppo 1) è caratterizzata dalla presenza di Ipertensione Polmonare pre-capillare, da alte Resistenze Vascolari Polmonari (PVR >2 Unità Wood). Il rimodellamento vascolare polmonare in termini di "vasculopatia plessogenica" è il comune denominatore istopatologico di questa condizione clinica, molto raro tuttavia nelle forme associate a malattie reumatologiche in cui invece prevale il coinvolgimento precoce del ventricolo destro ed il suo rimodellamento, insieme ad un grado di reattività venulare che rende a volte difficile l'inquadramento e la gestione terapeutica del malato, in particolare nella SSc.
L'epidemiologia della IAP è stata descritta in numerosi Registri (3-5). In Europa, la prevalenza della IAP si aggira intorno ai 15-60 soggetti/milione di abitanti, mentre l'incidenza è stata valutata essere pari a 5-10 casi/milione di abitanti/anno (4).
All'interno dei sottogruppi di IAP associata (APAH), la forma più comune è quella che si riscontra nei pazienti affetti da malattie reumatologiche, in primis la Sclerosi Sistemica (3, 6).

FISIOPATOLOGIA ED ANATOMIA PATOLOGICA

Le alterazioni istopatologiche tipiche della IAP interessano le arteriole polmonari distali di diametro inferiore a 500 μm. Tali lesioni sono caratterizzate da ipertrofia della tonaca media arteriolare, proliferazione e fibrosi sia eccentriche sia concentriche della tonaca intima ed ispessimento della tonaca avventizia associate alla presenza di infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni plessiformi complesse (espressione di processi di neoangiogenesi) e fenomeni di trombosi in situ. Tipicamente, il distretto venulare non sembra essere completamente coinvolto, ad eccezione delle forme associate a malattie del connettivo e della forma veno-occlusiva

(PVOD), che a sua volta è relativamente frequente nelle connettiviti ed in particolare nella SSc.
La disfunzione endoteliale è la causa principale del rimodellamento vascolare polmonare che si riscontra nei pazienti affetti da questa patologia. La IAP possiede una fisiopatologia multifattoriale in cui l'aumento delle Resistenze Vascolari Polmonari (PVR) viene causato da uno squilibrio tra vasocostrizione e vasodilatazione, fenomeni di trombosi, proliferazione cellulare e rimodellamento della parete delle arteriole polmonari (7). Tutti i tipi di cellule (endoteliali, muscolari lisce e stromali) sembrano avere un ruolo significativo nella patogenesi, insieme con le cellule proinfiammatorie e le piastrine (1).

CLASSIFICAZIONE

La suddivisione della IAP in sottogruppi ha subìto importanti cambiamenti negli ultimi anni, grazie ad una maggiore comprensione delle sue manifestazioni cliniche e patologiche. La IAP va intesa come patologia caratterizzata da una sottostante vasculopatia polmonare che necessita di una diagnosi appropriata.
L'esperienza clinica ed i database studiati nel corso degli anni hanno reso sempre più chiaro, come le patologie raggruppate nel Gruppo 1 dell'Ipertensione Polmonare, presentino numerose differenze a livello di epidemiologia, clinica ed outcome (1), ma si caratterizzino per le stesse alterazioni anatomopatologiche.
Le Linee Guida, pertanto, suddividono la IAP in diverse entità nosologiche:

– Ipertensione Arteriosa Polmonare Idiopatica (IPAH)
  L'IPAH è una patologia rara. Essa corrisponde ad una malattia sporadica tipica di pazienti in cui l'anamnesi familiare è negativa per questa condizione ed in cui non sono presenti i fattori di rischio conosciuti. L'IPAH presenta una netta prevalenza nel sesso femminile (2:1 nel registro NIH, 4:1 nel registro REVEAL). Nonostante oggi l'età media alla diagnosi sia approssimativamente di 50 anni, l'IPAH può colpire anche pazienti pediatrici o in età geriatrica. Essa si distingue poi in una forma "vasoreattiva" e una "non vasoreattiva" in base alla risposta al test di vasoreattività polmonare.
– Ipertensione Arteriosa Polmonare Ereditaria (HPAH)
  Una trasmissione ereditaria è stata riportata approssimativamente in una percentuale compresa tra il 15% ed il 20% dei pazienti con diagnosi di IAP.
– Ipertensione Arteriosa Polmonare associata a Farmaci e Tossine
  L'associazione tra anoressizzanti orali e IAP è nota sin dagli anni '60 e nel tempo si è progressivamente rafforzata, portando all'allontanamento dal mercato di questa classe di farmaci, tra cui Aminorex Fumarato, Fenfluramina e Dexflenfuramina. Più recentemente è stato associato alla IAP l'inibitore delle tirosin-chinasi Dasatinib, caratterizzato da un'incidenza di malattia nello 0.45% di casi (nove pazienti) nella sola Francia. Dopo la cessazione del farmaco, questi pazienti hanno avuto un notevole miglioramento clinico (8).
– Ipertensione Arteriosa Polmonare Associata ad altre condizioni cliniche (APAH)
  La IAP associata a patologia del connettivo riconosce la Sclerosi Sistemica come la più frequente patologia che si complica con IAP con una prevalenza compresa tra l'8% ed il 12% dei pazienti. Ciò ha indotto alla ricerca di una forma di screening che possa individuare precocemente lo sviluppo di IAP, per poter impostare una terapia nelle prime fasi della malattia, e di conseguenza modificarne la prognosi. Purtroppo la prognosi di questi pazienti è ancora sfavorevole rispetto alla forma idiopatica nonostante l'inizio della terapia. La percentuale di sopravvivenza a 3 anni dei pazienti con IAP associata a Sclerosi Sistemica è risultata essere di circa il 60%, contro una sopravvivenza a 3 anni pari al 77% per i pazienti con diagnosi di IPAH (9, 10). I soggetti affetti da Sclerosi Sistemica possono inoltre essere a rischio elevato di sviluppare altri tipi di Ipertensione Polmonare, frequentemente rispetto alla popolazione sana possono presentare forme veno-occlusive ed inoltre, a causa della natura sistemica della patologia e del coinvolgimento multi-organo, possono presentare una forma di IP secondaria ad una disfunzione cardiaca diastolica, oppure associata a patologie parenchimali polmonari, oppure ancora a tromboembolismo cronico, specialmente in presenza di anticorpi antifosfolipidi;
– La IAP è inoltre una rara complicanza dell'infezione da HIV; essa si presenta in circa lo 0.5% dei soggetti affetti in modo indipendente dalla conta dei linfociti CD4+. Mentre la prevalenza non si è modificata nonostante l'avvento

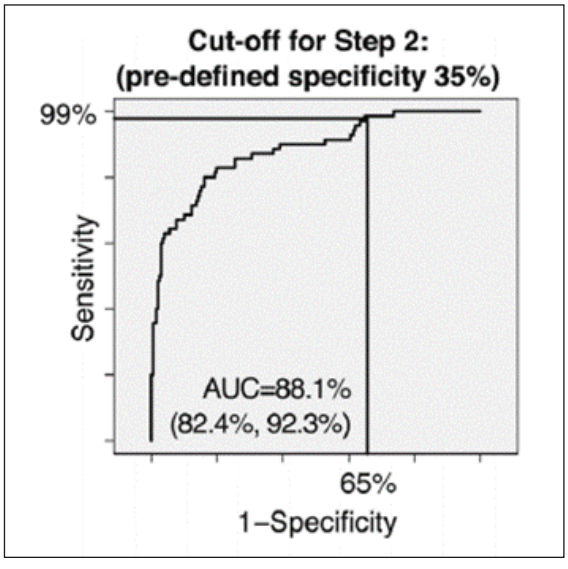
della Terapia Antiretrovirale Altamente Attiva (HAART), la sopravvivenza dei pazienti è aumentata significativamente (11);
– Lo sviluppo di IAP in associazione con elevate pressioni a livello della circolazione portale è definita "Ipertensione Porto-Polmonare" (PoPH). Il fattore di rischio vero e proprio è rappresentato, in questo caso, dall'ipertensione portale; tuttavia, non esiste correlazione tra la severità della patologia epatica sottostante o la gravità dell'ipertensione portale stessa e lo sviluppo di IAP. Studi epidemiologici hanno stimato la prevalenza di IAP in una percentuale compresa tra il 2% ed il 6% di pazienti affetti da ipertensione portale. L'ecografia rappresenta la migliore metodica di screening per questa condizione (12);
– È compresa nel Gruppo 1 anche la IAP associata a cardiopatie congenite, che rappresenta una popolazione molto eterogenea. All'interno di questo gruppo rientrano la "sindrome di Eisenmenger", la IAP associata a shunt prevalentemente sistemico-polmonari (13-16), la IAP associata a piccoli difetti settali e la IAP che si sviluppa dopo la correzione del difetto. I farmaci specifici per la PAH si sono dimostrati efficaci anche in questi casi (17);
– Nelle aree endemiche, la IAP è frequentemente associata alla Schistosomiasi, complicando il decorso clinico di circa il 5% dei pazienti con infezione epatosplenica e rendendo questa una delle cause prevalenti di PAH a livello mondiale (18). In questi pazienti la IAP possiede caratteristiche cliniche ed istologiche sovrapponibili a quelle dell'IPAH.

SCREENING

Lo screening è un processo standardizzato finalizzato alla diagnosi precoce di malattia in una popolazione epidemiologicamente a rischio. "Fare screening" significa, quindi, formulare una diagnosi prima che si manifestino clinicamente i sintomi. In una patologia come la IAP, in cui la prognosi viene condizionata negativamente dallo sviluppo della vasculopatia polmonare, riuscire a fare diagnosi precoce, significa poter curare il più presto possibile il paziente e quindi migliorare il decorso progressivo della patologia.
Questo processo è una vera sfida per i clinici che si occupano di pazienti con patologie a rischio di sviluppare IAP.

Il processo di screening si avvale di un percorso ben definito che riconosce nell'ecocardiografia color-Doppler, al momento a riposo, il primo strumento utile per formulare una diagnosi precoce, nonostante i limiti della metodica e di chi la esegue. Sarebbe ottimale possedere in Strutture che fanno "screening" ecocardiografisti esperti e preparati nel riconoscimento precoce dei segni sospetti di IAP secondo le Linee Guida Europee ESC (1). Conoscendo i limiti di accessibilità all'ecocardiografia e tentando di selezionare nelle popolazioni a rischio i soggetti con maggiore probabilità di sviluppare IAP, alcune specialità mediche come la Reumatologia, hanno elaborato score di rischio calcolati su un modello multiparametrico. Sono diversi gli algoritmi elaborati, tra questi si utilizzano nella pratica clinica:
– l'algoritmo DETECT (19): validato su pazienti affetti da sclerosi sistemica con una storia di malattia di almeno tre anni; l'algoritmo è costituito da due step: uno clinico, funzionale, ecografico e bioumorale che se alterato porta al secondo step in cui l'ecocardiografia ha un ruolo rilevante. La sensibilità dell'algoritmo DETECT è del 96-100% con una specificità solo del 35-48%; il valore predittivo positivo del DETECT è del 35-68% con un potere predittivo negativo che sfiora il 100%.

I pazienti che superano con 300 punti il primo step vengono avviati al secondo step ecocardiografico: se il punteggio dovesse superare i 35 punti, il paziente è candidato ad eseguire un cateterismo cardiaco destro.



Altri algoritmi utilizzati in Reumatologia sono:
– ASIG (20): prevede parametri quali NT-ProBNP, FVC e DLCO ed ha una sensibilità del 94%, una specificità del 54%, un valore predittivo positivo del 61% e negativo del 92% (24), e
– Algoritmo ItinerAIR Sclerodermie algorithm (21), basato su sintomi (classe NYHA) combinata con la velocità di rigurgito trantricuspidalico.

Gli score possono essere impiegati in base alla disponibilità dei parametri che includono, la indicazione al cateterismo cardiaco destro è tanto più forte quanto il caso viene correttamente inquadrato dal punto di vista multidisciplinare.

CONCLUSIONE

Come suggeriscono le Linee Guida Europee ESC (3), per ottenere una corretta diagnosi eziologia di malattia è necessario che il paziente venga individuato precocemente sul territorio partendo dai sintomi sospetti di ipertensione polmonare, venga poi avviato ad uno studio ecocardiografico mirato per verificare la probabilità medio-alta di un aumento delle pressioni polmonari e quindi rapidamente inviato, dopo aver escluso una patologia del cuore sinistro e un'origine tromboembolica con scintigrafia V/P polmonare, ad un Centro Esperto dove il Team Multidisciplinare possa lavorare ad alto livello specialistico, al fine di formulare una diagnosi clinica corretta di IAP.

Il "fast-track referral" consigliato e tanto sottolineato dalle ultime Linee Guida ESC/ERS sull'Ipertensione Polmonare ha l'intento di garantire a ciascun paziente la possibilità di accedere a Ospedali di Terzo Livello che abbiano le competenze, l'esperienza e un adeguato Team Multidisciplinare per ottenere una diagnosi corretta e impostare una adeguata terapia sulla base dell'eziologia e del rischio del paziente.

L'IAP è una malattia rara. Per tale motivo, è fondamentale la creazione di Centri Esperti. Lo scopo del Centro Esperto è quello di ricevere nuovi pazienti, di formulare una diagnosi precoce e precisa, di decidere la più opportuna strategia terapeutica sulla base dell'eziologia dell'ipertensione polmonare e di stratificare il rischio, definendo la probabilità di morte ad un anno del paziente, al fine di convenire sulle giuste e più idonee scelte terapeutiche. Il presupposto per poter affrontare tutti questi punti, è la presenza di un'equipe multidisciplinare preparata, esperta della malattia, in grado di confrontarsi e di decidere le più corrette strategie sulla base dell'eziologia e del rischio del singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment European Heart Journal. 2022; 00: 1-114.
2. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53 (1): 1801904.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173 (9): 1023-1030.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007; 30 (1): 104-9.
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (25): D51-9.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (1): S43-S54.
7. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. Eur Respir J. 2012; 40 (6): 1555-65.
8. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012; 125 (17): 2128-37.
9. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: Comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis–associated PAH. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (2): 249-52.
10. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (12): 1940-6.
11. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (1): 108-13.
12. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treat-

ment subgroups. Am J Transplant 2008; 8 (11): 2445-53.
13. Moller JH, Patton C, Varco RL, et al. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. Am J Cardiol. 1991; 68 (15): 1491-7.
14. Van Albada ME, Berger RMF. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease - the need for refinement of the Evian-Venice classification. Cardiol Young. 2008; 18(1): 10-7.
15. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart - cleaning up a dog's dinner. Cardiol Young. 2008; 18 (1): 22-5.
16. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. Cardiol Young. 2009; 19 (1): 8-12.
17. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 53 (9): 733-40.
18. Dos Santos Fernandes CJC, Jardim CVP, Hovnanian A, et al. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. Expert Rev Respir Med. 2011; 5 (5): 675-81.
19. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosi: the DETECT Study. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (7): 1340-9.
20. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 7. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
21. Vachiéry J-L, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Eur Respir Rev. 2009;18: 162-9. doi: 10.1183/09059180.00003209.

SINDROME VEXAS E PATOLOGIE CONFONDENTI

CANTARINI L.

Siena

Non pervenuto.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Conti (Roma), *A. Doria* (Padova)

- Unmet needs nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  M. Gerosa (Milano)

- Il lupus lieve-moderato: quando usare i nuovi farmaci biologici
  C. Tani (Pisa)

- Moderna gestione del paziente con glomerulonefrite lupica
  M. Gatto (Torino)

UNMET NEEDS NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

GEROSA M., ARGOLINI L.M., SCOTTI I., ARTUSI C., CAPORALI R.F.

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Clinica Reumatologica, ASST PINI CTO, Milano

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia complessa, clinicamente caratterizzata da trombosi vascolari e complicanze ostetriche (1). La terapia dei pazienti affetti da APS si basa sostanzialmente nella prevenzione delle recidive e sebbene esistano dei protocolli standardizzati, esiste una proporzione rilevante di pazienti per la quale il trattamento standard risulta inefficace (1). Non esistono al momento in letteratura delle chiare indicazioni sull'approccio terapeutico nei pazienti con anticorpi antifosfolipidi (aPL) che presentino manifestazioni non incluse nei criteri classificativi, così come rimane ancora da chiarire quale sia la migliore strategia per la trombo-profilassi primaria dei soggetti asintomatici con confermata positività per gli aPL (2). I nuovi criteri classificativi ACR/EULAR, recentemente pubblicati, identificano la poliabortività precoce e tardiva isolata, in assenza di altre manifestazioni cliniche, come criterio non sufficiente per una diagnosi formale di APS, di fatto creando una ulteriore area di incertezza su quale sia il corretto trattamento delle donne aPL positive con una tale storia ostetrica (3).

Trattamento delle manifestazioni ostetriche non criterio

La terapia delle donne affette da APS conclamata è piuttosto ben standardizzata e consiste in una terapia di combinazione costituita da ac acetilsalicilico a basso dosaggio (LDASA) associato ad eparina a basso peso molecolare (EBPM) ad un dosaggio aggiustato in base al peso. Sebbene alcuni studi degli anni '80 e '90 riportino una certa efficacia nella prevenzione degli eventi ostetrici correlati alla APS anche con la sola terapia con LDASA o con cortisone a basso dosaggio, è ormai concetto ampiamente condiviso che la terapia di combinazione di aspirina ed EBPM sia quella associata ad una maggiore probabilità di successo gravidico (4). Studi recenti hanno suggeriscono che tale terapia di associazione sia associata ad un minore rischio di sviluppare complicanze gravidiche anche nelle donne con una storia ostetrica che non soddisfa i criteri classificativi (vecchi e nuovi) (5, 6).

Ancora da definire rimane quale possa essere il miglior approccio terapeutico nelle donne che non rispondono al trattamento convenzionale. Tra i farmaci maggiormente studiati vi è l'idrossiclorochina. In vitro, è stato dimostrato che questo farmaco è in grado incrementare l'espressione di Annessina A5 placentare e di interferire con il legame degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) su cellule sinciziotrofblastiche umane (7, 8). Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che l'aggiunta dell'antimalarico alla terapia con LDASA e EBPM migliora in maniera significativa sull'outcome gravidico nelle donne con triplice positività per aPL (3, 9).

Nuovi anticoagulanti orali

Grande interesse negli ultimi anni è stato rivolto ai nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOAC), che tuttavia al momento non hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella degli antagonisti della vitamina k nella prevenzione delle recidive nei pazienti con storia di trombosi, soprattutto a livello del circolo arterioso, in particolare con tripla positività per aPL a titolo significativo. Lo studio TRAPS, studio randomizzato di confronto dell'efficacia di warfarin e rivaroxaban per la tromboprofilassi secondaria in pazienti ad alto rischio di recidivica, come i pazienti con triplice positività, è stato interrotto prematuramente a causa dell'eccesso di eventi avversi nel braccio trattato con rivaroxaban (10).

Terapia dei carriers asintomatici

Un altro *hot topic* riguarda la tromboprofilassi primaria nei soggetti asintomatici con persistente po-

sitività a titolo significativo per aPL. Le raccomandazioni EULAR riportano che i soggetti con un profilo auotanticorpale ad alto rischio (tripla positività per aPL a titolo significativo) con o senza altri fattori di rischio trombofilico associati, dovrebbero ricevere una terapia profilattica con ac acetilsalicilico a basso dosaggio (75-100 mg/die) (4). Sebbene l'unico trial randomizzato e controllato in doppio cieco contro placebo non abbia dimostrato una superiorità dell'ac actilsalicilico a basso dosaggio nella tromboprofilassi primaria nei soggetti aPL positivi, una recente meta-analisi ha evidenziato che la aspirina a basso dosaggio possa essere efficace nel ridurre il rischio di trombosi nei soggetti con un profilo autoanticorpale a maggior rischio di eventi (11).

In conclusione, il management dei pazienti con positività per aPL rimane ancora una sfida e ulteriori studi sono necessari per meglio chiarire il corretto trattamento delle donne con aPL in gravidanza con manifestazioni non criterio o nei casi refrattari.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28: 51-59.
2. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. J Autoimmun. 2018; 90: 1-27.
3. Barbhaiya M et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 1258-70.
4. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 May 15 [Epub ahead of print]
5. Hamulyák ENl. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss Cochrane Database Syst Rev. 2020; 5: CD012852.
6. Pregnolato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, Borghi MO, Acaia B, Ossola MW, Ferrazzi E, Trespidi L, Meroni PL, Chighizola CB. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. Rheumatology (Oxford). 2021; 60: 1114-24.
7. Wu X, Guller S, Rand JH. Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205: 576.e7e14
8. Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA, et al. Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. Am J Reprod Immunol. 2013; 71: 154e164.
9. Marchetti T, Ruffatti A, Wuillemin C, de Moerloose P, Cohen M. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemostasis. 2014; 12: 910e920.
10. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018; 132: 1365-71.
11. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. RMD Open. 2019; 5: e000924.

IL LUPUS LIEVE-MODERATO: QUANDO USARE I NUOVI FARMACI BIOLOGICI

TANI C.

U.O. Reumatologia; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Il LES è una malattia autoimmune sistemica con manifestazioni cliniche proteiformi e un decorso imprevedibile.
Il fenotipo dei pazienti fin all'esordio della malattia può variare da lieve a grave anche con manifestazioni *organ* o *life- threatening*. Nel corso della storia clinica del paziente, la malattia può assumere un decorso severo o può limitarsi a manifestazioni di severità lieve o moderata.
In generale, grazie all'avvento di nuovi farmaci e strategie terapeutiche, il fenotipo delle malattie reumatiche è cambiato in alcune circostanze, con una diminuzione della prevalenza di alcune manifestazioni gravi. Ad esempio, le coorti più recenti di pazienti con LES riportano tassi di nefrite lupica sostanzialmente inferiori al ~60% delle coorti tradizionali, potenzialmente riflettendo un migliore monitoraggio e gestione della malattia nelle fasi iniziali.
Una categorizzazione della severità della malattia può essere fatta sulla base del clinico di manifestazioni cliniche presenti.
Sono considerate tipicamente manifestazioni severe di malattia l'impegno renale e quello neurologico nelle loro varie forme. Sono da includere tra le manifestazioni severe di malattia anche quadri clinici più rari, per i quali esistono pochi indirizzi diagnostici e terapeutici. Tra questi si annoverano ad esempio alcune manifestazioni cardio-polmonari (quali la miocardite lupica, l'interstiziopatia polmonare e l'alveolite emorragica) e manifestazioni gastro- enteriche (quali la vasculite intestinale, l'epatite lupica).
Le altre manifestazioni di malattia possono essere considerate lievi-moderate o severe in base all'entità del quadro clinico che si presenta; ad esempio manifestazioni cutanee sono considerate tipicamente lievi-moderate ma possono assumere carattere di severità se sono molto estese e compromettono significativamente la prognosi del paziente. In maniera analoga, manifestazioni ematologiche quali anemia, leucopenia e piastrinopenia possono essere lievi-moderate o assumere i caratteri di severità clinica in caso di anemia emolitica severa, piastrinopenia severa o leucopenia severa.
Gli indici clinimetrici di attività di malattia disponibili (in particolare l'indice di attività BILAG) possono essere una guida per la stratificazione della terapia e per il conseguente approccio terapeutici.
Nonostante siano considerate lievi-moderate, alcune manifestazioni di malattia hanno un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente e sul suo benessere emotivo e sociale oltre che fisico. Numerosi studi dimostrano che manifestazioni cutanee, fatigue e dolori articolari rappresentano i sintomi più gravosi dal punto di vista del paziente (1).
Inoltre, proprio perché considerate di minor impatto clinico, alcune manifestazioni cliniche tendono a non essere il target terapeutico principale; ciò può comportare un sotto-trattamento e una possibile evoluzione verso il danno d'organo.
La disponibilità di opzioni terapeutiche *ah hoc* per tali pazienti rappresenta una opportunità fondamentale per il miglioramento dell'outcome a lungo termine e della qualità di vita dei pazienti.
Secondo le più recenti raccomandazioni EULAR, la prima linea terapeutica per manifestazioni cliniche lievi-moderata è rappresentata da Idrossiclorochina e steroidi; questi ultimi da utilizzare in fase acuta per un rapido controllo dell'attività di malattia ma successivamente da scalare più rapidamente possibile fino al raggiungimento di una dose minima di mantenimento e, ove possibile, ne è incoraggiata la sospensione. Il controllo nel tempo dell'attività di malattia, la prevenzione dei *flares* e, di conseguenza, il risparmio di steroidi e di danno d'organo può essere garantito con una introduzione precoce di una terapia immunosoppressiva. Le

recenti raccomandazioni EULAR collocano i nuovi farmaci biologici belimumab ed anifrolumab già come seconda linea per le manifestazioni lievi (dopo antimalarici e steroidi) e in prima linea per le manifestazioni moderate (2).
I nuovi farmaci biologici si collocano quindi molto precocemente nell'armamentario terapeutico delle manifestazioni lievi-moderate, non renali di malattia; inoltre, rispetto ai farmaci immunosoppressori convenzionali metotressato, azatioprina e micofenolato mofetile, il posizionamento precoce dei farmaci biologici belimumab e anifrolumab è supportato da una cospicua letteratura (Grado di evidenza A) che ne ha evidenziato efficacia per il controllo della malattia e per il risparmio di steroidi.

Molti aspetti circa l'utilizzo precoce dei farmaci biologici in questo tipo di pazienti rimangono ancora da chiarire con studi di *real life* su ampie corti e con lungo follow-up.

BIBLIOGRAFIA

1. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. Lupus Sci Med. 2021; 8 (1): e000469.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2023.

MODERNA GESTIONE DEL GESTIONE DEL PAZIENTE CON GLOMERULONEFRITE LUPICA

GATTO M.

SS.DD.U. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino e Ospedale Ordine Mauriziano di Torino

La prognosi della nefrite lupica (LN) rimane insoddisfacente: circa il 20% dei pazienti sviluppa insufficienza renale e, di questi, il 10% può andare incontro a quadri terminali (ESKD) (1, 2).
Il sentito unmet need nel trattamento di questa manifestazione comune e potenzialmente grave del lupus eritematoso sistemico (LES) ha contribuito al profondo cambiamento nel paradigma terapeutico degli anni recenti. La pubblicazione delle ultime raccomandazioni EULAR per la gestione del LES e della LN, a ottobre 2023, ha ufficializzato il concetto di terapia di combinazione, ovvero la somministrazione congiunta di terapia standard e terapia biologica o innovativa di II linea, da attuarsi fin dall'inizio del trattamento della nefrite, e da proseguire, con opportuni adattamenti, attraverso un adeguato mantenimento (3).
Le raccomandazioni seguono il cambiamento culturale e successivamente operativo che ha caratterizzato gli anni recenti, dove l'utilizzo del biologico nel LES è stato progressivamente anticipato in real-life con buoni risultati sulla risposta clinica (4). Gli studi registrativi che hanno portato all'autorizzazione dei nuovi farmaci per la LN, quali belimumab (5) e voclosporina (6), nonché lo studio di fase II su obinutuzumab (7), prevedevano l'utilizzo combinato del farmaco sperimentale "on-top" alla terapia standard fin dal baseline, secondo un protocollo di "early combination" ideato al fine di:

1) ottenere un più rapido controllo dell'attività di malattia;
2) utilizzare un approccio multitarget su più vie patogenetiche;
3) consentire un tapering più sicuro del cortisone.

Tutti i trial clinici citati prevedevano infatti un protocollo di rapida riduzione dei glucocorticoidi come parte della strategia terapeutica, nell'ottica di un approccio treat-to-target (T2T) mirato al controllo dell'attività di malattia unitamente alla minimizzazione della terapia (8).
La sorveglianza in corso di LN è un punto critico. Vi sono evidenze che circa il 30% di pazienti in remissione renale clinica abbia segni di attività istologica alla biopsia renale (9). Da questo e dalle osservazioni sul valore prognostico dell'istologia nel follow-up (10, 11) discende il dibattito sull'opportunità di proporre una biopsia protocollare (protocol biopsy) a tutti i pazienti con LN, da attuarsi dopo un lasso di tempo predefinito dall'esordio di LN, indipendentemente dall'outcome. Tale prassi è gravata tuttavia da difficoltà nella fattibilità/safety, e fornisce informazioni che non sono interpretabili con certezza dal punto di visita prognostico, a fronte di una remissione clinica. Se è vero infatti che una persistente attività/peggiorata cronicità alla rebiopsia può preludere a riacutizzazioni/danno renale, non è chiaro quale sia il lasso di tempo oltre il quale questo dato debba essere valutato nel soggetto responder clinico, al fine, ad esempio, di non confondere un'attività istologica residua con una fase di lenta risoluzione delle lesioni attive, o se esista e quale sia la soglia di attività istologica considerata non pregiudiziale per la prognosi futura. Tale dibattito è motivato dalla necessità di tradurre le informazioni ottenute in una intensificazione o in una riduzione del trattamento immunosoppressivo, con il rischio, opposto e parimenti temibile, di over- o undertreatment del paziente con LN.
Il tema della modulazione della terapia immunosoppressiva (treat-to-untreat, T2U) nella LN è molto sentito. Le raccomandazioni europee consigliano di consolidare la risposta renale per almeno tre anni prima di procedere a una cauta riduzione dell'immunosoppressore. Una remissione renale duratura è infatti fattore protettivo rispetto al successivo sviluppo di danno renale (12), così come l'associazione con idrossiclorochina è risultata

protettiva verso lo sviluppo di riacutizzazioni (12, 13). Al contrario, la sospensione dell'immunosoppressore in pazienti in remissione clinica da meno di tre anni e/o con alta soglia steroidea si associa a un marcato rischio di riacutizzazioni (14).
In conclusione, il paradigma terapeutico per la LN è in evoluzione verso un approccio di combinazione precoce tra terapia standard e terapia innovativa fin dall'esordio della LN, nell'ottica di una strategia T2T. Viceversa, la strategia step-down di riduzione graduale del trattamento (T2U) in pazienti in remissione renale necessita di ulteriori studi rispetto al valore prognostico di dati clinici e istologici ottenibili durante il follow-up.

BIBILIOGRAFIA

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1432-41. doi: 10.1002/art.39594.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2023 Oct 12: ard-2023-224762. doi: 10.1136/ard-2023-224762. Epub ahead of print. PMID: 37827694.
4. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 1314-24. doi: 10.1002/art.41253.
5. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020; 383: 1117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
6. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 202; 397: 2070-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X.
7. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 100-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
8. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15: 30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2.
9. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1338-44. doi: 10.1093/ndt/gfv296.
10. Parodis I, Adamichou C, Aydin S, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. Rheumatology (Oxford). 2020; 59: 3424-34. doi: 10.1093/rheumatology/keaa129.
11. Gatto M, Radice F, Saccon F, et al. Clinical and histological findings at second but not at first kidney biopsy predict end-stage kidney disease in a large multicentric cohort of patients with active lupus nephritis. Lupus Sci Med. 2022; 9 (1): e000689. doi: 10.1136/lupus-2022-000689.
12. Zen M, Fuzzi E, Loredo Martinez M, et al. Immunosuppressive therapy withdrawal after remission achievement in patients with lupus nephritis. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (2): 688-95. doi: 10.1093/rheumatology/keab373.
13. 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.
14. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 1420-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222435.

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: O.M. Epis (Milano), *E. Lubrano* (Campobasso)

- Il ruolo della biopsia: dall'artrite reumatoide alle spondiloartriti
  C. Pitzalis (London - UK, Rozzano - MI)

- Quali artriti sieronegative: similarità e differenze
  S. Bugatti (Pavia)

- Artrite psoriasica: malattia auto-infiammatoria o autoimmunitaria
  R. Scrivo (Roma)

IL RUOLO DELLA BIOPSIA: DALL'ARTRITE REUMATOIDE ALLE SPONDILOARTRITI

IAQUINTA F.S. [1], RIVELLESE F. [1], PITZALIS C. [1,2]

[1]Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London and Barts NIHR BRC & NHS Trust & National Institute for Health and Care Research (NIHR) Barts Biomedical Research Centre (BRC), London, UK; [2]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, and Humanitas Research Hospital, Milan, Italy

INTRODUZIONE

Nelle ultime decadi, le conoscenze acquisite sui meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nella patogenesi dell'Artrite Reumatoide (AR) e delle Spondiloartriti (SpA) hanno permesso lo sviluppo di terapie altamente efficaci. Tuttavia, un'elevata percentuale di pazienti, fino al 30-40%, non risponde ai singoli agenti terapeutici, e il 10-20% fallisce multipli trattamenti (1, 2). Le cause sono multifattoriali, tra cui eventi avversi ai farmaci, comorbidità, non aderenza al trattamento, così come l'eterogeneità della patologia alla base della ben nota eterogeneità clinica. Infatti, gli esatti meccanismi alla base dell'infiammazione a livello individuale non sono chiari e, finora, non sono stati individuati parametri clinici che consentano di predire la risposta al singolo farmaco. Per cui, l'attuale strategia terapeutica dell'AR e SpA è basata su un approccio definito "trial-and-error", piuttosto che su un razionale guidato da specifici pathways molecolari e/o cellulari sottostanti la malattia (3). La diretta analisi del tessuto sinoviale, attraverso biopsia eseguita con metodica minimamente invasiva, ha consentito l'emergere di una caratterizzazione molecolare come strumento per comprendere l'eterogeneità della malattia e ottimizzare l'intervento terapeutico.

LA BIOPSIA SINOVIALE NELLA PRATICA CLINICA

La biopsia sinoviale ha un'indicazione diagnostica in specifiche situazioni (es. infezioni) o per discriminare tra sinoviti infiammatorie e non infiammatorie (es. neoplastiche). A scopi di ricerca è, invece, eseguita con lo scopo di comprendere la patogenesi delle malattie, corroborare una diagnosi precoce e identificare biomarcatori molecolari di progressione e/o risposta al trattamento (4). In tale contesto, l'analisi dei reperti istologici ha consentito un'accurata, seppur parziale, descrizione delle differenze tra l'AR e le SpA. Nell'Artrite Psoriasica (AP), specificatamente, si riscontrano vasi più tortuosi e densi, rispetto a quelli regolari dell'AR, indice di una più rilevante neoangiogenesi (5). Inoltre, sono stati riportati un più alto numero di macrofagi CD163+ (6, 7) neutrofili (8, 9) e mastociti (10). Negli ultimi anni, importanti progressi sono stati compiuti nello sviluppo di tecniche minimamente invasive, in grado di consentire la biopsia sinoviale in maniera sicura e ben tollerata dal paziente, tra cui l'ago-biopsia eco-guidata. Questa tecnica ha permesso di superare i precedenti limiti dell'artroscopia e di accedere facilmente al tessuto sinoviale, anche delle piccole articolazioni, più frequentemente coinvolte in corso di artriti infiammatorie croniche e a diversi stati di malattia (11, 12). Sebbene alcuni limiti siano ancora presenti, si tratta di una tecnica sicura e ben tollerata con rarissimi eventi collaterali (13).

RUOLO DELLA BIOPSIA SINOVIALE NELLO STUDIO DELLA PATOGENESI

Lo studio diretto del tessuto sinoviale ha consentito l'identificazione, nell'AR, di tre diversi, sebbene parzialmente sovrapponibili, pattern istologici definiti "patotipi":

1) "lympho-myeloid" ricco in cellule B, aggregati linfocitari e macrofagi e presente in circa il 40% dei pazienti;
2) "diffuse-myeloid" con una diffusa infiltrazione macrofagica ma poche cellule B (~40% dei pazienti);

3) "pauci-immune" caratterizzato da scarsa infiltrazione di cellule immunitarie (~20% dei pazienti) (14).

Inoltre, in seguito all'analisi trascrittomica, sono state descritte delle "*signatures"* associate ai specifici patotipi (15). Il nostro gruppo ha descritto la presenza dei tre diversi pattern sia in pazienti con artrite avanzata che negli stadi iniziali, prima dell'inizio del trattamento farmacologico, nella più ampia coorte disponibile di pazienti con AR in fase precoce: Pathobiology Early Arthritis Cohort (PEAC) (16). In questa casistica, il patotipo pauci-immune è stato associato ad una meno severa progressione (16) mentre geni correlati a plasmacellule sono stati descritti come predittivi di una progressione radiografica del danno articolare (17). Negli ultimi anni, il progresso nell'analisi a livello della singola cellula (*single-cell analysis*) ha consentito l'identificazione di alcune specifiche sottopopolazioni espanse nella sinovia infiammata (18). Tra le popolazioni cellulari identificate rientrano tre differenti subset di cellule CD4+ CCR7+, FOXP3+, e PDCD1+ CXCR5-ve T helper periferiche (Tph) e CD4+ CCR7+, FOXP3+, e PDCD1+ CXCR5+ T helper follicolari (Tfh) e tre subset di CD8+ con differente espressione di granzimi. Per quanto concerne le cellule B, i cluster individuati includono cellule B naïve, cellule B della memoria, cellule B associate all'autoimmunità e plasmablasti. Tuttavia, non è ancora chiaro come questi differenti subset interagiscano e quale sia il loro ruolo nel mediare la progressione di malattia e, eventualmente, la risposta/resistenza al trattamento. Anche nell'ambito dell'immunità innata, sono state descritte diverse popolazioni di macrofagi, inclusi due subset di cellule MerTK+ associate alla remissione (19) e una popolazione HBEGF+ in grado di indurre una maggiore invasività dei fibroblasti (20). Per la componente stromale, sono state identificate quattro diverse popolazioni di fibroblasti, tra cui THY1^{+} HLA-DRA^{high} nel sublining, che mediano meccanismi pro-infiammatori. Zhang et al. hanno ulteriormente espanso la descrizione dell'infiltrato infiammatorio in diversi stati di attivazione [(21). Questi dati suggeriscono un ruolo importante dell'infiltrato cellulare, nelle sue varie forme, nell'influenzare il tipo di sinovite e, conseguentemente, l'outcome clinico.

RUOLO DELLA BIOPSIA SINOVIALE NELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Le prime indicazioni di una possibile relazione tra i patotipi e la progressione di malattia e/o risposta al trattamento derivano da ricerche condotte su pazienti arruoli nello studio PEAC. In particolare, una significativa riduzione dell'espressione dei geni associati a pathways linfoidi era correlata ad una buona risposta ai csDMARDs (16); tuttavia, un'alta percentuale di questi pazienti classificati come *lympho-myeloid* necessitava di un'escalation alla terapia biologica ai 12 mesi, mentre il 70% dei pazienti con un patotipo pauci-immune non rispondeva alla terapia con anti-TNF (22). Questa mancata risposta agli anti-TNF è stata replicata in una coorte indipendente, ed è stata associata ad un più alto numero di articolazioni dolenti e valori più elevati di dolore misurati tramite VAS, suggerendo un possibile fenotipo iperalgesico in questa popolazione (23). In tale contesto è di vitale importanza disegnare dei trial clinici che consentano di identificare biomarker di risposta al trattamento e, opportunamente, allocare i pazienti al trattamento potenzialmente più efficace. Il primo trial randomizzato multicentrico guidato dalla biopsia sinoviale (R4RA) ha dimostrato che i pazienti con una bassa *signature* molecolare legata alle cellule B, nel tessuto sinoviale, avevano meno probabilità di rispondere al rituximab, rispetto al tocilizumab (24). Un'approfondita caratterizzazione molecolare del trial ha fornito un algoritmo predittivo della risposta ai singoli trattamenti, mentre la refrattarietà ai biologici veniva associata a specifici geni della componente fibroblastica-stromale (25). Più recentemente, un secondo trial basato sulla biopsia sinoviale, in cui i pazienti venivano randomizzati a rituximab, etanercept o tocilizumab (STRAP) ha mostrato che la classificazione dicotomica in alto/basso infiltrato sinoviale di cellule B non prediceva la risposta al trattamento con rituximab, rispetto ai trattamenti alternativi (26). Questi risultati suggeriscono la necessità di spostarsi verso un più ampio approccio basato sui biomarker legati al target farmacologico, tramite l'integrazione di aspetti molecolari e istologici in modelli predittivi di risposta ai singoli farmaci. Per esempio, nella artrite psoriasica, il divergente livello di espressione del target per gli inibitori dell'interleuchina 17 (IL17) e IL23 nella cute rispetto la sinovia spiegano la superiore efficacia di inibitori della IL17 e IL23 sulla componente cutanea rispetto alla componente articolare (27). La strategia di stratificare i pazienti con alti livelli di espressione del target di determinate terapie biologiche è attualmente sotto indagine nella AR in trials randomizzati sostenuti dal Consorzio Europeo 3TR (28). Lo studio 3TR Precis-The-RA,

esempio di tale approccio, userà nuove tecnologie per investigare i profili molecolari sinoviali e allocare specifiche terapie ai pazienti con delle *signature* specifiche per un determinato farmaco. Una via da perseguire è, infatti, l'utilizzo di piattaforme multiomics, come il Nanostring che consente di eseguire un profilo molecolare in meno di 5 giorni, già utilizzato in campo oncologico (29).

CONCLUSIONE

In conclusione, l'analisi del tessuto sinoviale ha contribuito ad espandere le conoscenze sull'AR e le SpA, permettendo una caratterizzazione istologica e molecolare dei pazienti. Tuttavia, molto rimane da fare, soprattutto nel contesto della multiresistenza farmacologica; per cui, l'identificazione di geni e sottopopolazioni cellulari associate alla resistenza può supportare lo sviluppo di nuovi farmaci per questo gruppo di pazienti, permettendo una più precisa scelta del trattamento e una stratificazione dei pazienti, riducendo i costi e prevenendo la tossicità farmacologica. Nella relazione verranno presentati gli aspetti appena descritti e le differenze tra AR e SpA.

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016 Oct 22; 388 (10055): 2023-38.
2. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2021 Aug 12; 7(1): 59.
3. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan; 82 (1): 3-18.
4. Saraiva F. Ultrasound-Guided Synovial Biopsy: A Review. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 632224.
5. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1999 1999/07/01; 42 (7): 1481-4.
6. van de Sande MG, Baeten DL. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. Rheumatology. 2016; 55 (4): 599-606.
7. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. Arthritis Res Ther. 2005; 7 (2): R359.
8. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17+cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis Research & Therapy. 2011;13 (3): R95.
9. Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In Situ Analysis of Interleukin-23- and Interleukin-12-Positive Cells in the Spine of Patients With Ankylosing Spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 2013; 65 (6): 1522-9.
10. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. Arthritis & Rheumatism. 2012; 64 (1): 99-109.
11. Kelly S, Humby F, Filer A, et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2015 Mar; 74 (3): 611-7.
12. Humby F, Romao VC, Manzo A, et al. A Multicenter Retrospective Analysis Evaluating Performance of Synovial Biopsy Techniques in Patients With Inflammatory Arthritis: Arthroscopic Versus Ultrasound-Guided Versus Blind Needle Biopsy. Arthritis Rheumatol. 2018 May; 70 (5): 702-710.
13. Just SA, Humby F, Lindegaard H, et al. Patient-reported outcomes and safety in patients undergoing synovial biopsy: comparison of ultrasound-guided needle biopsy, ultrasound-guided portal and forceps and arthroscopic-guided synovial biopsy techniques in five centres across Europe. RMD Open. 2018; 4 (2): e000799.
14. Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. Current Opinion in Rheumatology. 2013; 25 (3).
15. Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. Curr Opin Rheumatol. 2013 May; 25 (3): 334-44.
16. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2019 Jun; 78 (6): 761-72.

17. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, et al. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes. Cell Rep. 2019 Aug 27; 28 (9): 2455-2470 e5.
18. Zhang F, Wei K, Slowikowski K, et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. Nat Immunol. 2019 Jul; 20 (7): 928-42.
19. Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. Nat Med. 2020 Aug; 26 (8): 1295-306.
20. Kuo D, Ding J, Cohn IS, et al. HBEGF+ macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness. Science Translational Medicine. 2019; 11(491): eaau8587.
21. Zhang F, Jonsson AH, Nathan A, et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes. Nature. 2023; 623 (7987): 616-24.
22. Lliso-Ribera G, Humby F, Lewis M, et al. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). Ann Rheum Dis. 2019 Dec; 78 (12): 1642-52.
23. Nerviani A, Di Cicco M, Mahto A, et al. A Pauci-Immune Synovial Pathotype Predicts Inadequate Response to TNFalpha-Blockade in Rheumatoid Arthritis Patients. Front Immunol. 2020; 11: 845.
24. Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. Lancet. 2021 Jan 23; 397(10271): 305-17.
25. Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. Nat Med. 2022 Jun; 28 (6): 1256-8.
26. Rivellese F, Nerviani A, Giorli G, et al. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naive patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. The Lancet Rheumatology. 2023; 5 (11): e648-59.
27. Alessandra N, Marie-Astrid B, Wang Sin Gina T, et al. IL-23 skin and joint profiling in psoriatic arthritis: novel perspectives in understanding clinical responses to IL-23 inhibitors. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021; 80 (5): 591.
28. 3TR Study - Queen Mary University of London London (UK): Experimental Medicine & Rheumatology Department, Queen Mary University London; [cited 2023 Dec 21]. Available from: https://3tr-ra.whri.qmul.ac.uk/
29. Prosigna: Veracyte, Inc.; [cited 2023 Dec 21]. Available from: https://www.prosigna.com/

QUALI ARTRITI SIERONEGATIVE: SIMILARITÀ E DIFFERENZE

BUGATTI S.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia;
Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Sulla base del continuum fisiopatologico delle malattie immuno-infiammatorie croniche, è possibile distinguere forme prevalentemente autoimmuni, forme prevalentemente autoinfiammatorie, e forme miste (1, 2). Le malattie autoimmuni sono caratterizzate dalla perdita di tolleranza immunitaria, dal riconoscimento di auto-antigeni e dall'attivazione di linfociti T e linfociti B, seguiti dalla produzione di autoanticorpi specifici e dal danno multiorgano causato dalla risposta immunitaria adattativa disregolata. Le malattie autoinfiammatorie, invece, non sono dirette da antigeni specifici e sono caratterizzate da un'infiammazione cronica sistemica in assenza di rottura della tolleranza immunitaria e di generazione di autoanticorpi specifici. Nell'ambito delle artriti, l'artrite reumatoide (AR) è considerata prevalentemente autoimmune, la spondiloartrite assiale in larga quota autoinfiammatoria, e l'artrite psoriasica (AP) mista.

ARTRITE REUMATOIDE AUTOIMMUNE

Il sottotipo meglio caratterizzato di AR, di cui sono in larga misura noti i meccanismi patogenetici, l'andamento clinico, gli outcomes e gli schemi terapeutici più appropriati, è rappresentato dalla variante autoanticorpo-positiva, in cui, cioè, si riconosce positività del fattore reumatoide (FR) e/o degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA). Essa è caratterizzata da una forte componente genetica MHC-I, dall'intervento di fattori ambientali che slatentizzano lo sviluppo di autoimmunità e, dal punto di vista clinico, se non trattata, da una prognosi più aggressiva in termini di danno osteocartilagineo, manifestazioni extra-articolari e mortalità per cause cardiovascolari e polmonari (3, 4). La eziopatogenesi fortemente incentrata sulla disregolazione della risposta immunitaria adattiva è, dal punto di vista terapeutico, sottolineata dall'efficacia clinica di farmaci che agiscono specificatamente sul comparto B linfocitario e sull'attivazione T linfocitaria (5).

ARTRITE PSORIASICA AUTOINFIAMMATORIA

L'AP è classicamente considerata una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata, con una base patogenetica comune che colpisce siti anatomici diversi. I processi patogenetici comuni riflettono meccanismi condivisi, che includono la suscettibilità genetica, l'alterazione della risposta alle sollecitazioni meccaniche, la disbiosi, l'alterata risposta allo stress meccanico, e fattori metabolici (6, 7). Le cellule del sistema immune innato contribuiscono in modo significativo all'AP. I macrofagi, le cellule dendritiche, le innate lymphoid cells, le cellule MAIT e iNKT sono infatti importanti fonti di tumor necrosis factor (TNF), interleuchina (IL)-17 e -23 a livello di cute, entesi e articolazioni. Il milieu citochinico che ne deriva sembra essere piuttosto conservato, come indicato dalla risposta della malattia cutanea e muscolo-scheletrica all'inibizione del TNF, dell'IL-17 e -23.

ARTRITE REUMATOIDE AUTOANTICORPO-NEGATIVA E ARTRITE PSORIASICA SIMIL-REUMATOIDE

Sia l'AR che l'AP si presentano tuttavia con un'eterogeneità fenotipica tale da rendere pressoché impossibile l'applicazione di modelli fisiopatologici fissi.
Circa il 20-30% dei pazienti con AR non presenta positività sierologica né per FR né per ACPA. Tali forme sostanzialmente autoanticorpo-negative riconoscono un minor contributo di fattori genetici, meccanismi fisiopatologici diversi e meno incentrati sulla risposta adattativa B-mediata, e sono caratterizzate da sostanziali differenze cliniche e

prognostiche rispetto alla forma autoanticorpo-positiva, nonché da una diversa risposta alla terapia (8-10).
D'altra parte, l'AP può presentarsi in maniera clinicamente indistinguibile dall'AR, con interessamento poliarticolare e andamento fortemente erosivo, a fronte di un minor impatto di altre manifestazioni non articolari tra cui la psoriasi cutanea e l'entesite (11, 12). Dal punto di vista terapeutico, mentre l'antagonismo di IL-17 e IL-23 ha significativamente modificato la prognosi di alcuni dominii, tra cui quello cutaneo, l'efficacia clinica di diversi meccanismi d'azione, compreso l'antagonismo del TNF, sulla sinovite sembra essere comparabile.
Le differenze che separano l'AR autoanticorpo-negativa dalla sua controparte autoanticorpo-positiva, e la AP poliarticolare dalla variante prevalentemente cutanea, entesitica e oligoarticolare, fanno supporre che le poliartriti autoanticorpo-negative possano essere raggruppate in uno spettro comune indipendentemente dalla diagnosi clinica. Ciò è avvalorato da aspetti condivisi in termini di diagnosi, presentazione clinica e risposta alla terapia.

Diagnosi, diagnosi differenziale e presentazione clinica

La diagnosi di AR in assenza di positività per FR e ACPA può essere complessa, e prevede l'esclusione di altre cause di poliartrite. In una recente revisione sistematica della letteratura, sono state osservate manifestazione di AP in una larga quota di pazienti con AR, soprattutto in quelli con malattia precoce o autoanticorpo-negativa e, solo in alcuni casi, metodiche di imaging quali la risonanza magnetica e l'ecografia apparivano in grado di discriminare le due condizioni (13). In linea con questa osservazione, utilizzando i registri nazionali finlandesi degli istituti di previdenza sociale, l'8-10% dei pazienti con AR autoanticorpo-negativa ha modificato la propria diagnosi in AP nei 15 anni successivi (14). Ne emerge che alcuni pazienti classificati come affetti da AR autoanticorpo-negativa presentino invece una AP in cui le manifestazioni cutanee non sono prevalenti o compaiono successivamente rispetto all'artrite.
D'altra parte, nel 2012, uno studio di coorte retrospettivo su 25.341 pazienti con psoriasi cutanea ha riportato una forte associazione tra psoriasi e AR (odds ratio 3,6) (15). Tale associazione è stata più di recente confermata nella popolazione statunitense, con un'odds ratio di 1,94 (16). Ne emerge che alcuni pazienti classificati come AP possano essere invece affetti da AR e psoriasi concomitante.

Risposta alla terapia

DMARDs convenzionali sintetici

Nell'ambito di analisi post-hoc di trials clinici randomizzati (RCT), studi più datati che arruolavano i pazienti secondo i criteri del 1987 e/o adottavano schemi di metotrexato (MTX) a dosi molto basse, come gli studi BeSt (17) e CARDERA (18), non sono riusciti a dimostrare differenze significative nella risposta al trattamento alla monoterapia iniziale con MTX tra pazienti con AR ACPA-positiva e -negativa. Tuttavia, una strategia di potenziamento con MTX nelle fasi molto precoci dell'AR sembrerebbe migliorare gli outcomes in modo selettivo nei pazienti ACPA-positivi, come dimostrato nei più recenti studi PROMPT (19) e IMPROVED (20). La migliore efficacia del MTX nell'AR autoanticorpo-positiva rispetto alla -negativa è confermato da un'analisi machine learning applicata ai bracci di monoterapia con MTX di alcuni RCT, che conferma l'associazione positiva degli ACPA con la risposta al trattamento (21). Tale profilo di risposta appare analogo nella AP. Nonostante il MTX sia il farmaco ancora anche in questa patologia, l'efficacia clinica e la retention rate appaiono significativamente inferiori rispetto all'AR (22).

DMARDs biologici e targeted sintetici

La minore persistenza in trattamento dei pazienti con AR autoanticorpo-negativi esposti a farmaci interferenti con l'asse T-B linfocitario (rituximab, abatacept) è stato ampiamente dimostrata da sotto-analisi di RCT, studi di coorte e metanalisi (23, 24) ed è coerente con il minor coinvolgimento del ramo adattativo del sistema immunitario in questo sottotipo di malattia. I tassi di risposta ad abatacept, in particolare, appaiono simili a quelli osservati per il dominio articolare dell'AP (25). Lo stato autoanticorpale invece notoriamente non influenza la risposta agli inibitori del TNF (24). Tuttavia, anche con quest'ultima classe di farmaci, sono iniziate a emergere alcune differenze, con studi che hanno dimostrato che la terapia di combinazione con MTX migliora la persistenza in trattamento solo nei pazienti autoanticorpi-positivi (26). Anche in questo caso, il profilo di risposta sembra simile a quello della AP, in cui gli anti-TNF possono essere utilizzati in monoterapia (27). I dati sugli inibitori delle Janus Chinasi (JAKi) sono ancora sporadici, e un'analisi post-hoc di cinque studi di Fase III su

tofacitinib ha suggerito tassi di remissione più bassi e una peggiore funzionalità fisica nei pazienti ACPA-negativi (28). Tuttavia, l'ampio spettro di indicazioni dei JAKi anche nelle malattie autoanticorpo-negative rendono questa classe di farmaci una valida opzione terapeutica in diversi sottotipi di poliartrite.

CONCLUSIONI E AGENDA

L'AR e la AP rappresentano senza dubbio due entità nosologiche distinte dal punto di vista fisiopatologico, clinico e prognostico, soprattutto nelle loro varianti classiche. Esiste tuttavia una 'terra di confine' o 'zona grigia' in cui alcune varianti fenotipiche di malattia possono confondersi e, per certi aspetti, somigliarsi. Sono necessari studi futuri volti a:

– comprendere i meccanismi patogenetici eventualmente condivisi tra AR e AP;
– migliorare la diagnosi differenziale tra AR autoanticorpo-negativa e AP, anche utilizzando metodiche di imaging;
– identificare la strategia di trattamento più corretta, eventualmente utilizzando classi di farmaci non approvate in una delle due condizioni, sulla base del patotipo di malattia piuttosto che della diagnosi clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkö S, Szücs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 585-95.
2. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018; 17: 1115-23.
3. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. Nat Rev Immunol. 2017; 17: 60-75.
4. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18001.
5. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 339.
6. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D, Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. Nat Rev Rheumatol. 2022; 18: 311-25.
7. Najm A, Goodyear CS, McInnes IB, Siebert S. Phenotypic heterogeneity in psoriatic arthritis: towards tissue pathology-based therapy. Nat Rev Rheumatol. 2023; 19: 153-65.
8. De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. The Genetic, Environmental, and Immunopathological Complexity of Autoantibody-Negative Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22: 12386.
9. Bugatti S, De Stefano L, Gandolfo S, Ciccia F, Montecucco C. Autoantibody-negative rheumatoid arthritis: still a challenge for the rheumatologist. Lancet Rheumatol. 2023; doi: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00242-4
10. De Stefano L, D'Onofrio B, Gandolfo S, et al. Seronegative rheumatoid arthritis: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol. 2023; 41: 554-64.
11. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017; 376: 957-70.
12. Scrivo R, D'Angelo S, Carriero A, et al. The Conundrum of Psoriatic Arthritis: a Pathogenetic and Clinical Pattern at the Midpoint of Autoinflammation and Autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 65: 72-85.
13. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of Clinical Manifestations in Rheumatoid Arthritis vs. Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review. Rheumatol Ther. 2022; 9: 331-78.
14. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. Rheumatology (Oxford). 2021; 60: 2391-5.
15. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. J Am Acad Dermatol. 2012; 67: 924-30.
16. Martin A, Thatiparthi A, Liu J, Wu JJ. Association between psoriasis and rheumatoid arthritis in a nationally representative population in the United States. J Am Acad Dermatol. 2022; 86: 1426-7.
17. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 245-8.
18. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid

arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. Arthritis Res Ther. 2014; 16: R13. doi: 10.1186/ar4439.
19. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1424-32. doi: 10.1002/art.22525.
20. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736.
21. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. Arthritis Res Ther. 2022; 24: 162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5.
22. Lindström U, di Giuseppe D, Exarchou S, et al. Methotrexate treatment in early psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: an observational nationwide study. RMD Open. 2023; 9: e002883.
23. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117.
24. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. Rheumatology (Oxford). 2021; 60: 820-8. doi: 10.1093/rheumatology/keaa393.
25. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1550-8.
26. Greenwood M, Shipa M, Yeoh SA, Roussou E, Mukerjee D, Ehrenstein MR. Methotrexate reduces withdrawal rates of TNF inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis but only in patients who are seropositive. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 1516-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217725.
27. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. Rheumatology (Oxford). 2015; 54: 915-26.
28. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. RMD Open. 2019; 5: e000742. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000742.

ARTRITE PSORIASICA: MALATTIA AUTOINFIAMMATORIA O AUTOIMMUNITARIA

MOLTENI E., CASTELLANI C., SCRIVO R.

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica appartenente al gruppo delle spondiloartriti (SpA), caratterizzata da un impegno muscoloscheletrico che si può declinare in forma di sinovite, spondilite, entesite (non mutuamente esclusive) associato a psoriasi (PsO) e altre manifestazioni infiammatorie a carico di intestino e occhi (1). Per sottolineare questa complessità, nel 2006 è stato proposto il concetto di "malattia psoriasica", ad indicare come una peculiare predisposizione genetica possa favorire la comparsa di una risposta infiammatoria in diverse sedi anatomiche (2). La complessità del fenotipo dell'AP rappresenta l'espressione di meccanismi patogenetici altrettanto multiformi, che la pongono al crocevia tra autoinfiammazione e autoimmunità (3, 4).

Le malattie autoinfiammatorie sono determinate da mutazioni di geni che codificano per proteine criticamente coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria, innescando episodi ricorrenti, spontanei e autolimitanti di infiammazione con febbre sostenuti dai mediatori dell'immunità innata (3). La base patogenetica di queste condizioni può essere sintetizzata nella teoria del "danger signal", secondo cui il sistema immunitario non discrimina tra antigeni self e non-self nel momento in cui subentra la necessità di neutralizzare stimoli che vengono avvertiti come segnali di pericolo (5). Le patologie autoimmuni sono caratterizzate dalla perdita della tolleranza immunitaria, il riconoscimento degli antigeni self e l'attivazione dei linfociti T e B con produzione di autoanticorpi specifici e danno tissutale per disregolazione del sistema dell'immunità adattativa (6).

Di seguito riportiamo le evidenze che supportano la definizione del pattern misto autoinfiammatorio/autoimmunitario dell'AP.

AP COME MALATTIA AUTOINFIAMMATORIA

Numerose evidenze supportano il ruolo dell'immunità innata nella patogenesi della AP. In prima istanza, un noto fattore di rischio per l'insorgenza di PsO e AP è il trauma, inteso come una lesione di continuo cutanea, anche come conseguenza di tatuaggi o ferite. L'insorgenza di una lesione psoriasica dopo un trauma fisico è conosciuta come fenomeno di Koebner, mentre il termine fenomeno di Koebner profondo si riferisce alla comparsa di entesite e artrite in seguito ad eventi traumatici (7). Si sviluppa quindi una risposta immunitaria innata che, in individui geneticamente suscettibili, coinvolge i mediatori dell'immunità adattativa, innescando una reazione infiammatoria che si autoalimenta fino a favorire la comparsa del danno strutturale (8). Il concetto di complesso sinovioenteseale (CSE) fornisce le basi anatomiche per il ruolo del trauma nella AP, riconducibile alla vicinanza della fibrocartilagine enteseale con la membrana sinoviale, le guaine tendinee e le fasce (9). Il danno a livello delle entesi è caratterizzato da neoangiogenesi, migrazione delle cellule infiammatorie e tentativo di riparazione tissutale (9). Sono state avanzate tre ipotesi per spiegare come il trauma possa favorire l'insorgenza della malattia. In primo luogo, il trauma potrebbe attivare l'immunità innata nel contesto del CSE come parte del fenomeno di Koebner profondo, risultando nel rilascio di citochine proinfiammatorie responsabili della comparsa della sinovite (7). Una seconda teoria prevede che il trauma possa attivare le terminazioni nervose con rilascio di neuropeptidi come la sostanza P, con conseguente stimolazione della cascata infiammatoria (7). La terza teoria è basata sull'assunto che il danno cronico e un deficit di riparazione nel tessuto prepsoriasico possano determinare il prolungamento del segnale Wingless-

type (Wnt), con attivazione incontrollata del sistema immunitario innato (10). L'attivazione immunitaria post traumatica sembra quindi essere dovuta ad una risposta anomala dell'immunità innata piuttosto che dell'immunità adattativa, almeno all'esordio della malattia (11).
In particolare, IL-23 ed il suo recettore (IL-23R) sono strettamente legati all'entesite e allo sviluppo di AP (12). Questa citochina agisce direttamente sui linfociti residenti nelle entesi IL-23R+CD3+CD4-CD8-, la cui principale popolazione è costituita da cellule T γ/δ (13). Altri studi pongono l'attenzione su differenti mediatori. È stato infatti osservato un aumento dell'espressione di TLR2 e 4 nelle cellule mononucleate del sangue periferico e nei cheratinociti dei pazienti con PsO e AP (14). Il polimorfismo (rs5743708) di TLR2 sembra associato ad un rischio dieci volte più elevato di suscettibilità all'AP (14). Inoltre, nel liquido sinoviale di pazienti con AP è stato riscontrato un ridotto numero di cellule NK e NK-T rispetto al sangue periferico (15). Le caratteristiche del liquido sinoviale sono state analizzate anche in un altro studio, teso ad indagare la presenza dei membri della famiglia di IL-10: è stato riscontrato un aumento dei livelli di IL-20 e 24 nel siero rispetto al liquido sinoviale dei pazienti con AP, dimostrandone un ruolo nelle risposte infiammatorie sistemiche, mentre IL-19 era presente principalmente nel liquido sinoviale, a supporto di un ruolo di questa citochina nella infiammazione articolare (16). Tuttavia, nessuna mutazione dei cluster dei geni di IL-1, quale espressione dell'attivazione dell'inflammasoma tipica delle malattie autoinfiammatorie, è stata associata ad oggi all'AP (17).
Al di là degli aspetti patogenetici, anche alcune caratteristiche cliniche dell'AP inducono ad assimilarla ad una patologia autoinfiammatoria. Innanzitutto, l'esordio può essere improvviso, e, una volta sviluppatasi la malattia, alcuni pazienti presentano attacchi episodici di artrite, mentre in altri la malattia presenta un andamento ricorrente o progressiva e può andare incontro a remissione spontanea (11). A differenza delle patologie autoimmuni che sono in genere più frequenti negli individui di sesso femminile, quelli di sesso maschile sono 2-3 volte più suscettibili alla forma assiale di AP (17). Tra le manifestazioni extra articolari di AP, l'infiammazione intestinale subclinica si riscontra in circa il 60% dei pazienti con SpA, supportando l'ipotesi che possa avere un ruolo patogenetico (18). La disregolazione dell'epitelio intestinale modula l'infiammazione locale e sistemica mediante l'attivazione e l'espansione di popolazioni di cellule innate che popolano la mucosa stessa e che possono migrare in siti extra intestinali (18). In particolare, la disbiosi intestinale può stimolare le cellule Th17 a rilasciare IL-23, inducendo l'attivazione locale di cellule innate che possono migrare in sede articolare, producendo una risposta infiammatoria sinoviale ed enteseale (19). A tal proposito, è interessante rilevare come nei pazienti con AP siano stati dimostrati polimorfismi nell'asse di IL-23 (19).
Infine, diverse patologie autoinfiammatorie caratterizzate da una eccessiva attivazione di IL-1 e/o da infiammazione neutrofila sterile ricordano l'AP perché caratterizzate da un quadro clinico che si esprime con artrite, febbri ricorrenti, acne, idrosadenite suppurativa, pioderma gangrenoso ed elevati livelli degli indici di infiammazione (6, 20). Tra queste condizioni vi è la SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis), in cui sono stati descritti un infiltrato neutrofilo e livelli elevati di citochine pro-infiammatorie, come TNF, IL-1, IL-8, IL-17 e IL-18 nelle lesioni cutanee (20). I pazienti affetti da SAPHO spesso rispondono agli stessi farmaci biotecnologici utilizzati nei pazienti con AP (21, 22).

AP COME MALATTIA AUTOIMMUNE

L'AP possiede un background poligenico. Il rischio di sviluppare la patologia nei fratelli è maggiore di 27 volte rispetto alla popolazione generale (23). L'AP è associata a diversi aplotipi HLA, tra cui B*08, B*27, B*38 (24), a polimorfismi del gene codificante 24 IL-23R e a varianti nell'espressione genica di NF-κB (TNFAIP3 interacting protein 1: TNIP1) (12, 25). Queste associazioni sottolineano il ruolo patogenetico dei linfociti T.
Inoltre, per alcune molecole è stato ipotizzato un ruolo come antigeni capaci di evocare una risposta immunitaria. Oltre agli agenti microbici, LL-37 e la proteina ADAMTSL5 (A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5) possono agire come stimoli self per l'autoimmunità (26, 27). ADAMTSL5, normalmente espressa sulle cellule epiteliali, sui cheratinociti e nel tessuto connettivo, è presentata dall'HLA-C*0602, associato alla PsO, e attiva le cellule Th17 (26). L'IL-17 a sua volta aumenta l'espressione di LL-37 e ADAMTSL5, perpetuando la risposta autoimmune (26, 28). Nel siero di pazienti con AP sono stati riscontrati anticorpi potenzialmente patogenetici contro LL-37 e ADAMTSL5, i cui livelli

erano superiori rispetto a quelli riscontrati nei pazienti con PsO senza AP (29). Ad ulteriore sostegno di un ruolo patogenetico dei linfociti T, vi è l'evidenza che nel liquido sinoviale di pazienti con AP, ma non in quello di pazienti con artrite reumatoide (AR), sono state descritte popolazioni peculiari di cellule T, che esprimono IL-17 e comprendono principalmente cellule T CD8+ che non posseggono marcatori citotossici tradizionali (IL-17+CD4-) (30). Nei pazienti con AP la presenza di queste cellule correla con parametri laboratoristici e clinici di attività di malattia, oltre che con la presenza di erosioni (30).

Per la sua eterogeneità clinica con coinvolgimento multiorgano, è stato proposto di considerare l'AP come una sindrome (31). Inoltre, l'AP sine psoriasi con coinvolgimento poliarticolare può essere difficilmente distinguibile dall'AR, condividendo con questa patologia aspetti clinici, istologici e terapeutici (32).

Altri aspetti a supporto della causa autoimmunitaria provengono dai modelli murini, in particolare da quelli di artrite indotta da collagene, che sviluppano sia sinovite che entesite (33). L'induzione dell'infiammazione è strettamente legata a fattori biomeccanici nei siti enteseali (34). Inoltre, il riscontro di strutture ectopiche linfoidi nei tessuti sinoviali dei pazienti con AP supporta la possibilità che antigeni self possano stimolare localmente la formazione di autoanticorpi (35). Infatti, anticorpi contro peptidi normalmente espressi dalla sinovia, dalla cute e dalle entesi, inclusi quelli diretti contro la fibrillina, la desmocollina e la cheratina, sono stati riscontrati nell'85% dei pazienti con AP ma non nei controlli sani (36), sebbene il loro ruolo clinico e patogenetico non sia ancora stato completamente chiarito (37). Infine, nel siero dei pazienti con AP è stata rilevata fino al 17% dei casi la presenza di anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) correlati con il subset poliarticolare, il sesso femminile e un danno strutturale più aggressivo. Sono stati inoltre descritti anticorpi anti-peptidi carbamilati, associati ad un andamento più severo di malattia indipendentemente dalla presenza degli ACPA e alterazioni nella fosforilazione e glicosilazione post-trascrizionale simili a quelle trovate nei pazienti con AR e lupus eritematoso sistemico (38, 39).

CONCLUSIONI

Allo stato attuale non è possibile definire l'AP come patologia prettamente autoinfiammatoria o autoimmunitaria. Infatti, le caratteristiche genetiche, biochimiche e cliniche fanno rientrare l'AP in quella nuova classe di malattie, chiamate MHC-I-patie, caratterizzata dalla compresenza di aspetti autoinfiammatori ed autoimmunitari, in cui rientrano anche la psoriasi e la malattia di Behçet (6, 40).

BIBLIOGRAFIA

1. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17: 406-12.
2. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? J Rheumatol. 2006; 33: 210-12.
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med. 2006; 3: e297.
4. Scrivo R, D'Angelo S, Carriero A, et al. The conundrum of psoriatic arthritis: a pathogenetic and clinical pattern at the midpoint of autoinflammation and autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 65: 72-85.
5. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol. 1994; 12: 991-1045.
6. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkö S, Szücs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 585-95.
7. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. Clin Rheumatol. 2014; 33: 601-8.
8. Lories RJ, de Vlam K. Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity? Curr Rheumatol Rep. 2012; 14: 375-82.
9. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. Adv Exp Med Biol. 2009; 649: 57-70.
10. Tönük Ş, Yorgancıoğlu ZR. Biomechanical factors in psoriatic disease: defective repair exertion as a potential cause. Hypothesis presentation and literature review. ACR Open Rheumatol. 2019; 1: 452-61.
11. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (Suppl. 1): i71-6.
12. Soomro M, Hum R, Barton A, Bowes J. Genetic studies investigating susceptibility to psoriat-

ic arthritis: a narrative review. Clin Ther. 2023; 45: 810-5.
13. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent γ/δ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 2476-86.
14. Oliveira-Toré CF, Moraes AG, Martinez GF, et al. Genetic polymorphisms of toll-like receptors 2 and 9 as susceptibility factors for the development of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. J Immunol Res. 2019; 2019: 1492092.
15. Spadaro A, Scrivo R, Moretti T, et al. Natural killer cells and γ/δ T cells in synovial fluid and in peripheral blood of patients with psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 389-94.
16. Scrivo R, Conigliaro P, Riccieri V, et al. Distribution of interleukin-10 family cytokines in serum and synovial fluid of patients with inflammatory arthritis reveals different contribution to systemic and joint inflammation. Clin Exp Immunol. 2014; 179: 300-8.
17. Generali E, Bose T, Selmi C, Voncken JW, Damoiseaux J. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. Autoimmun Rev. 2018; 17: 935-41.
18. Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Ciccia F. Gut inflammation in spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017; 31: 863-76.
19. Rossini M, Epis OM, Tinazzi I, Grembiale RD, Iagnocco A. Role of the IL-23 pathway in the pathogenesis and treatment of enthesitis in psoriatic arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2020; 20: 787-98.
20. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. Int J Dermatol. 2017; 56: 811-8.
21. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020; 12: 1759720X20912865.
22. Olivieri I, Giasi V, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. The SAPHO syndrome. In: Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A, eds. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea: SpringerVerlag Berlin Heidelberg Springer. 2014; 579-84.
23. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 664-7.
24. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 115.
25. Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 2120-30.
26. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes J, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL-37 are significantly upregulated in active psoriasis and associated with dendritic cells and macrophages. Exp Dermatol. 2017; 26: 1075-82.
27. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54: 102-13.
28. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. Clinic Rev Allergy Immunol. 2018; 55: 379-90.
29. Yuan Y, Qiu J, Lin Z-T, et al. Identifications of novel autoantibodies associated with psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 941-51.
30. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1272-81.
31. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic arthritis, psoriatic disease, or psoriatic syndrome? J Rheumatol. 2019; 46: 1428-30.
32. Lubrano E, Mesina F, Caporali R. Clinical remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36: 900-10.
33. Bai LK, Su YZ, Ning ZD, Zhang CQ, Zhang LY, Zhang GL. Challenges and opportunities in animal models of psoriatic arthritis. Inflamm Res. 2023; 72: 1291-301.
34. Gracey E, Burssens A, Cambré I, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16: 193-207.
35. Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, et al. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 720-6.
36. Dolcino M, Lunardi C, Ottria A, Tinazzi E, Patuzzo G, Puccetti A. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. PLoS One. 2014; 16: e115424.
37. Wirth T, Balandraud N, Boyer L, Lafforgue P,

Pham T. Biomarkers in psoriatic arthritis: A meta-analysis and systematic review. Front Immunol. 2022; 13: 1054539.
38. Calixto OJ, Meneses-Toro MA, Vera-Parra EC, Bello-Gualtero JM, Romero-Sanchez C, Perdomo SJ. Posttranslational modifications in psoriatic arthritis: a systematic literature review. Autoimmun Rev. 2023; 22: 103393.
39. Chimenti MS, Triggianese P, Nuccetelli M, et al. Autoreactions, autoimmunity and psoriatic arthritis. Autoimmun Rev. 2015; 14: 1142-6.
40. Kuiper JJ, Prinz JC, Stratikos E, et al. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 887-96.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: F. Ciccia (Napoli)*, P. Moscato* (Salerno)

THE MULTICENTRIC STUDY "DEUS": DEFINING ENTHESITIS ON ULTRASOUND IN SPONDYLOARTHRITIS

A. Di Matteo, G. Smerilli, E. Cipolletta, F. Francioso, F. Salaffi, W. Grassi, E. Filippucci
Jesi, AN

SEMIQUANTITATIVE ASSESSMENT OF SYNOVITIS ON US-GUIDED SYNOVIAL MEMBRANE BIOPSIES IS CONTINGENT TO DISEASE PHASE AND PREDICTIVE OF TREATMENT RESPONSE IN NAÏVE TO TREATMENT PSORIATIC ARTHRITIS

D. Bruno[1], B. Tolusso[2], M. Gessi[2], C. Di Mario[2], L. Petricca[2], M.R. Gigante[2], S. Perniola[2], A. Paglionico[2], V. Varriano[2], D. Somma[3], M. Kurowska - Stolarska[3], E. Gremese[2], S. Alivernini[2]
[1]Verona, [2]Roma, [3]Glasgow - UK

I FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI IN ARTRITE PSORIASICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E INDICAZIONI PER L'UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA BASATE SULL'EVIDENZA E SUL PARERE DI ESPERTI

M. Manara[1], A. Carriero[2], M. Congia[3], C. Galluzzo[5], M. Pandolfi[1], M. Salvato[8], S. Scriffignano[9], A. Cauli[3], S. D'Angelo[2], E. Lubrano[9], R. Ramonda[8], C. Salvarani[5], A. Marchesoni[1]
[1]Milano, [2]Potenza, [3]Cagliari, [5]Reggio Emilia, [8]Padova, [9]Campobasso

CHARACTERIZATION OF SUBCLINICAL PSORIATIC ARTHRITIS

I. Giovannini[1], N. Cabas[1], I. Tinazzi[2], E. Silvagni[3], C.A. Scirè[3], A. Tullio[1], L. Quartuccio[1], S. De Vita[1], A. Zabotti[1]
[1]Udine, [2]Negrar di Valpolicella, VR, [3]Ferrara

THE MULTICENTRIC STUDY "DEUS": DEFINING ENTHESITIS ON ULTRASOUND IN SPONDYLOARTHRITIS

DI MATTEO A., SMERILLI G., CIPOLLETTA E., FRANCIOSO F., SALAFFI F., GRASSI W., FILIPPUCCI E.

Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi

Objectives. To assess the performance of the ultrasound (US) elementary lesions of enthesitis, which were defined by Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) in 2018, and of a recently proposed definition of US 'active' enthesitis, for the diagnosis of spondyloarthritis (SpA) and their clinical relevance in this population.

Methods. This was a multi-centric study (20 rheumatology centres from 11 countries) including consecutive patients with SpA [psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (AS)] and a control group [osteoarthritis (OA) and fibromyalgia (FBM)]. The OMERACT US elementary components indicating 'active inflammation' [hypoechoic area, entheseal thickening and power Doppler (PD) signal at the enthesis] and 'structural damage' (enthesophytes/calcifications and bone erosions) at the enthesis were considered.

'Active' enthesitis was defined as the presence of PD findings plus entheseal thickening and/or hypoechogenicity (or PD alone if higher grade 1).

The patellar insertion of the quadriceps tendon, the patellar and tibial insertion of the patellar tendon, and the calcaneal insertion of the Achilles tendon and plantar fascia were evaluated.

In SpA patients, the associations between the US elementary components of enthesitis and 'active' enthesitis with the relevant clinical/serological variables for the assessment of disease activity/severity was explored.

Results. We included 412 SpA patients (189 PsA, 224 AS) and 282 controls (144 OA, 138 FMB).

All the US elementary lesions were significantly associated with SpA, except for enthesophytes/calcifications (Table I).

In the multivariate analysis, only PD at the enthesis (OR=7.89 CI95% 3.86-17.8, p<0.001) and bone erosions (OR=4.66 CI95% 2.44-9.70, p<0.001) remained significantly associated with a diagnosis of SpA, after adjustment for age and sex (which were different between SpA patients and controls).

When 'active' enthesitis was considered in the

Table I - Prevalence and distribution of the US elementary lesions of enthesitis in patients with SpA (PsA and AS) and controls (FBM and OA).

	Quadriceps			Patellar proximal			Patellar distal			Achilles tendon			Plantar fascia			Overall		
US findings	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**	**SpA** n=413	**F+OA** n=282	**q-value**
Thickening	75 (18.2%)	42 (14.9%)	>0.9	85 (20.6%)	40 (14.2%)	0.2	92 (22.3%)	47 (16.7%)	0.5	121 (29.3%)	39 (13.8%)	<0.001	123 (29.8%)	69 (24.5%)	0.7	236 (57.1%)	127 (45%)	0.012
Hypoechoic areas	113 (27.4%)	56 (19.9%)	0.2	80 (19.4%)	31 (11%)	0.022	94 (22.8%)	41 (14.5%)	0.050	140 (33.9%)	56 (19.9%)	<0.001	102 (24.7%)	44 (15.6%)	0.023	234 (56.6%)	122 (43.3%)	0.004
PD <2 mm	34 (8.2%)	9 (3.2%)	0.047	26 (6.3%)	0 (0%)	<0.001	36 (8.7%)	4 (1.4%)	<0.001	56 (13.6%)	2 (0.7%)	<0.001	12 (2.9%)	0 (0%)	0.013	112 (27.1%)	10 (3.5%)	<0.001
Enth/calc	235 (56.9%)	133 (47.2%)	0.081	123 (29.8%)	50 (17.7%)	0.002	118 (28.6%)	61 (21.6%)	0.3	273 (66.1%)	160 (56.7%)	0.087	137 (33.2%)	63 (22.3%)	0.012	341 (82.6%)	211 (74.8%)	0.092
Erosions	23 (5.6%)	4 (1.4%)	0.038	15 (3.6%)	3 (1.1%)	0.3	14 (3.4%)	2 (0.7%)	0.14	64 (15.5%)	2 (0.7%)	<0.001	23 (5.6%)	3 (1.1%)	0.013	103 (24.9%)	11 (3.9%)	<0.001
Active enthesitis	27 (6.5%)	4 (1.4%)	0.009	22 (5.3%)	0 (0%)	<0.001	26 (6.3%)	3 (1.1%)	0.005	48 (11.6%)	1 (0.4%)	<0.001	10 (2.4%)	0 (0%)	0.042	89 (21.6%)	7 (2.5%)	<0.001

Acronyms. **Enth/calc**: enthesophytes/calcifications; **F**: fibromyalgia; **NA**: not appropriate; **OA**: osteoarthritis; **PD**: power Doppler; **SpA**: spondylarthritis; **US**: ultrasound. q-values represent p-values adjusted for multiple comparison.

multivariate analysis (PD signal at the enthesis, entheseal thickening and hypoechoic areas were collapsed and removed due to collinearity) this was significantly associated with SpA (OR 7.17, CI95% 3.20-18.5, p<0.001) as well as bone erosions (OR 4.69, CI95% 2.46-9.70, p<0.001).

Of the US lesions associated with SpA (i.e. PD at the enthesis, bone erosions, and 'active' enthesitis), the following associations with clinical variables were found in the multivariate analysis:

- PD at the enthesis: none.
- Bone erosions: Leeds Enthesitis Index (LEI) (beta=0.31 95%CI 0.02-0.59, p=0.038).
- 'Active enthesitis': bone erosions (OR=3.79 95%CI 2.10-6.91, p<0.001), LEI (beta=0.38, 95%CI 0.04-0.72, p=0.028), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in AS (beta=1.6 95%CI 0.58-2.7, p=0.003), tendency toward significance for C-reactive protein (beta=1.4 95%CI -0.05-2.8, p=0.059) and for Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in AS (beta=0.53 95%CI -0.01-1.1, p=0.054).

Conclusions. PD at the enthesis and bone erosions were the US elementary lesions most associated with SpA. A combination of PD findings and grey scale changes could improve the specificity and clinical relevance of US 'active' enthesitis.

SEMIQUANTITATIVE ASSESSMENT OF SYNOVITIS ON US-GUIDED SYNOVIAL MEMBRANE BIOPSIES IS CONTINGENT TO DISEASE PHASE AND PREDICTIVE OF TREATMENT RESPONSE IN NAÏVE TO TREATMENT PSORIATIC ARTHRITIS

BRUNO D. [1], TOLUSSO B. [2], GESSI M. [3], DI MARIO C. [2], PETRICCA L. [4], GIGANTE M.R. [4], PERNIOLA S. [5], PAGLIONICO A. [5], VARRIANO A. [5], SOMMA D. [6], KUROWSKA - STOLARSKA M. [6], GREMESE E. [2,5,7], ALIVERNINI S. [2,4,7]

[1]University of Verona; [2]Immunology Research Core Facility-Gemelli Science and Technology Park (GSTeP), Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [3]Institute of Pathology-Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Division of Rheumatology-Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [5]Division of Clinical Immunology-Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [6]Research into Inflammatory Arthritis Centre Versus Arthritis (RACE) - University of Glasgow, United Kingdom; [7]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

Introduction/Aim. Ultrasound (US)-guided Synovial Tissue (ST) biopsy serves as a safe procedure for basic and translational research in inflammatory arthritis. The study aims were:

1) to assess the diagnostic value of the Krenn score (KSS) on ST samples obtained from US-guided biopsies in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) across disease trajectories;
2) to develop a multiparametric nomogram enabling treatment response prediction in naïve to treatment PsA.

Materials and methods. 410 PsA who underwent US-guided ST biopsy and were categorized based on their disease phase (Table I). All ST specimens were processed for H&E-based semiquantitative synovitis quantification (KSS), implemented with the determination of lymphocytes and plasmacells presence. Each naive to treatment PsA was treated according to the EULAR recommendations and DAPSA remission rate at 6 months was recorded.

Results. The distribution of KSS was significantly different across the different PsA phases (ANOVA $p<0.001$). Specifically, KSS was significantly higher in b-DMARDs ($p<0.0001$) and c-DMARDs resistant PsA ($p<0.0001$) than remission/LDA PsA patients as well as naive to treatment PsA

Table I

Variable	Naïve to treatment (n=207)	cs-DMARDs IR (n=101)	b-DMARDs IR (n=48)	Remission/LDA (n=54)
Age (years)	56.9 ± 13.3	56.1 ± 9.9	56.7 ± 11.5	59.9 ± 10.9
Gender, female (%)	134 (65.8)	64 (64.2)	27 (55.8)	33 (61.9)
Disease duration PsA (months)	5.2 ± 9.8	10.6 ± 12.5	12.5 ± 14.1	15.4 ± 9.7
Disease duration PsO (years)	16.2 ± 17.6	19.9 ± 14.2	19.1 ± 10.8	26.5 ± 17.3
Smokers, n (%)	31 (13.9)	17 (16.7)	13 (26.5)	13 (23.8)
BMI (kg/m^2)	26.9 ± 4.6	27.5 ± 4.3	29.1 ± 7.4	27.3 ± 4.4
DAPSA score	**19.5 ± 1.9**	**21.4 ± 2.6**	**23.3 ± 3.6**	**9.7 ± 4.1**
DAS28	**2.9 ± 0.4**	**3.1 ± 0.7**	**3.8 ± 1.2**	**1.6 ± 1.2**

(p<0.0001). Considering the whole PsA cohort, KSS directly correlated to DAPSA disease activity (r=0.476, p<0.001). Particularly, naïve PsA achieving LDA/remission within 6 months follow-up, had, before treatment, significantly lower KSS(p<0.001), lower rate of ST plasmacells presence (p<0.001) and shorter symptoms duration (p=0.01) compared to naive PsA not achieving this outcome. Considering clinical PsA domains, ST of naive PsA with concomitant dactylitis and skin disease showed significantly higher KSS (p=0.01 for both) compared to naive PsA without these involvements and were less likely to achieve LDA/remission (p<0.001).

At logistic regression, having a baseline KSS <5 [OR:5.30(95%CI:2.21-12.74) p<0.001], absence of ST plasmacells [OR:3.87(2.11-7.10 95%CI) p<0.001] and not concomitant dactylitis [OR:2.55 (95%CI:1.24-5.25) p=0.01] nor skin involvement [OR:2.06(95%CI:1.17-3.62) p=0.01] were independent factors associated with LDA/remission achievement at 6 months in naive PsA. Finally, a multiparametric nomogram integrating baseline clinical and histological ST characteristics of naïve PsA was developed, enabling to predict up to 75% of probability to achieve DAPSA remission at 6 months.

Conclusion. KSS is contingent to inflammatory burden and included within a treatment response predictive multiparametric nomogram in naïve PsA.

I FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI IN ARTRITE PSORIASICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E INDICAZIONI PER L'UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA BASATE SULL'EVIDENZA E SUL PARERE DI ESPERTI

MANARA M. [1], CARRIERO A. [2], CONGIA M. [3,4], GALLUZZO C. [5,6], PANDOLFI M. [1,7], SALVATO M. [8], SCRIFFIGNANO S. [9], CAULI A. [4], D'ANGELO S. [2], LUBRANO E. [9], RAMONDA R. [8], SALVARANI C. [6], MARCHESONI A. [10]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Potenza; [3]Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari; [4]Università di Cagliari; [5]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [6]Università di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia, [7]Università degli Studi di Milano, [8]Università di Padova; [9]Università degli Studi del Molise, Campobasso; [10]Humanitas San Pio X, Milano

Scopo del lavoro. I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono ampiamente utilizzati nella gestione del dolore e dell'infiammazione in artrite psoriasica (APs), ma non esistono raccomandazioni specifiche e il loro utilizzo è prevalentemente gestito su base empirica. Scopo del lavoro è raccogliere le evidenze relative all'efficacia e alla sicurezza dei FANS in APs e fornire indicazioni per il loro utilizzo.

Materiali e metodi. Un gruppo di lavoro costituito da 13 reumatologi (6 "senior" con comprovata esperienza nella gestione dell'APs e 7 metodologi) si è riunito per identificare i quesiti clinici rilevanti, relativi all'utilizzo dei FANS in APs. Tali quesiti, riformulati secondo la strategia PICOs, hanno guidato la revisione sistematica della letteratura, effettuata sui database Medline ed Embase ed aggiornata al gennaio 2022: per i quesiti di efficacia sono stati inclusi studi controllati (randomizzati e non), per i quesiti clinici di sicurezza anche studi osservazionali. La ricerca è stata limitata agli studi effettuati sui pazienti affetti da APs. Sulla base dei ri-

	Statement	Livello di accordo [mediana (IQR)]
1	Nei pazienti con APs con artrite periferica, sia i FANS tradizionali che i COXIB in monoterapia possono essere efficaci per il controllo del dolore.	8 (5.5, 9)
2	Nei pazienti con APs con artrite periferica, sia i FANS tradizionali che i COXIB in monoterapia potrebbero ridurre i segni di infiammazione articolare.	8 (7.5, 9)
3	Nei pazienti con APs con artrite periferica, il trattamento con FANS tradizionali o COXIB dovrebbe essere consigliato per brevi periodi di tempo (fino a due settimane).	8 (6.5, 9)
4	Nei pazienti con APs periferica in terapia con cs/bDMARDs, l'aggiunta della terapia con FANS può essere indicata nel breve periodo per il controllo del dolore e ripetuta in caso di flare di malattia.	9 (8, 10)
5	Non ci sono evidenze nei pazienti con APs relativamente all'efficacia del trattamento con FANS per i sintomi e l'infiammazione relativi ad entesite e dattilite; tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica, il trattamento a breve termine con FANS può essere utilizzato per la gestione dei sintomi legati ad entesite e/o dattilite.	8.5 (7, 9)
6	Nei pazienti con entesite e/o dattilite, in mancanza di evidenza dagli studi clinici, non c'è indicazione a un trattamento continuativo con FANS rispetto al trattamento on-demand.	7 (5.5, 8)
7	Non ci sono evidenze nei pazienti con APs relativamente all'efficacia del trattamento con FANS per i sintomi legati all'interessamento assiale; tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica e dei dati nei pazienti con spondiloartrite assiale, il trattamento con FANS può essere utilizzato per la gestione dei sintomi legati al coinvolgimento assiale sia a breve che a lungo termine.	8 (7, 9)
8	Nei pazienti con APs che non rispondono al trattamento con un FANS, può essere considerato un secondo FANS.	8 (6, 8.5)
9	In mancanza di evidenza sulla maggiore efficacia di un FANS rispetto a un altro nei pazienti con APs, la scelta del FANS dovrebbe essere basata sul profilo di sicurezza nel singolo paziente.	8 (7, 9)
10	In pazienti con APs con fattori di rischio cardio-vascolare (inclusa età >65 anni) gli analgesici sarebbero preferibili rispetto ai FANS. In caso di sintomi persistenti, i FANS tradizionali sarebbero da preferire rispetto ai COXIB.	8 (6.5, 9)
11	In pazienti con APs e MRGE, storia di gastro-duodenite o ulcera gastro-duodenale, i COXIB sarebbero da preferire rispetto ai FANS tradizionali; nell'utilizzare i FANS tradizionali può essere raccomandata l'assunzione di un gastroprotettore.	9 (8, 10)
12	In assenza di evidenze dirette nei pazienti con APs di un peggioramento della psoriasi associato al trattamento con FANS, l'utilizzo dei FANS non è generalmente controindicato nei pazienti con interessamento cutaneo.	9 (8, 9.5)

sultati della revisione sistematica il gruppo di lavoro ha formulato delle indicazioni di gestione, che sono state inviate a un gruppo di 30 esperti nell'APs per una votazione del livello di accordo (da 0 a 10, con accordo sostanziale per valori > o =7). Le indicazioni che non hanno raggiunto un livello di accordo sufficiente (almeno 7 in almeno il 70% dei votanti) sono state ridiscusse in una successiva riunione, riformulate e risottoposte a votazione fino al raggiungimento del consenso necessario per l'approvazione.

Risultati. La revisione sistematica della letteratura ha permesso di identificare 5 pubblicazioni corrispondenti ai quesiti di ricerca sull'efficacia e 8 ai quesiti sulla sicurezza. Sulla base dei risultati della revisione e del parere degli esperti, sono state formulate 12 indicazioni per la pratica clinica relative all'utilizzo dei FANS in APs (Tabella). Di queste, 10 hanno raggiunto una percentuale di accordo superiore al 70% alla prima votazione; le 2 rimanenti sono state ridiscusse e sottoposte ad un secondo processo di votazione. Dei 12 statement finali, 8 riguardano l'efficacia dei FANS nei diversi domini di malattia (artrite, entesite/dattilite, coinvolgimento assiale) e 4 la sicurezza del trattamento nella popolazione affetta da APs in generale e in specifiche categorie di pazienti (anziani, con comorbidità cardiovascolari e gastro-intestinali, con coinvolgimento cutaneo).

Conclusioni. Sono state prodotte 12 indicazioni per l'utilizzo dei FANS in APs, in gran parte basate sul parere degli esperti per la scarsità di evidenze emerse dalla revisione sistematica della letteratura in questa popolazione di pazienti. Il processo di revisione esterna da parte di un ampio gruppo di esperti nella gestione dell'APs ne garantisce l'applicabilità. Globalmente, le indicazioni prodotte sottolineano l'efficacia sintomatica dei FANS in APs e l'importanza di una scelta basata sul profilo di sicurezza nel singolo paziente.

CHARACTERIZATION OF SUBCLINICAL PSORIATIC ARTHRITIS

GIOVANNINI I. [1], CABAS N. [1], TINAZZI I. [2], SILVAGNI E. [3], SCIRÈ C.A. [4], TULLIO A. [5], QUARTUCCIO L. [1], DE VITA S. [1], ZABOTTI A. [1]

[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università di Udine; [2]Reumatologia, IRCSS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; [3]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna c/o Università di Ferrara; [4]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [5]Igiene ed Epidemiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) affects up to a third of people with psoriasis and in seventy percent of cases skin and/or nail involvement precedes the onset of PsA. The psoriasis to PsA transition is a concept of great interest, and clinical and imaging features suspicious for progression to PsA are under evaluation to identify patients at higher risk to develop PsA. Subclinical PsA was recently defined by a EULAR Task Force as the presence of musculoskeletal symptoms and/or the presence of a positive imaging suspicious for progression to PsA.
The aim of the study is to analyse the clinical characteristics of subclinical PsA (1) from prospective cohort, exploring the progression from psoriasis to PsA.
Methods. Between January 2017 and December 2022, 226 psoriasis patients attending the Dermatology Department of three Italian Hospital (Udine, Negrar-Verona and Ferrara) were enrolled into the RAPSODI cohort (ultRasonographic risk faActors to develoP pSOriatic arthritis in psoriatic patients with anD without clinIcal arthralgia study). Psoriasis patients were divided in psoriasis cases with arthralgia (subclinical PsA) and without arthralgia (PsO). Psoriatic arthralgia was defined as recent onset (<12 months) of non-inflammatory joint and/

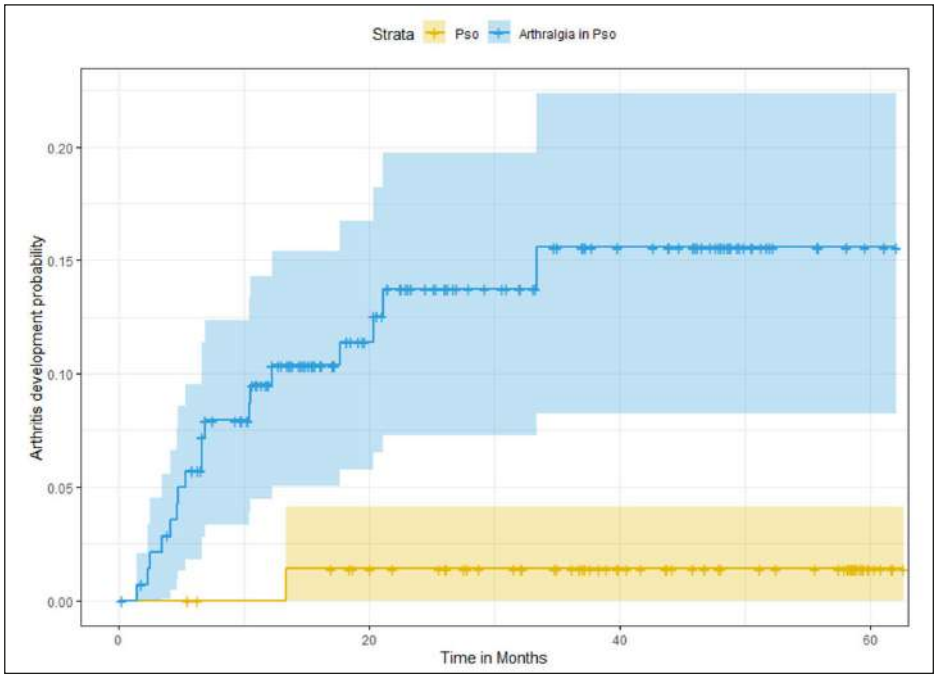


Figure 1
Curve based on Cumulative Incidence Function estimates of the probability of arthritis development.

or entheseal pain, without current or past inflammatory signs/symptoms, and with Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria for a diagnosis of PsA not being fulfilled. Patients were reassessed every 6 months or according to clinical practice to assess PsA development.

Results. Two hundred and fifteen patients were included for this study; 142/215 (66.0%) were subclinical-PsA, while 73/215 (34.0%) were PsO. The mean follow-up of the 215 patients was 35.9 (+16.9) months. During the follow-up, 20/215 patients developed a new clinical of PsA, with an overall mean time for PsA onset of 9.2 (SD +8.5) months. 19/20 cases of PsA development were from the subclinical-PsA cohort. Among the new PsA cases, 3/20 (15%) reported symptoms related to a palindromic rheumatism before PsA onset and 18/20 reported inflammatory symptoms following the onset of arthralgia. Arthralgia increased the hazard rate of arthritis development by 11.6 times (95% CI 1.54-87.19; p-value 0.0172) in our cohort. Probability of arthritis development among subclinical-PsA and PsO is showed in Figure 1.

Conclusion. This study provides relevant information regarding the clinical characterization of subclinical PsA and the importance of a rheumatological follow-up in psoriasis patients even without non specific musculoskeletal symptoms.

REFERENCES

1. Zabotti A, et al. Curr Rheumatol Rep. 2020 May 16; 22 (6): 24.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE (I)

Moderatori: E. Gremese (Roma), *S. Paolino* (Genova)

SINGLE CAMERA MOTION CAPTURING AS A DIGITAL BIOMARKER FOR DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS USING COMPUTER VISION: THE PROOF-OF-CONCEPT MEFISTO STUDY

V. Venerito[1], T. Manigold[2], M. Capodiferro[1], D. Markham[3], M. Blanchard[3], F. Iannone[1], T. Hügle[3]
[1]Bari, [2]Bern - CH, [3]Lausanne - CH

BODY WEIGHT IS A PRIMARY DETERMINANT OF SYNOVITIS SEVERITY ACROSS THE SPECTRUM OF CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIS: IMPLICATIONS FOR TREATMENT DECISION BASED ON SYNOVIAL HISTOLOGY

F. Frizzera, M. Salvato, I. Guidea, A. Giollo, A. Doria
Padova

DIFFERENZE CLINICHE, ISTOLOGICHE E DI RNA SEQUENCING-BASED GENE SIGNATURE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CON E SENZA DIABETE MELLITO DI TIPO 2: RUOLO DELL'IL-1BETA E DELL'ASSE UBIQUITINA/PROTEASOMA

D. Currado[1], P. Ruscitti[2], F. Rivellese[3], M. Vomero[1], L. Navarini[1], O. Berardicurti[1], P. Cipriani[2], C. Pitzalis[3], R. Giacomelli[1]
[1]Roma, [2]L'Aquila, [3]London - UK

L'IMPATTO DELLE RACCOMANDAZIONI EMA SULL'UTILIZZO REAL-LIFE DEGLI INIBITORI DELLE JANUS KINASI IN ARTRITE REUMATOIDE: L'EXPANDED RISK SCORE IN RA COME STRUMENTO PER QUANTIFICARE IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

G. Cincinelli, M. Ferrito, R. Di Taranto, S. Germinario, F. Orsini, M. Biggioggero, G. Maioli, E.G. Favalli, R. Caporali
Milano

SINGLE CAMERA MOTION CAPTURING AS A DIGITAL BIOMARKER FOR DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS USING COMPUTER VISION: THE PROOF-OF-CONCEPT MEFISTO STUDY

VENERITO V. [1], MANIGOLD T. [2], CAPODIFERRO M. [1], MARKHAM D. [3], BLANCHARD M. [3], IANNONE F. [1], HÜGLE T. [3]

[1]Rheumatology Unit, DiMePRe-J - Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [2]Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Switzerland; [3]Médecin-chef de service, Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Background. Hand motion tracking offers promising possibilities for remotely assessing disease activity in rheumatoid arthritis (RA) patients, enabling telemedicine and improving access to care. One limitation of the current systems for hand motion tracking is the reliance on dedicated camera systems and/or sensors, which may not be readily available in all clinical settings or for remote patient monitoring. Deep learning has the potential to enhance hand motion tracking significantly. By leveraging it in the field of computer vision, it becomes possible to extract valuable information directly from smartphone cameras. This proof-of-concept study aimed to investigate the association between hand motion tracking features obtained through computer vision in smartphone cameras and disease activity in RA patients.

Methods. This proof-of-concept study included patients with classified RA from three European Rheumatology centers. Disease activity was as-

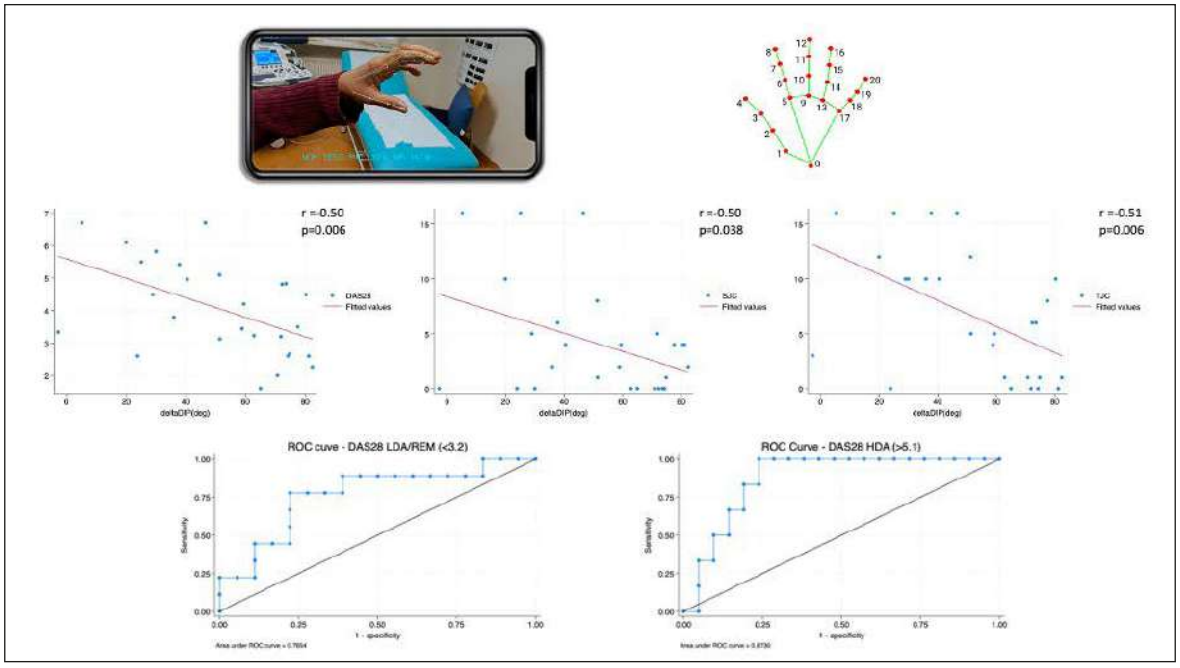


Figure 1

sessed using the Erythrocyte Sedimentation Rate - Disease Activity Score 28 (DAS28), the Swollen Joint Count (SJC), and the Tender Joint Count (TJC). An ad-hoc hand motion analysis app based on the MediaPipe API was developed in a Python 3.9 environment and deployed on Windows 11, enabling computer vision inference of hand motion data. Upon smartphone single camera recording, the algorithm tracked the mean degree change of joint angle on flexion and the mean time to maximal flexion for each joint (Figure 1, upper panels, sample video available here: https://tinyurl.com/4hux35ze). The prediction performance was further analyzed using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve.

Results. We enrolled 28 patients (20/20 female, 71.42%). The mean (±SD) age of the patients was 46.1±8.7. The mean DAS28 for the patients was 4.04±1.44. Among the 28 patients, 9/28 (32.14%) were classified as having low disease activity (LDA) or being in remission, 6/28 (21.42%) had high disease activity (HDA), and the remaining 13 (46.42%) fell within the moderate disease activity range. The flexion of the distal interphalangeal (DIP) joint demonstrated a strong correlation with disease activity measures, including DAS28, SJC, and TJC (p=0.006, r=-0.50; p=0.03, r=-0.50; p = 0.006, r=-0.51, respectively, Figure 1, middle panels). Additionally, DIP flexion was found to be a significant predictor of LDA/remission (OR 1.05, 95% CI 1.01-1.10) and HDA (OR 0.93, 95% CI 0.89-0.99). AUROCs are depicted in Figure 1 (lower panels).

Conclusions. This proof-of-concept study highlights the potential of computer vision technology for remotely assessing disease activity in RA patients. Integrating hand motion tracking into telemedicine platforms could enable rheumatologists to remotely assess disease activity, thereby improving access to care for RA patients, providing also a plethora of digital biomarkers.

BODY WEIGHT IS A PRIMARY DETERMINANT OF SYNOVITIS SEVERITY ACROSS THE SPECTRUM OF CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIS: IMPLICATIONS FOR TREATMENT DECISION BASED ON SYNOVIAL HISTOLOGY

FRIZZERA F., SALVATO M., GUIDEA I., GIOLLO A., DORIA A.

Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera di Padova

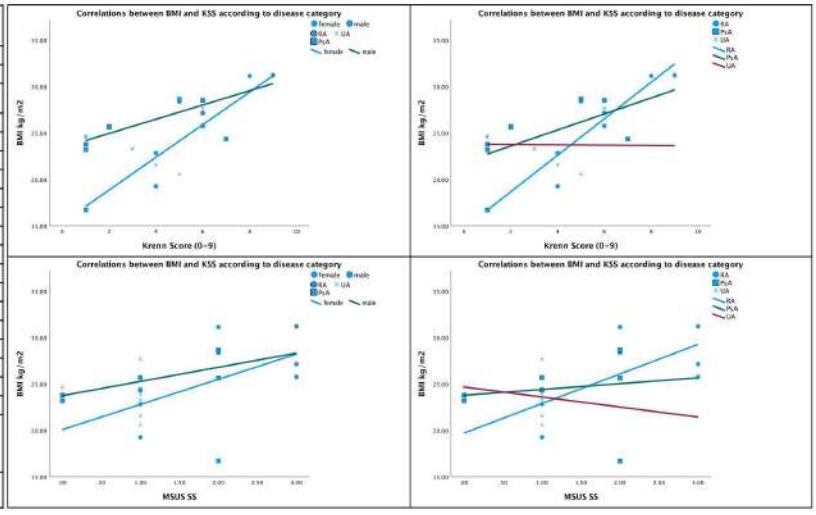
Objectives. To assess the histological features of synovium associated with body mass excess among people presenting with chronic inflammatory arthritis (CIA).

Methods. Twenty-two patients referred for inflammatory arthritis of the knee underwent ultrasound (US)-guided knee biopsy between January and May 2023. The Krenn Synovitis Score (KSS) and the inflammatory infiltrate using CD68, CD138, CD3, CD20, CD34, calreticulin, and Act-ML immunohistochemical analysis were assessed. The primary outcome was body mass index (BMI). We assessed these variables of interest: inflammatory markers (ESR, CRP); medications; patient-reported outcome measures (PROMs), including disability (HAQ) and fatigue (FACIT-F) scales; tender and swollen joint counts. All patients underwent musculoskeletal ultrasound (MSUS) of the knee, and a synovitis score (SS) was calculated according to the EULAR-OMERACT guidelines. Correlations between KSS and variables of interest were assessed by the Pearson correlation coefficient.

Results. We enrolled 22 CIA patients (n=7 with rheumatoid arthritis, n=8 with psoriatic arthritis, n=7 with undifferentiated arthritis). There were eight overweight and two obese patients, twelve had normal BMI. Clinical characteristics, PROMs, joint counts and medications were similar between the two groups; the MSUS SS was significantly higher in overweight/obese patients than in those with normal BMI (Table). A KSS >=5 (high-grade synovitis) was found in 10/22 (45%). A linear rela-

Table. Characteristics according to body weight categories.	Obese/overweight (N=10)	Normal BMI (N=12)	P-value
Age years	63 (57, 70)	55 (45, 62)	ns
Female sex	3 (30)	7 (58)	ns
Symptoms duration, years	3.8 (1.0, 6.3)	4.1 (3.1, 5.1)	ns
TJC 0-66	4 (2, 5)	5 (1, 7)	ns
SJC 0-66	4 (1, 5)	6 (1, 8)	ns
ESR mm/h	42 (30, 47)	49 (42, 54)	ns
CRP mg/l	12 (9, 19)	14 (1, 16)	ns
PtGA 0-100	56 (17, 63)	66 (61, 77)	ns
EMS 0-100	50 (17, 63)	59 (36, 64)	ns
PhGA 0-100	44 (22, 53)	39 (31, 43)	ns
Pt-GH 0-100	53 (50, 66)	49 (32, 52)	ns
HAQ 0-3	0.8 (0.6, 1.6)	1.2 (1.0, 2.1)	ns
FACIT-T 0-52	40 (35, 42)	39 (35, 41)	ns
NSAIDs	2 (25)	4 (80)	ns
Prednisone mg	2.6 (0, 5.6)	2.5 (0, 4.5)	ns
bDMARD	3 (38)	3 (50)	ns
Methotrexate	6 (75)	3 (50)	ns
MSUS score	2 (2, 3)	1 (0, 1)	<0.001
Krenn Score (0-9)	5 (4, 7)	2 (1, 4)	0.006
0-1, no synovitis	0 (0)	6 (50)	0.006
2-4, low-grade	2 (20)	4 (33)	
5-9, high-grade	8 (80)	2 (17)	

Data are reported as median (25th, 75th percentile) or absolute numbers (percentage). Univariable analyses used were the Mann-Whitney (U) test for continuous parameters and the Fischer exact test for nominal variables.



tionship existed between BMI and KSS (r=0.595, 95% CI 0.231, 0.813; p=0.004) and body weight and KSS (r=0.509, 95% CI 0.111, 0.766; p=0.016), which was consistent across subgroups and sexes (Figure). The MSUS SS was linearly correlated with KSS (r=0.617, 95% CI 0.351, 0.828; p=0.002. Obese patients had significantly higher KSS than overweight (MD=4.3, [2.7, 5.8]) and those with normal BMI (MD=5.2, [3.7, 6.8]); ANOVA with Scheffè post-hoc test: p<0.001). Synovium of obese patients expressed significantly more calreticulin, Act-ML, CD138, CD34, CD68, CD20 and CD3.

Conclusion. Body mass was the primary determinant of knee synovitis severity in people presenting with CIA, as determined with MSUS and histologically confirmed. This should be accounted for when making treatment-decision based on MSUS and synovial pathology.

DIFFERENZE CLINICHE, ISTOLOGICHE E DI RNA SEQUENCING-BASED GENE SIGNATURE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CON E SENZA DIABETE MELLITO DI TIPO 2: RUOLO DELL'IL-1BETA E DELL'ASSE UBIQUITINA/PROTEASOMA

CURRADO D. [1], RUSCITTI P. [2], RIVELLESE F. [3], VOMERO M. [1], NAVARINI L. [1], BERARDICURTI O. [1], CIPRIANI P. [2], PITZALIS C. [3], GIACOMELLI R. [1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Roma; [2]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [3]Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Med, Londra, United Kingdom

Scopo del lavoro. È stata recentemente evidenziata una consistente connessione patogenetica e terapeutica tra Artrite Reumatoide (AR) e Diabete mellito di II tipo (DM2T).
In uno studio clinico su pazienti con AR e DM2T comorbido, abbiamo dimostrato che l'inibizione dell'IL-1beta, oltre a migliorare significativamente l'attività della malattia reumatologica, riduce marcatamente i livelli di emoglobina glicata. In accordo con tali premesse, la nostra linea di ricerca si è concentrata sulla valutazione di una possibile differenziale espressione sinoviale dei geni correlati all'asse dell'IL-1beta, e sulla possibile relazione di questi con il sistema ubiquitina-proteasoma.

Tabella I - Percentuale di cellule DAB positive e numero di cellule positive per mm^2 in pazienti affetti da AR con e senza DM2T comorbido.

	AR	AR e DM2T	p
Positive cells %	47.88	29.03	0.01
Positive cells per mm2	4070.9 (2040.4-5960.1)	1621.1 (1028.2-2743.3)	0.01

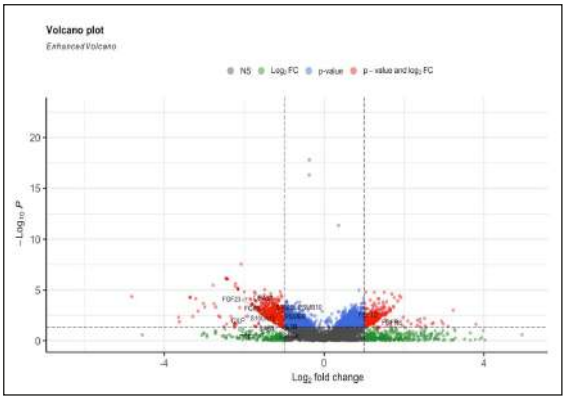


Figura 1 - Volcano Plot: Espressione genica differenziale nella popolazione in esame; AR con e senza DM2T comorbido.

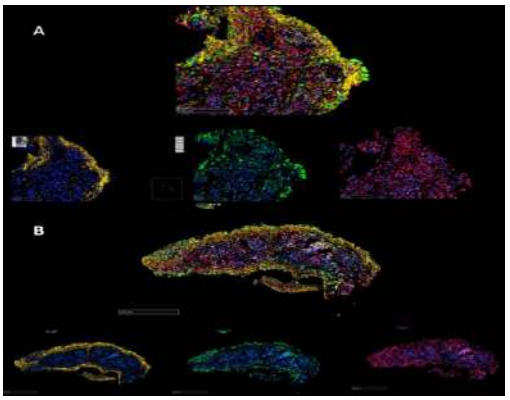


Figura 2 - Immunofluorescenza su tessuto sinoviale. DAPI-blue per i nuclei, giallo CD55 (fibroblasti sinoviali del lining), verde CD68 (macrofagi), rosso ubiquitina.

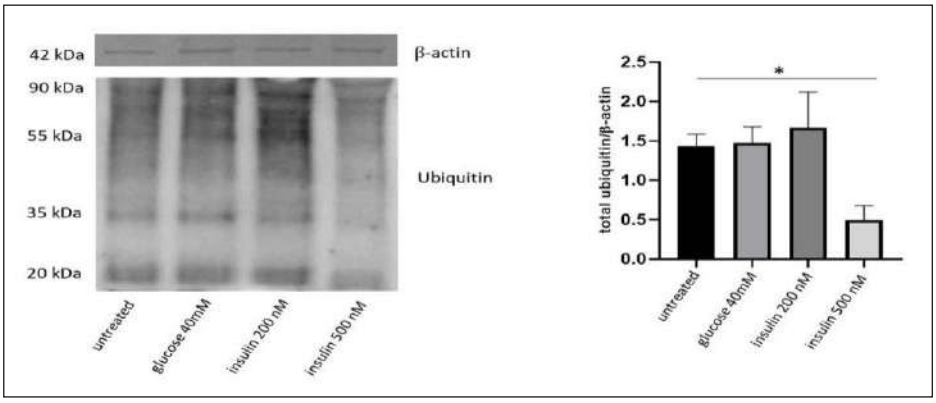


Figura 3
Analisi Western blot dei livelli totali di ubiquitina di RA-FLS trattati con insulina a concentrazioni di 200 e 500 nM e glucosio per 24 ore.

Materiali e metodi. Pazienti con early-AR naïve a trattamento e DM2T comorbido (n=32) sono stati confrontati con pazienti con AR di pari età e sesso senza DM2T (n=32) arruolati nella Pathobiology of Early Arthritis Cohort. Le biopsie di tessuto sinoviale, ottenute sotto guida ecografica, sono state sottoposte a sequenziamento dell'RNA al fine di confrontare i geni della via dell'IL-1beta in pazienti senza e con DM2T. L'espressione sinoviale dell'ubiquitina, la sua quantificazione e co-localizzazione, è stata valutata mediante immunoistochimica/immunofluorescenza. Infine, FLS da pazienti con AR (n=5) sono stati isolati e trattati con insulina umana (200 e 500 nM) e le proteine ubiquitinate sono state valutate mediante Western Blot.

Risultati. Il sequenziamento dell'RNA sinoviale ha mostrato che un terzo dei geni della via IL-1 (41/138) era espresso in maniera significativamente diversa nei pazienti affetti da AR con DM2T rispetto ai pazienti senza diabete comorbido. La sinovia dei pazienti affetti da AR e DM2T era caratterizzata da un'espressione consistentemente ridotta dei geni dell'ubiquitina-proteasoma. Più specificamente, i geni dell'ubiquitina (UBB, UBC e UBA52) erano significativamente più bassi nei pazienti con T2D RA. Inoltre, 22 geni che codificano le subunità del proteasoma erano significativamente inferiori nei pazienti con T2D RA (Figura 1).

L'immunoistochimica ha confermato, da un punto di vista cellulare, una significativa riduzione della percentuale di cellule positive all'ubiquitina nei tessuti sinoviali dei pazienti affetti da AR e diabete (Tabella I). Nonostante la sua diffusa espressione nella sinovia, l'immunofluorescenza ha mostrato che l'ubiquitina si co-localizzata prevalentemente in macrofagi sinoviali e sinoviociti del lyning (Figura 2).

Infine, gli esperimenti in vitro hanno confermato una riduzione delle proteine ubiquitinate in AR-FLS trattati con un'alta concentrazione di insulina (500 nM) (Figura 3).

Conclusioni. Questi risultati possono fornire una spiegazione meccanicistica dei benefici clinici osservati dall'inibizione di IL-1 in pazienti con AR e DM2T, dimostrando come l'iperattivazione dell'IL-1beta possa essere legata ad una riduzione dell'asse ubiquitina-proteasoma nei tessuti sinoviali dei pazienti con AR e DM2T comorbido, con conseguente aumento dei livelli del precursore IL-1beta e la produzione di IL-1 bioattivo.

L'IMPATTO DELLE RACCOMANDAZIONI EMA SULL'UTILIZZO REAL-LIFE DEGLI INIBITORI DELLE JANUS KINASI IN ARTRITE REUMATOIDE: L'EXPANDED RISK SCORE IN RA COME STRUMENTO PER QUANTIFICARE IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

CINCINELLI G. [1,2], FERRITO M. [1,2], DI TARANTO R. [1,2], GERMINARIO S. [1,2], ORSINI F. [1,2], BIGGIOGGERO M. [2], MAIOLI G. [1,2], FAVALLI E.G. [1,2], CAPORALI R.F. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. In seguito ai risultati del trial ORAL Surveillance (ORALSURV), la commissione di sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato limitazioni nell'utilizzo di farmaci JAK inibitori (JAKi) nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), trombosi o neoplasia. Scopo dello studio è quello di valutare l'impatto delle raccomandazioni EMA sull'utilizzo real-life dei JAKi nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e valutare l'utilizzo dell'Expanded Risk Score in RA (ERS-RA) per quantificare il rischio di MACE.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva di pazienti affetti da AR e trattati con JAKi da una coorte monocentrica. I pazienti sono stati classificati come ineleggibili alla terapia con

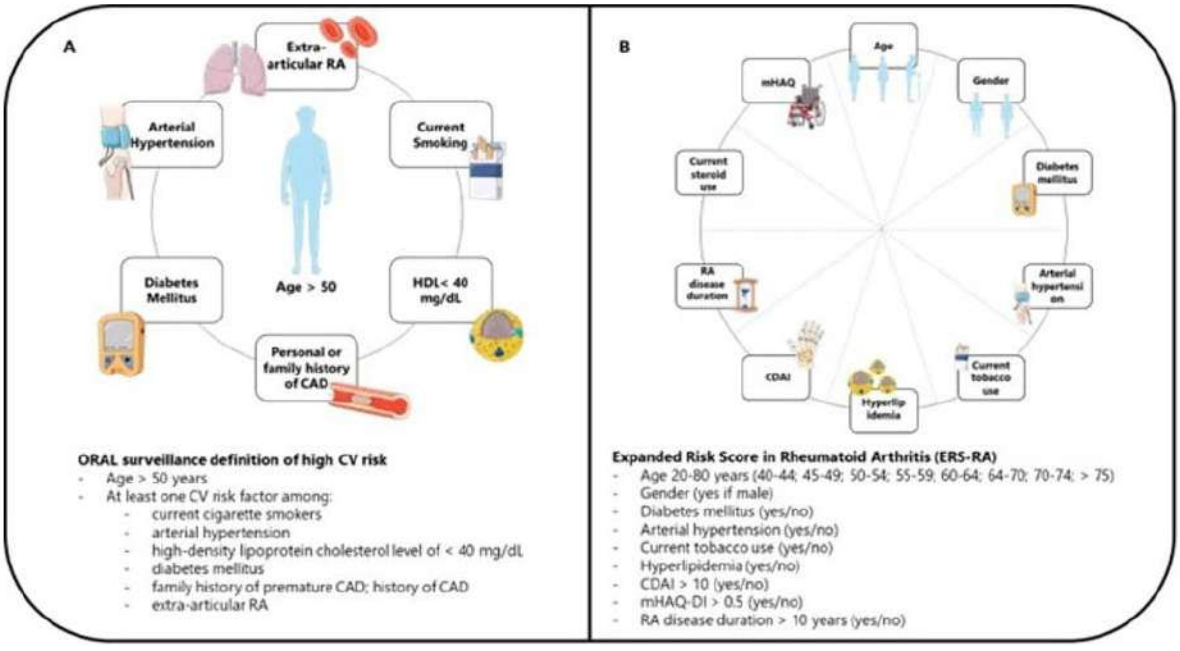


Figura 1 - Criteri di inclusione nel trial ORAL Surveillance (A). Fattori presi in considerazione nell'Expanded Risk Score in RA (B).

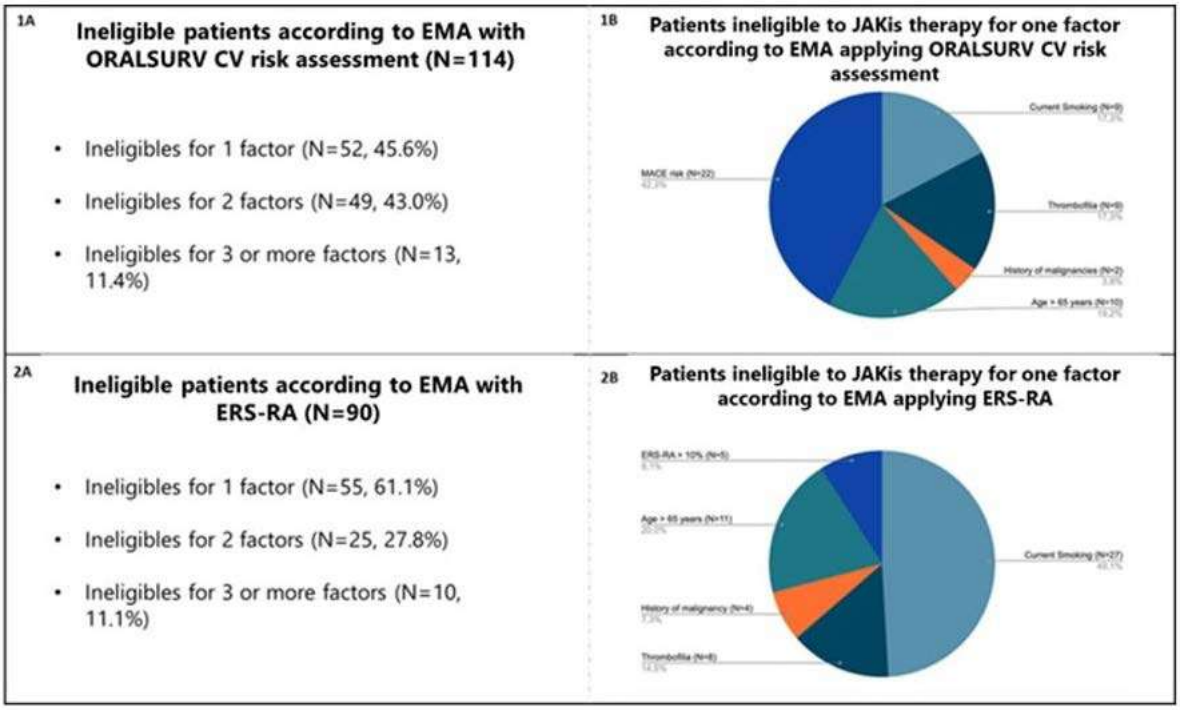


Figura 2 - Fattori che portano all'ineleggibilità e terapia con JAKi secondo i criteri EMA, utilizzando i criteri ORALSURV (1A e 1B) e l'applicazione dell'ERS-RA (2A e 2B) come strumento di valutazione del rischio CV.

JAKi se soddisfacevano i criteri EMA (età>65 anni, storia di neoplasia, aumentato rischio trombotico o di MACE, fumatori). L'aumentato rischio di MACE è stato definito secondo i criteri di inclusione del trial ORALSURV o usando lo score ERS-RA (Figura 1).
Risultati. 194 pazienti sono stati arruolati, di cui 57.9% classificati come ineleggibili secondo la definizione EMA con i criteri ORALSURV. Il fattore più frequente di ineleggibilità era un aumentato rischio di MACE (70.2%), seguito da età>65 anni (34.2%), fumo di sigaretta (30.7%) e aumentato rischio di trombosi (20.2%) o neoplasia (7%). L'utilizzo di ERS-RA ha ridotto la proporzione di pazienti ad aumentato rischio CV al 18.6% (p<0.001 vs ORALSURV), portando il tasso di ineleggibilità a JAKi al 46.4% (Figura 2). Lungo un'esposizione a JAKi di 337 pazienti/anno, sono state osservati 2 casi di trombosi venosa profonda, 1 MACE (stroke non fatale) e 1 caso di neoplasia maligna solida (tutti nei gruppi di pazienti ineleggibili secondo entrambi i criteri).
Conclusioni. L'applicazione rigorosa delle indicazioni EMA nella pratica clinica potrebbe portare all'esclusione dalla terapia con JAKi di una significativa proporzione di pazienti AR. La quantificazione del rischio di MACE con strumenti dedicati quali l'ERS-RA potrebbe aumentare la precisione nella gestione dell'AR.

COMUNICAZIONI ORALI:
MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: E. Bartoloni Bocci (Perugia), *M. Limonta* (Bergamo)

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN SINDROME DI SJÖGREN: PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DI UN FENOTIPO FIBROSANTE PROGRESSIVO (PPF) DEFINITO SECONDO LE NUOVE LINEE GUIDA DELL'ATS

G. La Rocca, F. Ferro, S. Fonzetti, G. Fulvio, I. Navarro, C. Romei, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

RUOLO DELL'ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI NELLA DIAGNOSI E NELLA STRATIFICAZIONE FENOTIPICA DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: ESPERIENZA MONOCENTRICA

G. Fulvio[1], R. Izzetti[1], G. La Rocca[1], S. Fonzetti[1], I. Navarro[1], F. Ferro[1], G. Governato[1], G. Leto[1], E. Marrani[2], V. Donati[1], M. Mosca[1], C. Baldini[1]
[1]Pisa, [2]Firenze

RUOLO DELL'ISTOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: STUDIO OSSERVAZIONALE TRASVERSALE MONOCENTRICO

I. Pace, M. Villa, E. Simoncelli, L. Mastromanno, A. Gattamelata, S. Colafrancesco, R. Priori, F. Conti
Roma

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION SCREENING AND MANAGEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: APPLICATION OF THE DETECT ALGORITHM AND THE ESC/ERS RISK STRATIFICATION MODEL IN A REAL-LIFE SETTING WITH A 5-YEAR FOLLOW-UP

S. Stano, M.G. Anelli, L. Coladonato, M. Lavista, A. Capuano, V. Spedicato, M. Morrone, D. Sabella, F. Iannone, F. Cacciapaglia
Bari

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN SINDROME DI SJÖGREN: PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DI UN FENOTIPO FIBROSANTE PROGRESSIVO (PPF) DEFINITO SECONDO LE NUOVE LINEE GUIDA DELL'ATS

LA ROCCA G. [1], FERRO F. [1], FONZETTI S. [1], FULVIO G. [1], NAVARRO I. [1], ROMEI C. [2], MOSCA M. [1], BALDINI C. [1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
[2]Unità Operativa Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale universitario di Pisa

Scopo del lavoro. Nel 2022 l'American Thoracic Society (ATS) ha introdotto la definizione di fibrosi polmonare progressiva (PPF) per designare un fenotipo di interstiziopatia polmonare (ILD) trasversale a diverse eziologie, con prognosi e tasso di declino funzionale paragonabile a quello della fibrosi polmonare idiopatica (Raghu et al. 2022).
Obiettivi:
1) Descrivere l'outcome dei pazienti con ILD secondaria a Sindrome di Sjögren (SS-ILD).
2) Indagare prevalenza e fattori predittivi dello sviluppo di PPF nei pazienti con SS-ILD.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici, laboratoristici e imaging dei pazienti con SS seguiti presso il nostro centro. La presenza di ILD è stata confermata mediante TC torace ad alta risoluzione. A tutti i pazienti con SS-ILD in follow-up negli ultimi 4 anni con almeno 2 valutazioni clinico-strumentali complete entro 1 anno sono stati applicati i criteri ATS. La PPF è definita in presenza di almeno 2/3 tra: peggioramento dei sintomi, declino significativo della funzione polmonare (FVC >/=5% e/o DLCO >/=10%) e progressione radiologica entro 1 anno.
Abbiamo paragonato le caratteristiche al baseline dei pazienti con PPF e non-PPF. Abbiamo utilizzato il test di Fisher per l'analisi delle variabili categoriche, il t-test o il Mann-Whitney per quelle continue.

Risultati. Su 624 pazienti con SS seguiti presso il nostro centro negli ultimi 4 anni, 54 (8,6%) presentavano SS-ILD, (F:M=48:6), con età media alla diagnosi di 63.9 (±12.6) anni, anti-SSA+ in 45/54 (83,3%), e follow-up medio di 8 (±7) anni. L'ILD era la prima manifestazione della SS in 33/54 (61,1%) casi ed ha seguito la diagnosi di SS in 21/54 (38,8%), con una latenza media di 8.4 (±5.9) anni. 25/54 (46,3%) pazienti presentavano un pattern NSIP, 10/54 (18,5%) UIP, 7/54 (12,9%) LIP, 8/54 (14,8%) NSIP+OP, 2/54 (3,7%) OP, e 2/54 (3,7%) un pattern non classificabile. Per 48 pazienti erano disponibili dati sul follow-up: 15/48 (31,2%) hanno presentato peggioramento dei sintomi respiratori; 15/44 (34%) un declino della FVC (>5%) e/o della DLCO (>10%), mentre 4 pazienti non hanno eseguito i PFT per desaturazione; 3/48 (6,3%) sono deceduti a causa della progressione dell'ILD. Per 19 pazienti erano disponibili valutazioni clinico-strumentali complete ad 1 anno di distanza. 10/19 (52,6%) sono stati classificati come PPF e 9/19 (47,3%) come non-PPF in accordo con i criteri ATS. Il primo gruppo era caratterizzato da età più avanzata alla diagnosi (p=.001) e pattern UIP in 6/10 vs 0/9 casi (p=.06). Il numero di pazienti trattati con terapia immunosoppressiva Standard of Care non differiva tra i due gruppi, mentre nessun paziente è stato trattato con terapia antifibrotica.

Conclusioni. il fenotipo PPF è relativamente comune nei pazienti con SS-ILD ed associato con età avanzata alla diagnosi e pattern radiologico UIP. Queste caratteristiche potrebbero contribuire alla selezione di pazienti candidabili alla terapia antifibrotica.

RUOLO DELL'ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI NELLA DIAGNOSI E NELLA STRATIFICAZIONE FENOTIPICA DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: ESPERIENZA MONOCENTRICA

FULVIO G. [1], IZZETTI R. [2], LA ROCCA G. [1], FONZETTI S. [1], NAVARRO I. [1], FERRO F. [1], GOVERNATO G. [1], LETO G. [1], MARRANI E. [3], DONATI V. [4], MOSCA M. [1], BALDINI C. [1]

[1]University of Pisa, Reumatologia, Pisa; [2]University of Pisa, Odontoiatria, Pisa; [3]University of Florence, Meyer, Firenze; [4]University of Pisa, Anatomia Patologica II, Pisa

Scopo del lavoro. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) è oggi considerata un valido strumento per la diagnosi non invasiva dei pazienti con Sindrome di Sjogren (SS), data l'associazione significativa tra SGUS, focus score (FS) e presenza di anticorpi (AB) anti-Ro/SSA. Recentemente, l'ecografia ad altissima frequenza (UHFUS) ha permesso di analizzare anche l'ecostruttura delle ghiandole labiali (LBS). Scopo del lavoro:

1) Analizzare l'accuratezza diagnostica di UHFUS delle LBS in pazienti con sospetta SS.
2) Esplorare la correlazione tra UHFUS-LBS, FS e la positività degli anti-Ro/SSA.
3) Valutare nei pazienti con diagnosi di SS l'associazione tra UHFUS e impegno d'organo sistemico definito attraverso l'ESSDAI.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale di tipo cross-sectional sono stati inclusi dal 2018 ad oggi pazienti consecutivi con sospetta SS candidati a biopsia delle ghiandole salivari minori (MSGB). Sono stati raccolti dati demografici, clinici, bioumorali e istologici prospetticamente. Due

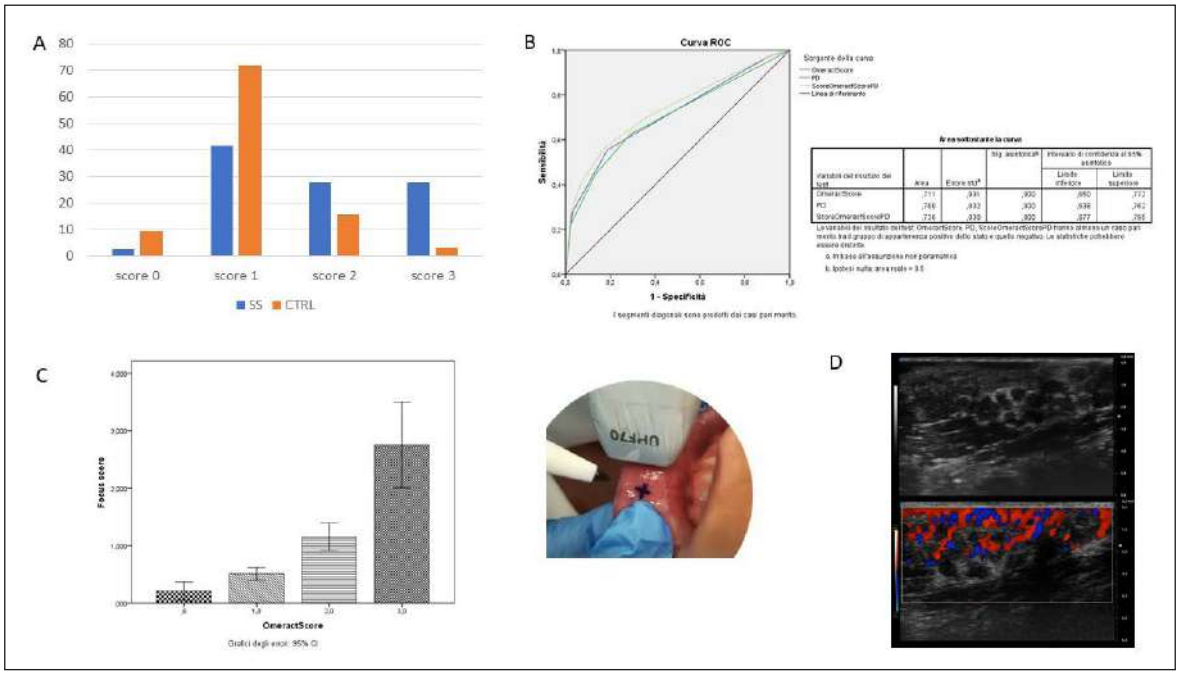


Figura 1

radiologi esperti hanno eseguito l'UHFUS intraorale secondo un protocollo standard in modalità B-mode e Color Doppler mode. L'esame dei compartimenti centrale e laterali del labbro è stati effettuato con una sonda di 70 MHz. La disomogenità ecostrutturale e il Power Doppler (PD) sono stati scorati semiquantitativamente con uno score da 0 (normale) a 3 (marcatamente alterato) analogo allo score OMERACT delle salivari maggiori. L'analisi statistica è stata condotta su SPSS.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 272 pazienti, dei quali il 92,3% donne, con età media (DS): 55(14) anni. La diagnosi di SS è stata confermata in 144/272 (59.2%) dei pazienti. Non sono state osservate differenze nelle caratteristiche demografiche dei pazienti con diagnosi di SS rispetto alla popolazione di controllo in cui la diagnosi è stata esclusa. Lo score OMERACT ed il PD sono risultati essere distribuiti tra i due gruppi in modo significativamente diverso, con gli score 2 e 3 statisticamente più frequenti nei pazienti con SS ($p<0.001$) (Figura 1A). La Figura 1B mostra la curva ROC con le relative aree sotto la curva, che indicano per lo score 2 una sensibilità del 56% e una specificità dell'81% per la diagnosi. La distribuzione del FS è inoltre risultata significativamente diversa nelle diverse categorie dell'OMERACT score con il FS più elevato nei pazienti con score 3 ($p<0.001$) (Fig 1C). Lo score OMERACT 3 è inoltre risultato più frequente nei pazienti con triplice positività anti-Ro52/Ro60/SSB ($p<0.01$). Nei pazienti con SS l'OMERACT score è risultato significativamente correlato all'ESSDAI (r=0.305**), e ai suoi domini: linfonodale (r=0.203**), ghiandolare (r=0,230**), renale (r=0,223*) e biologico (r=0,180*). Nei pazienti con LESA/infiltrato atipico/MALT si è osservato un pattern specifico con aree molto ipoecoiche analogo a quello osservato nelle parotidi (Figura 1D).

Conclusione. UHFUS è una metodica non invasiva sensibile e specifica per la diagnosi SS utile per identificare subset diversi di malattia.

RUOLO DELL'ISTOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: STUDIO OSSERVAZIONALE TRASVERSALE MONOCENTRICO

PACE I. [1], VILLA M. [1], SIMONCELLI E. [1], MASTROMANNO L. [1], GATTAMELATA A. [1], COLAFRANCESCO S. [1], PRIORI R. [1,2], CONTI F. [1]

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Roma;
[2]Saint Camillus International University of Health Science, UniCamillus, Roma

Scopo del lavoro. Nei pazienti con Sindrome di Sjögren (SjS) la biopsia delle ghiandole salivari minori (GSM) è uno strumento diagnostico e prognostico. Ciononostante, vi è ancora variabilità nei parametri istologici considerati e le possibili associazioni cliniche/laboratoristiche sono ancora da chiarire. Scopo dello studio è investigare su una ampia coorte di pazienti con SjS le associazioni tra istologia delle GSM e i dati clinici, clinimetrici e di laboratorio.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti con SjS afferenti presso la Sjögren Clinic dell'Università di Roma Sapienza e sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, aSSA/aSSB/FR, ipergammaglobulinemia, C3/C4, componente monoclonale (CM), domini ESSDAI, f. Raynaud, fibromialgia, tiroidite autoimmune, linfoadenopatie, linfoma. Le biopsie sono state analizzate in ematossilina-eosina (EE) ed immunoistochimica (IC) [anti-CD3, anti-CD20, anti-CD21 e anti-Bcl6 per, ri-

a.

Focus Score	P value	Numero foci	P value	CD21+	P value	Bcl6+	P value	LEL	P value	Fibrosi	P value
Laboratorio		**Laboratorio**		**Laboratorio**		**Laboratorio**		**Laboratorio**		**Laboratorio**	
aSSB	0.021	ANA	0.034	ANA	0.004	ANA	0.002	ANA	0.003	aSSA	0.009
FR	0.002	aSSA	0.011	aSSA	0.0008	aSSA	0.001	aSSA	<0.001	aSSB	0.006
IG	0.016	aSSB	0.021	aSSB	0.0003	aSSB	0.0001	aSSB	<0.001	IG	0.015
CM	0.050	FR	0.0001	FR	0.002	FR	0.003	FR	0.046		
C4 ridotto	0.011	IG	<0.0001	IG	0.0006	IG	0.0001	IG	0.0001		
		CM	0.050	C4 ridotto	0.011	C4 ridotto	0.027	C4 ridotto	0.007		
								C3 ridotto	0.010		
								IpoC	0.030		
								CM	0.017		
Domini ESSDAI		**Domini ESSDAI**		**Domini ESSDAI**		**Domini ESSDAI**		**Domini ESSDAI**		**Domini ESSDAI**	
-	-	Biologico	0.0006	Costituzionale	0.019	Costituzionale	0.028	Costituzionale	0.021	Articolare	0.010
		Ghiandolare	0.022	Biologico	0.019	Biologico	0.012	Biologico	0.005		
				Ematologico	0.039			Ghiandolare	0.004		
								Ematologico	0.012		
Dati clinici		**Dati clinici**		**Dati clinici**		**Dati clinici**		**Dati clinici**		**Dati clinici**	
TA	0.005	TA	0.009	Linfoadenopatie	0.003	Linfoadenopatie	0.022	Linfoadenopatie	0.006	-	
				Fibromialgia	0.035	Fibromialgia	0.025	F. Raynaud	0.005		
Clinimetria		**Clinimetria**		**Clinimetria**		**Clinimetria**		**Clinimetria**		**Clinimetria**	
-		ESSDAI	0.044	ESSDAI	0.010	ESSDAI	0.010	-			

Legenda: aSSA, anticorpi anti Ro/SSA; aSSB, anticorpi anti La/SSB; CM, componente monoclonale; FR, fattore reumatoide; IpoC, ipocomplementemia; IG, ipergammaglobulinemia; TA, tiroidite autoimmune.

b.

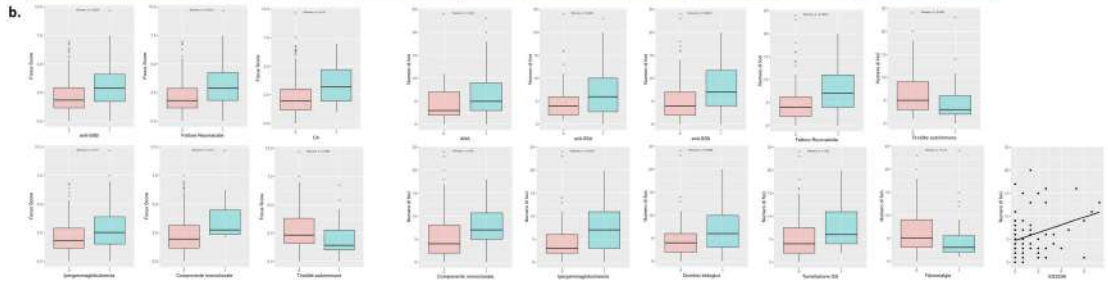


Figura 1

spettivamente, linfociti T, B, cellule follicolari dendritiche e linfociti B follicolari] e sono stati riportati: Focus Score (FS), numero di foci, centri germinativi (CG) [aggregati con dark/light zone (EE), CD21+/Bcl6+ (IC)], lesioni linfoepiteliali (LEL) (linfociti B infiltranti i dotti) e fibrosi.
RISULTATI: Sono stati arruolati 232 pazienti con SjS [età 53.6 anni (±13.6), F=223, M=9]. Le associazioni/correlazioni significative sono riportate in Figura 1.
Valori più elevati di FS e di numero dei foci sono stati riscontrati in pazienti con autoanticorpi, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia, CM e specifici domini ESSDAI (Figura 1a, b). La presenza di CG è risultata più elevata nei pazienti con ANA (CD21=66.9% vs 41.4%, Bcl6=54.4% vs 31.1%), aSSA (CD21=74.2% vs 47.5%; Bcl6=59.9% vs 36.6%), aSSB (CD21=85.7% vs 52.1%; Bcl6=74.3% vs 40.3%), FR (CD21=81.2% vs 50%; Bcl6: 62.5% vs 38.7%), ipergammaglobulinemia (CD21=77.6% vs 48.8%; Bcl6=64.2% vs 36.6%) e C4 ridotto (CD21=88.2% vs 56.3%; Bcl6=72.2% vs 44.9%) (Figura 1a). I CG sono risultati più frequenti nei pazienti con dominio costituzionale e biologico, linfoadenopatie e ESSDAI elevato (Figura 1a). La positività per LEL, è risultata positivamente associata ad autoanticorpi, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia, CM e specifici domini ESSDAI (Figura 1a). La fibrosi è risultata ridotta nei pazienti aSSA+ (9.7%v s 22.5%) e aSSB+ (4% vs 20.8%) (Figura 1a). Tre/232 pazienti hanno sviluppato un MALT; tutti presentavano CG (CD21+/Bcl6+) e LEL in assenza di fibrosi [numero medio di foci 8.3 (5-13), FS medio 3.6 (2.12-4.88)].
Conclusioni. Questa è una delle più grandi casistiche istologiche di pazienti con SjS. Confermiamo l'associazione del FS con la sierologia presente in una malattia più severa e identifichiamo la conta dei foci come ulteriore parametro indicativo di un maggior impegno sistemico. Confermiamo l'associazione dei CG con le caratteristiche sierologiche/cliniche di una malattia più severa e più attiva. Infine, identifichiamo le LEL come ulteriore parametro associato con la severità e documentiamo una relazione inversa tra fibrosi e autoanticorpi, supportando come la negatività per aSSA/aSSB possa identificare un subset di pazienti meno severo e con minor impegno infiammatorio.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION SCREENING AND MANAGEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: APPLICATION OF THE DETECT ALGORITHM AND THE ESC/ERS RISK STRATIFICATION MODEL IN A REAL-LIFE SETTING WITH A 5-YEAR FOLLOW-UP

STANO S., ANELLI M.G., COLADONATO L., LAVISTA M., CAPUANO A., SPEDICATO V., MORRONE M., SABELLA D., IANNONE F., CACCIAPAGLIA F.

U.O.C. Reumatologia, Università di Bari

Objective. Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by vascular impairment and fibrosis of skin and organs. Pulmonary arterial hypertension (PAH) represents the leading cause of poor survival in SSc patients, but early screening and effective treatment strategies may improve prognosis. The aim of this study was to assess the effectiveness of the DETECT algorithm1 and the 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) guidelines2, updated in 20223, for PAH screening and management in SSc patients.

Methods. SSc patients, fulfilling the 2013 ACR/EULAR classification criteria4, with available data for PAH screening by the DETECT algorithm and the 2015 ESC/ERS guidelines were consecutively enrolled from January to June 2017. Patients were then followed-up for 5 years with screening and treatment optimization strategies according to updated ESC/ERS guidelines for PAH. In all patients with at least one screening tool positive the right heart catheterization (RHC) was indicated for PAH diagnosis. Available data were recorded in all subjects at baseline, while statistical analysis was carried-out using SPSS software.

Results. Ninety-two SSc patients (female 90.2%,

Table I - Demographic, clinical and laboratory characteristics of enrolled SSc patients screened with the DETECT algorithm.

Characteristics	SSc patients (92)	DETECT+ (37)	DETECT- (55)	P-value (>0.05)
Disease duration median (years) and IQR (25-75)	84 (48 – 156)	84 (48 – 229)	84 (31 – 146)	.994
Female, n. (%)	83 (90.2)	32 (86.5)	51 (92.7)	.329
Male, n. (%)	9 (9.8)	5 (13.5)	4 (7.3)	.329
Age median (years) and IQR (25-75)	65 (53 – 73)	74 (68 – 77)	54 (44 – 64)	.713
Limited cutaneous (lc)SSc subset, n. %	87 (94.6)	35 (94.6)	52 (94.5)	.992
Diffuse cutaneous (dc)SSc subset, n. %	5 (5.4)	2 (5.4)	3 (5.5)	.992
Interstitial lung disease, n. (%)	59 (64.1)	24 (64.9)	35 (63.6)	.905
ANA positive, n. (%)	92 (100)	37 (100)	55 (100)	na
Anti-topoisomerase I positive, n. (%)	42 (45.6)	14 (37.8)	28 (50.9)	.222
Anti-CENP positive, n. (%)	34 (36.9)	17 (45.9)	17 (30.9)	.146
Therapy with steroids, n. (%)	51 (55.4)	24 (64.9)	27 (49.1)	.139
Therapy with DMARDs, n. (%)	56 (60.9)	19 (51.3)	37 (67.3)	.128

IQR: interquartile range, ANA: anti-nuclear antibodies, anti-CENP: anti-centromere proteins, DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs, SSc: systemic sclerosis

median age 65 years old, median disease duration 84 months) were included. As reported in Table I, patients had mainly a limited cutaneous (lc) involvement (94.6%) and higher prevalence of anti-Topoisomerase I (45.6%) and anti-CENP (36.9%) antibodies. Demographic, clinical and serologic characteristics at baseline were not significantly different among DETECT positive and negative patients. Twenty-five (27.2%) SSc patients underwent RHC and 12 (13%) of them received PAH diagnosis. As screening tool, the DETECT algorithm had higher sensitivity (100% vs 91.7%) but lower specificity (67.9% vs 90.0%) for PAH compared to the 2015 ESC/ERS criteria, that missed two cases of SSc-PAH. Nine (21.4%) SSc patients with negative DETECT at baseline became positive during follow-up, but none of them was diagnosed with PAH. According to available guidelines for SSc-PAH management (risk assessment chart and 4-strata classification model COMPERA 2.0) in 63 patients (68.5%) a treatment adjustment was performed as per individual 1-year mortality risk and a significant association among the intermediate-high or high-risk mortality class and the DETECT algorithm positivity ($p<0.01$) was observed. In our cohort the 5-year survival rate was 82.6% overall and 75% among SSc-PAH patients. The DETECT had a 100% negative predictive value for PAH development and its positivity was significantly correlated with a higher mortality risk ($p<0.01$).

Conclusion. In daily clinical practice, the use of the DETECT algorithm and the risk assessment mortality charts for early diagnosis and appropriate management of SSc-PAH patients proves to be easily applicable and highly effective. Noteworthy, SSc patients with negative DETECT are unlikely to develop PAH, with promising 5-year survival rates.

REFERENCES

1. Coghlan JG, et al. Ann Rheum Dis. 2014.
2. Galiè N, et al. Eur Heart J. 2016.
3. Humbert M, et al. Eur Heart J. 2022.
4. vandenHoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013.

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR 2024 (I)

Moderatori: M. Benucci (Firenze), *G. Bianchi* (Genova)

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS: 5-YEAR EXPERIENCE IN A SHARED CARDIO-RHEUMATOLOGIC CLINIC

A. Capuano, S. Stano, C. Scioscia, M.G. Giannotta, V. Venerito, S. Del Vescovo, G. Roselli, G. Lopalco, C. D'Agostino, F. Iannone, F. Cacciapaglia
Bari

DIFFERENT CLINICAL DEFINITIONS OF SUSTAINED REMISSION REFLECT DISTINCT SYNOVIAL TISSUE INFLAMMATORY COMPOSITIONS RELATED TO DISEASE FLARE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN SUSTAINED REMISSION

S. Perniola[1], B. Tolusso[1], A. Elmesmari[2], M. Gessi[1], C. Di Mario[1], M.R. Gigante[1], L. Petricca[1], D. Bruno[3], D. Somma[2], A. Paglionico[1], V. Varriano[1], L. Bui[1], M.A. D'Agostino[1], E. Gremese[1], M. Kurowska-Stolarska[2], S. Alivernini[1]
[1]Roma, [2]Glasgow - UK, [3]Verona

IN VITRO EVALUATION OF THE JAK/STAT3 PATHWAY FOR UNDERSTANDING DIFFERENCES AMONG INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: CLUES TO EXPLORE POTENTIAL USE OF JAK - INHIBITOR TREATMENT IN INFLAMMATORY IDIOPATHIC MYOSITIS

S. Del Vescovo, M. Fornaro, S. Stano, R. Bizzoca, D. Natuzzi, M.G. Anelli, V. Venerito, M. Capodiferro, G. Lopalco, F. Iannone, F. Cacciapaglia
Bari

IS MACHINE LEARNING USEFUL TO PREDICT FLARE DURING PREGNANCY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS?

G. Cascarano[1], D. Zucchi[1,2], A. Collesei[3], E. Elefante[1], F. Monacci[1], C. Ietto[1], L. Carli[1], S. Gori[1], V. Gelsi[1], C. Tani[1], M. Mosca[1]
[1]Pisa, [2]Siena, [3]Padova

INCIDENT VERSUS PREVALENT INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS IN THE EUSTAR DATABASE: DIFFERENT DISEASE PHENOTYPES AND PROGNOSIS

L. Petelytska[1,2], A. Velauthapillai[3], L. Tofani[4], P. Carreira[5], G. Cuomo[6], E. Hachulla[7], I. Castellví[8], R. Becvar[9], A. Balbir-Gurman[10], P. Airò[11], I. Litinsky[12], L.A. Saketkoo[13], M. Vonk[3], J. De Vries-Bouwstra[4], A.-M. Hoffmann-Vold[1,15], M. Matucci Cerinic[4,16], O. Distler[1], C. Bruni[1,4]
[1]Zurigo - CH, [2]Kyiv - UA, [3]Nijmegen - NL, [4]Firenze, [5]Madrid - ES, [6]Napoli, [7]Lille - FR, [8]Barcelona - ES, [9]Prague - CZ, [10]Heifa - IL, [11]Brescia, [12]Tel Aviv - IL, [13]New Orleans - USA, [14]Leiden - NL, [15]Oslo - NO, [16]Milano

CD68 AND FIBRINOID NECROSIS ARE SYNOVIAL BIOMARKERS OF SEVERITY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND ARE ASSOCIATED WITH A BETTER RESPONSE TO METHOTREXATE: ANALYSIS OF THE UCLOUVAIN BRUSSELS ERA COHORT

F. Natalucci[1], C. Traille[2], E. Sapart[2], C. Van Mullem[2], T. Sokolova[2], L. Meric De Bellefon[2], A. Nzeusseu Toukap[2], C. Galant[2], F. Conti[1], B. Lauwerys[2], P. Durez[2]
[1]Roma, [2]Bruxelles - BE

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS: 5-YEAR EXPERIENCE IN A SHARED CARDIO-RHEUMATOLOGIC CLINIC

CAPUANO A. [1], STANO S. [1], SCIOSCIA C. [1], GIANNOTTA M.G. [1], VENERITO V. [1], DEL VESCOVO S. [1], ROSELLI G. [1], LOPALCO G. [1], D'AGOSTINO C. [2], IANNONE F. [1], CACCIAPAGLIA F. [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Bari; [2]Division of Hospital Cardiology, Cardiothoracic Department, University of Bari

Aim. Pulmonary arterial hypertension (PAH) may complicate systemic sclerosis (SSc) and represents the leading cause of death in such patients. According to recent epidemiological evidence 5-15% of SSc patients may be affected by PAH, with a 50% mortality rate after 3 years from SSc-PAH diagnosis 1. Therefore, our study aimed to identify predictors of SSc-PAH patients' 5-year survival, in a real-life setting.

Methods. SSc patients, fulfilling the 2013 EULAR/ACR classification criteria2 and affected by PAH, confirmed at right heart catheterization (RHC) according to the updated ESC/ERS guidelines for pulmonary hypertension3, were included

Table I

CHARACTERISTICS	DECEASED N. 13	SURVIVORS N.25	P-VALUE (<0.05)
Age at SSc Diagnosis - Years, mean±SD	63.1±10.6	58.4±8.4	0.09
Female, N. (%)	20 (80)	12 (92.3)	0.32
Disease Duration - Years, mean±SD	6.0±2.8	3.6±3.0	**0.01**
Diffuse Cutaneous Involvement, N (%)	4 (30.8)	6 (46.1)	0.32
Age at SSc-Pah Diagnosis - Years, Mean±SD	67.3±8.6	67.8±9.7	0.44
Delta SSc & PAH Diagnosis - Years, Mean±SD	4.9±4.6	8.6±7.2	0.06
Raynaud Phenomenon, N. (%)	20 (80)	10 (76.9)	0.41
Digital Ulcers, N. (%)	9 (36)	5 (38.5)	0.44
Former Smokers, N. (%)	4 (16)	1 (7.7)	0.24
ANA Positive, N. (%)	13 (100)	25 (100)	1.0
ENA Positive, N. (%)	11 (84.6)	22 (88)	0.38
NT-ProBNP - ng/L – Median (95%Ci)	387 (29-6057)	466 (267-1158)	0.28
Gastrointestinal Involvement, N. (%)	4 (30.7)	11 (44)	0.21
Interstitial Lung Disease, N. (%)	11 (84.6)	14 (56)	**0.03**
FVC - % of Predicted, Mean±SD	69.7±19.9	99.4±16.1	**0.001**
FVC<70% of Predicted, N. (%)	4 (30.7)	1 (4)	**0.02**
DLCO - % of Predicted, Mean±SD	38.2±14.4	51.4±20.2	**0.05**
DLCO<60% of Predicted, N. (%)	8 (61.5)	5 (20)	**0.005**
6MWD - m, Mean±SD	208±38	410±60	**0.002**
sPAP at Screening Echo - mmHg, Mean±SD	52±21	47±14	0.22
TAPSE, mm - Mean±SD	20.2±5.2	23.5±10.0	0.18
mPAP - mmHg, Mean±SD	32±11	29±7	0.25
PAWP - mmHg, Mean±SD	13.2±6.8	11.1±4.7	0.24
PVR – Wood Unit, Mean±SD	5.7±0.4	3.2±1.4	**0.001**
PVR >2 Wood Unit, n. (%)	6 (46.1)	5 (20)	**0.04**
WHO Functional Class at Diagnosis, N (%)			
I	1 (7.7)	4 (16)	0.23
II	5 (38.5)	10 (40)	0.46
III	4 (30.8)	10 (40)	0.29
IV	3 (23.1)	1 (4)	**0.03**
4-Variables Risk Stratification at Diagnosis, N. (%)			
Low Risk	3 (23.1)	6 (24)	0.47
Intermediate-Low Risk	5 (38.5)	11 (44)	0.37
Intermediate-High Risk	4 (30.8)	5 (44)	0.22
High Risk	1 (7.7)	3 (12)	0.34

Abbreviations: ANA antinuclear antibodies; ENA extractable nuclear antigens; FVC forced vital capacity; DLCO diffusion lung of carbon monoxide; PVR pulmonary vascular resistance; sPAP systolic pulmonary arterial pressure; PAWP pulmonary arterial wedge pressure; TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion; 6MWD 6-minutes walking distance.

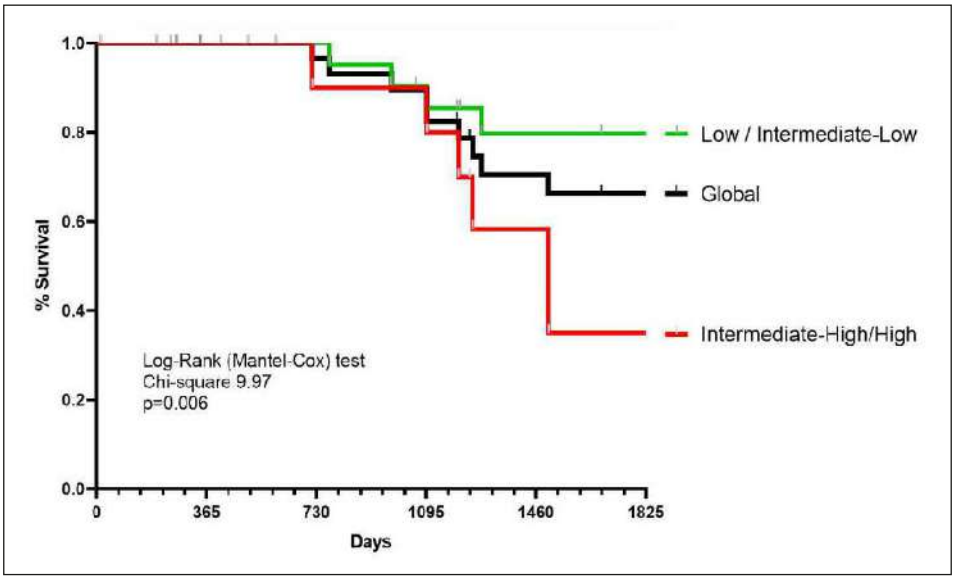


Figure 1

in our cohort. Demographic, clinical, laboratory and instrumental data of SSc-PAH patients, visited until January 2023, were recorded and analyzed using SPSS with appropriate statistical tests. Survival rate of SSc-PAH patients was assessed using the Kaplan-Meier method, while predictors of mortality for SSc-PAH patients were expressed as Odds Ratios (OR).

Results. A total of 410 SSc patients (92% females, 25% diffuse cutaneous involvement) taken in charge at our Scleroderma Unit, with a standard of care of third-level reference Rheumatologic and Pulmonary Hypertension center, have been evaluated. Thirty-eight SSc patients (9.3%) received a diagnosis of PAH after RHC and were included in our study cohort (Table I). Interestingly, 8 (21%) of them would not have been diagnosed with 2015 ESC/ERS PAH criteria but only by the 2022 updated thresholds. SSc-PAH patients with poorer prognoses had a statistically significant longer disease duration ($p<0.01$). After a median follow-up time of 4 years, the 5-year survival rate in our cohort of SSc-PAH patients was 67%, with no deaths occurring within 2 years from PAH diagnosis (Figure 1). A higher WHO functional class at PAH diagnosis (OR 7.2), the concomitant presence of extensive interstitial lung disease (OR 4.3), an FVC<70% (OR 10.7) or DLCO<60% (OR 6.4) and higher pulmonary resistances at RHC (OR 3.4) were statistically significant poor survival predictors. On the contrary, gender, presence of digital ulcers, SSc subset, skin or gastrointestinal involvement, autoantibody profile, echocardiographic parameters, Nt-proBNP level and starting therapeutic strategy in monotherapy or combination, did not statistically impact survival. Noteworthy, all PAH treatments were upgraded during follow-up and after 3 years all SSc patients were at least in combination therapy.

Conclusions. Effective screening and early diagnosis of PAH with a tight clinical monitoring and timely effective therapeutic adjustments positively impact on SSc patients' survival. A compromised functional status (WHO-FC IV), concomitant lung involvement at PAH diagnosis and higher pulmonary vascular resistance at RHC represent the main poor prognostic factors.

REFERENCES

1. Hsu, et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014; 44 (1): 55-62.
2. van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (11): 1747-1755.
3. Humbert M, et al. European Heart Journal. 2022; 43 (38): 3618-731.

DIFFERENT CLINICAL DEFINITIONS OF SUSTAINED REMISSION REFLECT DISTINCT SYNOVIAL TISSUE INFLAMMATORY COMPOSITIONS RELATED TO DISEASE FLARE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN SUSTAINED REMISSION

PERNIOLA S. [1], TOLUSSO B. [2], ELMESMARI A. [3], GESSI M. [4], DI MARIO C. [2], GIGANTE M.R. [5], PETRICCA L. [5], BRUNO D. [6], SOMMA D. [3], PAGLIONICO A. [1], VARRIANO V. [1], BUI L. [4], D'AGOSTINO M.A. [5], GREMESE E. [1], KUROWSKA-STOLARSKA M. [3], ALIVERNINI S. [5]

[1]Division of Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Immunology Research Core Facility, GSTeP, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [3]Research Into Inflammatory Arthritis Centre Versus Arthritis (RACE), University of Glasgow, United Kingdom; [4]Institute of Pathology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [5]Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [6]Department of Medicine, University of Verona

Objective. Patients in sustained disease remission are eligible to treatment tapering or discontinuation. However, this exposes patients to the occurrence of unpredictable disease flare, and to date there are no definitive predictive biomarkers of flare for RA patients in sustained remission. The aim of this study was to assess the impact of clinical classification on synovial tissue (ST) inflammation in sustained remission RA and to identify predictive biomarkers of disease flare.

Methods. 200 RA in sustained clinical (102 RA with DAS<1.6 and 98 RA fulfilling Boolean remission criteria for at least 9 months, respectively) and ultrasound (US) remission under Methotrexate with or without biological-Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) were enrolled and underwent US guided ST biopsy. 373 naive RA were included as comparison group. For each patient, synovitis degree was determined using a H&E-based semiquantitative score and the enrichment of synovial macrophages (CD68), dendritic cells (CD21), B lymphocytes (CD20) and T lymphocytes (CD3) was determined through Immunohistochemistry. After study entry, RA were randomly assigned to tapering/discontinuation (TAP/DISC) group (tapering c- or b-DMARD treatment for 6 months first and discontinuing c- or bDMARD afterwards) or maintaining the same therapeutic scheme (CONT). Each RA was followed every 3 months to assess disease flare rate after treatment modifications for 24 months.

Results. Both DAS- and Boolean-defined remission patients had significantly lower KSS than MTX-naive RA ($p<0.0001$ for both). However, ST in Boolean remission had lower KSS ($p<0.0001$) as well as lower IHC scores of lining CD68pos cells ($p=0.0023$) and sublining CD68pos cells ($p=0.0021$), CD20pos cells ($p=0.0002$) and CD3pos cells ($p<0.0001$) as compared to RA in DAS-defined remission. 73(36.5%) RA experienced a disease flare regardless of the treatment change during 24 months follow-up. Stratifying RA patients in remission based on remission definition and treatment group, DAS-defined remission RA who had a disease flare within at least 6 months follow-up had, at study entry, significantly higher KSS ($p<0.0001$) than RA who maintained a sustained remission, regardless of the treatment change (CONT: $p=0.0027$ and TAP/DISC: $p=0.0011$, respectively). Logistic regression analysis revealed that baseline KSS>2 was an independent predictive factor of disease flare [OR:6.9(95%CI:2.82-16.81), $p<0.0001$] within 24 months follow-up in DAS-defined remission RA. Conversely, RA in Boolean remission did not differ for KSS at study entry in the CONT ($p>0.05$) as well as in the TAP/DISC ($p>0.05$) subgroup in relation to disease flare. However, considering the inflammatory composition of synovial

tissue, RA in Boolean remission who flare showed an enrichment of sublining CD68pos cells (p=0.0063) as well as for B- and T-lymphocytes (p=0.019 and p=0.0073).

Conclusions. Disease relapse is a common event in RA in sustained remission after treatment modification. Different clinical definitions of sustained remission reflect distinct synovial tissue inflammatory compositions related to disease flare after treatment modification.

IN VITRO EVALUATION OF THE JAK/STAT3 PATHWAY FOR UNDERSTANDING DIFFERENCES AMONG INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: CLUES TO EXPLORE POTENTIAL USE OF JAK-INHIBITOR TREATMENT IN INFLAMMATORY IDIOPATHIC MYOSITIS

DEL VESCOVO S., FORNARO M., STANO S., BIZZOCA R., NATUZZI D., ANELLI M.G., VENERITO V., CAPODIFERRO M., LOPALCO G., IANNONE F., CACCIAPAGLIA F.

Unit of Rheumatology, Department of Precision and Regenerative Medicine - Area Jonica (DiMePre-J), University of Bari

Aim. The most activated cytokine pathways in a specific inflammatory rheumatic disease (IRD) have the potential to help target appropriate patient populations for corresponding treatments. Currently, inhibitors of the Janus kinase (JAK)-transducer and activator of transcription signal (STAT) pathway are available, whose efficacy and safety in some IRDs have been demonstrated. Increasing evidence is available on the preferential inhibition of different JAK subunits, but which one is the most relevant in the pathogenesis of different diseases is still debated. The aim of this study was to evaluate the activation of the subunit 3 of the STAT in three different IRDs and to identify the effect of selective JAK subunit inhibition.

Methods. Blood samples from n.5 healthy donors (HD), n. 5 rheumatoid arthritis (RA), n. 7 systemic sclerosis (SSc), and n.5 inflammatory idiopathic myositis (IIM), diagnosed according to specific international classification criteria, with active disease and naïve to corticosteroids and immunosuppressive treatment, were collected. After PMBC separation, the effects of selective JAK -1, -2, -3, and tyrosine kinase-2 (TYK-2) inhibition were assessed by quantification of the pSTAT3 with FACS analysis of CD4pos and CD14pos cells, at steady state and after overnight incubation with IC50 concentrations of selective inhibitors.

Results. As expected patients with IRDs presented significantly higher pSTAT3pos compared to HDs. Indeed, RA and SSc patients had higher pSTAT3 only in CD4pos cells, while IIM patients

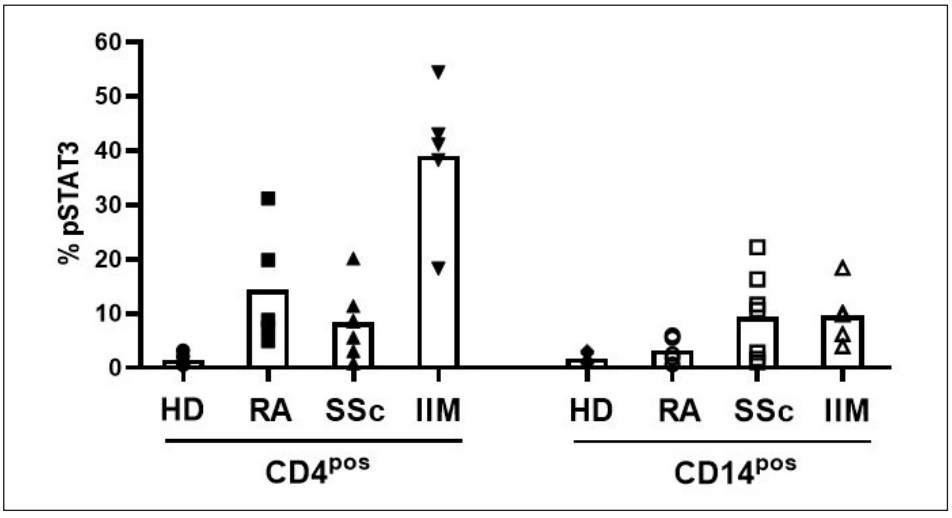


Figure 1
%pSTAT3^{pos} cells in healthy donors (HD) and inflammatory rheumatic diseases (RA: rheumatoid arthritis; SSc: systemic sclerosis; IIM: inflammatory idiopathic myositis).

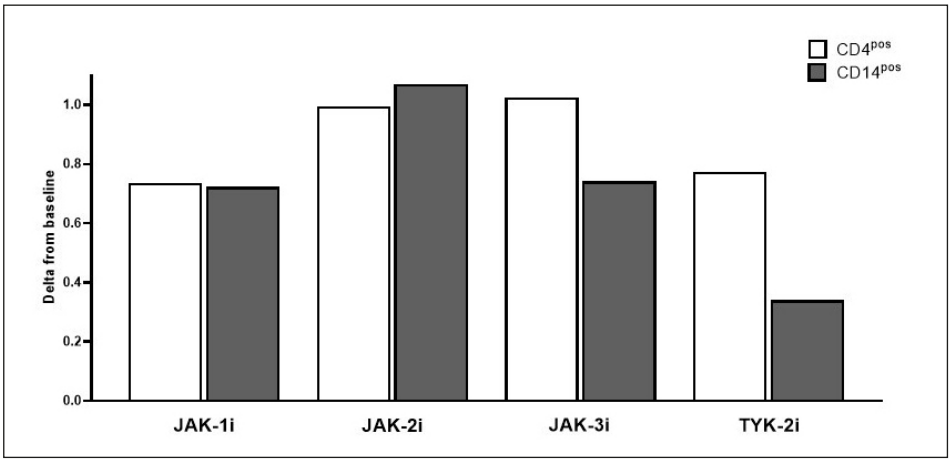


Figure 2
pSTAT3^{pos} cells after selective JAKi in inflammatory idiopathic myositis (IIM) patients.

had higher pSTAT3 both in CD4pos and CD14pos cells, compared to HDs (Figure 1). Of note, IIM patients presented the highest activation of pSTAT3 among the different IRDs. We observed that selective JAK inhibitors had a different impact on pSTAT3 modulation in different IRDs. In RA the JAK-1 inhibition was highly effective on CD4pos-pSTAT3pos cells, while both JAK-1 and JAK-2 inhibitions were largley effective on CD-14pos-pSTAT3pos cells. In IIM patients the JAK-1 and TYK-2 selective inhibition was more effective in CD4pos- pSTAT3pos cells, while a dramatic effect of selective TYK-2 inhibition was detectable in CD14pos-pSTAT3pos cells (Figure 2). In PBMCs from SSc no significant effect of JAK-selective inhibition in CD4pos-pSTAT3pos cells was observed, while in CD14pos -pSTAT3pos cells JAK-2 and -3 selective inhibition demonstrated a mean reduction of about 20% compared to baseline STAT3 activation.

Conclusion. The JAK/STAT3 pathway is significantly and differently activated in distinct IRDs. Particularly IIM patients presented a high activation of pSTAT3 that can be modulated by selective inhibition of JAK1 and TYK2. Our results should be confirmed in more extensive studies and pay the way for a clinical use of selective JAK-inhibitors in SSc and IIMs.

IS MACHINE LEARNING USEFUL TO PREDICT FLARE DURING PREGNANCY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS?

CASCARANO G. [1], ZUCCHI D. [1,2], COLLESEI A. [3,4], ELEFANTE E. [1], MONACCI F. [5], IETTO C. [5], CARLI L. [1], GORI S. [1], GELSI V. [5], TANI C. [1], MOSCA M. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [2]Department of Medical Biotechnologies, University of Siena; [3]Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padua; [4]Familial Cancer Clinics, Veneto Institute of Oncology, IOV-IRCCS, Padua; [5]Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa

Purpose. SLE patients are at risk of disease flare during pregnancy; risk stratification is crucial for personalized treatment and monitoring. Our hypothesis is that a machine learning (ML) approach could improve the flare prediction accuracy, enabling early identification of high-risk pregnancies. In this study, we aimed to build a ML model capable of predicting disease flares based on clinical and serological data obtained early in pregnancy.

Methods. 105 pregnancies in 84 SLE patients were prospectively followed at 4-week intervals during pregnancy and puerperium. At the first visit during pregnancy, demographic and clinical data, treatments as well as disease state at the last visit before pregnancy were gathered. At each visit, disease activity was assessed by means of the SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) and PhGA (Physician Global Assessment). Disease state was defined according to the LLDAS and DORIS definitions. Flares were defined as the emergence or worsening of symptoms requiring therapeutic adjustments or hospitalization. Classical inferential statistics by means of multivariate logistic regression were paralleled by a ML approach to predict the risk of flare based on baseline variables. After missing data imputation and variable filtering, the dataset was subdivided into training and test set, with 70-30% split. A Generalized Linear Model (GLM) with repeated cross-validation was then fitted on the training set, with the aim of predicting the emergence of flares.

Results. 25 flares occurred among the 105 pregnancies examined (26.25%). Patients' demographic and clinical data are shown in Table 1. At univariate analysis, the variables significantly associated with flare were LLDAS without remission at last

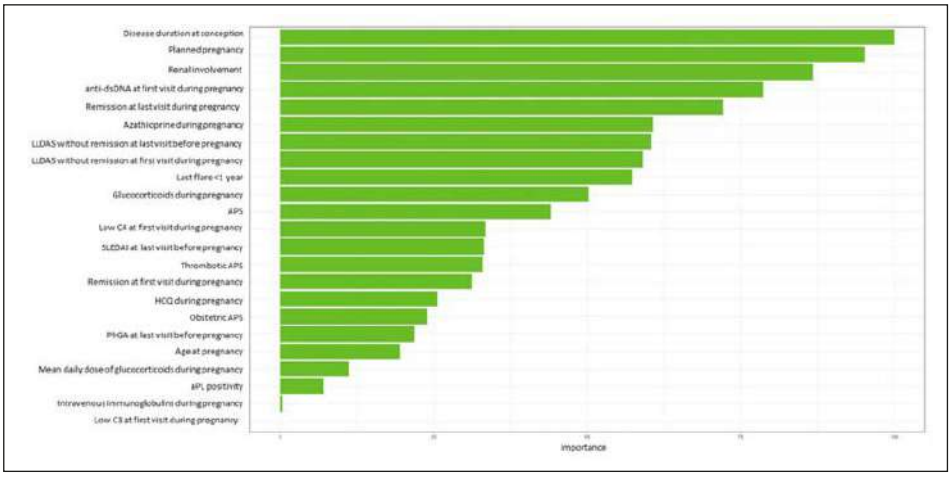


Figure 1

Table I - Characteristics of the cohort.

	Overall	Patients with flare during pregnancy (N=25)	Patients without flare during pregnancy (N=80)	P value
Age at conception (years, mean±SD)	32.5±4.6	31.6±4.7	32.7±4.6	ns
Disease duration at conception (years, mean±SD)	10.1±5.9	6.8±4.0	11.2±6.0	0.001
Planned pregnancy (%)	65 (61.9)	32%	70%	<0.01
Time between last flare and pregnancy (year, mean±SD)	4.6±3.8	3.9±3.1	4.8±4.0	ns
aPL (%)	51 (48.6)	52%	46.8%	ns
APS (%)	13 (12.4)	16%	10.1%	ns
Patient characteristics at last visit before pregnancy				
SLEDAI (mean±SD)	2 ± 2.1	2.6±2.8	1.8±1.7	ns
Remission (%)	74 (70.5)	52.3%	87.5%	<0.01
LLDAS but not remission (%)	13 (12.4)	27.3%	9.7%	0.045
Patient characteristics at first pregnancy visit				
SLEDAI (mean ± DS)	1.8±2.5	3.1±1.5	1.3±3.1	0.003
Remission (%)	84 (80)	56.5%	91%	<0.01
LLDAS but not remission (%)	9 (8.6)	26%	3.8%	<0.01
Physician global assessment (mean±SD)	0.1 ± 0.5	0.34±0.7	0.04±0.2	<0.01
C3 hypocomplementemia (%)	46 (43.8)	66.6%	47.7%	ns
C4 hypocomplementemia (%)	28 (26.7)	47.6%	26.8%	0.07
Anti-dsDNA positivity (%)	22 (20.9)	42.8%	19.1%	0.03

evaluation (p=0.045) and at first visit during pregnancy (p<0.01), shorter disease duration (p<0.01), anti-dsDNA positivity (p=0.03), higher SLEDAI (p=0.02) and higher PGA (p=0.02) at first visit during pregnancy. Remission status at both last (p<0.01) and first visit during pregnancy (p<0.01) and planned pregnancy (p<0.01) were protective. In the multivariate analysis, planned pregnancy and disease duration remained significant (OR 0.84 CI 0.72 to 0.98 p=0.02 and OR 0.18 CI 0.45 to 0.78 p=0.02, respectively). The ML model achieves a high accuracy of 96.3% in predicting the target, unlocking the possibility to enact prevention measures on fragile subjects. Additionally, the model identifies key parameters for patient information collection. The model's optimization gives different weights and statistical importance to each variable (Figure 1), confirming the importance of the two previously recognized predictors, including renal involvement, among others.

Conclusion. The constructed ML model has demonstrated remarkable accuracy in identifying flare occurrences during pregnancy based on baseline data. It is worth noting that both the statistical analysis and the ML model emphasized parameters such as proper pregnancy planning and disease duration at conception as the most influential in predicting the likelihood of a flare during gestation.

INCIDENT VERSUS PREVALENT INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS IN THE EUSTAR DATABASE: DIFFERENT DISEASE PHENOTYPES AND PROGNOSIS

PETELYTSKA L. [1,2], VELAUTHAPILLAI A. [3], TOFANI L. [4], CARREIRA P. [5], CUOMO G. [6], HACHULLA E. [7], CASTELLVÍ I. [8], BECVAR R. [9], BALBIR-GURMAN A. [10], AIRÒ P. [11], LITINSKY I. [12], SAKETKOO L.A. [13], VONK M. [3], DE VRIES-BOUWSTRA J. [4], HOFFMANN-VOLD A.M. [1,15], MATUCCI CERINIC M. [16,17], DISTLER O. [1], BRUNI C. [1,16]

[1]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [2]Bogomolets National Medical University, Dept Internal Medicine #3, Kyiv, Ukraine; [3]Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [4]Department of Statistics, Informatics and Applications, University of Florence; [5]Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Avda. De Córdoba, S/N, 28041, Madrid, Spain; [6]Department of Precision Medicine, Luigi Vanvitelli University of Campania, Napoli; [7]Department of Internal Medicine and Clinical immunology, Huriez Hospital, University of Lille, France; [8]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, Barcelona, Spain; [9]Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology 1st Medical School, Charles University Na Slupi 4, Prague, Czech Republic; [10]Shine Rheumatology Institute, Rambam Health Care Campus, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Heifa, Israel; [11]Spedali Civili di Brescia, Scleroderma UNIT, UOC Reumatologia ed Immunologia Clinica; [12]Centre Tel-Aviv Sourasky. Rheumatology Institute, 6 Weizmann St, Tel Aviv, Israel; [13]Tulane University and Louisiana State University Schools of Medicine/University Medical Center Scleroderma and Sarcoid, New Orleans, USA; [14]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [15]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet,, Oslo, Norway; [16]Dept Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence - University Hospital Careggi, Firenze; [17]San Raffaele Hospital, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UniRAR), Milano

Aim of the study. Although 50% of systemic sclerosis (SSc) patients present interstitial lung disease (ILD) at baseline, new onset of ILD can also occur later in the disease. We aimed to compare the phenotypes and prognostic outcome between incident and prevalent ILD in SSc.

Materials and methods. SSc patients from the EUSTAR database were eligible if classified according to the 2013 ACR/EULAR criteria, with available information for ILD on HRCT at baseline and follow-up visits. Patients with pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization were excluded.

Based on HRCTs, our population was divided in 3 groups: patients with ILD at baseline (ILD prevalent), patients with new onset of ILD during the follow-up (ILD incident) and patients who remained ILD negative (ILD negative). Disease features were compared between these groups.

ILD groups were tested as a predictor of mortality using multivariable Cox regression.

Functional progression of ILD at 12±3 months intervals represented the secondary endpoint. Three different definitions of progression were applied: (A)absolute FVC decline >=5%, (B)absolute FVC decline >=5% or absolute DLCO decline >=10% and (C)relative FVC decline>=10% or 5-9% with relative DLCO decline >=15%. Logistic regression was used to identify independent predictors, comparing prevalent vs incident ILD.

Known predictors of SSc-ILD progression and mortality were chosen as covariates combining literature and expert opinion.

Results. We analyzed 11481 SSc patients, including 5042(44%) ILD prevalent, 1080(9%) ILD incident and 5359(47%) ILD negative patients. In comparison to the prevalent group, the ILD incident group was characterized by a milder functional impairment, higher prevalence of peripheral vascular manifestations, arthritis and smoking ever (Table I).

During median 3.8 years follow-up, 753/10157 deaths were recorded, more frequent in the ILD prevalent (67%) compared to ILD incident (22%) or ILD negative (11%) groups.

In the Cox regression model adjusted for covariates

Table I - Baseline characteristics of SSc patients according to the ILD status.

	ILD prevalent group (n=5042)	ILD incident group (n=1080)	ILD negative group (n=5359)	P value between 3 groups	P value ILD prevalent vs ILD incident
Age, years, mean±SD	57 ± 13	57 ± 14	54 ± 14	**<0.01**	0.39
Sex female, n (%)	4054 (80)	876 (81)	4624 (86)	**<0.01**	0.77
Disease duration, years, mean±SD	9 ± 8	11 ± 8	7 ± 7	**<0.01**	**<0.01**
Caucasian, n (%)	4661 (92)	1012 (94)	5123 (96)	**<0.01**	**<0.01**
Smoking ever, n (%)	660 (17)	303 (28)	558 (10)	**<0.01**	**<0.01**
BMI, mean±SD	25±4	24±4	25±4	0.48	0.79
Diffuse cutaneous SSc, n (%)	2493 (49)	495 (46)	1235 (23)	**<0.01**	0.11
Modified Rodnan Skin score, median (IQR)	9 (0-51)	8 (0-47)	7 (0-50)	**<0.01**	**<0.01**
Digital ulcers ever, n (%)	1552 (31)	519 (48)	811(15)	**<0.01**	**<0.01**
Pitting scars on fingertips, n (%)	1995 (40)	512 (47)	1500 (28)	**<0.01**	**<0.01**
Arthritis ever, n (%)	584 (12)	250 (23)	173 (3)	**<0.01**	**<0.01**
Tendon friction rubs, n (%)	383 (8)	56 (5)	221 (4)	**<0.01**	**0.02**
Muscle weakness, n (%)	832 (17)	136 (13)	601 (11)	**<0.01**	**<0.01**
Esophageal symptoms, n (%)	3302 (65)	693 (64)	3126 (58)	**<0.01**	0.22
Dyspnea NYHA stage≥2, n (%)	2675 (53)	513 (47)	1589 (30)	**<0.01**	**<0.01**
Pericardial effusion, n (%)	285 (6)	53 (5)	152 (3)	**<0.01**	0.32
Diastolic function abnormal, n (%)	1019 (20)	204 (19)	641(12)	**<0.01**	0.31
Left ventricular ejection fraction, %, mean±SD	62±6	62±5	62±5	**<0.01**	0.75
DLCO/SB, % predicted, mean±SD	61±18	65±17	75±17	**<0.01**	**<0.01**
FVC, % predicted, mean±SD	86±21	91±20	99±18	**<0.01**	**<0.01**
Systolic PAP on ECHO, mmHg, mean±SD	31±9	31±8	29±7	**<0.01**	**0.03**
Anti-centromere/ Anti-Topoisomerase I/ Anti-RNA polymerase III/ Anti- Pm/Scl, none of above or other, n (%)	936 (19) / 2689 (53)/ 167 (3) / 103 (2) / 1147 (23)	312 (29)/ 525 (49)/ 29 (3)/ 13 (1)/ 202 (19)	3060 (57)/ 976 (18)/ 220 (4)/ 50 (1)/ 1053 (20)	**<0.01**	**<0.01**
Increased inflammatory markers, n (%)	1230 (23)	210 (19)	667 (12)	**<0.01**	**0.02**
Immunosuppressants ever, n (%)	1436/1890 (76)	432/ 577 (75)	796 (65)	**<0.01**	0.36

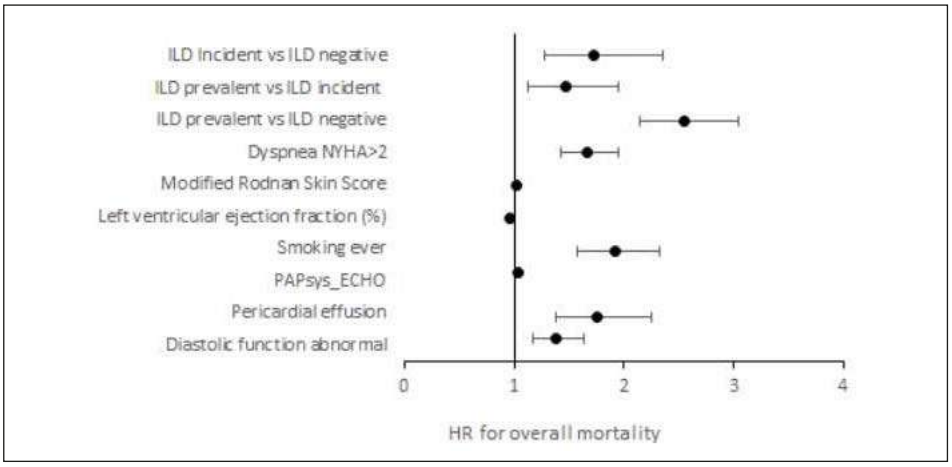


Figure 1
Prediction model of mortality in the ILD incident and ILD prevalent groups.

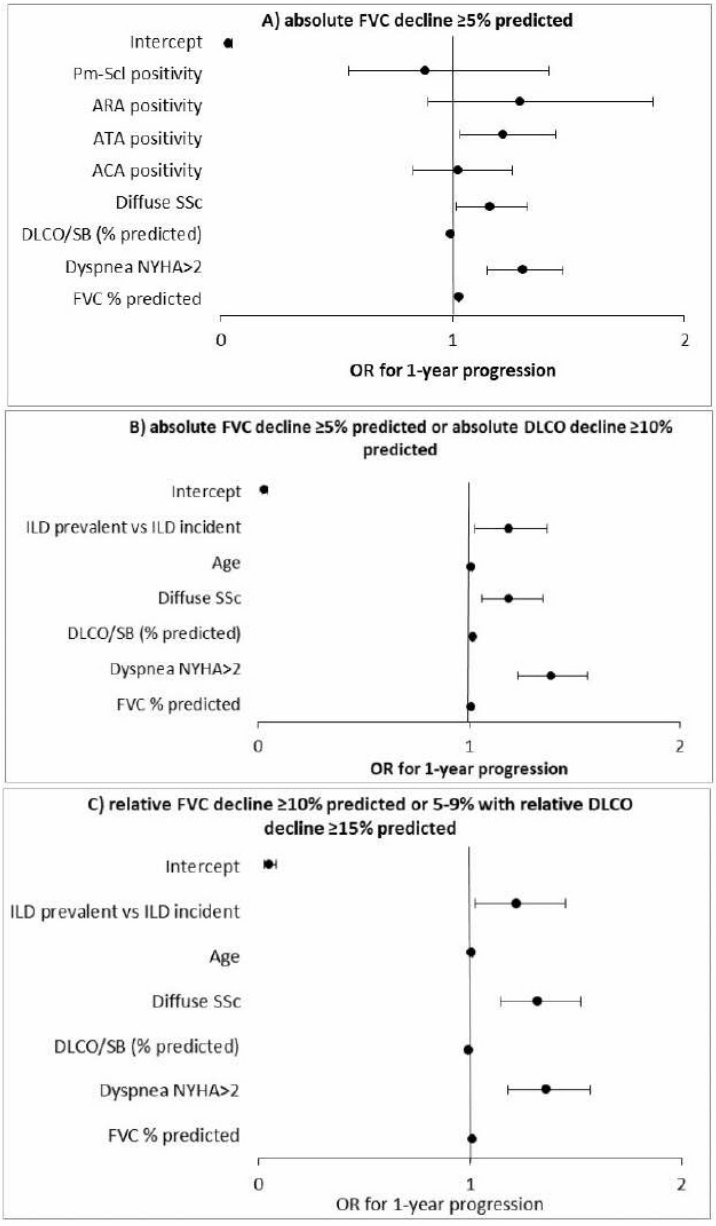


Figure 2
Prediction models of functional progression of SSc-ILD according to three definitions used.

(Figure 1), the ILD prevalent group showed higher risk of mortality in comparison to both ILD incident (HR 1.47, 95%CI 1.12-1.95) and ILD negative (HR 2.55, 95% CI 2.14-3.05) groups. Notably, the ILD incident had higher risk of mortality than the ILD negative group (HR 1.73, 95% CI 1.27-2.35).
ILD progression was variably observed among 7337 follow-ups of 2803 SSc-ILD patients (in 25% vs 35% vs 19% observations, according to the respective abovementioned definitions).
In comparison to the ILD incident group, the ILD prevalent group showed a higher risk of ILD progression evaluated by definition B (OR 1.18, 95%CI 1.03-1.37) and C (OR 1.21, 95%CI 1.02-1.45) after adjustment for covariates, but it was not confirmed for definition A (Figure 2).
Conclusion. Incident ILD carries a higher risk of mortality compared to ILD negative cases, despite representing a milder phenotype compared to prevalent ILD. Therefore, screening for SSc-ILD should be continued during the follow-up after a negative baseline.

CD68 AND FIBRINOID NECROSIS ARE SYNOVIAL BIOMARKERS OF SEVERITY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND ARE ASSOCIATED WITH A BETTER RESPONSE TO METHOTREXATE: ANALYSIS OF THE UCLOUVAIN BRUSSELS ERA COHORT

NATALUCCI F. [1], TRAILLE C. [2], SAPART E. [2], VAN MULLEM C. [2], SOKOLOVA T. [2], MERIC DE BELLEFON L. [2], NZEUSSEU TOUKAP A. [2], GALANT C. [2], CONTI F. [1], LAUWERYS B. [2], DUREZ P. [2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università Sapienza, Roma;
[2]Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de Recherche Expérimentale, Bruxelles, Belgium

Introduction. Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with persistent synovial inflammation. Despite early diagnosis and the treatment-to-target strategy in ERA, the treatment response rate is not optimal, with many patients not reaching remission. Analyzing synovial tissue in ERA may help to find biomarkers to optimize the remission rate. Therefore, this study aimed to analyze the histology features together with the presence and distribution of cells by immunohistochemistry (IHC) of ERA synovial biopsies, to better characterize the disease and identify the presence of predictive factors of treatment response.

Materials and method. According to ACR/EULAR 2010, ERA patients were enrolled. All patients were naïve to steroids and DMARDs therapy. Patients underwent US-guided or mini-arthroscopy synovial biopsy. After the biopsy, patients started DMARD therapy and were evaluated every 3-4 months. Synovial samples were analyzed for histology (Synovial Hyperplasia, Fibrinoid Necrosis, Hypervascularization, Infiltrate), pathotypes (lymphoid, myeloid, or pauci-immune), and IHC (CD3, CD20, CD138, and CD68) with a semiquantitative score from 0 to 3 for each feature.

Results. 140 patients were included. Clinical and demographic features are reported in Table I. CD68 and Fibrinoid Necrosis score were strongly associated [r= 0,44 (0,27-0,56); p<0,0001]. CD68 score showed a good correlation with C-Reactive Protein (CRP) [r=0.31 (0.13-0.46); p=0.0013], DAS28

Table I - Clinical and Demographic characteristics of the cohort.

Median, (IQR) / (%)	Whole Cohort N=140	CD68Necrosis^{HIGH}	CD68Necrosis^{LOW}	p
Age	52.7 (21.4)	56.4 (25.6)	48.32 (22.1)	0.08
Time to Biopsy	6 (5)	4 (9)	6 (10.75)	0.33
BMI	20.3 (6.8)	21.35 (7.9)	25.15 (4.9)	0.30
TJC (28)	6 (8.5)	6 (8)	5 (8.5)	0.69
SJC (28)	6 (8)	8 (7)	5 (8.5)	0.16
TJC (44)	7 (10)	8.5 (10.25)	6 (9.5)	0.31
SJC (44)	7 (10)	8 (9.25)	6 (9.75)	0.33
CRP (mg/dL)	1.59 (3.3)	2.5 (4)	0.92 (2.96)	0.02
HAQ	1.5 (1.125)	1.75 (1.06)	1.5 (1.22)	0.19
DAS 28	5.19 (1.73)	5.48 (1.6)	4.8 (1.7)	0.03
SDAI	28.8 (20.1)	33.10 (17.4)	25.65 (21.4)	0.03
CDAI	26 (19.25)	29.25 (14.35)	23.85 (17.9)	0.25
VASm	4 (2)	5 (3)	3.3 (0.87)	0.03
VASp	7 (3.1)	7.3 (2.65)	7 (3.4)	0.53
Female (%)	75%	77.5%	75%	0.99
RF (%)	51.1%	60.3%	47.8%	0.16
anti-CCP (%)	52.6%	58.4%	49.2%	0.31

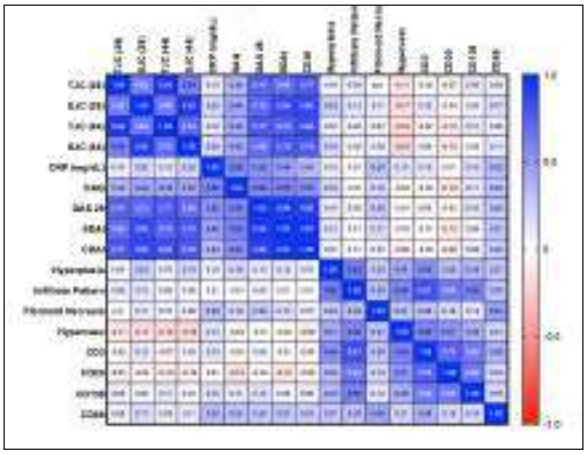


Figure 1
Correlation Matrix.
Each cell represents the r Spearman correlation value between clinical features and histology/IHC semiquantitative scores.

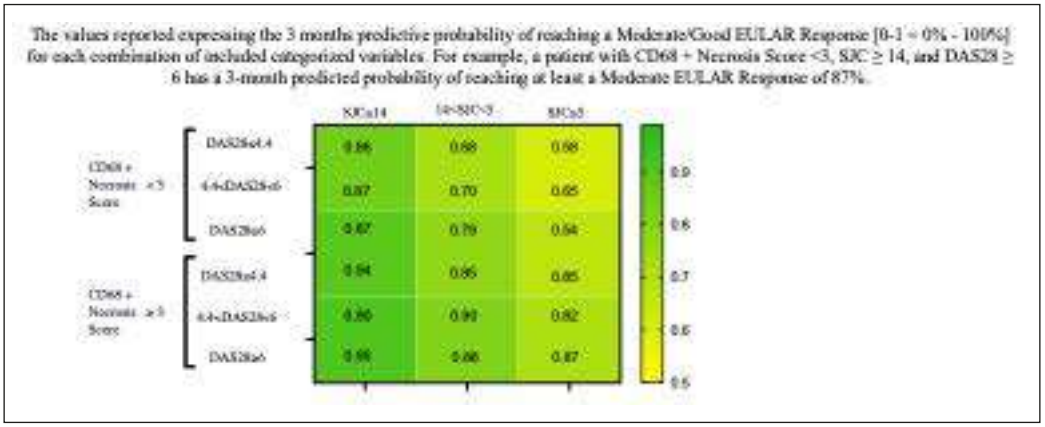


Figure 2 - Three Months EULAR Moderate/Good Response Probability Prediction Matrix.

[r=0,26 (0,07-0,43); p=0,005], SDAI [r=0,28 (0,07-0,47); p=0,008] and CDAI [r=0,25 (0,03-0,44); p=0,018]. The Fibrinoid Necrosis score showed a good correlation with CRP [r=0,29 (0,11-0,45); p=0,001] and DAS28 [r=0,26 (0,06-0,43); p=0,009]. Based on the sum of the CD68 and Necrosis semiquantitative score [0-6], patients were then categorized as CD68NecrosisHIGH (CD68+Necrosis >/=3) and CD68NecrosisLOW (CD68+Necrosis <3). CD68NecrosisHIGH patients had higher CRP values [2.5 mg/dL (4) versus 0.92 mg/dL (2.96); p=0.02], DAS28 [5.48 (1.6) versus 4.8 (1.7); p=0.03] and SDAI [33.10 (17.4) versus 25.65 (21.4); p=0.03). At three months of observation, CD68NecrosisHIGH patients, compared to CD68NecrosisLOW showed a greater fall of DAS28 [1.99 (2.06) versus 1.1 (2.27), p=0.03], SDAI [21.45 (IQR 23.3) versus 11.65 (IQR 17.5); p=0.003] and CDAI [16 [14.9] versus 10.5 (20.1), p=0.04]. Moreover, CD68NecrosisHIGH patients had a higher EULAR Moderate/Good Response rate compared to CD68NecrosisLOW (90% versus 71.43%; p=0.036). CD68Necrosis score was then included in a predictive matrix model together with baseline disease features (SJC44 and DAS28) with a Moderate/Good EULAR Response Criteria at 3 months as the outcome (AUC 0.724, 95%CI [0.58-0.86]; p=0.0028, Figure 2). Classification into pathotypes did not identify patients with better responses to treatment or requiring therapy with bDMARDs.

Conclusion. The evaluation of Macrophages and Fibrinoid Necrosis in ERA synovial biopsies identifies patients with higher disease activity and with a better DAS28 fall at three months. The semiquantitative score can predict the achievement of EULAR Response Criteria, alone or with clinical baseline features.

COMUNICAZIONI ORALI:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Franceschini (Brescia), *I. Prevete* (Roma)

DEGRANULATING PR3+ MYELOID CELLS CHARACTERIZE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS

A.I. Celia[1], X. Yang[2], H. Minsky[2], S. Malvica[2], C. Alessandri[1], F. Conti[1], M. Petri[2], The accelerating Medicine Partnership[3], A. Rosenberg[2], A. Fava[2]
[1]Roma, [2]Baltimore - USA, [3]Multiple Cities, USA

MICROANGIOPATIA E TRIPLICE POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SONO FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI PER LA NEFROPATIA DA ANTIFOSFOLIPIDI

M. Lovisotto, N. Perin, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Favaro, M. Tonello, A. Doria, P. Simioni, A. Hoxha
Padova

IDENTIFICATION OF DIFFERENT CLUSTERS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES BASED ON CLINICAL-PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RENAL INJURIES

D. Roccatello[1], J. Yazdany[2], G. Moroni[3], J.U. Becker[4], S.V. Seshan[5], D. Andrade[6], G. Emmi[7], M.J. Cuadrado[8], M. Radin[1], I. Cecchi[1], E. De Simone[1], A. Barreca[1], L. Caroti[7], S. Innocenti[7], R. Fenoglio[1], S. Sciascia[1]
[1]Torino, [2]San Francisco - USA, [3]Milano, [4]Colonia - DE, [5]New York - USA, [6]San Paolo - BR, [7]Firenze, [8]Madrid - ES

RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA CONVENZIONALE NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON LES E INTERESSAMENTO NEUROPSICHIATRICO

A. Marangoni[1], C. Garaffoni[1], E. Silvagni[1], S. Appenzeller[2], G. Bertsias[3], A. Fanouriakis[4], M. Piga[5], M. Govoni[1], A. Bortoluzzi[1]
[1]Ferrara, [2]Campinas - BR, [3]Heraklion - GR, [4]Athens - GR, [5]Cagliari

PATTERN DI MALATTIA E QUALITÀ DI VITA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

L. Gualtieri, E. Elefante, D. Schilirò, C. Stagnaro, V. Signorini, D. Zucchi, C. Cardelli, L. Carli, F. Ferro, C. Tani, M. Mosca
Pisa

THE ROLE OF COMPLEMENT ACTIVATION IN ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES: BEYOND THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

L. Cavallo, V. Canti, B. Venerandi, R. De Lorenzo, F. Pasi, S. Girardelli, M.T. Castiglioni, P. Rovere-Querini
Milano

DEGRANULATING PR3+ MYELOID CELLS CHARACTERIZE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS

CELIA A.I. [1], YANG X. [2], MINSKY H. [3], MALVICA S. [2], ALESSANDRI C. [1], CONTI F. [1], PETRI M. [3], MEDICINE PARTNERSHIP THE ACCELERATING [4], ROSENBERG A. [2], FAVA A. [3]

[1]Rheumatology, Sapienza University of Rome; [2]Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; [3]Rheumatology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; [4]Multiple affiliations, Multiple Cities, USA

Aim. As part of the Accelerating Medicines Partnership, we discovered that urinary PR3, a neutrophil degranulation product, is associated with histological activity, indicating the involvement of neutrophil degranulation in proliferative LN, the most aggressive type. Although mature neutrophils with classical polylobate nuclei are rare in LN kidney biopsies, recent evidence suggests that immature myeloid cells undergoing degranulation play a role in the pathogenesis of LN. Our aim is to investigate the presence of PR3+ cells in LN kidney, their association with histopathological features and to define their immunophenotype.

Methods. We performed multiplexed histology using serial immunohistochemistry (sIHC) on LN kidney biopsies to quantify the expression of PR3 and multiple cell lineage markers (20-plex). Image analysis including deconvolution, cell segmentation and quantitative histology was performed us-

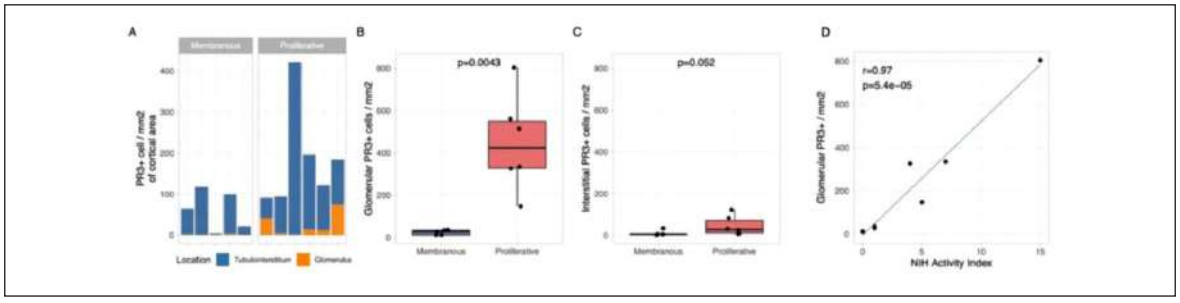


Figure 1 - Clinicopathological associations of intrarenal PR3+ cells. The majority of PR3+ cells were in the tubulointersitium (A). However, accounting for the smaller glomerular area, there was a higher density of PR3+ cells in the glomeruli (B-C). PR3+ cell abundance was higher in proliferative LN, especially in the glomeruli (A-C). Glomerular PR3+ cell density very strongly correlated with histological activity measured by the NIH Activity Index (Pearson's r=0.97, p=5*10-5; panel D. The analysis was limited to renal cortex.

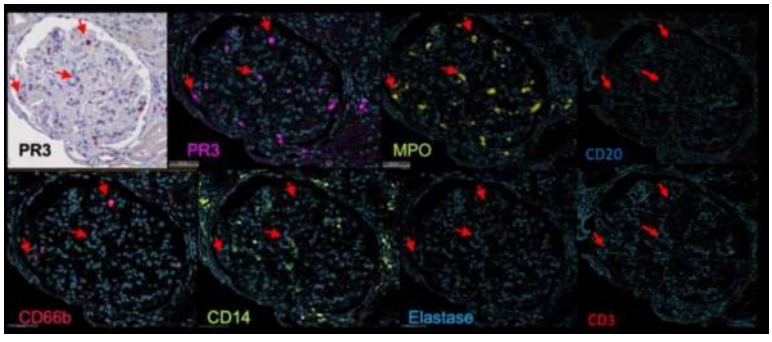


Figure 2
Surface markers expression in PR3+ cells.
The original and deconvoluted IHC images are shown for a representative glomerulus, with arrows indicating three identical representative cells. Markers indicated at the bottom with matching false colors.

ing Indica HALO. The analysis was limited to renal cortex.

Results. A total of 11 patients with LN who underwent a clinically indicated kidney biopsy were enrolled: 6 (55%) with pure proliferative LN (class III or IV) and 5 (45%) with pure membranous LN. PR3+ cells were identified in all biopsies (343-7625 per sample) and most of them did not show a polylobate nucleus. The majority of PR3+ cells were in the tubulointersitium (Figure 1A). While the tubulointerstitium contained the majority of PR3+ cells, it is noteworthy that the density of these cells, was higher in the glomeruli due to their smaller area (Figure 1A-C). PR3+ cell abundance was higher in proliferative LN, especially in the glomeruli (Figure 1 A-C). Glomerular PR3+ cell density very strongly correlated with histological activity measured by the NIH Activity Index (Pearson's r=0.97, p=5*10-5; Figure 1D). PR3+ cells displayed a unilobate nucleus (Figure 2). Most PR3+ cells coexpressed MPO. We identified 2 subsets of PR3+ cells based the coexpression of other markers (Figures 2 and 3). One group coexpressed CD66b, CD11b, CD15, and (variably) CD10 indicating a degranulating phenotype (Figure 3). The other group expressed CD14, CD163, and CD4 indicating a phagocytic phenotype (Figure 3). The was a smaller subset with features of both groups.

Conclusions. PR3+ cells are abundant in LN, increased in proliferative LN and are strongly associated with histological activity thereby characterizing a more aggressive phenotype. This population densely infiltrated the glomeruli emphasizing a potential role in the endothelial pathogenic process. There were two subsets of kidney-infiltrating PR3+ cells characterized by a phagocytic or a degranulating phenotype; both were mononucleated suggesting a monocyte or nonsegmented neutrophil lineage. We previously showed the association between urinary PR3 and histological activity suggesting that intrarenal PR3+ cells are actively degranulating and therefore likely inducing kidney damage. These findings nominate PR3+ cells as a potential therapeutic target. Spatial transcriptomics and proteomic studies are ongoing to define the lineage and function of these cells.

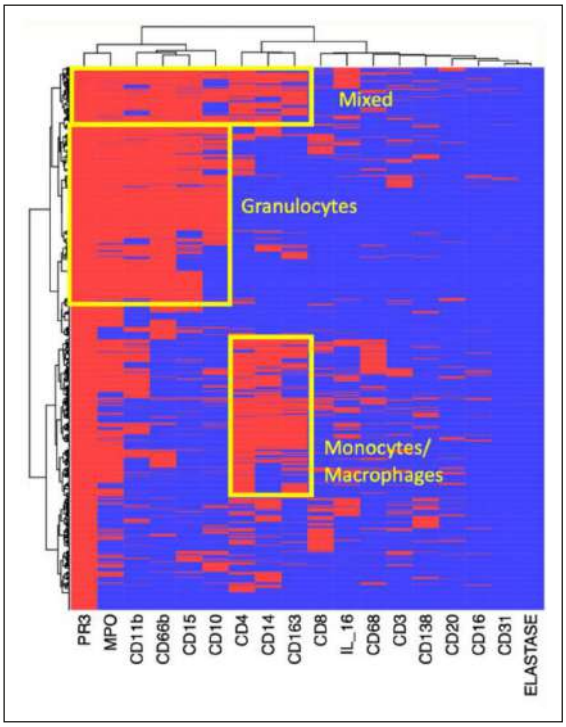


Figure 3 - Cell phenotypes. Heatmaps displays the heterogeneity of marker coexpression at the single cell level fo PR3+ cells. Three distinct subsets of PR3+ cells infiltrating the kidney were identified. Data from one representative kidney biopsy (class IV lupus nephritis, NIH Activity Index 8/24, Chronicity Index 6/12).

MICROANGIOPATIA E TRIPLICE POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SONO FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI PER LA NEFROPATIA DA ANTIFOSFOLIPIDI

LOVISOTTO M. [1], PERIN N. [1], CALLIGARO A. [2], DEL ROSS T. [2], FAVARO M. [2], TONELLO M. [2], DORIA A. [2], SIMIONI P. [1], HOXHA A. [1]

[1]U.O.C. Medicina Generale ad indirizzo Trombotico-Emorragico, Dipartimento di Medicina, Azienda Università di Padova;
[2]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Università di Padova

Scopo del lavoro. La prevalenza del coinvolgimento renale nella APS e le sue caratteristiche cliniche e autoanticorpali sono poco conosciute. Nel tentativo di identificare i fattori di rischio predittivi associati alla nefropatia da APS, ci siamo proposti a valutare la frequenza della nefropatia nella APS primaria (PAPS), nonché l'associazione con diverse manifestazioni cliniche e anticorpali della PAPS.

Pazienti e metodi. Uno studio di coorte multicentrico è stato condotto. I dati clinici di 274 pazienti, 231 (84,3%) femmine e 43 (15,7%) maschi con un'età media (±DS) alla diagnosi di 37,8 (±11,5) anni, seguiti dal 1990 al 2021 sono stati revisionati. È stata istituita un'acquisizione elettronica ad hoc dei dati per registrare le caratteristiche demografiche, di laboratorio e cliniche della coorte di studio. Tutte le diagnosi di APS fatte prima della Sydney Consensus Conference sono state riviste e sono stati esclusi i pazienti che non soddisfacevano i criteri di classificazione per APS. Il coinvolgimento renale è stato definito come la presenza di insufficienza renale (creatinina sierica 1,4 mg/dl) e/o di anomalie urinarie (proteinuria 0,3 g/die con o senza ematuria microscopica in due diverse occasioni, in assenza di infezione urinaria e/o presenza di biopsia renale con presenza di lesioni istopatologiche compatibili con APS.

Risultati. Trentotto (13.9%) pazienti presentavano sia una storia di trombosi che impegno gravidico (TOAPS), 140 (51,1%) una storia di sola trombosi (TAPS) e 96 (35%) avevano solo un impegno gravidico (OAPS). Una singola, doppia o tripla positività agli anticorpi antifosfolipidi (aPL) è stata registrata, rispettivamente, in 82 (29,9%), 78 (28,5%) e 114 (41,6%) dei pazienti. Dopo un follow-up medio (±SD) di 208,4 (±91,7) mesi, è stato registrato un totale di 36 (13,1%) nefropatie APS. Diciotto/36 (50%) presentavano un quadro di insufficienza renale cronica e in 4/36 (11,1%) si è reso necessario il trapianto renale in seguito a insufficienza renale terminale. La prevalenza della nefropatia APS era significativamente più alta in TOAPS e TAPS rispetto a OAPS, rispettivamente p=0,0002 e p=0,0012, mentre non c'era differenza tra TOAPS e TAPS. Inoltre, i pazienti con presenza di microangiopatia presentavano un tasso significativamente più alto di nefropatia APS rispetto a quelli senza microangiopatia (45,5% vs 2,9%, p<0,0001). La tripla positività aPL era significativamente associata alla nefropatia APS rispetto alla singola e doppia positività aPL, rispettivamente p<0,0001 e p<0,001, mentre non vi era alcun significato tra singola e doppia positività aPL.

Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato che la nefropatia APS era associata a un'elevata morbidità. I profili clinici e/o anticorpali di APS ad alto rischio, come la trombosi e la tripla positività aPL, potrebbero predire la nefropatia APS. Questi risultati dovrebbero essere tenuti in considerazione durante la consulenza ai pazienti con APS e potrebbero aiutare a guidare i medici nelle decisioni terapeutiche.

IDENTIFICATION OF DIFFERENT CLUSTERS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES BASED ON CLINICAL-PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RENAL INJURIES

ROCCATELLO D. [1], YAZDANY J. [2], MORONI G. [3], BECKER J.U. [4], SESHAN S.V. [5], ANDRADE D. [6], EMMI G. [7], CUADRADO M.J. [8], RADIN M. [1], CECCHI I. [1], DE SIMONE E. [1], BARRECA A. [9], CAROTI L. [7], INNOCENTI S. [7], FENOGLIO R. [1], SCIASCIA S. [1]

[1]Università di Torino; [2]University of California, San Francisco, USA; [3]IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano; [4]University Hospital Cologne, Germany; [5]Weil Cornell Medicine, New Tork, USA; [6]University of Sao Paulo, Brazil; [7]Università di Firenze; [8]Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; [9]Ospedale Città della Salute e della Scienza, Torino

Objectives. Significant heterogeneity still exists in the nomenclature of renal involvement in antiphospholipid syndrome (APS).
The main aim of this study was to describe the clinico-pathological characteristics of aPL-related renal injuries (so-called APS-Nephropathy) in a large cohort of patients persistently positive for aPL, investigated by renal biopsy. We aimed also to evaluate if renal prognosis is associated with different clinico-pathological types of renal injuries and to perform a hierarchical clustering analysis to explore the aggregation of patients into different subgroups sharing common characteristics in terms of clinical and laboratory phenotypes.
Methods. A hierarchical cluster analysis was applied to determine subgroups of patients according to clinical, laboratory, and renal histology characteristics in a cohort of subjects with confirmed antiphospholipid antibodies (aPL) positivity and biopsy proven aPL-related renal injuries. Kidney outcomes were then assessed at 12 months.
Results. A total of 123 aPL-positive patients were included in the study (101 [82%] female, 109 [88.6%] with systemic lupus erythematosus [SLE], 14 (11.4%) with primary APS [PAPS]). Three clusters were identified. Twenty-three patients (18.7%) were included in the first cluster (cluster 1), characterized by a higher prevalence of glomerular capillary and arteriolar thrombi and fragmented red blood cells in the subendothelial space. Cluster 2 included 33 patients (26.8%) and showed a higher prevalence of fibromyointimal proliferative lesions as seen in hyperplastic vasculopathy. Cluster 3 was the largest (67 patients, mainly with SLE) and was characterized by higher prevalence of subendothelial edema, of both glomerular capillaries and arterioles.
Conclusion. Three different clusters of patients with aPL and renal injuries emerged from our study as follows: the first, with the worst renal prognosis, was associated with features of thrombotic microangiopathy (TMA), thrombosis, triple aPL positivity and higher adjusted Global APS Score (aGAPSS) values; the second, characterized by hyperplastic vasculopathy with an intermediate prognosis, was seen more frequently in patients with cerebrovascular manifestations; and the third, more benign in terms of outcomes and with no overt association with thrombotic features, was characterized by endothelial swelling in concomitant lupus nephritis (LN).

RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA CONVENZIONALE NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON LES E INTERESSAMENTO NEUROPSICHIATRICO

MARANGONI A. [1], GARAFFONI C. [1], SILVAGNI E. [1], APPENZELLER S. [2], BERTSIAS G. [3], FANOURIAKIS A. [4], PIGA M. [5], GOVONI M. [1], BORTOLUZZI A. [1]

[1]Università degli Studi di Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, U.O.C. Reumatologia, Ferrara; [2]Department of Orthopedics, Rheumatology, and Traumatology, University of Campinas, Brazil, Campinas; [3]Rheumatology Clinic and Laboratory of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Creete, Heraklion, Greece; [4]Rheumatology and Clinical Immunology, National and Kapodistrian University, Athens, Greece; [5]Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, U.O.C. Reumatologia, Cagliari

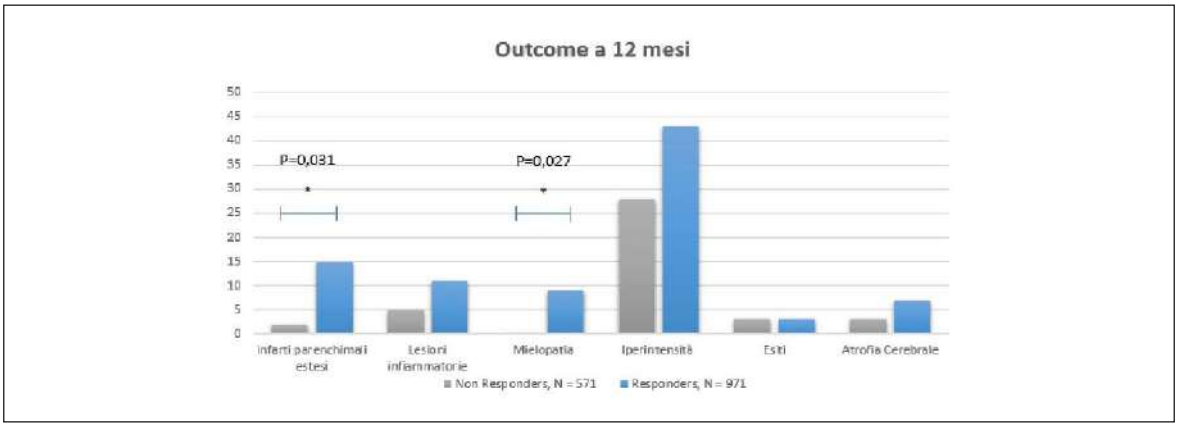
Scopo del lavoro. Sebbene la risonanza magnetica (RM) cerebrale non presenti alterazioni patognomoniche in corso di lupus neuropsichiatrico (LES-NP) e risulti negativa nel 40% dei casi, essa è tutt'oggi considerata la metodica strumentale di riferimento nella valutazione del paziente con complicanza NP. Il presente studio ha valutato:

1) il ruolo diagnostico delle lesioni elementari della RM convenzionale effettuata al momento del primo evento NP nell'attribuzione delle manifestazioni NP al LES secondo giudizio clinico (GC) e secondo algoritmo di attribuzione (AA);
2) il trattamento adottato in relazione alla tipologia di lesione;
3) l'evoluzione a 12 mesi delle manifestazioni.

Materiali e metodi. Conducendo un'analisi retrospettiva su una corte multicentrica (Brasile, Cagliari, Grecia, Cagliari, Ferrara) di pazienti con diagnosi di LES in cura dal 1999 al 2018 valutati al primo evento NP definito secondo i criteri ACR, abbiamo selezionato i pazienti sottoposti a RM encefalo convenzionale al momento dell'evento. Le manifestazioni NP sono state attribuite al LES secondo GC e in accordo all'AA. È stata utilizzata RM da 1.5 Tesla, classificando le lesioni riscontrate in: esiti; lesioni iperintense; infarti parenchimali estesi; mielopatia; lesioni infiammatorie; atrofia cerebrale; emorragie intraparenchimali; emorragie subaracnoidee; microsanguinamenti cerebrali. I dati raccolti comprendono variabili demografiche e cliniche (attività di malattia SLEDAI2K, SLICC Damage Index, il tipo di evento NP classificato in centrale diffuso, centrale focale, periferico) e il trattamento avviato. L'outcome delle manifestazio-

		Attribuzione secondo GC (1=Si, 0=No)			Attribuzione secondo AA (1=Si, 0=No)		
Caratteristiche	**Tot**, N = 154[1]	**1**, N = 88[1]	**0**, N = 66[1]	**p-value**[2]	**1**, N = 851	**0**, N = 691	**p-value2**
Sesso maschile	16 (10)	11 (12)	5 (7.6)	0.3	12 (14)	4 (5.8)	0.092
Età alla diagnosi	37 (13)	37 (14)	36 (12)	0.9	37 (13)	37 (12)	>0.9
Età al momento dell'evento NP	40 (13)	40 (14)	41 (12)	0.5	40 (14)	41 (12)	>0.9
Timing dell'evento NP				0.005			<0.001
Dopo	102 (66)	55 (62)	47 (71)		49 (58)	53 (77)	
Prima	12 (7.8)	3 (3.4)	9 (14)		1 (1.2)	11 (16)	
Concomitante	40 (26)	30 (34)	10 (15)		35 (41)	5 (7.2)	
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	17 (11)	12 (14)	5 (7.6)	0.2	11 (13)	6 (8.7)	0.4
Positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi	59 (39)	38 (44)	21 (33)	0.2	34 (40)	25 (37)	0.7
Terapia							
LDA	27 (18)	16 (18)	11 (17)	0.8	6 (7.1)	21 (30)	<0.001
Anticoagulante	8 (5.2)	6 (6.8)	2 (3.0)	0.5	5 (5.9)	3 (4.3)	0.7
Idrossiclorochina	86 (56)	42 (48)	44 (67)	0.019	38 (45)	48 (70)	0.002
Immunosoppressori	24 (16)	10 (11)	14 (21)	0.10	12 (14)	12 (17)	0.6
Corticosteroidi	55 (36)	27 (31)	28 (42)	0.13	19 (22)	36 (52)	<0.001
SLEDAI2K	10 (9)	13 (10)	7 (5)	<0.001	13 (11)	7 (5)	<0.001
Missing	7	5	2		5	2	
SDI	0.54 (0.91)	0.58 (1.02)	0.48 (0.75)	>0.9	0.51 (0.96)	0.57 (0.66)	0.4
Missing	16	8	8		10	6	
Tipo di evento				0.005			<0.001
Diffuso centrale	84 (55)	38 (43)	46 (70)		30 (35)	54 (78)	
Focale centrale	52 (34)	37 (42)	15 (23)		42 (49)	10 (14)	
Periferico	18 (12)	13 (15)	5 (7.6)		13 (15)	5 (7.2)	
Tipo di Lesione							
Infarti parenchimali estesi	17 (11)	10 (11)	7 (11)	0.9	12 (14)	5 (7.2)	0.2
Emorragie parenchimali	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0)	>0.9	1 (1.2)	0 (0)	>0.9
Emorragie subaracnoidee	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Lesioni infiammatorie	16 (10)	10 (11)	6 (9.1)	0.6	13 (15)	3 (4.3)	0.027
Mielopatia	9 (5.8)	8 (9.1)	1 (1.5)	0.079	8 (9.4)	1 (1.4)	0.043
Lesioni iperintense	71 (46)	44 (50)	27 (41)	0.3	43 (51)	28 (41)	0.2
Esiti	6 (3.9)	4 (4.5)	2 (3.0)	0.7	3 (3.5)	3 (4.3)	>0.9
Atrofia Cerebrale	10 (6.5)	2 (2.3)	8 (12)	0.020	6 (7.1)	4 (5.8)	>0.9
Sconosciuto	1	1	0		1	0	

[1] n (%); Media (DS)
[2] test del Chi-quadro di Pearson; Test Esatto di Fischer



ni NP è stato valutato a 12 mesi mediante la scala di Likert (miglioramento se >4). I dati sono stati analizzati mediante test X2 e test Fischer.

Risultati. Su 154 pazienti totali, 88 presentavano eventi NP attribuiti alla patologia di base secondo GC e 85 secondo AA. l'RM è risultata normale in 54 casi. Le lesioni iperintense sono risultate il tipo più frequente (71/130). Si è riscontrata una maggior frequenza di atrofia cerebrale nei soggetti con eventi NP non attribuiti secondo GC (p=0.020) e di lesioni infiammatorie e mielopatia nei soggetti con eventi NP attribuiti secondo AA (p=0.027 e p=0.043). Nei pazienti con lesioni infiammatorie e mielopatia, come atteso, sono stati più spesso usati i farmaci immunosoppressori (p=0.006 e p<0.001), mentre nei pazienti con infarti parenchimali la scelta di antiaggreganti e anticoagulanti è risultata più frequente (p=0.013; p<0.001, rispettivamente). Dopo 12 mesi di follow-up, mielopatia e infarto parenchimale hanno mostrato un'evoluzione migliore secondo la scala di Likert (p=0.031, p=0.027), si veda tabella allegata.

Conclusioni. La RM encefalo supporta il processo di attribuzione e la strategia terapeutica nel LES con interessamento NP. Il riscontro di atrofia cerebrale è risultato negativamente associato all'attribuzione secondo GC, mentre le lesioni infiammatorie e la mielopatia sono risultate associate positivamente all'attribuzione secondo AA. I pazienti con mielopatia, frequentemente trattati con terapia immunosoppressiva, hanno mostrato una buona risposta clinica ad un anno dall'evento.

PATTERN DI MALATTIA E QUALITÀ DI VITA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

GUALTIERI L., ELEFANTE E., SCHILIRÒ D., STAGNARO C., SIGNORINI V., ZUCCHI D., CARDELLI C., CARLI L., FERRO F., TANI C., MOSCA M.

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Analisi dell'impatto dei pattern di malattia sulla qualità della vita (QoL) in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Materiali e metodi. Studio retrospettivo di dati raccolti prospetticamente di pazienti ambulatoriali consecutivi con LES. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e laboratoristici.

In base all'attività di malattia nell'anno e nei 3 anni precedenti all'arruolamento, sono stati definiti 3 pattern: long quiescient (LQ) (cSLEDAI =0, PGA =0), chronically active (CA) (cSLEDAI >0, PGA >0), relapsing remitting (RR) (alternanza di periodi di attività e remissione).

Ogni paziente ha compilato dei Patient Reported Outcomes (PROs) all'arruolamento: SF-36, FACIT, LIT, HADS, SLAQ.

Risultati. Sono stati arruolati 241 pazienti con LES, di cui 222 con follow-up a 3 anni. Le caratteristiche dei pazienti e i risultati dei PROs al baseline sono riassunti in Tabella I.

Dall'analisi dei pattern di attività di malattia, sono risultati essere: LQ 154 pazienti (63.9%) a un anno e 122 (54.9%) a 3 anni; CA 34 (14.1%) a un anno e 8 (3.6%) a 3 anni; RR 53 (21.7%) a un anno e 92 (41.5%) a 3 anni (Figura 1).

Al baseline, la fibromialgia è risultata essere il principale fattore associato a peggiore QoL con tutti i questionari utilizzati ($p<0.01$). Età e dose giornaliera di steroide ($p<0.01$) sono risultati correlati a peggiore PCS, lo SLEDAI associato a più alto SLAQ ($p=0.05$).

Dall'analisi della correlazione tra i pattern di malattia e i PROs, l'andamento della malattia nell'anno precedente ha dimostrato di influenzare unicamente la percezione dell'attività di malattia: i pazienti LQ nell'anno precedente presentavano un più basso

Tabella I - Caratteristiche cliniche e risultati dei PROs all'arruolamento.

N	242
Femmine	92.3%
Età (anni) ± DS	45±12.6
Caucasici	96.8%
Durata di malattia (anni) ± DS	14±10.1
SLEDAI ± DS	2±2.2
SLICC ± DS	1±1.5
Fibromialgia, n (%)	36 (16.2%)
LLDAS, n (%)	186 (83.7%)
Dose steroide (mg/die) ± DS	2±2.9
Terapia steroidea, n (%)	107 (48.1%)
Idrossiclorochina, n (%)	185 (83.3%)
Immunosoppressore, n (%)	94 (42.3%)
Farmaco biologico, n (%)	34 (15.4%)
SF-36 PCS ± DS	47.4±10
SF-36 MCS ± DS	43.7±11.8
FACIT-F ± DS	37.8±10.3
LIT ± DS	26.3±21.3
SLAQ ± DS	9.9±7.9
HADS-ansia ± DS	6.8±3.9
HADS-depressione ± DS	5.4±3.6

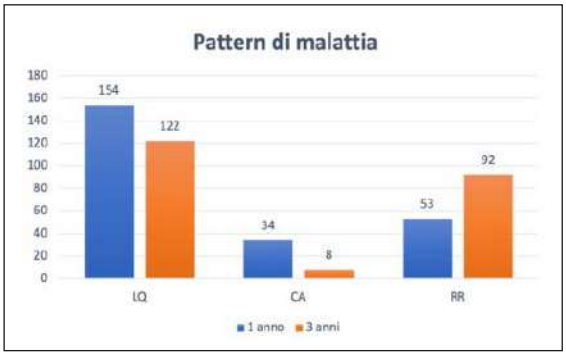


Figura 1 - Pattern di malattia nella coorte di studio.

SLAQ rispetto ai pazienti CA/RR ($p<0.01$). Valutando invece l'andamento nei 3 anni precedenti, all'analisi multivariata, i pazienti LQ presentavano non solo minore SLAQ ($p<0.05$), ma anche migliore QoL fisica (PCS, $p<0.05$) e meno sintomi depressivi (HADS-D, $p<0.05$), rispetto ai pazienti CA/RR.

Conclusioni. L'andamento della malattia in un solo anno di malattia sembra non impattare sulla QoL dei pazienti con LES. Al contrario, il mantenimento della malattia in fase di quiescenza per un periodo più lungo determina una migliore funzionalità fisica e minore incidenza di flessione dell'umore, pur non migliorando in modo significativo gli aspetti mentali e sociali, la fatigue e la percezione dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente.

THE ROLE OF COMPLEMENT ACTIVATION IN ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES: BEYOND THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

CAVALLO L. [1], CANTI V. [2], VENERANDI B. [1], DE LORENZO R. [1,2], PASI F. [3], GIRARDELLI S. [3], CASTIGLIONI M.T. [3], ROVERE-QUERINI P. [1,2]

[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milan; [2]Unit of Medical Specialties and Healthcare Continuity, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan; [3]Obstetrics and Gynecology Department, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan

Background. Complement activation is associated with adverse pregnancy outcomes (APOs) in conditions like antiphospholipid antibody syndrome (APS). However, its role in APOs among patients with recurrent pregnancy loss (RPL) and recurrent implantation failure (RIF) is not well understood beyond specific maternal conditions.

Aim. This study aims to investigate whether RPL/RIF patients with lower pre-conceptional complement levels may have a higher incidence of APOs, regardless of APS status. Additionally, it aims to provide insights into potential medical treatment options for these patients.

Methods. Data from a total of 670 patients were prospectively collected. 322 RPL and 201 RIF from the Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure Clinic at the Centro Scienze della Natalità between October 2018-December 2022 and 147 APS patients from the Patologia della Gravidanza Clinic between January 2008-December 2022, both in San Raffaele Hospital.

Results. Pre-conceptional complement levels (C3/C4) were measured in 408 patients (91 APS, 192 RPL, 125 RIF). Among them, 66 had consumed complement levels, while 342 had non-consumed levels. Furthermore, 220/408 (54%) patients successfully conceived with 39 patients belonging to the C-consumed group and 181 patients to the C-non-consumed group. Patients in the C-consumed group had a higher frequency of multiple miscarriages (>2 and >3), 22/39 (56%) and 17/39 (43%) respectively, compared to the C-non-consumed group, which had rates of 98/181 (54%) and 68/181 (38%) respectively. APOs appeared to occur more frequently in patients with complement consumption.

Moreover, patients with pre-conceptional complement consumption had a lower rate of successful fetal births 13/39 (33%) compared to the C-non-consumed group 70/181 (38%) and the C-consumed group experienced a higher rate of pregnancy complications 7/39 (17%) compared to the C-non-consumed group 19/181 (10%). When considering patients who successfully delivered during the follow-up period, there were no significant differences in neonatal outcomes. Hypocomplementemia was found to be significantly associated with a higher probability of treatment with low-dose aspirin (LDA), low-molecular-weight heparin (LMWH), hydroxychloroquine (HCQ), or their combinations.

Conclusions. Pre-conceptional complement assessment is a simple and cost-effective tool for identifying patients at risk of APOs. Hypocomplementemia is associated with higher treatment likelihood which may contribute to the similar gestational outcomes observed between the two groups. Personalized diagnostic and therapeutic approaches are crucial for RPL and RIF patients, irrespective of APS presence.

COMUNICAZIONI ORALI:
MISCELLANEA

Moderatori: A. Migliore (Roma), F. Ursini (Bologna)

PRELIMINARY DESCRIPTIVE ANALYSIS OF THE RADIAL COHORT STUDY ABOUT THE 5 PREVALENCE AND THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CPPD IN DAILY CLINICAL PRACTICE

A. Adinolfi[1], J.A. Dias[2], G. Eugenio[3], S. Rossi[4], A. Biglia[4], E. Filippucci[5], E. Cipolletta[5], A. Di Matteo[5], A. Bortoluzzi[6], E. Silvagni[6], L. Vultaggio[6], B. Raffeiner[7], S. Zandonella[7], C. Dejaco[8], S. Monteiro Serra[3], J. Rovisco[3], M.I. Coutinho[3], M.M. Costa[2], C. Alveslopes[2], T. Anarita[2], I. Silva[2], A. Zabotti[9], G. Sakellariou[10], S. Sirotti[1], G. Carrara[1], D. Rozza[1], G. Landolfi[1], C.A. Scirè[1], A. Iagnocco[11], G. Filippou[1]

[1]Milano, [2]Lisbon - PT, [3]Coimbra - PT, [4]Pavia, [5]Jesi, AN, [6]Ferrara, [7]Bolzano, [8]Brunico, BZ, [9]Udine, [10]Pavia, [11]Torino

CARATTERIZZAZIONE *IN VITRO* DEI CONDROPROGENITORI CIRCOLANTI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI EROSIVA DELLE MANI

G. Buoncuore, C. Barbati, E. Balbinot, F.M. Ucci, C. Ciancarella, G. Pisano, A. Scorda, A.I. Celia, F. Ceccarelli, A. Sili Scavalli, C. Alessandri, F. Conti

Roma

TOSSICITÀ REUMATOLOGICA DA INIBITORI DEGLI IMMUNOCHECKPOINT: ANALISI DELLA CASISTICA E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

S. Guella, C. Nicola, I. Giovannini, L. Occhipinti, S. De Vita, L. Quartuccio, G. De Marchi

Udine

AUTOANTICORPI ANCA NELLE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI: STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE DI UNA NUOVA ENTITÀ CLINICA

M.R. Pellico, C. Iannone, A. Caminati, M. Colleoni, L. Tescaro, F. Luisi, D. Mazzarella, M.R. Mirenda, D. Elia, R. Cassandro, S. Harari, R.F. Caporali

Milano

GLI ANTICORPI ANTINUCLEO PREDICONO LO SVILUPPO DI EVENTI AVVERSI IMMUNO-RELATI: UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

F. Natalucci, F. Ceccarelli, A. Cirillo, S. Pisegna, L. Picciariello, C. Alessandri, A. Botticelli, F. Conti

Roma

UNRAVELING PATHOPHYSIOLOGY AND HEMATOPOIESIS OF VEXAS SYNDROME BY MULTI- OMICS ANALYSIS AND TARGETED GENE EDITING

C. Campochiaro[1], R. Molteni[1], M. Fiumara[1], A. Tomelleri[1], E. Diral[1], D. Stefanoni[1], A. Varesi[1], A. Weber[1], R. Alfieri[1], L. Albano[1], M. Panigada[1], E. Cantoni[1], D. Canarutto[1], L. Basso-Ricci[1], P. Quaranta[1], A. D'Alessandro[2], M. Matucci Cerinic[1], R. Di Micco[1], S. Scala[1], A. Aiuti[1], F. Ciceri[1], I. Merelli[1], L. Dagna[1], S. Cenci[1], L. Naldini[1], S. Ferrari[1], G. Cavalli[1]

[1]Milano, [2]Denver - USA

PRELIMINARY DESCRIPTIVE ANALYSIS OF THE RADIAL COHORT STUDY ABOUT THE PREVALENCE AND THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CPPD IN DAILY CLINICAL PRACTICE

ADINOLFI A. [1], DIAS J.A. [2], EUGENIO G. [3], ROSSI S. [4], BIGLIA A. [4], FILIPPUCCI E. [5], CIPOLLETTA E. [5], DI MATTEO A. [5], BORTOLUZZI A. [6], SILVAGNI E. [6], VULTAGGIO L. [6], RAFFEINER B. [7], ZANDONELLA S. [7], DEJACO C. [8], MONTEIRO SERRA S. [3], ROVISCO J. [3], COUTINHO M.I. [3], COSTA M.M. [9], ALVESLOPES C. [9], TORRES A. [9], SILVA I. [9], ZABOTTI A. [10], SAKELLARIOU G. [11], SIROTTI S. [12], CARRARA G. [13], ROZZA D. [13], LANDOLFI G. [13], SCIRÈ C.A. [14], IAGNOCCO A. [15], FILIPPOU G. [12]

[1]U.O.C. Reumatologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Centro Hospitalar Médio Tejo NOVA Medical School, Lisbona, Portugal; [3]Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; [4]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [5]Università Politecnica delle Marche, Jesi; [6]Università di Ferrara, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara; [7]Unità di Reumatologia - Medicina Interna - Ospedale Centrale Bolzano; [8]Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Ospedale di Brunico; [9]Ospedale Egas Moniz (CHLO), Lisbona, Portugal; [10]A.O. Universitaria Santa Maria della Misericordia, Università di Udine; [11]Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia; [12]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Rheumatology Department, Milano, [13]SIR Epidemiology, Research Unit, Milano; [14]School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milano; [15]Università degli Studi di Torino; [16]On the behalf of the RADIAL Study Group

Objective. The RADIAL study is aimed to evaluate the performance of a composite approach, based on clinical, laboratory and ultrasound (US) data in the differential diagnosis among the main inflammatory arthropathies and Osteoarthritis (OA). In this preliminary analysis, based on partial data, we present the prevalence and the clinical characteristics of the patients affected by Calcium Pyrophosphate Deposition (CPPD) as diagnosed by US.

Methods. RADIAL is a multicenter, international, mixed design (retrospective, cross-sectional, prospective) diagnostic accuracy study. Consecutive patients reaching the rheumatology outpatients clinic for the first time, with suspicion of an inflammatory arthropathy, aged 18 or older and with recent standard blood exams were enrolled in the study. All patients underwent an US examination of an extended set of target joints for the assessment of specific lesions for Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Gout, CPPD, Polymyalgia Rheumatica and OA. Demographic and clinical data were also collected. The presence of typical deposits in at least one joint classified patient as affected by CPPD for this preliminary analysis. After the first visit, all patients entered in routine follow up and treatment strategies were adopted according to guidelines after the diagnosis was made. To increase certainty of the diagnosis, patients will be classified after one year of follow up (ongoing at time of submission). In this analysis, we assessed the prevalence of CPPD in the cohort of the RADIAL study, stratified by age and US findings.

Results. 550 patients were enrolled, 58.9% female with a mean age of 60.1 yo (±14.4). 57.8% of the patients were affected by CPPD (318/550) considering the entire cohort, with a mean age of 63 yo (±13.1), significantly higher when compared to no CPPD patients [mean age 56.2 yo (±15.3)]. Stratifying by aging, the prevalence increases to 66.2% considering the patients older than 60 (188/284) and 73% considering 80 yo or older subjects (30/41). From the US point of view, patients with CPPD had a significantly higher inflammatory involvement of wrists and knees at US (both in grey scale and power Doppler assessment - $p<0.001$) compared to patients with any other disease and no CPPD, while no differences have been emerged between CPPD and the other arthropathies about the comorbidities and the general clinical profile.

Conclusions. CPPD is commonly encountered in a routine rheumatological setting, reaching a prevalence of more than 65% in patients older than 60. Symptom attribution is challenging as many conditions may be associated and even a higher presence of synovitis at patients with CPPD cannot be unequivocally attributed to it. There is an impellent need to raise awareness on CPPD and its possible implications. We expect RADIAL study to supply additional data on these findings.

CARATTERIZZAZIONE *IN VITRO* DEI CONDROPROGENITORI CIRCOLANTI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROSI EROSIVA DELLE MANI

BUONCUORE G., BARBATI C., BALBINOT E., UCCI F.M., CIANCARELLA C., PISANO G., SCORDA A., CELIA A.I., CECCARELLI F., SILI SCAVALLI A., ALESSANDRI C., CONTI F.

Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Ad oggi le terapie disponibili per l'artrosi erosiva delle mani (AE) risultano essere inadeguate per il trattamento della patologia in senso risolutivo. Una valida strategia terapeutica è rappresentata dalla medicina rigenerativa. Recentemente abbiamo identificato nel sangue periferico tre popolazioni di cellule staminali mesenchimali (MSCs) condrogeniche, chiamati condroprogenitori (CPs) (1). Nel presente studio abbiamo valutato la differenziazione in vitro dei CPs circolanti in condrociti nei pazienti con AE.

Materiali e metodi. In questo studio sono stati arruolati 9 pazienti affetti da AE e 9 donatori sani (DS), appaiati per sesso ed età. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a prelievo ematico. Per la coltura in vitro dei CPs, le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sono state isolate mediante protocollo Ficoll-gradient e sono state coltivate alla densità cellulare di 10*106 cellule in DMEM supplementato con il 20% di FBS e l'1% di antibiotici. Giunte a confluenza le cellule aderenti sono state coltivate in Chondrogenesis Differentiation Medium per 7 giorni. Dopo la coltura, la condrogenesi è stata valutata quantificando la produzione di proteoglicani e glicosaminoglicani (GAGs) mediante colorazione con 0,1% Alcian Blue 8-GX in 0.1M HCl ed estrazione con 6M Guanidina- HCl e misurando l'assorbanza a 655 nm. Per la valutazione della capacità condrogenica i campioni sono stati marcati con anticorpi anti-CD44-PerCP, anti-CD151-APC e anti-CD49c-PE e analizzati al citofluorimetro FACS Calibur. Inoltre, l'apoptosi cellulare è stata analizzata utilizzando il kit di rilevamento dell'apoptosi costituito da annessina V (AV) e ioduro di propidio (IP).

Risultati. I risultati ottenuti mostrano una ridotta produzione di proteoglicani e GAGs nei condrociti differenziati da CPs circolanti di pazienti AE rispetto ai DS suggerendo una minore funzionalità e maturità delle cellule (mediana =0,065 vs 0,112 e IQR=0,019 vs 0,015, rispettivamente. P<0.05). È interessante notare che anche i CPs di AE non dif-

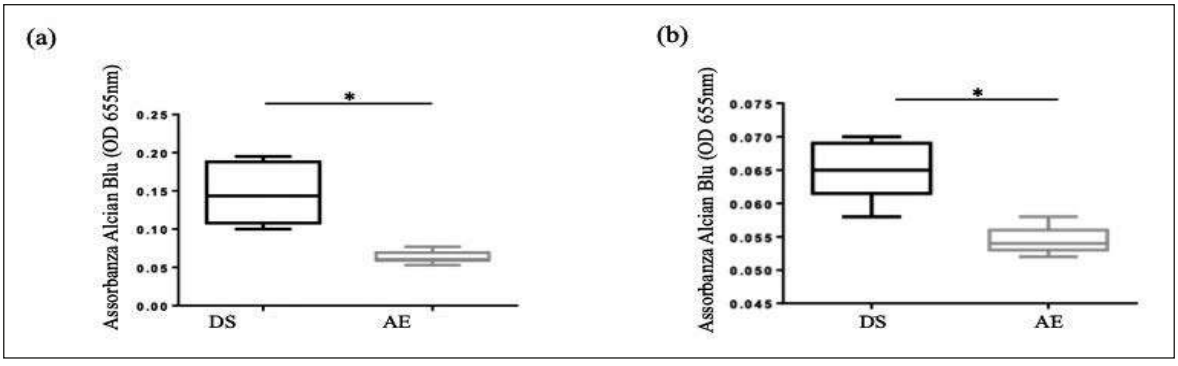


Figura 1 - Colorazione Alcian Blu e quantificazione di GAGs e proteoglicani nei condrociti. I box plots rappresentano l'assorbanza della colorazione Alcian Blu per la rilevazione di proteoglicani e GAGs nei condrociti di DS e AE (a) e nei CPs di DS eAE (b) *p <0.05.

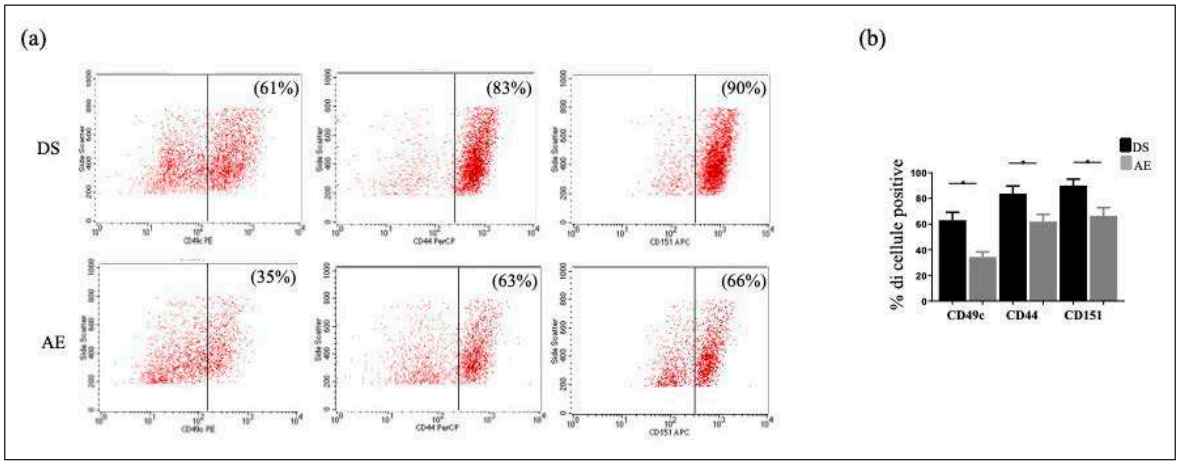


Figura 2 - Analisi citofluorimetrica della capacità condrogenica. (a) I pannelli a destra mostrano la percentuale di espressione dei marcatori condrogenici di superficie CD49c, CD44 e CD151 nei condrociti DS (in alto) e AE (in basso). (b) L'istogramma rappresenta l'espressione media dei marcatori condrogenici di superticie in DS e AE. *p <0.05.

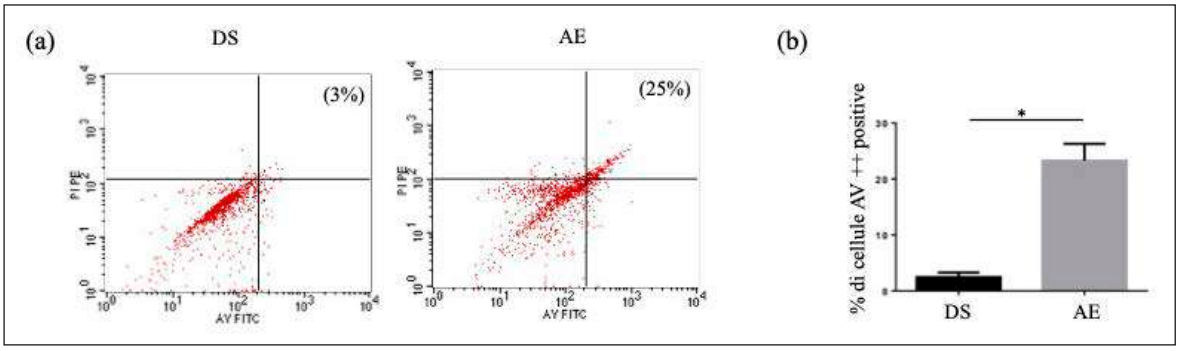


Figura 3 - Analisi citofluorimetrica dell'apoptosi dei condrociti. (a) I pannelli a destra mostrano la percentuale di annessina V (AV) e cellule PI-positive mediante citometria a flusso nei condrociti da DS e da AE. (b) L'istogramma rappresenta la percentuale di cellule apoptotiche (AV++) in DS e AE. *p <0.05.

ferenziati producono una minore quantità di componenti della matrice extracellulare (ECM) rispetto ai DS (mediana= 0,054 vs 0,064 e IQR= 0,004 vs 0,027, rispettivamente. P<0.05) (Figura 1 a-b).
L'analisi citofluorimetrica ha dimostrato una diminuzione significativa dei marcatori superficiali condrogenici nei condrociti dei pazienti AE (P<0.05) (Figura 2 a-b).
Inoltre, dalla valutazione dell'apoptosi emerge che la percentuale di cellule apoptotiche dei pazienti AE è significativamente maggiore dei DS (P<0.05) (Figura 3 a-b).
Conclusioni. Il presente studio dimostra una minor capacità condrogenica dei CPs di pazienti con AE supportata da una ridotta produzione di componenti strutturali della cartilagine e dei marcatori di condrogenesi così come da un aumento significativo della mortalità. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire la possibile applicazione dei CPs circolanti nella terapia rigenerativa della cartilagine.

BIBLIOGRAFIA

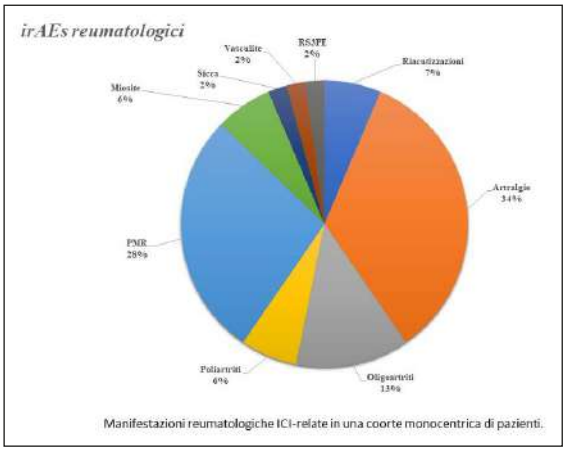
1. Buoncuore, et al. Caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali condrogeniche circolanti in pazienti affetti da artrosi e in donatori sani. SIR22 abstract n. 156.

TOSSICITÀ REUMATOLOGICA DA INIBITORI DEGLI IMMUNOCHECKPOINT: ANALISI DELLA CASISTICA E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

GUELLA S., NICOLA C., GIOVANNINI I., OCCHIPINTI L., DE VITA S., QUARTUCCIO L., DE MARCHI G.

Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere una coorte monocentrica di pazienti oncologici con tossicità reumatologica da immunocheckpoint inhibitors (ICIs).
Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati di tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato alla tossicità reumatologica da ICIs di un ospedale HUB dal 01/01/2019 ad oggi.
Risultati: La casistica includeva 31 pazienti (19 maschi, 12 donne) con età media all'avvio di ICI di 69.5 anni. Le neoplasie più frequenti sono rappresentate da NSCLC e melanoma, seguite dalle neoplasie renali; i farmaci maggiormente impiegati sono stati Pembrolizumab e Nivolumab (anti-PD1). 19/31 pazienti avevano eseguito precedente/concomitante radio/chemioterapia. 4/31 presentavano precedente diagnosi di malattia reumatica (due polimialgie (PMR), un lupus e una artrite psoriasica (PsA)); di questi 2 erano in terapia con metotressato (MTX) e uno con idrossiclorochina (HCQ). Il tempo medio di insorgenza di immune-related adverse event (irAEs) è stato di 14 settimane con un grado di severità medio G2 secondo il CTCAE. Le manifestazioni più frequenti sono state quelle muscoloscheletriche (artralgie, artriti, PMR); abbiamo registrato inoltre 3 casi di miosite, 2 vasculiti cutanee, 1 RS3PE e 1 sindrome sicca. I 2 pazienti con pregressa PMR e quello con pregressa PsA hanno avuto una riacutizzazione della malattia di base. Dodici pazienti hanno manifestato almeno un concomitante irAE non reumatologico (tiroiditi, polmoniti, gastroenteriti e neuropatie) e circa la metà ha sviluppato positività anticorpali senza correlato clinico. Due terzi dei pazienti (21/31) hanno sospeso ICI. Tutti hanno avviato lo steroide (dose media iniziale PN-eq 50 mg; dose cumulativa media PN-eq 1.6 g) e 14/31 hanno mantenuto basse dosi di steroide in cronico (PN-eq <10 mg). Tra i pazienti con miosite tutti hanno eseguito IVIG e 1/3 ha avviato micofenolato per inefficacia e



Manifestazioni reumatologiche ICI-relate in una coorte monocentrica di pazienti.

miocardite. È stato tentato il rechallenge in 7 casi, con 2 recidive di irAEs. 23 pazienti hanno avviato terapia di fondo per resistenza/dipendenza allo steroide; sono stati impiegati HCQ, MTX, apremilast, ciclosporina e, in due pazienti, Tocilizumab. Abbiamo registrato 9 decessi, 2 dei quali in pazienti con miosite e miocardite associata. 4 pazienti hanno raggiunto la risposta oncologica, 12 sono andati incontro a progressione e 15 a stabilità di malattia.
Conclusioni. La tossicità reumatologica ICI-relata rappresenta il 10% di tutti gli irAEs. Le manifestazioni più frequenti sono quelle articolari (PMR-like syndrome e artriti); esse esordiscono mediamente entro 3 mesi dall'avvio di ICI ma possono comparire anche dopo sospensione e tendono frequentemente a cronicizzare. Le miositi, sebbene più rare, hanno prognosi peggiore. Lo steroide e i csDMARDs rappresentano le terapie di prima linea, ma negli ultimi anni anche i bDMARDs hanno trovato impiego, dimostrandosi efficaci e sicuri sull'outcome oncologico. I nostri dati sono in linea con la letteratura, tuttavia ulteriori studi sono necessari a supporto dell'uso dei biologici e delle strategie di rechallenge.

AUTOANTICORPI ANCA NELLE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI: STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE DI UNA NUOVA ENTITÀ CLINICA

PELLICO M.R. [1,2], IANNONE C. [1,2], CAMINATI A. [3], COLLEONI M. [1,3], TESCARO L. [1,3], LUISI F. [3], MAZZARELLA D. [3], MIRENDA M.R. [3], ELIA D. [3], CASSANDRO R. [3], HARARI S. [1,3], CAPORALI R.F. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. Clinica Reumatologica, Milano; [3]U.O. di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, Milano

Scopo del lavoro. Attualmente, in ambito pneumologico lo screening degli anticorpi anti-neutrofili citoplasmatici (ANCA), degli anticorpi contro la mieloperossidasi (anti-MPO) e contro la proteinasi 3 (anti-PR3) non viene incluso routinariamente nella valutazione iniziale delle interstiziopatie polmonari (ILD), a differenza di altri autoanticorpi dosati nella valutazione della polmonite

Total cohort	n=58
Age *median (IQR)*	73,42 (11,45)
Diagnosis	
IPF	37 (57,1%)
IPAF	20 (42,9%)
Idiopathic bronchiectasis	1 (1,7%)
HRCT pattern	
UIP	39 (67,2%)
Fibrosing NSIP	9 (15,3%)
Other	8 (13,8%)
Autoimmunity	
ANA	19 (32,2%)
ENA	7 (11,86%)
RF	3 (5,08%)
PFT pattern	
Normal	5 (8,62%)
Isolated DLCO reduction	20 (34,48%)
Restrictive pattern	3 (5,17%)
Restrictive pattern + DLCO reduction	20 (34,48%)
Antifibrotic therapy	
Nintedanib	37 (62,71%)
Pirfenidone	19 (79,66%)
Glucocorticoids	16 (27,58%)
O2 therapy	20 (17,24%)
6MWT desaturation at baseline	30 (51,72%)
Mortality	8 (13,79%)

ILD-MPO+ cohort	n=7
Age *median (IQR)*	74,7 (14,8)
Diagnosis at baseline	
IPF	4 (57,1%)
IPAF	3 (42,9%)
HRCT pattern	
UIP	3 (42,9%)
Fibrosing NSIP	3 (42,9%)
PFT pattern	
Normal	1 (14,3%)
Isolated DLCO reduction	2 (28,6%)
Restrictive pattern	1 (14,3%)
Restrictive pattern + DLCO reduction	3 (42,9%)
Antifibrotic therapy	
Nintedanib	4 (57,1%)
Pirfenidone	0
Glucocorticoids	3 (42,9%)
O2 therapy	3 (42,9%)
6MWT desaturation at baseline	4 (57,1%)
Mortality	2 (28,6%)

interstiziale con caratteristiche autoimmuni (IPAF).

Gli anticorpi anti-MPO sono stati descritti in soggetti con ILD o bronchiectasie idiopatiche e alcuni studi ne descrivono l'evoluzione in vasculite conclamata (7-23%).

Lo scopo dello studio è valutare la prevalenza degli ANCA, anti-MPO e anti-PR3 in pazienti con ILD, bronchiectasie idiopatiche e IPAF senza caratteristiche cliniche.

Materiali e metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati dei pazienti di un Centro Pneumologico specializzato in Interstiziopatie polmonari (ILD) con diagnosi di fibrosi polmonare (IPF) o IPAF negli ultimi 5 anni. Nessuno dei pazienti presentava segni/sintomi di malattia del tessuto connettivo (CTD) o vasculite al momento della diagnosi. Abbiamo testato tutti i pazienti per autoanticorpi di routine associati all'ILD (ANA, ENA, anti-CCP, RF) e per ANCA, anti-MPO e PR3.

Risultati. 58 pazienti sono stati arruolati nello studio (F/M, 22/36; età mediana 75 anni, IQR 12), le cui caratteristiche sono nella tabella I. 37 pazienti sono stati diagnosticati con IPF, 20 con IPAF e 1 con bronchiectasie idiopatiche. 19 pazienti con IPAF risultavano positivi per ANA, 7 per ENA (2 anti-SSA/Ro, 1 anti-Sm, 1 anti-dsDNA, 1 anti-Scl70, 1 anti-RNP) e 3 per FR. Dopo lo screening sono stati riclassificati come segue: 33 (56,9%) IPF, 17 (32,7%) IPAF e 7 (12%) con ILD-MPO+. Abbiamo poi condotto una sottoanalisi sulla coorte ILD-MPO+ e osservato il decorso della malattia a 2 anni (Tabella II). Di questi, 4 pazienti erano stati precedentemente classificati (57,1%) come IPF, mentre 3 (42,9%) come IPAF mostrando positività per ANA (n=3), ENA (n=1), FR (n=1). Dei 7 pazienti ILD-MPO+, 2 (26,7%) sono progrediti in poliangioite microscopica, uno dopo 5 mesi dalla diagnosi di IPF, l'altro dopo 7 mesi. Dopo il rilevamento della positività per gli MPO, un paziente con diagnosi di ILD-MPO+ è stato trattato con rituximab, con miglioramento della FVC e la sospensione dell'ossigenoterapia.

Conclusioni. I dati preliminari di questo studio sottolineano l'importanza di testare gli ANCA nei pazienti con ILD, in quanto attualmente non parte dello screening autoimmune. Come evidenziato nello studio e in accordo con quanto presente in letteratura, ci sono pazienti con ILD che mostrano positività per gli ANCA, il cui fenotipo clinico e decorso della malattia devono ancora essere definiti. Sarà necessario uno studio prospettico per valutare quali siano i principali fattori di rischio che predicono la progressione verso una vasculite conclamata o altra CTD, e qualora questi pazienti possano beneficiare di altre strategie terapeutiche non attualmente comprese nella gestione dell'IPF.

GLI ANTICORPI ANTINUCLEO PREDICONO LO SVILUPPO DI EVENTI AVVERSI IMMUNO-RELATI: UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

NATALUCCI F. [1], CECCARELLI F. [1], CIRILLO A. [2], PISEGNA S. [2], PICCIARIELLO L. [1], ALESSANDRI C. [1], BOTTICELLI A. [2], CONTI F. [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipartimento di Scienze Radiologiche, Radiologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Negli ultimi dieci anni gli immunocheckpoint inibitori (ICIs) hanno significativamente modificato la prognosi dei pazienti oncologici in termini di sopravvivenza. Alla luce del peculiare meccanismo d'azione, è ormai noto come l'impiego di tali farmaci possa determinare l'insorgenza dei cosiddetti effetti avversi immuno-relati (irAEs). Essi possono variare da manifestazioni lievi ed autolimitanti ad altre potenzialmente fatali, potendo coinvolgere numerosi organi ed apparati. Ad oggi, la relazione tra irAEs, la risposta alla terapia con ICIs e la progonosi oncologica non è stata ancora completamente chiarita, così come non sono disponibili biomarcatori predittivi di insorgenza di irAEs. Obiettivo di questo studio è stato la ricerca di biomarcatori predittivi di sviluppo di irAEs nei pazienti che iniziano tearapie con ICIs.

Materiali e metodi. Nell'ambito di un ambulatorio condiviso Onco-Reumatologia sono stati valutati pazienti trattati con ICIs, escludendo i pazienti con pregressa diagnosi di patologia reumatologica. Prima dell'inizio della terapia con ICIs, tutti i pazienti sono stati valutati mediante anamnesi per sintomatologia attuale o pregressa riconducibile a patologia reumatologica e per familiarità per malattie autoimmuni. Contemporaneamente, è stato eseguito un prelievo di sangue per la ricerca dei seguenti autoanticorpi: ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-ENA, ReumaTest, FR IgG/IgA, anti-CCP. Una valutazione reumatologica è stata effettuata al basale ed in caso di comparsa di segni o sintomi suggestivi per patologia reumatologica durante terapia con ICIs.

Risultati. Sono stati arruolati 51 pazienti [M/F 16/35; età mediana 70 (IQR 15)]. Una valutazione sierologica degli autoanticorpi era disponibile per 45 pazienti ed è riportata nella tabella I; nel particolare, sedici pazienti (35.5%) risultavano essere ANA positivi. La positività per questi anticorpi non influiva sulla prognosi oncologica in termini di Progression Free Survival and Overall Survival. Confrontando gli outcomes clinici dei due gruppi (Tabella I), i pazienti ANA+ avevano un'incidenza significativamente maggiore rispetto ai pazienti ANA- di manifestare un qualunque irAEs [10/16, 62.5% versus 9/29, 31.03%, p=0.04, RR 3.78 CI (1.03-3.9)]. Nella Tabella I sono riportati gli irAEs registrati durante il periodo di osservazione; 6 (31.5% del totale) erano artriti indotte da ICIs (Ta-

Tabella I - Caratteristiche Cliniche e di laboratorio dei pazienti arruolati.

		N (%)	Metodica
ANA		16 (35.5)	I.F.I.
ENA		3 (6.6)	Chemiluminescenza
Anti-SSA		3 (6.6)	Chemiluminescenza
Reuma Test		2 (4.4)	Nefelometria
Fattore Reumatoide	**IgG**	1 (2.2)	
	IgA	1 (2.2)	Reuma-Test
	IgM	1 (2.2)	
Anticorpi anti-CCP		1 (2.2)	ELISA
irAEs		**N (%)**	
Polmonite Immuno-relata		1 (2.2)	
Artrite		6 (13.3)	
Tossicità Tiroidea		4 (8.8)	
Tossicità Cutanea		3 (6.6)	
Nefrite/ Insufficienza Renale		2 (4.4)	
Neurotossicità		2 (4.4)	
Ipercortisolismo		2 (4.4)	
Iponatriemia Severa		1 (2.2)	
Neutropenia Severa		1 (2.2)	

Tabella II - Caratteristiche sierologiche dei pazienti che hanno sviluppato un'artrite indotta da ICIs.

Pt N°	ANA	Reuma-Test	FR IgA	FR IgM	ENA	SSA	SSB	CCP
1	1:80 (O)	0	0	0	1	250	0	0
2	1:80 (o)	0	0	32.7	1	274	0	0
3	1:80 (O)	81 IgM	0	63	0	0	0	0
4	1:80 (o)	0	0	0	0	0	0	0
5	-	0	0	0	0	0	0	0
6	1:80 (o)	0	0	0	0	nd	nd	nd

bella II). Cinque di questi pazienti erano ANA positivi, tre erano stati trattati con Nivolumab e 2 con Pembrolizumab. Tutti i pazienti sono stati trattati con Glucocorticoidi a medio dosaggio (15-20 mg); in tre pazienti è stata introdotta una terapia con Idrossiclorochina.

Conclusioni. Abbiamo identificato nella valutazione prospettica di una coorte di pazienti affetti da tumore solido, un'associazione tra la positività per ANA prima dell'inizio della terapia con ICIs e l'insorgenza di irAEs. La presenza di autoanticorpi non sembra in grado di predire l'outcome oncologico. L'artrite indotta da ICIs risultava essere l'irAEs più frequente.

UNRAVELING PATHOPHYSIOLOGY AND HEMATOPOIESIS OF VEXAS SYNDROME BY MULTI-OMICS ANALYSIS AND TARGETED GENE EDITING

CAMPOCHIARO C. [1], MOLTENI R. [2], FIUMARA M. [3], TOMELLERI A. [1], DIRAL E. [4], STEFANONI D. [2], VARESI A. [3], WEBER A. [3], ALFIERI R. [5], ALBANO L. [3], PANIGADA M. [2], CANTONI E. [2], CANARUTTO D. [3], BASSO-RICCI L. [3], QUARANTA P. [3], D'ALESSANDRO A. [6], MATUCCI CERINIC M. [1], DI MICCO R. [3], SCALA S. [3], AIUTI A. [3], CICERI F. [4], MERELLI I. [3], DAGNA L. [1], CENCI S. [2], NALDINI L. [3], FERRARI S. [3], CAVALLI G. [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases. IRCCS San Raffaele Hospital; Vita-Salute San Raffaele Unive, Milan; [2]Division of Genetics and Cell Biology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [3]San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [4]Haematology and Bone Marrow Transplantation Unit. IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [5]Institute for Biomedical Technologies, National Research Council, Segrate; [6]Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver - Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, Denver, USA

Background. VEXAS syndrome is an adult-onset, X-linked, life-threatening, autoinflammatory and hematological disease caused by somatic mutation in UBA1 gene. To understand its pathophysiology, we aimed to achieve a molecular and phenotypic characterization of hematopoiesis of VEXAS patients and to develop cellular and humanized mouse models by gene editing.

Methods. Six VEXAS patients (p.Met41>Thr; p.Met41>Val; p.Met41>Leu; c.118-1 G>C) were recruited from our Unit. Variant allele frequency (VAF) of UBA1 mutant cells was quantified by targeted sequencing in isolated hematopoietic lineages and hematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs). Multiparametric immunophenotypic analysis was performed on peripheral blood and bone marrow (BM), focusing on HSPCs. Circulating monocytes were analyzed by whole RNA-seq and metabolome analysis. Healthy age and sex-matched controls were included. To introduce UBA1 mutations and develop VEXAS models, cutting-edge gene editing technologies were adopted in healthy human HSPCs.

Results. Targeted sequencing in VEXAS patients showed >0.8 VAF in HSPCs. Conversely, VAF largely differed across mature cells, averaging 0.81 in neutrophils, 0.64 in monocytes, 0.42 in NK, 0.07 in T cells, and 0.09 in B cells, supporting a myeloid skewing of mutant HSPCs. Multiparametric immunophenotypic analyses showed unbalanced composition of HSPCs in the BM, with 2-to-3-fold reduction of primitive stem cells, multipotent and lymphoid progenitors, and 2-fold increase of myeloid progenitors, compared to matched healthy individuals. HSPCs, myeloid-biased HSPCs and immature myeloid cells were increased by 3-to-4 fold in the circulation ($p<0.03$). Gene expression analysis of circulating monocytes displayed upregulation of inflammatory pathways and metabolic rewiring (Figure 1, panels A-B). Metabolomic analyses confirmed hyperactivation of the glycolytic pathway and specific lipid metabolism (Figure 1, C-D). Models of VEXAS generated by gene editing recapitulated patients' hematopoiesis and pathophysiology in vitro and in vivo. UBA1 mutations were installed at VAF>0.9 in HSPCs and generated a myeloid bias in vitro. Transplantation of edited HSPCs in immunodeficient mice resulted in a 100-fold reduction in circulating B cells, while NK and myeloid compartments were preserved. Human BM HSPCs were 5-fold lower than control mice, largely myeloid-biased and presented abnormal vacuolar morphology. Concordantly, VAF was >0.8 in myeloid cells and HSPCs and <0.3 in B cells.

Conclusions. Mutations in UBA1 drive expansion of HSPCs and enhance myelopoiesis-guided accu-

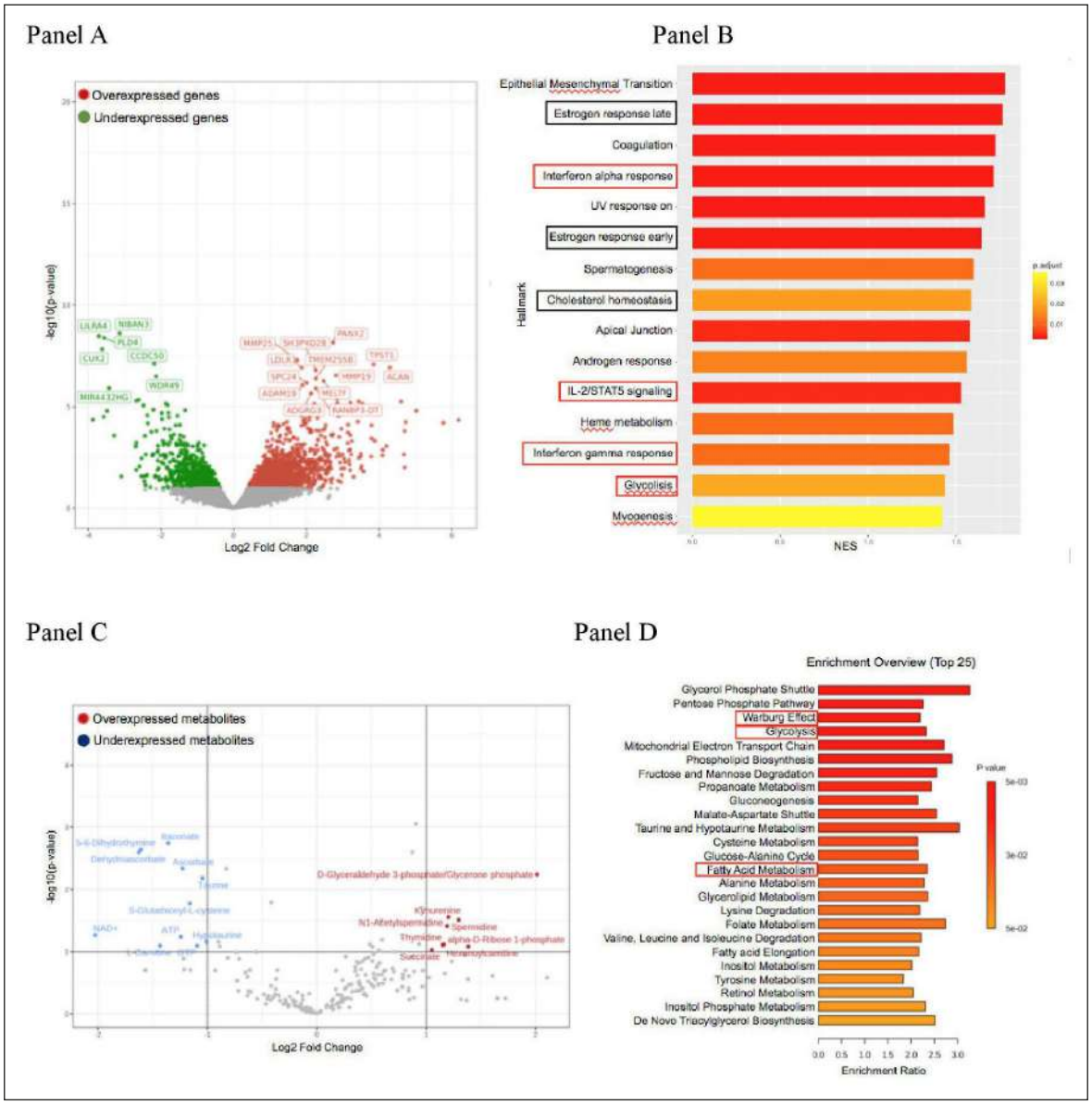


Figure 1

mulation of myeloid precursors. Mutant lymphoid cells are negatively selected and their myeloid counterpart in peripheral blood displays upregulation of transcriptomic signatures and metabolic pathways indicative of inflammatory activation. Gene editing-based models hold promise to enable preclinical testing and validation of novel therapeutics to treat VEXAS syndrome.

SCLERODERMIA

Moderatori: P. Cipriani (L'Aquila), *M. Matucci Cerinic* (Firenze, Milano)

- Il coinvolgimento cardiaco, dalla diagnosi alle strategie terapeutiche innovative
  S.L. Bosello (Roma)

- La terapia anti fibrotica, quali pazienti?
  N. Del Papa (Milano)

- L'ipertensione polmonare: dalle nuove linee guida alla pratica clinica
  D. Giuggioli (Reggio Emilia)

- Trapianto autologo di cellule staminali in una coorte monocentrica di pazienti affetti da sclerosi sistemica: efficacia e confronto con terapie immunosoppressive
  S. Cavalli, A. Rindone, A. Minniti, F. Onida, G. Saporiti, M. Goldaniga, M. Sette, C. Iannone, M.R. Pellico, G. Armentaro, R. Caporali, N. Del Papa
  (Milano)

- Changes in treatment patterns and their influence on the outcome of systemic sclerosis-interstitial lung disease (SSC-ILD) patients: an eustar analysis
  C. Campochiaro[1], M.E. Truchetet[2], M. Vonk[3], G. Cuomo[4], L.P. Ananieva[5], P. Carreira[6], E. Hachulla[7], V. Smith[8], A.M. Gheorghiu[9], R. Becvar[10], N. Hunzelmann[11], D. Furst[12], V. Ortiz-Santamaria[13], F. Del Galdo[14], M. Matucci Cerinic[15], A.M. Hoffmann-Vold[16]
  ([1]Milano, [2]Bordeaux - FR, [3]Nijmegen - BE, [4]Napoli, [5]Moscow - RU, [6]Madrid - ES, [7]Lille - FR, [8]Ghent - BE, [9]Bucarest - RO, [10]Prague - CZ, [11]Klin - DE, [12]Los Angeles - USA, [13]Barcelona - ES, [14]Leeds - UK, [15]Firenze, [16]Oslo - NO)

- L'immunosoppressione con targeted therapies riduce la morbilità e la mortalità nell'ipertensione polmonare pre-capillare associata alla sclerosi sistemica: un'analisi del Gruppo Eustar
  C. Bruni[1,2], L. Tofani[2], H. Fretheim[3], Y. Weber[1], E. Hachulla[4], P. Carreira[5], D. Giuggioli[6], P. Airò[7], E Siegert[8], U. Muller-Ladner[9], G. Riemekasten[10], C.-P. Simeon-Aznar[11], J. Dr Vries-Bouwstra[12], L.A. Saketkoo[13], J. Distler[14], A. Balbir-Gurman[15], I. Castellvi[11], E. Zanatta[16], V. Smith[17], M. Matucci Cerinic[2,18], A.-M. Hoffmann-Vold[1,3], O. Distler[1]
  ([1]Zurich - CH, [2]Firenze, [3]Oslo - NO, [4]Lille - FR, [5]Madrid - ES, [6]Modena, [7]Brescia, [8]Berlin - DE, [9]Nauheim - DE, [10]Lubeck - DE, [11]Barcelona - ES, [12]Leiden - NL, [13]New Orleans - USA, [14]Dusseldorf - DE, [15]Haifa - IL, [16]Padova, [17]Ghent - BE, [18]Milano)

IL COINVOLGIMENTO CARDIACO, DALLA DIAGNOSI ALLE STRATEGIE TERAPEUTICHE INNOVATIVE

BOSELLO S.L.

Roma

Non pervenuto.

LA TERAPIA ANTI FIBROTICA, QUALI PAZIENTI?

DEL PAPA N.

Milano

Non pervenuto.

L'IPERTENSIONE POLMONARE: DALLE NUOVE LINEE GUIDA ALLA PRATICA CLINICA

GIUGGIOLI D., ORLANDI M., DE PINTO M., LUMETTI F., SANDRI G., SPINELLA A.

Scleroderma Unit, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia

La sclerosi sistemica (SSc) è malattia sistemica di origine autoimmune caratterizzata da disfunzione endoteliale, iperattività dei fibroblasti e fibrosi degli organi interni. Una delle complicanze più temute in corso di SSc è l'ipertensione polmonare (PH) in quanto aumenta in modo significativo la morbilità del paziente influenzando negativamente la prognosi della malattia (1). Infatti, ad oggi, la PH rappresenta, insieme alla fibrosi polmonare, la causa principale di morte per i pazienti sclerodermici (2, 3). Con PH si intende un disturbo fisiopatologico caratterizzato dall'aumento della pressione arteriosa media (mPAP) nella circolazione polmonare con numerose ripercussioni sistemiche. Tale disturbo può derivare da numerose condizioni cliniche, sia cardiovascolari che respiratorie. Tuttavia, indipendentemente dalla causa, la PH è quasi sempre associata a una prognosi negativa con un progressivo peggioramento dei sintomi e un aumento della mortalità. Data la cattiva prognosi e il miglioramento della mortalità evidenziato da una terapia specifica precoce, si devono ricercare i fattori di rischio, per poter "stratificare" il paziente con SSc per PH (4). Fra i più importanti fattori di rischio: l'età di esordio della SSc, il sesso maschile, la presenza di calcinosi, presenza di reflusso gastroesofageo, le ulcere digitali, il fenomeno di Raynaud severo, l'aumento del numero delle teleangectasie e la riduzione della densità capillare alla capillaroscopia. Tra gli anticorpi correlati al rischio di sviluppo di PH in SSc ci sono gli anticentromero, gli anti-Th/To, anti-U1RNP e gli anti-U3RNP (5, 6).

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DI PH

Per molti anni, la diagnosi di PH si è basata su un valore arbitrario di mPAP ≥25 mmHg a riposo e >30 mmHg sotto sforzo. Negli anni è emersa la necessità di una definizione più precisa che prendesse in considerazione una valutazione emodinamica ottenuta mediante cateterismo cardiaco destro (RHC). Nelle nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della European Respiratory Society (ERS) sulla PH, una grossa novità riguarda la revisione del cut-off per la resistenza vascolare polmonare (PVR) con la reintroduzione della definizione di PH da sforzo (7) sottolineando l'importanza di una classificazione emodinamica che consenta di stabilire se si tratta di una PH precapillare o post capillare. Nel dettaglio, è definita PH una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) >20 mmHg a riposo. La PH precapillare è meglio definita dalla presenza concomitante di mPAP >20 mmHg, pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PAWP) ≤15 mmHg e PVR ≥2 Woods Unit (WU). La PH post-capillare è definita emodinamicamente come mPAP >20 mmHg e PAWP >15 mmHg. La PVR viene utilizzata per distinguere i pazienti con PH post-capillare che presentano una componente pre-capillare significativa (PVR >2 WU - PH post-capillare e precapillare combinata [CpcPH]) da quelli che non la presentano (PVR ≤2 WU - PH post-capillare isolata [IpcPH]). La PH da sforzo viene definita da una tendenza all'aumento del rapporto mPAP/gittata cardiaca (CO) >3 mmHg/L/min tra il riposo e l'esercizio, indice di una risposta emodinamica patologica all'esercizio fisico. Pertanto, basandosi sulla dimostrazione dell'aumento della mortalità correlato a valori di pressione arteriosa polmonare moderatamente elevati o all'aumentata resistenza vascolare polmonare, il valore soglia per la diagnosi di PH, valutata mediante RHC è stato ridotto da 25 mmHg a 20 mmHg. La componente pre-capillare, viene caratterizzata da una resistenza vascolare polmonare (PVR) >2, con una wedge pressure PAWP <15. Questa modifica emodinamica, nella pratica cli-

nica, non implica necessariamente l'inizio di un trattamento, ma permette di individuare soggetti che necessitano di un attento follow up clinico e laboratoristico. La classificazione clinica nasce con lo scopo di identificare le condizioni cliniche associate alla PH sulla base di simili meccanismi fisiopatologici, presentazione clinica, caratteristiche emodinamiche e gestione terapeutica (Figura 1). Il gruppo 1 è rappresentato dall'ipertensione arteriosa polmonare (PAH causata da un rimodellamento ostruttivo del letto vascolare polmonare che include la PH associata a malattie del tessuto connettivo, tra cui la SSc. Il gruppo 2 comprende tutte le forme di PH che hanno una patologia cardiaca sottostante (cardiopatia valvolare o insufficienza cardiaca) ed è solitamente la conseguenza di un aumento della pressione atriale sinistra. Si parla quindi in questo caso di ipertensione polmonare post-capillare. Il gruppo 3 comprende la PH secondaria a tutte le malattie parenchimali polmonari (tra cui fibrosi e BPCO) e/o all'ipossia. Il gruppo 4 include forme di PH in cui si ha un'ostruzione dei vasi polmonari da parte di materiale tromboembolico organizzato condizionante il rimodellamento vascolare. Infine, il gruppo 5 comprende le PH secondarie ad un insieme di condizioni cliniche eterogenee con eziologia non chiarita e/o multifattoriale. Ciascun gruppo della classificazione clinica è contraddistinto da aspetti istopatologici, meccanismi fisiopatologici, implicazioni diagnostiche e risvolti terapeutici e prognostici peculiari. È necessario ricordare che solo nell'PAH l'aumento della pressione polmonare è dovuto a una patologia intrinseca della circolazione polmonare caratterizzata da lesioni ostruttive a carico delle arteriole polmonari distali (8); in tutti gli altri gruppi clinici, l'aumento della pressione polmonare è la conseguenza di processi fisiopatologici derivanti da altre patologie e rappresenta un marker di severità della patologia di base. La diagnosi differenziale è quindi fondamentale, perché le strategie terapeutiche per ciascuno di questi cinque gruppi sono diverse.

PH IN SSc

La SSc, con meccanismi diversi, può dare origine a diverse forme di PH, di tutti e 5 i gruppi (9, 10). La diagnosi differenziale è fondamentale perché solo la forma precapillare di PH, SSc-PAH (Gruppo 1), può essere trattata con farmaci vasoattivi specifici (11-13). Infatti, possiamo ritrovare una PH di Gruppo 2 (per cardiopatia sinistra o valvulopatia, in circa il 26% dei casi), Gruppo 3 (secondaria ad interstiziopatia fibrosante, nel 20% dei casi) (14), più raramente, ma comunque possibili e probabilmente sottostimate sono le forme del gruppo 2 (secondarie a tromboembolia polmonare) o del gruppo 4 (per la presenza di malattia veno-occlusiva polmonare) (12, 13, 15). Nel Gruppo 1, dopo la PAH idiopatica, la forma più frequente (nei paesi occidentali) di PH è quella associata a SSc che correla con una prognosi particolarmente severa. I precisi meccanismi patogenetici alla base della PAH sono sconosciuti; possono svolgere un ruolo sia fattori genetici o predisponenti (sesso), sia esogeni (infettivi, tossici, esposizione a farmaci). La disfunzione endoteliale dei vasi polmonari è virtual-

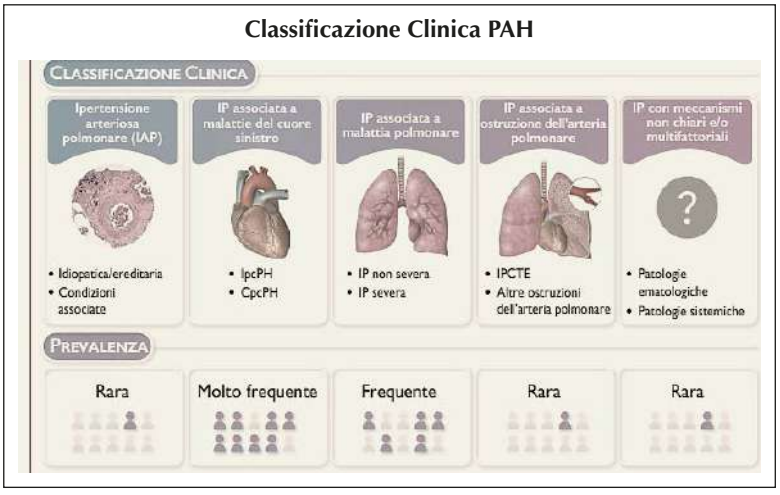


Figura 1
Classificazione clinica della PH.
IP, ipertensione polmonare; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IpcPH, ipertensione polmonare post-capillare isolata; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre e post capillare IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica. Adattata da linee guida ESC/ERS 2022.

mente sempre presente ed è caratterizzata dalla riduzione di fattori vasodilatanti e antiproliferativi (prostaciclina, ossido nitrico) e dall'aumento di sostanze ad attività vasocostrittiva e mitogena (endotelina e trombossano A2) (16). Si tratta nel complesso degli stessi meccanismi di danno endoteliale che sono coinvolti nella patogenesi della malattia sclerodermica (17). I dati epidemiologici sulla SSc-PAH sono discordanti, indicando una prevalenza che può variare dal 7,8% al 19% e una incidenza annuale di 0,7-1,5%m, percentuali verosimilmente sottostimate sia per le possibili difficoltà diagnostiche (18) sia della nuova definizione emodinamica proposta delle recenti linee guida ESC/ERS (7). Storicamente, la SSc-PH è stata associata a una prognosi sfavorevole. La mortalità rimane elevata nonostante la disponibilità di una terapia specifica: Lefèvre et al. in una meta-analisi, hanno osservato tassi di sopravvivenza a 1 e 3 anni rispettivamente dell'81% e del 52% (19). Diversi studi hanno dimostrato che, nonostante l'emodinamica polmonare meno grave (migliori parametri emodinamici), la sopravvivenza dei pazienti con SSc-PAH è peggiore di quella dei pazienti con IPAH (20-22).

SCREENING E DIAGNOSI DI PH IN SSc

L'approccio diagnostico-terapeutico suggerito dalle recenti linee guida si basa su alcuni punti

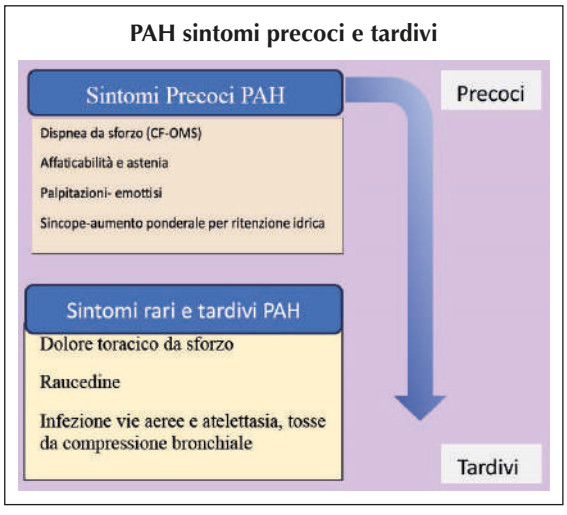


Figura 2 - Sintomi precoci e tardivi correlati alla presenza di ipertensione polmonare.
CF-OMS, sintomi precoci nella prima casella e tardivi correlati a compressione arteria polmonare nella seconda.

fondamentali: il "sospetto" clinico di SSc-PAH, il rapido invio del paziente al centro di riferimento, la corretta classificazione, la valutazione delle comorbidità, la stratificazione del rischio, e la prescrizione delle terapie più idonee. I pazienti con SSc necessitano di uno screening attivo che possa consentire il "sospetto" e l'individuazione del danno emodinamico in una fase molto precoce. I primi strumenti da usare per l'individuazione di soggetti a rischio sono l'anamnesi e la visita medica. L'esordio della PAH nei pazienti sclerodermici è spesso subdolo, nelle fasi precoci può essere asintomatico; sintomi come dispnea, edemi declivi e sincopi si manifestano nelle fasi piu avanzate, e non di rado risultano di difficile interpretazione in una malattia ad impegno multiorgano come la SSc (Figura 2).
L'esame clinico del paziente resta uno strumento essenziale per la valutazione dei sintomi e/o segni correlati a PAH, ma anche per evidenziare eventuali fattori clinici di "rischio", fra cui il subset cutaneo limitato, il sesso femminile, l'età superiore ai 60 anni la presenza di anticorpi specifici (anticentromero, ThT0, RNA polimerasi III) (7). Alcuni marcatori sierici sono stati associati al rischio di sviluppo di PAH come l'NT pro-BNp e l'acido urico, altri sono stati proposti (endostatina, IGFBP-7, matrix metallopeptidase-2, neuropilin-1) ma poco utilizzabili nella pratica clinica quotidiana. La videocapillaroscopia periungueale potrebbe essere un valido strumento nel work up diagnostico della SSc-PAH sulla base della correlazione fra la riduzione del numero dei capillari e/o presenza di aree desertiche e presenza di PAH (23). Nella valutazione del paziente sclerodermico con sospetto di PAH, hanno inoltre un ruolo fondamentale i parametri cardio-polmonari come le prove di funzione respiratoria e DLco, il test del cammino (6 MWT), l'ecocardiografia e più recentemente la RMN cardiaca ed i test cardiopolmonari da sforzo. L'ecocardiogramma transtoracico rimane lo strumento fondamentale nello screening della SSc-PAH; quando eseguito con accuratezza, consente di ottenere informazioni complete sulla morfologia del cuore destro e sinistro, sulla funzione del ventricolo destro e sinistro e sulle anomalie valvolari, oltre a fornire una stima dei parametri emodinamici. Si raccomanda di assegnare una "probabilità ecocardiografica" di PAH, basata sulla velocità di rigurgito tricuspidale e altri segni ecocardiografici di PH, compreso il rapporto TAPSE/PAPs e se ne raccomanda l'esecuzione annuale an-

che nei casi asintomatici (7). È importante ricordare come l'ecocardiogramma presenti una bassa accuratezza diagnostica (sensibilità ~80%, specificità ~70%), con parametri non sovrapponibili a quelli del RHC; pertanto l'ecocardiografia da sola non è sufficiente per poter confermare la diagnosi di PAH ma è necessario uno studio emodinamico cardiopolmonare mediante RHC, da considerare il *gold standard* diagnostico; mentre per la PAH-SSc non vi è raccomandazione ad eseguire il test di vasoreattività. Il RHC è una manovra invasiva ma, se eseguito nei centri di riferimento, presenta una bassa morbilità (1,1%) e mortalità (0,055%). Nella tabella sottostante sono riassunte le raccomandazioni delle linee guida del 2022 per la diagnosi precoce di SSc-PAH. (Figura 3).

Raccomandazioni per la gestione PAH nella SSc

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sclerosi Sistemica		
Si raccomanda di valutare ogni 12 mesi il rischio di PAH	I	B
Nei pz con SSc > 3 a con CVF > 40% e DLCO <60% si raccomanda di adottare l'algoritmo DETECT	I	B
Nei pz SSccon dispnea inspeigata si raccomanda RHC per escludere PAH	I	C
Nelle strutture reumatologiche che gestiscono SSc devono essere prese in considerazione le politiche di valutazione del rischio di PAH	IIa	C
Nei pz sintomatici con SSc può essere preso in considerazione il CPET, la RMN per decidere se eseguire o meno RHC.	IIb	C
Nei pz con SSc deve essere preso in considerazione ecocuore, PFT e i livelli di BNP/pro BNP	IIa	B

Figura 3 - Raccomandazioni per lo screening e per migliorare l'identificazione di SSc-PAH.

Con l'obiettivo di identificare sempre più precocemente i pazienti da sottoporre a RHC, dati recenti della letteratura ci suggeriscono l'utilizzo di algoritmi multiparametrici, secondo le linee guida ESC-ERS (7) o il DETECT (24) e l'Australian Scleroderma Interest Group -ASIG, specifici per la SSc (25). Nell'ASIG vengono considerati la DLCO e l'NT-proBNP. Il DETECT invece prevede due step: nel primo si considerano i parametri clinici (teleangectasie, positività degli anticentromero B, aumento di BNP, uricemia, alterazione del rapporto FVC/DLCO, deviazione assiale destra all'ECG), il cui punteggio cumulativo deve raggiungere una soglia *cut-off* per eseguire poi l'ecocardiogramma; VTT e area dell'atrio destro che determinano poi il punteggio del secondo *step* con *cut-off* che orienta al RHC. L'aggiornamento delle linee guida ESC/ERS ha introdotto il DETECT nello screening suggerito per i pazienti con SSc con DLCO <80% come riportato in Figura 4.

Riconoscere precocemente i pazienti con PAH-SSc valutati presso strutture sanitarie altamente specializzate migliora significativamente la prognosi; il 56% dei pazienti diagnosticati in classe funzionale I-II presenta una sopravvivenza a 3 anni del 75%, questo ci fornisce un robusto razionale nell'utilizzo delle metodiche di screening per PAH nella valutazione del paziento con SSc (26). Alla diagnosi e durante il follow-up, la classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità rappresenta uno dei più forti fattori predittivi di sopravvivenza ed il suo peggioramento nel tempo costituisce uno degli indicatori più allarmanti di progressione della malattia che deve indurre ad eseguire ulteriori indagini per identificare la causa (o le cause) del deterioramento clinico

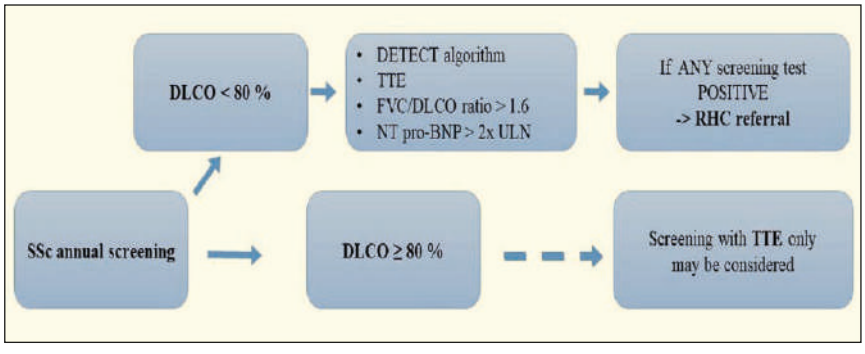


Figura 4
Screening suggerito per i pazienti affetti da SSc suggerite dalle linee guida ESC ERS 2022.

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA PH SECONDARIA A SSc

Dopo la diagnosi di PH e la valutazione della severità della SSc-PAH, è necessario eseguire una stratificazione del rischio, per impostare la corretta terapia con l'obiettivo di mantenere o riportare il paziente alla classe di rischio più basso). Nei pazienti con SSc- PAH (senza comorbidità cardiopolmonari), si raccomanda la valutazione del rischio utilizzando un approccio a tre steps al momento della diagnosi. Per i pazienti che presentano un rischio basso o intermedio, si raccomanda una terapia di combinazione iniziale con un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) e un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) (27). La terapia iniziale orale a tripla combinazione non è raccomandata dalle linee guida, data l'attuale mancanza di prove a sostegno di questa strategia. Nei pazienti ad alto rischio, la terapia di combinazione iniziale con un PDE5i ed ERA, la somministrazione s.c./i.v. di analoghi della prostaciclina dovrebbe essere presa in considerazione (28, 29). È fondamentale sottolineare che durante il follow up tale rivalutazione deve essere ripetuta e il rischio quindi ricalcolato. Nei pazienti che raggiungono uno stato di basso rischio con la terapia iniziale, è raccomandata la continuazione del trattamento impostato. Nei pazienti a rischio intermedio-basso, nonostante la terapia con ERA/PDE5i, la terapia deve essere intensificata aggiungendo un agonista del recettore della prostaciclina o passando dalla PDE5i a uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile (30-33). Per i pazienti a rischio intermedio-alto o alto, aggiunta di s.c./i.v. Nei pazienti che sono a rischio intermedio-alto pur ricevendo terapie orali, si deve prendere in considerazione l'aggiunta di epoprostenolo o treprostinil (34, 35). Se l'aggiunta di analoghi della prostaciclina i.v./s.c. non è fattibile, si può prendere in considerazione l'aggiunta di selexipag o il passaggio da PDE5i a riociguat (36, 37). Per i pazienti con PAH refrattaria alla terapia medica ottimizzata, dovrà essere eseguita anche una valutazione per il trapianto di polmone che rimane un'importante opzione di trattamento (38, 39). Nei pazienti con "SSc- PAH con comorbidità", deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale con un PDE5i o un ERA. Per i pazienti che presentano un rischio intermedio o alto durante il follow-up, possono essere presi in considerazione ulteriori farmaci per la PAH su base individuale.

Il trattamento del paziente con SSc-PAH si dovrà basare non solo sulla valutazione multiparametrica del rischio ma anche sulla severità della SSc nel suo complesso, sulle comorbidità, sulla possibilità di accesso alle terapie, sugli aspetti economici e anche sulle preferenze del paziente. La corretta gestione del malato con SSc-PAH come previsto dalle raccomandazioni delle linee guida, necessita di un team multidisciplinare (cardiologi, pneumologi, reumatologi, personale infermieristico specializzato, radiologi, professionisti per il supporto psicosociale), e un adeguato servizio di guardia continuativo. Resta tuttora da definire la tempistica ottimale per il RHC durante il follow-up che ad oggi rimane centro-specifica. Alcuni centri eseguono periodicamente la valutazione invasiva durante il follow-up, mentre altri la eseguono solo quando sussiste un'indicazione clinica. Allo stato attuale non vi sono evidenze a supporto di un outcome migliore con una delle due strategie.

Purtroppo nonostante i progressi diagnostico-terapeutici nel campo della PAH, la sopravvivenza nei pazienti con SSc-PAH rimane ad oggi severa e non mostra miglioramenti nel tempo come evidenziato dai dati del registro francese (19), e dal recente lavoro di Xanthouli et al. che riportano un elevato numero di malati sclerodermici ancora con ritardo diagnostico e terapeutico di PAH, arrivando alla diagnosi in classe funzionale già avanzata (10).

CONCLUSIONI E RESEARCH AGENDA

Ci sono ancora oggi molte criticità riguardo alla diagnosi precoce della SSc-PAH e per questo lo screening per la PH in corso di SSc rimane ad oggi un importante topic della ricerca scientifica. Innanzitutto l'interpretazione dei dati ecocardiografici (valutazione della TRV in assenza di un adeguato rigurgito tricuspidale presente nel 15% dei pazienti REF, gli elementi costituzionali del paziente) e la limitazione relativa all'operatore che esegue l'esame ecocardiografico che ancora oggi viene considerato come diagnostico per la SSc-PAH; il diverso utilizzo dei metodi di screening nella pratica clinica di routine nei vari centri, in particolare, l'aderenza dei medici nell'eseguire lo screening è subottimale e l'ecocardiogramma annuale viene eseguito poco frequentemente al di fuori dei centri di riferimento. A tal riguardo, solo il 34,7% dei pazienti con SSc esegue un ecocardiogramma all'anno, solo il 53,1% esegue PFR e DLCO anno e, nel gruppo ad alto rischio di PAH, solo il 59% esegue

un RHC di conferma diagnostica. Le valutazioni multiparametriche, le linee guida ESC/ERS, il DETECT e l'ASIG sono raramente utilizzati al di fuori dei centri di III livello. Le terapie indicate come terapie target per la PAH vengono utilizzate per il trattamento della vasculopatia sclerodermica. La presenza di un team dedicato che comprende anche il fisioterapista, il nutrizionista, l'infermiere dedicato, e lo psicologico sono appannaggio solo di alcuni centri di riferimento. Alcune delle richieste dei reumatologi per migliorare la compliance nell'applicazione degli algoritmi relativi alla SSc-PAH riguardano la disponibilità di linee guida più chiare e semplici e metodi di indagine facili e meno costosi, di un sistema di promemoria e soprattutto la possibilità di un percorso preferenziale per l'invio del paziente ai centri di riferimento dedicati alla SSc. La ricerca di base tesa a capire i meccanismi patogenetici, la formazione di team multidisciplinari, il lavoro in rete dei vari centri reumatologici con il supporto delle associazioni dei pazienti, devono essere gli strumenti da utilizzare per la diagnosi precoce e la gestione ottimale dei nostri pazienti affetti da SSc-PAH.

BIBLIOGRAFIA

1. Walker U, Tyndall A, 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. doi: 10.1136/ard.2006.062901.
2. Steen V, Medsger T. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068.
3. Xiong A, Liu Q, Zhong J, et al. Increased risk of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systemic review and meta-analysis. Adv Rheumatol. 2022; 62: 10. doi: 10.1186/s42358-022-00239-2.
4. Pokeerbux M, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. Arthritis Res Ther. 2019; 21: 86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1.
5. Nunes J, Cunha A, Meirinhos T, et al. Prevalence of auto-antibodies associated to pulmonary arterial hypertension in scleroderma - A review. Autoimmun Rev. 2018; 17: 1186-201. doi: 10.1016/j.autrev.2018. 06.009.
6. Jiang Y, Turk M, Pope J. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). Autoimmun Rev. 2020; 19: 102602. doi: 10.1016/j. autrev.2020.102602.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023; 61: 2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
8. Fisher M, Mathai S, Champion H, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3043-50. doi: 10.1002/art.22069.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53: 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
10. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 370-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216476.
11. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest. 2010; 138: 1383-94. doi: 10.1378/chest.10-0260.
12. Chaisson N, Hassoun P. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013; 144: 1346-56. doi: 10.1378/chest.12-2396.
13. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, et al. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 1285-93. doi: 10.1164/rccm.200909-1331PP.
14. Mathai S, Hummers L, Champion H, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009; 60: 569-77. doi: 10.1002/art.24267.
15. Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2995-3005. doi: 10.1002/art.34501.
16. Dorfmüller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Hum Pathol. 2007; 38: 893-902. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.022.
17. Overbeek M, Vonk M, Boonstra A, et al. Pul-

monary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. Eur Respir J. 2009; 34: 371-9. doi: 10.1183/09031936.
18. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010; 37 (11): 2290-8.
19. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013; 65 (9): 2412-23.
20. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 3043-50.
21. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Comparison of Demographic, Hemodynamic, and MRI Characteristics and Outcomes. Chest. 2017; 152 (1): 92-102.
22. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (2): 249-52.
23. Giuggioli D, Riccieri V, Cipolletta E, et al. Front Cardiovasc Med. 2022; (11): 9: 924899.
24. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1340-9.
25. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Intern Med J. 2015; 45: 1134-40.
26. Thakkar V, Stevens Wm, Moore OA, et al. Performance of screening algorithms in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic review. Intern Med J. 2013; 43: 751-60.
27. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 203 (4): 484-92.
28. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204 (7): 842-54.
29. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014; 43 (6): 1691-7.
30. Galiè N, Brundage B, Ghofrani H, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009; 119: 2894-903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
31. Galiè N, Ghofrani H, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005; 353: 2148-57. doi: 10.1056/NEJMoa050010.
32. Galiè N, Barberà J, Frost A, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015; 373: 834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
33. Hassoun P, Zamanian R, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192: 1102-10. doi: 10.1164/rccm.201507-1398OC.
34. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. N Engl J Med. 2021; 384: 325-34. doi: 10.1056/NEJMoa2008470.
35. Badesch D, Tapson V, McGoon M, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000; 132: 425-34. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002.
36. Ghofrani H, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
37. Humbert M, Coghlan J, Ghofrani H, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
38. Volkmann E, Saggar R, Khanna D, et al. Improved transplant-free survival in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension and interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1900-8. doi: 10.1002/art. 38623.
39. Khan I, Singer L, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. Respir Med. 2013; 107: 2081-7. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.015.

TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: EFFICACIA E CONFRONTO CON TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE

CAVALLI S. [1,3], RINDONE A. [1,3], MINNITI A. [1], ONIDA F. [2], SAPORITI G. [2], GOLDANIGA M. [2], SETTE M. [1,3], IANNONE C. [1,3], PELLICO M.R. [1,3], ARMENTARO G. [1], CAPORALI R.F. [3], DEL PAPA N. [1]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, U.O.C. Clinica Reumatologica, Scleroderma Clinic, Milano; [2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Hematology and BMT Unit, Milano; [3]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. Nonostante i recenti passi in avanti nella terapia della Sclerosi sistemica (SSc), nessuna terapia si è rivelata ad oggi realmente "disease modifying". Tre RCT hanno dimostrato la superiorità del trapianto autologo di cellule staminali (autologous hematopoietic stem cell transplantation - AHSCT) sulle terapie convenzionali in pazienti affetti da SSc. Il presente studio mira a confermare l'efficacia dell'AHSCT in una coorte monocentrica di pazienti affetti da SSc e confrontarne l'outcome rispetto a terapie immunosoppressive convenzionali.

Materiali e metodi. Tra il 2003 ed il 2020, 34 pazienti affetti da SSc rapidamente progressiva (rpSSc) e non responsivi a terapie convenzionali sono stati sottoposti ad AHSCT presso il nostro centro. I pazienti sono stati seguiti per 60 mesi, valutando in particolare: sopravvivenza, coinvolgimento cutaneo con modified Rodnan skin score (mRSS), funzionalità respiratoria con spirometria (FVC, forced vital capacity) e attività di malattia con revised EUSTAR activity index. Come gruppo di controllo è stata selezionata una coorte storica di 66 pazienti, reclutati tra il 1991 ed il 2020, parago-

Caratteristiche	AHSCT (n=34)	Controlli (n=66)
Età, mediana (range), anni	44 (35-51.25)	54.75 (36.25-54.75)
F, n° (%)	26 (74)	51 (77)
Durata di malattia, mediana (range), mesi	24.0 (18-48)	18 (12-24)
mRss, mediana (range)	20.5 (17.25-24)	20 (16-24)
Revised EUSTAR activity index, mediana (range)	6.0 (4.12-7.75)	6.75 (5.50 -7.75)
FVC, mediana (range), % del valore predetto	89 (79.25-99.75)	89.5 (88- 95)
HRCT normale, n° (%)	14 (40)	26 (39.39)
HRCT anormale, n° (%)	20 (57)	40 (60.60)
Anticorpi anti-nucleo positivi, n° (%)	34 (100)	66 (100)
Anticorpi anti-topoisomerasi positivi n° (%)	26 (76)	50 (75.75)
Terapie		35 terapie convenzionali 31 Rituximab

nabili al gruppo trapianto per età, sesso e fenotipo di malattia, ma trattati con terapie convenzionali (vedi tabella). I pazienti trattati con Rituximab (RTX) sono stati estrapolati e considerati come un gruppo di controllo indipendente.

Risultati. I pazienti trattati con AHSCT hanno dimostrato una rapida riduzione del mRSS ed una stabilizzazione della FVC, caratteristiche che si mantengono nel corso di tutto il follow-up. Rispetto ai pazienti trapiantati, il gruppo controllo dimostra una riduzione statisticamente significativa della FVC (p<0.0001), un più lungo tempo con elevata attività di malattia (revised EUSTAR score >=2.5) (HR 16.8 (7.4-38 CI), P<0.001) ed una più elevata mortalità (HR 6.94 (3.05-15.79 CI), P=0.002). Anche considerando come gruppo controllo i pazienti trattati con RTX, l'outcome è significativamente peggiore rispetto all'AHSCT in termini di riduzione dell'FVC (p<0.02), di persistenza di elevati livelli di attività di malattia (HR 6.0.9 (2.74-13 CI), p<0.001) e di mortalità (HR 2.78 (1.01-7.64 CI), p=0.047). Tuttavia, nel gruppo trattato con RTX, la sopravvivenza è significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con altre terapie convenzionali (HR 2.25 (1.07-4.69CI).

Conclusioni. Nella nostra casistica di pazienti affetti da rpSSc, l'AHSCT risulta più efficace delle altre terapie in termini di riduzione del mRSS e dell'attività di malattia, di stabilizzazione dell'impegno polmonare e, soprattutto, in termini di sopravvivenza. Nel gruppo trattato con RTX la sopravvivenza è significativamente superiore rispetto al gruppo trattato con altre terapie convenzionali, rimanendo comunque inferiore rispetto al gruppo AHSCT. In conclusione, pur rimanendo l'AHSCT la terapia più efficace nel modificare la sopravvivenza nella forma rapidamente progressiva, nuove terapie possono influenzare positivamente il decorso della malattia sclerodermica.

CHANGES IN TREATMENT PATTERNS AND THEIR INFLUENCE ON THE OUTCOME OF SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE (SSC-ILD) PATIENTS: AN EUSTAR ANALYSIS

CAMPOCHIARO C. [1], TRUCHETET M.E. [2], VONK M. [3], CUOMO G. [4], ANANIEVA L.P. [5], CARREIRA P. [6], HACHULLA E. [7], SMITH V. [8], GHEORGHIU A.M. [9], BECVAR R. [10], HUNZELMANN N. [11], FURST D. [12], ORTIZ-SANTAMARIA V. [13], DEL GALDO F. [14], MATUCCI CERINIC M. [15], HOFFMANN-VOLD A.M. [16]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele Unive, Milan; [2]Rheumatology Department, Bordeaux, France; [3]Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Belgium; [4]Department of Precision Medicine, Luigi Vanvitelli University of Campania, Napoli; [5]A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Russian Federation, Moscow, Russia, [6]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; [7]University of Lille, France; [8]Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [9]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Ion Cantacuzino Clinical Hospital, Bucarest, Romania; [10]Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic, Department of Rheumatology, Praga, Czech Republic; [11]University of Klin, Germany, [12]UCLA, Los Angeles, USA; [13]University of Granollers, Barcelona, Spain; [14]University of Leeds - Leeds Institute of Rheumatic and Muskuloskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; [15]University of Florence; [16]Oslo University Hospital, Department of Rheumatology, Oslo, Norway

Introduction. The treatment armamentarium with immunosuppressive treatments (ISTs) for interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc) has greatly expanded. It is to date unclear to which degree and its impact on ILD progression, which is of importance for the management of patients and clinical trials. Here, we assess treatment regimens and its impact on ILD progression and mortality in SSc-ILD.

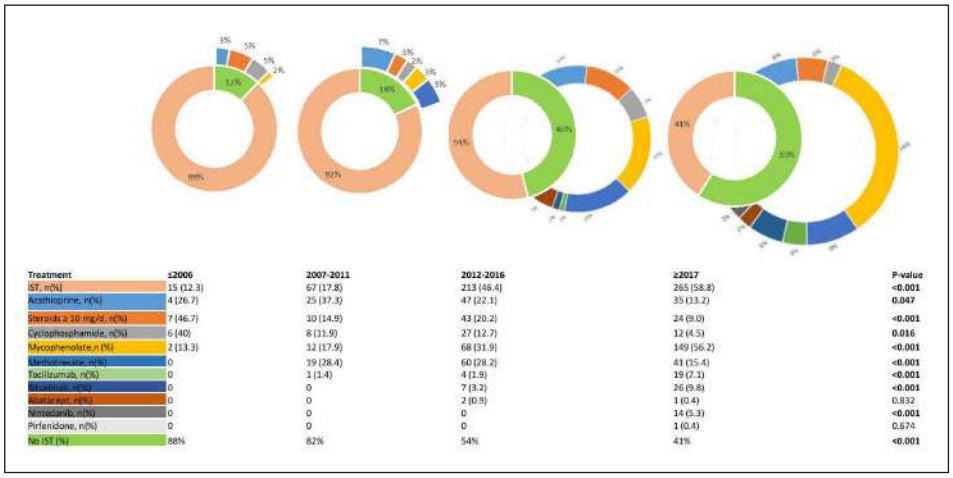
Methods. SSc patients registered in the EUSTAR database with presence of ILD on imaging, available FVC%, DLCO% predicted and treatments at baseline and at 12±3 months were included. ILD progression was defined as absolute FVC >=5% or DLCO >=10% decline. We segregated treatment regimens into four periods based on patients first assessment:

1) <=2006;
2) 2007-2011;
3) 2012-2016;
4) >=2017 and assessed clinical characteristics and type of IST.

Next, we evaluated the impact of ISTs across the periods on ILD progression and a combined morbidity-mortality endpoint (progression and 3-year death). Lastly, we assessed the impact of ISTs on

Table I - Clinical and treatment features of SSc-lLD patients at first-time assessment across the four periods.

Time Period	≤ 2006 (n = 122)	2007-2011 (n = 376)	2012 – 2016 (n = 459)	≥ 2017 (n = 451)	p-value
Age (SD)	54.8 (13.3)	55.7 (11.0)	55.0 (12.8)	55.5 (13.4)	0.670
Male (%)	26 (21.3)	77 (20.5)	91 (19.8)	91 (20.2)	0.981
Disease Duration (months)	100.4 (88.0)	97.8 (99.1)	98.0 (98.2)	95.8 (89.7)	0.876
%pDLCO (SD)	61.4 (18.7)	61.3 (21.7)	60.3 (20.2)	59.9 (19.3)	0.825
%pFVC (SD)	86.3 (19.9)	85.2 (22.3)	85.6 (20.0)	83.9 (21.2)	0.599
Skin involvement, n	120	354	453	443	
Sine, n(%)	3 (2.4)	14 (4.0)	16 (3.5)	10 (2.3)	0.637
Limited cutaneous, n(%)	66 (53.2)	183 (51.7)	235 (51.9)	211 (47.6)	0.794
Diffuse cutaneous, n(%)	55 (44.4)	157 (44.4)	202 (44.6)	222 (50.1)	0.885
Antibodies, n	116	350	432	421	
Anti-centromere, n(%)	25 (18.4)	61 (15.6)	85 (16.9)	75 (15.3)	0.780
Anti-topoisomerase, n(%)	66 (47.8)	222 (55.4)	268 (52.0)	282 (56.3)	0.235
Anti-RNA-polymeraseIII, n(%)	7 (9.7)	11 (5.2)	16 (5.8)	15 (5.7)	0.537



Treatment	≤2006	2007-2011	2012-2016	≥2017	P-value
IST, n(%)	15 (12.3)	67 (17.8)	213 (46.4)	265 (58.8)	<0.001
Azathioprine, n(%)	4 (26.7)	25 (37.3)	47 (22.1)	35 (13.2)	0.047
Steroids ≥ 10 mg/d, n(%)	7 (46.7)	10 (14.9)	43 (20.2)	24 (9.0)	<0.001
Cyclophosphamide, n(%)	6 (40)	8 (11.9)	27 (12.7)	12 (4.5)	0.016
Mycophenolate,n (%)	2 (13.3)	12 (17.9)	68 (31.9)	149 (56.2)	<0.001
Methotrexate, n(%)	0	19 (28.4)	60 (28.2)	41 (15.4)	<0.001
Tocilizumab, n(%)	0	1 (1.4)	4 (1.9)	19 (7.1)	<0.001
Rituximab, n(%)	0	0	7 (3.2)	26 (9.8)	<0.001
Abatacept, n(%)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0.832
Nintedanib, n(%)	0	0	0	14 (5.3)	<0.001
Pirfenidone, n(%)	0	0	0	1 (0.4)	0.674
No IST (%)	88%	82%	54%	41%	<0.001

Figure 1
Immunosuppressive therapies across the four periods.

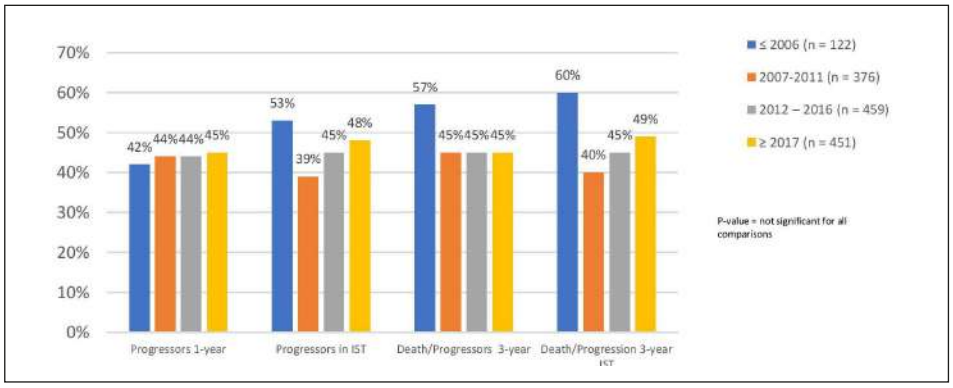


Figure 2
Outcomes of SSc-ILD patients at first-time assessment across the four periods.

these endpoints in patients with positive anti-topoisomerase I (ATA) and short disease duration (<=60 months since first non-Raynaud's symptom) in a subgroup analysis. Non-parametric tests were used for multiple group comparisons.

Results. We included 1408 SSc-ILD patients with 122 (8.7%) in period 1; 376 (26.7%) in period 2; 459 (32.6%) in period 3 and 451 (32.0%) in period 4. We did not identify major differences in clinical characteristics across the periods (Table I); whereas the ISTs changed significantly from 12% treated with IST in period 1 to 59% in period 4 (Figure 1). When assessing the impact of ISTs across the periods on our endpoints, we did not identify significant impact on ILD progression or the morbidity-mortality (Figure 2). In the subgroup analysis, enriching for progressive patients with short disease duration and ATA, we included 324 (23%) SSc-ILD patients across the 4 periods (4, 32, 120 and 168 in period 1-4). In this analysis, excluding those from period 1 due to low numbers, we identified significantly less ILD progression with 59.4%, 37.5% and 35.1%, respectively (p=0.037) and morbidity-mortality endpoint with 62.5%, 38.3% and 38.7%, respectively (p=0.036).

Conclusions. We show that treatment with immunosuppressives has increased significantly over the past decade, with currently 60% of SSc-ILD patients on IST. This is important knowledge for the design and inclusion of patients into clinical trials. We do not identify an impact on ILD progression in the total cohort but in an enriched population, showing the importance of treatment, specifically of patients at risk for progression.

L'IMMUNOSOPPRESSIONE CON TARGETED THERAPIES RIDUCE LA MORBILITÀ E LA MORTALITÀ NELL'IPERTENSIONE POLMONARE PRE-CAPILLARE ASSOCIATA ALLA SCLEROSI SISTEMICA: UN ANALISI DEL GRUPPO EUSTAR

BRUNI C. [1,2], TOFANI L. [3], FRETHEIM H. [4], WEBER Y. [1], HACHULLA E. [5], CARREIRA P. [6], GIUGGIOLI D. [7], AIRÒ P. [8], SIEGERT E. [9], MULLER-LADNER U. [10], RIEMEKASTEN G. [11], SIMEON-AZNAR C.-P. [12], DE VRIES-BOUWSTRA J. [13], SAKETKOO L.A. [14], DISTLER J. [15], BALBIR-GURMAN A. [16], CASTELLVÍ I. [17], ZANATTA E. [18], SMITH V. [19], MATUCCI CERINIC M. [2,20], HOFFMANN-VOLD A.M. [1,4], DISTLER O. [1]

[1]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [2]Department of experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, U, Firenze; [3]Department of Statistics, Informatics and Applications, University of Florence; [4]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; [5]Department of Internal Medicine and Clinical immunology, Huriez Hospital, University of Lille, F-59037, Lille, France; [6]Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Avda. De Córdoba, S/N, 28041, Madrid, Spain; [7]Scleroderma Unit, Rheumatology Unit, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, Modena; [8]Spedali Civili di Brescia, Scleroderma UNIT, UOC Reumatologia ed Immunologia Clinica, Brescia; [9]Department of Rheumatology, Charité University Hospital, Charité Platz 1D-10117, Berlin, Germanyz; [10]Department of Internal Medicine and Clinical Immunology Justus-Liebig-University Giessen, Campus Kerckhoff, Benekest, Bad Nauheim, Germanyz; [11]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Clinic Schleswig-Holstein, University of Lübeck, Ratzebur, Lubeck, Germany; [12]Department of Internal Medicine, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital Universitario Vall d'Hebronh, Address of th, Barcelona, Spain; [13]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [14]Tulane University and Louisiana State University Schools of Medicine/University Medical Center Scleroderma and Sarcoid, New Orleans, USA; [15]Clinic for Rheumatology & Hiller Research Center, University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Dusseldorf, Germany; [16]B. Shine Rheumatology Institute, Rambam Health Care Campus, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; [17]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, Barcelona, Spain; [18]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Padova; [19]Ghent University Hospital, Department of Rheumatology, Ghent, Belgium; Ghent University Hospital, Department of Internal, Ghent, Belgium; [20]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UniRAR), IRCSS San Raffaele Hospital, Milan

Scopo dello studio. L'ipertensione polmonare pre-capillare associata alla sclerosi sistemica (SSc-precapPH) è una condizione grave che richiede un trattamento tempestivo. Sebbene gli immunosoppressori (IMS) siano un trattamento standard della malattia polmonare interstiziale (ILD) e della fibrosi cutanea diffusa (dcSSc), il loro effetto sulla SSc-precapPH rimane poco chiaro. Abbiamo testato se l'esposizione a IMS influenzi la morbilità e la mortalità in SSc-precapPH nella coorte EUSTAR.

Materiali e metodi. Abbiamo incluso pazienti con SSc-precapPH (mPAP >=21 mmHg, PWP <=15 mmHg, PVR>=2WU) con almeno 3 mesi di follow-up. L'esposizione ad IMS comprendeva csDMARDS (prednisone >=10 mg/die, ciclofosfamide, micofenolato mofetile, azatioprina, metotrexato) e targeted therapies (abatacept, rituximab, tocilizumab, TNFi, JAKi), somministrati dopo il cateterismo cardiaco destro. La classe precapPH dell'OMS è stata categorizzata in gruppo 1 (no ILD), gruppo 3 lieve [ILD +FVC>=70%] e gruppo 3 severo (ILD+FVC<70%).

L'outcome morbilità-mortalità è stato definito dall'insorgenza di morte o peggioramento della precapPH (il primo tra diminuzione della 6MWD >=15%, peggioramento della classe NYHA, insorgenza di insufficienza cardiaca destra, farmaci PAH aggiuntivi, prostanoidi iv/sc, trapianto di polmone, settostomia atriale). La morte e il peggioramento della precapPH sono stati valuati anche come outcome secondari separati.

Abbiamo valutato l'associazione tra IMS e tempo al primo evento con un modello di regressione Cox

Tabella I - Caratteristiche della popolazione in studio e divisa secondo esposizione agli immunosoppressori (IMS).

	ALL (n=755)	IMS no (n=377)	IMS yes (n=378)
Age, years	63 ± 11	66 ± 10	61 ± 12
Diffuse SSc, n (%)	223 (29)	67 (18)	156 (41)
Digital ulcers history, n (%)	285 (38)	146 (39)	139 (37)
Renal crisis history, n (%)	24 (3)	9 (2)	15 (4)
Muscle weakness, n (%)	120 (16)	38 (10)	82 (22)
Arthritis, n (%)	85 (11)	26 (7)	60 (16)
ILD on HRCT, n (%)	456 (60)	162 (43)	294 (78)
DLCO%	42 ± 15	44 ± 15	39 ± 15
FVC%	83 ± 23	91 ± 22	75 ± 13
LVEF%	60 ± 7	61 ± 6	60 ± 7
NYHA>2, n (%)	388 (51)	178 (47)	210 (56)
mPAP on RHC, mmHg	35 ± 11	35 ± 11	35 ± 11
Cardiac Index on RHC<2.5, n (%)	269 (36)	140 (37)	129 (34)
Increased BNP/NTproBNP, n (%)	516 (68)	364 (70)	252 (67)
6MWD<440 m, n(%)	635 (84)	318 (84)	317 (84)
PrecapPH profile [group 1, mild group 3, severe group 3], n (%)	299 (39) 262 (35) 194 (26)	215 (57) 123 (33) 39 (10)	84 (22) 139 (37) 155 (41)
Any csDMARD	356 (47)		356 (94)
Mycofelolate mofetil, n(%)	187 (25)		187 (50)
Any targeted therapy	68 (9)		68 (18)
Rituximab, n(%)	52 (7)		52 (14)
Tocilizuman, n(%)	21 (3)		21 (6)
ANY PAH medication	642 (85)	321 (85)	321 (85)
Follow up duration	2.9 (1.2-5.4)	2.9 (1.2-5.4)	2.9 (1.2-5.5)
Morbidity-Mortality, n(%)	546 (72)	261 (69)	285 (75)
Death, n(%)	307 (41)	148 (39)	159 (42)
PrecapPH worsening, n(%)	387 (54)	177 (48)	210 (58)

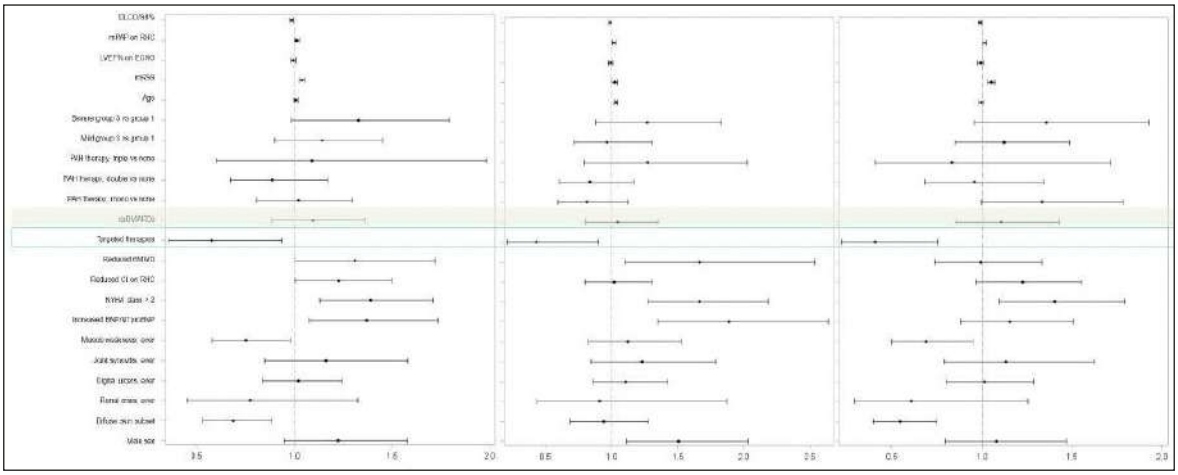


Figura 1 - Effetto delle targeted therapies e dei csDMARDs sul rischio di morbidità-mortalità (a sinistra), morte isolata (pannello centrale) e peggioramento della precapPH isolato (pannello destro).

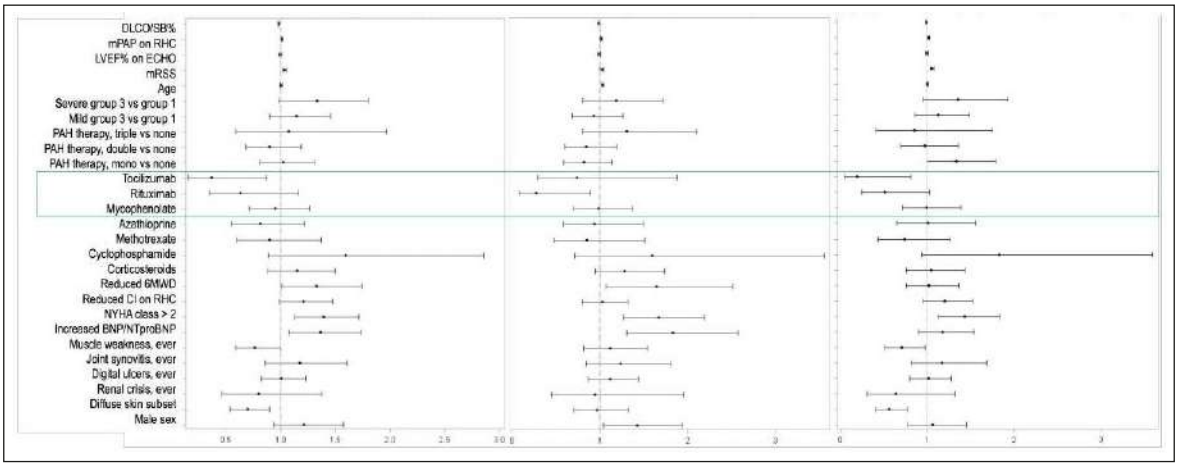


Figura 2 - Effetto dei singoli immunosuppressori sul rischio di morbidità-mortalità (a sinistra) e peggioramento della precapPH isolato (pannello destro).

multipla. Le covariate basali sono state scelte combinando letteratura e parere degli esperti, tra cui la classe precapPH dell'OMS, i fattori di rischio SSc-correlati per la mortalità, le ragioni per l'uso di IMS e i parametri PAH per la stratificazione del rischio. Gli IMS e i farmaci per la PAH sono stati trattati come variabili tempo-dipendenti.

Risultati. Abbiamo analizzato 755 pazienti con SSc-precapPH: 377(50%) hanno ricevuto almeno un IMS [365(47%) csDMARDs, 68(9%) targeted therapies]. I pazienti trattati con IMS avevano più frequentemente ILD, dcSSc, coinvolgimento articolare e muscolare (Tabella I).

In un follow-up mediano di 2.9 anni, il 70% dei pazienti ha sviluppato un evento di morbilità-mortalità. Mentre l'esposizione complessiva agli IMS non si è associata all'outcome, le targeted therapies sono state associate a un ridotto rischio di morbilità-mortalità [HR 0,58, IC95% 0,35-0,95, p=0,03] ed entrambi gli esiti secondari (morte HR 0.43 IC95% 0.21-0.89, p=0,02; peggioramento precapPH HR 0.41 IC95% 0.22-0.78, p<0.01) Figura 1.

Osservando le targeted therapies, tocilizumab ha mostrato una riduzione del rischio per morbilità-mortalità e peggioramento della precapPH (HR 0,37, IC95% 0,17-0,81, p=0,02 e HR 0,19, IC95% 0,05-0,78, p=0,02, rispettivamente), mentre rituximab per la morte (HR 0,28, IC 95% 0,08-0,93, p=0,04) con una tendenza all'effetto protettivo contro il peggioramento della precapPH (HR 0.51, IC95% 0.25-10.4, p=0.06) Figura 2.

Conclusioni. In questa ampia coorte EUSTAR SSc-precapPH, le targeted therapies sono associate a un ridotto rischio di mortalità e peggioramento della precapPH, che dovrebbe essere ulteriormente esplorato negli RCT.

MALATTIE RARE

Moderatori: F.P. Cantatore (Foggia), *A.A. Padula* (Potenza)

- Malattia di Whipple
  F. Biagi (Pavia)

- Osteogenesi imperfetta
  D. Gatti (Verona)

- Malattia di Beçhet
  P. Leccese (Potenza)

- Microvascular assessment and skin thickness in adults with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome:: a cross-sectional monocentric study
  F. Lalli[1], A. Sulli[1], E. Hysa[1], A. Cere[1], A. Pinelli[1], S. Sammori[1], E. Gotelli[1], C. Pizzorni[1], F. Malfait[2], M. Castori[3], V. Smith[2], M. Cutolo[1]
  ([1]Genova, [2]Ghent - BE, [3]San Giovanni Rotondo, FG)

- Clinical features and treatment-related outcomes of IgG4-related disease from a large european study cohort
  M. Lanzillotta[1], K. Overbeek[2], J. Poulsen[3], P. Macinga[4], O. Holmquist[5], J. Rosendhal[6], M. Lohr[7], L. Dagna[1], E. Della Torre[1]
  ([1]Milano, [2]Rotterdam - NL, [3]Aalborg - DK, [4]Prague - CZ, [5]Akersus - NO, [6]Halle - DE, [7]Stockholm - SE)

- Caratteristiche cliniche e di laboratorio associate alla sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still: dati del Registro Internazionale AIDA
  A. Vitale[1], P. Triggianese[2], G. Lopalco[3], H.A.M. Giardini[4], F. Ciccia[5], I.A. AL-Maghlouth[6], P. Ruscitti[7], P.P. Sfikakis[8], L. Iannone[3], K. Laskari[8], C, Gaggiano[1], A. Tufan[9], P. Sfriso[10], L. Dagna[11], R. Giacomelli[2], A. Hinojosa-Azaola[12], G. Ragab[13], L. Fotis[8], H. Direskeneli[14], J. Sota[1], C. Fabiani[1], G.D. Sebastiani[2], S. Gentileschi[1], A. Iagnocco[15], M. Govoni[16], E. Bortoloni Bocci[17], M. Tarsia[1], V. Caggiano[1], B. Frediani[1], L. Cantarini[1]
  ([1]Siena, [2]Roma, [3]Bari, [4]São Paulo - BR, [5]Napoli, [6]Riyadh - SA, [7]L'Aquila, [8]Atene - GR, [9]Ankara - TR, [10]Padova, [11]Milano, [12]Mexico City - MX, [13]Il Cairo - EG, [14]Istanbul - TR, [15]Torino, [16]Ferrara, [17]Perugia)

MALATTIA DI WHIPPLE

CAPPELLINI A. MD [1], MINERBA P. MD[1], BIAGI F. MD [1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia;
[2]IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, U.O. Gastroenterologia, Istituto di Pavia

Il morbo di Whipple è un'infezione cronica multisistemica causata dal *Tropheryma whipplei*, un batterio ubiquitariamente diffuso nell'ambiente. Sebbene sia molto raro, le sue caratteristiche cliniche sono aspecifiche e possono interessare diversi distretti corporei. Il morbo di Whipple è quindi una condizione che dovrebbe essere sempre considerata dai medici che lavorano in diverse branche della medicina come, ma non solo, medicina interna, malattie infettive, gastroenterologia, reumatologia, ematologia, e neurologia. L'infezione è fatale se non riconosciuta e trattata tempestivamente, e il gold standard terapeutico non è ancora stato completamente definito, soprattutto in caso di malattia recidivante, manifestazioni neurologiche e nella sindrome infiammatoria da immunoricostituzione che può insorgere dopo l'inizio della terapia antibiotica.

INTRODUZIONE

Il morbo di Whipple (MW) è un'infezione cronica multisistemica recidivante teoricamente in grado di interessare qualsiasi organo, ma che principalmente affligge le articolazioni, la mucosa dell'intestino tenue, e il sistema nervoso centrale (1-4). Si tratta di una malattia molto rara (incidenza annuale approssimativa intorno a 1-3 su 1.000.000) che colpisce tipicamente uomini caucasici di mezza età (4-6). Più precisamente, l'età media alla diagnosi è di 55 anni e l'85% dei pazienti sono di sesso maschile (5). La maggior parte dei pazienti può essere efficacemente trattata con antibiotici, ma in alcuni casi la prognosi può diventare sfavorevole in caso di recidiva con grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale o di sovrapposizione della sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) (3, 7).

EZIOLOGIA

Il MW è causato da *Tropheryma whipplei* (TW), un batterio gram-positivo strettamente imparentato con gli actinomiceti, caratterizzato da una vasta eterogeneità genetica (8). Nonostante la rarità della malattia, TW è molto diffuso nell'ambiente, e può essere isolato negli scarichi degli impianti di depurazione, nei portatori sani e nelle infezioni gastrointestinali autolimitanti (9-14).
Per comprendere come una malattia così rara possa essere causata da un agente infettivo molto comune, è necessario prendere in considerazione le caratteristiche dell'ospite, prima tra cui la predisposizione genetica. Oltre alle caratteristiche epidemiologiche tipiche (4) e alla descrizione di alcuni casi di familiarità (15-17), è stato infatti dimostrato che il MW è associato al complesso maggiore di istocompatibilità umano (HLA) DRB1*13 e DQB1*06 (18), e che la risposta immune Th1 nei confronti del TW è geneticamente ridotta, mentre la risposta Th2 è aumentata (19).

PATOGENESI

È stato proposto un modello per la patogenesi del MW da parte di Moos e Schneider (5). È probabile che l'infezione primaria avvenga in età giovanile attraverso la trasmissione da persona a persona; questa tende ad essere asintomatica o a risultare in una gastroenterite che si autolimita. Nella maggior parte dei casi, l'infezione è seguita dalla formazione di una risposta immunitaria umorale e cellulare protettiva (13, 14, 20). Nei pazienti affetti da MW, che non solo presentano una risposta Th2 incrementata rispetto alla Th1 ma che sono anche predisposti ad una ridotta produzione di IL-12 e all'attivazione macrofagica secondo la via alternativa, con conseguente espressione di IL-10 (21, 22), i macrofagi non riescono a neutralizzare il TW, né ad indurre una risposta immunitaria protettiva. Infatti, sia IL-16 che il TW stesso impediscono la maturazione dei fagolisosomi dei macrofagi (23), il che significa che i macrofagi intestinali sono in grado di fagocitare i batteri ma non di neutralizzar-

li. Ciò crea una situazione caratterizzata da un numero ridotto di anticorpi specifici contro TW e da una risposta anti-infiammatoria di tipo Th2 che determinano lo sviluppo di un'infezione cronica che si diffonde non solo in modo sistemico, ma anche in siti immunitari protetti attraverso il passaggio di monociti infetti attraverso la barriera endoteliale (21, 22, 24, 25).

CLINICA E DIAGNOSI

Sulla base dei vari organi colpiti dall'infezione da TW, il MW è stato classificato in tre forme cliniche: il MW classico, l'endocardite isolata da TW e il MW neurologico isolato (3, 26). Queste ultime forme, tuttavia, sono estremamente rare e la loro trattazione esula dalle finalità di questo testo. Ci limiteremo pertanto a descrivere le caratteristiche cliniche del MW classico.

Morbo di Whipple classico

La maggior parte dei pazienti presenta un decorso caratteristico, con un'iniziale fase prodromica caratterizzata da sintomi prevalentemente articolari (26-28). L'artralgia è migrante, principalmente a carico delle grandi articolazioni periferiche. Gli attacchi sono ad esordio improvviso, della durata di alcuni giorni che non portano a deformazioni invalidanti. Di solito, non vengono rilevati quegli autoanticorpi (fattore reumatoide e ACPA) che rientrano nei criteri diagnostici delle varie forme di artrite. In questo momento della storia clinica, la diagnosi differenziale si deve porre con l'artrite reumatoide sieronegativa, il reumatismo articolare, l'artrite psoriasica, la spondiloartrite assiale, nonché con l'artrite indifferenziata. Trattasi però di una diagnosi differenziale estremamente difficile, quasi impossibile da porre su base puramente clinica. Alcuni esperti ritengono che la mancata risposta dell'artralgia ai farmaci biologici debba far prendere in considerazione la diagnosi di MW. Tale ipotesi andrà adeguatamente investigata nei prossimi anni.

Questa fase prodromica dura in media 7-8 anni ed è seguita dallo sviluppo della fase sistemica/gastrointestinale, caratterizzata dall'insorgenza di diarrea, dolore addominale e perdita di peso. Di norma, è proprio l'insorgenza di questi sintomi gastroenterici che porta alla diagnosi di MW. Questi sintomi sistemici compaiono precocemente nei pazienti che, durante la fase prodromica, hanno ricevuto terapia immunosoppressiva, suggerendo che questo trattamento possa aumentare la virulenza dell'infezione (27, 28). Questa fase può anche essere caratterizzata da febbre, linfadenopatia, anemia, pigmentazione cutanea e coinvolgimento osseo (29). Tra gli altri anche cuore, polmoni e cute possono essere colpiti (Tabella I). Se in questa fase sistemica non viene fatta diagnosi, si svilupperà successivamente la fase neurologica, certamente la forma più grave di MW e responsabile della sua mortalità (3). Un coinvolgimento neurologico sintomatico può verificarsi nel 10-40% dei pazienti e, sebbene cefalea e disturbi cognitivi siano i sintomi più frequenti, può svilupparsi qualsiasi sintomo neurologico. I disturbi del movimento oculare, come l'oftalmoplegia sovranucleare progressiva o la mioaritmia oculofacciale-scheletrica, venivano considerati patognomonici (3, 5). Infine, un coinvolgimento asintomatico del sistema nervoso centrale, rilevabile mediante PCR per TW nel liquor, si verifica nel 50% dei casi (26).

La diagnosi di MW classico si basa sulla dimostrazione nei tessuti colpiti, prima di tutto nell'intestino tenue, di macrofagi schiumosi/amorfi che contengono granuli positivi alla colorazione con acido periodico di Schiff (PAS), resistenti alla diastasi, ma negativi alla colorazione di Ziehl-Neelsen. Nei pazienti senza sintomi gastrointestinali, le biopsie duodenali possono tuttavia essere negative alla colorazione PAS, e può quindi rivelarsi necessario cercare i macrofagi PAS positivi nei tessuti clinicamente rilevanti.

Negli ultimi anni è diventato possibile ottenere una diagnosi bio-molecolare mediante amplificazione

Tabella I - Le manifestazioni cliniche del morbo di Whipple e la loro frequenza (1, 4, 5).

Sintomi	Frequenza (%)
Perdita di peso	> 90
Steatorrea	~ 90
Ipoalbuminemia	~ 90
Anemia	80-85
Diarrea	~ 80
Artralgie	67-80
Linfoadenopatie	55-60
Dolore addominale	45-55
Pigmentazione cutanea	40-45
Febbre	~ 35
Segni neurologici	10-40
Segni oculari	6-8

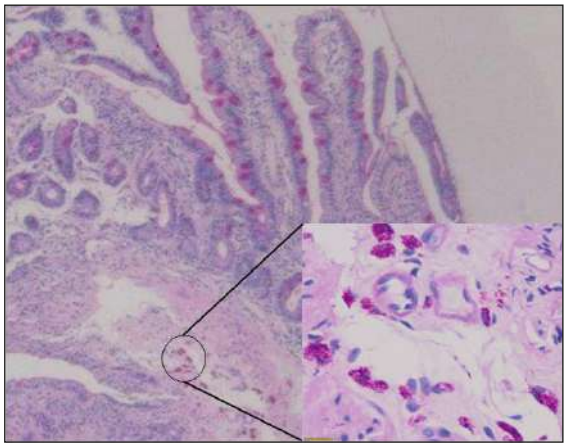


Figura 1 - Biopsia duodenale con minimo infiltrato di macrofagi PAS positivi nella lamina propria. Tale infiltrato potrebbe sfuggire al patologo con limitata esperienza. In questi casi l'analisi con PCR per Tropheryma whipplei può essere di grande aiuto.

dei frammenti di acidi nucleici tramite PCR (30, 31). Tale metodica può rivelarsi utile nella diagnosi differenziale con altre patologie caratterizzate dalla presenza di macrofagi PAS+ intestinali. Tuttavia, tali manifestazioni sono spesso riconducibili a forme di immunosoppressione di facile e ovvio riscontro clinico (e.g. Mycobacterium avium complex in HIV o trapianti). La ricerca di acidi nucleici tramite PCR assume valore nell'interpretazione di casi con istologia intestinale dubbia o nell'analisi del liquor cefalorachidiano di pazienti con manifestazioni neurologiche (Figura 1).

TERAPIA

Il primo riscontro di un trattamento antibiotico efficace per il MW risale agli anni '50, e negli anni '80 si è compreso che è di primaria importanza che l'antibiotico sia in grado di penetrare la barriera emato-encefalica (32, 33). Pertanto, l'uso di antibiotici capaci di penetrare la barriera emato-encefalica può oggi trattare efficacemente la maggior parte dei pazienti con MW, migliorando pertanto la prognosi. Per quanto riguarda la scelta dell'antibiotico, uno studio clinico tedesco randomizzato ha suggerito di trattare inizialmente i pazienti con MW con ceftriaxone o meropenem per via endovenosa, seguiti da trimetoprim-sulfametoxazolo per via orale per 1 anno (34). Va notato che, sebbene questa terapia abbia ottenuto un evidente effetto clinico, non è chiaro se prevenga le ricadute a lungo termine. In effetti sono stati descritti casi di insuccesso e ricaduta dopo trattamento con trimetoprim-sulfametoxazolo, sulla base dei quali, autori francesi suggeriscono di trattare i pazienti con MW con 12 mesi di idrossiclorochina e doxiciclina, seguita poi da profilassi antibiotica a vita con doxiciclina (35-37). Alcuni anni fa, qui a Pavia, abbiamo pensato di proporre una terapia in due fasi: una prima fase basata sulla terapia "tedesca" (ceftriaxone e trimetoprim-sulfametoxazolo) mantenuta per 3-4 anni e poi una seconda fase "francese" con doxiciclina profilattica a vita. Abbiamo però poi osservato che il numero di pazienti che non tollera la doxiciclina e che chiede di tornare a trimetoprim-sulfametoxazolo è elevato e limita fortemente questa terapia.

FOLLOW-UP

Il cardine del follow-up del MW si basa sul miglioramento clinico, che deve verificarsi entro poche

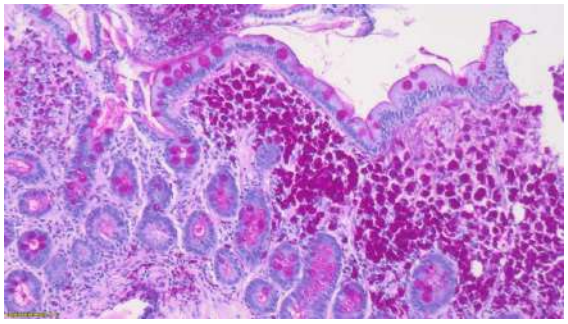


Figura 2 - Biopsia duodenale di un paziente con morbo di Whipple non trattato. Nei macrofagi della lamina propria si riconoscono granuli grossolani, intensamente PAS positivi (38).

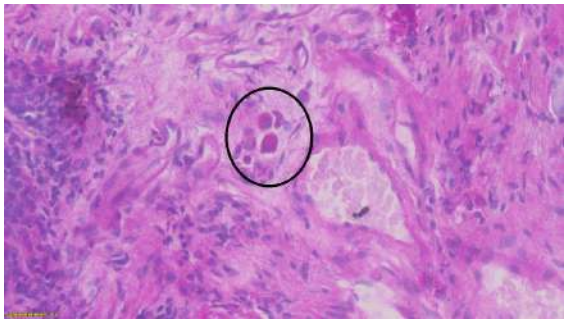


Figura 3 - Biopsia duodenale di un paziente con morbo di Whipple efficacemente trattato. Il cerchio evidenzia rari macrofagi che ora presentano un citoplasma debolmente e uniformemente PAS positivo senza inclusioni granulari.

settimane dall'inizio del trattamento. Una gastroscopia di follow-up dovrebbe essere ripetuta a 6 e 12 mesi dalla diagnosi, poi annualmente per i primi 3 anni e poi ogni 3 anni per il resto della vita del paziente. Le lesioni intestinali possono essere monitorate istologicamente: mentre è vero che l'infiltrato rimane PAS positivo per molti anni, è altrettanto vero che il suo aspetto cambia in modo caratteristico se il trattamento è efficace (Figure 2 e 3) (34, 38). La PCR specifica per TW, d'altra parte, diventa negativa molto rapidamente ed è quindi un metodo estremamente valido per il follow-up dei tessuti interessati.

COMPLICANZE

Prima che fosse pienamente compresa l'importanza dell'uso di antibiotici in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (33), la recidiva del MW con coinvolgimento cerebrale era la complicanza più grave, responsabile dell'alto tasso di mortalità di questa condizione (3, 4).
Negli ultimi anni, con l'avanzare delle conoscenze sulla terapia antibiotica specifica, è emerso che la complicanza più importante del MW è un processo infiammatorio aspecifico definito come IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome, ovvero sindrome infiammatoria da immunoricostituzione) (7, 39). Si tratta di un processo infiammatorio comune anche ad altre condizioni, come ad esempio nelle infezioni opportunistiche in corso di AIDS, che si verifica in circa il 20% dei pazienti (40) dopo l'inizio della terapia antibiotica, prevalentemente in coloro trattati con terapie immunosoppressive prima della diagnosi; il tasso di mortalità dell'IRIS nei pazienti affetti da MW è circa 10% (7). È possibile fare diagnosi di IRIS quando, dopo un'iniziale risposta alla terapia antibiotica, si ha una recrudescenza dei sintomi e segni di infiammazione locale o sistemica, come ad esempio artralgie e febbre, per almeno una settimana (7); è opportuno, in tali casi, escludere che la causa della sintomatologia non sia una, seppur rara, recidiva della MW con le metodiche istologiche e molecolari precedentemente descritte. Un nostro recente studio ha evidenziato una correlazione inversa tra il grado di infiammazione sistemica (VES e piastrine alla diagnosi (40)) ed il rischio di sviluppare IRIS. I cardini del trattamento della IRIS, oltre ad un rapido riconoscimento della condizione, sono il mantenimento e la lenta riduzione della terapia immunosoppressiva; se questa si basa su un farmaco biologico, è invece opportuno sostituirlo con una terapia steroidea in modo da poter attuare un tapering molto lento.
Recentemente è anche emerso che i pazienti affetti da MW hanno un rischio maggiore di sviluppare l'infezione da H. pylori, anche in età adulta, e le relative complicanze (41). Sebbene non siano totalmente note le ragioni, è possibile che la terapia antibiotica con trimetoprim-sulfametoxazolo, non attiva contro H. pylori e anzi usata nei mezzi di coltura per tale batterio (42), possa favorirne lo sviluppo.

CONCLUSIONI

Il MW è una patologia molto rara che, se non riconosciuta e trattata tempestivamente, può essere fatale. Poiché le sue caratteristiche cliniche sono inizialmente aspecifiche e possono coinvolgere diversi distretti, è importante che medici di diverse specializzazioni, come medicina interna, gastroenterologia, reumatologia, malattie infettive, neurologia e cardiologia, tengano sempre a mente la possibilità di questa malattia nei loro pazienti. La diagnosi precoce e il trattamento adeguato sono fondamentali per prevenire gravi complicanze e migliorare la prognosi dei pazienti affetti da MW.

BIBLIOGRAFIA

1. Biagi F, Trotta L, Corazza GR. Whipple's disease. Intern Emerg Med. 2012; 7 (Suppl. 3): S209-13.
2. Marth T, Moos V, Muller C, et al. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis. 2016; 16: e13-22.
3. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007; 356: 55-66.
4. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 179-90.
5. Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30: 1151-8.
6. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, et al. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34: 1347-8.
7. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2010; 153: 710-7.

8. Li W, Fenollar F, Rolain JM, et al. Genotyping reveals a wide heterogeneity of Tropheryma whipplei. Microbiology (Reading). 2008; 154: 521-7.
9. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, et al. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (Tropheryma whippelii). Appl Environ Microbiol. 1998; 64: 760-2.
10. Schoniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, et al. Tropheryma whipplei in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. Appl Environ Microbiol. 2007; 73: 2033-5.
11. Zinkernagel AS, Gmur R, Fenner L, et al. Marginal and subgingival plaque--a natural habitat of Tropheryma whipplei? Infection. 2003; 31: 86-91.
12. Fenollar F, Trani M, Davoust B, et al. Prevalence of asymptomatic Tropheryma whipplei carriage among humans and nonhuman primates. J Infect Dis. 2008; 197: 880-7.
13. Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, et al. Tropheryma whipplei bacteremia during fever in rural West Africa. Clin Infect Dis. 2010; 51: 515-21.
14. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, et al. Tropheryma whipplei in children with gastroenteritis. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 776-82.
15. Ponz de Leon M, Borghi A, Ferrara F, et al. Whipple's disease in a father-son pair. Intern Emerg Med. 2006; 1: 254-6.
16. Dykman DD, Cuccherini BA, Fuss IJ, et al. Whipple's disease in a father-daughter pair. Dig Dis Sci. 1999; 44: 2542-4.
17. Gross JB, Wollaeger EE, Sauer WG, et al. Whipple's disease; report of four cases, including two in brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis, and treatment. Gastroenterology. 1959; 36: 65-93.
18. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. Gastroenterology. 2009; 136: 2289-94.
19. Biagi F, Badulli C, Feurle GE, et al. Cytokine genetic profile in Whipple's disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31: 3145-50.
20. Moos V, Kunkel D, Marth T, et al. Reduced peripheral and mucosal Tropheryma whipplei-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. J Immunol. 2006; 177: 2015-22.
21. Kalt A, Schneider T, Ring S, et al. Decreased levels of interleukin-12p40 in the serum of patients with Whipple's disease. Int J Colorectal Dis. 2006; 21: 114-20.
22. Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. Gastroenterology. 2010; 138: 210-20.
23. Ghigo E, Barry AO, Pretat L, et al. IL-16 promotes T. whipplei replication by inhibiting phagosome conversion and modulating macrophage activation. PLoS One. 2010; 5: e13561.
24. Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. Gastroenterology. 2002; 123: 1468-77.
25. Raoult D, Lepidi H, Harle JR. Tropheryma whipplei circulating in blood monocytes. N Engl J Med. 2001; 345: 548.
26. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, et al. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. Medicine (Baltimore). 2010; 89: 337-45.
27. Mahnel R, Kalt A, Ring S, et al. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1167-73.
28. Trotta L, Biagi F, Di Stefano M, et al. Relationship between previous treatments and onset of symptoms in patients with Whipple's disease. Intern Emerg Med. 2014; 9: 161-4.
29. Di Stefano M, Jorizzo RA, Brusco G, et al. Bone mass and metabolism in Whipple's disease: the role of hypogonadism. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 1180-5.
30. von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. Gastroenterology. 1996; 110: 1735-43.
31. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, et al. Value of Tropheryma whipplei quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. Clin Infect Dis. 2008; 47: 659-67.
32. Paulley JW. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). Gastroenterology. 1952; 22: 128-33.
33. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, et al. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's dis-

ease. Long-term follow-up of 88 patients. Gastroenterology. 1985; 88: 1867-73.
34. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. Gastroenterology. 2010; 138: 478-86; quiz 11-2.
35. Fenollar F, Raoult D. Infection: How should classic Whipple disease be managed? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7: 246-8.
36. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 2005-12.
37. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Evidence of lifetime susceptibility to Tropheryma whipplei in patients with Whipple's disease. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1188-9.
38. von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ, et al. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. Virchows Arch. 1996; 429: 335-43.
39. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M, et al. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. Dig Liver Dis. 2012; 44: 880-2.
40. Gregorio V, Albrizio A, Maimaris S, et al. Clinical and laboratory predictors and prevalence of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with Whipple's disease. J Dig Dis. 2023.
41. Scalvini D, Cambieri P, Schiepatti A, et al. Patients with Whipple's disease have a high prevalence of Helicobacter pylori infection. Eur J Intern Med. 2023; 111: 77-81.
42. Stevenson TH, Lucia LM, Acuff GR. Development of a selective medium for isolation of Helicobacter pylori from cattle and beef samples. Appl Environ Microbiol. 2000; 66: 723-7.

OSTEOGENESI IMPERFETTA

GATTI D., ADAMI G., BENINI C., FASSIO A.

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

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una rara malattia genetica del tessuto connettivo caratterizzata da una severa fragilità ossea con predisposizione a frequenti fratture spontanee o da traumi normalmente non competenti. In realtà si tratta di un eterogeneo gruppo di disturbi ereditari, principalmente causati da mutazioni nei geni codificanti per le proteine del collagene tipo I.

Le principali forme cliniche di OI variano notevolmente nella loro gravità, spaziando dalla forma lieve, caratterizzata da fratture soprattutto nell'età pediatrica e adolescenziale, a forme severe con gravi deformità scheletriche e disabilità fino a forme letali nel periodo perinatale. Lo studio genetico è essenziale per confermare la diagnosi e per identificare la mutazione specifica, che può fornire informazioni cruciali sulla prognosi e sul rischio di trasmissione genetica. Nel trattamento della OI è stato sviluppato in Italia l'uso del neridronato, un aminobisfosfonato di potenza simile al pamidronato utilizzato in diverse altre nazioni. Il trattamento si è dimostrato in grado di migliorare la densità ossea e ridurre la frequenza delle fratture sia nei soggetti adulti e ancor più in quelli in età pediatrica e questo ha portato alla registrazione come unico farmaco in Italia con l'indicazione OI.

Tra i trattamenti farmacologici innovativi ci sono il denosumab e gli anticorpi anti-sclerostina. Denosumab è un potente farmaco antiriassorbitivo che agisce inibendo il RANKL. Studi preliminari hanno suggerito come denosumab possa aumentare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture nelle persone con OI grave.

Gli anticorpi anti-sclerostina sono farmaci che inibendo la sclerostina, uno dei principali inibitori della via canonica di Wnt, sono in grado di assicurare sia un importante effetto anabolico neoformativo che una contemporanea attività antiriassorbitiva.

Al momento siamo nella fase di sviluppo e sperimentazione clinica per il trattamento dell'OI, con l'obiettivo di aumentare la formazione ossea e migliorare la densità minerale ossea con attesi rilevanti effetti antifratturativi.

BIBLIOGRAFIA

Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17052.

Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 10 (10): CD005088.

Idolazzi L, Fassio A, Viapiana O, et al. Treatment with neridronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Data from open-label, not controlled, three-year Italian study. Bone. 2017; 103: 144-9.

Viapiana O, Idolazzi L, Fassio A, et al. Long-term Effects of Neridronate in Adults with Osteogenesis Imperfecta: An Observational Three-Year Italian Study. Calcif Tissue Int. 2017; 100 (4): 341-7.

Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effects of denosumab on bone mass and bone turnover in children with osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (7): 3072-80.

Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, et al. BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial. J Bone Miner Res. 2017; 32 (3): 1496-504.

MALATTIA DI BEÇHET

LECCESE P.

Potenza

Non pervenuto.

MICROVASCULAR ASSESSMENT AND SKIN THICKNESS IN ADULTS WITH HYPERMOBILE EHLERS-DANLOS SYNDROME: A CROSS-SECTIONAL MONOCENTRIC STUDY

LALLI F. [1], SULLI A. [1], HYSA E. [1], CERE A. [1], PINELLI A. [1], SAMMORÌ S. [1], GOTELLI E. [1], PIZZORNI C. [1], MALFAIT F. [2], CASTORI M. [3], SMITH V. [4], CUTOLO M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [3]Division of Medical Genetics, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; [4]Department of Internal Medicine and Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS) is a hereditary connective tissue disease characterized by joint hypermobility, chronic musculoskeletal pain, systemic manifestations, including skin abnormalities and easy bruising, primarily caused by defects in collagen synthesis or processing (1). The microvascular morphology and functional status, as well as dermal thickness (DT), have not been thoroughly investigated in hEDS.

Objectives. The primary aim of this study was to examine the nailfold microvascular status, assess peripheral blood perfusion (PBP) and dermal thickness (DT) in patients with hEDS in comparison to healthy controls (HCs).

Methods. From 2018 to 2022, twelve individuals diagnosed with hEDS (75% females, mean age 40±15), classified according to the 2017 International Classification Criteria of EDS (2), were included in the study. Twelve age- and sex-matched HCs were also recruited. The Beighton score, which evaluates joint hypermobility, was calculated for both the hEDS patients and HCs. The main parameters derived from nailfold videocapillaroscopy (NVC), including dilated capillaries, giant capillaries, microhemorrhages, abnormal capillary shapes, and capillary count, were analyzed and compared between the two groups to assess morphological features (3). Furthermore, the microvascular functional status was evaluated using laser speckle contrast analysis (LASCA), which measured peripheral blood perfusion (PBP) in various regions of interest. The DT was also assessed by cross-sectional B-mode scans acquired using a high-frequency 22 MHz ultrasound probe, covering seventeen differ-

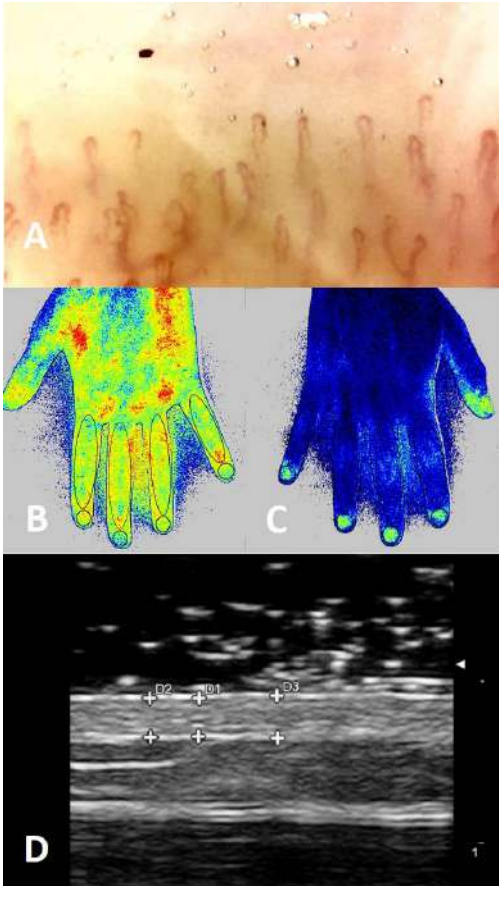


Figure 1 - Example of nailfold videocapillaroscopy (A), laser speckle contrast analysis with the regions of interest to measure blood perfusion (B and C) and high-frequency skin ultrasound (22 MHz probe) with dermal thickness measurement D).

ent body areas, such as the upper arms, lower arms, trunk, and forehead (Figure 1).

Results. Microhemorrhages were found more prevalent in hEDS (25% vs 0%, p=0.09), the capillary number per linear millimeter at the nailfold was slightly higher in hEDS patients than in HCs, as well as the NVC score for abnormal shaped capillaries was slightly lower (less abnormal shaped capillaries) in hEDS patients than in HCs (not statistically significant). PBP was comparable between hEDS patients and controls. The DT resulted generally lower in hEDS patients than controls, with significant values limited to feet and thorax (p=0.04). A statistically significant positive correlation was observed between the Beighton score and the score for microhemorrhages (r=0.4, p=0.05), as well as between the Beighton score and DT (r=0.5, p=0.02) at the level of feet and thorax.

Conclusion. Our study revealed that individuals with hEDS exhibit normal microvascular function during resting conditions and a morphologically suitable capillary morphology. However, there is an increased microvascular fragility in these patients. Additionally, we observed that dermal thickness appears to be reduced in hEDS patients compared to controls across most skin areas, such as in the feet and thorax regions.

REFERENCES

1. Malfait F, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020.
2. Malfait F, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017.
3. Smith, et al. Autoimmun Rev. 2020.

CLINICAL FEATURES AND TREATMENT-RELATED OUTCOMES OF IgG4-RELATED DISEASE FROM A LARGE EUROPEAN STUDY COHORT

LANZILLOTTA M. [1], OVERBEEK K. [2], POULSEN J. [3], MACINGA P. [4], HOLMQUIST O. [5], ROSENDHAL J. [6], LOHR M. [7], DAGNA L. [1], DELLA TORRE E. [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy, and Rare Diseases, Milan; [2]Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [3]Aalborg University Hospital, Department of Gastroenterology & Hepatology, Aalborg, Denmark; [4]Institute for Clinical and Experimental Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, Prague, Czech Republic; [5]Akershus University Hospital, Akersus, Norway; [6]University Clinic Halle, Clinic for Internal Medicine I, Halle, Germany; [7]Karolinska Institute, Department of Upper Abdominal Diseases, Stockholm, Sweden

Aim of the study. IgG4-related disease is an increasingly recognized systemic fibro-inflammatory disorder involving almost any organ system. Most available data on treatment strategies and natural history of IgG4-RD are currently derived from large cohorts from the United States and Asian Countries. Real-life studies addressing the epidemiology, clinical manifestations, and treatment strategies of IgG4-RD in Europe are limited to smaller cohorts from single center experiences.
Our aim was to characterize the epidemiology, clinical manifestations, and response to treatment of IgG4-RD patients in Europe.
Methods. A pan-European registry (PrescrAIP) was set in place to retrospectively analyse adults diagnosed with IgG4-RD from 2005 and 2020 in 42 European university hospitals. Comprehensive diagnostic criterIa and organ-specific criteria were used to diagnose IgG4-RD and central validation was applied. Data on disease epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes were retrospectively collected from the hospitals' medical records using a REDCap-based electronic case record form. The IgG4-RD responder index was used to assess response to therapy. Predictors of relapse were identified using multivariable logistic regression analysis after correcting for confounders.
Results. 1079 individuals with suspected IgG4-RD were screened but only 735 were diagnosed with IgG4-RD and considered for analysis (69% male; median age 57years; 85% Caucasian). 45% of patients had multiorgan (>=2) involvement (Ta-

Table I - Characteristics of lgG4-RD patients.

	Total (N=735)
Male sex	509 (69)
Age, median (IQR), y	57 (27)
Caucasian	626 (85)
Smoking, ever	276 (38)
Alcohol use, ever	230 (31)
History of other autoimmune disease	122 (17)
Diabetes mellitus	213 (29)
Pancreatic exocrine insufficiency	190 (26)
Blue collar worker	246 (34)
None (incidental finding)	32 (4)
Obstructive jaundice	381 (52)
Abdominal pain	471 (64)
Acute pancreatitis	76 (10)
Parenchymal enlargement	653 (89)
Diffuse	364 (50)
Segmental	289 (39)
Rim-like enhancement	125 (17)
Focal mass	231 (31)
Yes	329 (45)
Orbit	12 (2)
Bilateral salivary glands	54 (7)
Thyroid	13 (2)
Pulmonary	38 (5)
(Peri)aorta	17 (2)
Retroperitoneal fibrosis	24 (3)
Sclerosing cholangitis / biliary tree	262 (36)
Renal	49 (7)
IgG4 > 1x ULN	440 (60)
IgG4 > 2x ULN	279 (38)
No	299 (41)
Cytology	182 (25)
Histology (not surgically resected)	254 (35)

Data presented as number (%) unless otherwise indicated.
Abbreviations: IgG4, immunoglobulin G 4; ULN, upper limit of normal.

ble I). Pancreas, salivary glands, and biliary tree were the most frequently involved organs. Steroid-treatment was started in 634 patients; 9 (1%) were lost to followup; 79% (496/625) had a complete response, 18% (111/625) had a partial response, and 3% (18/625) did not respond. 95 patients were not treated; 61% (58/95) had spontaneous complete response, 19% (18/95) had partial response, and 10% (9/95) did not respond. Higher daily steroid dose (>0.4mg/kg prednisone equivalent) was as effective as lower dose (<0.4 mg/kg) (OR 0.428; 95%CI 0.054-3.387) for inducing disease response. Similarly, longer induction of remission treatment (>2 weeks) was as effective as shorter therapy (<2 weeks) (OR 0.908; 95%CI 0.818-1.009). Elevated IgG4 levels were independently associated with a decreased chance of complete response (OR 0.639; 95%CI 0.427-0.955). Relapse occurred in 30% of patients. Relapse within 6 months of remission induction were independent of the steroid tapering duration, induction treatment duration, and total cumulative dose. Maintenance therapy was independently associated with fewer relapses at 6 months (OR 0.299, 95%CI 0.120-0.740). No difference between maintenance therapy with glucocorticoids and rituximab was observed in maintaining disease response.

Conclusions. This is the first pan-European study addressing the epidemiological and clinical features of IgG4-RD in Europe. Our study indicates that patients with elevated IgG4 level may need closer monitoring during remission induction and that 0.4mg/kg/day of prednisone equivalent for at least 2 weeks represents the most effective strategy to induce IgG4-RD remissio.

CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO ASSOCIATE ALLA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL: DATI DEL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

VITALE A. [1], TRIGGIANESE P. [2], LOPALCO G. [3], GIARDINI H.A.M. [4], CICCIA F. [5], AL-MAGHLOUTH I.A. [6], RUSCITTI P. [7], SFIKAKIS P.P. [8], IANNONE L. [3], LASKARI K. [8], GAGGIANO C. [1], TUFAN A. [9], SFRISO P. [10], DAGNA L. [11], GIACOMELLI R. [2], HINOJOSA-AZAOLA A. [12], RAGAB G. [13], FOTIS L. [8], DIRESKENELI H. [14], SOTA J. [1], FABIANI C. [1], SEBASTIANI G.D. [2], GENTILESCHI S. [1], IAGNOCCO A. [15], GOVONI M. [16], BARTOLONI BOCCI E. [17], TARSIA M. [1], CAGGIANO V. [1], FREDIANI B. [1], CANTARINI L. [1]

[1]Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, ERN-RITA Center, Siena; [2]Dottorato di ricerca in Immunologia, Medicina Molecolare e Biotecnologie Applicate, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [3]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari; [4]Divisione di Reumatologia, Facoltà di Medicina, Hospital das Clínicas, Università di São Paulo, São Paulo, Brasile, São Paulo, Brazil; Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [6]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Collegio di Medicina, Università King Saud, Riyadh, Saudi Arabia; [7]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biotecnologiche e Cliniche Applicate, Università dell'Aquila; [8]Joint Academic Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece; [9]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Facoltà di Medicina dell'Università Gazi, Ankara, Turkey; [10]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova; [11]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [12]Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina, Università di Roma Campus Biomedico, Facoltà di Medicina, Roma; [13]Dipartimento di Immunologia e Reumatologia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán, Città del Messico; [14]Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Facoltà di Medicina, Università del Cairo, Egypt; [15]Terzo Dipartimento di Pediatria, Università Nazionale e Capodistriana di Atene, Ospedale Universitario Generale Attikon, Atene, Greece; [16]Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Reumatologia, Università di Marmara, Scuola di Medicina, Istanbul, Turkey; [17]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; [18]Centro Accademico di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [19]Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [2] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, MED/16- Reumatologia, Università di Perugia

Objectives. To characterize clinical and laboratory signs of patients with Still's disease experiencing macrophage activation syndrome (MAS) and identify factors associated with MAS development.

Methods. Patients with Still's disease classified according to internationally accepted criteria were enrolled in the AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) Still's disease Registry. Clinical and laboratory features were included in univariate and multivariate logistic regression analysis to identify factors associated to MAS development.

Results. A total of 414 patients with Still's disease were included; 39 (9.4%) of them developed MAS during clinical history. At univariate analyses, the following variables were significantly associated with MAS: type of arthritis (p=0.003), liver involvement (p=0.04), hepatomegaly (p=0.02), hepatic failure (p=0.01), axillary lymphadenopathy (p=0.04), pneumonia (p=0.03), acute respiratory distress syndrome (p<0.001), platelet count (p<0.001), serum ferritin levels (p=0.009), abnormal liver function tests (p=0.009), hypoalbuminemia (p=0.002), increased LDH (p=0.001), and LDH serum levels (p<0.001). At multivariate analysis, hepatomegaly (OR: 8.7, 95% CI 1.9-52.6, p=0.007) and monoarthritis (OR: 15.8, 95% CI: 2.9-97.1, p=0.001), were directly associated with MAS, while the decade of life at Still's disease onset (OR: 0.6, 95% CI 0.4-0.9, p=0.045), a normal platelet count (OR: 0.1, 95% CI: 0.01-0.8, p=0.034) or thrombocytosis (OR: 0.01, 95% CI: 0.0-0.2, p=0.008) resulted to be protective.

Conclusion. Clinical and laboratory factors associated with MAS development have been identified in a large cohort of patients based on real-life data.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: M. Gabini (Pescara), *M. Rossini* (Verona)

- Basi molecolari dell'invecchiamento osseo
  A. Corrado (Foggia)

- L'osteomalacia oncogenica
  C. Crotti (Milano)

- Massa ossea, rischio di frattura e anti-JAK G
  G. Adami (Verona)

- Fattori di rischio di perdita di massa ossea e di frattura nell'AR
  L. Bogliolo (Pavia)

- Impact of glucocortand anti-osteoporotic treatment on bone health in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (IRMD): a longitudinal study
  G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, C. Benini, D. Gatti, M. Rossini (Verona)

BASI MOLECOLARI DELL'INVECCHIAMENTO OSSEO

CORRADO A.

U.O.C. di Reumatologia. Policlinico Universitario O.O.R.R. di Foggia - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università degli Studi di Foggia

Il rischio di andare incontro ad una frattura da fragilità ossea è di circa il 40% per una donna in post menopausa di età superiore ai 50 anni e del 13% per un uomo nella stessa fascia di età. Con l'avanzare dell'età la prevalenza delle fratture aumenta progressivamente in entrambi i sessi ed i fattori di rischio di frattura diventano simili. I meccanismi della perdita di massa ossea variano in base all'età ed al sesso; mentre il riassorbimento osseo aumenta nella donna solo dopo la menopausa, la formazione ossea diminuisce con l'età sia negli uomini che nelle donne.

In base al modello fisiopatologico classico di perdita ossea, l'osteoporosi post-menopausale (classificato in precedenza di tipo 1), si riferisce alla perdita ossea rapida che si verifica nei 5-10 anni che seguono la menopausa ed è dovuta principalmente alla carenza estrogenica, mentre l'osteoporosi senile, legata all'età e osservabile nella stessa misura nei due sessi (classificata come di tipo 2) è principalmente dovuta ad un difetto di funzione osteoblastica. Mentre l'osteoporosi post-menopausale è caratterizzata dalla perdita di osso trabecolare e si traduce in fratture da fragilità localizzate prevalentemente alle vertebre e al polso, l'osteoporosi senile è caratterizzate da una perdita ossea sia trabecolare che corticale, che spiega la maggiore prevalenza delle fratture dell'estremità superiore del femore (1). Questo modello, che spiega a grandi linee i differenti meccanismi di perdita ossea negli uomini e nelle donne in base all'età, è probabilmente molto semplicistico; i meccanismi delle alterazioni ossee legate all'età sono infatti estremamente complessi e coinvolgono fattori locali e sistemici; l'aumento del rischio fratturativo legato all'età è determinato dalla combinazione di alterazioni che si verificano a livello cellulare, tissutale e strutturale, la cui patogenesi multifattoriale coinvolge fattori genetici, cellulari e risposte alterate delle cellule ossee a stimoli di varia natura.

ALTERAZIONI CELLULARI

L'invecchiamento cellulare, con le conseguenti alterazioni funzionali, e l'apoptosi di osteoblasti e osteociti giocano sicuramente un ruolo fondamentale nel determinare il fenotipo osseo senescente e sembra essere indipendente dagli effetti mediati dagli estrogeni. Ai complessi meccanismi che sottendono il rimodellamento osseo, partecipano sia le cellule proprie del tessuto osseo (osteoblasti, osteoclasti ed osteociti), ma gioca un ruolo importante anche l'eterogenea popolazione di cellule midollari contenute nel midollo, inclusi i precursori osteoclastici e le cellule multipotenti mesenchimali che danno origine ad altri tipi cellulari, tra cui adipociti, osteoblasti e condrociti (2). Le cellule mesenchimali multipotenti midollari (Bone Marrow Stem Cells - BMSCs), che interagiscono strettamente con le cellule staminali ematopoietiche (HSC), svolgono un ruolo cruciale nel controllo e nella regolazione di differenziazione, proliferazione e metabolismo delle cellule ossee, e del rimodellamento osseo (3). Il rimodellamento osseo è un processo che garantisce la sostituzione continua di tessuto osseo danneggiato a causa dello sviluppo di microfratture, permette all'osso di adattarsi al carico meccanico, ed è il risultato della stretta interazione tra osteoblasti ed osteoclasti. In condizioni normali, durante il rimodellamento osseo, i fenomeni di riassorbimento sono bilanciati dai fenomeni appositivi di nuovo tessuto osseo, con un accoppiamento teoricamente perfetto tra i due processi che assicura il mantenimento di una massa ossea stabile. Ogni condizione fisiologica o patologica in grado di indurre uno squilibrio tra le fasi del rimodellamento osseo può determinare una perdita di massa ossea, la cui espressione clinica è l'osteoporosi.

Sono state descritte alterazioni dei processi di rimodellamento osseo legate all'età; in individui anziani

si osserva un aumento del turnover osseo e uno squilibrio del rimodellamento osseo, principalmente dovuto alla riduzione della differenziazione e dell'attività degli osteoblasti, usualmente associata a un aumento della osteoclastogenesi e della funzione osteoclastica. Le variazioni dei processi di rimodellamento osseo osservate con il progredire dell'età possono essere essenzialmente attribuite ad una alterazione intrinseca del reclutamento e dell'attività delle cellule ossee e/o alla alterazione di vari fattori in grado di modificare il metabolismo delle cellule ossee o portare a una alterata risposta delle cellule ossee a stimoli di varia natura.

Numerosi dati confermano che il processo di invecchiamento dello scheletro è caratterizzato dalla sostituzione del tessuto osseo con tessuto adiposo, espressione della ridotta osteoblastogenesi a partire dalle BMSCs a favore di un concomitante aumento della differenziazione in adipociti. Lo switch della differenziazione delle BMSCs a favore delle linea adipogenica, ritenuto uno dei principali meccanismi fisiopatologici della osteoporosi senile (4), è mediato da differenti elementi in grado di influire sui fattori di trascrizione che determinano la differenziazione osteogenica, in particolare Runx2/ Core bonding factor-1 (Cbfa1) (5) e Osterix, e sui fattori di trascrizione che mediano la differenziazione adipogenica, in particolare il peroxisome proliferator-activated receptor (PPARγ). Nell'osso senescente, l'espressione di Runx2 è marcatamente ridotta, con conseguente compromissione dell'osteoblastogenesi e ridotta formazione ossea (6). Un altro fattore di trascrizione implicato nei processi di differenziazione delle cellule progenitrici mesenchimali verso la linea osteoblastica è il forkhead transcription factor P (FOXP), la cui inattivazione è associata ad invecchiamento osseo precoce, riduzione del numero di osteoblasti, aumentata espressione di markers adipogenici e declino della densità minerale ossea (BMD).

Le Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) stimolano la differenziazione osteogenica tramite l'aumento dell'espressione di Runx2 e Osterix (7); in un modello animale, l'invecchiamento osseo è associato ad una ridotta capacità di formazione ossea in risposta allo stimolo delle BMPs (8). Per converso, è stato dimostrato che nell'osso senescente l'espressione del fattore di trascrizione per la differenziazione adipogenica di PPARγ è aumentata, con conseguente aumento della adipogenesi e riduzione della osteogenesi (9). Inoltre, la pathway Wnt contribuisce alla differenziazione osteoblastica, come evidenziato da dati derivanti da un modello animale di topo transgenico mancante del gene Wnt10, che presentano una rapida perdita di massa ossea con l'avanzare dell'età.

I cambiamenti ossei legati all'età non dipendono tuttavia solo da una ridotta differenziazione osteoblastica, ma anche dal declino della durata di vita e dalla alterata attività metabolica degli osteoblasti maturi. Diversi studi in vitro evidenziano che osteoblasti derivanti da soggetti anziani presentano un fenotipo alterato, con una ridotta espressione di markers osteoblastici (osteocalcina, fosfatasi alcalina, collagene I), una riduzione di OPG ed aumento dell'espressione di IL-6, che è una citochina pro-osteoclastogenica (10). Fra i meccanismi della ridotta capacita di osteoformazione dell'osso senescente vi sono l'aumento della apoptosi degli osteoblasti e la down-regulation di diverse proteine regolatrici e co-recettori della pathway Wnt, con conseguente riduzione dell'attività osteoblastica.

Il difetto di osteoformazione osservato con l'età si associa a un aumento dei processi di riassorbimento dovuto all'incremento del numero e dell'attività degli osteoclasti. In modelli animali è stato osservato un potenziamento della osteoclastogenesi mediato da un aumento di RANK-L e M-CSF da parte degli osteoblasti, con una concomitante riduzione di OPG (11), supportando l'ipotesi che il processo di invecchiamento osseo sia caratterizzato dalla modifica del profilo di fattori pro-osteoclastogenetici favorenti la differenziazione e l'attività osteoclastica. È stato inoltre evidenziato che le alterazioni osteoclastiche legate all'età sono associate a modifiche molecolari delle componenti della matrice ossea extracellulare, tra cui un amento dell'isomerizzazione del C-telopeptide del collagene di tipo I.

Un altro aspetto caratteristico dell'invecchiamento osseo è la riduzione del numero degli osteociti, che sono cellule responsabili della meccano-trasduzione e della risposta adattativa dell'osso al carico meccanico e regolano il metabolismo di osteoblasti ed osteoclasti, essendo una delle maggiori fonti di RANK-L e MCS-F e molecole regolatrici del sistema Wnt, tra cui sclerostina. La riduzione dell'attività fisica che spesso si verifica con l'avanzare dell'età genera una condizione di ridotto carico meccanico sull'osso; tale condizione è associata a un aumento dei livelli di sclerostina e quindi a una inibizione del sistama Wnt (12). Inoltre, la risposta anabolica al carico meccanico è progressivamente compromessa con l'età; in modelli animali, la soglia del carico meccanico necessaria per la attiva-

zione della neoformazione ossea è più alta negli animali più anziani, suggerendo una minore risposta allo stimolo meccanico durante l'età senile (13). Studi istomorfometrici nell'uomo hanno evidenziato che il numero delle lacune osteocitiche decrescono in maniera lineare con l'età. La connessina 43, una proteina implicata nella meccanotrasduzione e che inibisce la apoptosi degli osteociti, si riduce durante l'invecchiamento. Altri meccanismi coinvolti nell'aumento della apoptosi degli osteociti legata all'età sono l'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species - ROS), l'aumento dei livelli circolanti di glucocorticoidi, l'accumulo di organelli danneggiati e micro-molecole dovuto all'alterazione dei processi di autofagia (14).

ALTERATA RIPOSTA DELLE CELLULE OSSEE AGLI STIMOLI ORMONALI

Il rimodellamento osseo è influenzato da molteplici fattori umorali che agiscono anche in maniera autocrina e paracrina, come conseguenza della stretta relazione esistente tra cellule ossee e cellule midollari. Gli osteoblasti senescenti presentano una risposta alterata a numerosi ormoni, citochine e fattori di crescita coinvolti nel controllo della formazione ossea, tra cui Insulin-growth factor-1 (IGF-1) e ormone della crescita (GH) che mediano la differenziazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti e ne regolano l'attività metabolica. L'invecchiamento è caratterizzato dal declino progressivo dei livelli circolanti di IGF-1 e GH e dalla riduzione della risposta cellulare a IGF-1. Gli osteoblasti derivanti da soggetti giovani presentano *in vitro* una migliore risposta alla stimolazione con IGF-1, GH, estrogeni e Vitamina D rispetto a quelli derivanti da soggetti anziani in termini di proliferazione e sintesi di proteine di matrice (15).
Numerose citochine modulano l'attività e la differenziazione di osteoblasti ed osteoclasti in condizioni fisiologiche e patologiche. Citochine infiammatorie (TNF-α, IL-6, Il-1, IL-17) promuovono la differenziazione e l'attività osteoclastica, e per converso inibiscono la differenziazione e l'attività osteoblastica. È stato dimostrato che l'invecchiamento è associato a un aumento di 2-4 volte dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-6 e TNF-α, e ROS, anche in assenza di una malattia in infiammatoria cronica clinicamente evidente Le citochine ed i mediatori di questa condizione di "infiammazione di basso grado" legata all'età agiscono modificando l'attività metabolica delle cellule ossee inducendo uno squilibrio nei processi di rimodellamento in favore della perdita ossea (16).

STRESS OSSIDATIVO E SENESCENZA OSSEA

Lo stress ossidativo e l'aumento dei ROS forniscono un importante contributo ai cambiamenti legati all'età in tutti gli organi e tessuti, incluso l'osso. In modelli animali murini di invecchiamento prematuro, caratterizzati da aumento dello stress ossidativo, è stato osservato un aumento di fratture osteoporotiche. In modelli animali di topi femmina senza deficit estrogenici, la perdita ossea progressiva età-dipendente è associata alla riduzione numerica di osteoblasti ed osteoclasti, e all'aumento dell'apoptosi di osteoblasti ed osteociti, che sono correlati all'aumento dei livelli di ROS (17). La associazione tra elevati livelli di ROS e riduzione di BMD, cosi come l'effetto positivo delle sostanze anti-ossidanti sul rimodellamento osseo sono stati confermati anche in diversi studi clinici sull'uomo. Nei topi, l'aumento età dipendente dei prodotti derivanti dall'ossidazione lipidica è associato all'aumento dell'espressione di PPARγ, insieme alla inibizione della via Wnt, portando all'aumento della adipogenesi. L'aggiunta di lipidi ossidati a colture di osteoblasti aumenta lo stress ossidativo, determinando una riduzione del fattore di trascrizione β-catenina, che si traduce nella riduzione dell'effetto soppressivo della β-catenina sull'espressione di PPARγ e nell'aumento della adipogenesi, con attenuazione della differenziazione e proliferazione osteoblastica mediate da Wnt.

DANNO GENETICO E SENESCENZA OSSEA

Diversi meccanismi genetici sono implicati nei cambiamenti intrinseci cellulari che contribuiscono a determinare le alterazioni senescenti nelle cellule ossee. Le cellule senescenti presentano diverse alterazioni genetiche, tra cui accorciamento dei telomeri, up-regolazione di geni legati alla senescenza, difetti dei meccanismi riparativi del DNA e sviluppo di un fenotipo secretorio associato alla senescenza (senescence-associated secretory phenotype - SASP). L'invecchiamento è caratterizzato dall'accumulo di danni genetici cellulari; uno dei meccanismi principali del deterioramento cellulare è l'accorciamento dei telomeri dovuto alla ridotta attività della telomerasi, che è coinvolto nella pato-

genesi di diverse malattie legate all'età. Nella popolazione adulta sana, la massa ossea correla con la lunghezza dei telomeri dei leucociti periferici; in donne anziane la condizione di osteoporosi è associata ad una ridotta lunghezza dei telomeri (18). Al contrario, gli osteoblasti che esprimono alti livelli di telomerasi mostrano una aumentata capacità proliferativa.

Il danno al DNA, indotto fa fattori esogeni ed endogeni, è un altro meccanismo cruciale nei processi che portano all'invecchiamento osseo. Numerose alterazioni riguardanti geni implicati nei processi riparativi del DNA, tra cui il gene p53 determinano la comparsa di fenotipi caratterizzati da ridotta massa ossea; un modello murino con aumentata espressione di p53 presenta una senescenza precoce e riduzione di massa ossea (19). Queste alterazioni genetiche portano all'accumulo di cellule senescenti, processo a cui partecipa anche la creazione di un microambiente di tipo infiammatorio, che contribuisce a determinare una alterata funzionalità osteoblastica e una riduzione della formazione ossea.

CONCLUSIONI

Meccanismi differenti e complessi sono coinvolti nella patogenesi della osteoporosi senile. Alterazioni molecolari, genetiche e cellulari intrinseche legate alla senescenza contribuiscono al deterioramento della massa e della qualità ossea che si verifica con l'invecchiamento. La comprensione dei principali meccanismi fisiopatologici che stanno alla base della senescenza ossea è essenziale per lo sviluppo di nuove potenziali opzioni per il trattamento della perdita ossea legata all'età.

BIBLIOGRAFIA

1. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in post-menopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res. 1998; 13: 763-3.
2. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. Bone. 2019; 121: 121-33.
3. Bianco P, Robey P.G. Skeletal stem cells. Development. 2015; 142: 1023-7.
4. Qadir A, Liang S,Wu Z, Chen Z, Hu L, Qian A. Senile Osteoporosis: The Involvement of Differentiation and Senescence of Bone Marrow Stromal Cells. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21: 349.
5. Ducy P, Zhang, R, Geoffroy V, Ridall A.L, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell. 1997; 89: 747-54.
6. Jiang Y, Mishima H, Sakai S, Liu YK, Ohyabu Y, Uemura T. Gene expression analysis of major lineage-defining factors in human bone marrow cells: Effect of aging, gender, and age-related disorders. J. Orthop. Res. 2008; 26: 910-7.
7. Yang X, Wang G, Wang Y, Zhou J, Yuan H, et al. Histone demethylase KDM7Areciprocally regulates adipogenic and osteogenic differentiation via regulation of C/EBP and canonical Wnt signalling. J. Cell. Mol. Med. 2019; 23: 2149-62.
8. Fleet JC, Cashman K, Cox K, Rosen V. The effects of aging on the bone inductive activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. Endocrinology. 1996; 137: 4605-10.
9. Jiang Y, Mishima H, Sakai S, Liu, YK, Ohyabu Y, Uemura T. Gene expression analysis of major lineage-defining factors in human bone marrow cells: Effect of aging, gender, and age-related disorders. J. Orthop. Res. 2008; 26: 910-7.
10. Eriksen CG, Olsen H, Husted LB, Sørensen L, et al. The expression of IL-6 by osteoblasts is increased in healthy elderly individuals: Stimulated proliferation and differentiation are unaffected by age. Calcif. Tissue Int. 2010; 87: 414-23.
11. Cao JJ, Wronski TJ, Iwaniec U, Phleger L, Kurimoto P, et al. Aging increases stromal/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in the mouse. J. Bone Miner. Res. 2005; 20: 1659-68.
12. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2248-53.
13. Javaheri B, Pitsillides A.A. Aging and Mechanoadaptive Responsiveness of Bone. Curr. Osteoporos. Rep. 2019; 17: 560-9.
14. Jilka RL, O'Brien CA. The Role of Osteocytes in Age-Related Bone Loss. Curr. Osteoporos. Rep. 2016; 14: 16-25.
15. Chen CY, Tseng KY, Lai YL, Chen YS, Lin FH, Lin S. Overexpression of Insulin-Like Growth Factor 1 Enhanced the Osteogenic Capability of Aging Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. Theranostics. 2017; 7: 1598-611.
16. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related in-

flammatory cytokines and disease. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2003; 23: 15-39.
17. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. J. Biol. Chem. 2007; 282: 27285-97.
18. Valdes AM, Richards JB, Gardner JP, Swaminathan R, Kimura M, et al. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. Osteoporos. Int. 2007; 18: 1203-10.
19. Wawryk-Gawda E, Chylińska-Wrzos-Wrzos P, Lis-Sochocka M, Chłapek K, Bulak K, et al. P53 protein in proliferation, repair and apoptosis of cells. Protoplasma. 2014; 251: 525-33.

L'OSTEOMALACIA ONCOGENICA

CROTTI C., ZUCCHI F., VARENNA M.

U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST-G. Pini-CTO, Milano

L'Osteomalacia Oncogenica (OO), detta anche Tumor induced osteomalacia, è una rara sindrome paraneoplastica causata dall'iperproduzione tumorale di Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23). Le caratteristiche biochimiche peculiari sono l'ipofosforemia, dovuta alla perdita renale di fosfati, associata a livelli inappropriatamente normali o francamente deficitari di 1,25 $(OH)_2$ vitamina D ($1,25OH_2$VitD) (1).

La OO è una malattia rara, con meno di 1000 casi riportati in letteratura, ha uguale distribuzione di genere tra i due sessi e, sebbene possa presentarsi in qualunque età, l'esordio in età pediatrica è piuttosto infrequente.

L'omeostasi del fosfato è regolata dall'assorbimento intestinale, lo scambio tra ambiente extracellulare e pool di storage osseo e il riassorbimento renale. In particolare, l'escrezione renale è sotto il diretto controllo di paratormone (PTH) e FGF23 (2). FGF23 and PTH riducono i livelli di fosforemia agendo su proteine trasportatrici di fosfato sodio-dipendenti che, a livello renale, riducono il riassorbimento tubulare di fosfato (1, 2), mentre l'$1,25OH_2$VitD incrementa i livelli plasmatici di fosforo aumentandone l'assorbimento a livello del piccolo intestino e favorendo il rilascio dalla matrice ossea (2). La chiave patogenetica del meccanismo alla base della OO è l'iperproduzione di FGF23 che incrementa la perdita renale di fosfato e ne riduce l'assorbimento intestinale portando ad una cronica ipofosforemia, riduzione della mineralizzazione ossea con conseguente osteomalacia (1, 2).

In ragione della non specificità dei sintomi e del fatto che i livelli di fosforemia non sempre sono inclusi nei pannelli degli esami ematochimici di routine, l'ipofosforemia è spesso sottodiagnosticata e quindi a volte gravata da un cospicuo ritardo diagnostico (3).

L'esordio della OO è in molti casi subacuto; i sintomi iniziali includono dolore muscoloscheletrico, dolore osseo, affaticabilità, debolezza muscolare, in particolare della muscolatura prossimale degli arti inferiori, condizionando pesantemente la deambulazione (2, 3).

Oltre il 50% dei soggetti affetti da OO ha una riduzione in altezza, da correlarsi alla presenza di numerosi cedimenti vertebrali, talora asintomatici. Al perpetuarsi dell'ipofosfatemia i soggetti, oltre alla riduzione staturale, sviluppano ipercifosi e petto carenato (3).

Quando la diagnosi sia sospettata sulla base del dato clinico, il primo requisito è quello di confermare la presenza di ipofosfatemia. Un'iperfosfaturia può essere confermata per il tramite della percentuale di riassorbimento tubulare (TRP%) o per il riassorbimento massimo di fosfato corretto per il filtrato glomerulare (Tm/GFR) e quest'ultimo è il modo più conveniente di calcolare la perdita di fosfati (1, 2).

Una volta accertato che TRP o TmP/GFR siano ridotti, è opportuno dosare anche altri marker del metabolismo fosfocalcico come calcemia, $1,25OH_2$VitD, 25-OHVitD, PTH, Fosfatasi alcalina totale e ossea (2).

Il passo successivo è dosare FGF23, se i livelli sono normali o incrementati, la OO deve entrare in diagnosi differenziale insieme alle diverse cause di osteomalacia (3).

Una volta che la diagnosi di OO è confermata, la localizzazione del tumore è cruciale, poiché la sua resezione completa equivale alla guarigione da malattia. Localizzare il tumore, tuttavia, non è sempre semplice poiché questi tumori mesenchimali possono essere indovati sia nel tessuto osseo che nei tessuti molli e sono tipicamente tumori di dimensioni modeste e a lentissima crescita. In alcuni rari casi la localizzazione può essere sia ossea che nei tessuti molli (4).

Questi tumori esprimono recettori per la somato-

statina, prevalentemente di tipo 2°; infatti oggi, molecole di ocretotide modificate vengono combinate con chelanti come il DOTATATE o il DOTANOC e successivamente coniugati con isotopi emettenti positroni come il Gallio^{68}, ottenendo immagini PET/TC molto specifiche e sensibili (5).
Una volta identificato il verosimile tumore, è opportune procedere con le altre analisi strumentali. Le lesioni possono essere singole o più raramente multiple. In caso di lesioni singole, la TC e la RMN sono le metodiche da preferire per ottenere la migliore risoluzione spaziale prodromica all'approccio chirurgico (4).
La chirurgia è appunto tradizionalmente considerata la strategia di scelta per il trattamento dell'OO, al fine di perseguire una resezione completa del tumore con ampi margini. Sono riportate in letteratura metodiche alternative alla chirurgia tradizionale, quali l'ablazione con radiofrequenza o la crioablazione (4).
Dopo la chirurgia, il tempo di normalizzazione della fosforemia è piuttosto variabile e talvolta richiede qualche settimana, anche se qualche modesta variazione può esser presente già dopo qualche giorno dalla rimozione chirurgica (4).
L'esperienza del nostro Centro ha permesso di evidenziare come un'eventuale biopsia lesionale condotta in fase di accertamento diagnostico possa favorire una recidiva, anche a distanza di alcuni anni dalla rimozione chirurgica (4).
In caso di mancata localizzazione tumorale, la terapia medica indicata è quella di supplementazione con sali di fosforo e calcitriolo (6). Nei casi di OO persistenti o in caso di mancata individuazione del tumore abbiamo oggi a disposizione un anticorpo monoclonale anti-FGF23, il Burosumab (7). Il nostro Centro segue da oltre 5 anni una paziente in terapia con Burosumab con buoni risultati (8).
Indipendentemente dall'approccio chirurgico o farmacologico, è sempre opportuno mantenere una sorveglianza attiva su questi pazienti poiché è possibile osservare recidive, anche a distanza di anni da un intervento chirurgico che ha inizialmente mostrato una remissione biochimica di malattia (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. Bone Rep. 2017; 7: 90-97.
2. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, Collins MT. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17044.
3. Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. Endocrine. 2017; 64: 675-83.
4. Crotti C, Bartoli F, Coletto LA, Manara M, Marini E, et al. Tumor induced osteomalacia: A single center experience on 17 patients. Bone. 2021; 152: https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116077.
5. Jiang Y, Hou G, Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. Nuclear medicine communication. 2020; 4: 370-6.
6. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. Endocrine-Related Cancer. 2011; 18: R53-77.
7. Jan De Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. JBM.R 2021; 6: 627-35.
8. Crotti C, Zucchi F, Alfieri C, Caporali R, Varenna M. Long-term use of Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. Osteop Int. 2022; 34: 201-6.

MASSA OSSEA, RISCHIO DI FRATTURA E ANTI-JAK

ADAMI G.

Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

Le malattie reumatologiche infiammatorie, in particolare l'artrite reumatoide, portano a una progressiva diminuzione della densità ossea a causa dell'infiammazione cronica, che, attraverso anche meccanismi metabolici, porta a fratture da fragilità e quindi aumento di disabilità e mortalità. Inoltre la perdita di massa ossea non coinvolge solamente lo scheletro sistemico ma avviene anche una perdita locale di osso che causa, ad esempio, l'espressione erosiva locale dell'artrite reumatoide.
Negli ultimi anni è emerso sempre di più un forte interplay tra questi due aspetti di perdita di osso. I JAK inibitori, sono impiegati per gestire l'infiammazione in queste patologie e dati recenti hanno mostrato un possibile effetto benefico sulla perdita di massa ossea. Tuttavia, dati recenti hanno sollevato interrogativi sul possibile aumento del rischio di frattura osteoporotica in confronto ad altri trattamenti come l'adalimumab. L'obiettivo della relazione è esaminare in profondità questi meccanismi fisiopatologici e i risultati clinici per un'approfondita comprensione degli effetti dei JAK inibitori sulla salute ossea in pazienti affetti da malattie reumatiche.

FATTORI DI RISCHIO DI PERDITA DI MASSA OSSEA E DI FRATTURA NELL'AR

BOGLIOLO L.

Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Nell'Artrite Reumatoide (AR) il danno osseo non è esclusivamente locale. È noto, infatti, dalla letteratura che i pazienti con AR tendono a sviluppare una perdita di densità minerale ossea (BMD), osteoporosi e fratture da fragilità più frequentemente e precocemente rispetto ai controlli sani (1). Infiammazione sistemica e terapia corticosteroidea sono sicuramente e in gran parte responsabili della fragilità ossea nei pazienti con AR (2); tuttavia, è stato di recente dimostrato un ruolo diretto anche della componente autoanticorpale. In particolare, è stato dimostrato il ruolo patogenetico degli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACPA) nella riduzione della BMD in pazienti con AR sia all'esordio che dopo anni di terapia, indipendentemente dall'attività di malattia. È stato inoltre dimostrato come la perdita di BMD sia potenziata dalla compresenza del Fattore Reumatoide (FR) (3, 4). Dalla letteratura è noto, inoltre, che i pazienti con AR possono andare incontro a fratture da fragilità anche per valori di BMD non per forza nel range osteoporosi, suggerendo che aspetti qualitativi del tessuto osseo hanno un ruolo nella fragilità ossea. È stato infatti dimostrato come il Trabecular Bone Score (TBS), che valuta aspetti qualitativi dell'osso, sia frequentemente ridotto nei pazienti con AR e si correli ad un aumento della fragilità (5). Quanto la qualità del tessuto osseo, ed in particolare il TBS, sia correlata agli aspetti infiammatori, terapeutici e immunologici dei pazienti con AR è oggetto dei più recenti studi. Dal punto di vista immunitario una recente e interessante correlazione fra la positività combinata di ACPA e FR con la riduzione del TBS indipendentemente da età, menopausa, BMI e dall'attività di malattia, sembra ulteriormente supportare il ruolo diretto degli autoanticorpi nel danno osseo non solo quantitativo ma anche qualitativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2018; 29: 1263-75.
2. Pietschmann P, Butylina M, Kerschan-Schindl K, Sipos W. Mechanisms of Systemic Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2022; 23: 8740.
3. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2016; 18: 226.
4. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Progressive Systemic Bone Mineral Density Loss in Patients With Early Rheumatoid Arthritis After Two Years of Treat-to-Target. Front Immunol. 2021; 12: 701922.
5. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e8661.

IMPACT OF GLUCOCORTICOIDS AND ANTI-OSTEOPOROTIC TREATMENT ON BONE HEALTH IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES (IRMD): A LONGITUDINAL STUDY

ADAMI G., FASSIO A., VIAPIANA O., BENINI C., GATTI D., ROSSINI M.

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

Background and objectives. The negative effects of glucocorticoids (GCs) on the bone depend on dose and treatment duration.
However, it is unclear whether a safe dose exists, especially for patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (iRMDs). The primary objective of the present study was to determine, in a real-life setting, the risk of fragility

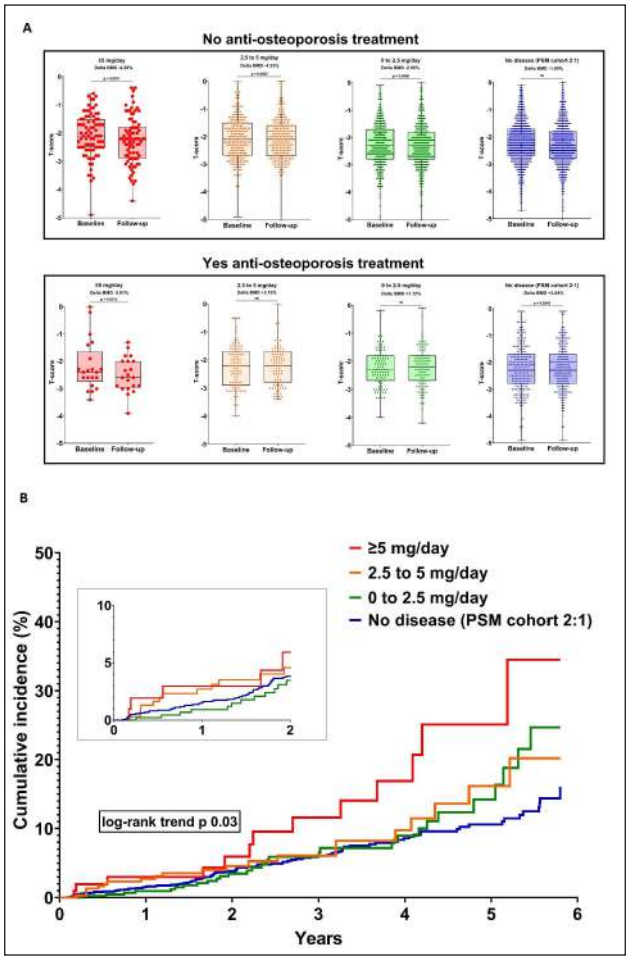


Figure 1

fracture associated with the dose of glucocorticoids in iRMD.

Methods. We conducted a longitudinal cohort study on women with iRMD. Bone mineral density and fractures were assessed prospectively and compared to a matched cohort (propensity score matching, PSM with age, T-score and the % 10-year fracture risk estimated with DeFRA fracture-risk assessment tool). Kaplan-Meier curves with log-rank test were made for iRMD (stratified for glucocorticoid use and dosage) and matched cohort respectively.

Results. 884 women with iRMD and 1,766 controls (age, T-score, and 10-year fracture risk matched) were included in the study and followed for up to 6 years. BMD levels decreased significantly in all GCs users not receiving anti-osteoporosis treatment (-4.26% p 0.0011, -4.23% p 0.0422, -2.66% p 0.0006 for >=5 mg/day, 2.5 mg to 5 mg and 0 to 2.5 mg/day of prednisolone, respectively). As regards patients receiving anti-osteoporosis medications, BMD levels decreased significantly only in patients receiving >=5 mg/day of pred eq (-3.01%, p 0.0012), whereas in patients receiving 2.5 mg to 5 mg and 0 to 2.5 mg/day, concomitantly treated with anti-osteoporotic drugs, BMD did not decrease significantly (+3.10% p NS, +1.12% p NS, respectively). figure 1A. Fracture incidence was greater in patients with iRMD compared to controls but only GC doses above 5 mg/day were associated with significantly higher risk of fracture figure 1B. 21, 12 and 29 fractures were reported for patients receiving >=5 mg/day, 2.5 mg to 5 mg and 0 to 2.5 mg/day respectively, corresponding to a crude fracture rate of 4.8 fractures per 100 person-year, 2.8 fractures per 100 person-year and 2.5 fractures per 100 person-year respectively. 103 fractures were registered in the PSM cohort (crude fracture rate of 2.2 fractures per 100 person-year). We also explored the effects of GC on serum C terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) in a subset of patients with available data (n=335). We found that the proportion of patients with low bone turnover (<400 ng/L) was numerically greater in patients receiving >=5 mg/day compared to other doses and controls (p NS).

Conclusion. GC doses as low as 2.5 mg/day were associated with BMD loss in iRMD but this effect was preventable. BMD loss in patients taking >=5 mg/day was not totally prevented by anti-osteoporotic medications currently used in clinical practice, resulting in a higher risk of fracture.

SESSIONE SIRyoung

S. Alivernini (Roma)

- La valutazione del complesso entesi-unghia nei pazienti con artrite psoriasica e psoriasi cutanea: ruolo dell'ecografia e della capillaroscopia nella diagnosi e nel follow up
  A. Damiani, F. Bonomi, E. Fiorentini, M. Orlandi, E. Rosi, S. Bellando Randone, F. Prignano, S. Guiducci
  Firenze

- Impatto della salute psicofisica sugli outcome di malattia nella in psoriasi e artrite psoriasica
  A. Zoli, G. Peluso, P. Rubortone, G. Calabrese, A. Capacci, C. De Simone, M. D'Agostino, M.A. D'Agostino, A. Ortolan
  Roma

- Steroide-dipendenza e dose cumulativa steroidea in pazienti con artrite psoriasica e fibromialgia
  S. Del Vescovo, M.G. Anelli, A. Napoletano, D. Domanico, G. Roselli, G. Lopalco, F. Iannone
  Bari

TAVOLA ROTONDA

- Giovani Reumatologi, Giovani Dermatologi e Rappresentanti Associazioni Pazienti
  S. Alivernini (Roma), C.B. Chighizola (Milano), A. Chiricozzi (Roma), L. Dardani (Reggio Emilia), M. Fornaro (Bari), A. Gambardella, G. Genovese (Milano), M. Todoerti (Alessandria), Rappresentanti APMARR e ANMAR

LA VALUTAZIONE DEL COMPLESSO ENTESI-UNGHIA NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA E PSORIASI CUTANEA: RUOLO DELL'ECOGRAFIA E DELLA CAPILLAROSCOPIA NELLA DIAGNOSI E NEL FOLLOW UP

DAMIANI A. [1], BONOMI F. [1], FIORENTINI E. [1], ORLANDI M. [1], ROSI E. [2], BELLANDO RANDONE S. [2], PRIGNANO F. [1], GUIDUCCI S. [1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; [2]Dipartimento di Scienze della Salute, Divisione di Dermatologia, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Il complesso entesi-unghia ricopre un ruolo primario nella patogenesi dell'artrite psoriasica (Psa). Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di alterazioni ecografiche del letto e della matrice ungueale e anomalie capillaroscopiche in pazienti con psoriasi cutanea (Pso) o Psa.
Tali evidenze provengono da studi condotti su piccoli gruppi di pazienti e che non tengono conto della presenza di terapia immunosoppressiva.
Questo studio ha lo scopo di valutare la prevalenza di anomalie a livello del complesso entesi-unghia con studio ecografico e capillaroscopico in pazienti con Psa e Pso naive a trattamento sistemico in confronto ad un gruppo di controllo.
Pazienti e metodi. Saranno arruolati pazienti con diagnosi di Psa e pazienti con Pso afferenti all'ambulatorio condiviso Reumatologia - Dermatologia. Pazienti con fenomeno di Raynaud, diagnosi di connettivite o ANA positività (>1:160) verranno esclusi dallo studio. I pazienti inclusi verranno divisi in gruppi in base alla presenza o meno di terapia sistemica, di onicopatia psoriasica, di entesite/dattilite.
Il gruppo di controllo sarà costituito da pazienti con diagnosi di fibromialgia matchati per sesso, età e comorbidità.
Tutti i pazienti verranno sottoposti a capillaroscopia del distretto ungueale (valutando con score semi-quantitativo presenza di dilatazioni, tortuosità, microemorragie, riduzione della densità capillare, fenomeni di neoangiogenesi) e ad ecografia del complesso unghia-entesi (valutando la presenza di ispessimento del letto ungueale e/o della matrice classificati e di vascolarizzazione al power doppler secondo la scala di BUNES).
Saranno raccolti dati clinici riguardo:
– Durata e caratteristiche di malattia (coinvolgimento entesitico, dattilitico, ungueale).
– Attività di malattia (DAPSA, PASI, NAPSI).
– Comorbidità.
– Terapie concomitanti.
– Terapia sistemica per PSA/Pso (methotrexate, salazopirina, leflunomide, anti-TNF alpha, antiIL-17, antiIL12/23, anti-IL23) e sua durata.
– Parametri di laboratorio.

Il progetto sarà strutturato in 2 fasi: una fase trasversale in cui si confronteranno i risultati ottenuti nei diversi gruppi di pazienti e rispetto al gruppo di controllo ed una prospettica in cui saranno invece arruolati solo i pazienti naive a qualsiasi terapia sistemica programmando un follow up a T6 e T12.
Risultati attesi. L'obiettivo primario sarà valutare se vi sono anomalie ecografiche/capillaroscopiche capaci di distinguere i pazienti con Psa/Pso dal gruppo di controllo e se vi sono differenze tra i pazienti naive ed i pazienti già in terapia.
Obiettivi secondari saranno:
Valutare l'associazione tra alterazioni ecografiche/capillaroscopiche e diversi subsets di malattia/terapie concomitanti/attività di malattia.
Valutare la concordanza tra la presenza di anomalie ecografiche e capillaroscopiche.
Nella fase prospettica si valuteranno le eventuali modifiche capillaroscopiche ed ecografiche, a seguito della terapia impostata.
Conclusioni. I risultati di questo studio potrebbero portare ad integrare capillaroscopia ed ecografia del letto ungueale nella diagnosi e nel follow up dei pazienti con Psa e Pso e ad identificare possibili marcatori di risposta alla terapia.

IMPATTO DELLA SALUTE PSICOFISCA SUGLI OUTCOME DI MALATTIA NELLA IN PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA

ZOLI A. [1], PELUSO G. [1], RUBORTONE P. [1], CALABRESE G. [1], CAPACCI A. [1], DE SIMONE C. [2], D'AGOSTINO M. [2], D'AGOSTINO M.A. [1], ORTOLAN A. [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma;
[2]U.O.C. Dermatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Background. Fattori contestuali come l'attività fisica o l'aderenza alla dieta mediterranea, e la salute psichica, in particolare la presenza di ansia e/o depressione, possono influenzare l'attività di malattia e la qualità di vita nella psoriasi (PsO) e nell'artrite psoriasica (PsA).

Obiettivi.

1) Studiare l'associazione tra salute psicofisica (in termini di attività fisica, dieta, e presenza di depressione o ansia) da un lato, e attività di malattia, qualità di vita e impatto di malattia dall'altro, in pazienti affetti da PsO e PsA;
2) Confrontare questa associazione nei pazienti affetti da PsO rispetto ai pazienti affetto (anche) da PsA, per determinare se vi possano essere differenze nell'impatto di questi fattori a seconda dell'espressione fenotipica di patologia.

Materiali e metodi. Saranno arruolati nel periodo Gennaio 2023- gennaio 2024 pazienti consecutivi affetti da PsO e da PsA, afferenti alle UOC di Dermatologia e Reumatologia del nostro ospedale, e saranno stati registrati al momento della visita: dati demografici, antropometrici, abitudine tabagica, storia e caratteristiche di malattia, inclusa l'attività di malattia a livello cutaneo (Psoriasis Area and Severity Index- PASI), articolare (Disease Activity score for Psoriatic Arthritis- DAPSA), e periarticolare (dattilite, entesite), nonchè qualità di vita (Health Assessment Questionnaire- HAQ e Dermatology Life Quality Index-DLQI) e impatto di malattia (Psoriatic Arthritis Impact of the Disease-PSAID). Parallelamente, verranno somministrati i questionari International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) per la misura dell'attività fisica, PREDIMED, per l'aderenza alla dieta mediterranea, e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), per ansia e depressione. Inoltre, per valutare la contemporanea presenza di fibromialgia, verranno somministrati i questionari SSS (Symptom Severity Score) e WPI (Widespread pain Index). Verranno quindi confrontate, tramite Chi quadro o test di mann Whitney, le caratteristiche dei pazienti fisicamente attivi (IPAQ >=700) vs non attivi (IPAQ<700), quelle dei pazienti aventi una buona aderenza alla dieta mediterranea (PREDIMED >=10) vs un'aderenza scarsa (PREDIMED <10), e quelle dei pazienti con HADS ANSIA o DEPRESSIONE >=10 vs pazienti con HADS normale. Inoltre, definiremo pazienti con "buona salute psicofisica" coloro che rispettano le seguenti condizioni: IPAQ >=700, PREDIMED >=5 e HADS ANSIA o HADS DEPRESSIONE >=10. Verranno calcolate correlazioni di Pearson per valutare l'associazione tra gli score dei suddetti questionari e DAPSA, HAQ, DLQI. Infine, verranno costruiti modelli multivariati di regressione lineare aventi DAPSA, HAQ, DLQI, o PSAID come variabile dipendente, e ciascun aspetto dello stile di vita (attività fisica, dieta mediterranea, salute mentale) come variabile indipendente principale (una per modello, variabile categoriale: IPAQ >=700, PREDIMED >=10, HADS >=10), corretti per età sesso e terapia. Queste analisi verranno ripetute: a) nell'intera popolazione (PsO+PsA), e separatamente per PsO e PsA. Valori di $p<0.05$ saranno considerati come significativi.

STEROIDE-DIPENDENZA E DOSE CUMULATIVA STEROIDEA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA E FIBROMIALGIA

DEL VESCOVO S., ANELLI M.G., NAPOLETANO A., DOMANICO D., ROSELLI G., LOPALCO G., IANNONE F.

U.O.C. Reumatologia Policlinico di Bari - (Dimepre-J), Bari

Scopo del lavoro. La fibromialgia è una patologia cronica caratterizzata da dolori muscolari diffusi in assenza di segni di flogosi e che spesso si associa a disturbi del sonno, deficit di memoria e concentrazione, disturbi intestinali ed astenia. Tale sindrome rappresenta una notevole comorbidità che affligge i pazienti con artrite psoriasica, soprattutto di sesso femminile. Ne risulta una qualità di vita inferiore per il paziente con artrite psoriasica e fibromialgia, che spesso condizionano notevolmente la risposta terapeutica ai farmaci cDMARDs e bDMARDs, determinando una più frequente "falsa" inefficacia terapeutica e conseguentemente un maggior numero di swap terapeutici. Lo studio vuole valutare, pertanto, quanto la concomitanza di tale sindrome in corso di artrite psoriasica possa incidere sulla terapia dei pazienti, soffermandosi in particolare sulla dipendenza dalla terapia steroidea.
Pazienti e metodi. Verranno a tal proposito raccolti dati in maniera prospettica relativi ad un periodo temporale di 1 anno dei pazienti che rispettano i criteri CASPAR per artrite psoriasica e contemporaneamente i criteri EULAR/ACR per la sindrome fibromialgica. Il basale dello studio verrà definito come l'inizio di un nuovo farmaco di fondo (cs o b/tsDMARD) a giudizio clinico per una artrite psoriasica in fase attiva. La dose cumulativa di steroide assunta dai pazienti nel corso dell'anno dopo l'avvio della terapia sarà raccolta e calcolata utilizzando il calcolatore CORTISER+ (https://cortiser.ser.es/crd/list). Il periodo di arruolamento dei pazienti nel quale sarà effettuata la raccolta dati si stima di 3 anni (Gennaio 2024 - Dicembre 2026). Verrà quindi paragonata tale dose cumulativa di steroide nei pazienti PsA con e senza fibromialgia. Saranno raccolti, dunque, dati relativi a: anagrafica, BMI, durata di malattia, attività di malattia articolare e cutanea (DAPSA e PASI), indici di infiammazione (PCR), terapia con cDMARDs/bDMARD e linea terapeutica. Inoltre, saranno raccolti dati relativi al possibile impatto della dose cumulativa steroidea sul paziente in termini di effetti dismetabolici e nuove comorbidità diagnosticate: status glicemico, BMI, assetto lipidico.
Risultati attesi. L'obiettivo primario sarà valutare se vi sono differenze significative nella dose cumulativa steroidea assunta nell'arco del periodo temporale preso in considerazione nei pazienti che presentano PsA con o senza fibromialgia. Altrettanto importanti saranno gli obiettivi secondari, in particolare il valutare quindi l'associazione tra fibromialgia in corso di PsA, dose cumulativa steroidea ed effetti dismetabolici indotti dallo steroide stesso oltre che nuove comorbidità diagnosticate.
Conclusioni. I risultati dello studio potrebbero mettere in luce l'impatto in termini quantitativi e qualitativi della fibromialgia sulla gestione del paziente con artrite psoriasica e fibromialgia, soprattutto quanto questa sindrome influisca in termini di glucocorticoid dependence e quanto ciò a sua volta possa eventualmente alterare l'omeostasi metabolica del paziente affetto.

VENERDÌ 24 NOVEMBRE 2023

MEET THE EXPERT 4

- Malattia IgG4-correlata
  E. Della Torre (Milano) *coadiuvato da M. Ponzoni* (Milano)

MEET THE EXPERT 5

- Artrosi erosiva
  R. Ramonda (Padova)

MEET THE EXPERT 6

- Eventi avversi immuno-reumatologici da inibitori degli immuno-checkpoints
  L. Dagna (Milano)

MALATTIA IgG4 CORRELATA

BATANI V., LANZILLOTTA M., DELLA TORRE E.

Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Unità Vita-Salute San Raffaele. IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

INTRODUZIONE

La Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione fibro-infiammatoria ad andamento cronico e recidivante caratterizzato da:
- tumefazioni riscontrabili clinicamente e/o radiologicamente in un ampio spettro di sedi anatomiche;
- elevati livelli di IgG4 sieriche;
- fibrosi con denso infiltrato di plasmacellule IgG4 positive all'esame istologico;
- pronta risposta alla terapia steroidea e B depletiva (1, 2).

IgG4-RD è stata riconosciuta come entità nosologica sistemica nel 2003 ma già due anni prima era stata descritta l'associazione tra IgG4 sieriche elevate e *pancreatite autoimmune di tipo I (AIP I)* (3-5). Lo spettro di distretti anatomici coinvolti da IgG4-RD si è quindi progressivamente allargato e, oltre al pancreas, tra le sedi anatomiche comunemente affette oggi annoveriamo l'albero biliare, le ghiandole salivari, il tessuto periorbitario, i reni, i polmoni, le meningi, e il retroperitoneo (Tabella I), inglobando così entità nosologiche un tempo conosciute con eponimi (6, 7).

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Gli studi epidemiologi e genetici sulla IgG4-RD sono sostanzialmente basati su coorti di pazienti con *AIP I* e la più recente survey giapponese ha calcolato che la *AIP I* colpisce circa 3.1 casi su 100.000 persone. IgG4-RD colpisce prevalentemente soggetti di sesso maschile al di sopra dei 50 anni di età, con un rapporto maschi:femmine di 2.8:1 (1, 2, 8). Tuttavia, data la natura sistemica della IgG4-RD, è verosimile che questi dati epidemiologici di prevalenza e incidenza siano largamente sottostimati. Allo stesso modo, le prime analisi genetiche suggeriscono un'associazione tra la *AIP I* e gli aplotipi

Tabella I - Manifestazioni cliniche associate alla IgG4-RD.

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

HLA-DRB1 e HLA-DQB1. L'unico studio Genome Wide ad oggi disponibile è stato eseguito in Giappone ed ha evidenziato HLADRB1 e FCGR2B come potenziali loci di suscettibilità. Per quanto riguarda i fattori ambientali, l'esposizione a polveri o inalanti ('*blue-collar workers*') e il fumo di sigaretti sono stati riportati come fattori di rischio per IgG4-RD con coinvolgimento pancreatico biliare e retroperitoneale (1-8).

PATOGENESI

Per quanto ancora non del tutto nota, negli ultimi anni sono stati fatti notevoli passi avanti nella comprensione della fisiopatologia della IgG4-RD. Le evidenze più recenti hanno portato alla formulazione di un potenziale modello patogenetico che vede alla base della IgG4-RD una risposta linfoplasmacellulare contro (auto)antigeni che poi evolve in fibrosi (Figura 1-A) (9, 10). Secondo questo modello patogenetico, le cellule B autoreattive migrano nei tessuti infiammati dove attivano i linfociti T CD4 citotossici (CTL-CD4+) i quali, a loro volta, inducono fenomeni apoptotici (Figura 1-B) (10-13). Sia i linfociti B che i CTL sembrano poi in grado di attivare i fibroblasti attraverso il rilascio di fattori pro-fibrotici come PDGFb, IL-1β, TGFβ e IFNγ (Figura 1-B) (10-13). La secrezione di proteine della matrice extracellulare da parte dei fibroblasti riempie lo spazio potenziale generato dalla morte delle cellule apoptotiche, con conseguente rimodellamento del tessuto e fibrosi (Figura 1B) (10-13). Secondo questo model-

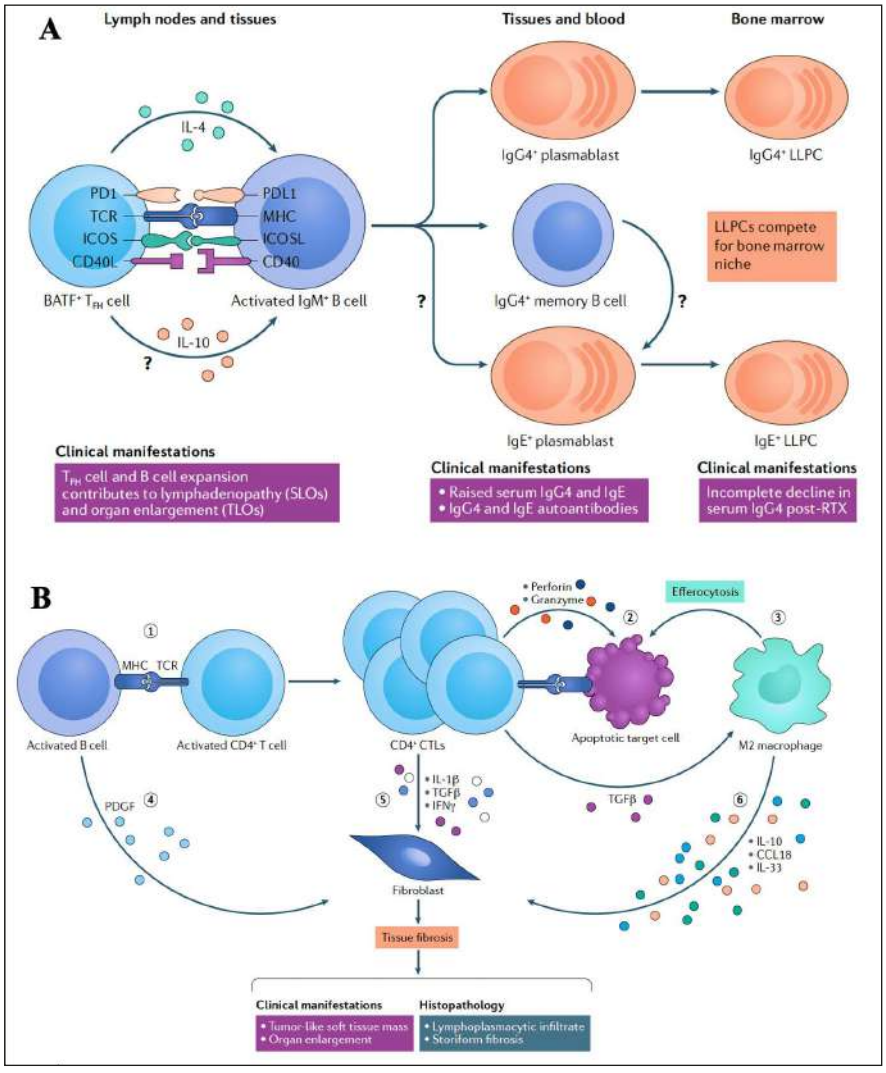


Figura 1
Potenziale modello patogenetico della IgG4-RD.
A) Interazione tra linfociti T-helper follicolari e cellule B e switch di classe immunoglobulinica nella IgG4-RD;
B) Potenziali meccanismi di fibrosi immuno-mediata nella IgG4-RD (9).

lo, l'aumento delle IgG4 sieriche (notoriamente caratterizzate da un'attività antinfiammatoria) potrebbe rappresentare una risposta contro-regolatoria per cui le concentrazioni di IgG4 sieriche aumentano nel tentativo di estinguere la risposta immunitaria primaria (9, 14). La rilevanza patogenetica degli autoantigeni identificati sin ora come l'anidrasi carbonica, il tripsinogeno, e la galectina 3 rimane da verificare (9, 15-18).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

IgG4-RD si presenta in maniera subdola e subacuta. Sintomi costituzionali quali febbre e malessere sono tipicamente assenti, può colpire un singolo organo o più distretti, e l'interessamento dei vari organi può avvenire in maniera contemporanea o progressiva nel corso di mesi o anni. I sintomi di presentazione variano a seconda dell'organo coinvolto ma, generalmente, sono dovuti all'effetto meccanico compressivo esercitato dalla massa fibrosa in accrescimento. Da notare che fino al 40% dei pazienti affetto da IgG4-RD presenta una diatesi allergica (asma bronchiale o rinosinusite cronica), ma la relazione tra queste due condizioni non è ad oggi chiara (24, 25).
La predilezione dell'IgG4-RD per determinati organi è nota fin dalla prima descrizione della malat-

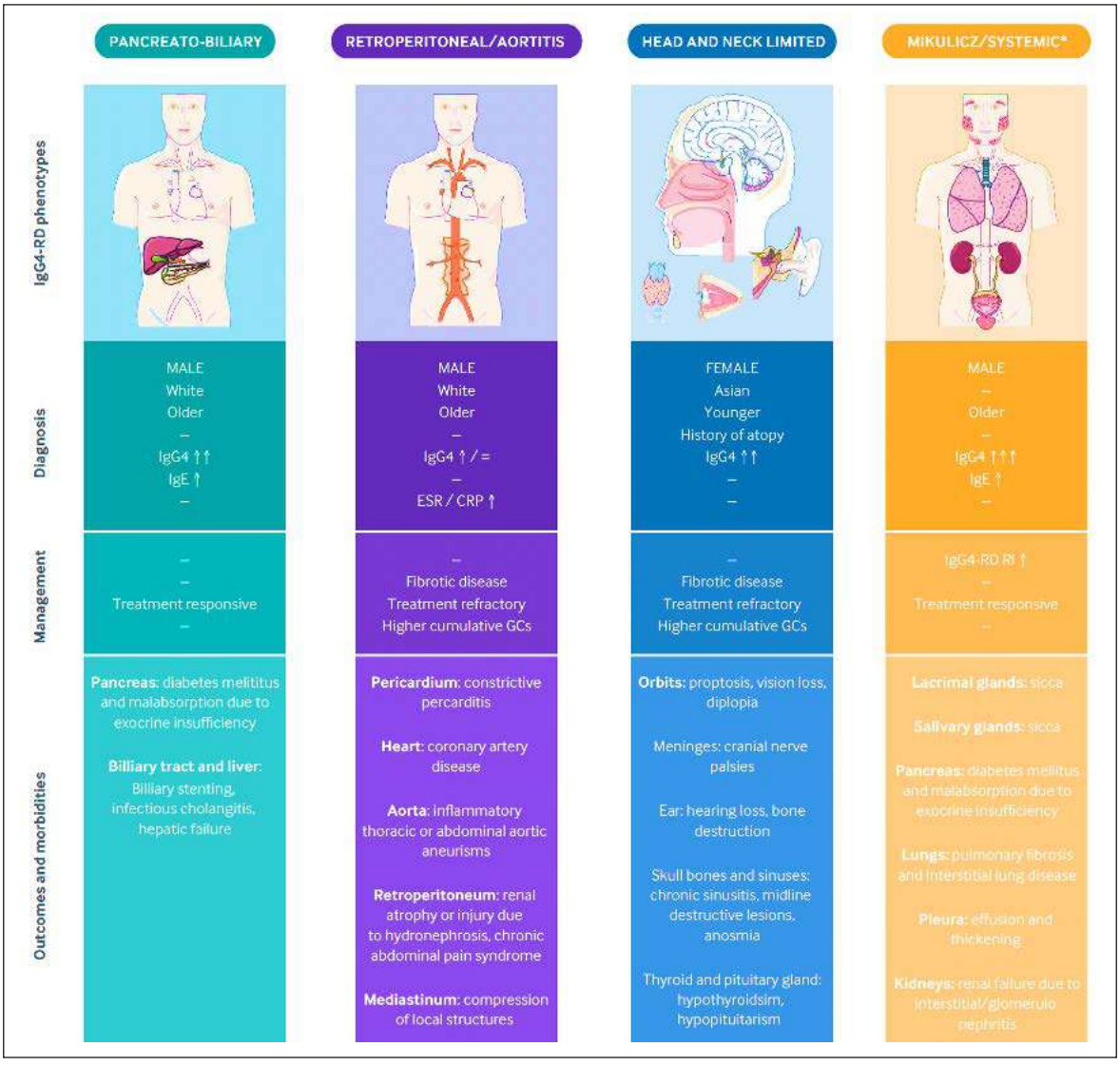


Figura 2 - Caratteristiche cliniche dei fenotipi della IgG4-RD (26).

tia. Tuttavia, solo il lavoro svolto per sviluppare i criteri di classificazione ACR/EULAR nel 2019 ha portato all'identificazione di quattro fenotipi omogenei di IgG4-RD con caratteristiche cliniche, epidemiologiche e sierologiche distintive:
1) pancreatico-biliare;
2) fibrosi retroperitoneale/aortite;
3) testa/collo limitato;
4) sistemico (Figura 2) (19).
Di seguito sono descritte le manifestazioni principali di ciascun fenotipo.

Malattia pancreato biliare
La *AIP I* (o "linfocitaria") viene così definita per distinguerla dalla *AIP II* caratterizzata da "*lesioni epiteliali granulocitarie*" e tipicamente associata a malattie infiammatorie croniche intestinali. Rappresenta la manifestazione prototipica della IgG4-RD nonché il 2% di tutte le forme di pancreatite cronica (20). Si manifesta classicamente con ittero ostruttivo e dolore addominale in presenza di una massa isolata o di un diffuso ingrandimento della ghiandola e va in diagnosi differenziale principale con le neoplasie pancreatiche. La *colangite sclerosante IgG4 correlata* è la manifestazione extrapancreatica più frequente nei pazienti con pancreatite autoimmune (1). Il suo riscontro isolato in pazienti non affetti da pancreatite autoimmune è raro e deve far pensare ad altre possibili diagnosi differenziali come la *colangite sclerosante primitiva* e il *colangiocarcinoma* (21).

Aortite / fibrosi retroperitoneale
La *fibrosi retroperitoneale IgG4 correlata* può esordire con dolori addominali e disuria nel caso di compressione ureterale. *Aneurismi infiammatori dell'aorta toracica addominale* e *periaortiti croniche non aneurismatiche* sono tendenzialmente pauci-sintomatiche a meno di reazioni stromali fibrotiche estese con effetto compressivo sulle strutture circostanti (22).

Localizzazione testa-collo
Fanno parte della IgG4-RD a localizzazione testa/collo manifestazioni più rare come la tumefazione della tiroide con autoanticorpi tiroidei negativi (*Tiroidite di Riedel*) e la *tumefazione orbitaria/retrorbitaria* altresi nota come pseudotumor orbitario.

Sindrome di Mikulicz/coinvolgimento sistemico
La *scialoadenite e dacrioadenite* sono le manifestazioni della IgG4-RD più descritte dopo la pancreatite (1-2). Comportano evidenti tumefazioni facciali e periorbitarie, tipicamente bilaterali, ma, in genere,

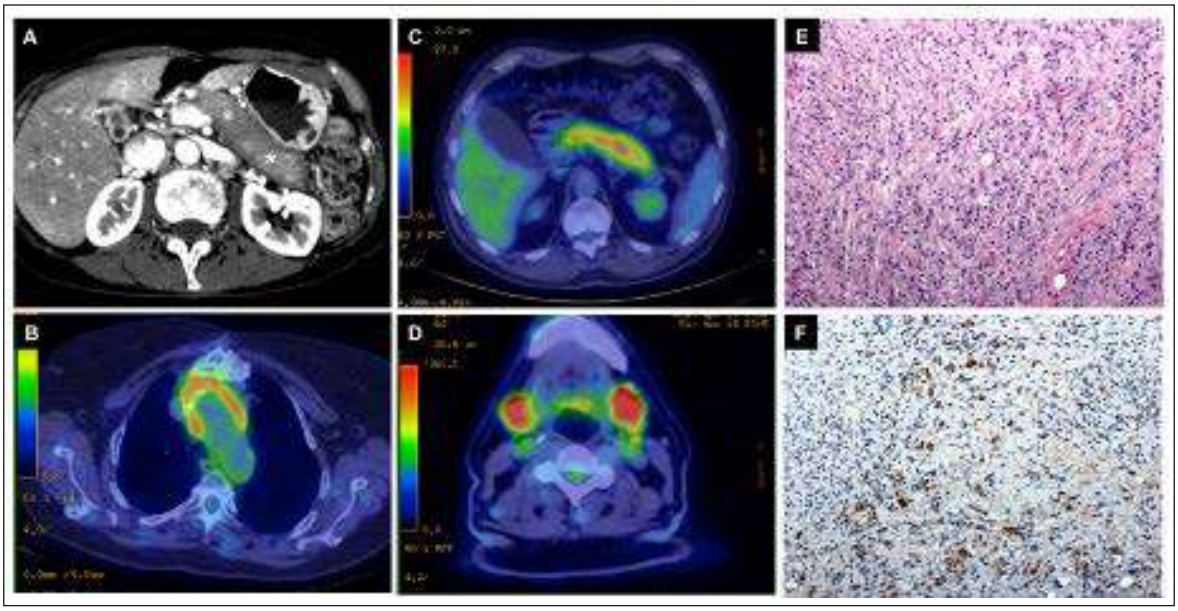


Figura 3 - Aspetto radiologico e istologico della IgG4-RD. A) Aspetto TC "a salsicciotto" uniformemente edematoso con alone ipodenso periferico (asterischi). B-D) Aspetto in PET di una aortite (B), pancreatite (C) e scialoadenite (D) IgG4 correlate. E) Immunoistochimica con evidenza di marcato infiltrato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

non si associano a xerostomia o xeroftalmia (elemento diagnostico distintivo rispetto alla sindrome di Sjögren). *La localizzazione renale* - con o senza masse renali discrete - è stata descritta sia come *tubulonefrite interstiziale* che come *glomerulonefrite* ed è in grado di causare quadri di proteinuria con sindromi nefrosiche e nefritiche (1).

Altre manifestazioni emergenti
Oltre all'aortite anche *l'arterite coronarica* rientra nelle manifestazioni della IgG4-RD e può portare allo sviluppo di aneurismi coronarici, infarto del miocardio e cardiomiopatia ischemica (23). La possibilità di coinvolgere sia l'aorta che le coronarie ha portato la IgG4-RD a essere anche definita recentemente una vasculite a vaso-variabile. Altre manifestazioni descritte più raramente includono lesioni pseudotumorali (masse o ispessimenti fibrosi) a livello polmonare, mammario, prostatico, vescicale, mesenteriale, ipofisario, meningeo (*lepto e pachimeningite ipertrofiche*), cutaneo e del distretto oro-facciale (1).

DIAGNOSI

In considerazione delle molteplici diagnosi differenziali, la diagnosi di IgG4-RD richiede, ove possibile, la conferma istologica e l'esclusione di una patologia tumorale. Per facilitare l'inquadramento classificativo anche in assenza di dati istologici, nel 2019 sono stati pubblicati i criteri classificativi per la IgG4-RD. Questi criteri constano di un criterio d'ingresso e, se rispettato, di criteri di esclusione e d'inclusione. Questi ultimi prevedono, a loro volta, un punteggio variabile a seconda delle caratteristiche cliniche, sierologiche, radiologiche e patologiche riscontrate. Un punteggio cumulativo ≥20 classifica il paziente come affetto da IgG4-RD. Quest'algoritmo di classificazione ha dimostrato una specificità del 97,8% e una sensibilità dell'82% nel distinguere la IgG4-RD da altre condizioni in diagnosi differenziale anche in assenza di dati istologici (27). L'integrazione dei dati sierologici, radiologici e istologici rimane pertanto fondamentale per giungere alla diagnosi.

Radiologia
La diagnostica per immagini fornisce dati suggestivi di IgG4-RD solo in caso di coinvolgimento pancreatico. In TC e RM, infatti, il pancreas assume un aspetto "a salsicciotto", uniformemente edematoso, con un alone peripancreatico dovuto ad una risposta infiammatoria del tessuto adiposo circostante. La PET con (18) FDG può essere utile per:
1) suggerire la diagnosi di IgG4-RD (captazione di più organi classicamente coinvolti);
2) stadiare l'attività di malattia;
3) monitorarla nel tempo (28).

Analisi di laboratorio
La caratteristica distintiva dei pazienti con IgG4-RD è l'elevazione dei livelli sierici di IgG4, generalmente proporzionale al numero di organi coinvolti. Tuttavia, il dosaggio di IgG4 non rappresenta un test adeguatamente sensibile e specifico per la diagnosi di IgG4-RD poiché il 30% dei soggetti affetti ha normali valori di IgG4 sieriche, e numerose condizioni in diagnosi differenziale (ad esempio, vasculiti sistemiche e neoplasie), possono presentare valori elevati di IgG4. La misurazione delle IgG4 sieriche va pertanto considerata come uno strumento a supporto della diagnosi da integrare con i dati clinici, radiologici e istologici. Nel caso di concomitante incremento dei livelli di IgG1, IgG2 e IgG3, o in caso di coinvolgimento renale, si può riscontrare anche un modico consumo di fattori C3 e C4 del complemento. I pazienti con IgG4-RD possono inoltre presentare una moderata eosinofilia periferica e un'elevazione dei livelli di IgE circolanti. Autoanticorpi specifici per altre condizioni autoimmuni sono generalmente assenti e la loro presenza deve far considerare altre diagnosi differenziali. Tuttavia recenti evidenze mostrano come una condizione di overlap con altre patologie autoimmuni è possibile, seppur rara (29).

Istologia
I criteri istologici a oggi riconosciuti per la diagnosi di IgG4-RD sono raccolti in una "Consensus Statement" e includono aspetti evidenziabili con colorazioni sia in ematossilina-eosina che in immunoistochimica (30). Sono caratteristici di IgG4-RD:
1) la fibrosi, definita "storiforme" per gli aspetti arabeggianti e convoluti che si disegnano nel tessuto;
2) la flebite obliterante;
3) un moderato infiltrato eosinofilico;
4) un denso infiltrato linfo-plasmocitario positivo per IgG4 in immunoistochimica.

La combinazione di questi aspetti permette di definire la diagnosi di IgG4-RD come suggestiva, probabile o possibile (30) In particolare, un numero di plasmacellule IgG4+ superiore a 50 per campo (HPF) e un rapporto plasmacellule IgG4+/IgG+

superiore al 50% sono considerati suggestivi di IgG4-RD.

DECORSO, PROGNOSI E TERAPIA

Non sempre è necessario trattare i pazienti con IgG4-RD. In pazienti asintomatici in cui non vi è coinvolgimento di organi vitali, (meningi, cuore, aorta, reni) può essere considerata sufficiente un'attenta osservazione. Al contrario, è importante impostare un trattamento specifico per prevenire danni d'organo. Tuttavia, è opportuno segnalare come livelli molto elevati di IgG4 sieriche (>10 volte rispetto al limite superiore di laboratorio) possano comunque portare a danno d'organo, specialmente renale, se perduranti per anni (ref).
I glucocorticoidi rappresentano la terapia di prima scelta, e, generalmente, permettono di ottenere ottime risposte cliniche (31). L'approccio indicato dalle linee guida internazionali consiste in una terapia d'induzione per 2-4 settimane con prednisone al dosaggio di 0,4-0,6 mg/kg, da scalare poi nell'arco di 3-6 mesi. Negli ultimi anni la terapia anti-CD 20 con rituximab (2 infusioni endovenose da 1 gr a distanza di 15 giorni) è emersa come principale alternativa alla terapia steroidea, dimostrando grande efficacia e tollerabilità essendo scevra dei numerosi effetti collaterali metabolici dei glucocorticoidi (31), sottolineando un ruolo patogenetico chiave dei linfociti B (31, 32) nello sviluppo della IgG4-RD. Infine, uno studio prospettico monocentrico ha indagato il ruolo di abatacept (analogo CTLA4) nella IgG4-RD con risultati contrastanti. Uno studio randomizzato in doppio cieco è attualmente in corso per valutare l'efficacia di abatacept nel prevenire le recidive nella IgG4-RD.
In pazienti ad elevato rischio di recidiva (coinvolgimento multi-organo o marcata elevazione delle IgG4 sieriche) le linee guida considerano l'utilizzo di una terapia di mantenimento successiva alla terapia di induzione (33). Al fine di mantenere la remissione quindi, sull'esempio di protocolli adottati nell'ambito delle vasculiti e dell'artrite reumatoide, sono stati usati altri agenti immunosoppressori, tra cui methotrexate (15-20 mg/settimana), azatioprina (100-150 mg die), micofenolato mofetil (1500-3000 mg die), ciclofosfamide (50-100 mg die) e, in ultimo, il rituximab stesso, utilizzato a cadenza semestrale dopo la terapia di induzione.
Ad oggi, sono in corso diversi trial clinici sulla malattia da IgG4-RD, tutti basati su molecole che interferiscono con lo sviluppo dei linfociti B, tra cui anti CD19 (inebilizumab e obexelimab), anti BAFF (belimumab) e anti BTK (rilzabrutinib e zanubrutinib).
Esistono infine stadi avanzati di IgG4-RD in cui la fibrosi tissutale risponde poco alla terapia medica. In questi casi, l'approccio chirurgico/endoscopico (stents o endoprotesi) può quindi rivelarsi molto utile per liberare tempestivamente strutture anatomiche intrappolate dal tessuto fibroso (ad esempio ureteri e coledoco intrapancreatico) e prevenire il danno d'organo.
Da ultimo, la risposta alla terapia nei pazienti con IgG4-RD viene monitorata basandosi sul dato clinico, sul miglioramento degli indici di funzione d'organo, sul decremento dei valori di IgG4 sieriche (se elevate alla diagnosi) e sul dato morfo/funzionale fornito dall'imaging.

BIBLIOGRAFIA

1. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. Clin Exp Immunol. 2015; 181: 191-206.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012; 366: 539-51.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol. 2003; 38: 982-4.
4. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2811-2.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis N Engl J Med. 2001; 344: 732-8.
6. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. IgG4-related midline destructive lesion. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1434-6.
7. Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, et al. Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. J Rheumatol. 2013; 40: 1927-9.
8. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. Pancreas. 2012; 41: 835-9.
9. Maehara T, Mattoo H, Mahajan V, et al. The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo. Life Sci. Alliance 1, e201800050 (2018).

10. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16: 702-14.
11. Perugino CA, Kaneko N, Maheara T, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 147: 368-82.
12. Pillai S., Perugino CA, Kaneko N. Immune-mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr. Opin. Rheumatol. 2019; 32: 146-51.
13. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino CA, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 145: 968-81.
14. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. Clin Exp Allergy. 2009; 39: 469-77.
15. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. Gut. 2005; 54: 274-81.
16. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis:relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut. 2005; 54: 703-9.
17. Lohr JM, Faissner R, Koczan D, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 2060-71.
18. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. NEJM. 2009; 361: 2135-42.
19. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015; 35: 727-38.
20. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. J Gastroenterol. 2007; 18: 6-8.
21. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis-overlapping or separate diseases? J Hepatol. 2009; 51: 398.
22. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62: 316.
23. Katz G, Hedgire SH, Stone JR, et al. IgG4-related disease as a variable-vessel vasculitis: A case series of 13 patients with medium-sized coronary artery involvement. Semin Arthritis Rheum. 2023; 60: 152184.
24. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, et al. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. Allergy. 2014; 69: 399-402.
25. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. Allergy. 2014; 69: 269-72.
26. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ. 2020; 16: 369:m1067.
27. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (1): 7-19.
28. Della-Torre E, Berti A, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-Related Disease. Rheumatology. 2016; 56: 2084-92.
29. Batani V, Lanzillotta M, Mahajne J, et al. Association of IgG4-related disease and systemic rheumatic disorders. Eur J Intern Med. 2023; 111: 63-68.
30. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012; 25: 1181-92.
31. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 1688-99.
32. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 2236-439.
33. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology (Oxford). 2016; 55: 1000-8.

ARTROSI EROSIVA

RAMONDA R.

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

L'artrosi erosiva della mano (EHOA), è una variante non comune di artrosi (OA), caratterizzata da infiammazione e degenerazione a carico delle articolazioni interfalangee (IF) distali (IFD) e prossimali (P) (1). Colpisce prevalentemente le donne in premenopausa e il suo esordio è spesso acuto e accompagnato dai classici segni di infiammazione alle IF (2). L'EHOA si differenzia dall'artrosi classica nodale (HOA) soprattutto per le caratteristiche radiografiche: riscontro di erosioni subcondrali centrali, distruzione della corticale ossea e tentativo di riparazione che può portare all'anchilosi (3). Non tutti gli studiosi concordano sul fatto che l'EHOA sia un'entità nosologica separata dalla HOA; Verbruggen, infatti, considera l'EHOA come un'evoluzione dell'HOA (4, 5); recentemente, Marshall et al. supportano l'ipotesi che l'EHOA sia più una forma severa di HOA, piuttosto che una patologia a sé stante (6). Haugen et al. supportano l'ipotesi che l'EHOA sia un fenotipo infiammatorio dell'HOA per la sinovite e il segnale power doppler positivo, valutati sia alla risonanza magnetica nucleare (RMN) sia alla ecografia (US); Ramonda et al. sostengono l'ipotesi che l'EHOA sia una forma a se stante dell'OA della mano, caratterizzata da un pattern clinico, bioumorale, radiologico ed evolutivo più grave (7).

In assenza di criteri diagnostici definiti, vi sono pochi dati epidemiologici disponibili sull'EHOA, soprattutto per quanto riguarda la prevalenza. Gli studi in letteratura riportano una ridotta percentuale di pazienti affetti da EHOA rispetto alla HOA (18-24).

L'EHOA colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile (7); il termine "OA infiammatoria" sembra essere appropriato per l'insorgenza di dolore acuto, tumefazione, arrossamento, calore e limitazione funzionale delle IF delle mani, sintomi ricorrenti e persistenti nelle varie articolazioni interessate, parestesie a carico delle estremità distali delle dita soprattutto nelle ore notturne (2). Solitamente, l'EHOA è poliarticolare coinvolge più articolazioni contemporaneamente, a differenza della HOA che assomiglia ad un "monoartrite multipla", inoltre può avere un andamento persistente per molti anni (8, 9). L'evoluzione in noduli di Heberden e di Bouchard può avere un decorso variabile e non si differenzia in maniera significativa nelle 2 forme, se non per altre deformità specifiche distintive dell'EHOA che sono l'instabilità e l'anchilosi delle articolazioni IFP e IFD (1). Le articolazioni più colpite sono il secondo e il terzo dito, spesso in modo simmetrico, seguite dal quarto e dal quinto.

Altman et al. nel 1990 propose dei criteri di classificazione per la diagnosi clinica dell'HOA sottolineando l'importanza dell'esame clinico ed in particolare la descrizione del dolore fornito dal paziente (10). Tra i fattori di rischio, oltre al sesso femminile, si segnala l'obesità, l'ereditarietà, oltre ai classici fattori di rischio dell'OA (11).

I marcatori di malattia si possono suddividere in bioumorali "*dry*" (immagini radiografiche, RMN, US, scale del dolore ed i questionari sulla qualità di vita) e marcatori biochimici "*wet*" (indici di infiammazione, marcatori cartilaginei). La proteina C reattiva (PCR) e la velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), possono risultare moderatamente aumentate nell'EHOA. In particolare, la PCR determinata con metodi ultrasensibili (hs-PCR) correla con l'attività di malattia (12), inoltre, l'eventuale riscontro di livelli aumentati della glicoproteina della cartilagine-39, YKL-40, prodotta dai sinoviociti attivati e dai condrociti è indicatore di EHOA (13, 14). Punzi et al. hanno riportato un aumento del recettore solubile dell'interleuchina-2 (sIL-2), indicatore di attività linfocitaria nei pazienti affetti da EHOA (15); che fa ipotizzare che il sistema immunitario sia coinvolto nella forma erosiva di OA (16-18). Henrotin et al. hanno dimostrato livelli significativamente elevati di Collagene

tipo 2 (Coll2-1), della porzione N-terminale del collagene (marker di degradazione del collagene di tipo 2 e della sua forma nitrata), Coll2-1NO2. Coll2-1 e Coll2-1NO2 nella EHOA rispetto alla HOA e i controlli sani, che sembrano essere predittivi di danno articolare e progressione radiologica (19). Anche il C-telopeptide del collagene di tipo I (CTX-I), marcatore di riassorbimento osseo, è stato riscontrato aumentato nei pazienti con EHOA rispetto a HOA (20). L'aumento della mieloperossidasi (MPO) e del Coll2-1NO2 sembrano essere espressione della gravità e dell'attività della malattia. (21-23). Così come l'acido iauronico (HA) correla con il numero di articolazioni sublussate e deformate (24, 25). Sono state studiate alcune adipochine nel sangue di pazienti affetti da HOA e da EHOA e in particolare la resistina risulta più elevata nei pazienti EHOA (26).

La componente genetica è un fattore predisponente alla HOA. È stato anche dimostrato che i gemelli monozigoti presentano una maggiore frequenza di OA rispetto a quelli dizigoti (27). La componente ereditaria della malattia è comunque complessa e non segue un semplice modello di ereditarietà mendeliana (28). Gli alleli più frequentemente rilevati sono A23, DRB*1 07 e in il B44. L'allele HLA-DRB1* 07 è stato trovato essere associato a una maggiore gravità di malattia (50).

Le caratteristiche radiologiche tipiche della EHOA sono le erosioni ossee, localizzate nella porzione centrale dell'articolazione, le lesioni osteoproduttive, la riduzione dello spazio articolare (JSN), e il "collasso" centrale della superficie ossea, conferendo così il cosiddetto aspetto ad "ali di gabbiano" caratterizzato anche da osteofiti e sclerosi (29, 30). L'aspetto "a dente di sega" è un altro possibile aspetto che frequentemente si può riscontrare nei pazienti affetti da EHOA e può progredire verso l'anchilosi (31). Al fine di valutare l'aspetto infiammatorio nella EHOA, l'US e la RMN sono sensibili nel valutare l'infiammazione sinoviale. L'US è utile per evidenziare le alterazioni delle IF rilevando la presenza di erosioni, osteofiti, ipertrofia sinoviale, versamento articolare, aumento della vascolarizzazione, irregolarità periarticolari e peritendinee, presenza di segnale power Doppler, indicatore di attività sinoviale. La RMN permette di valutare tutte le strutture articolari, compresa la cartilagine articolare, l'osso subcondrale, la membrana sinoviale, la capsula e i legamenti e l'edema midollare (32). La presenza di sinovite correla con la dolorabilità e le erosioni delle IF nei pazienti con EHOA.

Dal punto di vista terapeutico le recenti raccomandazioni pubblicate nel 2018 dal gruppo di esperti dell'EULAR (33) suggeriscono di controllare i sintomi, ottimizzare la funzionalità della mano, e migliorare la qualità della vita, informando il paziente sulla natura e progressione della malattia, personalizzando e condividendo il trattamento con una eventuale gestione interdisciplinare. Al di là del trattamento farmacologico, nell'EHOA è fondamentale l'approccio fisiokinesiterapico e l'educazione all'utilizzo di ortesi.

I trattamenti farmacologici sono molto limitati e includono farmaci antinfiammatori non steroidei topici e orali (FANS) per il controllo del dolore (34). L'utilizzo di glucorticoidi intra-articolari e prednisolone orale a basso dosaggio possono dare beneficio a breve termine soprattutto nelle fasi di acutizzazione del dolore (35, 36), mentre l'utilità dei condroprotettori è ancora dibattuta (37). Farmaci normalmente in uso nelle forme più propriamente infiammatorie come il metotrexate, la sulfasalazina e l'idrossiclorochina non hanno dimostrato efficacia significativa (38). Tra i farmaci biologici sono stati testati diversi inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)-α, un inibitore di interleuchina 1 beta (anti IL1) con risultati per ora insoddisfacenti (38-43).

L'approccio chirurgico è infine riservato ai pazienti con anomalie strutturali, successivo alle varie modalità di controllo del dolore che possono aver fallito con riscontro di una quasi completa perdita della funzionalità articolare, considerato, quindi, come ultima riserva terapeutica nei pazienti non responsivi ai trattamenti locali e sistemici (34).

BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2004; 185: 739-58.
2. Belhorn LR, Hess EV. Erosive osteoarthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. 1993; 225: 298-306.
3. Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010; 243: 301-12.
4. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. Clin Rheumatol. 2002; 213: 231-43.
5. Verbruggen G, Veys EM. Numerical scoring

systems for the progression of osteoarthritis of the finger joints. Revue du rhumatisme (English ed.). 1995; 626 (Suppl. 1): 27s-32s.
6. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY, et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? Ann Rheum Dis. 2015; 741: 136-41.
7. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis. 2009; 681: 8-17.
8. Kwok WY, Kloppenburg M, Marshall M, et al. The prevalence of erosive osteoarthritis in carpometacarpal joints and its clinical burden in symptomatic community-dwelling adults. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 226: 756-63.
9. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004; 185: 739-58.
10. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis and rheumatism. 1990; 3311: 1601-10.
11. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis - a heterogeneous disorder. Nat Rev Rheumatol. 2011; 81: 22-31.
12. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, et al. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. Ann Rheum Dis. 2005; 646: 955-7.
13. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. The Journal of biological chemistry. 1993; 26834: 25803-10.
14. Nyirkos P, Golds EE. Human synovial cells secrete a 39 kDa protein similar to a bovine mammary protein expressed during the non-lactating period. Biochemical Journal. 1990; 2691: 265-8.
15. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Michelotto M, Todesco S. Soluble interleukin 2 receptors and treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. J Rheumatol. 1996; 238: 1477-8.
16. Egger P, Cooper C, Hart DJ, et al. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. J Rheumatol. 1995; 228: 1509-13.
17. Pattrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M. HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 1989; 486: 470-5.
18. Ramonda R, Musacchio E, Campana C, et al. Immunogenetic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy. Scandinavian journal of rheumatology 2011;402:139-44.
19. Henrotin Y, Deberg M, Dubuc JE, et al. Type II collagen peptides for measuring cartilage degradation. Biorheology. 2004; 413-4: 543-7.
20. Rovetta G, Monteforte P, Grignolo MC, Brignone A, Buffrini L. Hematic levels of type I collagen C-telopeptide in erosive versus non-erosive osteoarthritis of the hands. Int J Tissue React. 2003; 251: 25-8.
21. Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxydase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. Ann Rheum Dis. 2008; 672: 168-74.
22. Punzi L, Ramonda R, Deberg M, et al. Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands. Osteoarthritis Cartilage. 2012; 206: 557-61.
23. Ramonda R, Lorenzin M, Modesti V, et al. Serological markers of erosive hand osteoarthritis. Eur J Intern Med. 2013; 241: 11-5.
24. Chen H-C, Shah S, Stabler TV, Li Y-J, Kraus VB. Biomarkers associated with clinical phenotypes of hand osteoarthritis in a large multigenerational family: the CARRIAGE family study. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 169: 1054-9.
25. Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, et al. Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1991; 347: 799-807.
26. Fioravanti A, Cheleschi S, De Palma A, et al. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. 2018; 233: 265-70.
27. Cicuttini FM, Spector TD. Genetics of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 1996; 559: 665-7.
28. Fernandez-Moreno M, Rego I, Carreira-Garcia V, Blanco FJ. Genetics in osteoarthritis. Current genomics. 2008; 98: 542-7.

29. Martel W, Stuck KJ, Dworin A, Hylland R. Erosive osteoarthritis and psoriatic arthritis: a radiologic comparison in the hand, wrist, and foot. American Journal of Roentgenology. 1980; 1341: 125-35.
30. Scutellari P, Orzincolo C. Erosive arthrosis of the hand. Criteria of the differential diagnosis. La Radiologia medica. 1985; 715: 292-7.
31. Delcambre B, Bera-Louville A, Guyot-Drouot MH. [Osteoarthritis of the fingers and trapeziometacarpal joints]. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2001; 684: 339-47.
32. Favero M, Ramonda R, Rossato M. Efficacy of intra-articular corticosteroid injection in erosive hand osteoarthritis: infrared thermal imaging. Rheumatology (Oxford, England). 2017; 561: 86.
33. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019; 781: 16-24.
34. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis-nonpharmacological and pharmacological treatments. Nat Rev Rheumatol. 2014; 104: 242-51.
35. Wenham CY, Hensor EM, Grainger AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2012; 5112: 2286-94. 115.
36. Keen HI, Wakefield RJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. Rheumatology (Oxford, England). 2010; 496: 1093-100.
37. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. Drugs Exp. Clin. Res. 2004; 301: 11-6.
38. Favero M, Belluzzi E, Ortolan A, et al. Erosive hand osteoarthritis: latest findings and outlook. Nat Rev Rheumatol. 2022; 18 (3): 171-83. doi: 10.1038/s41584-021-00747-3.
39. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. The Journal of Rheumatology 2007; 346: 1323-7.
40. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015; 749: 1697.
41. Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand OsteoaRthritis - the HUMOR trial. Osteoarthritis Cartilage. 2018; 267: 880-7.
42. Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012; 716: 891-8.
43. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2018; 7712: 1757-64.

EVENTI AVVERSI IMMUNO-REUMATOLOGICI DA INIBITORI DEGLI IMMUNO-CHECKPOINTS

FARINA N. [1,2], TOMELLERI A. [1,2], CAMPOCHIARO C. [1,2], DAGNA L. [1,2]

[1]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'immunoterapia oncologica è una strategia terapeutica che ha lo scopo di indurre il sistema immunitario a identificare e quindi contrastare le cellule tumorali (1). Il razionale alla base dell'immunoterapia è da ricercarsi nel contesto di un'omeostasi alterata tra il sistema immunitario e il cancro laddove prevale quest'ultimo. Lo scopo di questo tipo di terapia, infatti, è quello di avviare o ripristinare un ciclo in cui l'immunità nei confronti del tumore si mantenga e sia in grado di amplificarsi e propagarsi per avere un buon controllo sulla malattia (2).
Gli Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) sono anticorpi monoclonali utilizzati nella terapia oncologica e hanno lo scopo di rimuovere il freno inibitorio cui sono soggette le cellule T, permettendo così una robusta attivazione del sistema immunitario nei confronti di un tumore (3).
Si conoscono molteplici meccanismi che, intervenendo a diversi livelli del ciclo cancro-immunità, permettono alle cellule maligne di eludere l'azione del sistema immunitario. Uno di questi consiste nell'espressione sulla superficie delle cellule tumorali di alcune molecole di checkpoint immunitario, in corrispondenza delle quali si verifica una soppressione dell'attività T-cellulare. In condizioni fisiologiche, queste stazioni di controllo hanno un ruolo cruciale nel mantenimento della tolleranza immunitaria verso il self e nella prevenzione dei fenomeni autoimmunitari, proteggendo quindi i tessuti sani dal danno che le cellule immunitarie producono nel tentativo di contrastare, ad esempio, un agente patogeno. Tuttavia, l'espressione di tali molecole risulta sproporzionata in contesti non fisiologici come quelli di un tumore e del suo microambiente, costituendo un importante meccanismo di resistenza immunitaria (4). Sulla base di tali osservazioni, si è visto che l'inibizione farmacologica di queste molecole ha la capacità di liberare il potenziale della risposta immunitaria antitumorale dal blocco che si verifica proprio in prossimità delle stazioni di controllo. Diversamente da altri anticorpi monoclonali utilizzati nella terapia oncologica (es. rituximab), quelli rivolti contro i checkpoint immunitari non bersagliano direttamente le cellule tumorali, ma perlopiù i recettori linfocitari o i loro ligandi, al fine di stimolare un'intensa attività antitumorale endogena.
I due recettori dei checkpoint immunitari maggiormente studiati nell'ambito dell'immunoterapia sono il cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) e il programmed cell death protein 1 (PD1) con il suo ligando PD-L1, entrambi esercitanti un'azione inibitoria sulle cellule T. Questi recettori regolano la risposta T- mediata a diversi livelli e con meccanismi differenti, suggerendo che l'attività del sistema immunitario possa essere modulata tramite molteplici vie e utilizzando talvolta strategie di combinazione (4).
Nel tempo, l'impiego degli ICIs è divenuto sempre più consistente e, accanto all'evidente successo clinico osservato in molti pazienti, sono emerse due sostanziali criticità. La prima riguarda lo sviluppo di fenomeni di resistenza e mancata risposta clinica alla terapia. La seconda è rappresentata dall'insorgenza di un particolare profilo di tossicità legato alla modulazione del sistema immunitario che si ottiene con questo tipo di farmaci, gli Immune-Related Adverse Events (irAEs) (3).
Gli irAEs costituiscono un particolare profilo di tossicità correlato all'utilizzo degli inibitori dei checkpoint immunitari. Comprendono uno spettro molto eterogeneo di manifestazioni autoimmuni che coinvolgono potenzialmente qualsiasi organo o sistema. Sono causati dall'attivazione del sistema immunitario secondaria alla somministrazione di ICIs e hanno caratteristiche assolutamente uniche se confrontati con i comuni effetti collaterali delle terapie oncologiche tradizionali (5).
Gli eventi avversi che interessano la cute sono i più frequenti tra gli irAEs. Di solito, compaiono

precocemente, tipicamente nelle prime due settimane dopo l'inizio dell'immunoterapia; in alcuni casi però, come per la vitiligine, l'esordio può avvenire anche dopo diversi mesi (6). Questa categoria di tossicità comprende diverse manifestazioni, che spaziano da semplici rash pruriginosi a forme più serie come la vitiligine e il pemfigoide bolloso. Tra le forme più gravi, sono descritti rari casi di sindrome di Steven-Johnson e sindrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (6, 7).

La tossicità endocrina in corso di terapia con ICIs è frequente e riguarda principalmente la tiroide e l'ipofisi (6, 8). L'ipofisite è caratterizzata sia da sintomi aspecifici che risultano dall'aumento dimensionale della ghiandola, come la cefalea, che da sintomi specifici dovuti ad eventuali deficit ormonali che devono essere documentati con gli esami di laboratorio (9, 10). Esami di imaging come la risonanza magnetica (RM) possono costituire un buon supporto diagnostico, mostrando spesso una ghiandola di dimensioni aumentate (10). La gestione terapeutica prevede generalmente una terapia ormonale sostitutiva e, in caso di quadri severi, l'uso di corticosteroidi (6, 8).

Il coinvolgimento della tiroide genera per lo più quadri clinici di ipotiroidismo, che si manifestano in media dopo 4 settimane nel caso della terapia con ipilimumab e dopo 10 settimane nel caso della terapia con nivolumab (6). La terapia ormonale viene impostata in base alla funzionalità tiroidea residua e, in quest'ottica, è di fondamentale importanza indirizzare il paziente ad un consulto endocrinologico. Una diagnosi precoce e una valida terapia sostitutiva determinano nella maggior parte dei casi un miglioramento clinico significativo, anche se talvolta, in casi più gravi, si deve valutare la necessità di una terapia steroidea (6).

I disturbi gastrointestinali sono estremamente frequenti in corso di terapia con ICIs. La colite rappresenta il quadro clinico più comune e il sintomo classico è la diarrea; i pazienti lamentano talvolta anche vomito e dolore addominale (6). La colite si presenta solitamente in forma lieve ma può anche manifestarsi con caratteristiche infiammatorie marcate, come essudati e ulcerazioni, che delineano un quadro più severo (11). Per confermare l'eziologia infiammatoria, è necessario effettuare, oltre agli esami ematochimici, un esame delle feci e in alcuni casi si ricorre anche all'endoscopia che permette di prelevare campioni bioptici (6). Per la tossicità gastrointestinale di grado 1, generalmente, è sufficiente un trattamento sintomatico basato sul controllo della dieta e dell'idratazione. A partire dal grado 2, la colite viene gestita con la somministrazione di corticosteroidi per os o in vena e, se i sintomi non si risolvono, si valuta la sospensione della terapia con ICIs. Per le forme refrattarie allo steroide, esiste la possibilità di utilizzare l'Infliximab, un agente anti TNF-alfa (12).

La polmonite secondaria a ICIs non è un evento particolarmente frequente. Si riscontra maggiormente nei pazienti trattati con farmaci anti PD-1 o con una combinazione tra anti PD-1 e anti CTLA4 (6). In un paziente sottoposto a cicli di immunoterapia, sintomi di nuova insorgenza come tosse, dispnea e tachipnea in un quadro di ipossia devono porre il sospetto di polmonite immuno-mediata.

Tuttavia, tali sintomi non sono sufficienti per una corretta diagnosi differenziale e, per questo motivo, è necessario eseguire esami strumentali e laboratoristici per una precisa identificazione del problema. L'approccio più completo prevede dunque una RX del torace o una TC, oltre agli esami colturali per escludere un'eziologia infettiva (6). Le polmoniti asintomatiche di grado 1 possono essere gestite con la sola osservazione e l'interruzione della terapia oncologica non è necessaria. Dal grado 2 in avanti, l'infiammazione deve essere spenta utilizzando dosi elevate di steroidi e, se il quadro è particolarmente serio, è necessario valutare l'introduzione di un trattamento immunosoppressivo (es. infliximab, MMF) e sospendere la terapia con ICIs (66) (13).

La tossicità cardiaca da ICIs è rappresentata prevalentemente dalla miocardite, evento raro ma potenzialmente letale. La miocardite associata a ICIs può essere lieve, moderata o severa, costituendo sovente un pericolo per la vita. La maggior parte dei pazienti si presenta con segni e sintomi di scompenso cardiaco. Il 40% richiede un supporto respiratorio e il 10% va incontro a un arresto cardiaco. Più del 90% dei pazienti mostra elevati livelli di troponina e, fra quelli con scompenso cardiaco, i livelli di BNP risultano tipicamente aumentati (14). Il processo infiammatorio può coinvolgere anche il sistema di conduzione, e ciò giustifica il fatto che molti pazienti con la miocardite sono proni a sviluppare eventi aritmici, tra cui blocchi di branca, ritardi nella conduzione atrio-ventricolare, ritmi giunzionali, tachicardie ventricolari refrattarie e blocchi cardiaci completi (14).

L'ecocardiografia può mostrare una ridotta frazione d'eiezione, un'ipocinesi focale o diffusa e

un'attività contrattile non sincronizzata, indicativa di un blocco di conduzione. La RM cardiaca è l'esame di scelta per individuare i segni di infiammazione miocardica e riconoscere quindi nella miocardite la causa dell'eventuale scompenso cardiaco, escludendo altre possibili diagnosi differenziali. Quando la diagnosi di miocardite risulta incerta e/o il processo infiammatorio persiste, si valuta l'esecuzione di una biopsia endomiocardica, che mostra generalmente un infiltrato di cellule CD68+ e linfociti CD3+ (15). Per quanto riguarda la gestione di questi pazienti, coloro che lamentano sintomi lievi dovrebbero essere valutati attentamente per un'eventuale sospensione temporanea della terapia con ICIs. Se l'ECG, la troponina e il BNP si normalizzano, si prende dunque in considerazione la ripresa della terapia sotto uno stretto monitoraggio cardiologico. Se invece il paziente sviluppa una grave miocardite (grado 3 o 4), una sospensione definitiva della terapia oncologica diventa mandatoria. Il trattamento dell'infiammazione consiste nella somministrazione di elevate dosi di steroidi, spesso associati a immunoglobuline endovena (IgIV) e a farmaci immunosoppressori come il MMF (14). Se necessario, i pazienti devono ricevere un trattamento mirato per lo scompenso cardiaco e le aritmie e, in alcuni casi, si deve ricorrere all'utilizzo di alcuni device di supporto alla funzione cardiaca. La maggior parte dei pazienti va incontro ad un recupero parziale o completo, anche se in alcuni casi si assiste all'insorgenza di eventi maggiori come l'arresto cardiaco e lo shock cardiogeno, che conducono infine al decesso (74).
Le artriti infiammatorie associate alla terapia con ICIs sono molto eterogenee dal punto di vista clinico, presentandosi con fenotipi diversi. La maggior parte dei pazienti che sviluppano l'artrite, in particolare coloro che sono stati sottoposti ad una terapia di combinazione, presenta indici di infiammazione elevati. Il profilo anticorpale è spesso negativo, anche se molti pazienti con forme cliniche sovrapponibili all'artrite reumatoide presentano una positività per il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) (16).
La presentazione clinica è sovrapponibile a quella delle artriti infiammatorie classiche e il sintomo più frequente è il dolore articolare, che si presenta solitamente in forma lieve-moderata, con una buona risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Tuttavia, alcuni pazienti si presentano con un dolore intenso accompagnato da caratteristiche infiammatorie marcate, come rigidità articolare mattutina e tumefazione (17). Per quanto riguarda il fenotipo, la maggior parte dei pazienti sviluppa forme indifferenziate di artrite che non seguono un pattern clinico specifico (18). In questo caso, in base al numero di articolazioni coinvolte, possono essere generalmente distinte monoartriti, oligoartriti e poliartriti. La monoartrite delle grandi articolazioni (come il ginocchio) è un evento più spesso correlato ad una terapia di combinazione, mentre la poliartrite delle piccole articolazioni interessa più frequentemente i pazienti sottoposti ad un regime di monoterapia. Una percentuale limitata di pazienti sviluppa invece quadri clinici ben differenziati e soddisfa i criteri per la diagnosi di artrite reumatoide o artrite psoriasica (19).
L'intervallo di tempo tra l'inizio dell'immunoterapia e l'esordio dei sintomi articolari è variabile tra le diverse forme di artrite. In particolare, i quadri di artrite reumatoide si manifestano comunemente con un ritardo temporale medio di un mese dall'inizio dell'immunoterapia, mentre le forme indifferenziate si manifestano generalmente da tre mesi fino a nove mesi dopo se si tratta di un interessamento monoarticolare (18).
Per quanto riguarda la gestione clinica, per la maggior parte dei pazienti sono sufficienti dosi elevate di steroidi, mentre in una percentuale ridotta di casi è necessario intraprendere una terapia con farmaci immunosoppressori (DMARDS, disease-modifying antirheumatic drugs). Tra questi, il methotrexate (MTX) è dotato di un buon profilo di sicurezza e può essere usato per una terapia di mantenimento con l'obiettivo di acquisire e sostenere una remissione a lungo termine (20). Per una minoranza di pazienti vengono utilizzati farmaci biologici come gli inibitori dell'IL-6 (tocilizumab, TCZ). In alcuni casi, si rende necessaria un'interruzione temporanea della terapia oncologica, la cui reintroduzione deve essere valutata sulla base del controllo dei sintomi e della riduzione del dosaggio di prednisone (PDN).
La polimialgia reumatica è caratterizzata da dolore, rigidità e limitazione funzionale a livello dei cingoli e della porzione prossimale degli arti, in assenza di miosite o debolezza muscolare. Generalmente, oltre al quadro clinico, un'età superiore ai 50 anni e un titolo elevato dei markers infiammatori con anticorpi artrite-specifici negativi, sono fortemente suggestivi per la diagnosi (21). Una sindrome molto simile alla PMR (PMR - like) può presentarsi nel contesto di una terapia con ICIs, spesso accompagnata da altri irAEs di natura reumatica come le ar-

triti e le artralgie infiammatorie. La sintomatologia tipica della PMR compare in media a distanza di tre mesi dall'inizio del trattamento oncologico e la diagnosi è prettamente clinica, valutando il grado di rigidità e di limitazione funzionale (22). Mentre la PMR idiopatica è molto sensibile a basse dosi di steroidi, cui risponde in modo rapido ed efficace, la forma secondaria all'immunoterapia ne richiede spesso dosaggi più elevati.

La miosite da ICI è un'infiammazione muscolare caratterizzata da una marcata debolezza a livello della porzione prossimale degli arti e da un'elevazione plasmatica di creatinchinasi (CK), accompagnati eventualmente da una componente mialgica. In alcuni pazienti si riscontra un coinvolgimento dei muscoli oculari caratterizzato da ptosi e diplopia, per lo più in assenza di anticorpi rivolti contro il recettore dell'acetilcolina (23). Dal punto di vista clinico, i livelli plasmatici di CK non sempre rispecchiano la severità della patologia. Può accadere infatti che alcuni pazienti che lamentano una debolezza muscolare debilitante non presentino una corrispondente elevazione di CK e, al contrario, che pazienti senza sintomi e segni clinici rilevanti possano mostrare valori plasmatici aumentati. Per questo motivo, è preferibile valutare la severità clinica della miosite non solo sulla base delle CK plasmatiche, ma anche considerando le manifestazioni cliniche caratteristiche. In particolare, è necessario porre attenzione al grado di debolezza muscolare, al coinvolgimento di altri tessuti come il miocardio e alla capacità di compiere semplici attività quotidiane. Oltre alla valutazione clinica, svolgono un importante ruolo di supporto diagnostico anche l'imaging, in particolare la risonanza magnetica, e l'analisi istopatologica dei tessuti, che rivela spesso la presenza di fibre muscolari necrotiche e di un infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi e linfociti T (23). Infine, per quanto riguarda il trattamento, sono possibili diversi approcci in base all'entità della patologia. Le forme più lievi rispondono bene a dosi moderate di steroidi, mentre le sindromi che si presentano con una grave compromissione funzionale, un importante aumento delle CK e un eventuale coinvolgimento cardiaco, necessitano di un trattamento più aggressivo con steroidi ad alto dosaggio, IgIV ed eventualmente immunosoppressori come MMF, TCZ o rituximab (RTX). In questi casi, il trattamento con ICIs viene interrotto definitivamente (24).

Nonostante il crescente interesse per questa classe di irAEs, non sono mai esistite vere e proprie linee guida che potessero essere d'ausilio ai reumatologi per una gestione mirata di questi eventi avversi e potessero garantire, allo stesso tempo, un proseguimento in sicurezza della terapia oncologica. A questo scopo, a partire dal 2018, una task force della lega europea contro le malattie reumatologiche (EULAR - European League Against Rheumatism) si riunì per definire in modo sistematico la frequenza e le caratteristiche cliniche degli eventi di natura reumatologica e per formulare alcuni importanti principi terapeutici. In seguito ad un lavoro di revisione dei dati presenti in letteratura, nel 2020 venne pubblicato il documento finale, contenente quattro principi generali e dieci raccomandazioni specifiche da considerare per la gestione degli irAEs reumatici. Queste raccomandazioni, basate quasi interamente su opinioni di esperti, richiederanno sicuramente un aggiornamento in futuro, con l'emergere di nuovi dati. Un forte contributo deriverà senza dubbio da una migliore comprensione della fisiopatologia sottostante gli irAEs, oltre che dai futuri studi multicentrici, prospettici e randomizzati, che definiranno in modo più completo le strategie ottimali per la gestione di questo peculiare profilo di tossicità (25).

BIBLIOGRAFIA

1. Dobosz P, Dzieciątkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front. Immunol. 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.02965.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. Immunity. 2013; 39 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
3. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. Annu. Rev. Pathol. 2021; 16: 223-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat. Rev. Cancer. 2012; 12 (4): 252-64. doi: 10.1038/nrc3239.
5. Myers G. Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Brief Review. Curr. Oncol. 2018; 25; (5): 342-7. doi: 10.3747/co.25.4235.
6. Liu Y-H, Zang X-Y, Wang J-C, Huang S-S, Xu J, Zhang P. Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) in

Cancer Immunotherapy. Biomed. Pharmacother. 2019; 120: 109437. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109437.
7. Lopez AT, Geskin L. A Case of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid: Review of Dermatologic Toxicity Associated with Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 Inhibitors and Recommendations for Diagnosis and Management. Oncologist. 2018; 23; (10): 1119-26. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0128.
8. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98 (4): 1361-75. doi: 10.1210/jc.2012-4075.
9. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine- related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. Endocr. Relat. Cancer. 2014; 21 (2): 371-81. doi: 10.1530/ERC-13-0499.
10. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. Pituitary. 2010; 13 (1): 29-38. doi: 10.1007/s11102-009-0193-z.
11. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. J. Clin. Pathol. 2018; 71 (8): 665-71. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205143.
12. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Correction: Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and Hepatitis. Clin. Transl. Gastroenterol. 2018; 9 (11). doi: 10.1038/s41424-018-0072-x.
13. Bade BC, Possick JD. Pulmonary Complications of Immunotherapy. Clin. Chest Med. 2020; 41 (2): 295-305. doi: 10.1016/j.ccm.2020.02.012.
14. Ladak K, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated autoimmunity. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2018; 32 (6). 781-802. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.009.
15. Mahmood SS, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 71 (16) 1755-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
16. Smith MH, Bass AR. Arthritis After Cancer Immunotherapy: Symptom Duration and Treatment Response. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2019; 71 (3) 362-6. doi: 10.1002/acr.23467.
17. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. Rheumatology. 2019; 58 (Suppl. 7): vii40-vii48. doi: 10.1093/rheumatology/kez297.
18. Pundole X, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Arthritis risk with immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. Curr. Opin. Rheumatol. 2019; 31 (3): 293-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000601.
19. Melissaropoulos K, Klavdianou K, Filippopoulou A, Kalofonou F, Kalofonos H, Daoussis D. Rheumatic Manifestations in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2020; 218 (9) 3389. doi: 10.3390/ijms21093389.
20. Leipe J, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. RMD Open. 2018; 4 (2): e000714. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000714.
21. Dasgupta B, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71 (4): 484-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.
22. Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, Kirchner E, Braaten T, Calabrese L. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. RMD Open. 2019; 5 (1): e000906. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000906.
23. Touat M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer, Neurology. 2018; 91 (10): e985-e994. doi: 10.1212/WNL.0000000000006124.
24. Psimaras D, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment. J. Peripher. Nerv. Syst. 2019; 24, S2. doi: 10.1111/jns.12339.
25. Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80 (1): 36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139.

UNMET NEEDS IN ARTRITE REUMATOIDE

Moderatori: R. Foti (Catania), *C. Montecucco* (Pavia)

- Prevenzione dell'artrite reumatoide: mito o realtà
  F.R. Spinelli (Roma)

- Artrite reumatoide "difficult to treat": dalla clinica all'istopatologia
  S. Alivernini (Roma)

- La valutazione del rischio cardiovascolare in artrite reumatoide
  F. Cacciapaglia (Bari)

PREVENZIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE: MITO O REALTÀ

SPINELLI F.R., CARUSO L., GARUFI C., CONTI F.

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

Prevenzione: "adozione di una serie di provvedimenti per cautelarsi da un male futuro, e quindi l'azione o il complesso di azioni intese a raggiungere questo scopo" (https://www.treccani.it/vocabolario/prevenzione/).
Parlare di prevenzione dell'Artrite Reumatoide (AR) implica una riflessione sulla sequenza di eventi patogenetici che si susseguono fino all'esordio della malattia nella sua forma conclamata. Comunemente si ritiene che l'AR si sviluppi in soggetti geneticamente predisposti, in seguito all'esposizione a fattori ambientali capaci di indurre una risposta immune verso antigeni autologhi che, in ultimo, porta all'infiammazione sinoviale (Figura 1) (1). Quali strategie possano prevenire il manifestarsi della malattia e in quale momento patogenetico l'intervento possa essere efficace è ancora oggi oggetto di discussione.

FATTORI AMBIENTALI

Nell'ambito della prevenzione primaria, il controllo dei fattori ambientali associati allo sviluppo della malattia, in particolare della sua forma sieropositiva, potrebbe essere attuato attraverso interventi di salute pubblica o intervenendo sugli individui a rischio (2). Rispetto a patologie di impatto sociale come le neoplasie o le malattie cardiovascolari, gli studi sui fattori di rischio modificabili nell'AR storicamente non hanno avuto una priorità. Esistono, invece, dati di letteratura sui fattori di rischio modificabili nei singoli individui.

Fumo di sigaretta

Che il fumo di sigaretta sia associato al rischio di sviluppare l'AR è ormai noto dalla fine del secolo scorso (3). Una metanalisi di 16 studi clinici pubblicata nel 2010 ha evidenziato un aumento del rischio di sviluppare la malattia di 1.3 e 2 volte superiore nelle donne e negli uomini, rispettivamente; per i forti fumatori (≥20 *pack-year*), il rischio è sovrapponibile nei due sessi (4). Una recente revisione sistematica della letteratura con metanalisi ha evidenziato un aumento del rischio di sviluppare l'AR nei soggetti esposti a fumo passivo, del 12% nei soggetti esposti in età adulta e del 34% nei

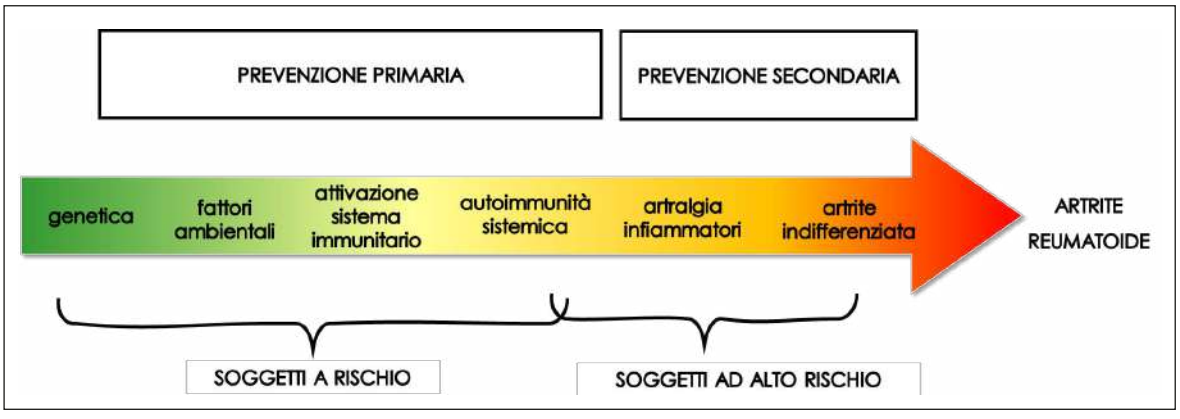


Figura 1 - Patogenesi dell'artrite reumatoide e strategie preventive.

soggetti esposti già a partire dall'infanzia (5) Se la cessazione dell'abitudine tabagica sia in grado di prevenire l'insorgenza della malattia è ancora oggetto di studio. Complessivamente, i dati della letteratura forniscono una moderata evidenza che la cessazione del fumo potrebbe ridurre il rischio di RA sieropositiva. Il rischio di sviluppare l'AR persiste negli ex-fumatori, anche a distanza di 10-20 anni dalla cessazione del fumo (6, 7). Tra le 230.732 donne del Nurses' Health Studies sono stati registrati 1528 casi incidenti di AR (il 63,4% casi di AR sieropositiva); la cessazione del fumo di sigaretta da più di 30 anni riduceva significativamente il rischio di AR sieropositiva rispetto alla sospensione recente (0-5 anni) e in coloro che avevano sospeso da decenni il rischio era ridotto del 37% (8).

Parodontite

Una recente revisione della letteratura con metanalisi di 28 pubblicazioni ha evidenziato un significativo aumento del rischio di sviluppare AR (OR =1,86; 95% CI: 1,43-2,43) tra i soggetti esposti al *Porphirmononas gingivalis*, patogeno del cavo orale responsabile di parodontite, dotato di enzimi peptidil arginina deaminasi capaci di indurre citrullinazione (9). Altro patogeno del cavo orale associato allo sviluppo di AR è l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, batterio commensale presente nella flora orale, fortemente associato alla parodontite; i dati della letteratura suggeriscono una relazione tempo-dipendente tra l'esposizione all'*A. actinomycetemcomitans* e lo sviluppo di AR in pazienti asintomatici (10). In un modello murino di artrite indotta da collagene, Lübcke et al hanno dimostrato come la terapia con metronidazolo e clorexidina fosse in grado di ridurre l'incidenza e la gravità dell'artrite (11). Una revisione della letteratura che ha incluso 10 trials clinici e 11 studi osservazionali ha fornito qualche evidenza di una possibile efficacia del trattamento della parodontite in pazienti affetti da AR (12). Al contrario, ad oggi non esistono studi sul potere preventivo del trattamento della parodontite nei pazienti a rischio di sviluppare AR.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha offerto spunti interessanti sulla propensione dei pazienti a rischio di AR di intraprendere strategie preventive: i pazienti a rischio hanno un certo grado di consapevolezza sull'influenza dei fattori ambientali e, sebbene appaia chiaro che correggere tali fattori possa ridurre il rischio di sviluppare la malattia, la disponibilità a mettere in atto strategie preventive è maggiore in presenza di sintomatologia articolare (13).

ARTRALGIA CLINICAMENTE SOSPETTA

La sfida maggiore al giorno d'oggi è la prevenzione secondaria dell'AR, ovvero il trattamento dei soggetti con artralgia clinicamente sospetta. Quello che precede la comparsa dell'artrite, infatti, sembra il periodo ottimale per intervenire. Ad oggi, 6 sono gli studi randomizzati, controllati verso placebo (PBO), condotti su pazienti con artralgia infiammatoria clinicamente sospetta a rischio di sviluppare l'AR (14-20) (Tabella I). Il tentativo di prevenire l'AR con un breve periodo di trattamento con metotrexate (MTX) o idrossiclorochina (HCQ) con abatacept o con un singolo ciclo di rituximab (RTX) è esitato in un ritardo della comparsa della malattia nei pazienti trattati con il farmaco in studio rispetto a chi aveva ricevuto PBO. Nello studio TREAT EARLIER, 81 pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con MTX o PBO + metilperdnisolone 120 mg in una singola occasione; il trattamento dei pazienti con artralgia clinicamente sospetta con MTX non ha prevenuto la comparsa della malattia ma ne ha solo ritardato l'esordio e il 19% e 18% dei pazienti trattati con MTX o PBO, rispettivamente, aveva sviluppato l'AR alla fine dei 2 anni di follow-up (16). Il farmaco, tuttavia, induceva un miglioramento significativamente maggiore rispetto al PBO di dolore, rigidità mattutina e disabilità (16). Lo studio PRAIRI ha dimostrato come una singola infusione di RTX sia in grado di ritardare di 12 mesi l'esordio della malattia; alla fine dei due anni di follow-up, il 34% dei pazienti trattati con il farmaco e il 40% di quelli trattati con PBO aveva sviluppato l'AR (p=ns) (17). Dati più promettenti riguardano il trattamento dei pazienti con pre-AR con abatacept (ABA). Lo studio APIPPRA ha evidenziato un significativo ritardo nell'esordio dell'AR con il 7% e 29% dei pazienti trattati rispettivamente con ABA 125 mg s.c a settimana o PBO che avevano sviluppato la malattia dopo 52 settimane; dopo un anno dalla sospensione del trattamento (2 anni complessivi di follow-up) la percentuale di pazienti con AR era del 25% e 37%, con una differenza significativa nell'intervallo tra il trattamento e l'esordio della malattia (18). Lo studio ARIIA, inoltre, ha valutato l'effetto di 6 mesi di trattamento con ABA 125 mg/settimana per via sottocutanea verso PBO in pazienti con artralgia

Tabella I - Studi clinici randomizzati verso placebo condotti in pazienti con artralgia infiammatoria.

Intervento		Pazienti		Follow-up	End point primario
Farmaco	Durata	Numero	Caratteristiche		
Desametasone 100 mg (14)	Settimane 0 e 6	83	Artralgia ACPA+ e/o FR+, SE+	26 settimane	↓≥50% livello sierico FR/ ACPA
Idrossiclorochina 200-400 mg/die (15)	1 anno	142	Artralgia ACPA+	3 anni	Sviluppo di AR
Metotrexate ≤25 mg/settimana (16)	52 settimane	236	Artralgia clinicamente sospetta e sinovite subclinica alla RM	104 settimane	Sviluppo di artrite persistente (>2 settimane > 2 articolazioni) o classificazione AR secondo i criteri ACR/EULAR 2010
Rituximab 1000 mg (17)	Singola infusione	81	Artralgia ACPA+ e/o/FR+ e PCR > 0,6 mg/l o sinovite subclinica (eco o RM)	104 settimane	Tempo all'esordio dell'AR (≥1 articolazione dolente e tumefatta)
Abatacept 125/settimana (18)	12 mesi	213	Artralgia ACPA+/FR+ o ACPA^{high}/FR–	12 mewsi	Tempo all'esordio dell'AR (≥3 articolazioni dolenti e tumefatte o classificazione secondo i criteri ACR/ EULAR 2010)
Abatacpet 125/settimana (19)	6 mesi	139	Artralgia ACPA + e sinovite subclinica alla RM	12 mesi	Miglioramento di almento uno dei parametri RM dello score RAMRIS
Atorvastatina 40 mg/die (20)	3 anni	62	Artralgia ACPA+ e/o FR+	3 anni	Sviluppo dell'AR (≥1 articolazione dolente e tumefatta)

ACPA = anticorpi anti peptidi citrullinati, FR = fattore reumatoide, SE = *shared epitope*, RM = risonanza magnetica, ACR = *American College of Rheumatology*, EULAR = *Eurpean League Against Rheumatisms*.

infiammatoria ACPA+ e segni di sinovite subclinica alla risonanza magnetica, e ha dimostrato un miglioramento di almeno uno dei parametri di risonanza dello score RAMRIS (*Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*) nel 61% dei pazienti trattati con ABA rispetto al 30.6% di quelli che avevano ricevuto PBO (19). Altri 2 studi sono stati interrotti per futilità: lo studio STOP-RA che ha confrontato idrossiclorochina e PBO e lo studio STAPRA, atorvastatina verso PBO, interrotto per inefficacia dell'intervento con la statina rispetto al PBO e per difficoltà nell'arruolamento (15, 20).

ARTRITE INDIFFERENZIATA

Parlare di prevenzione nei pazienti con artrite indifferenziata è poco corretto da un punto di vista semantico. Se per prevenzione si intende l'insieme di interventi necessari ad impedire il verificarsi dell'evento – l'insorgenza della malattia clinicamente manifesta – è difficile considerare prevenzione il trattamento dei pazienti con artrite indifferenziata (pazienti che non soddisfano i criteri classificativi per l'AR). Gli studi PROMT, SAVE, STIVEA e ADJUST, infatti, hanno evidenziato come intervenire molto precocemente nei soggetti con artrite clinicamente evidente può modificare il decorso della malattia piuttosto che prevenirne l'insorgenza. Lo studio PROMPT ha dimostrato che il trattamento con MTX in pazienti con artrite di recente insorgenza (meno di 2 anni) ritardava la classificazione dell'AR con i criteri ACR del 1987 che si verificava nel 40% dei pazienti del braccio MTX e nel 53% del braccio PBO, con una differenza più marcata nei pazienti ACPA positivi (21). Gli studi SAVE e STIVEA hanno suggerito la capacità del metilprednisolone rispetto al PBO - somministrato

per via intramuscolare alla dose di 80 mg a settimana per 3 settimane nel primo studio e in una singola dose da 120 mg nel secondo - di ritardare l'inizio della terapia con *Disease Modifying Anti Rehumatic Drugs* (DMRADs) in pazienti con artrite indifferenziata; nei 2 studi, tuttavia, non emergeva alcuna differenza tra i due bracci di trattamento in termini di attività di malattia e raggiungimento della remissione (22, 23). Infine, nello studio ADJUST pazienti con artrite di 2 articolazioni e positività degli ACPA sono stati randomizzati al trattamento con ABA 10 mg/kg per via endovenosa o PBO per 6 mesi; l'end-point primario dello studio - il soddisfacimento dei criteri classificativi del 1987 - non veniva raggiunto poiché il 46,2% dei pazienti trattati con ABA e il 66,7% di quelli trattati con placebo venivano classificati come AR dopo 12 mesi di follow-up (23). L'abatacept, tuttavia, riduceva maggiormente i segni di osteite e sinovite alla risonanza magnetica (23).

In conclusione, la prevenzione dell'AR sembra ancora una chimera. I dati disponibili fino ad oggi non hanno confermato in modo convincente la possibilità di prevenire l'insorgenza dell'AR in soggetti con artralgia infiammatoria ACPA positiva, ma solo di ritardarne l'esordio. I recenti studi di intervento, tuttavia, gettano le basi per nuove strategie preventive, che dovranno tenere conto della lenta progressione degli eventi patogenetici che portano dall'immunità sistemica alla malattia conclamata.

BIBLIOGRAFIA

1. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2017; 389 (10086): 2328-37.
2. Klareskog L, Alfredsson L. Prevention vs treatment of rheumatoid arthritis. Immunother Adv. 2023; 3 (1): ltad016. doi: 10.1093/immadv/ltad016.
3. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthritis Rheum. 1999; 42: 910-7.
4. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 70-81.
5. Zhang X, Zhang X, Yang Y, et al. Association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2023; 42: 663-72.
6. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Am J Med. 2002; 112: 465-71.
7. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. Am J Med. 2006; 119: 503 e501-9.
8. Liu X, Tedeschi SK, Barbhaiya M, et al. Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019; 71: 914-24.
9. Li Y, Guo R, Oduro PK, et al. The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 956417.
10. Kulkarni A, Beckler MD, Amini SS, Kesselman MM. Oral Microbiome in Pre-Rheumatoid Arthritis: The Role of Aggregatibacter Actinomycetemcomitans in Bacterial Composition. Cureus. 2022; 14: e32201.
11. Lübcke PM, Ebbers MNB, Volzke J, et al. Periodontal treatment prevents arthritis in mice and methotrexate ameliorates periodontal bone loss. Sci Rep. 2019; 9: 8128.
12. Mustufvi Z, Twigg J, Kerry J, et al. Does periodontal treatment improve rheumatoid arthritis disease activity? A systematic review. Rheumatol Adv Pract. 2022; 6 (2): rkac061. Published. doi:10.1093/rap/rkac061.
13. Siddle HJ, Chapman LS, Mankia K, et al. Perceptions and experiences of individuals at-risk of rheumatoid arthritis (RA) knowing about their risk of developing RA and being offered preventive treatment: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 159-68.
14. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 571-4.
15. Deane K, Striebich C, Feser M, et al. Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Development of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the

StopRA Trial. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (Suppl. 9).
16. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. Lancet. 2022; 400 (10348): 283-94.
17. 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.
18. Cope A, Jasenecova M, Vasconcelos J, et al. OP0130 Abatacept in individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: results from the arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (APIPPRA) trial. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 86.
19. Rech J, Ostergaard M, Tascilar K, et al. Abatacept Reverses Subclinical Arthritis in Patients with High-risk to Develop Rheumatoid Arthritis -results from the Randomized, Placebo-controlled ARIAA Study in RA-at Risk Patients. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (Suppl. 9).
20. van Boheemen L, Turk S, Beers-Tas MV, et al. Atorvastatin is unlikely to prevent rheumatoid arthritis in high risk individuals: results from the prematurely stopped STAtins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) trial. RMD Open. 2021; 7: e001591.
21. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Brief report: clinical trials aiming to prevent rheumatoid arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification: a trial of methotrexate versus placebo in undifferentiated arthritis as an example. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 926-31.
22. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 503-9.
23. Machold KP, Landewé R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 495-502.
24. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis. 2010; 69: 510-6.

ARTRITE REUMATOIDE “DIFFICULT TO TREAT”: DALLA CLINICA ALL’ISTOPATOLOGIA

ALIVERNINI S.

Roma

Non pervenuto.

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN ARTRITE REUMATOIDE

CACCIAPAGLIA F.

U.O.C. di Reumatologia Universitaria - A.O.U.C. Policlinico di Bari; Dipartimento di Medicina Preventiva e Rigenerativa in Area Jonica (DiMePRe-J) - Università Aldo Moro di Bari

La popolazione affetta da artrite reumatoide (AR) presenta un'elevata morbidità e mortalità per eventi cardiovascolari (CV) intesi come infarto miocardico e ictus sia fatali che non fatali, con un hazard ratio mediamente di 1.5 rispetto alla popolazione generale (1). Tale condizione può essere attribuita ad una condizione di aterosclerosi accelerata su cui diversi fattori, tra i quali l'infiammazione cronica associata all'AR giocherebbero un ruolo centrale (2). In effetti i processi di aterosclerosi sono da considerarsi un vero e proprio processo immunoflogistico, piuttosto che una patologia da semplice accumulo di lipidi nello spazio subentoteliale, con un ruolo patogeneticamente rilevante della risposta immunitaria innata ed adattativa. Già dalle prime fasi di disfunzione e attivazione endoteliale, con alterazioni a livello dello spazio sub-endoteliale che portano alla formazione e progressione della placca ateromatosa e fino alla sua rottura con ostruzione del lume vasale e ischemia del tessuto a valle, cellule come polimorfonucleati, monocito-macrofagi e linfociti, giocano un ruolo centrale (3).
Assieme ai fattori di rischio tradizionali per patologia cardiovascolare, come identificati dagli studi prospettici di popolazione sia negli USA che in Europa, i pazienti affetti da AR presentano diversi fattori genetici assieme a condizioni specifiche di malattia che sembrerebbero implicate nei processi di aterosclerosi accelerata. Numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra lo *shared epitope* HLA-DRB1*04 e la disfunzione endoteliale, oltre a polimorfismi appartenenti a geni implicati nelle vie infiammatorie e metaboliche, situati sia all'interno che all'esterno della regione HLA, che sarebbero più prevalenti nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale (4). Inoltre, la presenza di anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici nei pazienti con AR sembrerebbe associarsi in modo indipendente allo sviluppo di cardiopatia ischemica (5) e la loro presenza è stata evidenziata in immunoistochimica sia all'interno della placca ateromasica delle coronarie che nel miocardio dei pazienti con AR (6).
Sulla base di queste evidenze appare ben chiaro come il controllo dell'infiammazione e dell'attività di malattia in corso di AR può interferire non solo sul danno articolare, ma anche sul rischio CV del singolo paziente (7, 8).
Di fondamentale importanza nella pratica clinica è l'identificazione del soggetto più a rischio, andando a valutare i fattori di rischio tradizionali modificabili per poterli trattare e gestire in modo appropriato, che su caratteristiche peculiari dell'AR per incidere sul rischio CV complessivo.
Le raccomandazioni EULAR riconoscono al reumatologo il ruolo di responsabile della gestione del rischio CV dei pazienti affetti da AR (9), pertanto la valutazione del rischio CV deve essere considerata parte essenziale della visita specialistica per monitorare i pazienti nel tempo ed intervenire precocemente se il rischio aumenta, con l'aggiustamento dei farmaci e l'adozione di misure preventive per ridurre gli eventi CV gravi, coinvolgendo una serie di passaggi e fattori.
Nella valutazione del rischio CV nella pratica clinica non si può prescindere da un'attenta anamnesi medica, per raccogliere la storia familiare di malattie cardiovascolari nonché la storia personale di eventuali pregressi eventi CV e/o di fattori di rischio come fumo, diabete, ipertensione e iperlipidemia (10). Importante è la valutazione clinica per evidenziare la presenza di eventuali fattori di rischio CV tradizionali, andando a misurare la pressione arteriosa per svelare uno stato di ipertensione latente ovvero monitorare il raggiungimento del target pressorio ottimale con la terapia in atto. Impor-

tante sono la registrazione del peso e dell'altezza del paziente nonché del giro vita per la stima dello stato di sovrappeso/obesità o dell'adiposità viscerale. Essenziali sono la valutazione dei livelli di colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL, assieme ai livelli glicemici a digiuno o dell'HbA1c, che possono permettere di identificare precocemente condizioni di alterazione glico-metabolica e di dislipidemia, spesso misconosciute. Poiché i singoli fattori di rischio CV non hanno il medesimo impatto sul rischio del singolo paziente, tutte le informazioni anamnestiche, cliniche e laboratoristiche sono necessarie per stratificare il rischio individuale attraverso le carte del rischio CV, facili strumenti di calcolo del rischio da utilizzare in prevenzione primaria per stimare in maniera ponderata il rischio di sviluppare eventi CV nei successivi 10 anni (11).

Negli anni sono stati sviluppati diversi algoritmi, costruiti sulla base di informazioni ottenute osservando in maniera prospettica grandi coorti di popolazione e valutando l'incidenza di eventi CV in un periodo di follow-up ormai giunto anche a 75 anni, come è il caso dello studio Framingham (12). In base alle differenti popolazioni analizzate e ai rispettivi stili di vita nelle diverse aree del mondo sono stati identificati negli anni i diversi fattori di rischio CV tradizionali, che nel mondo occidentale sono principalmente l'età, il sesso e lo stato menopausale, i valori di pressione arteriosa >130/90 mmHg, i livelli di colesterolo totale superiori ai 200 mg/dL o bassi valori di HDL (<45 mg/dl), l'abitudine tabagica ed il diabete (13). Tali dati sono inclusi un po' in tutti i diversi algoritmi di stima del rischio disponibili in letteratura e raccomandati dalle diverse Società scientifiche di Cardiologia, come l'ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) americano (14) e lo SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) europeo (15). In Italia è disponibile la carta del rischio del Progetto Cuore, strutturato negli anni '90 dall'Istituto Superiore di Sanità, da utilizzarsi nella popolazione generale a scopo di prevenzione primaria (16). Alcuni algoritmi in regioni del mondo dove il rischio di malattia cardiovascolare può essere differente, per la significativa prevalenza di obesità, sindrome metabolica e stile di vita (dieta e sedentarietà), come il Nord America ed alcune aree del nord Europa, il peso dei diversi fattori di rischio può variare rispetto ad altre carte del rischio, come quelle utilizzate nelle diverse aree d'Europa e pertanto nella pratica clinica possono differire soprattutto nella stratificazione del rischio moderato (17), ovvero in casi specifici allorquando, sempre come strategie di prevenzione primaria, potrebbe essere necessario avvalersi di ulteriori accertamenti di imaging, come eco-color Doppler carotideo, ecocardiogramma, angio-CT o angiografie, per valutare l'anatomia e la funzione cardiaca (18, 19).

Nei pazienti affetti da AR, oltre al peso dei fattori di rischio CV tradizionali si deve tenere in conto anche il peso dell'infiammazione. Studi clinici hanno documentato come i singoli algoritmi possono sottostimare l'incidenza di eventi CV (17) e pertanto, i marcatori infiammatori come la proteina C reattiva e la valutazione dell'attività della malattia reumatica devono essere tenuti in considerazione per poter adeguare la stima del rischio. L'EULAR nelle ultime raccomandazioni sulla gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con AR pubblicate nel 2016, raccomanda di moltiplicare per 1.5 il risultato del rischio stimato quando l'AR non sia annoverata tra i fattori di rischio previsti dall'algoritmo utilizzato (9), ma anche questo "adattamento" può non permettere l'adeguata stima del rischio reale (21). A tal proposito, dai dati provenienti dal registro statunitense CorEvitas (ex CORRONA) è stato sviluppato un algoritmo specifico, l'Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA), che stima il rischio di eventi CV a 10 anni considerando oltre ai principali fattori di rischio CV tradizionali, anche aspetti specifici di malattia come il CDAI, l'HAQ, la durata di malattia e l'utilizzo di prednisone (22). Tale algoritmo ha il vantaggio di quantificare il peso di item specifici di malattia sul rischio CV e sono in corso studi per validarlo in popolazioni differenti da quella statunitense.

La valutazione del rischio CV nei pazienti con AR dovrebbe essere una parte essenziale della gestione complessiva della loro salute e dovrebbe essere eseguita in diversi momenti chiave, già in fase iniziale al momento della diagnosi, poiché è stato dimostrato che già nelle prime fasi di malattia, quando l'infiammazione non è tenuta adeguatamente sotto controllo ovvero si utilizzano FANS e/o cortisone anche ad alte dosi spesso in autogestione, il rischio di presentare eventi CV è maggiore (23). Inoltre, può essere importante valutare il rischio CV nei pazienti con AR al momento della diagnosi o poco dopo, per comprendere il livello di rischio iniziale e pianificare la gestione a lungo termine. Non da meno, la valutazione periodica del rischio dovrebbe essere una componente regolare delle vi-

site di follow-up con l'EULAR che raccomanda una valutazione almeno ogni 5 anni (9), ma ogni volta che si verifichino cambiamenti significativi nella condizione del paziente, come un aumento dell'attività di malattia, il cambiamento di sintomi non esclusivamente articolari (come dolore toracico o dispnea) o nuove condizioni mediche (come insorgenza di ipertensione e/o diabete), o l'introduzione di nuovi farmaci che potrebbero influenzare anche il rischio di eventi CV, il rischio CV individuale dovrebbe essere rivalutato. In particolare, prima di iniziare farmaci biologici o a target sintetico, poiché alcuni di questi farmaci possono influenzare i singoli fattori di rischio CV, come l'assetto lipidico, è appropriato stimare il rischio CV individuale per conoscerli prima dell'inizio del trattamento, oltre che per adeguare il trattamento alle disposizioni regolatorie in termini di rimborsabilità dei farmaci come richiesto dall'AIFA per l'utilizzo dei JAK-inibitori (24).

È importante che la valutazione del rischio CV nei pazienti con AR sia parte integrante della gestione complessiva della loro salute, in quanto il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare può contribuire a migliorare la loro qualità di vita e ridurre il rischio di eventi fatali (25).

Il position paper recentemente proposto dal Gruppo di Studio Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISeases (CORDIS) della Società Italiana di Reumatologia fornisce un pratico algoritmo (Figura 1) sulla modalità di valutazione del rischio CV nei pazienti affetti da AR nella pratica clinica (26). Il raggiungimento dello stato di remissione / bassa attività di malattia secondo i diversi indici clinimetrici, risparmiando corticosteroidi e FANS (per i loro noti effetti deleteri sull'apparato CV se utilizzati per lungo periodo e a dosi elevate), il controllo della pressione arteriosa, del colesterolo e della glicemia mediante dieta, esercizio fisico e farmaci specifici se necessari, i consigli sullo stile di vita (come smettere di fumare e adottare una dieta sana e praticare attività fisica con regolarità) sono parte integrante della gestione complessiva dello stato di salute dei pazienti con AR, in quanto spegnere l'infiammazione e tenere a bada i fattori di rischio tradizionali per malattia CV possono contribuire a migliorare la loro qualità di vita e ridurre l'incidenza di eventi fatali.

Pianificare un follow-up regolare per monitorare i progressi, apportare eventuali modifiche al piano di trattamento e valutare il rischio CV nel tempo, anche avvalendosi della collaborazione di altri specialisti, può essere vantaggiosa nella strategia di gestione complessiva della condizione reumatica,

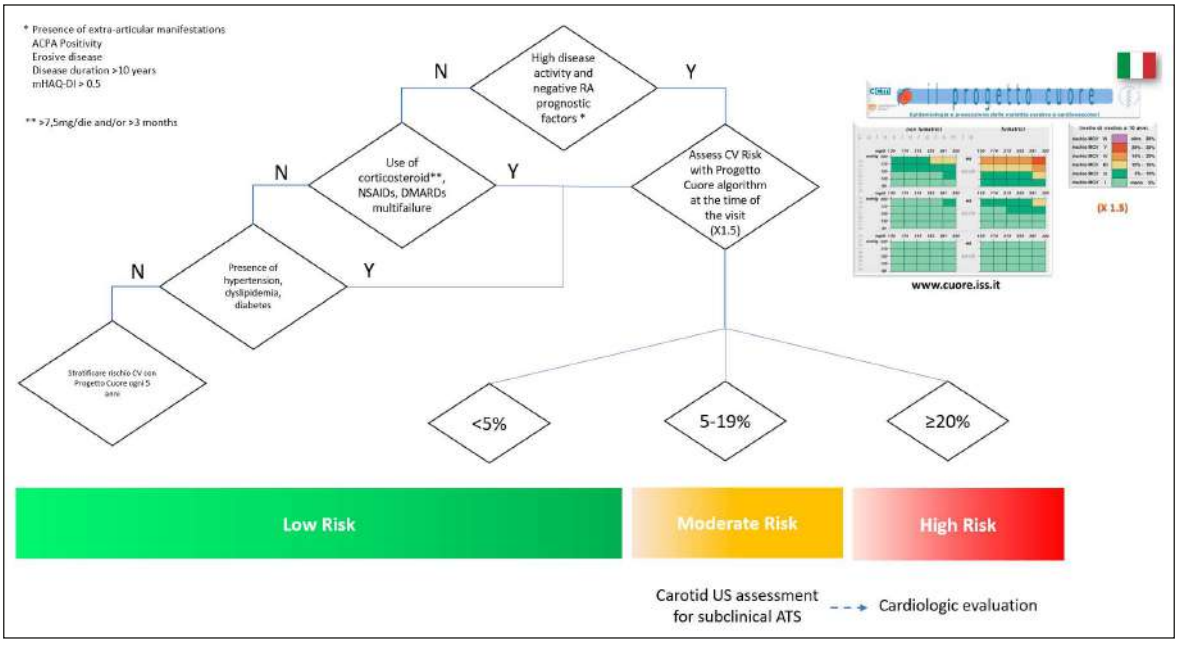


Figura 1 - Algoritmo proposto dal Gruppo di Studio *Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISeases* (CORDIS) della Società Italiana di Reumatologia (26) per la valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

con una visione multidisciplinare in aspetti di prevenzione primaria che consentano di ridurre le complicanze cardiovascolari.
In sintesi, per il reumatologo la valutazione del rischio CV nei pazienti con AR è essenziale per identificare e gestire i fattori di rischio, prevenire le malattie cardiovascolari e migliorare la salute complessiva dei pazienti e dovrebbe essere una pratica continua e personalizzata, tenendo conto delle specifiche condizioni mediche e della risposta individuale alla terapia. La collaborazione tra reumatologi e specialisti cardiologi è spesso necessaria per un'adeguata valutazione e una gestione completa e integrata del rischio cardiovascolare di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. Rheumatology (Oxford). 2021; 60 (3): 1400-9.
2. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol. 2015; 11 (7): 390-400.
3. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022; 23 (6): 3346.
4. Rodríguez-Rodríguez L, López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, González-Gay MA, Martín J. Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm. 2012; 2012: 574817.
5. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 61 (4): 419-24.
6. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, et al. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 65 (7): 1719-24.
7. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (6): 1449-55.
8. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (3): 560-5.
9. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (1): 17-28.
10. Goldfarb M, Slobod D, Dufresne L, Brophy JM, Sniderman A, Thanassoulis G. Screening Strategies and Primary Prevention Interventions in Relatives of People With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2015; 31 (5): 649-57.
11. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Piga M, et al. Estimated 10-year cardiovascular risk in a large Italian cohort of rheumatoid arthritis patients: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISease (CORDIS) Study Group. Eur J Intern Med. 2022; 96: 60-65.
12. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. Nat Rev Cardiol. 2019; 16 (11): 687-98.
13. Marma AK, Lloyd-Jones DM. Systematic examination of the updated Framingham heart study general cardiovascular risk profile. Circulation. 2009; 120 (5): 384-90.
14. Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2014; 64 (10): 959-68.
15. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24 (11): 987-1003.
16. Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010; 17 (4): 403-9.
17. Grammer TB, Dressel A, Gergei I, et al. Cardiovascular risk algorithms in primary care: Results from the DETECT study. Sci Rep. 2019; 9 (1): 1101.
18. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7 (10): 1025-38.
19. Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical athero-

sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (3): 626-36.
20. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA. 2007; 297 (6): 611-9. Erratum in: JAMA. 2007; 297 (13): 1433.
21. Weijers JM, Rongen-van Dartel SAA, Hoevenaars DMGMF, Rubens M, Hulscher MEJL, van Riel PLCM. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (4): 480-3.
22. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. Arthritis Rheumatol. 2015;67(8):1995-2003. Erratum in: Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (2): 515.
23. Kokkonen H, Johansson L, Stenlund H, Rantapä-Dahlqvist S. Cardiovascular Risk Factors before Onset of Rheumatoid Arthritis Are Associated with Cardiovascular Events after Disease Onset: A Case-Control Study. J Clin Med. 2022; 11 (21): 6535.
24. Determine Generali da 194 a 197/2023 GU Serie Generale n. 99 del 28-04-2023 - https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/04/28/99/sg/pdf
25. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. Lancet Rheumatol. 2021; 3 (1): e58-e70.
26. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Erre GL, et al. Italian recommendations for the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a position paper of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISease (CORDIS) Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2023; 41 (9): 1784-91.

VASCULITI

Moderatori: C. Dejaco (Brunico - BZ),
C. Salvarani (Modena, Reggio Emilia)

- Il ruolo della profilassi antimicrobica nelle vasculiti sistemiche
  M. Bond (Brunico - BZ), *A. Tomelleri* (Milano)

- Il ruolo delle plasmaferesi nella terapia delle vasculiti dei piccoli vasi
  E. Conticini (Siena), *S. Monti* (Pavia)

IL RUOLO DELLA PROFILASSI ANTIMICROBICA NELLE VASCULITI SISTEMICHE

BOND M. [1], TOMELLERI A. [2]

[1]Servizio provinciale di Reumatologia, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Brunico;
[2]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La granulomatosi con poliangite (GPA), la poliangite microscopica (MPA) e la granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA), complessivamente conosciute come vasculiti ANCA associate (AAV), costituiscono un gruppo di malattie a genesi autoimmune che colpiscono i vasi di piccolo calibro. Sebbene con l'impiego di farmaci steroido-risparmiatori l'outcome di queste malattie sia nettamente migliorato rispetto al passato, le AAV restano delle patologie gravate da un'elevata mortalità. A oggi, la prima causa di morte resta quella infettiva. In una coorte di 535 pazienti, Flossman et al. ha dimostrato che, nel primo anno dopo la diagnosi, il 48% dei decessi sono legati a complicanze infettive e solo il 19% all'attività di malattia (1). Anche studi più recenti confermano che le infezioni restano una delle problematiche principali nel management a breve e lungo termine delle AAV. Infatti, in una coorte di 478 pazienti affetti da GPA, MPA e micropoliarterite con un follow-up mediano di 8 anni, la prima causa di morte resta legata a cause infettive (26% degli eventi) (2). Inoltre, tra i pazienti con AAV, le infezioni rappresentano anche la prima causa di ospedalizzazione (18,7% dei casi), precedendo, in termini di frequenza anche i ricoveri per relapse di malattia (3). In generale le infezioni più frequenti sono quelle a carico delle vie aeree, seguite dalle sepsi e dalle infezioni delle vie urinarie, mentre le infezioni opportunistiche costituiscono solo il 6% del totale (4). I principali predittori di sviluppo di complicanze infettive sono l'età avanzata, l'attività di malattia, e la presenza di malattia polmonare (4, 5). Alla luce di questi dati, eventuali strategie profilattiche volte a ridurre le complicanze infettive risultano particolarmente auspicabili. In uno studio retrospettivo su 192 pazienti con AAV condotto da Kronbichler et al. (5), il trimetoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di infezioni da *Pneumocystis* (PCP) (HR 0,45, 95% CI 0,23 to 0,88), il rischio complessivo di sviluppare infezioni severe (HR 0,30, 95% CI 0,13 to 0,69) e nell'aumentare il tempo necessario a sviluppare la prima infezione (p=0,016) (5). Tali risultati sono stati confermati in un recente studio pubblicato da Odler et al. (6), dove, in una casistica retrospettiva di 197 pazienti con AAV, viene dimostrato che il TMP/SMX è in grado di ridurre le complicanze infettive sia nei pazienti trattati con rituximab, sia in quelli trattati con ciclofosfamide/azatioprina. Va tuttavia segnalato un lavoro di Nettleton et al. (7) che non riporta alcuna associazione tra l'utilizzo di una profilassi con TMP/SMX e lo sviluppo di infezione da PCP, a fronte di un significativo numero di effetti collaterali (neutropenia, rash e iperkaliemia) associati all'utilizzo del farmaco.

Sebbene non vi siano trial ad hoc su questo argomento, ad oggi, le più recenti raccomandazioni internazionali di fatto suggeriscono l'utilizzo della profilassi con TMP/SMX in tutti i pazienti trattati sia con ciclofosfamide che con rituximab (7, 8) o che ricevano dosi di steroide >/=30 mg/die a prescindere dal tipo di immunosoppressore utilizzato (8). Mentre in questo ultimo gruppo di pazienti la profilassi con TMP/SMX può essere sospesa quando lo steroide viene ridotto a dosi <15 mg/die, nei pazienti trattati con ciclofosfamide o rituximab essa va proseguita per almeno, rispettivamente, 2 settimane e 6 mesi dopo il termine del trattamento.

L'arterite gigantocellulare (ACG) è la più frequente vasculite che colpisce persone di età adulta. Tipicamente coinvolge soggetti con più di 50 anni e il suo trattamento prevede sempre, perlomeno nelle fasi iniziali, l'utilizzo di glucocorticoidi a dosi elevate (9).

Anche per quanto riguarda l'ACG, la letteratura esistente suggerisce che vi è un aumentato rischio di infezioni. Fattori correlati alla malattia, come l'immunosenescenza e l'uso di farmaci immunosoppressori, sono i principali responsabili di questo

aumento del rischio. Va sottolineato come le infezioni rappresentino un fattore predittivo indipendente di mortalità e, insieme agli eventi cardiovascolari, una delle principali cause di morte tra i pazienti con ACG (10-12). Sepsi e polmonite sono le principali cause di ospedalizzazione e morte tra i pazienti con ACG. Altre infezioni gravi sono quelle dei tessuti molli, le opportunistiche e quelle a carico delle vie urinarie (12). Schmidt J. et al. hanno condotto uno studio prospettico della durata di 5 anni, arruolando 486 pazienti con ACG e confrontandoli con controlli sani appaiati per età e sesso. In tale studio, è stato evidenziato che la frequenza di infezioni gravi e i tassi di mortalità legati alle infezioni aumentano significativamente durante il primo anno dopo la diagnosi di ACG. È stato inoltre mostrato come il rischio di infezioni aumenti nei pazienti affetti da ACG con età avanzata e/o in presenza di diabete (12). Per quanto riguarda gli eventi infettivi più frequenti, si sono dimostrati essere invece la diverticolite e lo shock settico. Va però sottolineato come l'incidenza complessiva di mortalità osservata è risultata aumentata nei pazienti con ACG solo durante il primo periodo di arruolamento nello studio (prima del 1997), ma in seguito è stata uguale a quella dei controlli della popolazione generale, in relazione alle più alte dosi di steroide utilizzate.

Peraltro, il maggior rischio di eventi infettivi segnalato da Schmidt J. et al è stato confermato recentemente da Monti et al. (13), rimarcando come il rischio di complicanze infettive sia maggiore in pazienti con ACG ed età alla diagnosi ≥80 anni.

In un altro studio americano realizzato a partire da due database di assicurazioni sanitarie statunitensi (Medicare e MarketScan) (14), il 28% e 7% rispettivamente dei pazienti con ACG nelle due coorti hanno sviluppato infezioni gravi, con un'IR per 100 anni-paziente di 10,7 (95% CI 9,3-12,2) e 6,3 (95% CI 5,0-7,9). In questo studio, l'età avanzata e un punteggio di fragilità più elevato sono risultati significativamente associati a un aumento del rischio di infezioni gravi. È significativo sottolineare come in questo studio la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PJP) si sia rivelata essere piuttosto rara (nello specifico, 0,08 (95% CI 0,02-0,27) per 100 anni-paziente e 0,08 (95% CI 0,01-0,38) per 100 anni-paziente, rispettivamente), nonostante l'uso poco frequente di antibiotici profilattici.

A proposito della PJP, Berger CT et al. hanno riscontrato 4 infezioni da PCP all'interno di una coorte prospettica di 62 pazienti con ACG. Tutti gli episodi di PJP sono avvenuti in pazienti trattati con metotrexato in aggiunta a prednisone (15). In questo studio gli autori hanno inoltre mostrato come la PCP si associasse a dosi cumulative di steroide più elevate e a una grave linfocitopenia (<400/µl).

Il tema della PJP è stato trattato in maniera più approfondita, recentemente, da Anumolu N. et al. (16). In questo studio retrospettivo di coorte su 1.168 casi incidenti di ACG, gli autori hanno valutato l'incidenza di PJP durante i primi 6 mesi di terapia. Durante 547 anni-paziente di follow-up, non sono stati identificati casi di PJP tra i pazienti con GCA (tasso di incidenza 0 per 1.000 anni-paziente).

Per quanto riguarda la prevenzione delle complicanze infettive nei pazienti con ACG, il primo passo è l'ottimizzazione dell'uso e del dosaggio dei farmaci immunosoppressori. Da questo punto di vista, il sempre maggiore utilizzo di farmaci steroido-risparmiatori (per adesso unicamente tocilizumab, ma ci si aspetta in futuro la disponibilità di altri farmaci, come secukinumab) avrà sicuramente un risvolto positivo. Tali farmaci, infatti, pur portando in dote un rischio intrinseco di complicanze infettive, permettono di sospendere i glucocorticoidi più rapidamente, ridurre il numero di relapse e, pertanto, ridurre anche la dose cumulativa di glucocorticoidi (17).

Non è chiaro invece se la profilassi antimicrobica debba essere perseguita, e in quali momenti. Per quanto il TMP-SMX si sia dimostrato efficace e con un profilo di sicurezza complessivamente favorevole come profilassi primaria della PJP in pazienti affetti da malattie reumatologiche trattati con una terapia con glucocorticoidi ad alte dosi, gli studi disponibili nei pazienti con ACG sembrano non supportare tale strategia. Chiaramente, tale scelta va comunque considerata su base individuale, tenendo conto di altre comorbidità, età e conta di linfociti CD4+.

Al momento non esistono, invece, adeguati dati di letteratura sul rischio infettivo nei pazienti affetti da arterite di Takayasu, l'altra forma di arterite dei grossi vasi, più rara rispetto ad ACG e che coinvolge tipicamente soggetti con meno di 60 anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (3): 488-94.

2. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2023; 38 (7): 1655-65.
3. Berti A, Ottone M, Sartorelli S, Treppo E, Bettiol A, Padoan R, et al. POS1176 Hospitalization rates, features, and discharge diagnoses of a large nationwide cohort of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (Suppl. 1): 920-1.
4. Rathmann J, Jayne D, Segelmark M, Jönsson G, Mohammad AJ. Incidence and predictors of severe infections in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2021; 60 (6): 2745-54.
5. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (10): 1440-7.
6. Odler B, Riedl R, Gauckler P, Shin J Il, Leierer J, Merkel PA, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (5): 681-7.
7. Nettleton E, Sattui SE, Wallace Z, Putman M. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with ANCA-associated vasculitis initiating therapy with rituximab or cyclophosphamide. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023; online ahead of print.
8. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023; ard-2022-223764.
9. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. Nat Rev Rheumatol. 2023; 19 (7): 446-59.
10. Antonini L, Dumont A, Lavergne A, Castan P, Barakat C, Gallou S, et al. Real-life analysis of the causes of death in patients consecutively followed for giant cell arteritis in a French centre of expertise. Rheumatology (Oxford). 2021; 60 (11): 5080-8.
11. Chazal T, Lhote R, Rey G, Haroche J, Eb M, Amoura Z, et al. Giant-cell arteritis-related mortality in France: A multiple-cause-of-death analysis. Autoimmun Rev. 2018; 17 (12): 1219-24.
12. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality during the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (6): 1477-82.
13. Monti S, Milanesi A, Klersy C, Tomelleri A, Dagna L, Campochiaro C, et al. Age at diagnosis influences the clinical phenotype, treatment strategies and outcomes in patients with giant cell arteritis: results from the observational GCAGE study on a large cohort of 1004 patients. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (8): 1098-106.
14. Tedeschi SK, Jin Y, Vine S, Lee H, Pethoe-Schramm A, Yau V, et al. Giant cell arteritis treatment patterns and rates of serious infections. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (4): 826-33.
15. Berger CT, Greiff V, John S, Koenig KF, Bigler MB, Recher M, et al. Risk factors for pneumocystis pneumonia in giant cell arteritis: a single-centre cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33 (2).
16. Anumolu N, Henry K, Sattui SE, Putman M. Is there a role for Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica? Semin Arthritis Rheum. 2023; 58.
17. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (1): 19-30.

IL RUOLO DELLA PLASMAFERESI NELLA TERAPIA DELLE VASCULTI DEI PICCOLI VASI

CONTICINI E. [1], MONTI S. [2]

[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università degli Studi di Siena;
[2]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La plasmaferesi (PLEX) è una procedura terapeutica che consiste nel filtraggio o nella centrifugazione del plasma al fine di rimuovere sostanze patogenetiche come le immunoglobuline.
PLEX è impiegata da decenni (1) nel trattamento delle vasculiti ANCA associate (AAV) ed ha rappresentato per molti anni un autentico caposaldo nei protocolli di induzione, dal momento che numerosi studi hanno evidenziato la sua efficacia sia nel prevenire il danno d'organo che nel ridurre il titolo anticorpale (2).
Tuttavia, sino ad alcuni anni fa, erano pochi gli studi volti ad esplorare la reale efficacia di PLEX in termini di ridotta mortalità ed incidenza di grave compromissione d'organo.
Il trial randomizzato controllato MEPEX (3), i cui risultati sono stati pubblicati nel 2007, aveva incluso 137 pazienti con glomerulonefrite attiva e valori di creatinina superiori a 5,7 mg/dl, trattati con PLEX o metilprednisolone endovena in aggiunta alla terapia standard di induzione, composta da ciclofosfamide e steroidi orali. I risultati iniziali, che sembravano mostrare una superiorità della PLEX sia in termini di efficacia che di prevenzione di eventi avversi, sono stati tuttavia ridimensionati da una metanalisi, in seguito alla quale è stato dunque condotto il trial PEXIVAS (4), che ad oggi è il più grande RCT nell'ambito delle AAV.
In seguito ai risultati di quest'ultimo, che non ha evidenziato alcuna differenza in termini di sopravvivenza e di prevenzione dell'insufficienza renale cronica (IRC) tra i due bracci di trattamento, le ultime linee guida EULAR (5) hanno ridotto la forza della raccomandazione del PLEX, che adesso "può essere considerato" laddove nel 2016 era "raccomandato" (6). D'altro canto, il valore di creatinina al quale si può attivare tale procedura è stato ridotto da 5,68 a 3,41 mg/dl, laddove invece la PLEX non è più raccomandata in caso di emorragia alveolare, i cui dati di efficacia provenivano solo da studi retrospettivi o piccole coorti (7, 8).
Una revisione sistematica della letteratura ha inoltre confermato che, sebbene PLEX non sembri avere alcun effetto sulla mortalità da qualsiasi causa, essa pare in grado di ridurre il rischio di IRC a 12 mesi. Ciò è tanto più vero quando i pazienti sono stratificati in base all'entità del danno renale al baseline: se l'effetto è modesto per valori medio-bassi di creatinina (inferiori a 3,41 mg/dl), PLEX riduce del 16% il rischio di IRC nei pazienti con valori di creatinina al basale superiori a 5,7 mg/dl (9).
Benché il trial PEXIVAS (4) abbia rappresentato un punto di svolta nell'esatta valutazione dell'efficacia del PLEX e conseguentemente nel suo impiego nella pratica clinica, occorre comunque considerare attentamente le sue limitazioni (10). Infatti, è doveroso precisare che il trial PEXIVAS ha incluso anche pazienti con emorragia alveolare, una complicanza di per sé gravata da un'elevata mortalità, nonché un sottogruppo di pazienti con alto eGFR, quindi potenzialmente a basso rischio di sviluppare IRC. In seconda battuta, il trial PEXIVAS aveva criteri di inclusione più permissivi: per i pazienti con danno renale era richiesto un eGFR<50 ml/min/1,73 (2), laddove invece il trial MEPEX (3) escludeva i pazienti con valori di creatinina inferiori a 5,7 mg/dl. Di fatto, appena il 29% dei pazienti inclusi in PEXIVAS sarebbe stato incluso anche in MEPEX e pertanto l'aver incluso pazienti meno gravi può aver ridotto la capacità di evidenziare i reali benefici di PLEX.
Non solo, tra le limitazioni di PEXIVAS c'è il fatto che il disegno dello studio non richiedeva i reperti bioptici al baseline: tale considerazione è in realtà importante, dal momento che la mancanza di tali dati rende impossibile valutare con esattezza se u-

na mancata o ridotta risposta a PLEX sia dovuta a una reale inefficacia del trattamento o alla presenza di un danno renale avanzato e/o rapidamente progressivo, con reperti fibrotici che di per sé predicono una rapida evoluzione in IRC.
In ultima istanza, dei pazienti inclusi in PEXIVAS ed affetti da emorragia alveolare, solo 61 (meno del 9% del totale) erano classificati come "severi", ovvero con SpO_2 <85% e/o ventilati meccanicamente: è possibile ipotizzare che PEXIVAS mancasse della potenza statistica necessaria per valutare il beneficio di PLEX in questo sottogruppo. Benché un analogo studio della Mayo Clinic (11) sembri confermare i risultati di PEXIVAS, va detto che anche in questo caso PLEX era somministrata nei pazienti più severi, nei quali rappresentava una terapia di salvataggio.
Successivamente, sono state pubblicate numerose metanalisi (2, 12, 13) che hanno confermato come PLEX non riduca significativamente la mortalità, ma possa comunque ritardare il ricorso alla dialisi e l'insorgenza di IRC a 12 mesi (14); analogamente, esistono dati contraddittori in merito all'incremento di eventi avversi (14), benché la rimozione meccanica di immunoglobuline e complemento possa teoricamente esporre ad un più elevato rischio infettivo come indicato da alcuni studi che hanno riportato un aumento del rischio di infezioni severe ad un anno. In tal senso, gli studi sin qui pubblicati non hanno fornito chiare evidenze sull'eziologia delle infezioni riportate in letteratura ed in assenza di tali dati è impossibile capire se esse siano dovute alla deplezione di immunocomplessi mediata dalla procedura, da infezioni da catetere o infine da polmoniti facilitate dai focolai emorragici.
In conclusione, benché gli ultimi studi non abbiano evidenziato un beneficio a lungo termine della PLEX nel prevenire il decesso del paziente o l'insorgenza di IRC, è possibile che tale procedura, somministrata precocemente, ritardi il ricorso alla dialisi, il che rappresenta un indiscutibile valore aggiunto nel miglioramento della qualità di vita del paziente (15). Sempre in tal senso, sarà utile valutare l'efficacia di PLEX in pazienti con impegno molto severo al baseline (16), così da definire al meglio il sottogruppo che più può beneficiare di tale procedura.
Infine, un ulteriore, potenziale campo di applicazione della PLEX riguarda i pazienti refrattari alla terapia standard di induzione, nei quali essa ha già mostrato la sua efficacia come terapia di salvataggio (17); in assenza di ulteriori opzioni terapeutiche in coloro che non rispondono né ad alti dosaggi di steroide né agli immunosoppressori sintetici e biotecnologici, appare irragionevole rinunciare acriticamente ad una terapia il cui impiego, ancorché più limitato di quanto si credeva in passato, è ancora da tenere in considerazione.
Un altro campo di applicazione è ovviamente la concomitante positività di anticorpi anti-GBM e ANCA: in tal caso, l'esecuzione della PLEX è raccomandata e rappresenta uno dei presidi più impiegati nella pratica clinica, sia pure in assenza di trial randomizzati controllati (16).

BIBLIOGRAFIA

1. Walters MD, Savage CO, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. Arch Dis Child. 1988; 63 (7): 814-7. doi: 10.1136/adc.63.7.814. PMID: 3046505; PMCID: PMC1779057.
2. Zhu Y, Rao J, Liu L, Ou J, Li W, Xue C. The therapeutic effect of plasma exchange on ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. Clin Nephrol. 2021; 95 (6): 312-322. doi: 10.5414/CN110410. PMID: 33749583.
3. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (7): 2180-8. doi: 10.1681/ASN.2007010090. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17582159.
4. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, et al. PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020; 382 (7): 622-31. doi: 10.1056/NEJMoa1803537. PMID: 32053298; PMCID: PMC7325726.
5. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023: ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print. PMID: 36927642.
6. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of

ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (9): -94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2017; 76 (8): 1480. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2022; 81 (6): e109. PMID: 27338776.
7. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis. 2003; 42 (6): 1149-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.015. PMID: 14655185.
8. de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. J Autoimmun. 2015; 65: 49-55. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.003. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26330347.
9. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022; 376: e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604. PMID: 35217545.
10. Sandys V, Sexton DJ. Learning Methodological Lessons from Exemplar Studies in Nephrology: PEXIVAS and Sample Size Calculation. Kidney 360. 2022; 3 (8): 1427-1430. doi: 10.34067/KID.0005052021. PMID: 36176647; PMCID: PMC9416842.
11. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (6): 1467-76. doi: 10.1002/art.39562. Erratum in: Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (9): 2140. PMID: 26713723.
12. Yamada Y, Harada M, Hara Y, Iwabuchi R, Hashimoto K, Yamamoto S, Kamijo Y. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2021; 23 (1): 28. doi: 10.1186/s13075-021-02415-z. PMID: 33446268; PMCID: PMC7809754.
13. Bellos I, Michelakis I, Nikolopoulos D. The role of plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2021; 40 (4): 1447-56. doi: 10.1007/s10067-020-05390-z. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32935248.
14. Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. RMD Open. 2023; 9 (3): e003082. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003082. PMID: 37479496; PMCID: PMC10364171.
15. Toyoda T, Yates M, Watts RA. Is There Still a Role of Plasma Exchange in the Current Management of ANCA-Associated Vasculitides? Curr Rheumatol Rep. 2022; 24 (4): 111-7. doi: 10.1007/s11926-022-01064-8. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316496; PMCID: PMC9005426.
16. Gulati K, Pusey CD. Plasma exchange as an adjunctive therapy in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Expert Rev Clin Immunol. 2023; 19 (4): 417-30. doi: 10.1080/1744666X.2023.2184354. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36860127.
17. de Joode AA, Sanders JS, Smid WM, Stegeman CA. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. J Clin Apher. 2014; 29 (5): 266-72. doi: 10.1002/jca.21318. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24497412.

VERSO EULAR 2024 (II)

Moderatori: M.S. Chimenti (Roma), *C. Lomater* (Torino)

TREATMENT TRAJECTORIES OF BELIMUMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A LONG-TERM MONOCENTRIC OBSERVATIONAL STUDY

D. Zucchi, C. Cardelli, C. Stagnaro, L. Carli, F. Ferro, E. Elefante, V. Signorini, F. Trentin, M. Maffi, D. Schilirò, G. Cascarano, L. Gualtieri, A. Valevich, G. Puccetti, C. Tani, M. Mosca
Pisa

PREDICTORS OF REMISSION IN THE MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT OF EARLY LUPUS PROJECT 1.0 WITH A 36 MONTHS-FOLLOW UP

C. Scirocco[1], V. Orefice[1], I. Prevete[1], A. Cauli[2], M. Piga[2], F. Iannone[3], L. Coladonato[3], A. Bortoluzzi[4], E. Silvagni[4], C. Tani[5], F. Trentin[5], A. Doria[6], L. Iaccarino[6], F. Franceschini[7], M. Fredi[7], F. Conti[1], F.R. Spinelli[1], R. D'Alessandro[8], E. Gonzales Garcia[8], C.A. Scirè[9], G. Carrara[9], D. Rozza[9], A. Zanetti[9], G.D. Sebastiani[1]
[1]Roma, [2]Cagliari, [3]Bari, [4]Ferrara, [5]Pisa, [6]Padova, [7]Brescia, [8]Siena, [9]Milano

MYCOPHENOLATE MOFETIL USE IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT PERSISTENCE AND LONG-TERM ADVERSE EVENTS IN A MULTICENTRIC COHORT OF SCLERODERMA PATIENTS

G. Natalello[1], L. Verardi[1], E. De Lorenzis[1,2], P.G. Cerasuolo[1], S. Di Donato[2], G. Pellegrino[1], G. De Luca[3], C. Campochiaro[3], G. Lepri[4], L. Cometi[4], F. Cacciapaglia[5], G. Armentano[3], M. De Pinto[6], F. Motta[7], M. De Santis[7], D. Giuggioli[6], N. Del Papa[3], F. Iannone[5], S. Guiducci[4], V. Riccieri[1], F. Del Galdo[2], M.A. D'Agostino[1], S.L. Bosello[1]
[1]Roma, [2]Leeds - UK, [3]Milano, [4]Firenze, [5]Bari, [6]Modena, [7]Rozzano - MI

EVALUATION OF FRACTURE PREVALENCE AND RISK IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH NON-METASTATIC BREAST CANCER IN ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY TREATED WITH ANTIRESORPTIVE DRUGS

M. Pontalti, M. Felicetti, M. Abdel Jaber, R. Bortolotti
Trento

TREATMENT TRAJECTORIES OF BELIMUMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A LONG-TERM MONOCENTRIC OBSERVATIONAL STUDY

ZUCCHI D. [1,2], CARDELLI C. [1,2], STAGNARO C. [1], CARLI L. [1], FERRO F. [1], ELEFANTE E. [1], SIGNORINI V. [1], TRENTIN F. [1], MAFFI M. [1], SCHILIRÒ D. [1], CASCARANO G. [1], GUALTIERI L. [1], VALEVICH A. [1], PUCCETTI G. [1], TANI C. [1], MOSCA M. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa;
[2]Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Pisa

Purpose. More than 10 years have passed since the approval of belimumab (BEL) for systemic lupus erythematosus (SLE), and data on real-life use of this drug are more and more emerging. The purpose of this work was to assess:

1) Long-term treatment trajectories (retention rate and reasons for discontinuation).
2) Physician's prescription approach to this drug over time.

Methods. This is a retrospective analysis of prospectively collected data from a monocentric cohort. The following variables were retrieved from the clinical charts for each patient: demographic and clinical data, organ involvement and concomitant therapies at BEL start (baseline). We also assessed SLEDAI-2K score, anti-dsDNA and complement levels at baseline and after 6 and 12 months. The cohort was divided according to the

Table I - Comparison between patients who started belimumab from 2013 to 2018 (Group 1) and those who started it between 2019 to and 2023 (Group 2).

	Group 1 (n=28)	Group 2 (n=71)	P value
Age at belimumab start (years, mean ±SD)	37.6±10.2	38.9±11.9	0.59
Disease duration before belimumab start (years, mean ±SD)	10.2±5.4	10.3±9.5	0.96
SLEDAI at belimumab start (mean ±SD)	8.6±2.7	6.8±3.6	**0.03**
Number of IS before belimumab (mean±SD)	2.14±1.4	1.21±1.5	**<0.01**
Naive to immunosuppressants (%)	2 (7.1)	14 (19.7)	0.22
Relapsing remitting (%)	14 (50.0)	53 (74.6)	**0.01**
Chronically active (%)	14 (50.0)	18 (25.4)	**0.01**
Mycophenolate Mofetil (%)	5 (17.9)	8 (11.3)	0.38
Methotrexate (%)	6 (21.4)	7 (9.9)	0.12
Glucocorticoids mg/day (mean±SD)	8±2.5	5.7±0.6	0.22
Hydroxychloroquine (%)	20 (71.4)	59 (83.1)	0.19
Azathioprine (%)	3 (10.7)	5 (7.0)	0.68
Cyclosporine (%)	2 (7.1)	1 (1.4)	0.19
Concomitant IS (%)	17 (60.7)	26 (36.6)	**0.02**
Cutaneous (%)	14 (50.0)	32 (45.1)	0.65
Articular (%)	21 (75.0)	50 (70.4)	0.64
Hematological (%)	8 (28.6)	17 (23.9)	0.63
Renal (%)	3 (10.7)	11 (15.5)	0.75
Constitutional (%)	11 (39.3)	20 (28.2)	0.28
Serositis (%)	1 (3.6)	6 (8.4)	0.39
Neurological (%)	1 (3.6)	2 (2.8)	0.84

time of starting BEL therapy (Group 1 from 2013 to 2018 and Group 2 from 2019 to 2023). The probability of retention of BEL treatment was assessed using Kaplan-Meier survival analysis. Differences according to prescription group, concomitant therapy and line of treatment were evaluated using the log-rank test.

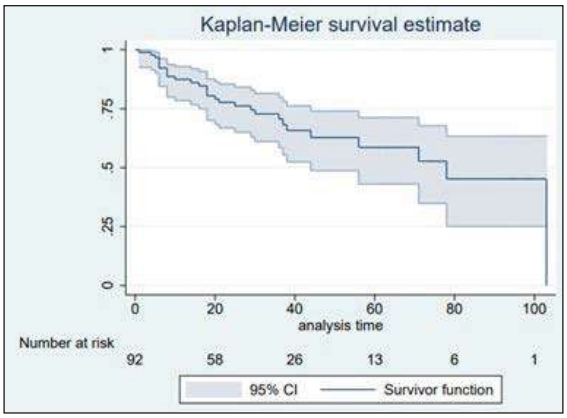


Figure 1

Results. A total of 99 SLE (93.0% female, mean age at baseline 28.6±11.4 years) were included in this study. The most frequent active organ involvement at baseline was articular (71.7%), followed by cutaneous (46.6%). In 83 (83.8%) patients BEL was prescribed after at least one IS, and the mean number of previous IS was 1.7±1.2. In 56 patients (56.6%) BEL was prescribed as monotherapy (other than hydroxychloroquine); during the follow-up, 29 (29.9%) patients discontinued BEL while 68 (70.1%) were still on therapy at last visit (Figure 1). Reasons for discontinuation were inefficacy (62.1%), adverse events (AE) (31.0%), and remission status (6.9%).

Comparison between patients in Group 1 and those in Group 2 is reported in Table I. No differences were found regarding age, organ involvement and concomitant therapies at baseline. Of note, patients in Group 2 more often had a relapsing-remitting course of disease (74.6% vs 50.0%, p=0.01), had tried fewer immunosuppressants before belimumab (1.21 vs 2.14, p<0.01), and had a lower SLEDAI at baseline (6.8 vs 8.6, p=0.03).

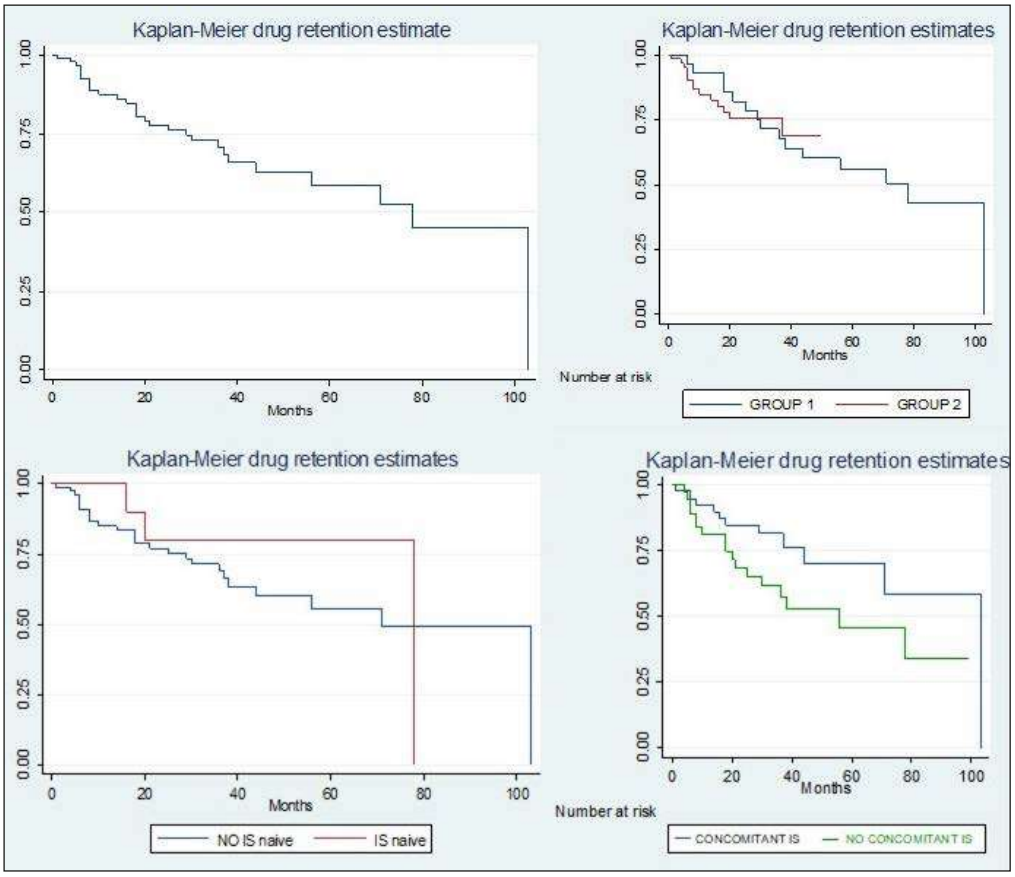


Figure 2

Treatment retention estimates are reported in Figure 2; no differences were found between Group 1 and 2, nor between IS-naïve or not; in patients who received monotherapy, BEL tend to have a longer retention (p=0.052).

Conclusions. Data from our cohort confirm that long-term retention of treatment with BEL was high in this real-world study with few discontinuations due to inefficacy or AE. The approach to treatment with BEL seems to have changed over the years, and in the recent years it has been considered as an earlier treatment option before other immunosuppressants in SLE patients with relapsing-remitting course of the disease.

PREDICTORS OF REMISSION IN THE MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT OF EARLY LUPUS PROJECT 1.0 WITH A 36 MONTHS-FOLLOW UP

SCIROCCO C. [1], OREFICE V. [1], PREVETE I. [1], CAULI A. [2], PIGA M. [2], IANNONE F. [3], COLADONATO L. [3], BORTOLUZZI A. [4], SILVAGNI E. [4], TANI C. [5], TRENTIN F. [5], DORIA A. [6], IACCARINO L. [6], FRANCESCHINI F. [7], FREDI M. [7], CONTI F. [1], SPINELLI F.R. [1], D'ALESSANDRO R. [8], GONZALES GARCIA E. [8], SCIRÈ C.A. [9], CARRARA G. [9], ROZZA D. [9], ZANETTI A. [9], SEBASTIANI G.D. [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, A.O. S. Camillo Forlanini, Roma; [2]Reumatologia, Policlinico Universitario di Cagliari; [3]Reumatologia, Az. Ospedaliero Universitaria di Bari; [4]Reumatologia, Dip. di Scienze Mediche, Univ. di Ferrara e A.O. Sant'Anna, Ferrara; [5]Reumatologia, Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Univ. di Pisa; [6]Reumatologia, Dip. di Medicina DIMED, Univ. e Ospedale di Padova; [7]Reumatologia e Immunologia clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Univ. di Brescia; [8]Reumatologia, Dip. di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Univ. di Roma; [9]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [10]Scuola di Med. e Chir., Università Milano Bicocca, Milano ed Unità di Epidemiologia, SIR, Milano; [11]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Aim. Remission is stated as the goal in the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE); it represents the main therapeutic objective to prevent organ damage and to improve patients' quality of life. The aim of the present study was to detect remission predictive factors at a 36 months-follow up time in the cohort of patients of the Early Lupus Project 1.0, promoted by the italian study group on early Sle.

Materials and methods. We analysed data from the multicentre prospective study Early Lupus Project 1.0 that consecutively enrolled SLE patients (1997 ACR classification criteria) with a disease duration less than 12 months, evaluated every

A

Baseline characteristics	Remission at 36 months(N=182)	No remission at 36 months (N=99)	HR (95% CI)	P
Female sex, n(%)	157 (86.3%)	86 (87.8%)	0.90(0.59, 1.38)	0,631
Age, average (DS)	37.1 (13.8)	38.1 (15.3)	1.00 (0.99, 1.01)	0,533
Smoke, n(%)	47 (66.2%)	28 (66.7%)	0.88 (0.54, 1.43)	0,594
BMI, median (IQR)	21.8 (19.7- 25.1)	22.7 (20.1 - 25.7)	0.99 (0.96, 1.03)	0,757
Diabetes, n(%)	3 (1.6%)	5 (5.1%)	0.40 (0.13, 1.24)	0,112
Hypertension, n(%)	30 (16.5%)	16 (16.2%)	1.08 (0.73, 1.60)	0,697
Dyslipidemia, n(%)	19 (10.6%)	17 (17.2%)	0.76 (0.47, 1.23)	0,267
Cancer, n(%)	4 (2.2%)	2 (2%)	0.57 (0.21, 1.54)	0,269
Osteoporosis, n(%)	10 (5.5%)	6 (6.1%)	0.86 (0.46, 1.64)	0,656
Tuberculosis, n(%)	0 (0%)	4 (4.3%)	0.00 (0.00, ---)	0,992
ECLAM, median (IQR)	**2.5 (1 - 4)**	**3.5 (2 - 5)**	**0.81 (0.75, 0.88)**	**<0,0001**
C3, median (IQR)	**80 (59.5 - 94)**	**70 (56 - 91)**	**1.01 (1.00, 1.01)**	**0,014**
C4, median (IQR)	**12 (8 - 17.8)**	**10 (7 - 15.8)**	**1.01 (1.00, 1.02)**	**0,022**
Anti-dsDNA, n(%)	134 (76.6%)	74 (77.1%)	0.87 (0.61, 1.23)	0,430
BILAG ocular, n(%)	**4 (2.2%)**	**1 (1%)**	**4.16(1.53, 11.29)**	**0,005**
BILAG renal, n(%)	53 (29.1%)	36 (36.4%)	0.73 (0.53, 1.01)	0,054
BILAG haematological, n(%)	**69 (37.9%)**	**49 (49.5%)**	**0.68 (0.50, 0.92)**	**0,011**
ACR arthritis, n(%)	109 (59.9%)	70 (71.4%)	0.68 (0.50, 0.91)	0,010
Cumulative PDN dose (g), median (IQR)	0.8 (0 - 1.9)	1.1 (0.1 - 2.8)	0.96 (0.90, 1.02)	0,204
Therapy at baseline, n(%)				
Hydroxycloroquine	117 (64.3%)	67 (68.4%)	1.14 (0.84, 1.55)	0,392
Glucocorticoids	157 (86.3%)	85 (85.9%)	0.88 (0.57, 1.34)	0,545
Azathioprine	20 (11.15)	9 (9.3%)	1.18 (0.74, 1.88)	0,487
Cyclophosphamide	14 (7.7%)	10 (10.3%)	0.73 (0.42, 1.26)	0,263
Methotrexate	19 (10.5%)	11 (11.3%)	0.95 (0.59, 1.52)	0,819
Cyclosporin	8 (4.4%)	3 (3.1%)	1.48 (0.73, 3.00)	0,282
Mycophenolate	18 (9.9%)	14 (14.4%)	0.66 (0.41, 1.08)	0,100
Rituximab	1 (0.6%)	0 (0%)	4.61 (0.64, 33.24)	0,129
Belimumab	1 (0.6%)	5 (5.1%)	0.15 (0.02, 1.06)	0,057
Time from onset (months), median(IQR)	12 (0 - 24)	12 (0 - 24)	1.00 (1.00, 1.00)	0,756

B

Variables	HR	HR IC 2.5%	HR IC 97.5%	P
Age	0.99	0.98	1.00	0.131
Female sex	0.94	0.58	1.53	0.799
C3	1.01	1.00	1.01	0.127
C4	1.01	1.00	1.02	0.061
BILAG haematological	**0.64**	**0.45**	**0.93**	**0.017**
ACR1997 arthritis	**0.68**	**0.47**	**0.96**	**0.031**

six months. A large panel of data concerning demographic, clinical and serological aspects were recorded. Disease activity was evaluated using ECLAM, organ damage using SDI. Remission was defined as ECLAM=0 during follow up. Univariate and multivariate Cox models were used to evaluate the association of predictors and the achievement of remission in this cohort of patients.

Results. Our analysis included a total of 281 patients [243F (86.5%); median age ±DS 37.6±14.5 years], at a follow-up period of 36 months. During this time, a percentage of 64.8 patients attained a remission state in a median time of 12 months (IQR 6-18). The presence of the following variables at baseline resulted to be negative predictors for remission achievement, using univariate analysis: a ECLAM higher median value, musculoskeletal disease (ACR 1997 criteria), active haematological manifestations (according to BILAG index), C3/C4 reduction ($p<0.0001$, $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.02$, respectively). On the other side, the presence of active ocular manifestations (according to BILAG index), was positively associated with the outcome attainment ($p=0.005$). Multivariate analysis confirmed the association between haematological and musculoskeletal disease and failure in achieving remission.

Conclusions. The present study documented that more than one half of the enrolled early diagnosed SLE patients achieved a remission state within the first 3 years of follow-up. Moreover, it evidenced that the main factors influencing negatively remission attainment were represented by baseline disease activity, haematological manifestations and musculoskeletal disease.

MYCOPHENOLATE MOFETIL USE IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT PERSISTENCE AND LONG-TERM ADVERSE EVENTS IN A MULTICENTRIC COHORT OF SCLERODERMA PATIENTS

NATALELLO G. [1], VERARDI L. [1], DE LORENZIS E. [1,2], CERASUOLO P.G. [1], DI DONATO S. [2], PELLEGRINO G. [3], DE LUCA G. [4], CAMPOCHIARO C. [4], LEPRI G. [5], COMETI L. [5], CACCIAPAGLIA F. [6], ARMENTANO G. [7], DE PINTO M. [8], MOTTA F. [9], DE SANTIS M. [9], GIUGGIOLI D. [8], DEL PAPA N. [7], IANNONE F. [6], GUIDUCCI S. [5], RICCIERI V. [3], DEL GALDO F. [2], D'AGOSTINO M.A. [1], BOSELLO S.L. [1]

[1]Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Scleroderma Program, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; [3]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università, Roma; [4]Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute, Milano, [5]Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, [6]Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Bari, [7]Scleroderma Clinic, U.O.C. Clinica Reumatologica, ASST G. Pini-CTO, Milano, [8]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, [9]Reumatologia e Immunologia Clinica, IRCCS Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Rozzano

Background and objectives. Mycophenolate mofetil (MMF) is a first-line immunosuppressant treatment for systemic sclerosis (SSc), particularly for patients with interstitial lung disease (ILD) and diffuse skin involvement. MMF persistence reflects its efficacy, the risk or occurrence of adverse events (AEs), the risk of relapse after discontinuation, and the availability of therapeutic alternatives. Real-life evidence about early and long-term adverse events (AEs) associated with the use of MMF in SSc is lacking, and predictors of drug discontinuation are not identified yet. We aimed to investigate:

1) the incidence and causes of MMF discontinuation due to AEs in SSc patients and
2) the incidence and association of severe infections, lower airway infections, and unbearable gastrointestinal symptoms leading to MMF discontinuation.

Methods. Medical records of SSc patients treated with MMF from January 2012 to December 2021 and followed up in 9 tertiary centers were retrospectively collected and evaluated. Clinical and demographic data included AEs (i.e., infections, gastrointestinal (GI) intolerance, laboratory abnormalities, new cancer diagnosis) and reasons for dosage reduction or discontinuation. Infection severity was ranked according to the GREFIG study classification system. A competing risk analysis was performed to explore the association of AE-related MMF discontinuations with alternative causes of MMF discontinuation as a competing risk.

Results. Data from 545 SSc patients observed for 3.1 years (IQR 1.4-4.9) were analyzed. Combination therapy with steroids was recorded in 37.0% of patients, while in 14.7% of cases, MMF was associated with additional immunosuppressants. Almost 25% of patients did not tolerate the prescribed dose of MMF because of drug-related AEs. MMF discontinuation rate was 6.6/1000 patients-year (95% IC 5.3-8.0) with a 70.3% 5-year retention rate (95% IC 0.65-0.76). Gastrointestinal intolerance and infections (GREFIG grades 2-3) were the most common AEs leading to discontinuation with different time patterns. Infection severity tended to increase over time. Respiratory infections were the most commonly reported infections. The risk of major infections (grades 2-3) was associated with male gender (HR 1.9, 95% IC 1.3-2.9), anti-centromere antibody (HR 1.7, 1.1-2,6), pulmonary hypertension (HR 2.0, 95% IC 1.3-3.0), late capillaroscopy pattern (HR 1.5, 95% IC 1.0-2.3), and concomitant COPD (HR 3.0, 95% IC 1.4-6.4) at univariate analysis.

Conclusions. One in four SSc patients had to reduce or discontinue MMF due to adverse events, primarily gastrointestinal intolerance and infections. Factors linked with microvascular impairment served as a risk factor for severe infections during MMF treatment.

EVALUATION OF FRACTURE PREVALENCE AND RISK IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH NON-METASTATIC BREAST CANCER IN ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY TREATED WITH ANTIRESORPTIVE DRUGS

PONTALTI M., FELICETTI M., ABDEL JABER M., BORTOLOTTI R.

U.O.C. Reumatologia APSS Trento

Objectives. Investigate osteoporotic fractures prevalence and assess age-adjusted fractures risk in breast cancer patients receiving AET and treated with antiresorptive drugs. Analyse differences in terms of clinical features and outcomes between patients treated with denosumab (DMAB) or bisphosphonates (BPs), and examine variations in biochemical markers of bone turnover and densitometric values to assess the effects of each antiresorptive medication.

Methods. In this monocentric, retrospective, non-randomized cohort study we enrolled patients with non- metastatic breast cancer who received at least 5 years of AET and were treated with DMABs or BPs. We retrieved demographic and clinical data about cancer characteristics and osteoporotic risk

Table I - Univariate and multivariate analysis of risk factors for Fractures.

VARIABLE	UNIVARIATE		MULTIVARIATE			
			MODEL 1		MODEL 2	
	HR IC 95%	p	HR IC 95%	p	HR IC 95%	p
Age	1,0 (0,9-1,1)	0,546	1,0 (0,9-1,1)	0,680	1,0 (0,94-1,03)	0,528
BMI	0,9 (0,8-1,0)	0,881				
Age at menopause	1,0 (0,9-1,1)	0,776				
Osteoporosis	**4,4 (1,4-13,7)**	**0,012**				
Previous fractures	**5,9 (2,2-16,4)**	**<0,001**	**7,8 (2,7-22,9)**	**<0,001**		
Adjuvant or neo-adjuvant CT	2,0 (0,7-5,8)	0,203				
Type of AET (TAM vs others)	0,6 (0,2-2,0)	0,410				
Persistence in AET	**0,6 (0,7-0,9)**	**0,027**	1,0 (0,5-2,2)	0,939	0,8 (0,5-1,1)	0,121
Starting of DMAB	0,9 (0,3-2,9)	0,970	0,5 (0,2-1,6)	0,259	0,7 (0,2-2,0)	0,466
Vitamin D levels*	**0,7 (0,5-0,9)**	**0,038**	**0,7 (0,5-0,9)**	**0,010**	0,9 (0,4-2,3)	0,870
T-score lumbar spine	0,8 (0,5-1,3)	0,425				
T-score femoral neck	**0,4 (0,2-0,8)**	**0,007**				
T-score femoral neck < -2,0	**4,9 (1,7-14,2)**	**0,004**			**3,4 (1,1-10,4)**	**0,033**
BMD lumbar spine	0,4 (0,1-22,6)	0,625				
BMD femoral neck	**0,001 (0,000-0,575)**	**0,032**				

*for each incrementation of 5 ng/ml above 20 ng/ml

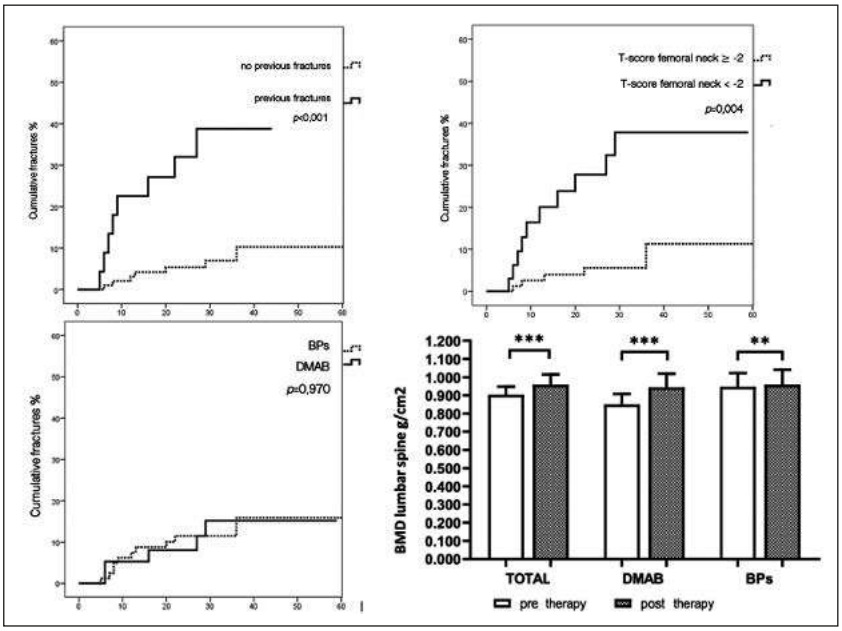


Figure 1
Kaplan-Meier curves of cumulative fractures percentage in total population and lumbar spine BMD at baseline and al 24-months follow-up in total population, patients receiving DMAB and patients receiving BPs.

at the start of the antiresorptive therapy (baseline), as well as serum levels of C- terminal telopeptide of type I collagen (CTX), vitamin D, parathyroid hormone (PTH), and densitometric data (DXA) at baseline and at 24 months.

Results. We enrolled 120 patients, 38 on DMABs and 82 on BPs. During a median follow-up of 32 months, 16 (13.3%) fractured at least once. At baseline, the latter had lower BMI [22 kg/m^2 (21-27) vs 24 kg/m^2 (20-26), p=0.043], higher prevalence of osteoporosis (12/16 vs 35/104, p=0.002), higher prevalence of prior fractures (8/16 vs 15/104, p=0.003), and lower AET exposure time [2.7 years (1.2- 3.7) vs 3.8 years (2.4-5.8), p=0.008]. In age-adjusted Cox-proportional model, a history of previous fractures and BMD at the femoral neck <-2 at baseline were associated with higher fracture risk [HR 7.8 (2.7-22.9), p<0.001, and HR 3.4 (1.1-10.4), p=0.033, respectively], whereas higher levels of vitamin D resulted protective [HR 0.7 (0.5-0.9), p=0.010]. AET exposure time and the type of antiresorptive drug, instead, had no impact on the fracture risk. Patients who received DMAB had significantly lower levels of vitamin D, age and AET exposure time [33 ng/ml (26-39) vs 36 ng/ml (30- 41), p=0.022, 55 years (10.2) vs 60 years (9.1), p=0.008, and 2.9 years (2.0-4.4) vs 3.9 years (2.6-5.9), p=0.014, correspondingly]. At 24 months, both medications were successful in reducing serum levels of bone resorption markers and increasing densitometric values. The DMAB group experienced substantially larger BMD increases in the lumbar spine and femoral neck [respectively, +9.0% (+4.2/+19.8) vs +3.3% (-1.3/+6.6), p<0.001, and +6.1% (+2.2/+15.5) vs +0.7% (-3.5/+4.4), p<0.001].

Conclusion. Frequency of fractures is high in women receiving AET even if on antiresorptive drugs despite biochemical and instrumental improvements, indicating the existence of other concurrent processes of bone damage. To enable quick management of bone health-related issues, a thorough risk assessment must be done when AET is started. When given based on risk stratification, DMABs and BPs have comparable antifracture effectiveness profiles. DMAB, however, was more successful in increasing BMD over time. Whatever the case, appropriate vitamin D supplementation is advised throughout AET.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE (II)

Moderatori: L. Dagna (Milano), *M. Todoerti* (Alessandria)

MORTALITÀ E CAUSE DI MORTE IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE
F. Vesentini, M. Zen, L. Salmaso, C. Barbiellini Amidei, U. Fedeli, S. Bellio, Giollo A., M. Saia, A. Doria
Padova

JAK INIBIZIONE E MODULAZIONE DEL DOLORE: UPADACITINIB REGOLA L'ESPRESSIONE DI BDNF E IL-1BETA NELLE CELLULE MICROGLIALI
E. Corberi, M. Vomero, O. Berardicurti, D. Currado, A. Marino, P. Bearzi, L. Navarini, R. Giacomelli
Roma

CONVERGENT VALIDITY OF THE NEW BOOLEAN 2.0 DEFINITION OF REMISSION IN REAL-LIFE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS
L. De Stefano, L. Bianchessi, E. Bozzalla Cassione, J. Pelizza, M. Guerini, C. Montecucco, S. Bugatti
Pavia

GLUCOCORTICOID-SPARING POTENTIAL OF JANUS KINASES INHIBITORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A COHORT STUDY
M. Salvato, F. Arru, M. Zen, F. Frizzera, K. Botsios, A. Calligaro, R. Ramonda, A. Giollo, A. Doria
Padova

MORTALITÀ E CAUSE DI MORTE IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

VESENTINI F. [1], ZEN M. [1], SALMASO L. [2], BARBIELLINI AMIDEI C. [3], FEDELI U. [3], BELLIO S. [2], GIOLLO A. [1], SAIA M. [2], DORIA A. [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; [2]U.O.C. Governo clinico-assistenziale, Azienda Zero, Regione Veneto, Padova; [3]U.O.C. Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Regione Veneto, Padova

Scopo del lavoro. È controverso se la mortalità sia tuttora aumentata nei pazienti con artrite reumatoide (AR) rispetto alla popolazione generale. L'obiettivo è valutare i tassi di mortalità (TM), i tassi di mortalità standardizzati (TMS) e le cause di morte nell'AR in uno studio di popolazione.

Metodi. Sono stati analizzati i database sanitari-amministrativi della Regione Veneto: il registro di popolazione è stato collegato con quelli delle esenzioni dal ticket sanitario, delle dimissioni ospedaliere e delle cause di morte, dal gennaio 2012 al dicembre 2020. La diagnosi di AR è stata definita dall'esistenza di esenzione dal ticket sanitario per AR o una diagnosi di dimissione ospedaliera. Abbiamo analizzato la mortalità per ogni causa ed i TM per 1.000 persone sono stati stratificati per anno, sesso e fascia d'età. I TSM sono stati ricavati confrontando i TM della popolazione generale. Le cause di morte sono state codificate utilizzando il sistema ICD-10 e suddivise in: AR, infezioni, malattie cardiovascolari (CVD), cancro, diabete o altre.

Risultati. Tra il 2012 e il 2020, si sono verificati 7.435 decessi su 37.996 casi prevalenti di AR, con un TM medio annuo standardizzato di 32,2 (95% CI 31,5; 33,0) per 1.000 persone. L'età mediana (IQR) al decesso era di 83 anni (77-88), più bassa nei maschi (81, 75-86) rispetto alle femmine (84,

Anno	Pazienti al 1 Gen			Decessi 1 Gen - 31 Dic			Tassi di mortalità x 1000 residenti con AR			Tassi standardizzati di mortalità x 1000 residenti (95% CI)		
	TOT	M	F	TOT	M	F	TOT	M	F	TOT	M	F
2012	23402	5811	17591	705	199	506	30,1	34,2	28,8	34,3 (31,8; 36,9)	46,8 (39,9; 53,8)	30,7 (28,0; 33,4)
2013	24035	5983	18052	721	201	520	30,0	33,6	28,8	32,7 (30,3; 35,1)	43,5 (37,2; 49,9)	29,4 (26,8; 31,9)
2014	24715	6194	18521	713	199	514	28,8	32,1	27,8	30,8 (28,5; 33,1)	39,0 (33,4; 44,6)	27,9 (25,5; 30,3)
2015	25557	6436	19121	814	209	605	31,9	32,5	31,6	33,1 (30,8; 35,3)	39,8 (34,2; 45,4)	31,1 (28,7; 33,6)
2016	26173	6656	19517	797	216	581	30,5	32,5	29,8	30,9 (28,8; 33,1)	37,6 (32,4; 42,7)	28,6 (26,3; 30,9)
2017	26928	6924	20004	883	248	635	32,8	35,8	31,7	32,8 (30,6; 35,0)	41,9 (36,5; 47,2)	30,2 (27,8; 32,5)
2018	27582	7095	20487	887	261	626	32,2	36,8	30,6	31,5 (29,4; 33,6)	41,9 (36,7; 47,1)	28,6 (26,3; 30,8)
2019	28239	7296	20943	888	242	646	31,4	33,2	30,8	30,4 (28,4; 32,4)	37,3 (32,5; 42,1)	28,3 (26,1; 30,5)
2020	28740	7446	21294	1027	304	723	35,7	40,8	34,0	33,7 (31,6; 35,8)	45,0 (39,8; 50,1)	30,5 (28,2; 32,7)
2012-2020	**235371**	**59841**	**175530**	**7435**	**2079**	**5356**	**31,6**	**34,7**	**30,5**	**32,2 (31,5; 33,0)**	**41,3 (39,5; 43,2)**	**29,5 (28,7; 30,3)**

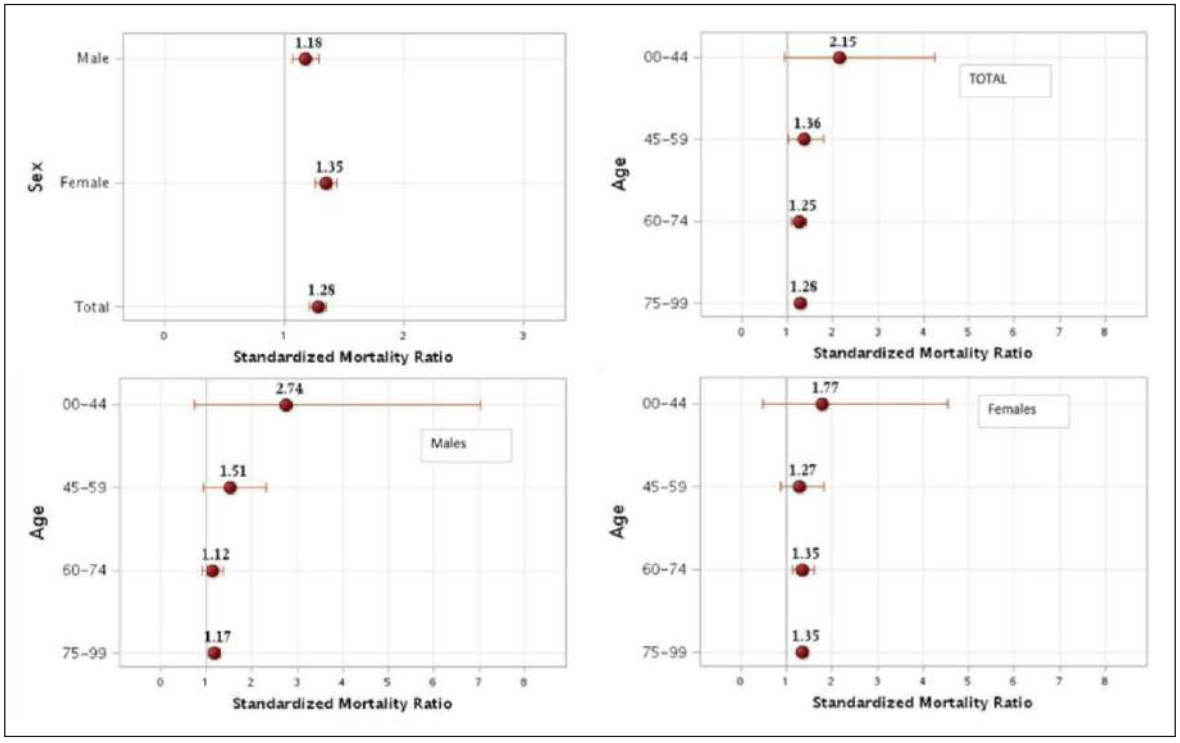


Figura 1

78-89). Il TM era più alto nei maschi che nelle femmine (41,3, 95% 39,05-43,2 vs. 29,5, 95% CI 28,7-30,3 per 1.000 persone) in ogni fascia di età (Tabella I). Le cause di morte sono state CVD 2.735 (37,1%), cancro 1.519 (20,6%), infezioni 827 (11,2%), AR 352 (4,8%), diabete 208 (2,8%), traumi, avvelenamenti o complicazioni post-chirurgiche/procedurali 197 (2,7%) e altre 1.532 (20,6%). Su 12.875 casi incidenti di AR, si sono verificati 1.288 decessi, con un TM di 21,3 per 1.000 persone (95% CI 20,2-22,5). La distribuzione delle cause di morte nei casi incidenti era paragonabile a quella dei casi prevalenti.

Il TMS complessivo è pari a 1,28 (95% CI 1,21-1,35), più elevato nei pazienti giovani (<45 anni: 2,15, 95% CI 0,93-4,24) (Figura 1). La sopravvivenza a 8 anni è stata significativamente influenzata dall'età alla diagnosi: 98,8% (95% CI 98,1%-99,2%) nei pazienti di età <50 anni, 95,8% (94,5%-96,8%) nei pazienti di 50-59 anni, 94,2% (92,2%-95,7%) nei pazienti di 60-64 anni, 84,1% (81,7%-86,2%) nei pazienti di 65-75 anni e 48,4% (45%-51,6%) nei pazienti di età >75 anni.

Conclusioni. Il TMS è leggermente aumentato nei pazienti con AR, soprattutto nei più giovani, dove la mortalità appare aumentata di 2 volte rispetto alla popolazione generale di pari età. CVD e cancro costituiscono le principali cause di morte, mentre le complicanze infettive legate alla terapia rappresentano una bassa proporzione di decessi. I maschi hanno una prognosi peggiore rispetto alle femmine per sopravvivenza.

JAK INIBIZIONE E MODULAZIONE DEL DOLORE: UPADACITINIB REGOLA L'ESPRESSIONE DI BDNF E IL-1BETA NELLE CELLULE MICROGLIALI

CORBERI E. [1], VOMERO M. [1], BERARDICURTI O. [2], CURRADO D. [1], MARINO A. [1], BEARZI P. [1], NAVARINI L. [2], GIACOMELLI R. [2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, Roma;
[2]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

Scopo. Il dolore è uno dei più importanti sintomi riferiti dai pazienti con Artrite Reumatoide (AR) e, in un numero significativo degli stessi, nonostante il buon controllo della componente infiammatoria articolare, permane un dolore residuo.
Durante stati di infiammazione cronica, le cellule microgliali, esprimenti il marcatore TMEM119, sono in grado di assumere un fenotipo attivato caratterizzato dalla produzione di citochine pro-infiammatorie e mediatori dolorifici. Tali molecole, sono in grado di instaurare un processo di neuroinfiammazione e la conseguente persistenza del dolore. Fra i mediatori maggiormente implicati in questo processo, troviamo l'IL-1 beta e il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), facente parte della famiglia delle neurotrofine, la cui secrezione è in parte mediata da IL-6.
I JAK inibitori hanno dimostrato avere un'azione

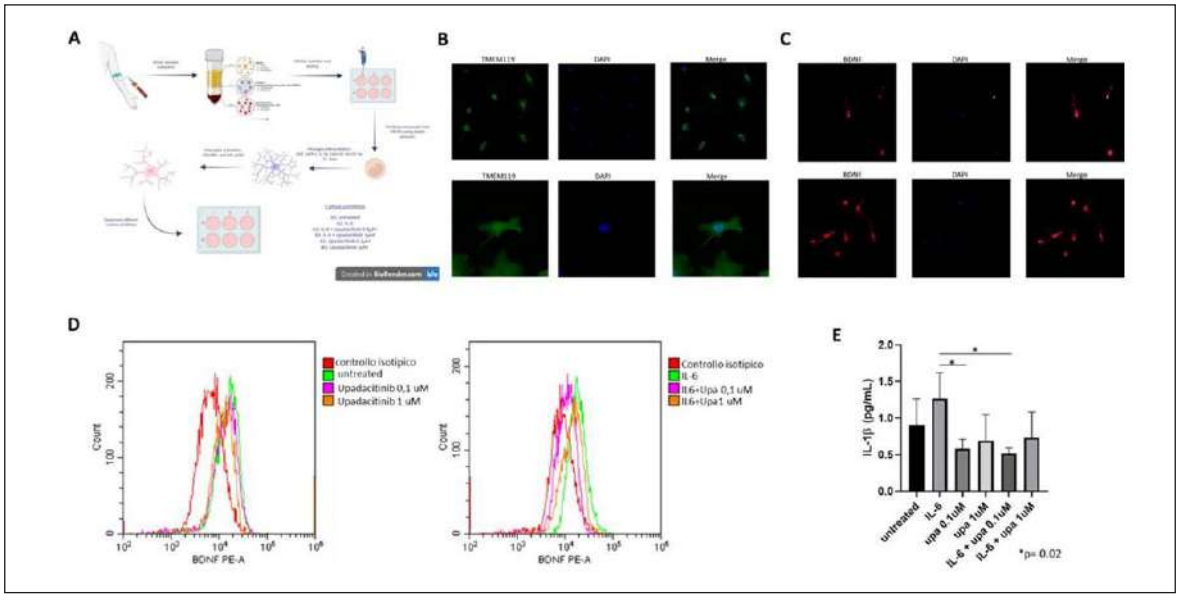


Figura 1 - **A)** Differenziamento delle cellule microgliali a partire da monociti isolati da sangue periferico di donatori sani mediante trattamento con MCSF, GM-CSF, IL-34, MCPl, NGF per 14 giorni; attivazione mediante LPS (48h) e INF-gamma (2h); trattamento con IL-6 e Upadacitinib in differenti **B)** Espressione di TMEM119 e BDNF nelle cellule microgliali nelle condizioni basali. **C)** e **D)** Diminuzione dei livelli di BDNF dopo trattamento con Upadacitinib 0.1 uM da solo o in combinazione con IL-6 nelle cellule microgliali **E)** Riduzione dei livelli di IL-lbeta nel surnatante delle colture microgliali dopo trattamento con Upadacitinib 0.1uM da solo o in combinazione con IL-6 rispetto alla condizione controllo.

rapida ed efficace sul dolore. Fra questi, Upadacitinib, inibitore della JAK-1, ha mostrato determinare un rapido miglioramento del dolore, sebbene i meccanismi in questo implicati non siano ancora stati elucidati.
Questo studio si propone di indagare gli effetti del trattamento con Upadacitinib sulla produzione del BDNF e delle molecole infiammatorie da parte delle cellule microgliali nel contesto del dolore.
Materiali e metodi. Le cellule gliali sono state differenziate a partire dai monociti isolati da sangue periferico di donatori sani mediante trattamento con MCSF, GM-CSF, IL-34, MCP1, NGF come mostrato in Figura 1A. Upadacitinib, dissolto in DMSO e diluito nel terreno di coltura, è stato aggiunto alle colture microgliali alla concentrazione di 0.1 uM e 1 uM per 48 ore. L'espressione di TMEM e BDNF nelle cellule microgliali è stata valutata mediante immunofluorescenza. I livelli di IL-1beta nel surnatante delle colture microgliali sono stati analizzati mediante tecnica ELISA. I livelli di espressione del BDNF sono stati esaminati mediante analisi citofluorimetrica.
Risultati. IL marcatore microgliale TMEM119 risulta essere marcatamente espresso nelle colture cellulari nelle diverse condizioni visibili nella figura 1A. Le immagini in immunofluorescenza (Figura 1B) mostrano l'espressione del BDNF nelle gliali differenziate al basale.
Il trattamento con Upadacitinib alla concentrazione di 0.1 uM da solo e in combinazione con il IL-6, ha determinato una diminuzione dei livelli di BDNF nelle cellule microgliali (Figura 1C e D, $p<0.05$).
La produzione di IL-1beta risulta diminuita nel surnatante delle cellule microgliali trattate con Upadacitinib (0.1 uM e IL-6 + Upadacitinib 0.1 uM) rispetto ai livelli analizzati in condizioni basali (Figura 1E).
Conclusioni. I nostri risultati preliminari dimostrano un possibile ruolo di Upadacitinib nei meccanismi associati alla regolazione del dolore nel contesto del cross-talk neuro-immunitario.

CONVERGENT VALIDITY OF THE NEW BOOLEAN 2.0 DEFINITION OF REMISSION IN REAL-LIFE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

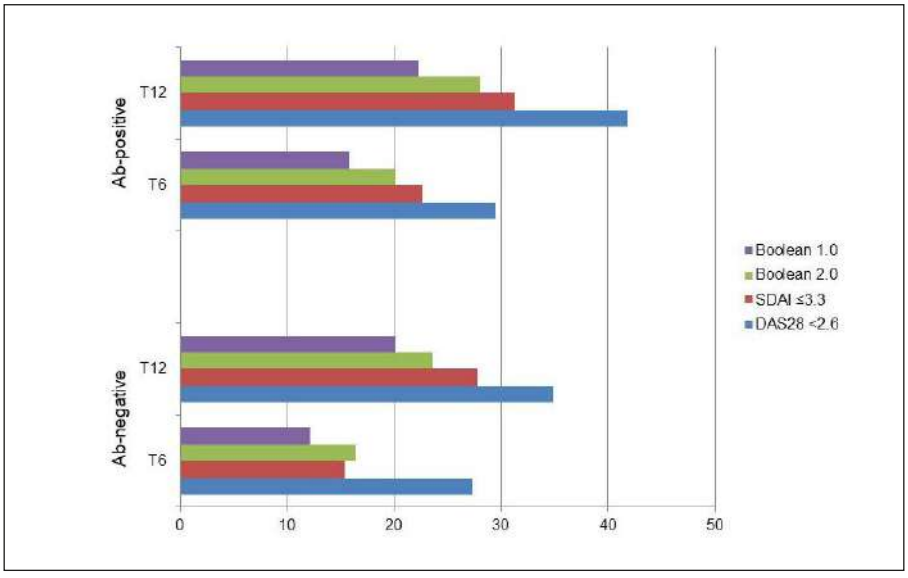
DE STEFANO L., BIANCHESSI L.M., BOZZALLA CASSIONE E., PELIZZA J., GUERINI M., MONTECUCCO C., BUGATTI S.

Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. In patients with rheumatoid arthritis (RA), the different definitions of remission are all surrounded by concerns about the use and interpretation of their core domains. In particular, remission based on the DAS28 may tolerate a significant number of residual swollen joints. However, more stringent defintions may be difficult to achieve predominantly because of the patient global assessment (PGA). In 2022, a revision of the Boolean remission criteria with a threshold of the PGA of <=2 has been endorsed on the basis of its better concordance with other index-based criteria. However, such new definition was derived from randomised clinical trials, and its convergent validity in real-life cohorts remains to be demonstrated.

Methods. Data were retrieved from a large prospective monocentric cohort of patients with early RA, all started on csDMARDs upon diagnosis (methotrexate in nearly 90%), and treated to achieve a target of low disease activity on the basis of the DAS28. The frequency of disease remission according to different definitions (SDAI, Boolean 1.0 and Boolean 2.0) was analysed after 6 and 12 months. Patients escalated to second-line treatments were not included. Agreement between different definitions was calculated using McNemar's test kappa statistics. Data were analysed in the total cohort and after stratification for the autoantibody status.

Results. The study population included 817 early RA patients, with mean (SD) disease duration of 5.7 (5) months. Fourty-four percent of the patients were positive for RF, ACPA, or both. As shown in Figure 1, the frequency of remission, by any definition, increased from T6 to T12, without major dif-



ferences between autoantibody - positive and negative - patients. However, using Boolean 2.0 yelded to increased remission rates particularly in autoantibody-positive patients (+26% vs +15.4% at T12). Increasing the PGA cut-off to 2 in autoantibody-positive patients led to better concordance between Boolean and SDAI-defined criteria for remission (k from 0.77 to 0.85), however at the expenses of significantly higher levels of C-reactive protein (0.43 vs 0.21, p=0.04 at T6; 0.35 vs 0.18, p=0.03 at T12). In contrast, in autoantibody-negative patients, concordance rates did not significantly vary (k from 0.76 to 0.79). The mean (SD) PGA score in autoantibody-negative patients in SDAI but not Boolean remission was indeed 29.1 (19.8) mm, significantly higher compared to that of autoantibody-positive patients (18.9 [2.02], p=0.04).

Conclusions. In patients with early RA, the newly proposed Boolean 2.0 definition of remission improves the agreement with index-based SDAI remission only in autoantibody-positive patients. The significance of the PGA in autoantibody-negative RA and its best predictive thresholds remain to be established.

GLUCOCORTICOID-SPARING POTENTIAL OF JANUS KINASES INHIBITORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A COHORT STUDY

SALVATO M., ARRU F., ZEN M., FRIZZERA F., BOTSIOS K., CALLIGARO A., RAMONDA R., GIOLLO A., DORIA A.

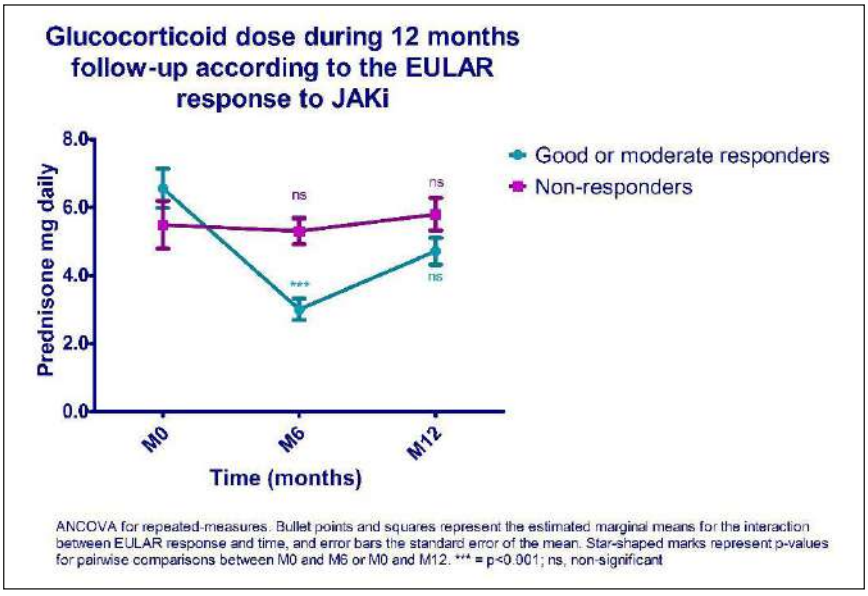
Università di Padova

Aim of the study. Glucocorticoids are still widely prescribed in combination with bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis, despite current treatment guidelines recommending against long-term GC use. Whether glucocorticoids (GC) may affect the efficacy and safety of Janus kinases inhibitors (JAKi) is unknown.

Methods. We evaluated the use of GC in a cohort of patients with rheumatoid arthritis (RA) who started treatment with JAKi between 03/2018 and 10/2021. The primary outcome was the EULAR response (moderate/good) after 6 months; secondary outcomes were EULAR response at 12 months and drug discontinuation. Patients who discontinued JAKi were imputed as non-responders for efficacy outcomes. We expressed the associations between outcomes and covariates as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results. We included 149 patients (mean age 59 years, RA duration 16 years; females 89%) treated with JAKi (tofacitinib 34%, baricitinib 43%, upadacitinib 16%, filgotinib 7%). 66% of patients took GC (mean 4.5 mg/d), decreasing to 48% after 6 months. GC dose was transiently reduced in responders (56%) at 6 months (-1.8 mg/d, p<0.001; Figure), but it was neither associated with response nor drug retention at 12 months; 6% of patients restarted GC between 6 and 12 months. In multiple logistic regression, GC use had no association with the response at 6 months, which was significantly related to the male sex (OR 2.9;1.6-5.3), no extraarticular disease (OR 2.6;1.7-4.0) and no rheumatoid factor (OR 1.7;1.2-2.4). 20% of patients discontinued JAKi within 6 months (59% adverse events, 41% inefficacy), and 26% within 12 months (31% adverse events, 69% inefficacy), regardless of GC use.

Conclusions. JAKi allowed a slight decrease in GC use. The efficacy and safety of JAKi were independent of GC use.



COMUNICAZIONI ORALI:
DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA / L'INFLUENZA DEL GENERE NELLE CURE DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

Moderatori: M. Di Franco (Roma), *D. Marotto* (Olbia)

PHARMAKON OR THE ART THAT HEALS: TRANS-DISCIPLINARY ARTISTIC - TRANSFORMATIVE WORKSHOPS FOR FIBROMYALGIA SYNDROME

V. Giorgi[2], M. Sapio[1], P. Sarzi-Puttini[2]
[1]Palermo, [2]Milano

ASSOCIAZIONE TRA BODY MASS INDEX E FIBROMIALGIA

L. Riccio, A. Ruggiero, V. Marino, F. Riccio, F. Ciccia, R. Tirri
Napoli

REPRODUCTIVE HEALTH ISSUES IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES: DIFFERENCES BETWEEN MEN AND WOMEN

E. Giacobbe, M.C. Gerardi, C. Gagliardi, S. Benedetti, G. Di Raimondo, M. Barichello, A. Ascione, N. Ughi, A. Adinolfi, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, D.A. Filippini, M. Longhi, B. Palermo, M. Schettino, G. Segatto, E. Verduci, O.M. Epis
Milano

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEGLI INDICI COMPOSITI DI REMISSIONE O BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: STUDIO TRASVERSALE MULTICENTRICO

F.M. Perrotta[1], S. Scriffigna[1], P. Triggianese[2], M. Fatica[2], M.S. Chimenti[2], E. Lubrano[1]
[1]Campobasso, [2]Roma

PHARMAKON OR THE ART THAT HEALS: TRANS-DISCIPLINARY ARTISTIC- TRANSFORMATIVE WORKSHOPS FOR FIBROMYALGIA SYNDROME

GIORGI V. [2], SAPIO M. [1], SARZI-PUTTINI P. [2]

[1]Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli, Palermo; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milano

Background. Fibromyalgia syndrome (FMS) is a widespread chronic pain syndrome with many associated symptoms. It is frequently related to a traumatic event, strong and of short duration, or slight but protracted over time. A multidisciplinary therapeutic approach is recommended by international guidelines. The transformative experience (TE) helps create novel responses to the same initial thoughts and actions, thereby breaking the maladaptive emotional/behavioral loop elicited by chronic stress and trauma. In this study, TE was specifically elicited through transformative art (TA), an intrinsically transdisciplinary tool, in different ways in the three arms of the study.
Objectives. Validation of the efficacy (in terms of quality of life and sleep, self-esteem, self-efficacy) of transdisciplinary artistic-transformative pathways in patients with FMS.
Methods. Prospective observational study lasting 8 months (February-October, 2021), in which the effectiveness of three different TA workshops in patients with FMS was evaluated: in group 1 participants were encouraged to review their autobiography and illness in a humorous sense; in group 2 participants were guided to express their own realities of chronically ill patients in poetry; group 3 was based on the guided narration of works of art according to visual thinking strategies integrated with the principles of narrative medicine. Patients were divided into the three laboratories according to their preference. Tests were administered at baseline and post-workshop. The activities took place entirely online.
Results. 109 FM patients completed the study. No differences were found among the three groups at baseline in terms of clinimetric variables. Data analysis made by a Wlicoxon non-parametric test (WNPT) of the three groups in conjunction showed a statistically significant improvement of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ($p<0.05$), Response to Stressful Experiences Scale (RSES) ($p<0.05$), World Health Organization - Five Well-Being Index (WHO-5) ($p<0.001$) and Global Health scale (GH) ($p<0.05$). No significant difference was found for The Mindful Attention Awareness Scale (MAAS) ($p=0.2663$). A WPNT was performed to compare baseline and final results of the three groups separately. The best performance was seen in Group 1, since patients ameliorated in almost all parameters: PSQI ($p<0.05$), GH ($p<0.05$), SAP dimension 1 ($p<0.05$), 2 ($p<0.05$) and 4 ($p<0.05$), WHO-5 ($p=0.0013$). MAAS ($p=0.895$), RSES ($p=0.0673$) and SAP dimension 3 ($p=0.0573$) resulted nonsignificant, although very close to significance. Sleep ($p<0.05$) and the 3rd dimension of SAP ($p<0.05$) improved in patients of Group 2; whilst self-esteem ($p<0.05$) and WHO-5 ($p<0.05$) did in Group 3.
Conclusion. Our research shows that art, experienced as TA, leads to significant improvements of the psychophysical condition of FMS patients. TA can be seen as a crucial mediator for overcoming the trauma/stressors, probably through the generation of "pivotal mental states" (PIMS), defined as a "hyper-plastic state aiding rapid and deep learning that can mediate psychological transformation".

ASSOCIAZIONE TRA BODY MASS INDEX E FIBROMIALGIA

RICCIO L., RUGGIERO A., MARINO V., RICCIO F., CICCIA F., TIRRI R.

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato valutare le relazioni esistenti tra le categorie di body mass index (BMI) e i sintomi correlati alla fibromialgia (FM), indagando stanchezza, dolore neuropatico, depressione e disturbi del sonno.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato una coorte di 419 pazienti (M 15/ F 404, età mediana 56), con diagnosi di FM secondo i criteri ACR 2016. Tutti i pazienti sono stati stratificati in tre categorie di BMI: normopeso (18,5-24,9), sovrappeso (25,0-29,9) e obesità (>30,0). Abbiamo valutato i sintomi della FM attraverso il FACIT-F per la stanchezza, il PDQ per il dolore neuropatico, il PHQ-9 per la depressione e il PSQI per i disturbi del sonno.

È stato utilizzato il software Prism GraphPad; il livello di significatività è stato fissato a $p<0,05$.

Risultati. La popolazione totale di pazienti (n=419) (Tabella I) aveva un BMI medio di 26,64 (SD 5,768); tutti i pazienti hanno mostrato stanchezza (100%) con un punteggio medio FACIT-F 23,01 (SD 10,15); il dolore neuropatico (PDQ>20) in 301 pazienti (71,83%) con un punteggio medio PDQ 22,95 (SD 8,935); 52 pazienti (12,41%) non presentavano depressione (PHQ-9 <4), 68 pazienti (16,23%) mostravano una lieve depressione (PHQ-9 10-14), 121 pazienti (28,88%) una moderata depressione (PHQ-9 15-19) e 140 pazienti (33,41%) una depressione grave (PHQ-9 >20) con un punteggio medio PHQ-9 15,53 (SD 7,704); i disturbi del sonno in 360 pazienti (85,91%) con un punteggio PSQI medio di 11,28 (SD 6,117). 155 (37%) pazienti normopeso (Tabella II) (media BMI 22,13) (SD 1.672) avevano un punteggio medio FACIT-F 20,14 (SD 10,52), un punteggio medio PDQ 17,93 (SD 9.740), un punteggio medio PHQ-9 11,62 (SD 8.266) e punteggio PSQI medio 8 (SD 6.330); 161 pazienti in sovrappeso (38,4%) (media BMI 27,15) (SD 1.400) avevano un punteggio medio FACIT-F 22,64 (SD 9.983), un punteggio medio PDQ 24,33 (SD 7.831), un punteggio medio PHQ -9 15,54 (SD 6,809) e punteggio PSQI medio 11,57 (SD 4,978); 103 pazienti obesi (24,6%) (media BMI 34,80) (DS 5.320) avevano un punteggio medio FACIT-F 27,96 (SD 7.808), un punteggio medio PDQ 28,34 (SD 4.136), un punteggio medio PHQ -9 21,43 (SD 2,953) e punteggio medio PSQI 15,76 (SD 4,150). Per ciascun sintomo i risultati sono stati statisticamente significativi (p value <0,0001) tra i pazienti obesi e quelli normopeso e sovrappeso, ma non statisticamente significativi (p value >0,05) tra i pazienti normopeso e quelli sovrappeso.

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che l'obesità è un fattore di rischio per la severità della fibromialgia. I pazienti obesi avevano punteggi FACIT-F, PDQ, PHQ-9, PSQI più alti rispetto a quelli normopeso. Pertanto uno schema terapeutico per la fibromialgia dovrebbe includere sin dall'inizio strategie di riduzione del peso corporeo soprattutto nei pazienti obesi.

Tabella I - Punteggi medi degli items analizzati nella popolazione totale.

POPOLAZIONE TOTALE	BMI	FACIT-F	PDQ	PHQ-9	PSQI
419 (M 15/F 404)	26.64	23.01	22.95	15.53	11.28
ETA' MEDIANA 56	SD 5.768	SD 10.15	SD 8.935	SD 7.704	SD 6.117

Tabella II - Punteggi medi degli items analizzati nelle categorie di BMI.

CATEGORIE DI BMI	N° PZ	BMI	FACIT-F	PDQ	PHQ-9	PSQI
NORMOPESO	155	22.13	20.14	17.93	11.62	8
18.5-24.9		SD 1.672	SD 10.52	SD 9.740	SD 8.266	SD 6.330
SOVRAPPESO	161	27.15	22.64	24.33	15.54	11.57
25.0-29.9		SD 1.400	SD 9.983	SD 7.831	SD 6.809	SD 4.978
OBESITA'	103	34.80	27.96	28.34	21.43	15.76
> 30.0		SD 5.320	SD 7.808	SD 4.136	SD 2.953	SD 4.150

REPRODUCTIVE HEALTH ISSUES IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES: DIFFERENCES BETWEEN MEN AND WOMEN

GIACOBBE E. [1], GERARDI M.C. [1], GAGLIARDI C. [1], BENEDETTI S. [2], DI RAIMONDO G. [2], BARICHELLO M. [3], ASCIONE A. [4], UGHI N. [1], ADINOLFI A. [1], BELLOLI L. [1], CASU C. [1], DI CICCO M. [1], FILIPPINI D.A. [1], LONGHI M. [1], PALERMO B. [1], SCHETTINO M. [1], SEGATTO G. [1], VERDUCI E. [1], EPIS O.M. [1]

[1]S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ostetricia e Ginecologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]S.S.D. Psicologia clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]S.C. Urologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Purpose. To describe needs and concerns about reproductive health in patients with immune-mediated diseases, analyzing differences between men and women. Secondarily, to investigate whether these aspects are addressed by physicians (rheumatologists, gynecologists, andrologists, general practitioners or other specialists).

Methods. From January 2023, in the framework of an observational study, a survey about reproductive health (sexuality, contraception, fertility, pregnancy and lactation, transmissibility of disease to children) in relation to the rheumatic disease has been administered to patients with immune-mediated diseases aged between 18 and 50 years, attending a Reproductive Health Counselling Clinic. A question aimes to investigate their need for information about one or more aspects of reproductive health as part of a counselling carried out by dedicated rheumatologists (Figure 1). In this study differences between men and women are analysed.

Results. From January to May 2023, 201 patients (117 females, 84 males) completed the survey. The demographic and clinical characteristics of the population are shown in Table I. 25.9% of patients think their rheumatological disease influences their sexuality. Contraceptives are used by 31(26.5%) of women, while 16 men (19.1%) that have a female partner that uses any form of birth control. 62.2% of patients affirm not to use condoms. In both cases there was no statistical difference between the two sexes. 36 patients (17.9%) believe their fertility to be influenced by their rheumatic disease (women more than men, $p<0.05$), whereas 46 (22.9%) think it's influenced by drugs with no difference between

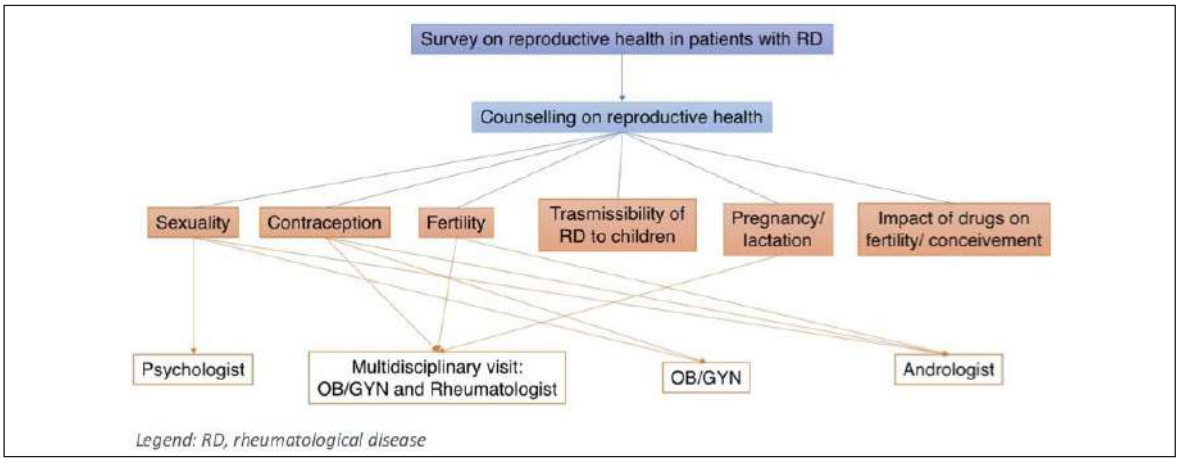


Figure 1 - Flowchart of the reproductive health counselling.

Table I - Demographic and clinical differences between men and women.

	Female (n 117)	Male (n 84)
Age, *years*, mean [min, max]	41.5 [20, 50]	40.9 [21, 50]
Ethnicity, n (%)		
African	5 (4.3)	4 (4.8)
Asian	1 (0.9)	0 (0.0)
Centre/south American	15 (12.8)	5 (6.0)
European	91 (77.7)	73 (86.9)
North American	1 (0.9)	0 (0.0)
Missing data	4 (3.4)	2 (2.3)
Diagnosis, n (%)		
RA	48 (41.0)	18 (21.4)
JIA	0 (0.0)	1 (1.2)
PsA	14 (12.0)	21 (25.0)
SpA	15 (12.8)	30 (35.7)
AOSD	1 (0.9)	0 (0.0)
SLE	15 (12.8)	1 (1.2)
UCTD	4 (3.4)	0 (0.0)
SS	4 (3.4)	0 (0.0)
Vasc	10 (8.5)	7 (8.3)
Other	5 (4.3)	5 (6.0)
Missing data	1 (0.9)	1 (1.2)
Disease duration, years, median [IQR]	9.7 [4;14]	7.0 [3,5;12,5]
Treatment, n (%)		
HCQ	26 (22.2)	4 (4.8)
GC	29 (24.8)	9 (10.7)
MTX	20 (17.1)	10 (11.9)
MMF	4 (3.4)	2 (2.4)
THAL	1 (0.9)	0 (0.0)
COL	1 (0.9)	0 (0.0)
CsA	0 (0.0)	1 (1.2)
AZA	1 (0.9)	0 (0.0)
ETA	9 (7.7)	3 (3.6)
ABA	4 (3.4)	1 (1.2)
ADA	11 (9.4)	31 (36.9)
CTZ	12 (10.3)	2 (2.4)
GOL	2 (1.7)	4 (4.8)
INF	3 (2.6)	6 (7.1)
SEK	2 (1.7)	7 (8.3)
RTX	3 (2.6)	4 (4.8)
TOFA	2 (1.7)	0 (0.0)
UPA	4 (3.4)	0 (0.0)
FILGO	3 (2.6)	1 (1.2)
BELI	4 (3.4)	0 (0.0)
TOCI	1 (0.9)	3 (3.6)
SARI	2 (1.7)	0 (0.0)
Missing data	16 (13.7)	11 (9.4)

Legend: ABA, abatacept; ADA, adalimumab; AOSD, adult-onset Still disease; AZA, azathioprine; BELI, belimumab; COL, colchicine; CTZ, certolizumab; CsA, ciclosporin; ETA, etnercept; FILGO, filgotinib; GC, glucorticoid; GOL, golimumab; HCQ, hydroxycloroquine; INF, infliximab; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MTX, methotrexate; MMF, mycofenolate mofetil; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RTX, rituximab; SARI, sarilumab; SEK, sekukinumab; SLE, systemic lupus erythematosus; SpA, spondyloarthritis; SS, Sjögren syndrome; THAL, thalidomide; TOCI, tocilizumab; TOFA, tofacitinib; UCTD, undifferentiated connective tissue disease; UPA, upadacitinib; Vasc, vasculitis.

the two sexes. Patients' concern about transmissibility (126, 62.7%), influence of the rheumatic disease (34.3%) and ongoing medications (37.8%) on reproductive health doesn't show any statistical differences between men and women (Figure 2).
77 patients (38.3%) had never explored these aspects with any physician: contraception was addressed by 31 patients (15.4%), while aspects concerning drugs, fertility and transmissibility to children were discussed in 51 (25.4%), 34 (20.1%) and 48 (23.9%) cases respectively, with women exploring these aspects more frequently than men ($p<0.05$). Only 29 (24.8%) women explored aspects of pregnancy and lactation in relation to their rheumatological disease with a physician.
92 patients addressed these problems with a rheumatologist, 14 with their general practitioner, 21 women with a gynecologist and 4 men with a urologist. 58.2% of patients (117) still feel the need to get an insight of these aspects. 63 patients (31.3%) asked to receive counselling on reproductive health: 28 (33,3%) men, 35 (29,9%) women.
Conclusion. Although in the rheumatological field there is a growing attention to reproductive health, there is still a lot of ground to cover in order to address the patients with a comprehensive approach and sexuality, contraception, fertility and transmissibility of the disease both in women and men may be unmet needs among patients with immune-mediated diseases to be managed in dedicated counselling settings.

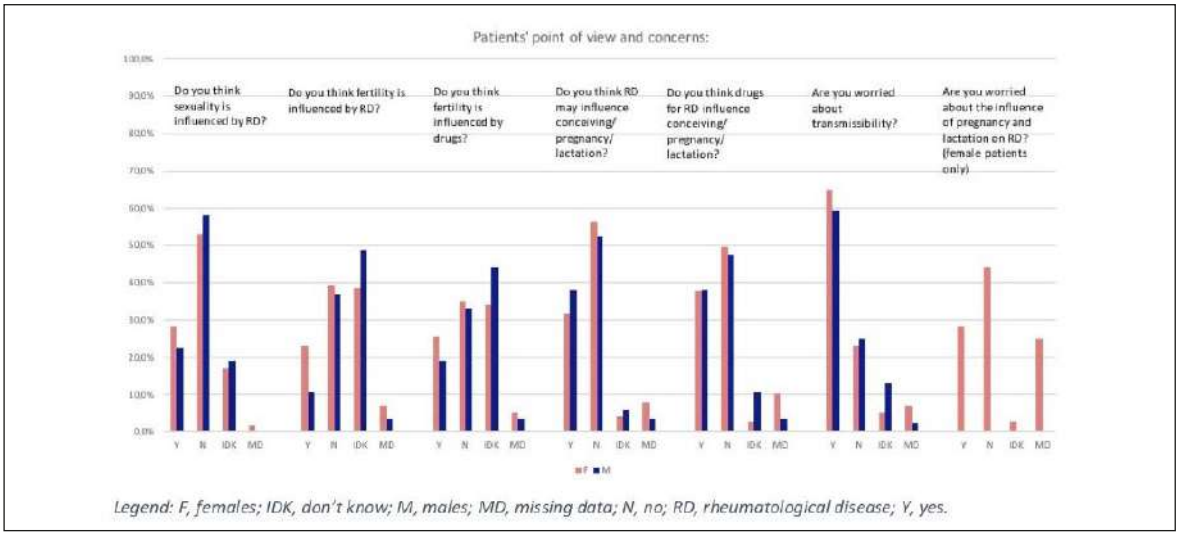


Figure 2 - Patients' point of view on sexuality, fertility, influence of RD on pregnancy, lactation or conceiving, influences of drugs used for rheumatological disease on conceiving, transmissibility, influence of pregnancy and lactation on RD: differences between men and women.

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEGLI INDICI COMPOSITI DI REMISSIONE O BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: STUDIO TRASVERSALE MULTICENTRICO

PERROTTA F.M. [1], SCRIFFIGNANO S. [1], TRIGGIANESE P. [2], FATICA M. [2], CHIMENTI M.S. [2], LUBRANO E. [1]

[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso;
[2]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Recenti studi hanno dimostrato differenze negli indici di attività di malattia tra i due sessi nella Artrite Psoriasica (AP). Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la sensibilità, specificità, valore predittivo negativo, positivo e likelihood ratio degli indici compositi "minimal disease activity" (MDA), disease activity score for Psoriatic Arthritis (DAPSA) e Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) nei confronti della remissione clinica valutata reumatologo in una coorte multicentrica di pazienti affetti da AP divisi per sesso.

Materiali e metodi. In questa analisi trasversale di due coorti longitudinali, tutti i pazienti con AP consecutivamente afferenti alle nostre unità operative di Reumatologia sono stati considerati potenzialmente idonei per lo studio.

I criteri di inclusione comprendevano:

1) AP classificata con i criteri di ClASsification per i criteri dell'artrite psoriasica (CASPAR);
2) Età >18 anni;
3) Trattamento stabile con un csDMARD o DMARD biotecnologici per almeno 6 mesi.

In tutti i pazienti è stata effettuata una raccolta dei dati anamnestici e una visita clinica completa. È stato inoltre somministrato il questionario Psoriatic Arthritis impact of disease (PsAID).

Infine sono stati calcolati, per ogni paziente, gli indici di attività di malattia DAPSA (con valori di DAPSA <=4 considerati indice di remissione) e

Tabella I - Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, negativo e likelibood ratio di MDA, DAPSA≤4 e PsAID≤4 nei confronti della PhGA nei pazienti di sesso maschile e femminile affetti da AP.

Sesso maschile ♂					
	Sensibilità (IC 95%)	Specificità (IC 95%)	Valore predittivo positivo (IC 95%)	Valore predittivo negativo (IC 95%)	Likelihood ratio (IC 95%)
MDA	89.5 (75.2-97)	76.1 (65.6-84.8)	62.9 (48.7-75.7)	94.1 (85.6-98.3)	3.76
DAPSA≤4	33.3 (15.6-55.3)	84.2 (76-90.5)	32 (14.9-53.5)	85 (76.8-91.1)	2.12
PSAID≤4	100 (90-100)	25.5 (16.7-36.1)	36 (26-6-46.2)	100 (84.5-100)	1.34
Sesso femminile ♀					
	Sensibilità (IC 95%)	Specificità (IC 95%)	Valore predittivo positivo (IC 95%)	Valore predittivo negativo (IC 95%)	Likelihood ratio (IC 95%)
MDA	81.8 (59.7-94.8)	88.5 (79.8-94.3)	64.29 (44-81.3)	95 (87.8-98.6)	7.12
DAPSA≤4	45.4 (24.3-67.7)	100 (93-100)	100 (69-100)	80.9 (69-89.7)	-
PSAID≤4	100 (87.2-100)	42.8 (32.1-54.1)	36 (25.2-47.9)	100 (90.2-100)	1.75

MDA: minimal disease activity, DAPSA: disease activity score for Psoriatic Arthritis; PsAID: Psoriatic Arthritis impact of disease; PhGA: Physician global assessment of disease activity; AP: Artrite Psoriasica; IC: intervallo di confidenza

MDA. Valori di Physician global assessment (PhGA) ≤1 (NRS: 0-10 mm) sono stati considerati indici surrogati di remissione.

Risultati. Sono stati arruolati 272 pazienti affetti da AP (età media/DS: 56/12.2; maschi =141; femmine: 131). Una condizione di MDA e remissione (DAPSA) è stata riscontrata rispettivamente nel 44% e nel 16.3% dei soggetti di sesso maschile e nel 24.6% e 8.9% dei soggetti d sesso femminile. Valori di PhGA ≤1 erano presenti, rispettivamente, nel 26.7% dei maschi e nel 21.3% delle femmine. La tabella I mostra la sensibilità, specificità, valore predittivo negativo, positivo e likelihood ratio degli indici compositi nei confronti della remissione valutata dal reumatologo e del paziente divisi per sesso. In entrambi i sessi, la MDA possiede una buona sensibilità e specificità nei confronti della remissione valutata dal reumatologo, mentre DAPSA ≤4 e lo PsAID ≤4 possiedono, rispettivamente, ottimi valori di specificità e sensibilità in entrambi i sessi ma mancano, rispettivamente, di sensibilità e specificità. Da notare che la remissione definita dai valori DAPSA è risultata essere più sensibile è specifica nelle femmine (sens. 45.4%, spec. 100%) che nei maschi (sens. 33.3%, spec 84.2%).

Conclusioni. I risultati dello studio dimostrano la presenza di alcune differenze tra i diversi indici di outcome, le quali possono essere prese in considerazione nella gestione clinica dei pazienti di diverso sesso.

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR 2024 (III)

Moderatori: F. Perosa (Bari), *C.F. Selmi* (Rozzano - MI)

LONGITUDINAL CHARACTERIZATION OF DISEASE COMPLEXITY AND FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DEVELOPMENT OF AN ELECTRONIC HEALTH RECORDS ALGORITHM

S. Piunno, P. Cerasuolo, L. Lanzo, S.L. Bosello, A. Ortolan, C. Masciocchi, L. Antenucci, L. Lilli, L. Petricca, M.R. Gigante, V. Valentini, A. Cesario, S. Patarnello, M.A. D'Agostino
Roma

CONNETTING ANTI-b2 GLYCOPROTEIN I ANTIBODIES, NETOSIS AND ENDOTHELIAL CELLS ACTIVATION

S. Mancuso[1], C. Giacomassi[2], S. Truglia[1], C. Barbati[1], C. Alessandri[1], E. Corsiero[2], M. Caliste[2], M. Lewis[2], M. Bomabardieri[2], F. Conti[1]
[1]Roma, [2]London - UK

EFFECT OF PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITION BY APREMILAST ON THE TGFß1-INDUCED PROFIBROTIC ACTIVITY AND TRANSITION INTO MYOFIBROBLASTS OF CULTURED HUMAN LUNG EPITHELIAL CELLS

E. Gotelli[1], S. Soldano[1], P. Montagna[1], R. Campitiello[1], A. Sulli[1], V. Smith[2], M. Cutolo[1]
[1]Genova, [2]Ghent - BE

ACPA-POSITIVE AND NEGATIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS EXHIBIT DIFFERENT PATTERNS IN ATTAINING AND SUSTAINING BOOLEAN REMISSION: DATA FROM TWO LARGE EARLY ARTHRITIS COHORTS

B. D'Onofrio[1], L. De Stefano[1], E. Van Mulligen[2], T.W. Huizinga[1], C. Montecucco[1], A. Van Der Helm-Van Mil[2], S. Bugatti[1]
[1]Pavia, [2]Leiden - NL, [3]Rotterdam - NL

MIRNA IN MYOSITIS

F. Pettorossi[1], C. Franco[1], A. Giannella[1], E. Zanatta[1], M. Gasparotto[1], L. Iaccarino[1], L. Bertazza[1], A. Ghirardello[1], G. Ceolotto[1], M. Gatto[1,2], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Torino

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE "2022 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GIANT CELL ARTERITIS": DATA FROM THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY VASCULITIS STUDY GROUP

A. Tomelleri[1], C. Campochiaro[1], F. Muratore[2], S. Monti[3], C. Marvisi[2], A. Berti[4], R. Bortolotti[4], R. Padoan[5], F. Schiavon[5], C. Nannini[6], F. Cantini[6], A. Giollo[5,7], M. Rossini[7], E. Conticini[8], B. Frediani[8], F. Conti[9], R. Priori[9], M. Sebastiani[10], L. Quartuccio[11], S. Bettio[12], A. Hoxha[13], G. Emmi[14], P. Leccese[15], R. Caporali[1], L.M. Argolini[1], R. Foti[16], M. Colaci[16], C. Montecucco[3], L. Dagna[1], C. Salvarani[2]
[1]Milano, [2]Reggio Emilia, [3]Pavia, [4]Trento, [5]Padova, [6]Prato, [7]Verona, [8]Siena, [9]Roma, [10]Modena, [11]Udine, [12]Treviso, [13]Vicenza, [14]Firenze, [15]Potenza, [16]Catania

LONGITUDINAL CHARACTERIZATION OF DISEASE COMPLEXITY AND FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DEVELOPMENT OF AN ELECTRONIC HEALTH RECORDS ALGORITHM

PIUNNO S. [1], CERASUOLO P.G. [1], LANZO L. [1], BOSELLO S.L. [1], ORTOLAN A. [1], MASCIOCCHI C. [2], ANTENUCCI L. [2], LILLI L. [2], PETRICCA L. [1], GIGANTE M.R. [1], VALENTINI V. [2], CESARIO A. [2], PATARNELLO S. [2], D'AGOSTINO M.A. [1]

[1]Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[2]Real World Data Facility, Gemelli Generator, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Objectives. To develop a machine-learning methodology to identify SLE phenotypes and flare trajectories in a large longitudinal database.

Methods. An observational retrospective monocenter study was performed using the EHR of our Tertiary Care University Hospital. Adult SLE patients (pts), with at least one hospital contact between January 2012 and December 2020, were included. For each patient, clinical reports including demographics characteristics, symptoms and clinical history retrieved from text notes recorded during the hospitalization and the out-patient visits, reason for the admission into the hospital and in-hospital pathway, laboratory values, medication and laboratory prescriptions as well as therapy, were extracted from EHR (using the diagnostic codes (ICD9 710.0 and 695.4 to identify the pts).

A predefined combination of Natural Language Processing techniques (NLP) and abnormal laboratory parameters at each visit was used to identify:

1) presence of 8 different SLE clinical phenotypes;
2) disease complexity based (defined as low, medium, high complexity);
3) disease flares in each of the above clinical phenotypes.

Results. A total of 1000 SLE pts with at least one contact were identified in our EH; 477 presented at

Disease complexity modification during follow-up

Baseline \ *Longitudinal*	Low	Medium	High
Low	13 (5.1%)	12 (4.7%)	10 (3.9%)
Medium		45 (17.6%)	43 (16.9%)
High			132 (51.8%)

least one hospitalization and 255 pts presented at least one year of follow-up with a median of years of observation of 5.0 (3.0, 8.0). For 255 pts, the median number of outpatient clinic contacts was 14 (8-20) and of hospitalizations: 1 (0-2). The median number of clinical phenotypes identified at baseline was 4 (2.25-5), with 50.3% of pts having more than 3; and their distribution - in descending order - was: hematological (71.4%), muco-cutaneous (68.2%), articular (64.3%), renal (62.4%), vascular (34.9%), serositis (24.3%), systemic (16.5%), neurological (16.1%).

At baseline, SLE complexity was categorized as low, medium and high in 13.7%, 34.5% and 51.8% of cases respectively. During follow up the complexity of pts changed as reported in Figure, and 93% of pts had a flare. During longitudinal evaluation, 65.9% pts presented hematologic flare, 60% muco-cutaneous, 47.8% renal, 18.8% articular, 12.9% vascular, 7.8% systemic, 5.1% serositis and 3.9% neurological.

The median number of flares significantly increased with disease complexity [(3.5 (2.0-6.0), 4.0 (2.0-8.0), 6 (3.0-9.2) in pts with low, medium and high complexity respectively, $p<0.05$]. Moreover, the severity of flares for each clinical phenotypes also increased according to the patient's complexity ($p<0.05$). Overall, 279 therapy escalations were made over the follow up time, 62% due to disease flares, and 38% due to other situations (e.g. intolerance, contraindications).

Conclusions. Machine learning algorithms can help to describe SLE heterogeneity and to characterize clinical phenotypes and trajectories of pts. Next step will be the evaluation of the present procedure on external cohorts to develop a tool able to identify situations needing more intensive and personalized care.

CONNETTING ANTIB2GLYCOPROTEIN I ANTIBODIES, NETOSIS AND ENDOTHELIAL CELLS ACTIVATION

MANCUSO S. [1], GIACOMASSI C. [2], TRUGLIA S. [1], BARBATI C. [1], ALESSANDRI C. [1], CORSIERO E. [2], CALISTE M. [2], LEWIS M. [2], BOMBARDIERI M. [2], CONTI F. [1]

[1]Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Universi, Roma;
[2]Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, Queen Mary University of London, United Kingdom

Background. Although the involvement of NETosis in the pathogenesis of APS has been proposed, the exact role of anti-b2glycoprotein I antibodies (ab2GPIs) on NETosis is not fully known.
While the ability of ab2GPIs to trigger endothelial cells (EC) activation and release of TF is widely acknowledged, but the effects of NETs induced by ab2GPI on EC are yet to be determined.
Objective. The aims of this study are to evaluate the interplay between NETosis and ab2GPI antibodies, and to evaluate whether ab2GPI-induced NETs can activate EC.
Methods. HD neutrophils were stimulated either with polyclonal ab2GPI isolated from a serum pool of primary APS (25 ug/mL), with immunoglobulin isolated from HD (IgHD) (25 ug/mL) or PMA (100 mM). NETs were stained with anti-neutrophils elastase, SYBR green and DAPI. NET quantification was performed with NETQUANT, an automated approach. To evaluate the ability of ab2GPI to bind to NET, HD neutrophils were stimulated with PMA and stained with anti-neutrophil elastase, SYBR green and with ab2GPI and, as a control, with IgHD instead of ab2GPI. Colocalization of ab2GPI and NET signal was performed with Just Another Co-localization Plugin (JACoP). In order to evaluate the ability of ab2GPI to bind to NETs and prevent DNA degradation, incubation with DNase I was also performed.
To study the role of ab2GPI-induced NETs on EC activation, NETs were isolated following the induction of NETs formation in HD neutrophils stimulated with ab2GPI and PMA. Immortalized human vascular endothelial cells (EA.hy926) were tested for the expression of CD-54 (ICAM), CD-106 (VCAM) and CD-142 (tissue factor, TF) by flow cytometry after the stimulation with ab2GPI (200 ug/mL), PMA-induced NETs and ab2GPI-induced NETs.
Results. Stimulation of HD neutrophils with ab2GPI was able to induce a significantly higher number of NETs compared to stimulation with IgHD (77.6% vs 20%, p<0.0001). The prevalence of NETs in stimulated IgHD and unstimulated neutrophils was similar (20% vs 16%, p=ns). Two different shapes of NETs were identified in neutrophils stimulated with ab2GPI: “cloudy-like” and “spiky-like”. Unlike IgHD, ab2GPI binds to NETs (Figure 1), and the ab2GPI signal colocalized with the anti-neutrophil elastase signal at 93.6%. In addition, we showed that ab2GPI binding to NETs did not prevent NETs degradation by DNase.
Flow cytometry results reveled a statistically significant increase of Mean Fluorescence Intensity (MFI) of ICAM, VCAM and TF surface expression both in cells treated with Ab2GPI, PMA-in-

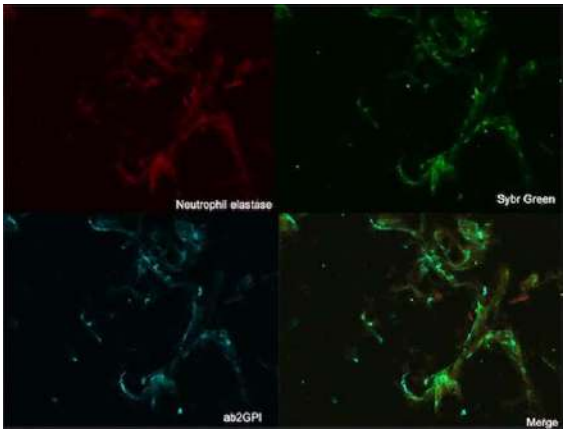


Figure 1 - Aβ2GPI antibodies bind to NETs.

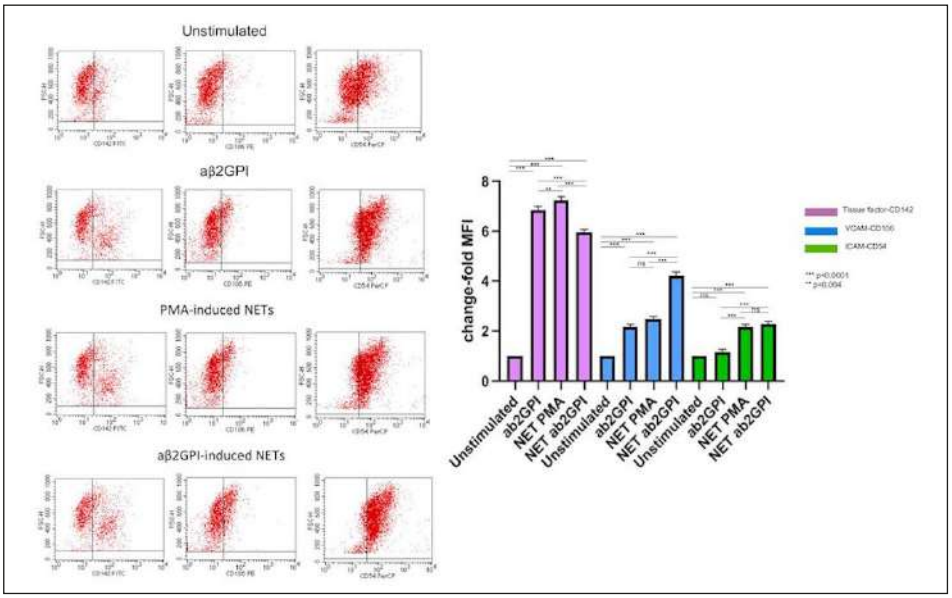


Figure 2
Expression of CD-54 (ICAM), CD-106 (VCAM) and CD-142 (tissue lactor, TF) on EA.hy926 surface after treatment with Aβ2GPI, PMA-induced NETs and Aβ2GPI-induced NETs.

duced NETs and ab2GPI-induced NETs (with p-values <0.0001 in all instances); except for ICAM in cells treated with ab2GPI (Figure 2).

Conclusions. The ab2GPI antibodies are able to induce NETosis, bind to NETs and activate EC. In addition, ab2GPI-induced NETs contribute to further activation of EC, thereby establishing a detrimental cycle in which ab2GPIs play a pivotal role.

EFFECT OF PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITION BY APREMILAST ON THE TGFß1-INDUCED PROFIBROTIC ACTIVITY AND TRANSITION INTO MYOFIBROBLASTS OF CULTURED HUMAN LUNG EPITHELIAL CELLS

GOTELLI E. [1], SOLDANO S. [1], MONTAGNA P. [1], CAMPITIELLO R. [1], SULLI A. [1], SMITH V. [2], CUTOLO M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology, Academic Division of Clinical Rheumatology - University of Genova;
[2]Department of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium

Aim of the study. The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a process in which epithelial cells (ECs) overexpress myofibroblast markers, primarily α-smooth muscle actin (αSMA) and acquire a spindle-shaped myofibroblast morphology and profibrotic activity through the overproduction of the extracellular matrix components, including type I collagen (COL1) and fibronectin (FN) (1). This transition contributes to the increased amount of myofibroblasts at the level of tissues promoting organ fibrosis in fibrotic diseases, including systemic sclerosis and pulmonary fibrosis.
The activation of phosphodiesterase (PDE) 4/cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signalling pathway promotes EMT process (2).
Among the molecules involve in fibrosis, transforming growth factor-β1 (TGFβ1) plays an important role in inducing EMT at the level of lung ECs (3).
This in vitro study defines possible mechanisms by which apremilast, an oral small PDE4 inhibitor presently used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, might interfere with the intracellular signalling of EMT mediated by TGFβ1 in cultured human lung ECs.
Materials and methods. Cultures of lung ECs (A549 cells) were stimulated with TGFβ1 (10 ng/mL), treated with apremilast at the concentrations of 1 μM or 10 μM under TGFβ1 stimulation, and maintained in normal growth medium (untreated cells), for 3 and 24 hours, 2, 3 and 5 days.
EC proliferation was investigated by methyl-tetrazolium salt test. Gene and protein expression of αSMA, COL1, FN, and EC markers (E-cadherin and cytokeratin-18) were investigated by quantitative real time polymerase chain reaction and Western blotting (WB). TGFβ1-induced intracellular signalling pathways were investigated by WB.
Results. TGFβ1 significantly increased cell proliferation after 24 hours of stimulation and upregulated both gene and protein expression of αSMA, COL1 and FN in cultured human lung ECs, inducing a spindle-shaped myofibroblast morphology primarily after 3 and 5 days of stimulation compared to untreated cells. At the same time, TGFβ1 downregulated E-cadherin and cytokeratin-18 gene and protein expression.
These TGFβ1-induced effects involved the activation of both small mother against decapentaplegic (SMAD)-dependent signalling pathway mediated by SMAD2, and SMAD-independent signalling pathway mediated by extracellular signal-regulated kinase1 and 2 (Erk1/2) and Jun N-terminal kinase (JNK).
Apremilast significantly blocked EC proliferation, the increased gene and protein expression of αSMA, COL1, FN and the acquisition of a myofibroblast morphology induced by TGFβ1 through the inhibition of SMAD2, Erk1/2 and JNK signalling pathways.
Conclusions. Apremilast seems to block the transition of cultured human lung ECs into myofibroblasts and their profibrotic capability mediated by TGFβ1, suggesting that inhibiting PDE4 action may represent a novel approach to attenuate the EMT-associated lung fibrosis (2).

REFERENCES

1. Marconi GD, et al. Cells. 2021; 10: 1587.
2. Kolosionek E, et al. Mol Biol Cell. 2009; 20: 4751-65.
3. Lee JH, et al. Semin Cancer Biol. 2022; 86: 136-45.

ACPA-POSITIVE AND NEGATIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS EXHIBIT DIFFERENT PATTERNS IN ATTAINING AND SUSTAINING BOOLEAN REMISSION: DATA FROM TWO LARGE EARLY ARTHRITIS COHORTS

D'ONOFRIO B. [1], DE STEFANO L. [1], VAN MULLIGEN E. [2], HUIZINGA T.W. [1], MONTECUCCO C. [1], VAN DER HELM-VAN MIL A. [2], BUGATTI S. [1]

[1]Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia;
[2]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands;
[3]Department of Rheumatology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

Background. Boolean-based criteria are the most stringent remission criteria for rheumatoid arthritis (RA) patients. Previous studies showed that limiting factors to Boolean remission may differ between autoantibody-negative and positive patients, especially in terms of inflammatory and non-inflammatory features. However, at present, no data analyse which factors hamper the sustainment of Boolean remission once achieved, nor its relationship with the autoantibody status.

Methods. Data were retrieved from two independent prospective cohorts (Pavia Early Arthritis Clinic - pEAC, n=817; Leiden Early Arthritis Clinic - lEAC, n=1961) over 24-months of follow-up from disease diagnosis. Rate of and time to achieve remission of swollen joints (SJC28<=1), tender joints (TJC28<=1), C-reactive protein (CRP<=1), and patient global assessment (PGA<=1 or PGA<=2) were stratified for anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) status by means of Cox proportional-hazards regression. Within patients in Boolean remission, inflammatory- and non-inflammatory factors linked to its loss over the subsequent 12 months were analysed in relation to ACPA status.

Results. Over the first 12 months, CRP-remission was achieved less frequently in ACPA-positive subjects, while the rate of TJC28- and PGA-remission were lower in ACPA-negative (p<0.001). Time to achieve SJC- and CRP-remission was longer in ACPA-positive [beta=0.86 (0.77-0.96), p=0.010; beta=0.79 (0.71-0.88), p=0.001], while PGA-time to remission was longer in ACPA-negative [beta=1.23 (1.05-1.44), p=0.009]. Collectively, 13.7% of patients in pEAC and 11.1% in IEAC were in Boolean remission after 12 months. These proportions increased to 25.6% in pEAC and 23% in IEAC when adopting the Boolean-PGA 2 criterion. Remission was maintained in the subsequent 12 months only in 47-50% of patients, irrespective of remission time-point and definition (PGA<=1 and PGA<=2). No significant differences in sustaining remission were observed in relation to the ACPA status. However, ACPA-negative patients failed to sustain remission more frequently due to rise in the PGA alone, TJC alone or both, whilst ACPA-positive patients lost remission because of increased SJC, CRP or both (p=0.031).

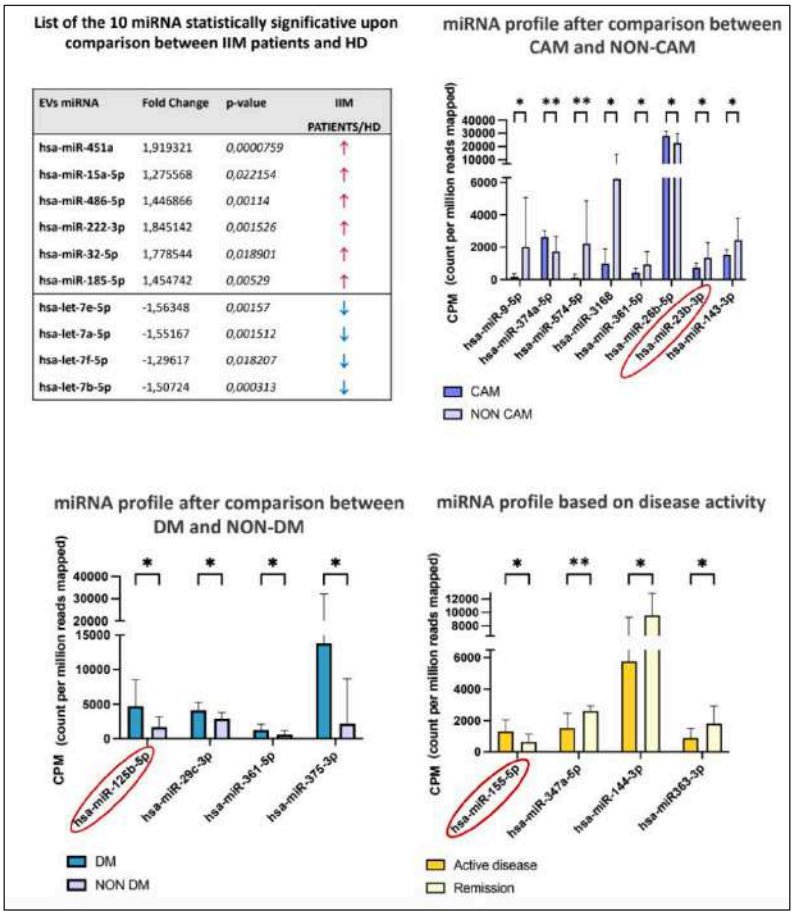
Conclusions. Patterns of achievement and sustainment of Boolean remission vary according to ACPA-status. While inflammatory factors (SJC, CRP) are the major cause of relapse in ACPA-positive subjects, ACPA-negative patients fail to achieve and sustain remission more often due to PGA and TJC. This might influence strategies for treatment and follow-up of RA patients and ensure a more tailored management.

MIRNA IN MYOSITIS

PETTOROSSI F. [1], FRANCO C. [1], GIANNELLA A. [3], ZANATTA E. [1], GASPAROTTO M. [1], IACCARINO L. [1], BERTAZZA L. [4], GHIRARDELLO A. [1], CEOLOTTO G. [5], GATTO M. [1,2], DORIA A. [1]

[1]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova; [2]Unit of Rheumatology, Dept of Clinical and Biological Sciences, University of Turin; [3]Unit of Metabolic Disease, Department of Medicine, University of Padova; [4]Unit of Endocrinology, Department of Medicine (DIMED), University of Padova; [5]Unit of Emergency Medicine, Department of Medicine, University of Padova

Aims of the study. Idiopathic Inflammatory myopathies (IIM) are rare systemic autoimmune diseases characterized by various organ involvement and different clinical manifestations. Micro-RNA (miRNAs) are single-stranded non-coding RNA sequences of 19-25 nucleotides which regulate gene expression, impacting multiple proteins expression regulation of several immune functions. Their mutations and polymorphisms may predispose to the development of autoimmunity. In our study we compared the extracellular vesicles (EVs)-derived miRNA profile in IIM patients to healty donors (HD) and investigated clinical correlates across different IIM distinct clinical subsets.



Figure

Patients and methods. We performed a cross-sectional monocentric study enrolling adult patients (minimum 18 years) affected with IIM and sex- and age-matched HD. A venous blood sample was collected from each participant between March 2020 and September 2022. MiRNA isolation was performed using the Qiagen® miRNeasy Serum/Plasma Advanced kit and miRNA quantification and analysed through next generation sequencing (NGS). Comparisons between independent samples were carried out using Student's t-test or one-way ANOVA with multiple comparisons. Prism software (version 9) and SPSS (version 29) were employed.

Results. MiRNA analysis was performed on 21 IIM patients and 21 HD. Among the whole miRNA pool, 10 miRNAs resulted significantly dysregulated between the two groups. Among those upregulated in the patients group, some displayed immunoregulatory functions (hsa-miR-222-3p, hsa-miR-185-5p), others are involved in oncogenesis (hsa-miR-486-5p, has-miR-451a, hsa-miR-15a-5p). Downregulated miRNAs in patients usually have anti-inflammatory and anti-neoplastic properties (hsa-let-7 group). Specific miRNA profiles were identified considering different disease subsets, the disease activity and different organ involvements (Figure).

Cancer-associated myopathy (CAM) patients displayed down-regulation of hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-361-5p, hsa-miR-143-3p and up-regulation of hsa-miR-374a-5p and hsa-miR-26b-5p.

In polymyositis/anti-synthetase group hsa-miR-30c-5p and hsa-miR-186-5p were upregulated; dermatomyositis (DM) showed upregulated expression of hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-361-5p and hsa-miR-375-5p.

Patients with an active disease (either active myositis, skin involvement or arthritis) displayed upregulation of hsa-miR-155-5p, while hsa-miR-347a-5p, hsa-miR-144-3p and hsa-miR-363-3p were downregulated compared to patients in clinical remission. Hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-342-3p and hsa-miR-146b-5p were specifically upregulated in the group with active myositis, while hsa-miR-451a was downregulated. In patients with active skin lesions hsa-miR-222-3p was upregulated, while hsa-miR-144-5p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-25-3p were downregulated. Hsa-miR-122-5p was down-regulated in IIM patients with interstitial-lung disease.

Conclusions. Differential expression analysis of EVs-miRNAs makes them potential biomarkers of disease and of specific IIM subsets. Further studies are needed to better characterize the pathogenic role of these miRNAs with a possible impact on new therapeutic strategies.

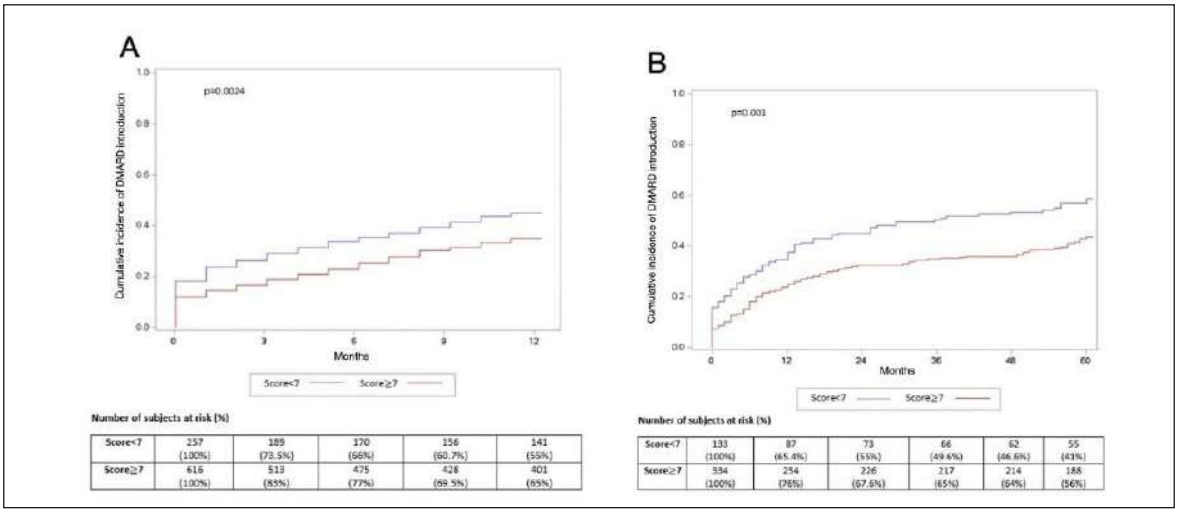
THE PROGNOSTIC VALUE OF THE "2022 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GIANT CELL ARTERITIS": DATA FROM THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY VASCULITIS STUDY GROUP

TOMELLERI A. [1], CAMPOCHIARO C. [1], MURATORE F. [2], MONTI S. [3], MARVISI C. [2], BERTI A. [4], BORTOLOTTI R. [4], PADOAN R. [5], SCHIAVON F. [5], NANNINI C. [6], CANTINI F. [6], GIOLLO A. [5,7], ROSSINI M. [7], CONTICINI E. [8], FREDIANI B. [8], CONTI F. [9], PRIORI R. [9], SEBASTIANI M. [10], QUARTUCCIO L. [11], BETTIO S. [12], HOXHA A. [13], EMMI G. [14], LECCESE P. [15], CAPORALI R.F. [16], ARGOLINI L.M. [16], FOTI R. [17], COLACI M. [18], MONTECUCCO C. [3], DAGNA L. [1], SALVARANI C. [2]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital, Milano, [2]IRCCS di Reggio Emilia; [3]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Santa Chiara Hospital of Trento; [5]University of Padova; [6]Santo Stefano Hospital, Prato; [7]University of Verona; [8]University of Siena; [9]University of Rome La Sapienza, Roma; [10]University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [11]University of Udine; [12]University of Padua, Treviso; [13]San Bortolo Hospital, Vicenza; [14]University of Florence; [15]Regional Hospital San Carlo, Potenza; [16]ASST Gaetano Pini, Milano; [17]A.O.U. San Marco, Catania; [18]University of Catania

Background/Purpose. The 2022 classification criteria for giant cell arteritis (GCA) have been recently published. The aim of this study is to investigate whether the score obtained by summing clinical and laboratory items and the fulfillment of each item correlate with prognosis.

Methods. Data of GCA patients from centres belonging to the Italian Society of Rheumatology Vasculitis Group were retrospectively reviewed. Baseline clinical/laboratory items included in the 2022 GCA classification criteria were retrieved and summed to obtain a total score (from 0 to 16). Therapy-related complications, disease-related outcomes and need for disease-modifying drug (DMARD) introduction at baseline (only for visual loss [VL]), at 12 months and at 60 months were evaluated. Univariate and multivariate logistic analyses were performed.



Figure

Table

	VISUAL LOSS						ASCENDING AORTA ANEURYSM						OSTEOPOROTIC BONE FRACTURE						DIABETES					
	Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable		
	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	p-value
BASELINE (n=873)																								
Shoulders/neck stiffness	0.518	0.362-0.743	<0.001	0.492	0.338-0.716	<0.001																		
Jaw/tongue claudication	1.865	1.325-2.625	<0.001	1.630	1.110-2.395	**0.013**																		
Temporal headache	1.556	1.048-2.311	0.028	0.927	0.577-1.489	0.753																		
Scalp tenderness	1.590	1.125-2.248	0.009	1.310	0.887-1.937	0.175																		
Abnormal temporal artery	1.873	1.318-2.662	<0.001	1.575	1.064-2.332	**0.023**																		
CRP ≥10 mg/L	0.434	0.269-0.702	<0.001	0.383	0.231-0.635	<0.001																		
ESR ≥50 mm/H	1.108	0.728-1.696	0.638																					
12 MONTHS (n=873)																								
Shoulders/neck stiffness							0.574	0.293-1.124	0.106				0.616	0.386-0.984	0.043	0.628	0.389-1.013	0.121	0.723	0.398-1.313	0.287			
Visual loss							0.451	0.158-1.282	0.135				2.152	1.117-3.517	0.002	1.793	1.086-2.978	**0.023**	1.167	0.541-2.265	0.702			
Jaw/tongue claudication							0.269	0.081-0.539	0.001	0.316	0.117-0.852	**0.023**	2.065	1.319-3.234	0.002	1.865	1.162-2.991	**0.001**	1.317	0.737-2.352	0.353			
Temporal headache							0.332	0.187-0.662	0.001	0.698	0.339-1.438	0.329	1.585	0.931-2.696	0.090				1.522	0.765-3.026	0.231			
Scalp tenderness							0.526	0.248-1.116	0.094				1.595	1.017-2.504	0.042	1.297	0.807-2.083	0.283	0.839	0.449-1.566	0.581			
Abnormal temporal artery							0.332	0.155-0.713	0.005	0.494	0.216-1.130	0.095	0.955	0.609-1.497	0.842				0.822	0.451-1.496	0.521			
CRP ≥10 mg/L							1.053	0.366-3.025	0.924				1.319	0.522-3.399	0.775				1.294	0.456-3.685	0.630			
ESR ≥50 mm/H							0.616	0.308-1.233	0.171				1.385	0.762-2.517	0.285				1.021	0.500-2.087	0.954			
60 MONTHS (n=867)																								
Shoulders/neck stiffness							0.759	0.348-1.658	0.489				1.409	0.761-2.609	0.276				1.076	0.429-2.700	0.875			
Visual loss							NA	NA	NA				1.555	0.769-3.143	0.219				0.668	0.106-2.683	0.336			
Jaw/tongue claudication							0.315	0.121-.871	0.025	0.428	0.153-1.196	0.106	2.357	1.263-4.308	0.007	1.945	1.019-3.712	**0.044**	0.908	0.338-.356	0.117			
Temporal headache							0.334	0.154-0.721	0.005	0.438	0.187-0.934	**0.033**	2.925	1.209-7.080	0.017	2.335	0.916-5.826	0.069	0.895	0.330-2.406	0.827			
Scalp tenderness							0.608	0.241-1.532	0.291				1.296	0.680-2.470	0.431				0.417	0.120-1.454	0.169			
Abnormal temporal artery							0.553	0.250-1.225	0.144				1.618	0.865-3.027	0.132				0.462	0.172-1.236	0.124			
CRP ≥10 mg/L							3.392	0.453-25.52	0.230				5.779	0.779-42.88	0.086				0.625	0.176-0.225	0.468			
ESR ≥50 mm/H							2.887	0.653-12.07	0.165				1.729	0.660-4.528	0.265				0.766	0.247-2.371	0.644			

Results. 873 patients (mean score, 8.1±3.3; mean items fulfilled per-patient, 4.2±1.6) were included. Follow-up data were available for all patients at 12 months and for 467 (53.4%) patients at 60 months. At GCA onset, 165 (18.9%) patients had VL. At 12 and 60 months, 41 (4.7%) and 28 (6.0%) patients developed ascending aorta aneurysm (AAA), 86 (9.9%) and 45 (9.6%) patients suffered from osteoporotic fractures (OF), 49 (5.6%) and 19 (4.1%) patients developed diabetes, respectively. 331 (38%) and 224 (48.0%) patients were prescribed more than 1 DMARD within 12 and 60 months, respectively.

At univariate analysis, a higher score (excluding 'VL') was associated with VL (OR 1.551 [95%CI 1.439-1.672], p<0.0001). A higher score was associated with AAA (OR 0.769 [0.687-0.860], p=0.0012; 0.814 [0.718-0.923], p=0.0014) at 12 and 60 months, OF (OR 1.102 [1.029-1.180], p=0.0057, 1.171 [1.064-1.290], p=0.0013) at 12 and 60 months, diabetes at 60 months (OR 0.856 [0.740-0.990], p=0.0364), and need for DMARD introduction at 12 (OR 0.948 [0.909-0.989], p=0.0135) and 60 months (OR 0.902 [0.853-0.955], p=0.0003). A score <7 was associated with DMARD introduction at both timepoints (Figure). At multivariate analysis, jaw/tongue claudication and temporal artery abnormality were directly associated with whereas polymyalgic symptoms and CRP higher than 10 mg/L were inversely associated with VL. Jaw/tongue claudication was associated with a lower risk of AAA and higher risk of OF at 12 months and with a higher risk of OF at 60 months; headache with a lower risk of AAA at 60 months and VL with a higher risk of OF at 12 months (Table).

Conclusions. Considering only clinical and laboratory items, a higher score obtained from the 2022 GCA classification criteria is positively associated with VL and OF, and negatively with AAA and diabetes. A score <7 is associated with a higher probability of receiving a DMARD. Cranial symptoms increase the risk of VL and OF but reduce the risk of AAA. PMR symptoms and high CRP levels are protective for VL.

COMUNICAZIONI ORALI:
SCLERODERMIA

Moderatori: S. Guiducci (Firenze), *G. Varcasia* (Cosenza)

LACK OF EFFECT OF BOSENTAN ON THE PREVENTION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS FROM THE SYSTEMIC SCLEROSIS PROGRESSION INVESTIGATION (SPRING) COHORT

V. Spedicato[1], F. Cacciapaglia[1], E. Cipolletta[2], R. De Angelis[2], S.L. Bosello[3], V. Codullo[4], G. De Luca[5], M. Fornaro[1], D. Giuggioli[6], F. Ingegnoli[5], V. Riccieri[3], C. Ferri[6], F. Iannone[1], M. Matucci Cerinic[5]
[1]Bari, [2]Ancona, [3]Roma, [4]Pavia, [5]Milano, [6]Modena

TOWARDS A HOLISTIC APPROACH TO THE MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS'S PATIENTS: THE ROLE OF COMORBIDITIES

M. Orlandi[1], C.O. Bruni[1,2], C. Sciré[3], S. Bellando Randone[1], F. Cacciapaglia[4], C. Campochiaro[3], V. Codullo[5], R. De Angelis[6], D. Giuggioli[7], F. Ingegnoli[3], V. Riccieri[8], C. Ferri[9], M. Matucci Cerinic[1,3], S. Guiducci[1]
[1]Firenze, [2]Zurich - CH, [3]Milano, [4]Bari, [5]Pavia, [6]Ancona, [7]Modena, [8]Roma, [9]Crotone

STRAIN OF THE RIGHT VENTRICLE AS A TOOL OF EARLY DETECTION OF PULMONARY VASCULATURE ABNORMALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

V. Codullo, B.L. Palermo, M. Acquaro, L. Scelsi, A. Greco, G. Zanframundo, L. Cavagna, S. Ghio, C. Montecucco
Pavia

RISK OF CANCER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH SERUM ANTI-RO52, ANTI-EIF2B, ANTI-TH/TO, ANTI-NOR90, AND ANTI-U3RNP AUTOANTIBODIES

A. Tonutti[1,2], M. De Santis[1,2], F. Motta[1,2], N. Isailovic[2], S. Rodolfi[1,2], A. Ceribelli[1,2], E. Nappi[1], M. Caprioli[2], D. Renna[2], C. Selmi[1,2]
[1]Pieve Emanuele - MI, [2]Rozzano - MI

VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI CLINICI E SIEROLOGICI COME STRUMENTI PREDITTIVI DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE, MULTICENTRICO, CROSS-SECTIONAL

V. Liakouli[1], I. Verde[1], A. Ruggiero[1], D. Mauro[1], G. Forte[1], L. Navarini[2], S. Di Donato[2], N. Bertolini[1], A. Mininni[3], G.M. Destro Castaniti[4], R. D'Alessandro[5], V. Berlengiero[5], N. Italiano[6], P. Ruscitti[6], F. Bellisai[5], F. Caso[1], G. Guggino[4], A. Corrado[7], P. Triggianese[2], A. Lo Gullo[8], G. Mandraffino[9], L. Cantarini[5], P. Cipriani[6], F.P. Cantatore[7], M.S. Chimenti[2], F. Perosa[3], A. Iagnocco[10], L. Docimo[1], R. Giacomelli[2], F. Ciccia[1]
[1]Napoli, [2]Roma, [3]Bari, [4]Palermo, [5]Siena, [6]L'Aquila, [7]Foggia, [8]Catania, [9]Messina, [10]Torino

STUDIO DELLA PATOGENICITÀ DI IMMUNOCOMPLESSI SCLERODERMA-SPECIFICI IN UN MODELLO TRIDIMENSIONALE MULTICELLULARE DINAMICO

E. Raschi[1], C. Bodio[1], A. Milesi[1], L.G. Pradotto[2], M.O. Borghi[1], P.L. Meroni[1], R. Caporali[1], N. Del Papa[1], C.B. Chighizola[1]
[1]Milano, [2]Torino

LACK OF EFFECT OF BOSENTAN ON THE PREVENTION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS FROM THE SYSTEMIC SCLEROSIS PROGRESSION INVESTIGATION (SPRING) COHORT

SPEDICATO V. [1], CACCIAPAGLIA F. [1], CIPOLLETTA E. [2], DE ANGELIS R. [2], BOSELLO S.L. [3], CODULLO V. [4], DE LUCA G. [5], FORNARO M. [1], GIUGGIOLI D. [6], INGEGNOLI F. [7], RICCIERI V. [8], FERRI C. [6], IANNONE F. [1], MATUCCI CERINIC M. [5,9]

[1]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), University of Bari; [2]Rheumatology Unit - Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona; [3]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Roma; [4]Department of Rheumatology, Policlinico San Matteo, Pavia; [5]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, [6]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [7]Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini, Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Research Center for Adult, Milano; [8]Department of Rheumatology, Sapienza University of Rome; [9]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence & UNIRAR, San Raffaele Hospital, Milano

Objectives. Systemic sclerosis (SSc) is characterized by autoimmune process and microvascular damage leading to skin and internal organs fibrosis. Digital ulcers (DU) and pulmonary arterial hypertension (PAH) may complicate SSc, as expression of the microcirculation injury. Bosentan (BOS), an endothelin receptor antagonist, is indicated for both PAH treatment and for new DU pre-

Table I - The main clinical features of included SSc patients.

	Overall (521 pts)	On-BOS (81 pts)	Never BOS (440 pts)	p-value
Age, years - mean (SD)	57.3 (13.6)	52.7 (13.0)	58.1 (13.6)	0.001
Female, n. (%)	462 (88.8)	66 (81.5)	396 (90.2)	0.033
Disease duration, years - mean (SD)	9.3 (7.9)	13.6 (8.5)	8.5 (7.6)	<0.001
Diffuse cutaneous involvement, n. (%)	94 (18)	37 (45.7)	57 (12.9)	<0.001
Smokers, n. (%)	65 (14)	11 (16.2)	54 (13.6)	0.856
BMI, Kg/m^2 - mean (SD)	23.8 (4.2)	22.7 (3.7)	24.1 (4.3)	0.011
mRSS, mean (SD)	6.1 (6.9)	10.5 (8.2)	5.3 (6.4)	<0.001
mRSS >4, n. (%)	225 (45.5)	57 (72.2)	168 (40.5)	<0.001
Topo-I, n. (%)	181 (34.8)	47 (58.8)	134 (30.5)	<0.001
CENP, n. (%)	175 (35)	17 (22.4)	158 (37.3)	0.013
Digital ulcers, n. (%)	81 (15.5)	81 (100)	0 (0)	<0.001
Teleangiectasias, n. (%)	335 (64.4)	55 (68.8)	280 (63.6)	0.447
Joint involvement, n. (%)	52 (10.1)	14 (17.7)	38 (8.7)	0.024
%FVC, mean (SD)	103.4 (20.9)	91.8 (21.4)	105.8 (20.0)	<0.001
%DLCO, mean (SD)	69.3 (19.0)	60.3 (18.2)	71.2 (18.7)	<0.001
FVC/DLCO, mean (SD)	1.6 (0.4)	1.6 (0.5)	1.6 (0.4)	0.296
NVCS Scleroderma pattern, n. (%) Early Active Late	 101 (19.7) 246 (48) 117 (22.8)	 2 (2.5) 26 (32.5) 44 (55)	 99 (22.9) 220 (50.8) 73 (16.9)	<0.001
ILD, n. (%)	188 (36.1)	38 (46.9)	150 (34.1)	0.032
On CCS, n. (%)	174 (33.4)	35 (43.2)	139 (31.6)	0.054

Abbreviations: BOS bosentan, BMI body mass index, mRSS modified Rodnan Skin Score, %FVC forced vital capacity, %DLCO diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Topo-I anti-topoisomerase I antibodies, CENP anti-centromeric antibodies, NVCS nailfold videocapillaroscopy, ILD interstitial lung disease, CCS corticosteroids.

vention. However, it is still unclear whether BOS may prevent PAH development. The aim of this study was to assess in a large multicentre SSc cohort if BOS could prevent incident PAH in SSc patients treated with BOS for new DU prevention.

Patients and methods. Demographic, clinical and instrumental data from the multicenter SSc cohort of the Italian Systemic sclerosis PRogression INvestiGation (SPRING) registry were retrospectively analysed. SSc patients without PAH diagnosis at baseline, with at least a 3-year follow-up, treated with BOS for new DU prevention, or with no history of DU and never exposed to BOS were included. PAH diagnosis was made after right heart catheterization (RHC) as recommended by the 2015 ESC/ERS guidelines. The impact of BOS on PAH incidence was assessed both with multivariate logistic analysis and propensity score matching.

Results. Out of 1,538 patients with definite SSc, according to the 2013 EULAR/ACR criteria, 521 (89% female, 18% diffuse cutaneous involvement) met the inclusion criteria and 81 (15.5%) had DU and were on BOS. As reported in Table, SSc-DU patients were younger, more frequently male, with longer disease duration; more extended skin involvement and higher mRSS; more frequently anti-Topoisomerase-I positive, with a late pattern at nailfold videocapillaroscopy; lower FVC and DLCO, and higher prevalence of interstitial lung disease, compared to SSc with no-DU and never treated with BOS. During a median follow-up of 1.5 (95%IC 1-3) years, 34 (6.5%) patients developed PAH: 5/81 (6.2%) were on BOS vs 29/440 (6.6%) never exposed to BOS (p=0.88), after a median period of 2 (95%CI 1-5) years and 1 (95%CI 1-3) year, respectively (p=0.21). On a multivariate analysis adjusted for age, sex, disease duration, autoimmunity, mRSS and ILD, SSc patients on BOS presented an OR of 1.04 (95%CI 0.30-3.52) to develop PAH. After a propensity score matching no significant impact on PAH incidence of BOS treatment for new DU prevention was detectable.

Conclusions. Our study demonstrates no preventive efficacy of BOS treatment prescribed for DU on the incidence of PAH, diagnosed by RHC, in a large cohort of Italian SSc patients. Rheumatologists should be aware to adequately screen SSc patients for PAH and not underestimate patients treated with BOS for DU by considering them prevented.

TOWARDS A HOLISTIC APPROACH TO THE MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS'S PATIENTS: THE ROLE OF COMORBIDITIES

ORLANDI M. [1], BRUNI C.[1,2], SCIRÈ C.A. [3], BELLANDO RANDONE S. [1], CACCIAPAGLIA F. [4], CAMPOCHIARO C. [5], CODULLO V. [6], DE ANGELIS R. [7], GIUGGIOLI D. [8], INGEGNOLI F. [9], RICCIERI V. [10], FERRI C. [11], MATUCCI CERINIC M. [1,5], GUIDUCCI S. [1]

[1]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence; [2]Department of Rheumatology, University Hospital of Zürich, University of Zurich, Switzerland; [3]School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milano; [4]Rheumatology Unit, DiMePreJ, University of Bari; [5]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano; [6]Department of Rheumatology, Policlinico San Matteo, Pavia; [7]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona; [8]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [9]Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini, Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Milano; [10]Department of Rheumatology, Sapienza University of Rome; [11]Rheumatology Clinic Madonna dello Scoglio Cotronei, Crotone

Aim of the study. Managing systemic sclerosis (SSc) remains a challenge for the clinician, not only due to the clinical heterogeneity of the disease, but also to comorbidities that can complicate the clinical picture. Despite comorbidities impact on patient's outcomes and survival, no data are currently available about the role of the overall comorbidity burden in SSc activity and prognosis. The aim of this study is to evaluate the prevalence of comorbidities in the national Systemic sclerosis PRogression INvestiGation (SPRING) registry, in terms of impact on disease activity and prognosis.

Materials and methods. SSc patients from the Italian SPRING registry, fulfilling the ACR/EULAR 2013 classification criteria, with complete data on baseline comorbidities were enrolled. The Charlson comorbidity index (CCI) was used to estimate the prevalence of the single comorbidity, as well as the overall comorbidity burden. The disease activity according to the Revised EUSTAR activity index was also considered. The impact of SSc characteristics on CCI, the effect of CCI on SSc-associated disease activity and mortality were tested through linear and cox regression models.

Results. Among 1910 SSc patients enrolled in the study, more than 80% of the study population presented with at least one comorbidity (67.3%) at baseline. The most frequent comorbidities were systemic arterial hypertension (23.7%) osteoporosis (12.9%) and dyslipidemia (11%). Cancer was present in 7.2% and non SSc-related peripheral vascular disease in 5.4% of patients. The mean value of CCI score was 2.9±2.3.

Patients with limited skin involvement, interstitial lung disease, active scleroderma pattern at nailfold capillaroscopy, presence of telangiectasias, presence of ACA or anti RNA Pol III showed a significantly higher CCI score. Similarly, the CCI positively correlated with longer disease duration, elevated BMI, elevated CRP, lower DLCO, lower FVC, lower LVEF and elevated PAPs.

Among the predictors significantly impacting on the CCI, disease duration, male sex, FVC, PAPs and erythrocyte sedimentation rate determined a higher CCI, while presence of digital ulcers, mRSS, DLCO and LVEF negatively impact on the CCI score.

Among 953 SSc patients presenting a follow-up assessment after 12 months from baseline, no association between CCI and disease activity changes was observed, while a protective effect was noted for the use of biologics therapy (rituximab, anti-TNFalfa, tocilizumab, abatacept), corticosteroids and endothelin receptor antagonist.

Finally, 947 SSc patients had survival status available and 43 of them (2.3%) died during a 26-month median follow-up. Both the CCI and the baseline disease activity score independently increased the risk of death over time.

Conclusion. This study highlights that comorbidities and disease activity separately impact on patient prognosis. This stresses the importance managing comorbidities alongside with reducing the disease activity, aiming at a better outcome for SSc patients.

STRAIN OF THE RIGHT VENTRICLE AS A TOOL OF EARLY DETECTION OF PULMONARY VASCULATURE ABNORMALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

CODULLO V. [1], PALERMO B.L. [1], ACQUARO M. [2], SCELSI L. [2], GRECO A. [2], ZANFRAMUNDO G. [1], CAVAGNA L. [1], GHIO S. [2], MONTECUCCO C. [1]

[1]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Reumatologia, Pavia; [2]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Reumatologia, Pavia

Background and Aim. Systemic Sclerosis (SSc) is a disease at significant risk of developing pulmonary hypertension (PH) in its course. Two-dimensional and Doppler echocardiography is the reference screening method and it is recommended yearly or at newly developed signs of right heart overload.

We aimed to determine if 2D-Speckle-tracking echocardiography (STE) analysis could improve the detection of PH in a prospective cohort of SSc patients.

Methods. Patients with SSc according to the 2013 ACR/EULAR SSc classification criteria, regularly followed-up at the Rheumatology department and undergoing routine echocardiographic screening at the unit of Cardiology of the same Hospital were enrolled. Two-dimensional transthoracic echocardiographies were performed with a Vivid 7 or Vivid E9 ultrasound system (GE Medical Systems, Norway) and a 1.7/3.4 MHz tissue harmonic transducer and for 2D-Speckle-tracking echocardiography analysis, offline workstation EchoPAC PC SW-only, version 202, revision 61.0, was used. Other clinical, laboratory and radiographical parameters, standard of care of SSc, were concomitantly recorded for each patient. Right heart catheterization to diagnose PH was performed according to guidelines.

Results. The study enrolled 113 patients: 93 females, 20 males, mean age 58±13 yrs, median disease duration 88 months (IQR 42-168), 86 (76%) patients with limited cutaneous involvement, 21 with a diffuse disease (18,6%) and 5 (4,4%) without any skin involvement. Anticentromere and antitopoisomerase antibodies were present in 38 (33,6%) and in 35 (31%) patients respectively. A clinically significant ILD was present in 17 (15%) of patients at baseline. NYHA class distribution was 88 (77,8%) patients in class I, 22 (19,4%) in class II and 3 (2,6%) in class III. During follow-up (43,8±24 months), 10 patients were diagnosed with PH, with an overall incidence of 8.4% which could be classified of group 1 in 4 (40%), 1 (10%) in group 2 and 5 (50%) in group 3. Baseline echocardiographic parameters were not different between patients who developed PH and those who didn't, including the estimated systolic Pulmonary arterial pressure (sPAP) which was only slightly and not significantly increased in the PH group (24±8,8 vs 31±8,6 respectively, p=0,052), nor DETECT scores. When considering strain values however, the 2 groups were significantly different in right ventricular (RV) reservoir strain (peak longitudinal strain [PLS]) values, normal in both groups but significantly lower in the PH patients (42,13±12,21 vs 33,57±11,52, p=0,019). PLS values tended to decrease in time and significantly predicted PH independently of the presence of ILD or LHD (HR 0.94, 0,88-0,99; p=0,049).

Conclusions. Adding 2D-Speckle-tracking echocardiography (STE) analysis might intercept at an early stage an alteration of the right heart to aberrantly adapt to the pulmonary vasculature overload in different extrinsic pathological settings (ILD, LHD) and also in the presence of an intrinsic pulmonary vasculopathy

RISK OF CANCER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH SERUM ANTI-RO52, ANTI-EIF2B, ANTI-TH/TO, ANTI-NOR90, AND ANTI-U3RNP AUTOANTIBODIES

TONUTTI A. [1,2], DE SANTIS M. [1,2], MOTTA F. [1,2], ISAILOVIC N. [2], RODOLFI S. [1,2], CERIBELLI A. [1,2], NAPPI E. [1], CAPRIOLI M. [2], RENNA D. [2], SELMI C.F. [1,2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele;
[2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background and objectives. There is an increased incidence of malignancy in patients with systemic sclerosis (SSc), and established risk factors include serum anti-RNA polymerase III antibodies, long-standing disease, and interstitial lung disease (ILD). Recently, anti-SSA positivity was reported in association with increased cancer risk in SSc.
Materials and methods. A retrospective analysis was performed on data from 287 SSc patients to determine the factors associated with malignancy. Cancer was considered previous if it was diagnosed >3 years before SSc diagnosis, subsequent if diagnosed >3 years after SSc diagnosis, or synchronous in intermediate cases.
Results. A diagnosis of cancer was made in 57/287 (20%) SSc patients over 2,800 patient year. Patients with cancer were older (59±14 vs 52.5±16 years in patients without cancer, p=0.007), had lower prevalence of anti-Scl70 antibodies (14% vs 26%, p=0.05), and higher prevalence of anti-U3RNP (3% vs 0, p=0.005) and anti-Ro52 (11% vs 4%, p=0.04). When including both Ro52 and Ro60 specificities, the frequency of anti-SSA positivity was comparable between SSc patients with and without cancer. Multivariable analysis confirmed the protective role of anti-Scl70 (OR 0.33; CI 0.13-0.70; p=0.01) and the risk associated with every year of older age (OR 1.03; CI 1.01-1.05; p=0.006).
Twenty-three/57 (40%) cases were synchronous to SSc diagnosis, while 22/57 (38%) were subsequent and only 2 cases were previous. No significant clini-

Table I - Selected characteristics of SSc patients with and without malignancy (*$p<0.05$; #if tendency towards significant p).

	Cancer– (n = 230)	Cancer+ (n = 57)	*p*
Age at SSc onset	52.5 (16.0)	58.8 (14.1)	0.007*
Smoking history	55/232 (24)	16/58 (28)	0.539
Sex (% male)	15/232 (6)	5/58 (9)	0.562
Diffuse SSc	30/232 (13)	12/58 (21)	0.133
Interstitial lung disease	77/232 (33)	20/58 (34)	0.852
Anti-centromere	128/232 (55)	33/58 (57)	0.813
Anti-Scl70	60/232 (26)	8/58 (14)	0.052#
Anti-RNA polymerase III	21/232 (9)	6/58 (10)	0.762
Anti-SSA	27/232 (12)	11/58 (19)	0.139
Anti-Ro52	9/218 (4)	6/53 (11)	0.040*
Anti-Ro60	4/219 (2)	1/53 (2)	0.977
Anti-U3RNP	0/232 (0)	2/58 (3)	0.005*

Table II - Selected characteristics of patients with SSc and cancer, according to the timing of cancer onset (*p<0.05; #if tendency towards significant p).

	Pre (< -3 years) (n = 13)	Synchro (-3 to 3) (n = 23)	Post (> 3 years) (n = 22)	p
Age at SSc onset	67 (61-75)	65 (53-71)	52 (44-61)	0.003*
Diffuse SSc	2/13 (15)	5/23 (22)	5/22 (23)	0.863
Interstitial lung disease	6/13 (46)	4/23 (17)	10/22 (45)	0.085#
Digital ulcers	1/13 (8)	3/23 (13)	8/22 (36)	0.065#
Teleangiectasis	7/13 (54)	4/23 (17)	13/22 (59)	0.010*
Thyroiditis	3/13 (23)	0 (0)	2/22 (10)	0.060#
Anti-centromere	8/13 (62)	12/23 (52)	13/22 (59)	0.833
Anti-Scl70	2/13 (15)	2/23 (9)	4/22 (18)	0.642
Anti-RNA pol III	1/13 (8)	3/23 (13)	2/22 (9)	0.854
Anti-Ro52	0 (0)	4/20 (20)	2/21 (10)	0.212

Table III - Characteristics of patients with SSc and breast cancer, lung cancer, and hematologic cancer compared to SSc patients without cancer (*p<0.05; #if tendency towards significant p).

	Breast (n = 22)	Lung (n = 7)	Hematology (n = 7)
Age at SSc onset	62 (48-71)*	67 (61-71)*	53 (40-60)
Smoke	4/22 (18)	4/7 (57)*	3/7 (43)
Sex (male)	0 (0)	3/7 (43)*	1/7 (14)
Alive at 31st May 2023	20/22 (91)	4/7 (57)*	4/7 (57)*
Diffuse SSc	5/22 (23)	2/7 (29)	1/7 (14)
Interstitial lung disease	9/22 (41)	2/7 (29)	3/7 (43)
Anti-eIF2b	1/22 (5)	1/7 (14)#	0 (0)
Anti-NOR90	2/22 (9)#	1/7 (14)*	0 (0)
Anti-Th/To	1/22 (5)	1/7 (14)*	0 (0)
Anti-U3RNP	0 (0)	1/7 (14)*	1/7 (14)*
Sjogren's syndrome overlap	1/22 (5)	0 (0)	2/7 (29)*

cal or serologic differences were observed among the three groups but patients with subsequent cancer (13/57, 23%) were younger at SSc onset (p=0.003). Breast (22/57, 39%), lung (7/57, 12%) and hematologic (7/57, 12%; both myeloid and lymphoid) were the most frequent neoplasms. Compared to patients without malignancy, patients with breast or lung cancer were older (p=0.04, and p=0.02, respectively) while a smoking history and male sex were risk factors for lung cancer, together with anti-eIF2b, anti-Th/To, anti-NOR90, and anti-U3RNP antibodies (p=0.07, p=0.02, p=0.04, and p<0.001, respectively). Sjogren syndrome and anti-U3RNP antibodies were associated to hematological malignancy (p=0.01 and p<0.001, respectively). Increased mortality was observed amongst lung and hematologic cancers.

Conclusions. We report that the majority of cancer diagnoses occur at the same time or after the SSc diagnosis. Further analysis is required to validate such observations in larger cohorts. Thorough oncological observation with high suspicion particularly for breast, lung, and hematological cancers should be warranted, in patients with serum anti-Ro52 or rare autoantibodies (namely anti-eIF2b, Th/To, NOR90, and U3RNP).

VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI CLINICI E SIEROLOGICI COME STRUMENTI PREDITTIVI DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE, MULTICENTRICO, CROSS-SECTIONAL

LIAKOULI V. [1], VERDE I. [2], RUGGIERO A. [1], MAURO D. [1], FORTE G. [1], NAVARINI L. [3], DI DONATO S. [3], BERTOLINI N. [4], MININNI A. [5], DESTRO CASTANITI G.M. [6], D'ALESSANDRO R. [7], BERLENGIERO V. [7], ITALIANO N. [8], RUSCITTI P. [8], BELLISAI F. [7], CASO F. [4], GUGGINO G. [6], CORRADO A. [9], TRIGGIANESE P. [10], LO GULLO A. [11], MANDRAFFINO G. [12], CANTARINI L. [7], CIPRIANI P. [8], CANTATORE F.P. [9], CHIMENTI M.S. [10], PEROSA F. [5], IAGNOCCO A. [13], DOCIMO L. [2], GIACOMELLI R. [3], CICCIA F. [1]

[1]Dipartimento di Medicina di Precisione, Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Divisione di Chirurgia Generale, Mininvasiva e dell'obesità, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [3]U.O.C. di Immunoreumatologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; [5]Dipartimento Di Scienze Mediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari; [6]Università degli Studi di Palermo, Palermo; [7]Università degli Studi di Siena; [8]U.O.C. di Reumatologia, Università Degli Studi dell'Aquila; [9]Università degli Studi di Foggia; [10]Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; [11]UOSD Reumatologia, Arnas Garibaldi, Catania; [1] Università degli Studi di Messina; [13]Ospedale Mauriziano, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. L'aterosclerosi rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo, e i pazienti affetti da malattie autoimmuni mostrano un rischio aumentato di malattie cardiovascolari (CVD) e aterosclerosi subclinica. Tuttavia, le evidenze disponibili in letteratura sono contraddittorie sull'aumento delle CVD e i fattori responsabili dell'aterosclerosi accelerata nei pazienti con Sclerosi sistemica (SSc). Lo scopo di questo lavoro è quello di determinare la prevalenza degli eventi cardiovascolari (CVEs) ed aterosclerosi subclinica in un ampio numero di pazienti italiani con SSc e di valutare il possibile ruolo sia dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali che degli aspetti clinici e sierologici della patologia come strumenti prognostici in grado di identificare un subset di pazienti a più alto rischio di CVES ed aterosclerosi subclinica.

Materiali e metodi. Lo studio osservazionale e cross-sectional ha coinvolto 613 pazienti con SSc arruolati dal 1 dicembre 2021 al 1 febbraio del 2023, provenienti da 11 centri Reumatologici italiani. Sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici, funzionali e radiologici dei pazienti con SSc. Inoltre, è stata eseguita l'ecografia Doppler delle arterie carotidi comuni e degli arti superiori e inferiori per misurare lo spessore medio-intimale delle arterie carotidee e femorali, della vasodilatazione flusso-mediata a livello dell'arteria brachiale e/o la presenza/assenza di placche ateromasiche.

Risultati. I pazienti erano per lo più donne (91,4%) con un'età compresa tra 20 e 100 anni (media di 59,53±13,93 anni); la durata della malattia variava da 0 a 68 anni (media di 15,5±13,03 anni dall'esordio del fenomeno di Raynaud); il 72% dei pazienti era affetto dalla forma limitata della malattia e il 28% dalla forma diffusa, mentre il 19,5% presentava una malattia attiva. L'82% dei pazienti era positivo per gli autoanticorpi correlati alla SSc (47,1% positivi per ACA, 31% per anti-Scl70 e 2,6% per anti-RNAPOLIII). Il 9,3% aveva una storia di CVEs. Nel 37,1% dei pazienti è stata riscontrata l'aterosclerosi subclinica, dopo esclusone dei pazienti con una storia di CVEs. La prevalenza sia degli CVEs che di aterosclerosi subclinica è stata superiore a quella riportata dall'Istituto Nazionale di Statistica (8,5% per gli CVEs e 32,7% per l'aterosclerosi subclinica). Dopo analisi multivariata, la presenza di ipertensione arteriosa sistemica, ulcere digitali ischemiche e malattia attiva, era significati-

Table I - CVEs univariate analyses.

Univariate analyses

	OR	SE	P	CI 95%
Gender	0.641	0.433	0.305	0.274-1.498
Age	1.083	0.014	**0.000**	1.053-1.112
RP onset	1.010	0.020	0.631	0.971-1.050
Non RP onset	1.025	0.020	0.218	0.9861.065
Subset (diffuse)	1.279	0.030	0.417	0.706-2.316
ANA (positive)	3.808	0.605	**0.027**	1.164-12.456
SSc Abs (positive)	0.916	0.370	0.814	0.443-1.894
ACA (positive)	0.090	0.294	0.562	0.667-2.108
Scl 70 (positive)	0.646	1.043	0.675	0.084-4.983
Puffy fingers	1.466	0.285	0.180	0.838-2.564
Ischemic digital ulcers	2.848	0.292	**0.000**	1.068-5.044
Pitting scars	1.492	0.295	0.175	0.837-2.659
Teleangiectasies	1.196	0.287	0.532	0.682-2.099
Calcinosis	1.184	0.405	0.677	0.535-2.617
Tendon friction rubs	1.031	0.455	0.946	0.423-2.514
SRC	2.863	0.815	0.197	0.580-14.031
FVC	1.792	0.214	**0.006**	1.179-2.724
FVC/FEV1	2.286	0.358	0.021	1.131-4.610
DLCO	1.758	0.161	**0.000**	1.282-2.410
TLC	1.277	0.218	0.263	0.832-1.958
EF%<55	6.712	0.591	**0.001**	2.109-21.357
Diastolic dysfunction	3.964	0.304	**0.000**	2.185-7.192
PAPS>40mmHg	3.476	0.416	**0.003**	1.539-7.851
Pericardial effusion	3.469	0.332	**0.000**	1.810-6.649
mRSS>14	1.424	0.381	0.354	0.675-3.006
ILD	1.785	0.296	0.050	0.999-3.190
PAH (RHC)	3.077	0.351	**0.001**	1.547-6.121
Family history of CVEs	1.354	0.336	0.368	0.700-2.618
Smoking habitus (current or past)	1.382	0.318	0.309	0.741-2.580
Cholesterol>200mg/dl	0.910	0.366	0.796	0.444-1.865
Triglycerides>130mg/dl	1.127	0.400	0.765	0.515-2.467
Glicemia	4.311	0.522	**0.005**	1.548-12.002
ESR>30mmHg	2.412	2.330	**0.008**	1.263-4.608
CRP>0.5mg/dl	1.652	0.327	0.125	0.870-3.137
High blood pressure	5.412	0.303	**0.000**	2.987-9.805
Type II dabietes	3.181	0.391	**0.003**	1.479-6.843
Metabolic syndrome	1.623	0.465	0.298	0.652-4.040
ESCSG (active)	3.418	0.375	**0.001**	1.638-7.134
General	1.708	0.316	0.090	0.919-3.172
Peripheral vascular	1.450	0.177	**0.036**	1.025-2.050
Skin	1.540	0.191	**0.023**	1.060-2.238
Joint/tendon	0.930	0.327	0.825	0.490-1.766
Muscles	1.805	0.330	0.073	0.946-3.443
GI	0.965	0.291	0.902	0.546-1.706
Lung	1.426	0.160	**0.027**	1.042-1.952
Heart	1.163	0.278	0.588	0.674-2.006
Kidney	1.795	0.412	0.156	0.800-4.029

vamente associata alla storia di CVEs mentre la storia familiare di CVD, abitudine al fumo, sindrome metabolica, ulcere digitali ischemiche e durata della malattia calcolata dall'insorgenza del primo sintomo non-RP erano significativamente associate all'aterosclerosi subclinica.

Conclusione. Nei pazienti con SSc è stata rilevata una elevata prevalenza sia degli CVEs che di aterosclerosi subclinica. Non solo la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, ma anche alcune caratteristiche correlate alla SSc risultano indipendentemente associate allo sviluppo di CVEs e aterosclerosi subclinica nei pazienti con SSc.

STUDIO DELLA PATOGENICITÀ DI IMMUNOCOMPLESSI SCLERODERMA-SPECIFICI IN UN MODELLO TRIDIMENSIONALE MULTICELLULARE DINAMICO

RASCHI E. [1], BODIO C. [1], MILESI A. [2], PRADOTTO L.G. [3], BORGHI M.O. [1,4], MERONI P.L. [1], CAPORALI R.F. [4,5,6], DEL PAPA N. [5], CHIGHIZOLA C.B. [4,6]

[1]Laboratorio Sperimentale di Ricerche Immuno-Reumatologiche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [2]Divisione di Neurologia e Neuroriabilitazione, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [3]Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino; [4]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; [5]U.O.C. Clinica Reumatologica, ASST G. Pini - CTO, Milano; [6]U.O.C. Clinica Reumatologica Pediatrica, ASST G. Pini - CTO, Milano

Scopo del lavoro. Cellule endoteliali (CE) e fibroblasti sono i principali mediatori cellulari coinvolti nella patogenesi della sclerosi sistemica (SSc), una patologia autoimmune caratterizzata da eccessiva deposizione di matrice extracellulare e vasculopatia, con positività per autoanticorpi. Immunocomplessi (IC) contenenti anticorpi SSc-specifici inducono effetti pro-fibrotici e pro-infiammatori in CE e fibroblasti cutanei, contribuendo alla patogenesi della malattia. Obiettivo dello studio è confermare il ruolo patogenetico di SSc-IC utilizzando un innovativo modello 3D multicellulare dinamico, che consente di replicare l'architettura vascolare e dermica e di riprodurre l'interazione tra CE e fibroblasti.

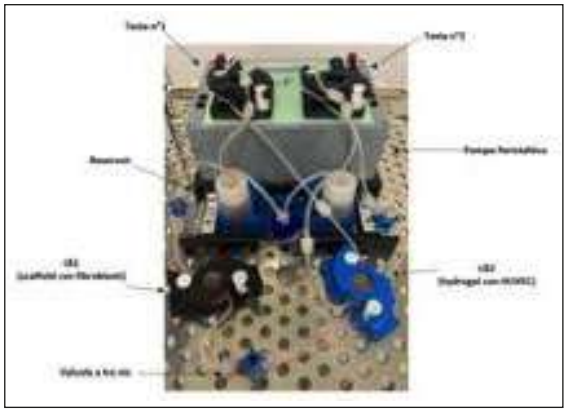


Figura 1 - Modello in vitro tridimensionale multicellulare dinamico.

Materiali e metodi. Il modello in vitro è costituito da 2 bioreattori (Live Boxes [LB]) interconnessi e alimentati da una pompa peristaltica (IVTech srl, Ospedaletto, PI). LB2 è costituito da una camera apicale ed una basale, comunicanti mediante una membrana porosa che riproduce la barriera endoteliale, permettendo il passaggio di mediatori solubili ma non degli IC. CE umane da vena ombelicale (HUVEC) sono state seminate nella camera apicale in Hydrogel (TissueSpec™ ECM Hydrogel Kit, Xylyx Bio). La camera basale di LB2 è collegata a LB1, dove sono coltivati in uno scaffold 3D acellularizzato (TissueSpec™ ECM Scaffold, Xylyx Bio, NYC, USA) fibroblasti cutanei da soggetti sani (NHS). La pompa alimenta un sistema fluidico dinamico che mima il flusso sanguigno (Figura 1). IC sono stati purificati tramite precipitazione su gradiente di polietilenglicole da sieri di:

a) pazienti affetti da SSc con anticorpi anti-centromero o anti-DNA topoisomerasi I e
b) NHS. CE sono state trattate con SSc-IC e NHS-IC, TNFα o terreno di coltura (TC); i trattamen-

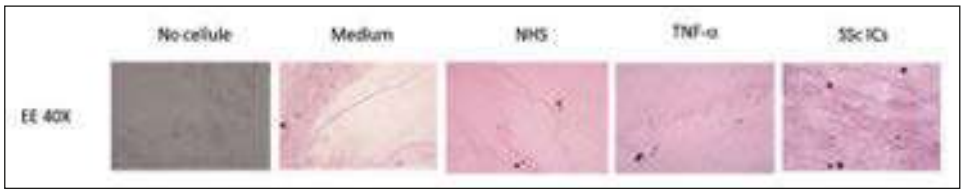


Figura 2
Analisi istolosica HUVEC/Hydrogel (Ematossilina-eosina (EE)).

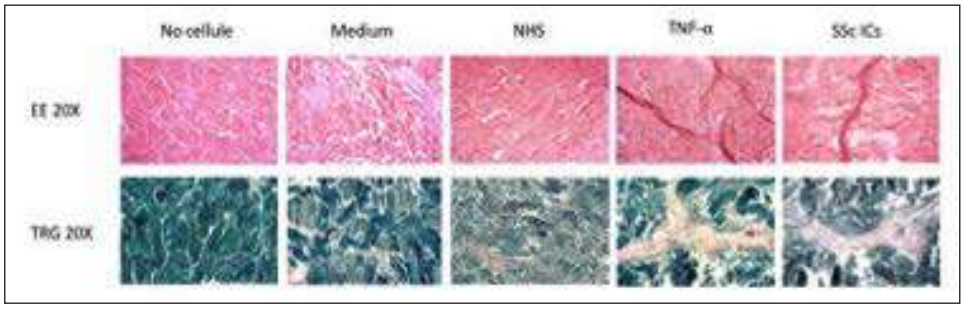


Figura 3
Analisi istologica flbroblasti/scaffold (EE. Tricromica di Gomori (TRG))

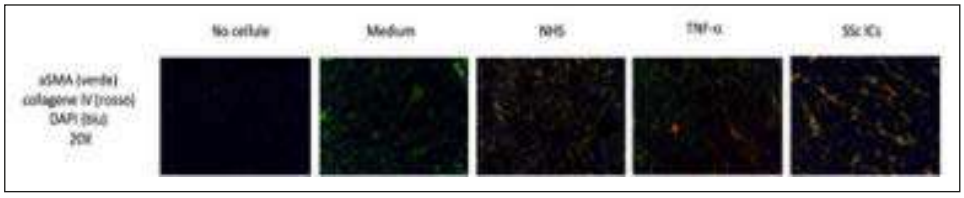


Figura 4
Immunofluorescenza fibroblasti/scoffold.

ti sono stati somministrati tramite il sistema fluidico dinamico.

Sezioni di HUVEC/Hydrogel e fibroblasti/scaffold sono state sottoposte ad analisi istologica (ematossilina-eosina e tricromica di Gomorri) in microscopia ottica. Sezioni di scaffold cutaneo sono state colorate con anticorpi anti-αSMA e anti-collagene IV e valutate in immunofluorescenza indiretta al microscopio confocale.

Risultati. Le HUVEC in Hydrogel in presenza di TC o NHS-IC hanno formato strutture simil-vascolari; la stimolazione con SSc-IC o TNF-α ha portato alla formazione di strutture vascolari estremamente disorganizzate (Figura 2).

In seguito alla stimolazione con TC e NHS-IC, fibroblasti cutanei hanno riprodotto una struttura omogenea simile al derma umano; la stimolazione con SSc-IC ha indotto un rimodellamento caratterizzato da ispessimento e formazione di tralci fibrotici, con aumentato deposito di collagene e αSMA (Figure 3 e 4).

Conclusioni. Sfruttando un innovativo modello in vitro, questi dati dimostrano che l'interazione degli SSc-IC con le CE risulta in un sovvertimento dell'architettura vascolare mentre fattori solubili rilasciati dalle HUVEC in risposta alla stimolazione con SSc-IC inducono un fenotipo fibrotico a livello dermico.

COMUNICAZIONI ORALI:
VASCULITI

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia), *G.L. Erre* (Sassari)

SENESCENT CELLS IN GIANT CELL ARTERITIS HAVE INFLAMMATORY PHENOTYPE, AND GENERATED THROUGH THE MICROENVIRONMENT OF TISSUE INJURY, VIA IL-6 DEPENDENT PATHWAYS

C. Salvarani[1], D. Veroutis[2], O. Argyropoulou[2], V. Gorgoulis[2], S. Croci[1], A. Cavazza[1], F. Muratore[1], C. Marvisi[1], C. Ricordi[1], E. Galli[1], A. Goules[2], A. Tzioufas[2]
[1]Reggio Emilia, [2]Athens - GR

NUOVI PATHWAY DEREGOLATI NELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI EMERSI DA ANALISI DI ESPRESSIONE GENICA CON NANOSTRING NCOUNTER IN BIOPSIE DI ARTERIA TEMPORALE

S. Croci[1], I. Ferrigno[1,2], A. Rossi[1], F. Muratore[1,2], L. Boiardi[1], A. Cavazza[1], A. Bisagni[1], L. Cimino[1,2], A. Ghidini[1], G. Malchiodi[1], A. Zerbini[1], C. Salvarani[1,2], M. Bonacini[1]
[1]Reggio Emilia, [2]Modena

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE, CARATTERISTICHE E DIAGNOSI DI DIMISSIONE IN UNA LARGA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE ANCA-ASSOCIATA: RISULTATI DELLO STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO VASCULITI SIR

A. Berti[1], M. Ottone[2], S. Sartorelli[3], E. Treppo[4], A. Bettiol[5], R. Padoan[6], F. Regola[7], S. Monti[8], C. Marvisi[2], A. Giollo[6], L.M. Argolini[3], M. Righini[9], A. Gattamelata[10], G. Cassone[2], L. Sottini[1], M. Maule[1], P. Toniati[7], L. Moroni[3], A. Cariddi[3], B.L. Palermo[8], F. Bello[5], S. Guella[4], R. Izzo[10], F. Muratore[2], M.G. Catanoso[2], A. Fassio[11], P. Cataleta[9], A. Buscaroli[9], P. Giorgi Rossi[2], F. Franceschini[7], R. Caporali[3], C. Montecucco[8], F. Conti[10], G. Emmi[5], L. Quartuccio[4], G. Paolazzi[1], L. Dagna[3], F. Schiavon[6], C. Salvarani[2], R. Bortolotti[1]
[1]Trento, [2]Reggio Emilia, [3]Milano, [4]Udine, [5]Firenze, [6]Padova, [7]Brescia, [8]Pavia, [9]Ravenna, [10]Roma, [11]Verona

AVACOPAN NEL TRATTAMENTO DELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE: STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO REAL-LIFE DI EFFICACIA, SICUREZZA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

E. Treppo[1], M. De Martino[1], F. Bello[2], R. Padoan[3], S. Monti[4], L. Moroni[5], S. Affatato[6], E. Conticini[7], E. Galli[8], E. Tombetti[5], B. Frediani[7], F. Alberici[6], L. Dagna[5], C. Montecucco[4], F. Schiavon[3], G. Emmi[2], C. Salvarani[8], M. Isola[1], L. Quartuccio[1]
[1]Udine, [2]Firenze, [3]Padova, [4]Pavia, [5]Milano, [6]Brescia, [7]Siena, [8]Reggio Emilia

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE 2022 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR TAKAYASU ARTERITIS: A MULTI-CENTRE INTERNATIONAL STUDY

E. Rinaldi[1], C. Campochiaro[1], R. Padoan[2], C. Kavadichanda[3], A. Jose[3], K. Singh[4], N. Viapiana[1], L. Iorio[2], U. Rathore[4], E. Baldissera[1], V. Agarwal[4], L. Dagna[1,1], D.P. Misra[4], A. Tomelleri[1]
[1]Milano, [2]Padova, [3]Puducherry - IN, [4]Lucknow - IN

IMPACT OF EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL AIR POLLUTION ON THE ONSET OF GIANT CELL ARTERITIS

M. Bond[1], A. Tomelleri[2], M.A. Reatini[3], C. Campochiaro[2], G. Cattani[3], L. Dagna[2], M. Rossini[4], C. Dejaco[1,5], G. Adami[4]
[1]Brunico, BZ, [2]Milano, [3]Roma, [4]Verona, [5]Graz - AT

SENESCENT CELLS IN GIANT CELL ARTERITIS HAVE INFLAMMATORY PHENOTYPE, AND GENERATED THROUGH THE MICROENVIRONMENT OF TISSUE INJURY, VIA IL-6 DEPENDENT PATHWAYS

SALVARANI C. [1], VEROUTIS D. [2], ARGYROPOULOU O. [2], GORGOULIS V. [2], CROCI S. [3], CAVAZZA A. [3], MURATORE F. [1], MARVISI C. [1], RICORDI C. [1], GALLI E. [1], GOULES A. [2], TZIOUFAS A. [2]

[1]Azienda USL-IRCCS di RE e UNIMORE, Reggio Emilia; [2]University of Athens, Greece; [3]Azienda USL - IRCCS di Reggio Emilia

Objectives. Age is the strongest risk factor of giant cell arteritis (GCA), implying a possible pathogenetic role of cellular senescence. To address this question, we applied an established senescence specific multi-marker algorithm in tissue artery biopsies (TABs) of GCA patients.

Methods. 75 TABs from GCA patients and 22 from patients with polymyalgia rheumatica (PMR) were retrospectively retrieved and analyzed. Senescent cells and their histologic origin were identified with specific cellular markers; IL-6 and MMP-9 were investigated as components of the senescent associated secretory phenotype (SASP) by triple co-staining. GCA or PMR artery culture

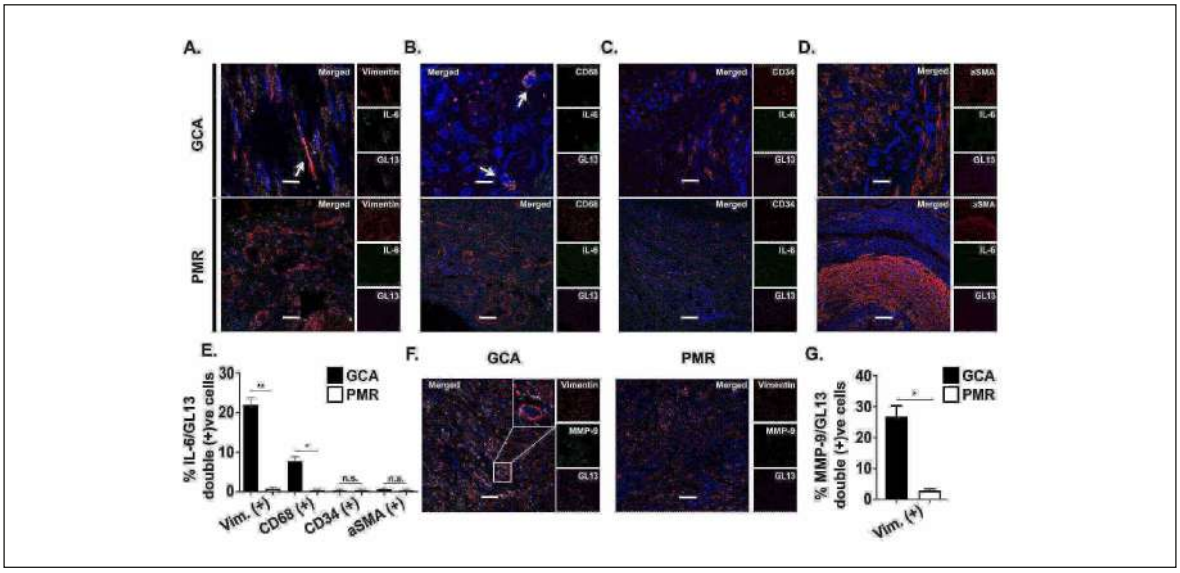


Figure - Senescent cells in GCA express SASP that includes IL-6 and MMP-9. Representative images of IL-6 expression by senescent cells of different origin: (A) GL13(+)/Vimentin(+) (senescent fibroblasts, (B) GL13(+)/CD68(+) (senescent macrophages), (C) GL13(+)/CD34(+) (senescent endothelial cells)) and (D) GL13(+)/aSMA(+) (senescent smooth muscle cells) in a TAB of n=10 GCA and n=10 PMR patients (triple staining immunofluorescence). Graphical representation of the proportion of IL-6 positive senescent cells in 10 GCA and 10 PMR biopsies, showing significantly higher proportion of IL-6 positive senescent fibroblasts (GL13(+)/Vimentin(+)) and macrophages (GL13(+)/CD68(+)) (E). Representative images of MMP-9 expression by GL13/vimentin double positive (senescent fibroblasts) cells in a TAB of one GCA and one PMR patient (triple staining immunofluorescence). (F) Graphical representation showing higher proportion of MMP-9 positive senescent fibroblast (GL13(+)/vimentin(+)) in the 3 GCA compared to 3 PMR specimens (G). Objectives (A), (D) 20x, (B), (C), 63x. Scale bars: (A), (D) 50 um, (B), (C), 10 um. n.s. not significant, *p<0.05, **p<0.01.

supernatant was applied to primary skin fibroblasts with or without IL-6 blocking agent to explore the induction of IL-6 associated cellular senescence.

Results. Senescent cells were mainly present in GCA arteries at higher proportion compared to PMR (9.50% vs 2.66% respectively, p<0.0001) and were mainly originated by fibroblasts, macrophages and endothelial cells. IL-6 was expressed by senescent fibroblasts and macrophages while MMP-9 by fibroblasts only. IL-6 positive senescent cells were associated with the extension of vascular inflammation (adventitial limited disease vs transmural inflammation: 10.02% vs 4.37% respectively, p<0.0001). GCA but not PMR artery culture supernatant could induce IL-6-associated senescence that was partially inhibited by IL-6 blockade.

Conclusions. Senescent cells are present in GCA arteries suggesting a possible involvement in disease pathogenesis by perpetuating inflammation and affecting vascular remodeling via IL-6 dependent mechanisms.

NUOVI PATHWAY DEREGOLATI NELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI EMERSI DA ANALISI DI ESPRESSIONE GENICA CON NANOSTRING NCOUNTER IN BIOPSIE DI ARTERIA TEMPORALE

CROCI S. [1], FERRIGNO I. [2,1], ROSSI A. [1], MURATORE F. [3,4], BOIARDI L. [3], CAVAZZA A. [5], BISAGNI A. [5], CIMINO L. [6,4], GHIDINI A. [7], MALCHIODI G. [8], ZERBINI A. [1], SALVARANI C. [3,4], BONACINI M. [1]

[1]Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [2]PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [4]Dipartimento CHIMOMO, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [5]Unità di Anatomia Patologica, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [6]Unità di Immunologia Oculare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [7]Unità di Otorinolaringoiatria, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [8]Unità di Chirurgia Vascolare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia

Scopo del lavoro. L'arterite a cellule giganti (GCA) è una malattia infiammatoria sistemica delle arterie di grosso e medio calibro. Diversi pattern istologici di infiammazione vengono rilevati nelle biopsie dell'arteria temporale (TAB): l'infiammazione transmurale (TMI) è il pattern più frequente (78% delle TAB positive), mentre l'infiammazione limitata all'avventizia (ILA) può essere rilevata nel 7% delle TAB positive. I pazienti affetti da GCA sono trattati con glucocorticoidi, indipendentemente dalle presentazioni cliniche e dai pattern di infiammazione. È necessario aumentare le conoscenze sulle caratteristiche molecolari della GCA per implementare la medicina di precisione. Con questo studio ci si è proposti di identificare geni differenzialmente espressi tra TAB infiammate da pazienti con GCA e TAB normali da pazienti senza GCA e di aumentare le conoscenze molecolari sui pattern istologici di TMI e ILA.

Materiali e metodi. È stata analizzata una coorte retrospettiva di pazienti sottoposti a TAB: 42 pazienti avevano GCA con TMI; 7 pazienti avevano GCA con ILA; 7 pazienti avevano TAB normali e hanno ricevuto una diagnosi diversa. Tutti i pazienti con TMI e i pazienti con TAB normali erano naïve alla terapia mentre 4/7 pazienti con ILA assumevano glucocorticoidi al momento delle TAB. L'RNA è stato estratto da campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina. È stata indagata l'espressione di 770 geni con l'assay NanoString nCounter PanCancer. I dati sono stati analizzati con il software nSolver 4.0 per ottenere valori di espressione normalizzata. I geni con variazioni assolute di espressione tra i gruppi >2,0 e valori di p dopo correzione di Benjamini-Yekutieli <0,05 sono stati considerati differenzialmente espressi. L'analisi di pathway è stata eseguita con DAVID.

Risultati. Le TAB con TMI hanno mostrato un trascrittoma diverso dalle TAB normali e con ILA: 256 geni up-regolati e 31 geni down-regolati rispetto alle TAB normali; 187 geni up-regolati e 26 geni down-regolati rispetto alle TAB con ILA. Le TAB con ILA hanno rivelato un profilo di espressione genica simile alle TAB normali con 38 geni up-regolati. I geni deregolati nella ILA sono risultati deregolati anche nella TMI. La chemochina CCL18 è risultato il gene top up-regolato, mentre la molecola di adesione cellulare MCAM è risultato il gene top down-regolato nella TMI. Undici geni sono stati rilevati in tutte le TAB con TMI e in nessuna TAB normale: recettori per chemochine, molecole di co-stimolazione e checkpoint immunitari, il recettore per IL-21. I geni deregolati nelle TAB con TMI sono risultati appartenere alle seguenti classi funzionali: chemochine, Toll-Like Receptor, risposte cellulari a IL-1β e TNFα, molecole di adesione.

Conclusioni. L'ILA potrebbe rappresentare fasi iniziali della malattia. Il profilo di espressione genica ha permesso di identificare nuovi pathway deregolati nella GCA.

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE, CARATTERISTICHE E DIAGNOSI DI DIMISSIONE IN UNA LARGA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE ANCA-ASSOCIATA: RISULTATI DELLO STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO VASCULITI SIR

BERTI A. [1], OTTONE M. [2], SARTORELLI S. [3], TREPPO E. [4], BETTIOL A. [5], PADOAN R. [6], REGOLA F. [7], MONTI S. [8], MARVISI C. [9], GIOLLO A. [6], ARGOLINI L.M. [10], RIGHINI M. [11], GATTAMELATA A. [12], CASSONE G. [9], SOTTINI L. [13], MAULE M. [1], TONIATI P. [7], MORONI L. [3], CARIDDI A. [3], PALERMO B.L. [8], BELLO F. [5], GUELLA S. [4], IZZO R. [12], MURATORE F. [9], CATANOSO M.G. [9], FASSIO A. [14], CATALETA P. [11], BUSCAROLI A. [11], GIORGI ROSSI P. [2], FRANCESCHINI F. [7], CAPORALI R.F. [10], MONTECUCCO C., EMMI G. [5], QUARTUCCIO L. [4], PAOLAZZI G. [1], DAGNA L. [3], SCHIAVON F. [6], SALVARANI C. [9], BORTOLOTTI R. [1]

[1]Hospital and University of Trento, Rheumatology, Trento; [2]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Epidemiology, Reggio Emilia; [3]San Raffaele Scientific Institute, UniRAR, Milano; [4]University of Udine, Rheumatology, Udine; [5]University of Florence, Department of Experimental and Clinical Medicine, Florence; [6]University of Padua, Rheumatology, Padua; [7]University of Brescia, Spedali Civili di Brescia, Rheumatology, Brescia; [8]University of Pavia, Rheumatology, Pavia; [9]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Rheumatology, University of Modena-Reggio Emilia, Reggio Emilia; [10]ASST G. Pini-CTO and University of Milan, Rheumatology, Milan; [11]Spedale S. Maria delle Croci, Nephrology and Rheumatology, Ravenna; [12]Sapienza Università di Roma, Rheumatology, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiova, Rome; [13]Hospital of Trento, University of Trento, Nephrology, Trento; [14]Policlinico Borgo Roma, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Rheumatology, Verona

Scopo del lavoro. Determinare i tassi di ospedalizzazione in un'ampia coorte di pazienti affetti da vasculite ANCA-associata (AAV) rispetto alla popolazione generale nazionale e riportare caratteristiche e diagnosi di dimissione primaria relative a tali ospedalizzazioni.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato i registri dei ricoveri dei pazienti affetti da AAV di 13 ospedali italiani nel periodo 2007-2018. Date di ricovero, caratteristiche, durata della degenza, diagnosi di dimissione primaria e dati dei pazienti sono stati estratti dalle cartelle cliniche. I rapporti tra tassi di ospedalizzazione standardizzati per età e sesso (SHR) sono stati calcolati con metodo indiretto per anno e per periodo di studio, utilizzando i dati di ospedalizzazione della popolazione generale nel periodo 2007-2018 forniti dal Ministero della Salute. Sono stati utilizzati modelli multivariati e di sopravvivenza per esplorare le associazioni tra questi risultati, i parametri clinici alla diagnosi e le comorbilità preesistenti.

Risultati. Un totale di 610 ricoveri si è verificato in 635 pazienti affetti da AAV (19,4% da poliangioite microscopica, MPA; 34,6% da granulomatosi con poliangioite, GPA; 46,0% da granulomatosi eosinofila con poliangioite, EGPA) durante un'osservazione di 12 anni; nel 19,8% per condizioni life-threatening che nel 2,3% hanno esitato nella morte del paziente. Il tempo mediano al primo ricovero è stato di 504 giorni (25-75% IQR, 95-1497) e la durata mediana del ricovero è stata di 8 giorni (25-75% IQR, 8-14).

L'SHR nel 2018 (IC 95%) era 1,14 (0,91, 1,43) per tutti gli AAV combinati, 1,13 (0,68, 1,76) per MPA, 1,48 (1,02, 2,08) per GPA e 0,90 (0,60, 1,31) per EGPA. Gli SHR tendevano ad aumentare gradualmente dal 2007 al 2018 nell'intera coorte di pazienti AAV (Figura 1A).

Le principali cause di ricovero nei pazienti con AAV sono state malattie infettive (18,7%), seguite da ricadute maggiori e rivalutazione diagnostica (17,2% ciascuna) e malattie cardiovascolari (10,8%).

Tra i pazienti con AAV ricoverati durante il follow-up (47,1%), il 55,5% ha avuto solo 1 ricovero, il 18,7% 2 e il 25,6% 3 o più ricoveri. I pazienti con

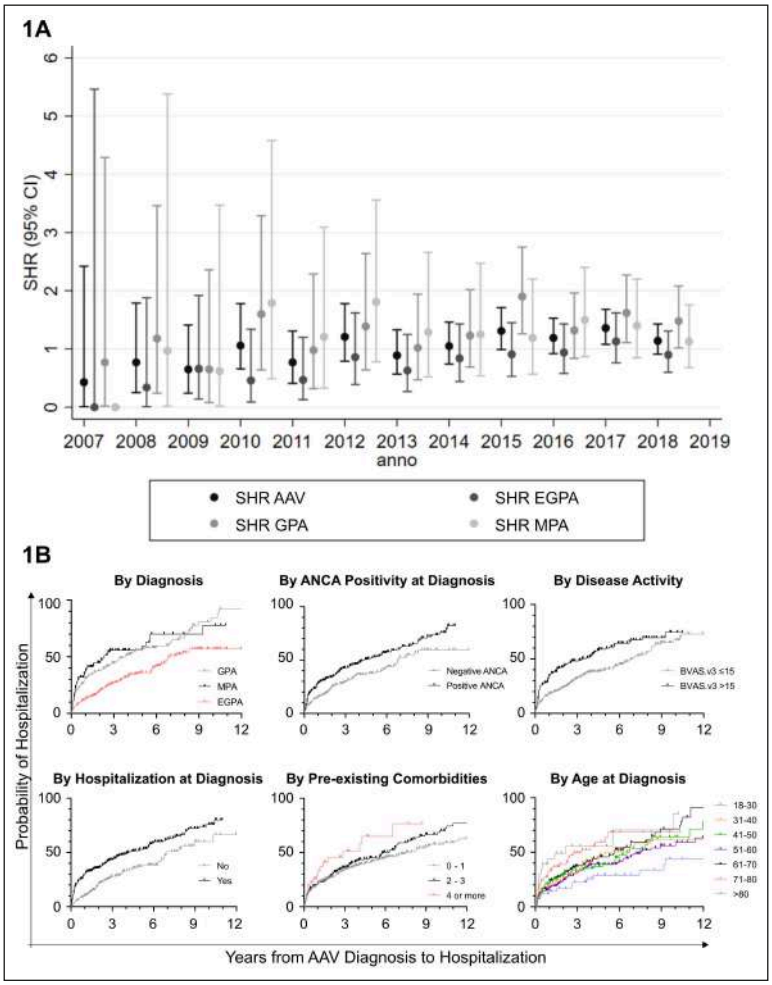


Figura 1

diagnosi di GPA o MPA (rispetto a EGPA), maggiore attività di malattia (valutata con BVAS), positività per ANCA alla diagnosi e ricovero alla diagnosi ($p<0,001$), maggior numero di comorbilità preesistenti ed età avanzata ($p<0,05$), avevano una probabilità maggiore di essere ricoverati in ospedale durante il follow-up (Figura 1B).

Conclusioni. C'è un trend nei pazienti con AAV ad avere tassi di ospedalizzazione più elevati rispetto alla popolazione generale nazionale. Circa la metà dei pazienti è stata ricoverata durante il follow-up, con infezioni, ricadute e malattie cardiovascolari come principali cause di ricovero. I nostri risultati hanno mostrato l'esistenza di profili di rischio di pazienti con maggiori probabilità di essere ospedalizzati, che richiedono una vigilanza più attiva da parte del medico e dei pazienti.

AVACOPAN NEL TRATTAMENTO DELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE: STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO REAL-LIFE DI EFFICACIA, SICUREZZA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

TREPPO E. [1], DE MARTINO M. [2], BELLO F. [3], PADOAN R. [4], MONTI S. [5], MORONI L. [6], AFFATATO S. [7], CONTICINI E. [8], GALLI E. [9], TOMBETTI E. [10], FREDIANI B. [8], ALBERICI F. [7], DAGNA L. [6], MONTECUCCO C. [5], SCHIAVON F. [4], EMMI G. [3], SALVARANI C. [9], ISOLA M. [2], QUARTUCCIO L. [1]

[1]Clinic of Rheumatology, Department of Medicine, University of Udine; [2]Institute of Statistics, Department of Medical Area, University of Udine; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [4]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [5]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia; [6]IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), Milano; [7]Nephrology Unit, University of Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [9]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia and University of Modena and Reggio Emilia; [10]Internal Medicine and Rheumatology, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Sacco and Fatebenefratelli Hospitals, Milano

Scopo del lavoro. Avacopan è il nuovo farmaco, ad uso orale, approvato nel trattamento delle vasculiti ANCA-associate (AAV). Agendo da inibitore del recettore C5a del complemento, si è dimostrato efficace, in combinazione con rituximab (RTX) o ciclofosfamide (CYC), nel trattamento di induzione "a risparmio di steroidi" della granulomatosi con poliangite (GPA) e poliangite microscopica (MPA).

Questo studio prospettico raccoglie l'esperienza del gruppo di studio italiano delle vasculiti nella terapia con avacopan.

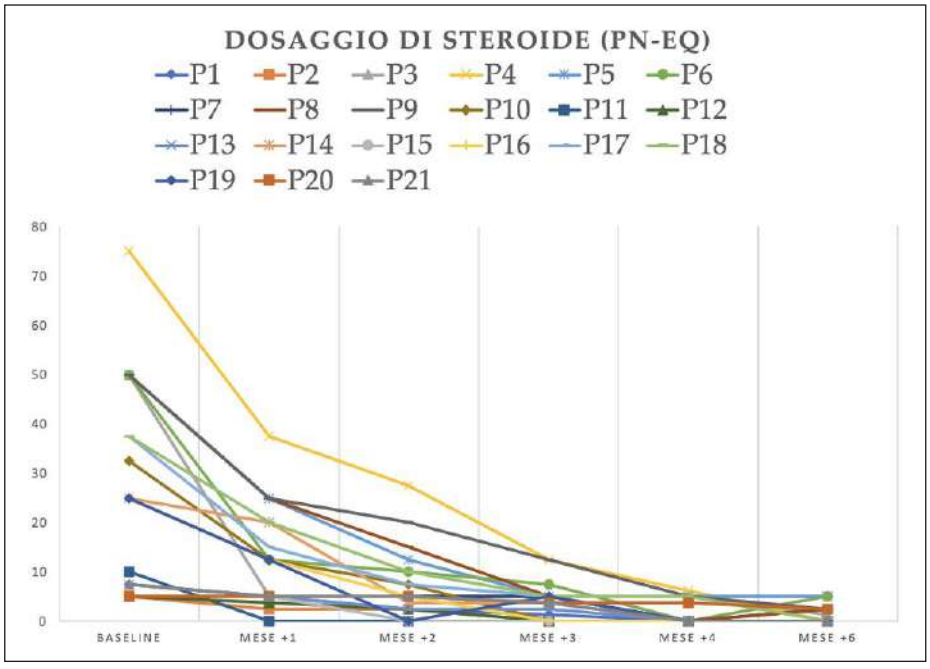


Figura 1

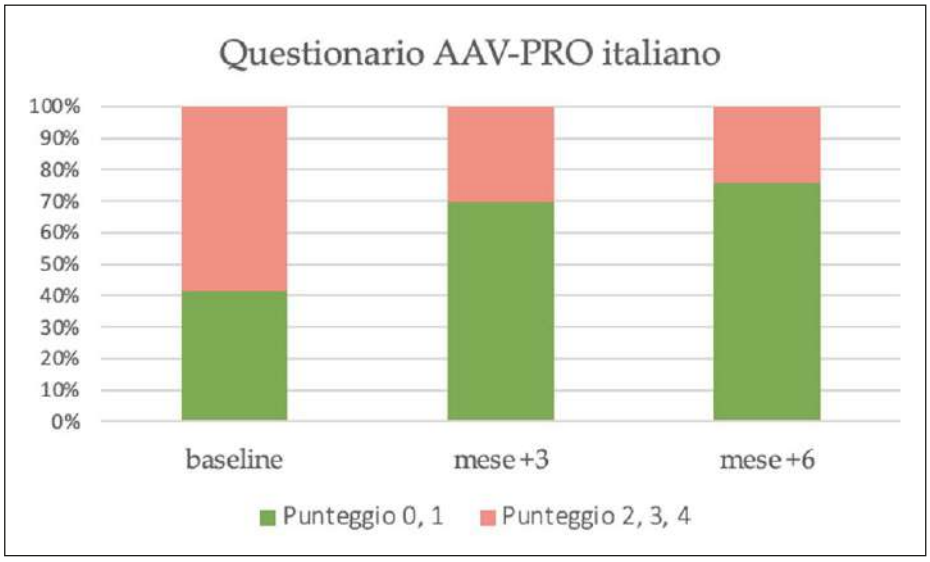


Figura 2

Materiali e metodi. La raccolta prospettica dei dati clinici dei pazienti affetti da GPA o MPA in terapia con avacopan è iniziata a maggio 2022. Ogni paziente ha inoltre compilato il questionario italiano AAV-PRO ogni 3 mesi.

Risultati. Globalmente, 21 pazienti (15 GPA; 6 MPA), con età mediana 59 (IQ 51-66) anni, hanno avviato avacopan all'esordio (7/21) o dopo ricaduta di malattia (14/21). I pazienti trattati dopo una ricaduta, avevano una durata mediana di malattia di 8 (IQ 7-12,5) anni e pregressi trattamenti con RTX (10/14), CYC (6/14), AZA (4/14), MTX (3/14), MMF (1/14).

All'avvio di avacopan, BVASv3 e VDI erano rispettivamente 10 (IQ 6-20) e 3 (IQ 0-5); e gli impegni di malattia erano principalmente quello renale (16/21), di cui 11/16 con GN rapidamente progressiva, e polmonare (10/21), di cui 5/10 con alveolite emorragica. Avacopan è stato utilizzato in associazione a RTX (preceduto da CYC ev in 3 pazienti) e una dose mediana di steroide di 25 (IQ 7,5-50) mg/die. I valori mediani di creatinina e proteinuria al baseline erano pari a 1,9 (IQ 1,6-3,1) mg/dl e 1140 (IQ 397-2500) mg/24 h.

Al mese +3, 18/21 pazienti avevano raggiunto la remissione clinica, di cui 6/18 in assenza di steroide. Il dosaggio mediano di PN-eq era diminuito a 3,75 (IQ 0-5) mg/die (p-value<0.001), mentre la proteinuria mediana si era ridotta a 267 (IQ 102-510) mg/24 h (p-value=0.047). Diversamente, non vi sono state variazioni sulla creatininemia (1,8 [IQ 1,3-3,4] mg/dl).

Per 13/21 pazienti sono disponibili anche i dati a 6 mesi. Al mese +6, 12/13 pazienti avevano mantenuto la remissione clinica, di cui 5/12 liberi da steroide (Figura 1).

Nel periodo di osservazione (durata mediana del follow up: 6 [IQ 3-7.5] mesi), sono state registrate 5 sospensioni temporanee di avacopan per eventi avversi (EA) di natura infettiva (4/5 EA di grado 1; 1/5 EA di grado 2) e 1 sospensione del trattamento per ricaduta di malattia.

Infine, si è notata una progressiva riduzione dei punteggi nel questionario AAV-PRO dal baseline al mese +6 (Figura 2).

Conclusioni. L'aggiunta di avacopan alla terapia di induzione delle AAV permette un netto risparmio di steroide già nei primi mesi di trattamento, avendo un impatto positivo nella percezione della qualità di vita dei pazienti.

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE 2022 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR TAKAYASU ARTERITIS: A MULTI-CENTRE INTERNATIONAL STUDY

RINALDI E. [1], CAMPOCHIARO C. [2], PADOAN R. [3], KAVADICHANDA C. [4], JOSE A. [4], SINGH K. [5], VIAPIANA N. [2], IORIO L. [3], RATHORE U. [5], BALDISSERA E. [2], AGARWAL V. [5], DAGNA L. [1,2], MISRA D. [5], TOMELLERI A. [2]

[1]Università-Vita Salute San Raffaele, Milano; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), San Raffaele Scientific Institute, Milano; [3]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [4]Department of Clinical Immunology, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research (JIPMER), Puducherry, India; [5]Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (SGPGIMS), Lucknow, India

Background. The 2022 ACR/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis (TAK) rely on a point-based clinical and imaging scoring system (from 0 to 22). The aim of this study is to investigate whether the baseline cumulative score and the fulfillment of each item included in the score correlate with the long-term prognosis of TAK patients.

Methods. Data of TAK patients from 4 centres (2 from Italy; 2 from India) were retrospectively reviewed. For each patient, the score provided by the 2022 classification criteria was calculated and the following outcomes were evaluated: glucocorticoid (GC) suspension, need of conventional and biologic DMARDs (cs- and bDMARDs) introduction, need of vascular procedures. Data on bDMARDs were retrieved only from the Italian cohorts. Correlation of these outcomes with the cumulative baseline score and with single item fulfillment was assessed. Additionally, the correlation between baseline ACR/EULAR 2022 score and disease activity indexes (i.e., DEI.Tak, ITAS2010) was evaluated. Univariate and multivariate logistic analyses and Spearman correlation analyses were performed as appropriate.

Results. We included 407 patients (163 from Italy; 244 from India) with a median follow-up of 80 (IQR, 37-143) months. Mean baseline score was 10.1±3.5 and 378 (92.9%) patients were classified as TAK according to the 2022 ACR/EULAR criteria. GCs were started in 348 patients (85.5%) and suspended in 110 (31.6%) after a median of 43

Table I - Univariate and multivariate logistic analyses evaluating the association of each item with different outcomes.

	GC SUSPENSION						INTRODUCTION OF ≥ 1 csDMARD						INTRODUCTION OF ≥ 1 bDMARD						NEED OF ≥ 1 VASCULAR PROCEDURE					
	Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable			Univariable			Multivariable		
	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value	OR	CI	p-value
Female sex	1.365	0.763-2.440	0.294				0.997	0.541-1.838	0.992				1.314	0.530-3.259	0.556				1.342	0.755-2.388	0.316			
Angina/ischemic cardiac pain	0.517	0.205-1.303	0.162				0.930	0.391-2.211	0.869				1.020	0.293-3.548	0.975				2.692	1.336-5.424	**0.006**	2.682	1.313-5.479	**0.007**
Limb claudication	1.022	0.648-1.612	0.925				2.106	1.208-3.673	**0.009**	2.035	1.155-3.585	**0.014**	1.071	0.550-2.086	0.840				1.406	0.893-2.214	0.141			
Vascular bruits	0.593	0.362-0.971	**0.038**	0.810	0.471-1.393	0.446	1.652	0.975-2.800	0.062				1.869	0.945-3.694	0.072				0.925	0.564-1.517	0.758			
Reduced pulse	0.932	0.590-1.472	0.762				1.282	0.775-2.119	0.333				1.445	0.748-2.792	0.273				0.970	0.616-1.527	0.894			
Carotids abnormalities	0.933	0.591-1.474	0.766				2.285	1.301-4.016	**0.004**	2.121	1.184-3.798	**0.012**	1.074	0.520-2.217	0.848				0.422	0.256-0.696	**0.0007**	0.423	0.255-0.700	**<0.001**
Blood pressure difference ≥20	0.474	0.294-0.765	**0.002**	0.537	0.327-0.880	**0.014**	1.318	0.787-2.207	0.295				1.980	0.891-4.399	0.094				0.713	0.449-1.133	0.153			
1 artery involved	2.290	0.924-5.674	0.074				0.480	0.200-1.150	0.099				0.407	0.139-1.189	0.100				1.125	0.459-2.759	0.797			
2 arteries involved	1.573	0.836-2.961	0.160				0.802	0.401-1.606	0.533				1.254	0.511-3.080	0.621				1.530	0.829-2.822	0.174			
≥ 3 arteries involved	0.536	0.312-0.920	**0.024**	0.745	0.407-1.365	0.341	1.597	0.901-2.831	0.109				1.342	0.654-2.754	0.422				0.704	0.415-1.193	0.192			
Symmetric involvement	0.711	0.442-1.145	0.160				1.840	1.106-3.060	**0.019**	1.450	0.851-2.472	0.172	1.053	0.535-2.071	0.882				1.075	0.669-1.728	0.766			
Abd. aorta + renal/mesenteric involvement	0.479	0.293-0.782	**0.003**	0.577	0.341-0.976	**0.040**	0.788	0.475-1.309	0.358				1.233	0.592-2.569	0.576				1.074	0.679-1.699	0.761			

(IQR, 23-87) months. csDMARDs were started in 331 patients (81.3%) after a median of 1 (IQR, 0-5) month. bDMARDs were started in 108 patients (66.3%) after a median of 16 (IQR 8.8-39) months. Vascular procedures were performed in 101 patients (24.8%). Mean baseline DEI.Tak and ITAS2010 scores were 8.8±5.5 and 10.4±6.6, respectively.

A higher baseline cumulative score was negatively associated with GC suspension (OR 0.901 [95%CI 0.844-0.962], p=0.002) and positively associated with csDMARD introduction (OR 1.102 [95%CI 1.027-1.184] p=0.007). No correlation with bDMARD start and vascular procedures was found.

Table I shows the association of each item with different outcomes. At multivariate analysis, difference in blood pressure >=20 mmHg and abdominal aorta + renal/mesenteric involvement were negative predictors of GC suspension; limb claudication and carotid abnormalities were predictors of csDMARD introduction. Angina/ischemic cardiac pain was predictor of need for vascular procedure, conversely to carotid abnormalities.

Finally, a higher score strongly correlated with both baseline DEI.Tak (rho=0.549, p<0.001) and ITAS2010 (rho=0.575, p<0.001).

Conclusion. A higher baseline score obtained from the ACR/EULAR 2022 TAK classification criteria was associated with a more aggressive disease course. No specific item was associated with disease prognosis. At baseline, the ACR/EULAR 2022 score might be a surrogate of disease activity scores.

IMPACT OF EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL AIR POLLUTION ON THE ONSET OF GIANT CELL ARTERITIS

BOND M. [1], TOMELLERI A. [2], REATINI M.A. [3], CAMPOCHIARO C. [2], CATTANI G. [3], DAGNA L. [2], ROSSINI M. [4], DEJACO C. [1,5], ADAMI G. [4]

[1]Rheumatology, Hospital of Bruneck (ASAA-SABES), Teaching Hospital of the Paracelsius Medical University, Brunico; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [3]Italian Institute for Environmental Protection and Research, Rome; [4]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona; [5]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Objective. Environmental air pollution (AP) has been found to affect vascular inflammation and to contribute to the risk of onset and flare of autoimmune diseases (1, 2). Giant cell arteritis (GCA) has been reported to be more prevalent in urban than in rural areas (3), indicating a possible link between AP and disease onset. The objective of this study is to investigate whether there is an association between exposure to AP and the risk of developing GCA and its ischemic complications.

Methods. Charts of consecutive patients with GCA followed between June 2013 and December

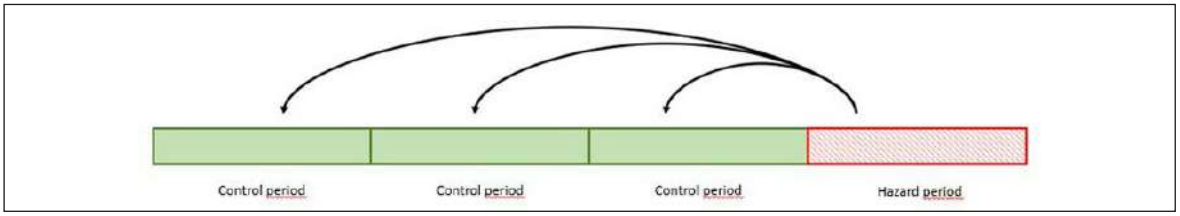
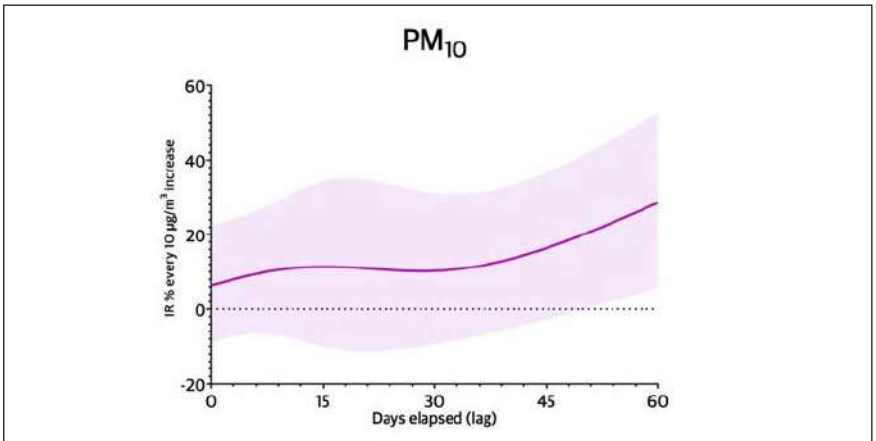


Figure 1 - Case-crossover study design.

Table I - Study population *(n = 232)*.

Age at diagnosis (IQR)	73 (66-79)	
Female (%)	160 (69)	
Season of symptoms onset (%)		
Autumn	58 (25)	
Summer	57 (24.6)	*p= NS*
Spring	52 (22.4)	
Winter	65 (28)	
Year of diagnosis (%)		
2013-2017	102 (44)	
2018-2021	130 (56)	
Follow-up in months (IQR)	32 (18-51)	
Comorbidities at baseline (%)		
≥1 cardiovascular comorbidity*	132 (57)	
Cancer	20 (9)	
Disease phenotype (%)		
Cranial	121/226 (53)	
LV	34 (15)	
Cranial + LV	71 (31)	
Laboratory parameters at onset (IQR)		
CRP mg/L	58 (34-103)	
ESR mm/h	72 (54-130)	
Haemoglobin g/dL	12.5 (11.7-13)	
Thrombocytes x 1000/μL	343000 (273000-430000)	
Mean PM10 concentration 60 days before symptoms onset, mean ±SD (μg/m³)		
Cohort of Bozen (32 pts)	20±13.1†	
Cohort of Milan (177 pts)	27±13.7†	
Cohort of Verona (23 pts)	25.8±14†	

Legend. CRP, C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IQR, interquartile range; LV, large vessel; NS, non-significant; pts: patients; SD, standard deviation. *Coronary artery disease, Diabetes mellitus, Dyslipidaemia, Hypertension, Peripheral vascular disease, Stroke; †PM10 exposure was determined based on the residential address of each patient, utilizing a 1km x 1km grid (*Fioravanti et al., 2021*).



The curve was interpolated using the conditional logistic regression model. The curve was smoothed with restricted cubic splines with knots at 1, 7, 15, 30 and 60 days

PM10

Lag	beta	se	IR%	95%CI		OR	UL	LL
1	0,005498	0,007507	5,652	-8,804	22,399	1,006	1,020	0,991
7	0,008659	0,007767	9,045	-6,354	26,975	1,009	1,024	0,993
15	0,009509	0,01021	9,976	-9,970	34,340	1,010	1,030	0,990
30	0,008614	0,009439	8,996	-9,413	31,146	1,009	1,027	0,990
60	0,023967	0,009346	27,083	5,811	52,631	1,024	1,043	1,006

Figure 2
Exposure-response association between air pollutants and risk of GCA.

2021 in three hospitals (Bozen, Milan, Verona) of Northern Italy were reviewed. Only patients who were resident in Italy at the time of diagnosis and who had confirmed GCA, a follow-up >/= 6 months and precise information on disease onset were included. Data collection included demographics, clinical information, and ZIP code of residency. Patients were linked to their daily particulate matter (PM10, mass concentration, particles with aerodynamic diameter </= 10 µm), exposure derived from a spatio-temporal interpolation process using a Bayesian hierarchical model that included 11 spatial and spatio-temporal predictors, such as meteorological variables and Aerosol Optical Depth. The model was cross-validated, showed good performance and provides a 1km x 1km spatial resolution for daily exposure to PM10. A case-crossover study with conditional logistic regression was conducted to investigate the acute effect of PM10 exposure on disease onset and the development of ischemic complications. Several lag exposures before symptoms onset were selected (hazard periods) and compared to 3 same-length periods prior to symptoms onset (control periods) (Figure 1).

Results. Two hundred and thirty-two patients were included. Table 1 summarizes their main demographic and clinical features. Figure 2 shows the exposure-response association between air pollutants and the risk of developing GCA. Incremental odds (%) of GCA every 10 µg/m³ increase in PM10 concentration at different lag-exposure were found. Specifically, the incremental risk (every 10 µg/m³ increase in PM10) for 60-day lag was 27,08 (95% CI 5,81-52,63); at shorter lags we found no significant association. There was no significant difference after adjusting for seasonality. Fifty-nine patients (25%) suffered from a GCA-related ischemic complication. No significant association between exposure to PM10 and ischemic complications was found (p=.198).

Conclusion. Acute exposure to environmental AP PM10 seems to be associated with a higher risk of developing GCA but not with GCA-related ischemic complications. Further studies on larger cohorts are needed to confirm these preliminary results.

REFERENCES

1. Ke Wei. Gen Biol. 2007.
2. Adami. Rheumatology. 2021.
3. Reinhold-Keller. Rheumatology. 2000.

CASI DIFFICILI

Moderatori: D. Fiore (Roma), *F. Girelli* (Forlì)

- Un caso di malattia di Still con decorso atipico
  G. Provenzano (Palermo)

- Malattie reumatologiche e uveite refrattaria
  E. Miserocchi (Milano)

- Artrite reumatoide e polmone: la gestione dei farmaci
  M. Sebastiani (Modena)

- Un caso di miopatia indotta da idrossiclorochina in una paziente affetta da lupus eritematoso sistemico
  R. Piffero, G. Masera, C. Tacchelli, M. Bellan, R. Pedrazzoli, D. Sola, M. Pirisi, P.P. Sainaghi
  (Novara)

- The hyperferritinemic syndromes: macrophage activation syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis?
  C. Gioia, R. Izzo, D. Accapezzato, E. Rossi, P. Pignatelli
  (Roma)

- Sindrome di Muckle-Wells: la diagnosi tardiva di un caso dell'adulto
  P. Leccese, M.C. Padula, N. Lascaro, A.A. Padula
  (Potenza)

UN CASO DI MALATTIA DI STILL CON DECORSO ATIPICO

PROVENZANO G., BURSI R.

U.O.S.D. di Reumatologia, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo

INTRODUZIONE

La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una rara malattia infiammatoria cronica sistemica ad eziologia sconosciuta, più frequente nei soggetti di sesso femminile, con due picchi demografici, tra 16 e 25 anni e 30 e 40 anni di età, una incidenza annuale stimata di 0,14-0,40/100.000 ed una prevalenza di 1-34/1.000.000 (1, 2). A lungo considerata una variante dell'artrite reumatoide (AR), è caratterizzata da picchi febbrili elevati ad esordio improvviso, artrite ed eruzioni cutanee evanescenti, ma anche dalla presenza di faringodinia, linfadenopatia, epatosplenomegalia e sierosite (3, 4). Nei pazienti con AOSD gli esami ematochimici riflettono il processo infiammatorio sistemico con alti livelli di PCR e VES; caratteristici sono leucocitosi neutrofila ed ipertransaminasemia, ma soprattutto alti livelli di ferritina, considerati un utile marcatore diagnostico oltre che di attività di malattia (5). Tipicamente anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA) e fattore reumatoide (FR) sono negativi. Data la aspecificità del quadro, la diagnosi è complessa e spesso tardiva, con inevitabili effetti negativi sulla prognosi (6).
L'eziologia dell'AOSD non è nota; le ultime evidenze suggeriscono che la presenza di stimoli ambientali, come ad esempio le infezioni, in soggetti geneticamente predisposti possano attivare una disfunzionale risposta dell'immunità innata, conseguente

Tabella I - Criteri diagnostici di Yamaguchi e di Fautrel.

Criteri di Yamaguchi	Criteri di Fautrel
Criteri maggiori	
Artralgie da almeno 2 settimane	Artralgie
Febbre ≥39° per almeno 1 settimana	Picchi febbrili ≥39°
Rash cutaneo tipico: maculo-papulare, non pruriginoso, rosa salmone, in concomitanza dei picchi febbrili	Eritema transitorio
Leucociti ≥15.000/mmc (N ≥80%)	Neutrofili ≥80% Faringite Ferritina glicosilata ≤20%
Criteri minori	
Faringite o faringodinia	Rash tipico
Linfoadenopatia e/o splenomegalia	Leucociti ≥10.000/mmc
Incremento delle transaminasi	
ANA e FR negativi	
Diagnosi	
Almeno 5 criteri di cui 2 maggiori ed esclusione altre patologie (infezioni, neoplasia maligna, malattia infiammatorie)	4 criteri maggiori o tre criteri maggiori e due criteri minori

Questi criteri classificativi hanno mostrato una sensibilità del 96,3%, specificità del 98,2%, valore predittivo positivo del 94,6% e valore predittivo negativo del 99,3% a patto che vengano esclusi in prima istanza infezioni, neoplasie e altre patologie del connettivo.

produzione di IL-1β and IL-18, successivo coinvolgimento dell'immunità adattativa e dunque cascata citochinica pro-infiammatoria (IL-1, IL-6, M-CSF, TNF e IL-18) (7). Il coinvolgimento articolare è molto comune: artralgie inizialmente lievi e transitorie possono evolvere in forme di artrite cronica anche erosiva e rappresentare l'unica manifestazione clinica persistente, creando confusione diagnostica con la AR. Il corretto inquadramento diagnostico è tuttavia di primaria importanza per la corretta gestione terapeutica e la prevenzione delle complicanze che includono sindrome da attivazione macrofagica, emorragia alveolare, ipertensione polmonare, porpora trombotica trombocitopenica e meningite asettica (8). Non esistono reperti clinico-laboratoristici specifici di malattia e la diagnosi si fonda sui criteri classificativi disponibili di Yamaguchi (9) o quelli di Fautrel (10) (Tabella I). Riportiamo un caso di artrite cronica a lungo trattata come AR, resistente a numerosi farmaci (inclusi anti-TNF), successivamente inquadrata come AOSD con iniziale ottima risposta a tocilizumab cui è stato poi necessario aggiungere leflunomide per il controllo della artrite.

CASO CLINICO

Donna venuta per prima volta alla nostra osservazione nel 2007, all'età di 50 anni, con precedente diagnosi di artrite reumatoide *sieronegativa*, esordita 15 anni prima con poli-artrite periferica coinvolgente polsi e mani, trattata inizialmente con idrossiclorochina, poi sulfasalazina, quindi metotrexate, infine adalimumab (iniziato due mesi prima) + metotrexate (10 mg/settimana per intolleranza a dosi maggiori). Alla nostra valutazione iniziale da segnalare: controllo incompleto attività di malattia (SDAI =16,2); evidenza ecografica di sinovite poli-articolare *power* Doppler positiva; riscontro radiografico di alterazioni erosive carpali; negatività di fattore reumatoide, anti-CCP e ANA. Non sintomi o segni sospetti per connettivite o patologia auto-infiammatoria. Veniva proseguita la terapia in corso ed aggiunto steroide a basso dosaggio (prednisone 10 mg/die poi ridotto a 5 mg/die). Sei mesi dopo la paziente presentava bassa attività di malattia (SDAI =10), era stato necessario ridurre il metotrexate a 10 mg/settimana per parziale intolleranza gastro-intestinale, lo steroide veniva assunto discontinuamente. Dopo circa due anni assistevamo al progressivo peggioramento di malattia, veniva sospeso adalimumab (inefficacia secondaria) e la paziente avviata a terapia con rituximab, con discreta risposta dopo il primo ciclo di terapia (due dosi da 1 gr a distanza di due settimane). Sei mesi dopo veniva praticato II ciclo di rituximab. Quattro mesi dopo la paziente veniva ricoverata per l'improvvisa insorgenza di sintomatologia caratterizzata dalla comparsa di febbre elevata, uno-due picchi al giorno ≥39° associati a *rash* eritematoso evanescente al tronco e radice degli arti, faringodinia, gravi artralgie e mialgie diffuse, decadimento delle condizioni generali e limitazione funzionale. Durante la degenza venivano documentate: marcata leucocitosi neutrofila (GB =29.650/mmc, N 93%), lieve anemia microcitica (10 g/dl), incremento di ferritina (950 ng/ml), VES (1h: 124 mm), PCR (16 mg/dl) e transaminasi, fosfatasi alcalina e gammaGT (tutti >3 x N). Venivano eseguite valutazione infettivologica esaustiva (comprendente esami colturali, sierologia per virus e batteri - Widal-Wright, Weil Felix, CMV, EBV, HBV, HCV, HIV), rivalutazione auto-anticorpale (FR, CCP, ANA, ENA, anti-ds-DNA, ANCA, AMA, LKMA), esami strumentali comprendenti RX torace, ecografia addome, ecocardiogramma, TC total body, valutazione ginecologica, valutazione ematologica con striscio di sangue periferico. Tali indagini non rivelavano alterazioni significative. Da segnalare che una attenta rivalutazione anamnestica rivelava la presenza di un episodio occorso alla paziente circa 13 anni prima, con caratteristiche simili a quello attuale, minore gravità, buona risposta allo steroide. Veniva formulata diagnosi di AOSD ed iniziata terapia con prednisone 50 mg/die, con scarso beneficio. Pertanto venivano somministrati tre boli di metilprednisolone 500 mg/die per tre giorni consecutivi, con ulteriore beneficio poi terapia con tociluzumab 8 mg/kg/endovena con rapido miglioramento delle condizioni generali, risoluzione della febbre, miglioramento ematochimico (GB =13.900/mmc, Hb 11,2 g/dl, ferritina 550 ng/ml, PCR 3.2 mg/dl, normalizzazione delle transaminasi). La paziente veniva pertanto dimessa e proseguiva la terapia con tocilizumab con infusioni mensili. Sei mesi dopo la paziente era in monoterapia con tocilizumab con remissione stabile della sintomatologia sistemica ed artralgie marginali (non artrite). Negli anni successivi assistevamo alla graduale, progressiva ripresa di artralgie alle mani, per cui nel 2015 veniva associata leflunomide a tocilizumab (la paziente non aveva voluto riprendere terapia con metotrexate per l'intolleranza gastro-intestinale). Tale terapia di associazione è valsa ad ottenere remissione di malattia. Negli anni succes-

sivi sono stati fatti alcuni tentativi di sospensione di leflunomide, ma la terapia di associazione (tocilizumab + leflunomide) è tuttora necessaria per mantenere la remissione. Non si sono verificati altri episodi di "riattivazione sistemica" di malattia.

DISCUSSIONE

La diagnosi e la gestione del paziente con AOSD rappresentano spesso una sfida difficile per il clinico. Abbiamo presentato il caso di una paziente inquadrata e trattata per anni come artrite reumatoide per via del chiaro interessamento articolare erosivo, con improvvisa insorgenza, durante il decorso, di una sintomatologia tipica di AOSD, ottima risposta ad un farmaco anti-IL6, successivo andamento cronico articolare. Negli ultimi 15 anni abbiamo assistito ad una riclassificazione della AOSD come malattia poligenica auto-infiammatoria nella cui patogenesi giocherebbero un ruolo cruciale alcune citochine come IL-1e IL-6, con notevoli implicazioni terapeutiche (11, 12). Inoltre, sta diventando sempre più evidente che i pazienti con AOSD possano rientrare in due *subsets* distinti, uno caratterizzato da sintomi prevalentemente sistemici, un altro con predominante artrite. Questa distinzione è supportata da evidenze molecolari, profili citochinici, decorso clinico e risposta alla terapia, tuttavia i due *subsets* potrebbero rappresentare, in alcuni pazienti, una diversa fase di malattia (13-15). In questo senso, la paziente descritta potrebbe rappresentare un caso paradigmatico di un possibile andamento bifasico della malattia e l'ottima risposta al tocilizumab una conferma che l'inibizione della IL-6 possa rappresentare una ottima terapia alternativa ai farmaci anti-IL-1 nei pazienti con importante coinvolgimento articolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahroum N, Mahagna H, Amital D. Diagnosis and classification of adult Still's disease. J Autoimmun. 2014; 48-9: 34-7.
2. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014; 13: 708-22.
3. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, et al. Adult-onset Still's disease. Int J Clin Pract 2009; 63: 1050-5.
4. Sampalis JS, Esdaile JM, medsger Jr, et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. Am J Med. 1995; 98: 384-88.
5. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scand J Rheumatol. 2006; 35: 48-51.
6. Kong X-D, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol. 2010; 29: 101-9.
7. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. Nat Rev Rheumatol. 2018; 14: 603-18.
8. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. BMC Medicine. 2016; 14: 194.
9. Yamaguchi M, Otha A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992; 19: 424-30.
10. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still's disease. Medicine. 2002; 81 (3): 194-200.
11. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. J Rheumatol. 2004; 31: 2189-98.
12. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 33-43.
13. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease-reloaded: a clinical perspective. Cell 2010; 140 (6): 784-90.
14. Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012; 26 (4): 477-87.
15. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. doi: 10.1002/acr.20319.

MALATTIE REUMATOLOGICHE E UVEITE REFRATTARIA

MISEROCCHI E.

Milano

Non pervenuto.

ARTRITE REUMATOIDE E POLMONE: LA GESTIONE DEI FARMACI

SEBASTIANI M., OLIVI E., MANFREDI A.

Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Il coinvolgimento polmonare è comune nell'artrite reumatoide (AR) e comprende un ampio spettro di manifestazioni, che vanno dall'interessamento delle vie aeree e della pleura, alle bronchiectasie e ai noduli, alle infezioni e alla tossicità dei farmaci. Tra le complicanze polmonari, l'interstiziopatia polmonare (IP) è una delle più frequenti e potenzialmente severe (1). Sebbene dati crescenti suggeriscano un forte impatto dell'IP sia sulla qualità della vita che sulla prognosi dei pazienti con AR, la diagnosi è ancora tardiva a causa dell'assenza di sintomi fino alle fasi avanzate della malattia e per la mancanza di metodiche di screening.

Il termine IP comprende un gruppo di patologie caratterizzate principalmente da diversi gradi di flogosi e/o fibrosi del parenchima polmonare. È ormai evidente che l'IP possa svilupparsi in qualsiasi momento della storia clinica dell'AR, talvolta precedendo la malattia articolare. In un ampio studio nazionale danese, oltre il 75% delle diagnosi di IP avveniva entro 5 anni da quella di AR, dimostrando che l'IP rappresenta una complicanza precoce dell'AR (2).

Sebbene una IP clinicamente evidente sia registrata nel 7-10% dei pazienti con AR (2), la prevalenza delle forme subcliniche è significativamente più elevata. In particolare, quando venivano valutati consecutivamente pazienti con AR mediante tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), la prevalenza superava il 20% (3).

Nonostante l'assenza di dati prospettici, i dati presenti in letteratura mostrano come l'IP nei pazienti con AR si associ al sesso maschile, ad un esordio dell'AR in età avanzata, alla presenza di anticorpi anti-peptidi citrullinati e al fumo, soprattutto per quanto riguarda il pattern usual interstitial pneumonia (UIP) (4).

Il polimorfismo genico rs35705950(G>T) nella regione del promoter di MUC5B, che codifica per la mucina 5B, è associato alla fibrosi polmonare idiopatica. Recentemente lo stesso polimorfismo è stato associato alla UIP nei pazienti con AR. In particolare, esso aumenta il rischio di IP di 3 volte tra i pazienti con AR ed è risultato specifico per il pattern UIP (5).

Tutti i pazienti con IP sono a rischio di esacerbazione acuta (AE-IP), definita come un quadro di insufficienza respiratoria acuta, non giustificata da una concomitante insufficienza cardiaca, associata alla comparsa di opacità bilaterali a vetro smerigliato e/o consolidamenti alla HRCT sovrapposti al precedente quadro di IP. Tra le IP correlate alle malattie reumatiche, l'AR ha il più alto tasso di esacerbazione acuta, con una mortalità di almeno il 50% a 3 mesi dall'esordio (6).

La mortalità dei pazienti con AR-IP è significativamente aumentata rispetto ai pazienti con AR senza IP e alla popolazione generale, con una sopravvivenza media riportata in letteratura che va da 3 a 10 anni dalla diagnosi di IP. In uno studio caso-controllo danese, la mortalità per AR-IP era elevata già nel primo anno dopo la diagnosi (13,9%). Negli anni successivi, il rischio di morte aumentava da 2 a 10 volte per i pazienti con AR-IP rispetto a chi non presentasse coinvolgimento polmonare (2). Le AE-IP rappresentano una delle principali cause di morte e il pattern UIP sembrerebbe associato ad una minore sopravvivenza (7).

La diagnosi di coinvolgimento polmonare nei pazienti con AR può essere difficile sulla base dei soli sintomi respiratori: i pazienti, infatti, possono essere asintomatici nelle fasi iniziali della malattia, e alcune manifestazioni cliniche suggestive, come affaticamento, dispnea e tosse, possono derivare anche da cause extra-polmonari, come artrite, esiti articolari e sindrome sicca (1). La radiografia del torace è considerata poco sensibile nell'identificazione della IP e viene utilizzata principalmente per

identificare complicanze polmonari, come versamento pleurico, infezioni o neoplasie (3, 8). La HRCT rimane il gold standard per la diagnosi ed è obbligatoria in caso di sospetta IP. Tuttavia, la HRCT non è proponibile come metodica di screening sia per i costi elevati che per l'esposizione ai raggi X. Pertanto, sebbene in alcuni casi possa essere irrilevante, l'esame obiettivo polmonare è stato proposto come possibile metodo di screening. Infatti, l'auscultazione polmonare può rivelare sottili crepitii bibasilari, teleinspiratori, "simili al velcro", che possono precedere lo sviluppo di IP clinicamente evidente (3). Recentemente, è stato dimostrato che un algoritmo denominato VECTOR (VElcro Crackles detecTOR) è in grado di riconoscere i rantoli a velcro nei suoni polmonari di pazienti con AR con un'accuratezza diagnostica dell'83,9% (6).

Il pattern UIP è quello più frequentemente descritto nei pazienti con AR con una frequenza del 40-60% ed è caratterizzato da una reticolazione subpleurica basale predominante, con o senza nido d'ape. Il pattern nonspecific interstitial pneumonia, più frequentemente evidenziato nei pazienti con connettivite, viene riportato nel 40-50% dei casi, mentre l'organizing pneumonia è descritto più raramente. Nonostante alcune caratteristiche radiologiche che possano suggerire una condizione immuno-mediata, nella maggior parte dei casi non è possibile discriminare un interessamento polmonare isolato da AR da una forma idiopatica sulla base dei soli reperti HRCT, in particolare in presenza di un pattern UIP.

Nei pazienti con AR-IP, le prove di funzione respiratoria possono rilevare un'insufficienza ventilatoria restrittiva, caratterizzata da ridotta capacità vitale forzata (FVC), aumento del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1), con un normale rapporto FEV1/FVC, insieme a una ridotta capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DLCO), anche in assenza di sintomi. Poiché la DLCO è altamente sensibile nel rilevare l'IP, nel coinvolgimento precoce la compromissione le prove di funzione respiratoria può essere caratterizzata solo dalla riduzione della DLCO, mentre la FVC può essere più utile per valutare l'estensione della malattia (9). In alcuni pazienti con IP accertata si può osservare una sproporzione tra DLCO e FVC, con riduzione della DLCO e stabilità della FVC. Sebbene rara nell'AR, in questi soggetti va sospettata un'ipertensione arteriosa polmonare.

La variazione nel tempo della FVC rappresenta uno dei più importanti indicatori prognostici nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e molti dati indicano che il suo valore sia importante anche nei pazienti con AR-IP. Analogamente alle forme idiopatiche, anche nei pazienti con AR si può supporre una progressione della IP a seguito di una riduzione della FVC di almeno il 10% o di almeno il 15% della DLCO nell'arco di 6-12 mesi (10).

Nella gestione dei pazienti con AR-IP il reumatologo dovrebbe essere supportato dalla collaborazione di pneumologo e radiologo toracico, nell'ambito di una discussione multidisciplinare (MDD). La MDD nei pazienti con IP si è rivelata essenziale nella conferma diagnostica, nella definizione del pattern di interstiziopatia e della prognosi del paziente, oltre che nella decisione terapeutica. Inoltre lo pneumologo si ritrova ad essere il primo referente del paziente nelle forme in cui l'interessamento polmonare rappresenta la prima manifestazione di malattia (11).

Il trattamento dei pazienti con AR-IP è reso impegnativo dalla elevata eterogeneità delle manifestazioni polmonari ed articolari e che possono a loro volta essere complicate dalla contemporanea presenza di comorbidità. Le modalità di esordio della IP, il decorso della malattia (subclinico, rapidamente progressivo, lentamente progressivo, ecc.), i sottotipi istopatologici e la presenza di altre manifestazioni articolari o sistemiche dell'AR rappresentano i principali fattori da valutare nella scelta del trattamento (12).

Nei pazienti con AR, l'IP può complicare una malattia sistemica con grave coinvolgimento articolare. La scelta del miglior trattamento per ciascun paziente è spesso impegnativa e la MDD può rappresentare l'unico approccio possibile per raggiungere questo obiettivo (12).

La gestione del coinvolgimento articolare e polmonare nei pazienti affetti da AR-IP richiede solitamente approcci terapeutici diversi, poiché non vi è evidenza che il trattamento del coinvolgimento articolare dell'AR possa essere efficace anche sulla malattia polmonare. D'altra parte, i farmaci immunosoppressori e antifibrotici, teoricamente efficaci sull'interstiziopatia, non sono efficaci sull'artrite.

Infine, la presunta tossicità polmonare dei DMARDs convenzionali (c-) e biologici (b-) complica ulteriormente il trattamento dell'AR-IP. Infatti, quasi tutti i c- e b-DMARDs sono stati associati all'insorgenza di IP sia acuta che cronica anche se con dati contrastanti. In particolare, il metotrexato (MTX) e la le-

flunomide sono stati associati alla comparsa o al peggioramento dell'IP (12, 13). Molti Autori hanno associato in passato il MTX con la polmonite acuta da ipersensibilità e con l'IP cronica. Tuttavia, recentemente è stato suggerito che la polmonite da ipersensibilità correlata al MTX potrebbe essere una condizione sovrastimata (13) mentre il ruolo del MTX nello sviluppo dell'IP è stato parzialmente confutato in studi recenti (14). Nelle ultime raccomandazioni dell'American College of Rheumatology è stata introdotta la possibilità di utilizzare il MTX nei pazienti con IP, anche il suo uso è stato raccomandato in forma condizionale e limitate alle forme di artrite moderata-severa qualora non siano presenti valide alternative terapeutiche.

Per molti anni l'utilizzo degli inibitori del tumor necrosis factor alfa (anti-TNF-α) non è stato raccomandato nei pazienti con AR-IP. Infatti, molti autori hanno suggerito una possibile tossicità polmonare da parte di questi farmaci, soprattutto per il rischio che gli anti-TNF-α possano indurre una AE-IP. Tuttavia la maggior parte di queste osservazioni si basava su dati retrospettivi e su casistiche poco omogenee, senza ottenere pertanto risultati conclusivi. Nei modelli sperimentali, il TNF-α induce sia effetti profibrotici che antifibrotici, suggerendo effetti opposti in soggetti predisposti. Nakashita ha descritto un effetto negativo degli anti-TNF-α nei pazienti affetti da AR-IP, osservando un aumento del rischio di eventi avversi nei pazienti che assumevano anti-TNF-α (15). Al contrario, in uno studio prospettico Detorakis non ha osservato l'insorgenza o il peggioramento di una preesistente IP in pazienti con AR trattati con anti-TNF-α (16).

Recentemente la Società Spagnola di Reumatologia (17) e una review sistematica della letteratura (18) hanno proposto l'utilizzo di abatacept e rituximab come farmaci di prima scelta nel trattamento delle manifestazioni articolari nei pazienti con AR-IP, in primo luogo per la maggior quantità di dati presente in letteratura e che suggerisce un miglior profilo di sicurezza sul quadro polmonare per questi farmaci. Nonostante la disponibilità di dati presenti in letteratura sia minore, gli inibitori delle Janus kinasi e gli inibitori del recettore per l'IL6 possono essere considerate valide alternative per il trattamento dei pazienti con AR-IP.

Nel 2021, lo studio INBUILD ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib nel trattamento delle IP fibrosanti progressive diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica (19). In particolare il farmaco si dimostrava efficace anche nel sottogruppo di 89 pazienti con diagnosi di AR, con una efficacia del farmaco nel ridurre il declino della FVC simile a quella osservata nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (20). Ad oggi nintedanib è l'unico farmaco autorizzato per il trattamento della AR-IP fibrosante progressiva, tuttavia il basso numero di pazienti valutati nello studio INBUILD con questa diagnosi ha indotto una consens congiunta di ATS/ERS/JRC/ALAT a raccomandare in maniera condizionale nintedanib per il trattamento della IP fibrosante progressiva in pazienti con AR-IP (e altre condizioni immuno-mediate) che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia standard. L'altro farmaco antifibrotico attualmente in commercio, il pirfenidone, è stato valutato nei pazienti con forme fibrosanti di AR-IP in uno studio randomizzato interrotto a seguito della pandemia da COVID-19. Il basso numero di pazienti arruolati non ha pertanto consentito di valutare in maniera definitiva l'efficacia del farmaco in questa popolazione di pazienti, anche se nei soggetti con pattern UIP l'efficacia sembra essere sovrapponibile a quella di nintedanib (21).

Nei pazienti con IP in corso a malattie autoimmuni sistemiche, inclusa l'AR, è verosimile la coesistenza di diversi gradi di infiammazione anche nei pazienti con pattern chiaramente fibrosante come lo UIP (22). Pertanto i DMARDs, come pure lo steroide o gli immunosoppressori potrebbero avere un razionale nel ridurre la componente infiammatoria. La mancanza di dati a riguardo non consente di discriminarne l'effetto nei confronti della storia naturale della AR-IP in assenza di trattamento. Una recente metanalisi ha tuttavia messo in evidenza il possibile effetto di abatacept nel migliorare il quadro respiratorio in pazienti con AR-IP e pattern UIP (23). Analogamente, Matson evidenziava come gli immunosoppressori fossero in grado di interferire positivamente con il declino della FVC nei pazienti con AR-IP indipendentemente dal pattern di IP (24).

Seppur in assenza di consolidati dati di efficacia e sicurezza, per il trattamento di questo spettro di malattie, potrebbe essere proposta una terapia di combinazione che includa DMARDs convenzionali o biologici e agenti antifibrotici. Alcuni case report hanno già descritto pazienti trattati con terapia di associazione e alcuni pazienti arruolati nello studio INBUILD erano trattati anche con DMARDs, suggerendo, in un piccolo numero di pazienti, la possibile sicurezza di questa associazione (19).

BIBLIOGRAFIA

1. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41 (2): 225-36.
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1700-6. A large population study on mortality in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.
3. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax. 2001; 56 (8): 622-7.
4. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. Rheumatol (United Kingdom). 2014; 53: 1676-82.
5. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. N Engl J Med. 2018; 379 (23): 2209-19. The study investigated the association between rheumatoid arthritis related interstitial lung disease and a genetic variant of MUC5B promoter.
6. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. J Thorac Dis. 11 2019; (4): 1621-8. The first prospective study on acute exacerbation in systemic rheumatic diseases.
7. Singh N, Varghese J, England BR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2019; 49 (3): 358-65.
8. Manfredi A, Cassone G, Cerri S, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAtE validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). BMC Pulm Med. 2019; 19 (1): 111. Proposal for a screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients.
9. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. Sci Rep. 2020; 10 (1): 15640.
10. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10 (12): 728-39.
11. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, et al. Multidisciplinary evaluation in patients with lung disease associated with connective tissue disease. Semin Respir Crit Care Med. 2019; 40 (2): 184-93. A relevant review on the need of multidisciplinary evaluation in patients with interstitial lung disease and rheumatic diseases.
12. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lights and shadows. J Clin Med. 2020; 9 (4): 1082.
13. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. Front Med. 2019; 6: 238.
14. Conway R, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. Panminerva Med. 2017; 59 (1): 33-46.
15. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, et al. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. BMJ Open. 2014; 4 (8): e005615.
16. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF-α agents. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 43-52.
17. Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Brito García N, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. Reumatol Clin. 2022; 18: 501-12.
18. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021; 17 (9): 504-13.
19. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019; 381 (18): 1718-27.
20. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, et al.

Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. Clin Rheumatol. 2023; 42 (9): 2311-9.
21. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. TRAIL1 Network Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Respir Med. 2023; 11 (1): 87-96.
22. Selman M, Pardo A, Wells AU. Usual interstitial pneumonia as a stand-alone diagnostic entity: the case for a paradigm shift? Lancet Respir. Med. (Internet) 2023; 11: 188-96. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260022004751.
23. Vicente-Rabaneda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Autoimmun Rev. 2021; 20 (6): 102830.
24. Matson SM, Baqir M, Moua T, et al. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. Chest. 2022: S0012-3692 (22) 04205-2.

UN CASO DI MIOPATIA INDOTTA DA IDROSSICLOROCHINA IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PIFFERO R. [1,2], MASERA G. [1,2], TACCHELLI C. [1,2], BELLAN M. [1,2], PEDRAZZOLI R. [2], SOLA D. [2], PIRISI M. [1,2], SAINAGHI P.P. [1,2]

[1]Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara;
[2]S.C.D.U. Medicina Interna 1, S.S. Reumatologia, Novara

Introduzione. L'idrossiclorochina è un farmaco antimalarico ampiamente utilizzato nel trattamento di diverse patologie autoimmuni, sebbene il preciso meccanismo d'azione non sia ancora stato del tutto chiarito. Si tratta di un farmaco con un profilo efficacia/sicurezza favorevole con rari ma potenzialmente gravi effetti avversi; tra questi vi è la miopatia, che generalmente insorge dopo trattamenti di lungo termine e si manifesta con debolezza muscolare prossimale associata a rialzo degli enzimi di necrosi muscolare.

Presentazione del caso. Una donna di 52 anni affetta da lupus eritematoso sistemico in terapia con azatioprina, prednisone, idrossiclorochina e belimumab, durante il follow-up ambulatoriale mostrava una progressiva comparsa di facile faticabilità e debolezza muscolare, associate a rialzo persistente degli enzimi di citonecrosi muscolare (con valori massimi di CK pari a 750 U/L e LDH 1200 U/L). Per inquadramento diagnostico venivano effettuate le seguenti indagini: (1) ricerca degli anticorpi miosite-specifici e miosite-associati (pannello comprendente anti-Jo1, PL-7, PL-12, EJ, SRP, MI-2, MDA, TIF-1y, SSA/Ro52, SAE1, SAE2, NXP-2; Scl-70, CENP-A, CENP-B, Pm-Scl100, Pm-Scl75, Ku, U1-RNP), risultata negativa; (2) risonanza magnetica della coscia destra, con reperto di edema muscolare intrafibrillare e atrofia muscolare (Figura 1); (3) biopsia mirata del muscolo vasto laterale destro, con quadro istologico caratterizzato dalla presenza di vacuoli citoplasmatici multipli, assenza di infiltrato cellulare e, all'istochimica, incremento dell'attività fosfatasica acida in numerose fibre. Tali reperti erano compatibili con l'ipotesi di miopatia da idrossiclorochina. A ulteriore conferma diagnostica, dopo sospensione del farmaco si assisteva a progressivo miglioramento clinico e normalizzazione degli enzimi di necrosi muscolare (Figura 2).

Conclusioni. La miopatia da idrossiclorochina è una complicanza rara, probabilmente sottostimata, da prendere in considerazione a fronte di una miopatia di nuova insorgenza. Nel contesto di una patologia autoimmune rappresenta una sfida diagnostica, entrando in diagnosi differenziale principalmente con una miopatia infiammatoria o una miopatia da corticosteroidi. Poiché la presentazione

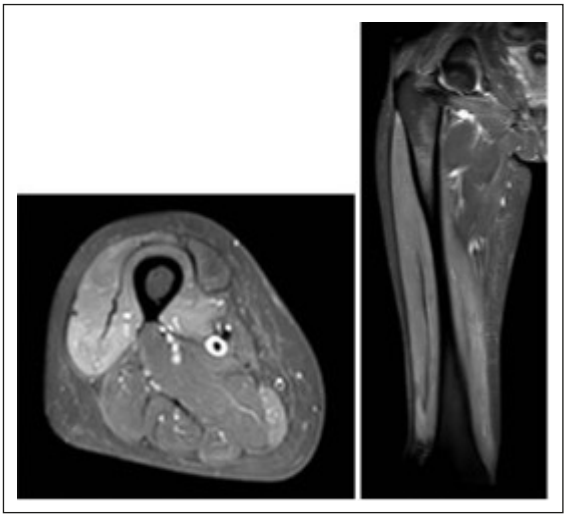


Figura 1 - Risonanza magnetica della coscia destra. Nelle sequenze STIR si rileva segnale iperintenso a livello di base laterale, mediale intermedio, da relazionare a quadro di flogosi ed edema intrafibrillare muscolare. I ventri muscolari si presentano inoltre lievemente atrofici. Reperti analoghi coinvolgono anche il muscolo gracile.

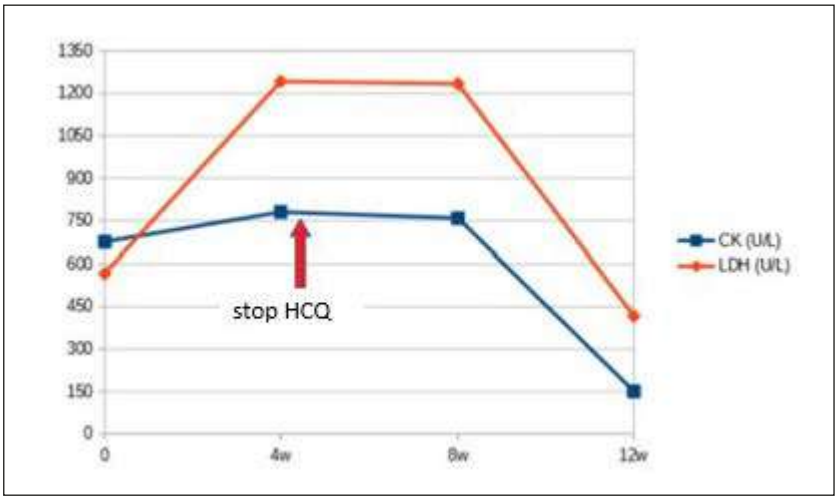


Figura 2
Il grafico mostra l'andamento degli enzimi di cito necrosi muscolare in funzione del tempo. Si può notare come i valori di CK e LDH siano rientrati in range di normalità a circa otto settimane dalla sospensione della terapia con idrossiclorochina.

clinico-strumentale può essere simile, per arrivare alla diagnosi corretta è fondamentale la biopsia muscolare. I reperti istopatologici più frequentemente associati alla miopatia da idrossiclorochina includono la presenza di vacuoli citoplasmatici (per accumulo e inibizione degli enzimi lisosomiali), un marcato incremento dell'attività fosfatasica acida e la presenza di corpi curvilinei alla microscopia elettronica. La terapia consiste nella sospensione del farmaco, con regressione del quadro in tempi che possono essere variabili, da alcune settimane ad alcuni mesi.

THE HYPERFERRITINEMIC SYNDROMES: MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME OR HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS?

GIOIA C., IZZO R., ACCAPEZZATO D., ROSSI E., PIGNATELLI P.

Sapienza Università, Roma

Aim of study. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening disorder characterized by unbridled activation of cytotoxic T lymphocytes, NK cells, and macrophages resulting in hypercytokinemia and immune- mediated injury of multiple organ systems. It is seen in both children and adults and is recognized as primary (driven by underlying genetic mutations that abolish critical proteins required for normal function of cytotoxic T cells and NK cells) or secondary (resulting from a malignant, infectious, or autoimmune stimulus without an identifiable underlying genetic trigger). Clinical and laboratory manifestations include fever, splenomegaly, neurologic dysfunction, coagulopathy, liver dysfunction, cytopenias, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia and hemophagocytosis. It is treated with immune suppressants, etoposide, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; adults have quite poor outcomes even with aggressive management.

We report the case of a 41-year-old man with an acute onset of fever, fatigue and weight loss.

Methods. A 41-year-old man, with apparent no previous medical history, presented with fever (TC

Table I

Exam	Result	Exam	Result
creatinine	1,6 mg/dl	CPK	1544 U/L
Hb	11.9 g/dl	Triglycerides	390 mg/dl
MCV	83 fL	Ferritin	>8000 µg/L
WBC	1.77 x10^3/µL	Fibrinogen	0.84 g/L
N	1.52 x10^3/µL	INR	1.45
L	0.17 x10^3/µL	CMV DNA	0
PLTs	63 x10^9/µL	EBV DNA	92474
ESR	5 mm/h	HIV Ab	neg
CRP	382000 µg/L	HHV6 DNA	0
PCT	11.56 ng/ml	HHV8 DNA	0
Albumin	19 g/L	Blood culture	neg
AST	508 U/L	Urine culture	neg
ALT	128 U/L	ANA	neg
LDH	2049 U/L	ENA	neg



Figure 1

38.7°C), fatigue and weight loss (20 kg in last 2 weeks). He came from Burkina Faso, in Italy for 7 years, reporting 2 trips to the origin country, the last one the previous five months. His physical examination revealed poor general conditions, axillary lymphadenopathy and reduced strength and sensation in the lower limbs. Leukopenia, thrombocytopenia, raised creatinine and transaminases, CPK, LDH and CPR with normal ESR were immediately detected. He also presented hypertriglyceridemia (390 mg/dl), hyperferritinemia (>8000 μg/L), and prolonged INR. Blood and urine culture, rapid malaria test, HIV, EBV and CMV serology were negative. Autoimmunity detection was negative (Table I). During hospitalization, his conditions worsened with sensory changes, dyspnoea and progressive multiorgan failure. Brain MRI (negative) and total body CT (bilateral pleural effusion, pulmonary thickening, peritoneal effusion, remarkable mesenterial lymphadenopathy with abdominal and hilar/paratracheal adenopathy) (Figure 1) were performed. A lymphoproliferative disease with HLH complication was suspected and high doses of glucocorticoid were started. Pleural effusion cytological analysis showed anaplastic lymphoma cells and bone marrow aspirate displayed hypocellularity and hemophagocytosis. EBV-DNA resulted in 92474 gene copies/ml. Bone marrow biopsy confirmed a medullary localization of peripheral T lymphoma (CD3+, CD8+, CD4-, CD5+, CD20-). The course was rapidly progressive until patient's death.

Results. HLH is a rare but usually in adults' fatal complication of haematological, autoimmune and malignancy diseases, especially after infective trigger. Very early diagnosis and treatment are necessary but not always sufficient to save patients.

Conclusions. Haematology and rheumatology present different overlaps, of which HLH is an optimal example: a correct differential diagnosis for the quickest and most correct definition is essential for the right disease management.

SINDROME DI MUCKLE-WELLS: LA DIAGNOSI TARDIVA DI UN CASO DELL'ADULTO

LECCESE P., PADULA M.C., LASCARO N., PADULA A.A.

Dipartimento Interaziendale Regionale di Reumatologia, Potenza

La sindrome di Muckle-Wells (MWS) è una rara malattia autoinfiammatoria sistemica (MAIS) classificata tra le Criopirinopatie ad esordio pediatrico caratterizzata da febbre ricorrente, orticaria cronica, artrite recidivante, sordità neurosensoriale, segni generali di infiammazione con possibile sviluppo di amiloidosi secondaria. Il gene-malattia è stato mappato sul cromosoma 1q44 ed è noto come CIAS1/NLRP3.

Descriviamo il caso clinico di un paziente giunto all'osservazione all' età di 50 anni per una storia clinica esordita all' età di circa 16 anni con episodi ricorrenti ed autolimitantesi di febbre, mono-oligoartrite a cui facevano seguito, nel corso del tempo, episodi ricorrenti di orticaria con riscontro ad esami ematici di persistente incremento degli indici di flogosi, della sieroamiloide, ipergammaglobulinemia, e negatività degli autoanticorpi NOS. Il quadro clinico si è complicato con sviluppo di polineuropatia AAII, grave ipoacusia neurosensoriale e neuropatia ottica bilaterale. Sin dalla giovane età il paziente effettuava numerose valutazioni reumatologiche in occasioni delle quali venivano formulate disparate diagnosi tra cui: "Spondiloartrite indifferenziata", "Artrite psoriasica", "Artrite reumatoide sieronegativa", "Orticaria vasculitica esacerbata da elementi fisici e da farmaci" e "Ipoacusia neurosensoriale bilaterale in sindrome di Meniere". Negli anni veniva pertanto trattato con cicli di steroide in associazione a FANS, Salazopirina, Metotressato, Leflunomide, Colchicina, e diversi anti-TNFalfa (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab), quest'ultimi sia in monoterapia che in associazione a cs-DMARDs, tutti sospesi per inefficacia primaria. In occasione delle nostre prime valutazioni, alla luce dei dati clinico-laboratoristici, è stato posto il sospetto di una malattia autoinfiammatoria ed eseguito test genetico per ricerca mutazioni del gene CIAS1/NLRP3. L'analisi molecolare ha documentato la presenza di mutazione NM_001243133.1:c.993>A (NP_001230062.1:p.S331R), localizzata nell'esone 3 del gene CIAS1 (dominio NACTH della proteina), compatibile con il sospetto clinico di Criopirinopatia (MWS). Il trattamento con Canakinumab alla dose di 150 mg/4 settimane ha determinato la completa remissione di malattia e la normalizzazione degli indici di infiammazione mentre la grave ipoacusia neurosensoriale è rimasta stazionaria. I livelli di sieroamiloide sono progressivamente diminuiti nell'arco di circa 12 mesi sino alla persistente normalizzazione.

In conclusione, la MWS è una malattia ad esordio tipicamente pediatrico (<10 anni di vita). Il caso presentato fa riferimento ad un paziente con inizio di malattia nella tarda adolescenza la cui diagnosi è stata formulata con un ritardo di oltre 30 anni dall'esordio. Il reumatologo dell'adulto dovrebbe considerare, nell'ambito del workup diagnostico, la possibilità di una MAIS di fronte a pazienti con storia di febbre ricorrente sin dalla giovane età e ricorrere all'impiego di test genetici a supporto della diagnosi. Gli errori e/o il ritardo diagnostico non consentono l'inizio, auspicabilmente precoce, di terapie sicure ed efficaci come gli inibitori dell'IL-1.

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: R. Giacomelli (Roma), *M. Mosca* (Pisa)

- Autofagia nelle malattie autoimmuni sistemiche: focus sulla sindrome di Sjögren
  S. Colafrancesco (Roma)

- Trattare o non trattare: il dilemma della iperattività B cellulare nella sindrome di Sjögren
  C. Baldini (Pisa)

- I nuovi criteri classificativi della sindrome anti-sintetasi: dove siamo arrivati?
  L. Cavagna (Pavia)

- Miopatie infiammatorie idiopatiche e COVID 19: un legame?
  N. Pipitone (Reggio Emilia)

- Effetto secretagogo dell'inibitore di PDE4 apremilast su organoidi derivati da ghiandole salivari ottenuti da pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria
  V. Manfrè[1], S. Parisi[2], I. Caligiuri[2], O. Repetto[2], A. Zabotti[1], E. Pegolo[1], S. De Vita[1], V. Canzonieri[2,3], C. Di Loreto[1], F. Rizzolio[2,4], L. Quartuccio[1]
  ([1]Udine, [2]Aviano - PN, [3]Trieste, [4]Venezia)

AUTOFAGIA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: FOCUS SULLA SINDROME DI SJÖGREN

COLAFRANCESCO S. [1,2,3], PRIORI R. [4], SIMONCELLI E. [4], PONTARINI E. [3], BARBATI C. [4], ALESSANDRI C. [4], CONTI F. [4], BOMBARDIERI M. [2], PITZALIS C. [1,2,3]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano; [2]Rheumatology and Clinical immunology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; [3]Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, William Harvey Research Institute and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, UK; [4]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma Sapienza, Roma

L'autofagia è un processo catabolico di protezione cellulare finalizzato all'eliminazione di organelli danneggiati, proteine *misfolded* a patogeni intra cellulari (1). In virtù della capacità dei processi autofagici di modulare la risposta immunitaria, in diverse malattie autoimmuni è stata descritta una disregolazione di questo *pathway* (2). Nello specifico, in condizioni di stress, l'autofagia sembra in grado di modulare la risposta immunitaria adattativa interferendo e quindi regolando la sopravvivenza, il differenziamento e l'attivazione linfocitaria (3). A tal proposito, il nostro gruppo ha dimostrato

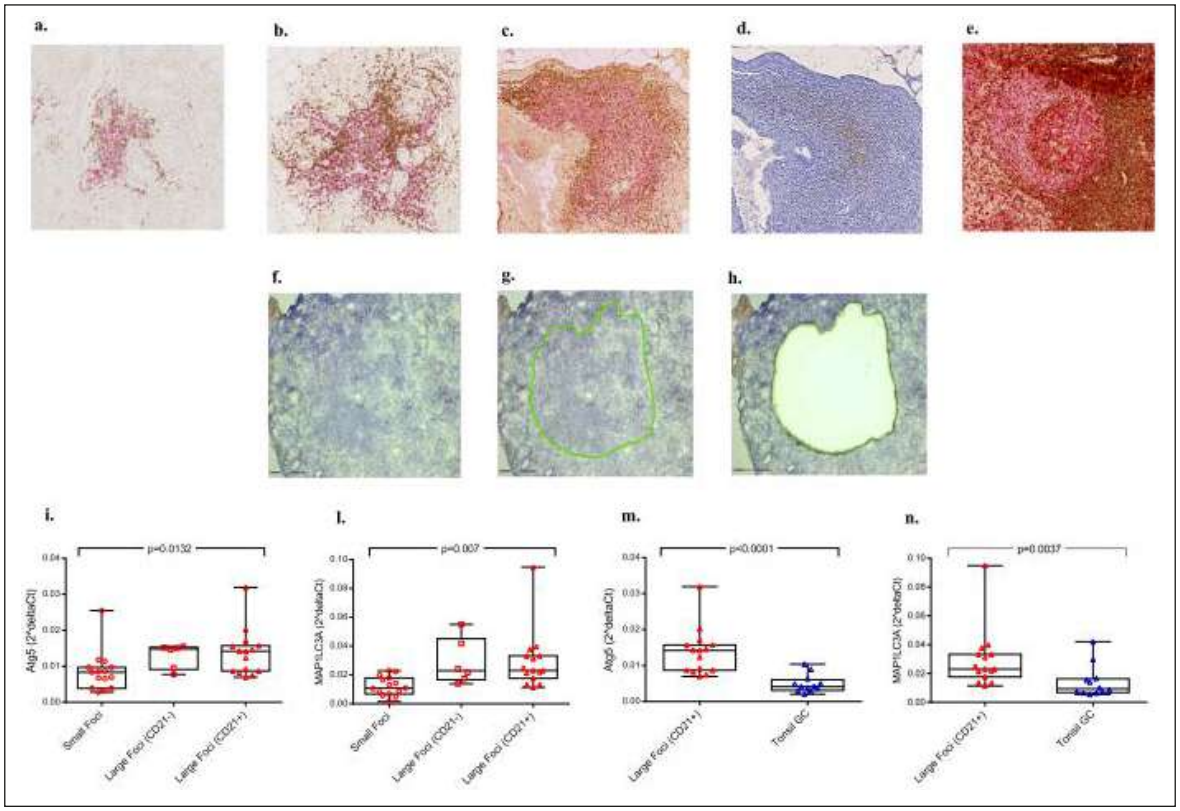


Figura 1 - Estratta da: Colafrancesco S, et al. Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary gland lesions. Arthritis Res Ther. 2020.

come l'autofagia linfocitaria sia coinvolta nello sviluppo di diverse malattie reumatologiche (4) nonché nelle forme più aggressive di COVID-19 (5). Per quanto concerne una delle principali malattie autoimmuni di interesse reumatologico, alcuni anni fa abbiamo dimostrato come nei linfociti T e B che infiltrano le ghiandole salivari minori dei pazienti con Sindrome di Sjögren (SS) vi sia una *up*-regolazione dei processi autofagici che correla strettamente con il grado di severità istologica (6). In particolar modo, nelle ghiandole salivari minori dei pazienti, sembrerebbe esservi una maggiore espressione di autofagia a livello dei linfociti che popolano i centri germinativi ectopici (Figura 1) (6). Tale dato suggerirebbe un potenziale ruolo di questo *pathway* nel sostenere la sopravvivenza e la proliferazione di linfociti autoreattivi. Ad ogni modo, i processi autofagici non sono una caratteristica esclusiva delle cellule immunitarie. È stato descritto un innesco di tale *pathway* di sopravvivenza/resistenza cellulare anche a livello di cellule che compongono il microambiente tissutale; ne sono un esempio le patologie tumorali. Le cellule tumorali, infatti, a causa dell'elevato grado di proliferazione e della necessità di sopravvivere in un microambiente tissutale "infiammato" e povero di fattori di crescita, incrementano l'espressione basale di autofagia (7). Sulla base di queste evidenze è quindi ipotizzabile che qualcosa di simile possa avvenire anche a livello delle cellule tissutali in corso di patologie infiammatorie.

Come è noto, in corso di SS il processo infiammatorio ghiandolare è in buona parte regolato dalle cellule epiteliali residenti. Tali cellule epiteliali, come conseguenza dell'insulto infiammatorio, alterano i processi omeostatici e acquisiscono nel contempo un fenotipo pro-infiammatorio così detto "attivato". Per tale motivo la SS è anche nota come "epitelite autoimmune" (8). Le cellule epiteliali ghiandolari sono infatti in grado di esprimere una serie di "*immune related proteins*" tra cui molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e II, molecole costimolatorie, chemochine e citochine che favoriscono il *recruitment* locale di cellule dell'immunità innata e quindi adattativa (9). Di contro, i linfociti che infiltrano le ghiandole salivari sovvertono la regolazione omeostatica delle cellule epiteliali determinando una riduzione della loro capacità funzionale e quindi la perdita della capacità secretiva. Il *cross-talk* tra linfociti infiltranti le ghiandole salivari e le cellule epiteliali residenti è stato ampiamente descritto con l'evidenza, ad esempio, di un ruolo di queste ultime nel mantenimento della sopravvivenza e dell'attivazione B linfocitaria (10). Ciononostante, i meccanismi che sono alla

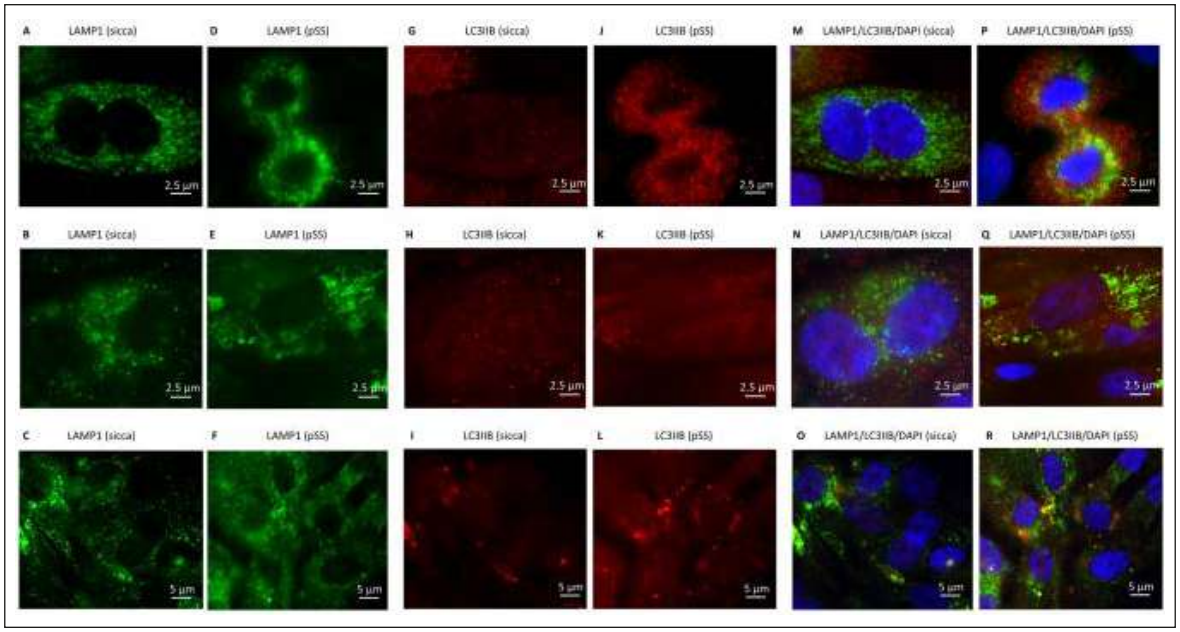
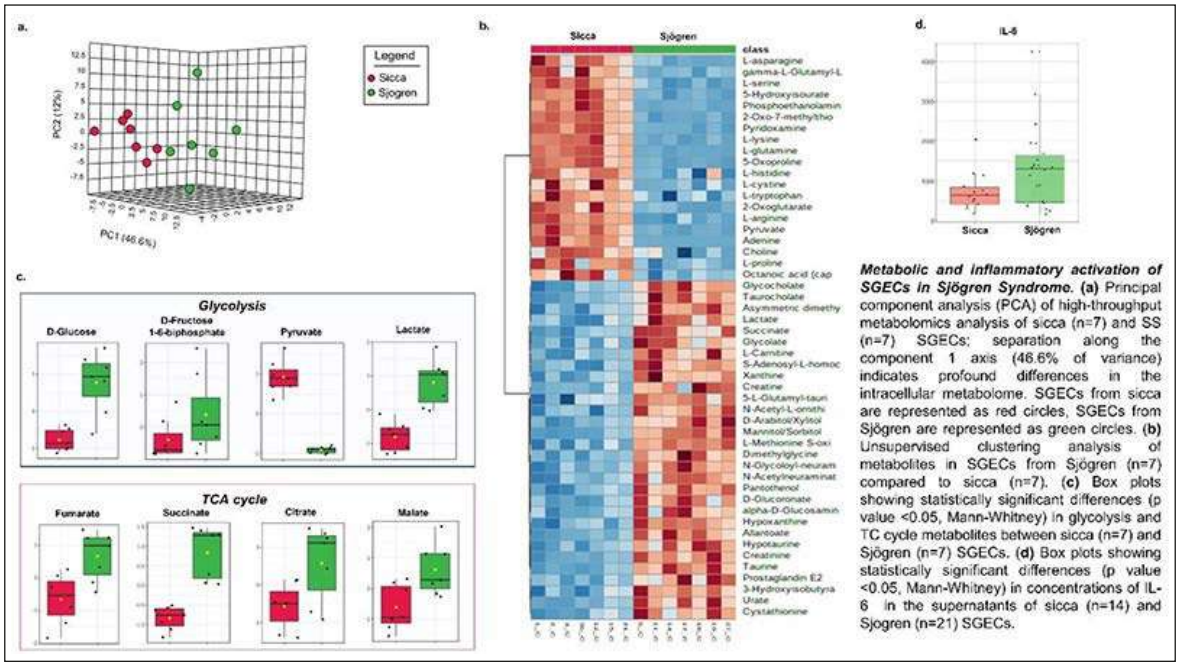


Figura 2 - Estratta da: Colafrancesco S, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2022.

base dell'aberrante attivazione epiteliale in corso di SS sono ancora da chiarire.

Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato come nelle cellule epiteliali derivanti da colture epiteliali di ghiandole salivari minori di pazienti affetti da SS vi sia evidenza di una espressione "maladattativa" del *pathway* autofagico (11) (Figura 2). Nello specifico, mediante una metodologia *multi-step*, abbiamo dimostrato come nell'epitelio SS vi sia evidenza di una aumentata espressione di autofagia rispetto all'epitelio derivante da pazienti con sindrome sicca e come tale aberrante espressione sia non solo correlata al grado di infiammazone tissutale ma anche causalmente connessa con i processi di attivazione cellulare (11). Tale nesso causale tra attivazione epiteliale ed innesco dei processi autofagici è stato dimostrato mediante esperimenti funzionali *in vitro* ed apre a nuovi possibili scenari sulla patogenesi della SS individuando per la prima volta specifici *pathway* connessi con i meccanisimi intrinseci di attivazione epiteliale che sono alla base della patogenesi della malattia.

Il riscontro di una aberrante espressione autofagica a livello dell'epitelio SS conduce inevitabilmente a ricercare i motivi di questo cambiamento omeostatico, e quindi anche fenotipico (pro-infiammatorio), in un possibile "*rewiring*" metabolico indotto nelle cellule epiteliali da parte dei linfociti infiltranti le ghiandole salivari. Evidenze alla base di questa ipotesi derivano ancora una volta da patologie tumorali. Infatti, un meccanismo attraverso cui l'autofagia promuove la sopravvivenza e la crescita delle cellule tumorali è proprio l'abilità di quest'ultima nel supportare il metabolismo cellulare. I diversi metaboliti prodotti attraverso i processi autofagici danno infatti al tumore un certo grado di "plasticità e gli permettono di proliferare all'interno di un microambiente "ostile" (12). Alla luce di quanto dimostrato nelle patologie tumorali, è quindi ipotizzabile che in corso di patologie infiammatorie l'innesco di *pathway* autofagici in cellule del microambiente tissutale, come l'epitelio, possa indurre dei cambiamenti a livello metabolico che sostengono i cambiamenti fenotipici. Dati preliminari del nostro gruppo supportano questa ipotesi e dimostrano per prima volta l'esistenza di un profondo *rewiring* metabolico a livello delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari dei pazienti con SS che è causa del loro persistente stato attivatorio (13). Nello specifico, dati di spettrometria di massa dimostrano come il profilo metabolico dell'epitelio SS conservi, nonostante la coltura, delle profonde differenze rispetto all'epitelio della sindrome sicca con evidenza di una maggiore *up-*



Metabolic and inflammatory activation of SGECs in Sjögren Syndrome. **(a)** Principal component analysis (PCA) of high-throughput metabolomics analysis of sicca (n=7) and SS (n=7) SGECs; separation along the component 1 axis (46.6% of variance) indicates profound differences in the intracellular metabolome. SGECs from sicca are represented as red circles, SGECs from Sjögren are represented as green circles. **(b)** Unsupervised clustering analysis of metabolites in SGECs from Sjögren (n=7) compared to sicca (n=7). **(c)** Box plots showing statistically significant differences (p value <0.05, Mann-Whitney) in glycolysis and TC cycle metabolites between sicca (n=7) and Sjögren (n=7) SGECs. **(d)** Box plots showing statistically significant differences (p value <0.05, Mann-Whitney) in concentrations of IL-6 in the supernatants of sicca (n=14) and Sjogren (n=21) SGECs.

Figura 3 - Estratta da: Colafrancesco S, et al. et POS0809 Harnessing cell energy metabolism to suppress salivary gland inflammation in SS. Annals of the Rheumatic Diseases 2023.

regolazione di specifici *pathway* tra cui glicolisi e *TCA cycle* (Figura 3). Tali dati sono accompagnati da un maggiore profilo di attivazione come si evince da una più elevata produzione di IL-6 nel sovranatante delle colture cellulari SS (Figura 3). In linea con tali evidenze, dati più recenti del nostro gruppo dimostrano come nell'epitelio SS vi sia una maggiore capacità di *uptake* del glucosio e come l'inibizione della glicolisi determini una *down* regolazione dell'espressione di molecole di attivazione da parte di quest'ultimo (*unpublished*). Considerati nel loro insieme, questi dati confermano come nell'epitelio SS vi sia uno *shift* metabolico (in buona parte glicolitico) che lo distingue dall'epitelio "sano" e come questo sia potenzialmente causa dello stato di attivazione in senso pro-infiammatorio che lo caratterizza. Tali evidenze sono in linea con quanto già noto nelle cellule attivate del sistema immunitario (14) e aprono scenari verso nuovi meccanismi patogenetici e possibili target terapeutici innovativi nella SS.

BIBLIOGRAFIA

1. Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. Nat Cell Biol. 2018; 20 (5): 521-7.
2. Bonam SR, Wang F, Muller S. Autophagy: a new concept in autoimmunity regulation and a novel therapeutic option. J Autoimmun. 2018; 94: 16-32.
3. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. Nature. 2011; 469: 323-35.
4. Celia AI, Colafrancesco S, Barbati C, et al. Autophagy in Rheumatic Diseases: Role in the Pathogenesis and Therapeutic Approaches. Cells. 2022; 11 (8): 1359.
5. Barbati C, Celia AI, Colasanti T, Vomero M, Speziali M, Putro E, Buoncuore G, Savino F, Colafrancesco S, et al. Autophagy Hijacking in PBMC From COVID-19 Patients Results in Lymphopenia. Front Immunol. 2022; 13: 903498.
6. Colafrancesco S, et al. Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary gland lesions. Arthritis Res Ther. 2020; 22 (1): 238.
7. Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis. FEBS J. 2018; 285 (10): 1751-66.
8. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol. 1994; 72: 162-5.
9. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. J Autoimmun. 2010; 35: 219-24.
10. Rivière E, Pascaud J, Tchitchek N, Boudaoud S, Paoletti A, Ly B, et al. Salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndromeinduce B-lymphocyte survival and activation. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 1468-77.
11. Colafrancesco S, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (4): 654-64.
12. Kimmelman AC, White E. Autophagy and Tumor Metabolism. Cell Metab. 2017; 25 (5): 1037-43.
13. Colafrancesco S, et al. et POS0809 Harnessing cell energy metabolism to suppress salivary gland inflammation in SS. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023; 82: 699.
14. T Chavakis. Immunometabolism: Where Immunology and Metabolism Meet. J Innate Immun. 2022; 14 (1): 1-3.

TRATTARE O NON TRATTARE: IL DILEMMA DELLA IPERATTIVITÀ B CELLULARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

BALDINI C., FULVIO G., NAVARRO GARCIA I., LA ROCCA G., FERRO F., MOSCA M.

U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

La sindrome di Sjögren (SS) o "malattia di Sjögren" è una malattia autoimmune sistemica tipicamente caratterizzata da infiammazione e disfunzione delle ghiandole salivari e lacrimali con conseguente secchezza degli occhi e della bocca. La malattia ha carattere sistemico e può interessare qualunque organo e apparato. La complicanza più temibile è la comparsa di linfomi non Hodgkin a cellule B in un continuum che porta dall'infiammazione alla comparsa di neoplasie ematologiche spesso proprio nei tessuti target colpiti dal processo infiammatorio (1-3). Sebbene l'eziologia della SS rimanga in gran parte poco chiara, il ruolo chiave delle cellule B nella fisiopatologia della SS è stato chiaramente dimostrato (4-7). Infatti, le cellule B autoreattive contribuiscono alla patogenesi della SS producendo autoanticorpi, inclusi gli anticorpi antinucleo (ANA), il fattore reumatoide (RF), gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB e le crioglobuline (8). Studi recenti hanno anche rivelato che le cellule B possono produrre diverse citochine infiammatorie, tra cui IL-1, IL-6, IL-7 e TNF-α (9). A livello tissutale, invece, gli infiltrati ricchi di cellule B danno luogo alla formazione di centri germinativi ectopici e contribuiscono al sovvertimento della struttura ghiandolare. L'attivazione e la proliferazione policlonale dei linfociti B può trasformarsi in un processo multistep in monoclonale dando origine alle complicanze linfoproliferative e rendendo di fatto la SS un modello esemplificativo dello stretto e intricato rapporto tra infiammazione e neoplasia (10-12).

Il concetto di iperattività delle cellule B nella SS si riferisce all'esistenza di molteplici disturbi nella differenziazione e maturazione delle cellule B che sono stati ampiamente descritti nella letteratura esistente; questi disturbi includono un trafficking alterato di cellule B tra sangue periferico e le ghiandole infiammate ed un disturbo nella differenziazione delle cellule B che si traduce in una proporzione significativamente più elevata di plasmacellule autoreattive circolanti (13, 14). L'omeostasi delle cellule B è profondamente alterata nei pazienti con SS e studi di immunofenotipizzazione hanno dimostrato che nella SS i pazienti presentano una frequenza e un numero assoluto ridotti di cellule B di memoria CD27+ periferiche (CD19+, CD27+, IgD−), con una diminuzione specifica delle IgM CD27+ circolanti. Al contrario, le cellule B di memoria CD27+ insieme alle plasmacellule CD27 high e alle cellule B della zona marginale si accumulano nelle ghiandole salivari infiammate dove sembrano contribuire alla distruzione ghiandolare e alla formazione di strutture simili a centri germinali ectopici (15). I linfociti B CD27+ memoria generalmente esprimono recettori per chemochine CXCR4 e CXCR5, che possono facilitare il reclutamento nelle ghiandole parotidi da parte delle chemochine CXCL12 e CXCL13 prodotte dalle cellule epiteliali. Alcune plasmacellule poi mostrano le caratteristiche fenotipiche delle plasmacellule long-lived che esprimono altamente Bcl-2 e promuovono la produzione persistente di anticorpi nelle ghiandole salivari. Inoltre, i pazienti con SS presentano nel circolo periferico un numero maggiore di cellule B di memoria naïve un-switched (CD19+, CD27−, IgD+). Due specifiche sottopopolazioni di cellule B di memoria CD27+ sono state analizzate in modo specifico in relazione all'iperattività delle cellule B: le cellule B FcRL4+ e le cellule B CD11c+associate all'età (ABC) (13, 14). Le cellule B FcRL4+ sono cellule B di memoria residenti nei tessuti che esprimono Fc Receptor-Like 4 (FcRL4). Tale recettore apparentemente inibisce la trasmissione del segnale mediata da BCR mentre, al

contrario, la trasmissione del segnale mediata dai recettori Toll-like (TLR) rimane intatta, consentendo così alle cellule B di attivarsi. Le cellule B FcRL4+ sono espanse nelle ghiandole salivari dei pazienti con SS e sono correlate positivamente con il numero di lesioni linfoepiteliali (LEL) all'interno dei tessuti infiammati. Sebbene la funzione delle cellule B FcRL4+ all'interno dei LEL non sia stata completamente chiarita, queste cellule possono interagire con le cellule epiteliali tramite fattori di adesione e stimolare l'epitelio mediante l'espressione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 (16). Inoltre, anche le cellule B FcRL4+ sono significativamente aumentate nei pazienti SS con linfoma MALT (14). Le cellule B CD11c+associate all'età (ABC) sono potenti cellule presentanti l'antigene che esprimono alti livelli del fattore di trascrizione T-bet, alti livelli di recettore BAFF (BAFFR), densità intermedie di TACI e minimi livelli di BCMA. I CD11c+ABC vengono reclutati nei tessuti infiammati tramite l'asse specifico del recettore chemochina-chemochina. A livello tissutale sono presenti anche le cellule B di transizione provenienti dal midollo osseo e dirette verso gli organi linfoidi secondari. Dopo l'attivazione da parte degli antigeni affini, le cellule B di transizione di tipo 1 CD21+/-IgD+/-IgM+/- possono differenziarsi in cellule B di tipo 2 CD21+IgD+IgM+ (13, 14). È stato recentemente riportato che le nuove cellule di transizione CD21lowCD10 + IgMhiCD27- B che esprimono anticorpi polireattivi sono aumentate nel sangue periferico dei pazienti con SS. Questo incremento delle cellule B di transizione può riflettere un deficit di tolleranza delle cellule B a livello centrale. Inoltre, le cellule B di transizione di tipo 2 sono espanse nelle strutture ectopiche simil-centro germinativo delle ghiandole salivari. I risultati disponibili suggeriscono che le cellule B di transizione possano contribuire al deterioramento funzionale dei tessuti (13).

Quale ruolo, dunque, hanno le strategie terapeutiche rivolte contro l'iperattività B cellulare nella gestione della SS? Tradizionalmente la SS è stata considerata una malattia relativamente benigna ad evoluzione lentamente progressiva. Da sempre i sostituti salivari e lacrimali hanno rappresentato il cardine della terapia delle manifestazioni ghiandolari mentre farmaci immunosoppressivi sono stati riservati ai soggetti con manifestazioni extraghiandolari più severe (17). Negli anni molti dei trials randomizzati controllati condotti con farmaci biologici hanno portato a risultati deludenti e di fatto ad oggi nessun farmaco biologico è stato approvato per il trattamento della malattia. Infatti, sebbene l'utilizzo di terapie B depletive rappresenti uno degli approcci terapeutici più promettenti per varie malattie autoimmuni, la sua efficacia nel trattamento dei pazienti con SS deve ancora essere ulteriormente convalidata (5, 18). Recentemente, due studi randomizzati e controllati che hanno utilizzato Rituximab (RTX) per il trattamento dei pazienti con SS non sono riusciti a raggiungere i loro endpoint primari una metanalisi degli studi con RTX ha mostrato effetti deboli sul flusso lacrimale e salivare, ma non su fatigue e qualità di vita (19-21). Diverse possibili ragioni possono spiegare il fallimento di questi studi clinici. Essendo un anticorpo monoclonale anti-CD20, RTX può favorire la deplezione delle cellule B mediante citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, citotossicità complemento-dipendente e, in misura minore, azione diretta attraverso il CD20. Tuttavia, l'espressione di FcgRIIb sulle cellule B bersaglio può promuovere l'internalizzazione di RTX e contribuire alla resistenza al farmaco. Un altro potenziale meccanismo per la resistenza al RTX è l'inibizione dell'attivazione del complemento mediata da CD46 poiché vengono rilevati aumentati livelli sierici di CD46 nei pazienti con SS. In terzo luogo, le plasmacellule a lunga vita che producono grandi quantità di autoanticorpi nei pazienti con SS, esprimono livelli molto bassi o assenti di CD20 per cui il trattamento con RTX non riesce ad essere efficace (21-23). Allo stesso tempo però RTX ha dimostrato di down-regolare l'espressione dei geni coinvolti nel reclutamento delle cellule immunitarie e nell'organizzazione degli aggregati infiammatori (ad esempio CCR7, CCL19, CD52 e PDCD1) e di bloccare in modo preferenziale l'infiltrazione da parte delle cellule B di memoria CD27+ delle ghiandole salivari. È stato riportato come il trattamento con RTX riduca il numero di cellule B FcRL4+ a livello ghiandolare e ripristini l'integrità dell'epitelio ghiandolare nei pazienti con SS. Oltre alle cellule B FcRL4+, anche le cellule Tfh circolanti e le cellule Th17 vengono ridotte numericamente da RTX con una parallela diminuzione dei livelli sierici di IL-21 e IL-17 (5, 24). Infine, al momento non è chiaro se i CD11c+ABC possano essere ridotti dalle terapie anti-CD20 o anti-CD19 (5). I dati relative all'impiego di RTX rimangono pertanto controversi. Studi successivi su altri due farmaci rivolti contro le cellule B, Belimumab ed Epratuzumab, e su altri farmaci aventi come target la costimolazione T-B (Abatacept) o la terapia anti-

citochinica (Tocilizumab), non hanno fornito alcuna prova chiara che altri approcci rivolti contro l'attività B cellulare potessero essere efficaci lasciando quindi interrogativi aperti su quale sia il ruolo della soppressione delle cellule B nel controllo della SS (25). È da considerare comunque che Belimumab, anticorpo monoclonale anti-BAFF, ha dimostrato di aumentare le cellule B memoria CD27+ periferiche e di diminuire le cellule B naive, e le plasmacellule circolanti. La combinazione RTX+ Belimumab si è dimostrata inoltre in un recente studio particolarmente efficace nell'indurre la deplezione B cellulare aprendo nuove prospettive per il futuro. Uno studio recente ha dimostrato che il trattamento anti-BAFF con Belimumab riduce i CD11c+ABC circolanti nei pazienti affetti da LES. Quindi, questi risultati suggeriscono come BAFF possa regolare la sopravvivenza dei CD11c+ABC nei pazienti con SS a livello periferico (25, 26). I dati derivanti dalla ricerca di base sull'aumento dei livelli di BAFF come causalmente rilevante per la malattia hanno finalmente dato impeto ad una nuova strategia terapeutica mirata all'inibizione del recettore BAFF in modo da raggiungere cloni di cellule B più patogeni, compresi quelli sequestrati nei tessuti. Ianalumab un farmaco monoclonale anti BAFF-R capace di causare lisi diretta delle cellule B mediante citotossicità cellulare anticorpo-dipendente e blocco del recettore BAFF e quindi del signalling per la maturazione, proliferazione e sopravvivenza delle cellule B ha finalmente raggiunto l'endpoint primario mostrando una diminuzione dose-correlata dell'attività della malattia misurata mediante ESSDAI (27). Questo è stato il primo ampio studio randomizzato e controllato sulla SS ad aver raggiunto il suo endpoint primario, e i suoi risultati indicano che esiste il potenziale per ulteriori studi su questo meccanismo in futuro. In parallelo, un'altra strategia vincente è risultata quella del blocco del signalling costimolatorio CD40-CD40 L. Anche in questo caso due molecole Iscalimab (28) e Dazodalibep (29) hanno raggiunto l'end-point primario in due trials clinici randomizzati controllati, dimostrando la propria efficacia non solo nel controllo dell'attività di malattia ma anche nel controllo della sintomatologia soggettiva dei pazienti con SS. I risultati finalmente positivi dei trials clinici più recenti stanno dunque gettando le basi per una terapia individualizzata in cui il controllo dell'iperattività B cellulare può aprire nuovi scenari nel controllo della malattia nel lungo termine. Nuovi trials sono ongoing ed è dunque possibile che in un prossimo futuro la medicina di precisione divenga una realtà anche nella SS.

BIBLIOGRAFIA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16047.
2. Mariette X, Criswell LA**.** Primary Sjögren's Syndrome. N Engl J Med. 2018; 379 (1): 97.
3. Baldini C, Arnaud L, Avčin T, Beretta L, Bellocchi C, Bouillot C, et al. Sjögren's syndrome and other rare and complex connective tissue diseases: an intriguing liaison. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (Suppl.) 134 (5): 103-12.
4. Cafaro G, Bursi R, Chatzis LG, Fulvio G, Ferro F, Bartoloni E, Baldini C**.** One year in review 2021: Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133 (6): 3-13.
5. Grigoriadou S, Chowdhury F, Pontarini E, Tappuni A, Bowman SJ, Bombardieri M. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 118 (3): 217-24.
6. Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M**.** Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2018; 30 (2): 215-21.
7. Chatzis LG, Goules AV, Tzioufas AG**.** Searching for the "X factor" in Sjögren's syndrome female predilection. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133 (6): 206-14.
8. Koh JH, Park Y, Lee J, Park SH, Kwok SK**.** Hypergammaglobulinaemia predicts glandular and extra-glandular damage in primary Sjogren's syndrome: results from the KISS cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133 (6): 114-22.
9. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J**.** Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. J Immunol Res. 2021; 2021: 5928232.
10. Goules AV, Tzioufas AG**.** Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. Autoimmun Rev. 2019; 18 (2): 137-43.
11. Manfre V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, et al. Sjogren's syndrome: one year in review 2022. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (12): 2211-24.
12. De Vita S, Zabotti A, Tommasini A, Dörner T,

Quartuccio L**.** The importance of studying the parotid glands in primary Sjögren's syndrome: the right tissue at the right time. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (12): 2233-6.
13. Ibrahem HM**.** B cell dysregulation in primary Sjögren's syndrome: A review. Jpn Dent Sci Rev. 2019; 55 (1): 139-44.
14. Kroese FG, Abdulahad WH, Haacke E, Bos NA, Vissink A, Bootsma H**.** B-cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10 (4): 483-99.
15. Carlotti E, Murray-Brown W, Blighe K, Caliste M, Astorri E, Sutcliffe N, et al. High-throughput sequencing of IgH gene in minor salivary glands from Sjogren's syndrome patients reveals dynamic B cell recirculation between ectopic lymphoid structures. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (12): 2363-72.
16. Pringle S, Verstappen GM, van Ginkel MS, Nakshbandi U, Girigoria Z, Bootsma H, et al. Lymphoepithelial lesions in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients: the perfect storm? Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (12): 2434-42.
17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (1): 3-18.
18. Kallenberg CG, Vissink A, Kroese FG, Abdulahad WH, Bootsma H**.** What have we learned from clinical trials in primary Sjögren's syndrome about pathogenesis? Arthritis Res Ther. 2011; 13 (1): 205.
19. Souza FB, Porfírio GJ, Andriolo BN, Albuquerque JV, Trevisani VF. Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjögren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11 (3): e0150749.
20. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO, et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (1): 6-12.
21. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (7): 1440-50.
22. Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V**.** Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2019; 25 (4): 1027-47.
23. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J**.** Rituximab Therapy for Primary Sjögren's Syndrome. Front Pharmacol. 2021; 12: 731122.
24. Pontarini E, Sciacca E, Grigoriadou S, Rivellese F, Lucchesi D, Fossati-Jimack L, et al. NKp30 Receptor Upregulation in Salivary Glands of Sjögren's Syndrome Characterizes Ectopic Lymphoid Structures and Is Restricted by Rituximab Treatment. Front Immunol. 2021; 12: 706737.
25. Fasano S, Isenberg DA**.** Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 118 (3): 167-74.
26. Nocturne G, Cornec D, Seror R, Mariette X**.** Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2016; 42 (3): 407-17.
27. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. Lancet. 2022; 399 (10320): 161-71.
28. Fisher B, Szántó A, Ng WF, Bombardieri M, Posch M, Papas A, et al. FRI0174 Subcutaneous dosing of the novel anti-CD40 antibody iscalimab achieves target drug exposure and clinical efficacy in primary Sjögren's syndrome; results of a phase iia randomised open label two arm parallel group trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019; 78 (Suppl. 2): 760-1.
29. St EW, Clair, Wang L, Alevizos I, Rees W, Baer A, et al. OP0143 Efficacy and safety of dazodalibep (VIB4920/HZN4920) in subjects with Sjögren's syndrome: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023; 82 (Suppl. 1): 95.

I NUOVI CRITERI CLASSIFICATIVI DELLA SINDROME ANTI-SINTETASI: DOVE SIAMO ARRIVATI?

CAVAGNA L., ZANFRAMUNDO G.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia - Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia - European Reference Network ReCONNET

INTRODUZIONE

La sindrome antisintetasica (ASSD) è una patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-tRNA sintetasi (ARS) e dalla presenza di artrite, miosite e interstiziopatia polmonare, oltre che di fenomeno di Raynaud, mani da meccanico e febbre (1). Non esistono al momento dei criteri classificativi per tale patologia (2).

SCOPO DEL LAVORO

Nel presente lavoro si è descritto il processo che ha condotto ad ottenere dei criteri classificativi candidati per la sindrome antisintetasica (ASSD), nel contesto del progetto internazionale CLASS (CLassification criteria for Anti-Synthetase Syndrome), di cui l'Università di Pavia è Principal Investigator insieme all'Università di Pittsburgh (USA) (Figura 1).

METODI

Il progetto consta di due parti distinte ed interconnesse: una parte *data-driven* ed una parte *expert driven*.

– Parte *data-driven*: consiste nella raccolta di dati inerenti a pazienti con ASSD (casi) o con altre patologie reumatologie (controlli) da centri in tutto il mondo attraverso un database online. Alcuni dei centri hanno anche inviato campioni di siero o plasma dei pazienti, per effettuare una ricerca centralizzata degli autoanticorpi attraverso la metodica *gold-standard* ossia l'immunoprecipitazione (IP). Sui dati ottenuti è stata condotta un'analisi univariata, mentre i risultati delle prime 500 determinazioni auto-anticorpali in IP sono stati utilizzati per condurre una sensitivity analysis delle metodiche comunemente utilizzate nella pratica clinica (utilizzando i risultati in IP come *reference*).

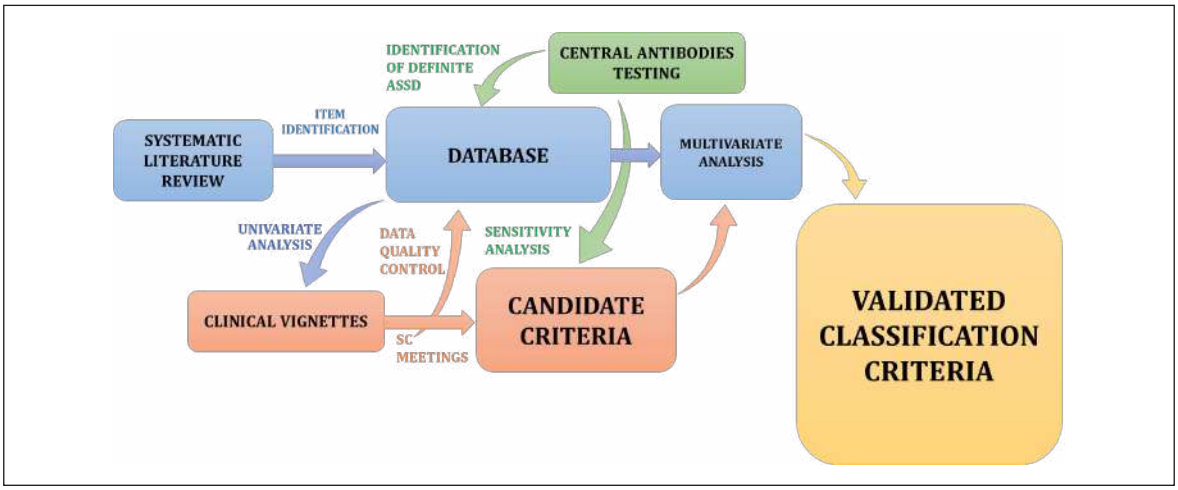


Figura 1 - Schema del processo alla base del CLASS project, comprensivo di parte data-driver (parte alta) e expert driven (parte bassa).

– Parte *expert-driven*: per tale parte del progetto sono stati coinvolti 19 esperti da tutto il mondo, appartenenti a diverse specialità, in qualità di Steering committee (SC). Con lo SC si è affrontato un processo di Multi-criteria decision analysis (MCDA) attraverso l'ausilio di un software online (1000 minds).

Tale processo è stato composto da diverse parti:

1) Ranking survey: dai dati dell'analisi univariata si sono redatte 20 vignette cliniche di pazienti con diversa probabilità di avere ASSD. Gli esperti hanno dovuto classificare le vignette dalla più alla meno probabile. A seguire si è tenuto un incontro online per discutere i risultati.
2) Redazione dei criteri candidati: partendo dalla discussione sulle vignette, gli esperti redigono una lista di variabili candidate secondo consensus.
3) Preference survey: gli esperti assegnano uno score a ciascuna variabile attraverso una survey condotta con il metodo PAPRIKA (Potentially All Pairwise RanKings of all possible Alternatives).

Infine, le variabili modificate dagli esperti (variabili composite) sono state estrapolate dal database e testate mediante analisi univariata per verificarne la concordanza tra il coefficiente β ed il peso assegnato dagli esperti attraverso il test di Spearman.

RISULTATI

Parte *data driven:* Sono stati arruolati 92 centri da tutto il mondo. Sono stati raccolti dati di 3.637 pazienti, 1.715 casi e 1.915 controlli. Dopo il controllo di qualità 2.882 records sono stati inclusi nell'analisi. L'univariata ha mostrato che la presenza di anticorpi anti-sintetasi è il predittore più forte di malattia (OR 162.759) seguito dalla presenza di "mani da meccanico" (OR 10.095) e di interstiziopatia polmonare (OR 8.702).

La sensitiviy analysis ha invece rivelato che la determinazione locale di anticorpi antisintetasi non-anti-Jo1 mostra una sensibilità del 44.05% (95%CI: 44,22-55,3%) ed una specificità del 91.46% (95%CI: 87,81-94,29%).

Parte *expert driven:* il processo ha condotto alla redazione di criteri candidati a cui è stato assegnato un peso specifico. Su indicazione dello SC, ed alla luce delle analisi condotte, alcune variabili vengono accorpate e modificate.

la concordanza tra i pesi assegnati dagli esperti ed i coefficienti β della univariata è risultata ρ=0,79

CONCLUSIONI

La interconnessione dei due processi ha consentito l'individuazione di criteri candidati per la ASSD (Tabella I). Tali criteri necessitano ancora di validazione che sarà condotta sulla restante parte del database per ottenere i criteri definitivi.

Tabella I - Lista dei criteri candidati con relative coefficient Beta e pesi.

Variables of candidate criteria	β coefficient	Weights
Jo1 Positive by any method	2,212	0,143
Other ARS Positive by any testing methods other than IP	1,776	0,135
Mechanic's hands/hiker's feet	1,004	0,083
ILD with predominant NSIP and/or OP	0,736	0,131
ANA Positive with Cytoplasmic pattern	0,590	0,091
Anti-Ro52	0,503	0,048
Sub-clinical evidence of myositis	0,486	0,063
PAH	0,296	0,023
Polyarthritis	0,283	0,065
ILD with predominant UIP	0,182	0,070
Fever	0,160	0,030
Inflammatory arthralgia	0,151	0,044
Myalgia alone	0,136	0,024
Raynaud's phenomenon	0,129	0,038
Unclassifiable/not specific ILD	0,070	0,043
Oligoarthritis	-0,023	0,039
Clinical myositis	-0,032	0,079
DM specific rashes	-0,074	0,060
Inflammatory rashes not specific for DM	-0,175	0,029
Myositis Not present	-0,256	0
Arthritis Not present	-0,333	0
ANA Positive (any pattern other than cytoplasmic)	-0,504	0,021
ILD Not present	-0,939	0

Ringraziamenti
A tutti i Centri Italiani ed esteri che hanno contribuito alla raccolta della casistica, a tutti i partecipanti del gruppo di supporto internazionale, che con il loro lavoro hanno permesso di analizzare l'immensa mole di dati raccolta, in particolare al dr. Davide Rozza, che ha eseguito l'analisi statistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. J Clin Med. 2019; 8: 2013.
2. Cavagna L, Castañeda S, Sciré C, Gonzalez-Gay MA; AENEAS Collaborative Group Members. Antisynthetase syndrome or what else? Different perspectives indicate the need for new classification criteria. Ann Rheum Dis. 2018; 77: e50.

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE E COVID-19: UN LEGAME?

PIPITONE N. [1], GALLUZZO C. [1], CHIAPPAROLI I. [1], BRANDOLINO F. [1], SALVARANI C. [1,2]

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia; [2]Unità Operativa di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Il SARS-CoV-2 è un ceppo di coronavirus (virus a RNA a singolo filamento) patogeno negli esseri umani, responsabile della patologia detta COVID-19. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito la pandemia da COVID-19 un'emergenza sanitaria pubblica di rilevanza internazionale (1). Un vaccino è stato approntato, ma il virus resta capace di acquisire mutazioni e quindi potenzialmente di eludere, almeno in parte, la sorveglianza immunitaria. Lo sviluppo di mutazioni ha peraltro portato, nel tempo, alla diffusione di varianti meno patogene rispetto a quella originale (1).

L'interessamento muscolare è una delle complicanze segnalate in letteratura in relazione all'infezione da SARS-CoV-2. Tra i sintomi clinici è stata rilevata con frequenza significativa la comparsa di mialgie (2); inoltre, un aumento della CK è stato notato nei pazienti ospedalizzati con frequenza superiore all'atteso (3). Tali dati peraltro sono di per sé abbastanza aspecifici, giacché è ben noto che le mialgie possono essere un fenomeno di accompagnamento di diverse patologie, comprese le virosi, mentre l'aumento del CPK, anche se in genere indicativo di necrosi muscolare, non è specifico per le miositi in senso stretto, potendosi rinvenire non solo in numerose patologie muscolari non infiammatorie ma anche in patologie primariamente neurogeniche (4).

D'altra parte, dati autoptici in pazienti deceduti per COVID-19 e dati epidemiologici (aumentata frequenza di diagnosi di miositi in pazienti con recente infezione da SARS-CoV-2) fanno propendere per un nesso tra infezione da SARS-CoV-2 e miopatie infiammatorie immunomediate (5, 6), un gruppo di patologie comprendenti la dermatomiosite, la polimiosite, la miopatia immunomediata necrotizzante, la sindrome da anti-sintetasi, le forme aspecifiche e le forme overlap (7). Il nesso tra infezione da SARS-CoV-2 è l'insorgenza di miopatie infiammatorie immunomediate resta dibattuto, ma sembra prevalere l'ipotesi che la patogenesi sia immunomediata anziché essere mediata semplicemente dall'infezione diretta da parte del virus SARS-CoV-2 della fibrocellula muscolare mediata dal recettore ACE2, espresso dal muscolo e capace di legare la proteina spike SARS-CoV-2 (8). I meccanismi immunomediati puntuali sottesi alla miosite correlata alla infezione da SARS-CoV-2 non sono ancora del tutto elucidati, ma sono stati ipotizzati una sindrome da tempesta di citochine, l'attivazione di MDA-5 che porta alla risposta dell'interferone di tipo 1, la reattività crociata con antigeni muscolari e un'attivazione T-cellulare (5, 8). Un meccanismo immunomediato potrebbe anche spiegare l'insorgenza di miositi a seguito di vaccinazione per SARS-CoV-2 (5).

Le miositi correlate all'infezione da SARS-CoV-2 mostrano una significativa eterogeneità sia in termini di gravità che di fenotipo clinico (5, 6). In genere, tuttavia, agli esami di laboratorio e strumentali mostrano le alterazioni tipiche che si repertano nelle miopatie infiammatorie immunomediate idiopatiche, ossia un aumento dei livelli ematici della CPK, una EMG con pattern miogeno, mentre la risonanza magnetica nucleare dimostra la presenza di edema muscolare nella fase acuta (5, 6). La biopsia muscolare, ove effettuata, mostra in genere una *up-regulation* delle molecole HLA-I sulle fibrocellule muscolari; l'infiltrato infiammatorio può variare da forme pauci-immuni (come si osservano nelle miopatie necrotizzanti immunomediate), a forme caratterizzate da infiltrato infiammatorio endomisiale (come nella polimiosite) o perivascolare (come nella dermatomiosite) (5). I fenotipi delle miopatie infiammatorie

immunomediate correlate all'infezione da SARS-CoV-2 sono variabili, e includono in particolare forme di dermatomiosite e di miopatia necrotizzante immunomediata, ma anche forme inusuali quali la camptocormia (5). L'incidenza delle miopatie infiammatorie immunomediate correlate all'infezione da SARS-CoV-2 è difficile da determinare, ma una revisione sistematica dell'incidenza delle connettiviti sviluppatesi a seguito di una infezione da SARS-CoV-2 nel periodo 2019 - settembre 2022 ha evidenziato come le miositi fossero la forma di connettivite di più frequente riscontro (54% di tutti i casi), seguite dal lupus eritematoso sistemico (25% dei casi) e dalla sclerosi sistemica (14% dei casi) (9).

Il trattamento delle miopatie infiammatorie immunomediate correlate all'infezione da SARS-CoV-2 non è ben codificato. È stato dimostrato che alcuni pazienti con malattia lieve possono avere una buona risposta alla sola terapia antivirale, mentre altri richiedono l'uso dei glucocorticoidi anche ad alte dosi. Le immunoglobuline per via endovenosa sono una opzione valida nei casi più gravi o resistenti alla terapia con glucocorticoidi. Nei pazienti caratterizzati da un decorso prolungato (oltre la fase viremica), ulteriori opzioni terapeutiche sono gli immunosoppressori come ad esempio il micofenolato mofetile e gli inibitori della calcineurina (5).

Stante la variabilità del quadro clinico, anche la prognosi delle miopatie infiammatorie immunomediate correlate all'infezione da SARS-CoV-2 è variabile, con casi che si risolvono a breve e casi in cui il decorso è prolungato e necessita quindi di terapia di lunga durata (5).

Alla luce della comparsa di nuove varianti del SARS-CoV-2, dotate di minore patogenicità (10), è ipotizzabile che anche le miositi correlate all'infezione da SARS-CoV-2 saranno meno frequenti, meno gravi, o entrambe le cose (5).

Un nesso tra vaccinazione per SARS-CoV-2 e insorgenza *de novo* di miositi è stato ipotizzato sulla base di diverse segnalazioni in cui la patologia muscolare (più di frequente la dermatomiosite) veniva diagnosticata dopo un intervallo di tempo ravvicinato dalla effettuazione della vaccinazione (11, 12), anche se il nesso temporale non può essere considerato *eo ipso* causale. Dal punto di vista pratico, il trattamento di questi pazienti non differisce sostanzialmente da quello dei pazienti con miositi idiopatiche (5).

BIBLIOGRAFIA

1. https://www.who.int/
2. Pires RE, Reis IGN, Waldolato GS, Pires DD, Bidolegui F, Giordano V. What Do We Need to Know About Musculoskeletal Manifestations of COVID-19?: A Systematic Review. JBJS Rev. 2022; 10.
3. Hannah JR, Ali SS, Nagra D, et al. Skeletal muscles and COVID-19: a systematic review of rhabdomyolysis and myositis in SARS-CoV-2 infection. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40: 329-38.
4. Shannon L Venance. Approach to the Patient With HyperCKemia. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22 (6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders): 1803-14.
5. Galluzzo C, Chiapparoli I, Corrado A, Cantatore FP, Salvarani C, Pipitone N. Rare forms of inflammatory myopathies - part I, generalized forms. Expert Rev Clin Immunol. 2023; 19: 169-83.
6. Galluzzo C, Chiapparoli I, Corrado A, Cantatore FP, Salvarani C, Pipitone N. Rare forms of inflammatory myopathies - part II, localized forms. Expert Rev Clin Immunol. 2023; 19: 185-91.
7. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, Mammen AL, Miller FW. Idiopathic inflammatory myopathies. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 86.
8. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. Curr Rheumatol Rep. 2021; 23: 63.
9. Koushan Kouranloo, Mrinalini Dey, Helen Elwell, Arvind Nune. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19. Rheumatol Int. 2023; 43: 1221-43.
10. Mohsin M, Mahmud S. Omicron SARS-CoV-2 variant of concern: A review on its transmissibility, immune evasion, reinfection, and severity. Medicine (Baltimore). 2022; 101: e29165.
11. Camargo-Coronel A, Quiñones-Moya H, Hernández-Zavala MR, Hernández-Vázquez JR., Vázquez-Zaragoza MA. Idiopathic inflammatory myopathies linked to vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. Reumatismo. 2023; 75: 15-22.
12. Yukang Ding, Yongpeng G. Inflammatory myopathy following coronavirus disease 2019 vaccination: A systematic review. Front. Public Health. 10: 1007637.

EFFETTO SECRETAGOGO DELL'INIBITORE DI PDE4 APREMILAST SU ORGANOIDI DERIVATI DA GHIANDOLE SALIVARI OTTENUTI DA PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

MANFRÈ V. [1], PARISI S. [2], CALIGIURI I. [2], REPETTO O. [3], ZABOTTI A. [1], PEGOLO E. [4], DE VITA S. [1], CANZONIERI V. [2,5], DI LORETO C. [4], RIZZOLIO F. [2,6], QUARTUCCIO L. [1]

[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Udine; [2]Pathology Unit, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano; [3]Facility of Bio-Proteomics Immunopathology and Cancer Biomarkers, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano; [4]Institute of Pathology, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università degli Studi di Udine; [5]Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste; [6]Department of Molecular Sciences and Nanosystems, Ca' Foscari University of Venice

Introduzione. Nella sindrome di Sjögren (pSS) l'epitelio salivare possiede un ruolo attivo nella genesi e reiterazione del danno tissutale immunomediato. La produzione di saliva è regolata dal sistema nervoso autonomo, e dall'equilibrio nei livelli intracellulari di calcio e cAMP. Quest'ultimo controlla il canale CFTR, il cui malfunzionamento appare coinvolto nella patogenesi di sindrome sicca e pSS. Forskolin è un attivatore di CFTR, utilizzato nel test funzionale ("swelling test") applicato ad organoidi derivati da epitelio salivare umano (1). Anche l'enzima PDE4 è coinvolto nella deregolazione del cAMP intracellulare: inibire PDE4 potrebbe quindi stimolare la funzione salivare in pSS (2, 3). Ad oggi, non vi sono dati sull'uso di sistemi di coltura di organoidi derivati da epitelio ghiandolare salivare atto a testare farmaci mirati a trattare la xerostomia in pSS.

Obiettivi. Ottenimento di organoidi vitali da epitelio salivare prelevato tramite biopsia labiale o parotidea in pazienti con pSS; valutazione morfologica strutturale e funzionale di tali organoidi al basale e dopo trattamento con forskolin o apremilast (PDE4 inibitore).

Metodi. Il tessuto ghiandolare è stato prelevato da 5 pazienti con pSS mediante biopsia labiale o parotidea e processato ottenendo organoidi vitali. La loro funzionalità è stata valutata tramite "swelling test" e misurazione del tasso di proliferazione cellulare dopo applicazione di forskolin e apremilast, e comparata con controlli (trattati con DMSO). Sono stati quindi valutati, sul tessuto di origine e sugli organoidi ottenuti, markers immunoistochimici di differenziazione: amilasi alfa e AQP5 (acinare); EMA (duttale); calponina (mioepiteliale); CK5 (basale); CK14, cKit and CD34 (markers di staminalità).

Risultati. dopo applicazione di forskolin o apremilast, si osservava rigonfiamento degli organoidi compatibile con uno stato funzionale attivo e un aumento della produzione salivare, differentemente dal gruppo controllo. In 3 casi, apremilast ha in-

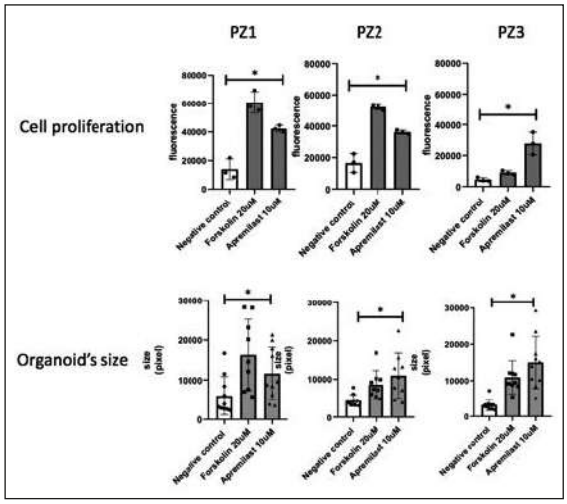


Figura 1 - L'applicazione di Forskolin o Apremilast induce il rigonfiamento degli organoidi, mediante l'attivazione del canale CFTR. In 3/5 casi, Apremilast ha indotto la proliferazione cellulare negli organoidi.

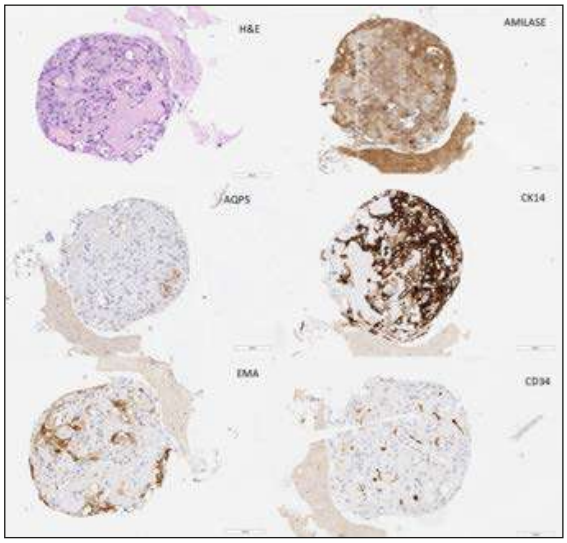


Figura 2 - Sezioni istologiche di un organoide derivato da ghiandola salivare, mostranti l'espressione immunoistochimica di alcuni markers di differenziazione, in particolare amilasi, aquaporina 5 (AQP5), CK14, EMA e CD34. Da notare come le cellule EMA positive siano negative per CK14 e viceversa, dimostrando una sorta di positività complementare, legata a un diverso stadio di differenziazione cellulare.

dotto la proliferazione cellulare negli organoidi (Figura 1). Tutti i casi sono risultati positivi per CK14, la maggior parte per Ck5. Tutti sono risultati positivi per amilasi, la cui secrezione (indice di funzionalità) è stata confermata in secretomica (alta concentrazione nel mezzo di coltura). Alcuni casi mostravano una differenziazione duttale focale EMA positiva. Tali aree maggiormente differenziate EMA positive sono risultate negative per CK14 ("colorazione complementare") (Figura 2).

Conclusione. In questo studio sono stati ottenuti organoidi vitali e funzionali da ghiandole labiali e parotidee di pazienti affetti da pSS in differenti stati linfoproliferativi, mediante differenti tecniche di prelievo, dimostrando la presenza di una componente di cellule staminali epiteliali attiva in pSS. Per la prima volta si dimostra l'effetto di stimolazione epiteliale diretta di apremilast (PDE4 inibitore) su organoidi derivati da epitelio salivare, aprendo prospettive future sul trattamento della sicca tramite il pathway cAMP, mediante un agente che combini azione secretagoga ed immunomodulante.

BIBLIOGRAFIA

1. Zeng M, et al. 2017.
2. Boyd A, et al. 2021.
3. Yoshimoto S, et al. 2020.

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-REUMAPED:
LE ARTRITI CRONICHE DALL'ETÀ PEDIATRICA A QUELLA ADULTA: SIMILITUDINI E DIFFERENZE

Moderatori: F. De Benedetti (Torino), *F. Iannone* (Bari)

- Artrite psoriasica: patogenesi e fenotipi nell'infanzia
  M.C. Maggio (Palermo)

- Artrite psoriasica: patogenesi e fenotipi nel giovane adulto
  A. Cauli (Cagliari)

- Le malattie autoinfiammatorie IL-1β mediate: patogenesi e diagnosi differenziale all'esordio
  A. Marino (Milano)

- Le malattie autoinfiammatorie IL-1β mediate nell'adulto: esordio tardivo o ritardo diagnostico?
  G. Lopalco (Bari)

ARTRITE PSORIASICA: PATOGENESI E FENOTIPI NELL'INFANZIA

MAGGIO M.C.

University Department PROMISE "G. D'Alessandro", University of Palermo, Italy

La psoriasi non è solo una malattia delle pelle, può infatti colpire anche le articolazioni: JPsA
– In quali forme?
– Qual è la sua evoluzione?
– Quali le differenze con l'Artrite Psoriasica (PsA) dell'adulto?
– Quanto differisce dalle altre forme di JIA?
– JPsA richiede uno screening per le complicanze sistemiche?

JPsA è una patologia relativamente rara, rappresenta circa il 5% di tutte le forme di JIA (con una prevalenza di 1.3-7.1%) e significative differenze di distribuzione geografica.

I bambini con JIA hanno un rischio maggiore di psoriasi della popolazione generale: il 7% dei bambini con JIA ha JPsA, secondo i criteri ILAR e 8-20% secondo i criteri di Vancouver. Peraltro, la psoriasi interessa lo 0.5-1% dei bambini con JIA, il 2-3% degli adulti con AR e non sono note incidenza e prevalenza di JPsA fra i bambini con psoriasi.

L'Artrite Psoriasica è una patologia immunoreumatologica cronica associata alla psoriasi.

Viene classificata con le spondiloartriti sieronegative, ossia tra le malattie in cui vi è assenza del fattore reumatoide.

Si può manifestare sotto diverse forme, con una variabilità anche nel decorso e nelle articolazioni colpite.

Sono coinvolti il 5-30% dei pazienti già affetti da psoriasi anche se, nella popolazione generale, la sua prevalenza è sottostimata, soprattutto perché può essere presente anche in soggetti "sine psoriasi", ma con familiari di primo grado affetti da psoriasi.

Il Coinvolgimento cutaneo e l'artrite non si manifestano sempre contemporaneamente: in circa il 75% dei casi, la psoriasi può precedere l'artrite di mesi o anni. Il tempo medio del suo esordio è di circa 10 anni dopo le prime manifestazioni cutanee della psoriasi e nel 15% dei pazienti l'artrite può comparire prima della psoriasi o contemporaneamente. Pertanto, la diagnosi differenziale tra artrite psoriasica e altre forme di artrite può essere difficile e questo vale anche per tutte le sue varianti.

L'artrite complica solo il 2% della psoriasi pediatrica, mentre nella JPsA la psoriasi si manifesta tipicamente fino a 10 anni dopo lo sviluppo dell'artrite, rendendo la diagnosi di JPsA spesso difficile.

Nei bambini è frequentemente riportato un esordio oligoarticolare con evoluzione in una forma estesa/poliarticolare.

In base alla classificazione della International League of Associations of Rheumatology (ILAR), la JPsA è definita dalla presenza di:
– Artrite
– Psoriasi
– In assenza delle lesioni psoriatiche classiche, dall'associazione con almeno 2 dei seguenti criteri:
– Dattilite
– Pitting ungueale
– Onicolisi
– Familiarità per psoriasi in parenti di I grado

Tuttavia, esistono sottogruppi più omogenei di pazienti differenti per età di esordio, caratteristiche cliniche e prognosi.

Le caratteristiche cliniche della JPsA sono:
– Lesioni cutanee e ungueali tipiche
– Dattilite
– Familiarità per psoriasi in parenti di i grado
– Esami di laboratorio:
– ↑ VES, PCR
– ANA generalmente +
– HLAB27 talora presente
– La patogenesi è complessa e solo in parte definita: trigger ambientali, microbiota, fattori genetici ed epigenetici contribuiscono ad alterare il pattern della risposta immune. Inoltre, antigeni batterici o virali possono fungere da trigger per patologie immuno-mediate con diversi meccanismi:

– mimesi antigenica
– attivazione citochinica
– smascheramento di antigeni «nascosti»
– etc…

La signature molecolare della psoriasi si identifica nella iperproduzione di citochine che attivano Th17 e Th1 che, a loro volta, innescano l'amplificazione dell'infiammazione e l'iperproliferazione dei cheratinociti. In particolare, l'asse IL-23/Th17/IL-17 sembra svolgere un ruolo cruciale nell'inizio degli eventi infiammatori della psoriasi, mentre Th1/IFN-γ sembrano avere un ruolo nella fase cronica. Inoltre, è una caratteristica essenziale della psoriasi la disfunzione dei l.T regolatori (Treg) con conseguenti ridotta capacità di sopprimere l'attivazione dei l.T responder (Tresp).

Studi di aggregazione familiare suggeriscono un background genetico comune tra psoriasi e artrite. L'HLA-C*06:02 è il principale allele di rischio per la psoriasi: favorisce la risposta autoimmune contro i melanociti, tramite presentazione di autoantigeni dei melanociti (ADAMTSL5): i melanociti sono cellule bersaglio della risposta immunitaria psoriasica, definendo la psoriasi come una malattia cutanea autoimmune.

I pazienti con PsA che esprimono HLA-B27 tendono ad avere un intervallo di tempo più breve tra l'esordio della malattia cutanea e i primi sintomi scheletrici.

Sebbene riscontrato in una percentuale minore nei pazienti che hanno solo manifestazioni cutanee, l'HLA-B27 rappresenta uno dei principali fattori di rischio HLA per sviluppare artrite nei pazienti con psoriasi: potrebbe aiutare a differenziare le due condizioni.

Studi GWAS hanno identificato circa 30 geni di suscettibilità (non HLA) associati alla PsA.

Alcuni di questi geni sono condivisi con altre malattie correlate: spondilite anchilosante, MICI, AR, LES.

I principali geni identificati: ERAP1, ERAP2, IL23A, IL23R, REL, RUNX3, STAT4, TLR4, TNIP1, TRAF3IP2, TYK2.

La maggior parte di questi geni ha ruolo nella patogenesi della PsA mediante attivazione o inibizione delle vie di segnale IL23/Th17, di NF-κB, o JAK/STAT….

…potrebbero esser guida per una terapia personalizzata?

Queste patologie condividono diversi fattori di suscettibilità, inclusi i geni coinvolti nelle risposte immunoinfiammatorie e nella differenziazione epidermica.

La pelle è un organo protettivo e la sua funzione avviene grazie a una peculiare struttura appositamente progettata per contrastare eventi nocivi:
– stress meccanici
– perdita di acqua trans-epidermica
– penetrazione di microrganismi o irritanti fisico-chimici.

Il ruolo della cheratina nel mantenimento della struttura cutanea è cruciale: mutazioni altamente penetranti nei 54 geni della cheratina possono rendere i tessuti più fragili e disorganizzati, causando specifici disturbi genetici (l'ittiosi epidermolitica, pachionichia congenita di tipo I e II, etc.).

Il potenziale impatto dei polimorfismi dei geni della cheratina sulla suscettibilità a psoriasi e PsA non è ancora chiaro. L'alterazione delle proprietà strutturali della pelle o il malfunzionamento del processo di differenziazione e maturazione degli strati cutanei possono provocare l'insorgenza di tumori o altre patologie cutanee.

Inoltre, le interazioni tra microbioma e pelle garantiscono il mantenimento della funzione di barriera, la difesa dagli agenti patogeni e la riparazione dei tessuti.

La presenza di microrganismi specifici sulla pelle dei pazienti psoriasici può attivare l'immunità adattativa e favorire l'evoluzione verso la forma artropatica.

Mutazioni del gene NLRP3 sono coinvolte nell'eziopatogenesi della sindrome CINCA (sindrome neurologica infantile cronica cutanea e articolare) e della CAPS. I polimorfismi NLRP3 sono potenziali fattori di rischio per psoriasi, PsA, JPsA.

Un altro elemento che contribuisce alla patogenesi è costituita dalla Candida Albicans che attiva l'inflammosoma NLRP3-dipendente (composto da NLRP3, ASC e caspasi-1).

I pazienti che presentano infezioni fungine aggressive, in fatti, hanno localizzazioni peculiari delle lesioni psoriasiche (unghie, cuoio capelluto e solco intergluteo). La psoriasi ungueale sembra essere direttamente collegata ad un'alterazione del microbioma e al malfunzionamento dell'immunità innata. La Candida Albicans induce la produzione di IL-23 da parte delle cellule Th1, attivando così le cellule Th17, potendo figurare come un possibile fattore scatenante la progressione della psoriasi verso la PsA. È dimostrato che i pazienti con infezioni fungine hanno una progressione più grave e rapida della psoriasi verso la PsA e una minore risposta ai farmaci biologici.

Il coinvolgimento delle unghie è più frequente nel-

la PsA (41%-93%) che nella psoriasi (15%-50%).
L'artrite psoriasica dell'età adulta è una condizione clinica ben definita, sebbene fenotipicamente eterogenea. Nella maggior parte dei casi è caratterizzata dall'insorgenza di artrite in pazienti con psoriasi preesistente.
Negli adulti, il 20%-30% dei pazienti psoriasici presenta un coinvolgimento articolare e l'esordio dell' artrite si manifesta in media 6-7 anni dopo la diagnosi di psoriasi.
Nei bambini si osserva uno scenario opposto: l'artrite complica solo il 2% della psoriasi pediatrica.
Nella JPsA la psoriasi si manifesta fino a 10 anni dopo lo sviluppo dell'artrite, rendendo la diagnosi di JPsA spesso difficile. È possibile che la psoriasi sia mascherata dall'uso dei DMARDs.
Il coinvolgimento delle articolazioni periferiche è la presentazione più comune nell'artrite psoriasica sia negli adulti che nei giovani; l'artrite assiale può complicare entrambe le forme, ma nella JPsA è meno comune e generalmente più lieve rispetto agli adulti.
L'artrite oligoarticolare ANA negativa è generalmente più tipica negli adulti, sebbene la prevalenza della presentazione oligo- e poliarticolare sia piuttosto variabile.
Il danno osseo radiologico in epoca pre-DMARDs era in circa il 25% dei pazienti. Uno studio nordamericano ha recentemente confermato questa evoluzione, nonostante il più ampio utilizzo di DMARDs, evidenziando la gravità della malattia anche nei bambini. Il danno radiologico è precoce (nel 47% delle PsA dopo 2 aa di follow-up). Tuttavia, la forma più distruttiva di PsA, nota come artrite mutilante, è aneddotica nei bambini.
Le lesioni ungueali sono presenti nel 50-80% dei bambini con JPsA vs. 30% dei bambini con psoriasi. L'onicolisi, inoltre, è meno frequente che in età adulta.
Le lesioni ungueali possono esser espressione di entesite dell'inserzione distale dei tendini estensori, ad intimo contatto con il letto ungueale.
L'artrite inizia in < 5 articolazioni in circa l'80% dei bambini. Se non curata, la JPsA tende ad estendersi a > 5 articolazioni nel 60-80% dei pazienti. In alcuni pazienti l'esordio è a carico di una singola articolazione, tipicamente il ginocchio, o con dattilite isolata e le articolazioni più frequentemente interessate sono il ginocchio e la caviglia; l'anca nel 20-30%. In particolare, polsi, caviglie, piccole articolazioni di mani e piedi sono coinvolte più frequentemente che in altre forme di JIA. L'interessamento delle interfalangee distali è altamente suggestivo di JPsA, anche se è assente in molti bambini con JPsA.
Tuttavia, anche in pazienti con coinvolgimento poliarticolare, il numero delle articolazioni coinvolte è spesso minore che in altre forme di JIA poliarticolare, dando origine a forme asimmetriche.
La JPsA può interessare lo scheletro assiale nel 10-30% dei bambini. La sacroileite, spesso asimmetrica, interessa > pz di età maggiore all'esordio; è frequente la positività dell'HLA B27.
Il rachide lombare è interessato in < 5% dei bambini affetti, in genere non evolve in anchilosi, a differenza della spondilite anchilosante.
Possiamo distinguere 2 forme principali di JPsA:
– la prima: picco a 2 aa
– > FQ nelle bambine
– Dattilite e interessamento delle piccole articolazioni
– ANA + (60%)
– Uveite =
– Estensione poliarticolare (≥5 articolazioni) più frequente in questo che nell'altro gruppo; tuttavia la maggior parte dei bambini resta con interessamento oligoarticolare.
– HLA-B27 +
– HLA-DR5
– Analogie con JIA oligo- o poliarticolare ad esordio precoce
– Possibile ruolo di meccanismi autoimmuni
– La seconda: Picco tarda infanzia
– > FQ entesite, interessamento assiale, oligoartrite persistente.
– ANA + (30%)
– Uveite =
– HLA-B27 +
– Analogie con PsA dell'adulto
– Probabile disregolazione autoinfiammatoria con interessamento principale della struttura sinovia-entesi
– Possibile ruolo dell'infiammazione intestinale in alcuni pazienti
– È stato dimostrato che i bambini con il fenotipo JPsA possono essere divisi in 2 sottogruppi:

1. uno con le caratteristiche di JIA ANA+ a esordio precoce
2. un altro che appartiene allo spettro delle spondiloartropatie.

I pochi studi che hanno confrontato le caratteristiche cliniche e i determinanti genetici della JPsA con quelli delle altre categorie di JIA hanno ottenuto risultati contrastanti.

Il dibattito sulla categorizzazione di JPsA come entità distinta all'interno della classificazione JIA è ancora in corso e ha portato alla revisione della sua attuale classificazione. Un contributo rilevante sulle caratteristiche di JPsA verrà fornito dalla raccolta dati multinazionale condotta da PRINTO.
In termini prognostici, Gli adulti con PsA hanno un maggior rischio di obesità e S. Metabolica.
Pochi sono i dati in età pediatrica. Su 320 pz del registro CARRA:
– 36.3% è sovrappeso o obeso
– età maggiore all'esordio e alla diagnosi
– peggiore outcome.
Le modifiche del BMI dopo l'esordio, tuttavia, non cambiano la storia clinica.

La psoriasi negli adulti è associata a gravi comorbilità:
– Obesità
– Ipertensione
– Dislipidemia
– DMT2
– NAFLD
– Depressione, ansia, peggiore qualità della vita
– ARTRITE PSORIASICA

LA PSORIASI ESORDISCE NELL'INFANZIA in 1/3 dei pazienti: l'identificazione precoce dei fattori di rischio consente una prevenzione efficace sia a medio che a lungo termine.

ARTRITE PSORIASICA: PATOGENESI E FENOTIPI NEL GIOVANE ADULTO

CAULI A.

Cagliari

Non pervenuto.

LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE IL-1ß MEDIATE: PATOGENESI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE ALL'ESORDIO

MARINO A.

Reumatologia Clinica Pediatrica, ASST G. Pini-CTO, Milano

L'AUTOINFIAMMAZIONE E CENNI PATOGENETICI

Il sistema immunitario innato rappresenta la difesa ancestrale contro gli agenti infettivi preservata nel corso dell'evoluzione e della specie; è filogeneticamente più antico del sistema immunitario adattativo, quest'ultimo esiste solo nei vertebrati. La difesa di prima linea dell'immunità innata è costituita da barriere fisiche e chimiche, tuttavia le cellule con attività fagocitica come neutrofili, macrofagi e cellule natural killer (NK) svolgono un ruolo chiave. I fagociti sono in grado di riconoscere agenti patogeni esterni tramite l'identificazione di strutture altamente conservate chiamate "profili molecolari associati ai patogeni" (pathogen associated molecular patterns; PAMP), e molecole endogene rilasciate da cellule danneggiate, chiamate "profili molecolari associati al pericolo" (damage associated molecular patterns; DAMP). Queste molecole sono riconosciute dai "recettori di riconoscimento dei pattern" (pattern recognition receptor PRR) presenti sulla superficie dei fagociti (1). L'attivazione dei PRR favorisce cascate di segnalazione intracellulare che inducono la produzione di molecole (citochine proinfiammatorie e interferone) utili per l'eliminazione di agenti infettivi. La conseguente cascata di trasduzione coinvolge diverse possibili vie (fosforilazione, ubiquitinazione e interazione tra proteine) che portano all'induzione di fattori di trascrizione di geni coinvolti nell'infiammazione (2). Alcuni PPR sono proteine transmembrana come i recettori Toll-like (TLR) e i geni stimolatori dell'interferone (STING) (3), mentre altri, come i recettori NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-like, NLR) sono recettori citosolici (4, 5). Gli NLR legano altre proteine citosoliche formando un'unità funzionale coinvolta nella risposta ai patogeni intracellulari (batteri e virus) e nel controllo dell'infiammazione. Gli inflammasomi sono definiti come un complesso multiproteico NLR che attiva la proteasi infiammatoria caspasi 1; le proteine che formano questo complesso si trovano in cellule con proprietà fagocitarie (macrofagi, monociti, neutrofili) (6). L'assemblaggio dell'inflammasoma è guidato dalla proteina ASC [Adaptor apoptosis associated Speck-like protein containing a Caspase Recruitment Domain (CARD)] che agisce come proteina adattatrice legandosi al dominio NLR N-terminale (solitamente pirina). Grazie all'interazione CARD-CARD, ASC recluta e attiva la caspasi 1 portando al rilascio delle citochine proinfiammatorie IL-1β e IL-18. La caspasi-1 cliva anche la gasdermina D con la conseguente formazione di pori della membrana citoplasmatica che consentono la fuoriuscita delle citochine proinfiammatorie nell'ambiente extracellulare inducendo così un'apoptosi infiammatoria-dipendente (denominata piroptosi) (6).

Nel 1999 Kastner et al. per primo ha introdotto il termine "autoinfiammazione" descrivendo due malattie caratterizzate da episodi ricorrenti di infiammazione sistemica senza alcun fattore infettivo scatenante identificabile: la febbre mediterranea familiare (FMF) e la sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) (7). È ormai noto che le malattie autoinfiammatorie (AID) siano causate da un'infiammazione autodiretta dovuta a un'alterazione dell'immunità innata che porta ad attacchi di infiammazione sistemica in modalità solitamente on/off (8). All'interno delle AID sono state inizialmente incluse solo le febbri periodiche monogeniche definite anche come "errori congeniti del sistema immunitario innato". Oggigiorno questo concetto è stato ampliato includendo anche malattie infiammatorie poligeniche come la malattia di Behçet e la malattia di Still ad esordio pediatrico e adulto (6, 8).

Un'eccessiva produzione di IL-1β è stata documentata nella sindrome periodica associata alla

criopirine (CAPS), nella febbre mediterranea familiare (FMF), nel deficit di mevalonato kinasi (MKD), nella sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) e nel deficit dell'antagonista del recettore di IL-1 (DIRA). Tali evidenze suggeriscono che, sebbene attraverso meccanismi patogenetici diversi, l'IL-1β rappresenti un importante mediatore di queste patologie (6, 8).

LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE IL-1ß MEDIATE

CAPS

La sindrome periodica associata alla criopirina (CAPS) rappresenta il prototipo delle inflammasomopatie in cui una mutazione gain of function del gene NLRP3 è responsabile dell'iperattivazione dell'inflammasoma e del conseguente stato iperinfiammatorio. Sotto il termine CAPS sono comprese 3 entità cliniche distinguibili per il loro crescente grado di severità: sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FACS), sindrome di Muckle Wells (MWS), sindrome periodica neurologica articolare infantile cronica (CINCA) nota anche come malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) (9). La CAPS è una malattia rara e diffusa in tutto il mondo senza alcuna preferenza etnica.

Il gene NLRP3 precedentemente noto come gene della sindrome autoinfiammatoria indotta dal freddo 1 (CIAS1), si trova sul cromosoma 1q44 e codifica per la criopirina, una proteina con un ruolo chiave nell'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3. La CAPS è causata da una mutazione autosomica dominante missenso ereditaria o de novo nel dominio NACHT del gene NLRP3.

Una quota non trascurabile di pazienti, pur presentando un fenotipo clinico simile ad una CINCA, non presenta alcuna mutazione NLRP3 (fino al 50% dei pazienti) (10).

La patogenesi delle CAPS ha fornito il modello della produzione di IL-1β dipendente dalla caspasi. Infatti la criopirina attiva la caspasi 1 portando alla scissione di pro-IL-1 in IL-1β. Le mutazioni con guadagno di funzione NLRP3 favoriscono questo processo con conseguente iperattivazione di IL-1β attraverso l'inflammasoma NLRP3 (11).

Le CAPS presentano un decorso cronico o acuto intermittente a seconda della gravità della malattia; le proteine di fase acuta sono quasi sempre persistentemente elevate. I pazienti affetti da FCAS presentano episodi ricorrenti di infiammazione innescati dal freddo con febbre, rash tipo orticaria, artralgia e congiuntivite. La MWS è più cronica che ricorrente senza fattori scatenanti riconoscibili. La perdita dell'udito (sordità neurosensoriale) e il coinvolgimento oculare sono caratteristiche comuni della MWS mentre il rischio di amiloidosi aumenta con l'età.

I pazienti con CINCA manifestano la classica triade di coinvolgimento cutaneo, neurologico e articolare. La malattia esordisce entro i primi giorni di vita con rash orticarioide intermittente, grave coinvolgimento neurosensoriale (meningite cronica asettica, papilledema e ipoacusia neurosensoriale), artropatia ipertrofica, che progredisce fino alla crescita eccessiva delle ossa lunghe delle estremità (soprattutto delle ginocchia) insieme a lesioni facciali, dismorfismo (fronte sporgente, perimetro cefalico ampio e naso a sella); solitamente senza febbre. A parte le deformità scheletriche, le complicanze a lungo termine includono il ritardo della crescita, la disabilità cognitiva e l'amiloidosi secondaria (9).

Le manifestazioni cliniche delle CAPS sono correlate al genotipo sottostante, infatti i pazienti portatori della variante T348M hanno un decorso cronico con malattia ad esordio precoce e perdita dell'udito, mentre il coinvolgimento neurologico è raro nei pazienti portatori delle mutazioni V198M, E311K e A439V (9). Tuttavia, le ragioni dell'eterogeneità clinica delle CAPS non sono completamente note; infatti, altri fattori genetici o epigenetici potrebbero influenzare il corteo di manifestazioni cliniche di questi pazienti.

L'inibizione dell'IL-1 nei pazienti con CAPS è estremamente efficace; questo risultato non sorprende considerando la sua patogenesi.

FMF

La febbre mediterranea familiare (FMF) è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da attacchi infiammatori sistemici ricorrenti con febbre e sierositi. È l'AID monogenico più comune (12). Nonostante il nome, la FMF ha origine nel Medio Oriente con la più alta prevalenza tra ebrei sefarditi, armeni, turchi e arabi e successivamente si è diffusa verso l'area mediterranea in passato e verso il "nuovo mondo" più recentemente a seguito della migrazione. Mutazioni multiple e l'alta prevalenza riflettono una maggiore resistenza ai patogeni che hanno sviluppato meccanismi per neutralizzare l'assemblaggio convenzionale dell'inflammasoma della pirina, incluso l'agente della peste, Yersinia

pestis (13). L'FMF è causata da una mutazione del gene MEFV situato sul braccio corto del cromosoma 16, che codifica per una proteina chiamata pirina. Le mutazioni patogene più comuni sono localizzate sull'esone 10 (M694V, M680I, V726A, M694I) e sono tutte mutazioni gain of function. Il fenotipo clinico della FMF può essere presente anche in soggetti che presentano mutazioni eterozigoti del gene MEFV. Una volta attivata dalle tossine batteriche, la pirina solitamente assembla l'inflammasoma attraverso un meccanismo ASC-dipendente. Il controllo negativo di questa via è garantito dalla GTPasi RhoA che attiva le proteine regolatrici 14-3-3 e PKN. Quando mutata, la pirina sfugge alla sua inibizione costitutiva portando alla formazione di inflammasomi e alla produzione incontrollata di IL-1β attraverso l'attivazione della caspasi 1.
La malattia compare tipicamente entro la seconda decade di vita e la maggior parte dei pazienti presenta la prima manifestazione clinica prima dei 10 anni di età. Tuttavia, non è insolito un esordio più tardivo solitamente caratterizzato da un decorso attenuato della malattia, in particolare nei maschi, e da una buona risposta alla colchicina. Gli attacchi febbrili di solito sono ricorrenti senza una periodicità prevedibile e durano dalle 12 alle 72 ore. Le manifestazioni cliniche durante gli attacchi possono variare negli stessi pazienti con un ampio spettro fenotipico che giustifica il ritardo diagnostico. Durante gli intervalli liberi i pazienti appaiono sani. Il dolore addominale è la caratteristica più comune (spesso mima un addome acuto); il dolore pleuritico è solitamente unilaterale ed è associato a lieve versamento, mentre la pericadite è più rara. La malattia articolare è comune, soprattutto nei bambini, solitamente con oligo/monoartrite non deformante degli arti inferiori (rara è invece l'artrite deformante) (6, 8). L'eruzione cutanea simile all'erisipela è peculiare della FMF ed è caratterizzata da lesioni dolenti, iperemiche e dure sugli arti inferiori, in particolare sulle caviglie, che durano oltre gli attacchi febbrili. I pazienti con FMF possono lamentare mialgia senza aumento degli enzimi muscolari che persiste fino a un mese, nota come mialgia febbrile protratta (PFM). La risonanza magnetica dei pazienti con PFM documenta la presenza di un'infiammazione miofasciale. Altre manifestazioni cliniche durante gli attacchi sono l'orchite, in particolare nell'infanzia, e la meningite asettica (febbre, mal di testa e altri segni di irritazione meningea).
La complicanza più preoccupante della FMF è l'accumulo di sieroamiloide A che può essere evitato con il controllo/abolizione dell'infiammazione sistemica.
La diagnosi di FMF è principalmente clinica corroborata da un'accurata anamnesi (etnia e storia familiare) e i risultati genetici devono essere interpretati con attenzione. La colchicina rappresenta la pietra miliare del trattamento della FMF, in caso di fallimento, vengono utilizzati farmaci anti-IL-1β (6, 8).

MKD

Il deficit di mevalonato chinasi (MKD) è una malattia autoinfiammatoria autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene che codifica per la mevalonato chinasi (MVK). La MKD è anche nota come sindrome da iper IgD (HIDS) a causa dell'aumento delle immunoglobuline D durante gli attacchi: tale incremento è assente in circa il 20% dei casi e comunque non è esclusivo di questa malattia (14). La compromissione dell'enzima MVK porta ad un'alterazione della via del colesterolo e degli isoprenoidi non sterolici. In base all'attività enzimatica residua, la gravità della malattia varia dall'MKD/HIDS (fenotipo autoinfiammatorio), con un'attività enzimatica residua compresa tra l'1,8% e il 28% del normale, all'aciduria mevalonica (MA) con quasi nessuna funzione enzimatica residua, caratteristiche dismorfiche e coinvolgimento neurologico significativo.
La MKD è più comune nell'area occidentale dell'Europa, infatti diversi studi hanno riportato pazienti con MKD di origine olandese, francese e italiana. La MKD è dovuta alla mutazione con perdita di funzione del gene MVK sul cromosoma 12. La mutazione più frequente è V377I sia in omozigosi che come eterozigosi composta con mutazione I268T; i pazienti portatori del genotipo V377I/I268T presentano un rischio significativo di amiloidosi nonostante questa complicanza sia rara (4%) nei pazienti con MKD. La malattia solitamente esordisce nel primo anno di vita con febbre (3-7 giorni) associata a aftosi orale, linfoadenopatia cervicale, dolore addominale, rash maculopapulare/orticarioide e artromialgie.
Gli indizi per la diagnosi sono l'esordio molto precoce insieme alle manifestazioni cliniche classiche e l'aumento dell'acido mevalonico urinario durante gli attacchi. Al contrario, l'insorgenza della MKD dopo i 4 anni di età è da considerarsi molto improbabile. L'inibizione della via IL-1β nei pa-

zienti con MKD non sembra così efficace come negli altri disordini autoinfiammatori monogenici e necessita di una dose più elevata per raggiungere risultati comparabili (6, 8).

TRAPS

La sindrome della febbre periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) è una malattia autosomica dominante dovuta a una mutazione del membro della superfamiglia 1A del recettore del TNF. È stata inizialmente descritta in una grande famiglia scozzese/irlandese; tuttavia, tutte le etnie possono essere colpite (5). Questa malattia monogenica dominante è causata da una mutazione missenso di TNFRSF1A sul cromosoma 12 che codifica per il recettore 55-KF del TNF-α. Più di un terzo dei pazienti presenta mutazioni R92Q e P46L. L'effetto più accreditato della mutazione di TNFRSF1 è l'alterato traffico del recettore del TNF di tipo I (TNFRI) che si accumula nel reticolo endoplasmatico. Ciò si traduce in una ridotta clearance dei recettori e in un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che potenziano NF-kB e la via della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK). L'autofagia è il processo mediante il quale le proteine unfolded vengono rimosse dalle cellule; il sovraccarico di TNFRI nei pazienti con TRAPS favorisce la produzione di ROS e può indirettamente portare all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3.

Tipicamente la TRAPS è caratterizzata da attacchi prolungati che durano fino a 3-4 settimane. L'età media all'esordio è di circa 4 anni con un ritardo diagnostico medio di un decennio. Un quinto dei pazienti ha manifestato i primi sintomi durante l'età adulta. La febbre è la caratteristica predominante insieme al dolore addominale; altre manifestazioni concomitanti frequenti sono il coinvolgimento cutaneo e oculare, la mialgia, l'artralgia, il dolore pleuritico, la cefalea e la linfoadenopatia. Peculiarità della TRAPS sono l'edema periorbitale e l'eruzione cutanea pseudocellulitica. Quest'ultima appare sul tronco o sugli arti (in questo caso si diffonde verso le estremità) con un aspetto simil cellulite o ematoma ed è dovuta ad un infiltrato perivascolare monocitario. A volte l'infiltrazione dei monociti può coinvolgere la fascia sottostante provocando un'intensa mialgia. L'amiloidosi è una possibile complicanza descritta in circa il 18% dei pazienti adulti con TRAPS.

Nonostante i risultati promettenti di etanercept, molti pazienti con TRAPS interrompono il trattamento anti-TNF-α a causa della perdita dell'efficacia dell'antagonista e altri non rispondono. Come in altri AIDS monogenici, il blocco di IL-1β si è dimostrato efficace nel prevenire gli attacchi di TRAPS (6, 8).

DIRA

Il deficit dell'antagonista del recettore IL-1 (DIRA) porta a un'infiammazione sistemica insieme al coinvolgimento della cute e delle ossa, solitamente senza febbre. La DIRA è causata dalla mutazione recessiva del gene IL1RN che codifica per l'antagonista del recettore IL-1 (IL-1RA). Pertanto, IL-1β e IL-1α mancano della loro inibizione fisiologica con conseguente squilibrio proinfiammatorio (15). L'esordio avviene solitamente entro i primi mesi di vita con lesioni pustolose accompagnate da aumento dei marcatori infiammatori seguiti da osteite e periostite; questi pazienti raramente sviluppano febbre. Il coinvolgimento osseo è grave, con lesioni osteolitiche multiple e periostite, prevalentemente sulle ossa lunghe (femore prossimale) e sulle vertebre; la biopsia mostra osteomielite neutrofila sterile, fibrosi e sclerosi. Classicamente il pattern di imaging della DIRA comprende lesioni osteolitiche diffuse, allargamento delle estremità anteriori delle costole e periostite delle ossa lunghe. Sono state inoltre descritte lesioni osteolitiche del cuoio capelluto, allargamento delle clavicole e ossificazione eterotopica dei femori prossimali.

Non sorprende che, data la causa, questi pazienti rispondano molto bene all'IL-1RA esogeno, anakinra (15).

APPROCCIO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I pazienti che presentano una storia di episodi infiammatori che recidivano o persistono per mesi o anni in assenza di un'altra causa dovrebbero, dopo aver prima escluso infezioni insolite, immunodeficienze e tumori maligni, essere valutati per una malattia autoinfiammatoria. Al sospetto clinico sarebbe auspicabile seguisse un'attenta anamnesi l'anamnesi familiare. Una storia familiare di una sindrome simile suggerisce una malattia autoinfiammatoria. È importante inoltre valutare etnia e origine geografica dei genitori (es. FMF)

La possibilità di un'eziologia autoinfiammatoria diviene più concreta laddove gli "attacchi" siano associati ad elevazione degli indici infiammatori (VES e PCR). Durante i periodi di attività di malat-

tia è consuetudine riscontrare leucocitosi neutrofila, piastrinosi e anemia normo/ipocromica (16). Laddove vi sia la possibilità, possono essere valutati altri due indici di infiammazione sistemica: la sieroamilodie-A (SAA) (valori elevati di SAA correlano con un aumentato rischio di amilodiosi secondaria e conseguente danno d'organo) e le proteine S100 (i livelli plasmatici di S100 correlano con l'attività di malattia nei pazienti affetti da malattie autoinfiammatorie aumentando durante i flare di malattia) (17).

Diviene quindi importante ricercare un pattern clinico coerente con uno dei principali disturbi autoinfiammatori (18). Altro aiuto, può derivare dalla terapia empirica. La terapia ex juvantibus con colchicina o blocco dell'IL-1β può essere di supporto durante il processo diagnostico (6).

I test genetici rappresentano il cardine della diagnosi e dovrebbero rappresentare un primo passo nella valutazione di un paziente con sospetta sindrome autoinfiammatoria. Laddove una diagnosi specifica sia fortemente sospettata sulla base della presentazione e dell'epidemiologia, ad esempio un paziente con FMF classica, il sequenziamento mirato di un singolo gene può essere più conveniente.

BIBLIOGRAFIA

1. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010; 140: 805-20.
2. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; 124: 783-80.
3. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. Immunity. 2010; 32: 305-15.
4. Ye Z, Ting JP. NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family. CurrOpinImmunol. 2008; 20: 3-9.
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999; 97: 133-44.
6. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146 (5): 925-37.
7. French FMFC. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. Nat Genet. 1997; 17: 25-31.
8. Marino A, Tirelli F, Giani T, Cimaz R. Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). J Transl Autoimmun. 2019; 3: 100031.
9. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (11): 2043e9.
10. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study, Arthritis Rheumatol. 63 (2011): 3625-32.
11. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. J Exp Med. 2009; 11 (206): 1029e36.
12. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009; 61: 1447-53.
13. Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis. Nat Immunol. 2020; 21 (8): 857-67.
14. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore). 2008; 87 (6): 301-10.
15. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med. 2009; 360 (23): 2426-37.
16. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. J Clin Immunol. 2008; 28 (Suppl. 1): S73-83.
17. Holzinger D, Tenbrock K, Roth J. Alarmins of the S100-Family in Juvenile Autoimmune and Auto-Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2019; 10: 182.
18. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005; 4: 77.

LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE IL-1ß MEDIATE NELL'ADULTO: ESORDIO TARDIVO O RITARDO DIAGNOSTICO?

LOPALCO G.

Bari

Non pervenuto.

SABATO 25 NOVEMBRE 2023

REVIEW COURSE

Moderatori: R. Bortolotti (Trento), *M. Govoni* (Ferrara)

- Nuove terapie per la fragilità ossea
  B. Frediani (Siena)

- La sindrome SAPHO
  S. D'Angelo (Potenza)

- La fibrosi retroperitoneale
  A. Vaglio (Firenze)

NUOVE TERAPIE PER LA FRAGILITÀ OSSEA

FREDIANI B.

Siena

Non pervenuto.

LA SINDROME SAPHO

D'ANGELO S., PICERNO V., CARRIERO A.

Dipartimento Regionale di Reumatologia, A.O.R. San Carlo di Potenza

L'acronimo SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite) identifica una sindrome che include manifestazioni muscoloscheletriche e cutanee quali iperostosi, osteite, sinovite, pustolosi palmoplantare, psoriasi pustolosa, acne fulminante, acne conglobata e idrosadenite suppurativa (1). L'introduzione dell'acronimo SAPHO è abbastanza recente essendo stato proposto per la prima volta da Chamot e collaboratori nel 1987 (2). La malattia è considerata una condizione rara, la sua esatta prevalenza non è nota ma sicuramente è più frequente di quanto riportato poiché molti casi non vengono riconosciuti. Può manifestarsi in tutte le fasce di età ma è più frequente nei bambini e nei soggetti giovani e di mezza età. Vi è una preponderanza femminile nelle forme con iperostosi e pustolosi palmoplantare e una predominanza maschile in quelle che si manifestano insieme all'acne conglobata.

L'eziopatogenesi della sindrome SAPHO è sconosciuta. Le principali teorie attualmente proposte includono:

– una malattia autoinfiammatoria;
– una forma di spondiloartrite, soprattutto correlata all'artrite psoriasica;
– un'infezione, in particolare da Propionibacterium acnes.

Tra le manifestazioni muscoloscheletriche più caratteristiche va citata l'iperostosi che radiograficamente si presenta con ingrossamento osseo e sclerosi. L'osteite è il reperto istopatologico nelle ossa coinvolte. Il sito più frequente di coinvolgimento è la parete toracica anteriore-superiore con possibile coinvolgimento di articolazioni sterno-clavicolari, costo-condrali, e manubrio-sternale e di sterno, clavicole e porzione anteriore delle costole. Altri siti dello scheletro assiale che possono essere coinvolti isolatamente o in aggiunta alla parete toracica includono l'ileo e le vertebre. Radiograficamente, la spondilodiscite che consiste nell'erosione dei piatti vertebrali con sclerosi reattiva, è la caratteristica più comune. Altri reperti includono sclerosi vertebrale isolata, sindesmofiti e ossificazione paravertebrale. La sacroileite è osservata fino a un terzo dei pazienti e, a differenza di quella osservata nella spondilite anchilosante, è principalmente unilaterale e associata a iperostosi. La sinovite si verifica in circa un quinto dei casi e di solito interessa in modo asimmetrico le grandi articolazioni.

Circa i due terzi dei pazienti con la sindrome SAPHO ha un coinvolgimento cutaneo. La manifestazione cutanea più caratteristica è la pustolosi palmoplantare che colpisce circa la metà dei pazienti. L'altra metà ha acne fulminante, acne conglobata, psoriasi pustolosa, idrosadenite suppurativa e, raramente, sindrome di Sweet e pioderma gangrenoso. Il decorso delle lesioni cutanee e muscoloscheletriche non è necessariamente sincrono, con possibilità che le lesioni cutanee pustolose vengano osservate fino a 20 anni dopo le lesioni ossee. Le lesioni cutanee possono anche essere assenti o così lievi da non essere riconosciute.

Il trattamento della sindrome SAPHO è empirico. Poiché non sono stati riportati studi controllati, la scelta dei farmaci nella pratica clinica si è basata su esperienze aneddotiche o su studi con limitata numerosità campionaria. L'armamentario terapeutico comprende diverse opzioni terapeutiche come FANS, antibiotici, bifosfonati, DMARDs convenzionali e biologici. I farmaci anti-TNF e i bifosfonati continuano ad essere utilizzati come agenti di seconda linea per la SAPHO refrattaria ai FANS; se questo approccio fallisce, casi aneddotici suggeriscono il possibile utilizzo di farmaci con diverso meccanismo d'azione (anti-IL-17, anti-IL-23 e JAK inibitori).

BIBLIOGRAFIA

1. Olivieri I, Giasi V, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. The SAPHO syndrome. In Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A (Eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014; 579-84.
2. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Le Syndrome Acne Pustolose Hyperostose Ostéite (SAPHO). Resultats d'une enquete nationale. 85 observations. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1987; 54: 187-96.

LA FIBROSI RETROPERITONEALE

VAGLIO A.

Firenze

Non pervenuto.

RISULTATI DELLA RICERCA SIR: IL CENTRO STUDI

Moderatori: R. Caporali (Milano), *G.D. Sebastiani* (Roma)

- Il Centro Studi: opportunità di ricerca clinica per i soci SIR
  C.A. Scirè (Monza)

- Linee guida di pratica clinica SIR in Reumatologia
  N. Ughi (Milano)

IL CENTRO STUDI: OPPORTUNITÀ DI RICERCA CLINICA PER I SOCI SIR

SCIRÈ C.A.

Centro Studi, Società Italiana di reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

Il Centro Studi SIR nasce nel 2011 e in una prima fase, dal 2011-2012, la cosiddetta 'task force epidemiologica', costituita da 2 persone, ebbe il mandato di testare la fattibilità dello sviluppo di studi multicentrici gestiti dalla SIR e di promuovere la ricerca epidemiologica e l'*evidence based medicine* nel contesto della Società. Nei primi anni di attività sono stati quindi sviluppati studi osservazionali multicentrici, studi di epidemiologia descrittiva e farmacoepidemiologia di popolazione e sviluppate linee guida SIR.
In una seconda fase, il Consiglio Direttivo ha formalizzato un piano strategico di sviluppo del Centro Studi volto progressivamente ad aumentare il volume di progetti e diversificarne la tipologia con una maggiore copertura dei temi di interesse strategico del Consiglio Direttivo.
Negli ultimi anni il Centro Studi ha visto una ulteriore crescita nel tipo di professionalità coinvolte (metodologi clinici, biostatistici, data manager e study coordinator) e nel numero e tipologia di progetti seguiti, stabilendo crescenti collaborazioni con *principal investigators* di nuova generazione.
La mission del Centro Studi è quella di promuovere la ricerca di qualità scientifica in reumatologia, proponendo, supportando, eseguendo e diffondendo progetti di interesse nazionale ed internazionale.

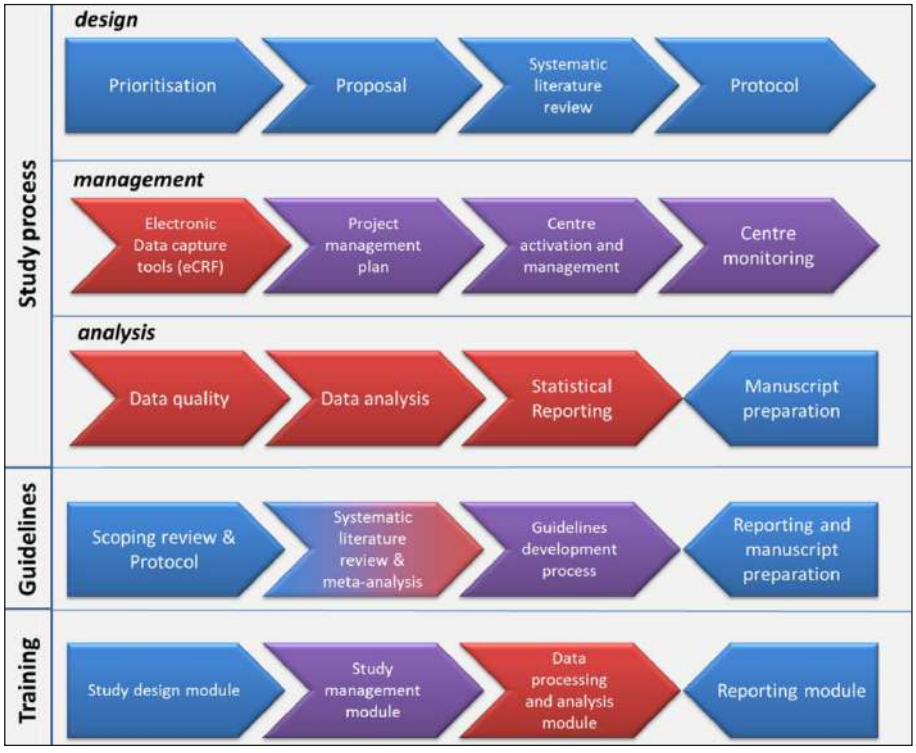


Figura 1
Rappresentazione schematica dell'organizzazione funzionale del Centro Studi SIR. Le attività sono rappresentate secondo un criterio di responsabilità principale da parte dei diversi componenti del Centro studi (blu: *principal investigator;* rosso: statistici; viola data manager e *study coordinator*).

Gli obiettivi strategici del Centro Studi indicati dal consiglio Direttivo includono:
- Sviluppare sistemi di sorveglianza delle malattie reumatologiche su base nazionale.
- Sviluppare una piattaforma *in house* di gestione di trial clinici e studi multicentrici *no profit.*
- Formare una classe di *principal investigators.*
- Produrre *clinical practice guidelines* aggiornate e di elevato standard di qualità.

L'organizzazione del Centro Studi si basa sull'integrazione di diverse figure professionali, finalizzata alla realizzazione di progetti di ricerca clinica. La collaborazione dei diversi componenti del Centro Studi si fonda su una conoscenza comune dei processi alla base dello sviluppo e conduzione dei progetti, a cui si affianca una competenza specifica ed una relativa responsabilità. Questo tipo di approccio intende ottimizzare il flusso di informazioni che deriva dai quesiti di ricerca che originano dall'osservazione clinica per contestualizzare i metodi di ricerca alle peculiarità della disciplina reumatologica (Figura 1).

Al fine di perseguire i propri obiettivi strategici il Centro Studi svolge le seguenti attività:
- Sviluppo di protocolli di ricerca clinica in collaborazione con i *principal investigators*.
- Sottomissione centralizzata dei protocolli dei progetti strategici (con SIR come Promotore) ai comitati etici.
- Sviluppo di sistemi elettronici di raccolta dati e monitoraggio da remoto.
- Analisi statistiche.
- Elaborazione di survey.
- Sviluppo di linee guida.
- Attività di consulenza Soci e supporto ai gruppi di studio SIR.
- Attività di formazione in metodologia della ricerca.

La programmazione delle attività avviene su base annuale e su indicazione delle priorità identificate dal Consiglio Direttivo, tenendo in considerazione priorità emerse dalla Research Agenda della SIR. Questo approccio ha portato allo sviluppo di numerose iniziative, le principali delle quali sono riportate in Figura 2.

Tra le iniziative più recenti si segnala l'impegno a sviluppare trial clinici no profit di strategia di trattamento (non farmacologici o farmacologici) e lo sviluppo di una piattaforma per la raccolta di dati di pratica clinica automatici tramite l'utilizzo secondario dei dati derivanti dal normale processo assistenziale dei pazienti a livello ospedaliero.

La collaborazione con i Soci SIR ha premesso nell'arco degli ultimi anni di contribuire alla cre-

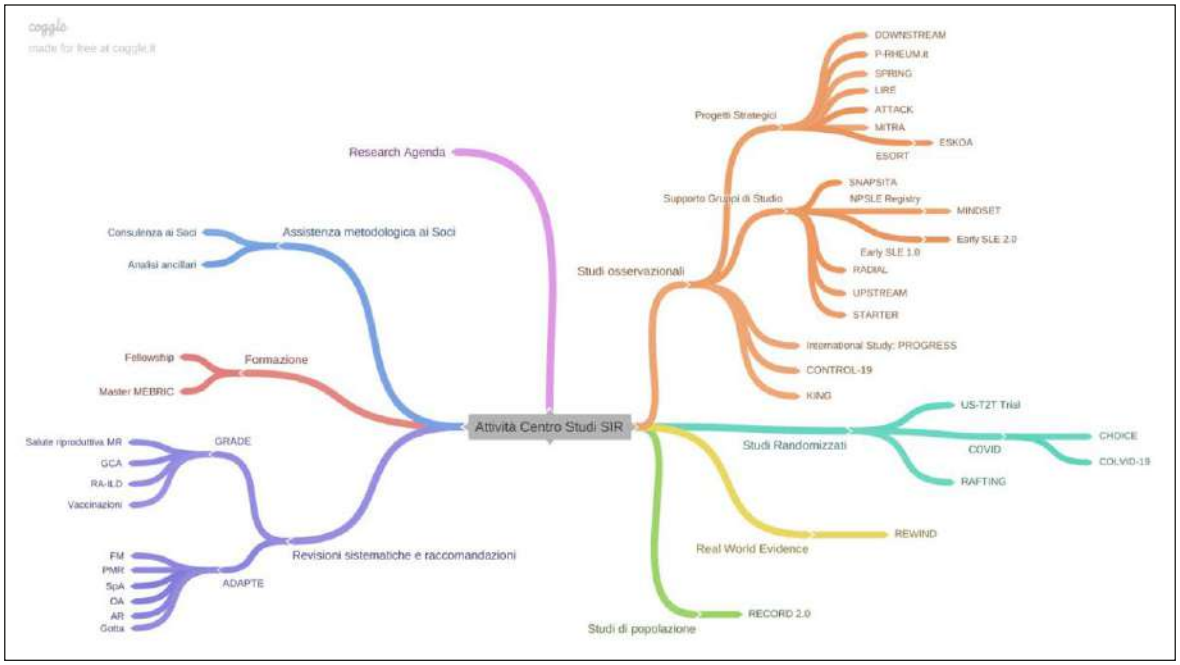


Figura 2 - Rappresentazione schematica dei progetti seguiti dal Centro Studi SIR. I diversi progetti sono raggruppati per tipologia di studio.

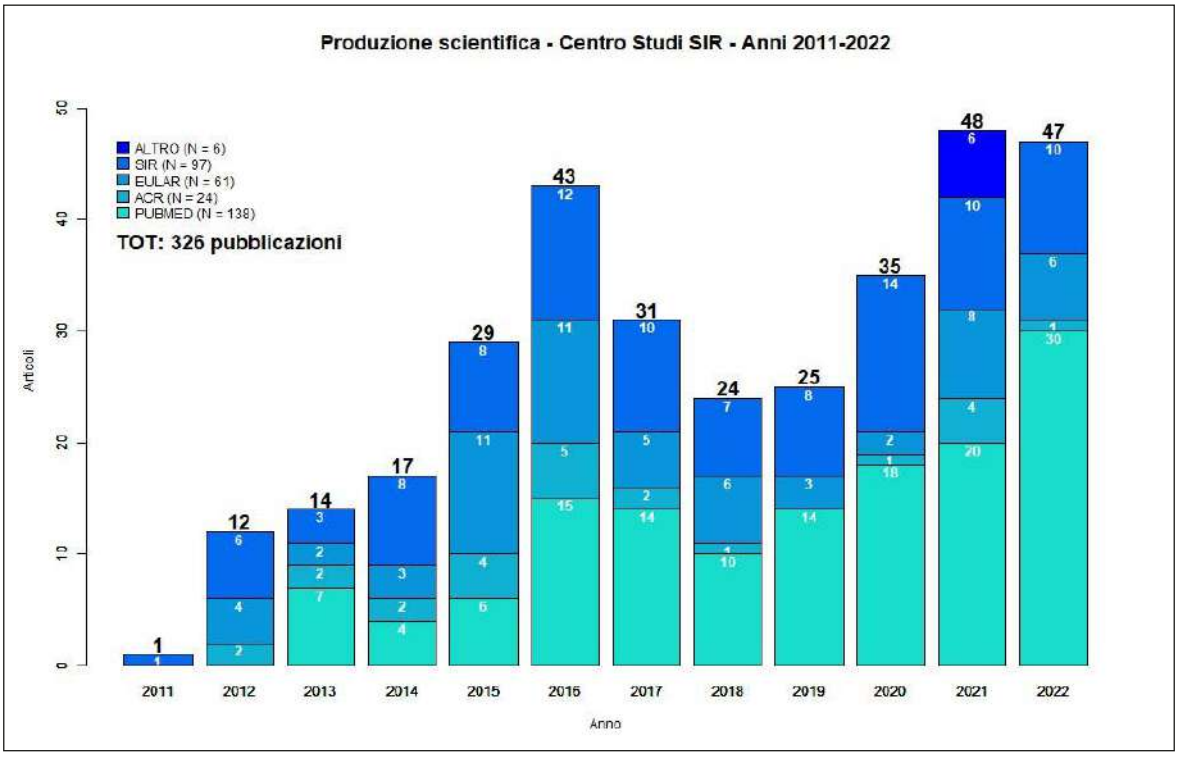


Figura 3 - Grafico delle pubblicazioni del Centro Studi SIR. Le pubblicazioni sono riportate separatamente per tipologia (articoli su rivista, contributi a congressi).

scita della produzione scientifica in ambito reumatologico (Figura 3).

Il Centro Studi rappresenta una struttura sempre più aperta alla collaborazione in tema di ricerca clinica per tutti i Soci SIR (https://www.reumatologia.it/centro-studi-collaborazioni)

In particolare, i Soci possono presentare al Consiglio Direttivo proposte di studio sia direttamente, sia attraverso i Gruppi di Studio. Inoltre, tutti i Soci possono sottoporre proposte di analisi ancillari su dati derivanti da studi SIR, e anche consulenze metodologiche su studi promossi indipendentemente dai Soci.

Infine il Centro Studi SIR promuove la formazione in ambito di metodologia della ricerca in collaborazione con SIR Young e attraverso periodi di stage nell'ambito di attività di formazione post-laurea finanziate da SIR.

LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA SIR IN REUMATOLOGIA

UGHI N.

Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Le linee guida di pratica clinica sono "raccomandazioni di comportamento clinico che, attraverso una valutazione critica e sistematica delle evidenze, offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative" (1) in merito a diagnosi, trattamento, monitoraggio e/o prevenzione di una condizione sospetta o conclamata di malattia. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) è impegnata da anni nello sviluppo di raccomandazioni utili al miglioramento della pratica clinica in reumatologia e oltre 25 linee guida per la cura delle malattie reumatologiche basate sull'evidenza scientifica sono ad oggi accessibili pubblicamente (2).

Dal 2017 SIR produce in modo centralizzato e sistematico linee guida per la pratica clinica con il coinvolgimento del Centro Studi quale struttura di riferimento metodologico non solo per lo sviluppo di studi clinici ma anche di progetti volti alla produzione di raccomandazioni.

Nel triennio 2019-2021 sono stati finalizzati i progetti di linee guida ("ADAPTE-SIR") su artrite reumatoide, osteoartrosi, gotta, polimialgia reumatica, spondiloartropatie e fibromialgia e sono state sia aggiornate raccomandazioni SIR esistenti sia coperte nuove aree tematiche che ne erano ancora sprovviste. Tale produzione di linee guida è stata possibile tramite l'applicazione della metodologia *ADAPTE process* (3) basata sull'adattamento di linee guida internazionali esistenti e promossa dall'*Adaptation Working Group* del *The Guidelines International Network* (4).

A seguito della pubblicazione su Gazzetta Ufficiale delle "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" (Legge 8 marzo 2017 n. 24) e della riorganizzazione del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) con decreto del Ministro della Salute del 27 febbraio 2018, il processo di produzione di linee guida pubblicabili su SNLG e con valore su territorio nazionale italiano ha subito un importante aggiornamento. In particolare è stato identificato un processo omogeneo di sviluppo basato sulla metodologia internazionale *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (5) e sue successive estensioni per l'adattamento di linee guida esistenti (GRADE-ADOLOPMENT) (6) come illustrato nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica a cura del Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità (7). Con determina del 18 marzo 2019 del Ministero della Salute e successivi aggiornamenti (ultimo 27 settembre 2022), SIR è inserita nell'elenco delle società scientifiche riconosciute per la pubblicazione di linee guida su SNLG e tramite il supporto metodologico del Centro Studi è iniziato lo sviluppo dei progetti "ADOLOP-SIR" con lo scopo di realizzare raccomandazioni conformi ai requisiti dell'Istituto Superiore di Sanità.

Pertanto, dal 2019 con il ruolo strategico del Consiglio Direttivo SIR, il coordinamento del Centro Studi SIR, la collaborazione di esperti clinici, operatori sanitari e rappresentanti dei malati, nonché il coinvolgimento degli stakeholder, sono stati sviluppati finora 4 progetti di cui uno su diagnosi e trattamento delle vasculiti dei grossi vasi e uno sulla salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche, pubblicati con l'approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità nel SNLG rispettivamente il 5 agosto 2021 e il 27 settembre 2023 (8). Altri due progetti concernenti le vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche e il trattamento dell'artrite reumatoide con interstiziopatia polmonare sono in corso di realizzazione e in attesa di completamento tra fine 2023 e il 2024, rispettivamente.

In conclusione, SIR produce con robusta esperienza linee guida per la pratica clinica quali strumenti

volti al miglioramento della cura delle malattie reumatologiche e il Centro Studi SIR svolge un ruolo di coordinamento nella realizzazione centralizzata e sistematica delle raccomandazioni garantendo i più recenti aggiornamenti scientifici e metodologici e in conformità ai requisiti di legge.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies. Press, 2011.
2. Società Italiana di Reumatologia, Linee Guida e Raccomandazioni SIR, https://www.reumatologia.it/linee-guida-sir.asp, accesso in data 15 ottobre 2023.
3. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. BMJ Qual Saf. 2011; 20 (3): 228-36.
4. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. http://www.g-i-n.net, accesso 15 ottobre 2023.
5. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4): 383-94.
6. Schünemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017; 81: 101-10.
7. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica a cura del Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità, v. 1.3.3 marzo 2023, https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422. Accesso 15 ottobre 2023.
8. Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità. https://www.iss.it/snlg-consultazione. Accesso 15 ottobre 2023.

QUESTION TIME

Moderatori: R. Cecchetti (Pontedera - PI), *E. Tirri* (Napoli)

- L'early treatment nell'artrite psoriasica: mito o realtà?
  L. Idolazzi (Verona)

- Vasculiti ANCA associate: il cortisone ha ancora un ruolo?
  A. Tomelleri (Milano)

- È possibile una medicina di precisione nella sindrome di Sjögren?
  S. Gandolfo (Napoli)

- Il treat to target nella nefrite lupica: è possibile nella pratica clinica?
  M. Piga (Cagliari)

L'EARLY TREATMENT NELL'ARTRITE PSORIASICA: MITO O REALTÀ?

IDOLAZZI L.

Verona

Non pervenuto.

VASCULITI ANCA ASSOCIATE: IL CORTISONE HA ANCORA UN RUOLO?

TOMELLERI A.

Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE E POLIANGIOITE MICROSCOPICA

Introduzione

Nella granulomatosi con poliangioite (GPA) e nella poliangioite microscopica (MPA), i glucocorticoidi (GC) hanno il vantaggio di agire rapidamente e di avere un'innegabile efficacia a breve termine. I GC, pertanto, sono stati e sono tutt'ora considerati una parte onnipresente della terapia e ciò nonostante le loro note tossicità, come diabete, osteoporosi, disturbi psichiatrici e un aumento del rischio di infezioni. Non bisogna infatti dimenticare che nei pazienti con GPA/MPA gli eventi avversi associati alla terapia, piuttosto che la vasculite stessa, sono responsabili dell'aumento del rischio di mortalità nel primo anno (1, 2), principalmente a causa delle infezioni (2-4) e del danno d'organo progressivo (5); la mortalità dopo il primo anno è invece determinata da malattie cardiovascolari, neoplasie e infezioni (3). A ciò si aggiunge, inoltre, il fatto che i pazienti con GPA/MPA sono molto preoccupati per gli effetti avversi del GC (6). Pertanto, ridurre l'esposizione al GC ne pazienti con GPA/MPA, ovviamente senza compromettere il controllo della vasculite, è una priorità.

I glucocorticoidi nella terapia di induzione

I GC ad alte dosi sono il pilastro della terapia di induzione per le presentazioni gravi di GPA/MPA. La loro somministrazione tramite boli di metilprednisolone (mPDN) per via endovenosa a dosi di 1000-3000 mg è stata utilizzata nei protocolli di induzione di vari studi, tra cui RAVE, MEPEX e PEXIVAS (7-9) ed è una pratica comune in molte istituzioni. Non vi è però una solida evidenza a supporto di tale approccio. Non sono stati infatti condotti studi *head-to-head* sul ruolo dei boli di mPDN in pazienti con GPA/MPA e le migliori evidenze disponibili derivano da un confronto indiretto tra studi diversi. Gli studi osservazionali, inoltre, non hanno riportato alcun beneficio in termini di efficacia, ma un aumento dei tassi di infezioni con l'uso di dosi iniziali più elevate di GC, compresi i boli di mPDN (10). Alla luce di ciò, secondo le attuali raccomandazioni, la terapia con boli di mPDN dovrebbe essere limitata al trattamento delle manifestazioni con rischio d'organo, come coinvolgimento renale attivo con una velocità di filtrazione glomerulare stimata documentata di <50 mL/min/1,73/m^2 o l'emorragia alveolare diffusa (11).
Per quanto riguarda la dose di partenza della terapia steroidea per via orale, le attuali raccomandazioni europee consigliano una dose iniziale di 1 mg/kg (quindi 50-75 mg) di prednisone (PDN) equivalente al giorno, a seconda del peso corporeo (11). È interessante però sottolineare come nello studio RITAZAREM (condotto su 190 pazienti con GPA/MPA in fase di riacutizzazione), il medico curante poteva scegliere la dose iniziale di GC tra 0,5 mg/kg/die o di 1.0 mg/kg/die, in associazione a rituximab (RTX). Sebbene l'allocazione a uno dei due regimi di GC non fosse randomizzata, quando i pazienti sono stati stratificati per recidiva "maggiore" o "minore", non sono state osservate differenze di efficacia tra le due dosi per i due sottogruppi di gravità (12). Inoltre, uno studio multicentrico, randomizzato e in aperto condotto prevalentemente su pazienti con MPA (senza grave malattia renale e/o emorragia alveolare), ha confrontato una dose iniziale ridotta di GC (0,5 mg/kg/die) con una dose iniziale standard (1 mg/kg/die) per l'induzione della remissione in combinazione con RTX (13). A 6 mesi, i tassi di remissione erano simili nei due gruppi, ma gli eventi avversi gravi e le infezioni si sono verificati meno frequentemente con la dose ridotta. Sebbene non sia possibile fornire una raccomandazione generale sull'uso di dosi iniziali di GC inferiori a 0.5 mg/kg per l'induzio-

ne della remissione in tutti i pazienti con AAV attiva, tali dati possono incoraggiare verso ulteriori ricerche su dosi iniziali di GC più basse in alcuni sottogruppi di pazienti. Per il momento, dosi iniziali di GC più basse (i.e., 0,5 mg/kg/die) possono essere prese in considerazione su base individuale in pazienti selezionati, senza malattia pericolosa per la vita o per gli organi.

Un approccio innovativo nell'induzione della remissione nei pazienti con GPA/MPA grave consiste nel sostituire i GC orali con avacopan. L'avacopan è un antagonista C5aR somministrato per via orale, che blocca gli effetti del C5a (14). Il C5a e il recettore C5a svolgono un ruolo centrale nella patogenesi di GPA/MPA (15). I componenti del complemento sono presenti nelle biopsie di GPA/MPA attiva e i livelli circolanti di C3 sono correlati all'attività della malattia (16). Secondo le ultime raccomandazioni EULAR, avacopan - in combinazione con RTX o ciclofosfamide (CYC) - può essere preso in considerazione per l'induzione della remissione nella GPA o nell'MPA, come parte di una strategia per ridurre sostanzialmente l'esposizione ai GC (11). Tale raccomandazione è basata sui risultati del trial randomizzato controllato ADVOCATE, condotto su 331 pazienti con MPA/GPA di nuova diagnosi o recidivanti, che ha confrontato l'uso di avacopan (30 mg, due volte al giorno) con un regime di riduzione dei GC da 1 mg/kg/die a 0 mg di PDN entro 21 settimane (un tempo di sospensione dei GC simile a quello dello studio RAVE) come parte di un protocollo di induzione standard (RTX o CYC) (17). L'endpoint primario (remissione alla settimana 26) è stato raggiunto con percentuali simili tra avacopan (72,3%) e GC (70,1%). In questo studio, i pazienti con glomerulonefrite attiva al basale hanno avuto un maggiore recupero della funzione renale rispetto ai pazienti trattati con GC. Inoltre, la dose cumulativa di GC a 1 anno nel gruppo avacopan è stata inferiore di 2,3 g rispetto al gruppo PDN, e la tossicità da GC (misurata utilizzato il *glucocorticoid toxicity index)* alla settimana 26 è stata inferiore nel gruppo avacopan rispetto al gruppo GC. L'utilizzo di avacopan è pertanto raccomandato in quei sottogruppi di pazienti a maggior rischio di sviluppare o peggiorare gli effetti avversi e le complicanze legate al GC o nei pazienti con glomerulonefrite attiva e rapido deterioramento della funzione renale. Va anche sottolineato che, nello studio ADVOCATE, la remissione sostenuta fino alla settimana 52 (il secondo endpoint primario) è stata raggiunta con una percentuale maggiore nei pazienti trattati con avacopan (65,7%) rispetto ai pazienti trattati con GC (54,9%). Pertanto, avacopan sembra essere efficace anche per il mantenimento della remissione.

Sostenere la remissione: la terapia steroide di mantenimento

Per quanto riguarda la riduzione dei GC, una volta ottenuta la remissione di malattia, i dati più solidi a oggi sono forniti dallo studio PEXIVAS (8). Tale studio ha incluso 704 pazienti con GPA o MPA grave (i.e., coinvolgimento renale attivo e velocità di filtrazione glomerulare stimata documentata di <50 mL/min/1,73/m^2 o emorragia alveolare diffusa) e ha confrontato un regime di GC a dosi ridotte con un regime standard. Entrambi i regimi erano combinati con un trattamento di induzione con CYC o RTX, con o senza plasmaferesi aggiuntiva. Inoltre, tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento intravenoso con mPDN per 1-3 giorni (dose massima cumulativa di 3 g), prima di ricevere uno dei due regimi di GC orale. In questo studio, il regime di PDN a dose ridotta ha comportato una riduzione del 40% dell'esposizione orale al GC nei primi 6 mesi. D'altra parte, non è risultato inferiore per quanto riguarda l'endpoint primario di efficacia, ma, anzi, ha determinato una riduzione delle infezioni gravi durante il primo anno. Alla luce di ciò, le raccomandazioni europee consigliano di ridurre il dosaggio del GC secondo il regime ridotto utilizzato nello studio PEXIVAS (11).

A sostegno dell'utilizzo di GC a dosi ridotte vi è anche un altro studio, lo studio LoVAS, il quale ha incluso pazienti con GPA, MPA o vasculite renale limitata di nuova diagnosi (escludendo pazienti con glomerulonefrite grave e velocità di filtrazione glomerulare stimata documentata di <15 mL/min/1,73 m^2 o emorragia alveolare con necessità di >2 litri di ossigeno/min) (13). In questo studio, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento di induzione con RTX e sono stati quindi randomizzati a ricevere un trattamento con GC a dose ridotta o ad alta dose. In questo studio, la terapia con boli di mPDN non era consentita in nessuno dei due gruppi. Anche in questo studio, il regime a dose ridotta non è risultato inferiore rispetto al regime ad alta dose per quanto riguarda la remissione a 6 mesi. Inoltre, gli eventi avversi gravi e le infezioni gravi sono stati significativamente meno frequenti nel gruppo a dose ridotta rispetto a quello ad alta dose (13).

Entrambi tali studi (PEXIVAS e LoVAS) presentavano delle differenze nella popolazione inclusa e i

regimi proposti possono essere convenienti per gruppi di pazienti diversi: mentre lo studio PEXIVAS ha incluso anche pazienti in stadi gravi della malattia, lo studio LoVAS, che ha utilizzato uno schema di dosaggio di GC ancora più basso, ha escluso i pazienti con il coinvolgimento renale e polmonare più grave. Inoltre, la maggior parte dei pazienti nello studio LoVAS erano positivi per MPO-ANCA, un fattore associato a un rischio di ricaduta inferiore (8, 13).

Vi è infine uno studio non controllato che ha utilizzato un tapering del GC ancora più breve, realizzato nell'arco di 8 settimane, in pazienti trattati con RTX (studio SCOUT) (18). In questo studio, i pazienti hanno raggiunto tassi di remissione compatibili con i controlli dello studio RAVE (OR 1,31, 95% CI da 0,26 a 6,56) e gli eventi avversi mediani per paziente sono stati meno frequenti (2 *versus* 8, p<0,001). Il tasso di ricadute consecutive però è stato più alto (30% *versus* 7%, p=0,03), evidenziando l'associazione precedentemente descritta di un trattamento prolungato con GC con meno ricadute.

Uso dei glucocorticoidi a basso dosaggio a lungo termine

I GC a lungo termine richiedono un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, in particolare in termini di co-morbidità come diabete, malattie cardiovascolari e infezioni. La durata dell'uso di GC è stata infatti associata al danno totale in pazienti con GPA/MPA (19). In tali pazienti, il danno può riflettere le dosi più elevate di steroidi somministrate per la malattia più grave, ma rappresenta anche un danno irreversibile accumulato dovuto a fattori correlati alla malattia. Ad oggi, non esiste alcuno studio di controllo randomizzato che si occupi specificamente di GC a basso dosaggio a lungo termine per la prevenzione delle ricadute nei pazienti con GPA/MPA. In una meta-analisi condotta prima dell'uso di RTX, un ciclo più lungo di assunzione di GC, oltre i 12 mesi, è stato però associato a un minor numero di ricadute (20). Un'analisi monocentrica non ha riportato un aumento delle ricadute quando i GC sono stati sospesi dopo 6 mesi, ma il tasso di infezioni era più alto nei pazienti che ricevevano GC oltre i 6 mesi. È importante notare che non è stato osservato un aumento degli eventi avversi alla dose di 5 mg al giorno (21). In base all'esperienza clinica, alcuni pazienti possono sospendere gli steroidi precocemente e per un lungo periodo, mentre altri non sono in grado di ridurre completamente la dose di GC. In effetti, una dose di 5 mg al giorno potrebbe essere dannosa e potrebbe prevenire sintomi minori se associata all'azatioprina o al micofenolato mofetil, mentre con la combinazione di RTX per lo più non sono necessari GC.

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE

Introduzione

Anche la gestione della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), al momento ha come caposaldo l'uso di GC, i quali però a loro volta possono influenzare negativamente la prognosi di questi pazienti in virtù dei loro effetti collaterali. Vi è quindi un'ampia e attiva ricerca per trovare immunosoppressori tradizionali e/o nuovi agenti biologici che permettano di migliorare le strategie terapeutiche e di ridurre quanto più possibile l'esposizione ai GC.

I glucocorticoidi nella terapia di induzione

Per l'induzione della remissione nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) di nuova insorgenza (o recidivante) e con manifestazioni pericolose per gli organi/per la vita, i GC ad alte dosi hanno ancora un ruolo fondamentale, in combinazione con CYC o RTX (11). In uno studio randomizzato, in aperto, su pazienti con EGPA e prognosi sfavorevole (*five factor score* ≥1), 12 somministrazioni di CYC (invece che 6), sono state associate a un tasso inferiore di recidive minori, ma non hanno migliorato il tasso di risposta o ridotto le ricadute gravi (22); pertanto, le raccomandazioni europee raccomandano di passare a una terapia di mantenimento della remissione meno aggressiva dopo 6 somministrazioni di CYC (se si raggiunge la remissione) e di ridurre la dose di GC a circa 7,5 mg al giorno di PDN (11). A differenza della GPA e della MPA, nessuno studio ha confrontato diverse strategie di riduzione dei GC nel trattamento dell'EGPA. Pertanto, in assenza di dati solidi, le raccomandazioni formulate per GPA e MPA possono essere utilizzate come orientamento. Tuttavia, bisogna tenere conto che l'asma e le esacerbazioni otorinolaringoiatriche aumentano il fabbisogno di GC nei pazienti con EGPA, portando a un tapering prolungato (23).

Per quanto riguarda i pazienti con EGPA di nuova insorgenza ma senza manifestazioni pericolose per gli organi/per la vita, i GC permettono di ottenere la remissione nella maggior parte dei casi, anche se le

ricadute sono comuni una volta che la dose di GC viene ridotta (11). Vi sono però poche evidenze a sostegno dell'utilizzo di farmaci steroido-risparmiatori in questi pazienti. Per esempio, uno studio prospettico controllato con placebo che ha incluso pazienti con EGPA senza fattori prognostici sfavorevoli (FFS=0) ha dimostrato che la terapia con azatioprina per 1 anno (in aggiunta a GC) non ha avuto alcun effetto sul rischio di ricaduta, sul fabbisogno cumulativo di GC o sul tasso di esacerbazione di asma e sinusite rispetto alla monoterapia con GC (24). Inoltre, un recente studio ha dimostrato che il 48% dei pazienti coinvolti ha avuto una recidiva di vasculite nell'arco di 5 anni e che la terapia con azatioprina non ha ridotto questo rischio (25). Risultati simili sono stati ottenuti nello studio REOVAS, che ha incluso 63 pazienti con EGPA di nuova insorgenza/recidivante (e con FFS=0) e che sono stati randomizzati a ricevere GC ad alte dosi insieme a RTX o placebo. Anche in questo studio, i risultati di efficacia e sicurezza a 6 e 12 mesi non erano diversi tra il gruppo RTX e il gruppo placebo (26). Pertanto, dato che le prove a sostegno dell'utilizzo di farmaci immunosoppressori non steroidei nell'EGPA di nuova insorgenza e senza fattori prognostici negativi sono scarse, l'eventuale aggiunta di tali farmaci va considerata su base individuale, considerando i fattori di rischio di morbilità correlati ai GC.

Esistono invece dati che supportano l'utilizzo di mepolizumab, inibitore di IL-5, nei pazienti con EGPA recidivante o refrattaria (ma senza malattia attiva pericolosa per organi o a rischio di vita). La più forte evidenza a sostegno dell'utilizzo di mepolizumab in questi pazienti deriva dal trial di fase III randomizzato e controllato, in doppio cieco, *versus* placebo (studio MIRRA), che ha incluso 136 pazienti con EGPA recidivante o refrattaria, con una durata della malattia di almeno 6 mesi (27). Va sottolineato, però, che il protocollo di questo studio permetteva l'inclusione unicamente di pazienti senza manifestazioni vasculitiche. Lo studio ha evidenziato come i pazienti trattati con mepolizumab abbiamo ottenuto più frequentemente una remissione prolungata rispetto ai pazienti nel gruppo placebo. Inoltre, un'analisi post-hoc ha mostrato che il trattamento con mepolizumab abbia permesso di ottenere una riduzione del GC di >50% in oltre la metà dei pazienti trattati (28). Mancano invece dati solidi sull'uso di mepolizumab per il trattamento dell'EGPA grave (con rischio di vita o con rischio di danno d'organo) e per l'EGPA di nuova insorgenza.

I glucocorticoidi nel mantenimento della remissione

L'EGPA ha una natura recidivante, che richiede pertanto un uso a lungo termine dei GC nella maggior parte dei pazienti. Numerosi agenti sono quindi stati valutati per un possibile ruolo di steroido-risparmiatori nel mantenimento della remissione. Lo studio MIRRA, per esempio, ha dimostrato come i tassi di recidiva gravi e non gravi erano significativamente inferiori e la dose media di GC durante lo studio inferiore nel gruppo di pazienti trattati con mepolizumab rispetto al gruppo di controllo (27). Peraltro, mentre gli eventi avversi si sono verificati a tassi simili nel gruppo mepolizumab e nel gruppo placebo, gli eventi avversi gravi erano più comuni nel gruppo placebo. L'utilizzo di mepolizumab è pertanto raccomandato come terapia di mantenimento, dopo l'induzione della remissione, per manifestazioni non minacciose (per gli organi o la vita) al momento della recidiva (11). Esiste invece poca evidenza per raccomandare l'uso routinario di altri agenti immunomodulatori/steroido-risparmiatori per il mantenimento della remissione nell'EGPA senza manifestazioni gravi. Per quanto riguarda invece i pazienti con EGPA che hanno raggiunto la remissione dopo il trattamento di una forma minacciosa per gli organi o la vita, uno studio prospettico ha dimostrato una equivalenza di tra methotrexate e CYC rispetto alla capacità di ridurre i tassi di recidiva (29). Tra i due, il primo andrebbe preferito per la minore tossicità. Vi sono inoltre alcuni studi osservazionali che hanno riportato risultati favorevoli sull'uso di azatioprina, mepolizumab e rituximab per il mantenimento della remissione, e pertanto questi agenti possono essere presi in considerazione (30, 31). Mepolizumab, inoltre, può essere considerato anche per i pazienti con EGPA con asma GC-dipendente residuale che hanno raggiunto la remissione delle principali manifestazioni organiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (6): 1036-43.
2. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: A bimodal pattern. Rheumatology. 2011; 50 (4): 697-702.

3. Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (3): 488-94.
4. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezné A, Bienvenu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (5): 658-63.
5. McGregor JAG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7 (2): 240-7.
6. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Ashdown S, Easley E, Kellom KS, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatol Int. 2018; 38 (4): 675-82.
7. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (7): 2180-8.
8. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020; 382 (7): 622-31.
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363 (3): 168.
10. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. BMC Nephrol. 2019; 20 (1): 1-8.
11. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023; ard-2022-223764.
12. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (9): 1243-9.
13. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325 (21): 2178-87.
14. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase 1 Clinical Study. 2016; 11 (10): e0164646.
15. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol. 2014; 25 (2): 225-31.
16. Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. Kidney Int. 2013; 84 (2): 244-9.
17. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021; 384 (7): 599-609.
18. Miloslavsky EM, Niles JL, Wallace ZS, Cortazar FB, Fernandes A, Laliberte K, et al. Reducing glucocorticoid duration in ANCA-associated vasculitis: A pilot trial. Semin Arthritis Rheum. 2018; 48 (2): 288-92.
19. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology. 2015; 54 (3): 471-81.
20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. Arthritis Care Res. 2010; 62 (8): 1166-73.
21. McGregor JAG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7 (2): 240-7.
22. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Care Res. 2007; 57 (4): 686-93.

23. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Giacco S Del, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. 2022; 74 (2): 295-306
24. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (11): 2175-86.
25. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Ois Lifermann F, Geffray LL, Qué Meneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. 2019; 58 (12): 2107-16.
26. Terrier B, Pugnet G, de Moreuil C, Bonnotte B, Benhamou Y, Diot E, et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. 2021 ACR Meeting Abstracts.
27. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017; 376 (20): 1921.
28. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143 (6): 2170-7.
29. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. PLoS One. 2017; 12 (10).
30. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (3): 498-503.
31. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (6): 1011-7.

È POSSIBILE UNA MEDICINA DI PRECISIONE NELLA SINDROME DI SJÖGREN?

GANDOLFO S.

Unità di Reumatologia, Ospedale S. Giovanni Bosco, Ospedale del Mare, Napoli

La malattia di Sjögren (SjD), pur non essendo una malattia rara, ad oggi è ancora orfana di terapie specifiche, avvalendosi di trattamenti approvati per altre indicazioni reumatologiche (1-3). La maggior parte dei trial clinici condotti fino a qualche anno addietro ha infatti fallito il raggiungimento degli endpoint prefissati. Tra le molteplici ragioni che hanno condotto a tali insuccessi vi sono, innanzitutto, l'ampia eterogeneità clinica che caratterizza la SjD, e l'inadeguatezza del design dei trial clinici, in particolar modo i criteri di inclusione e le misure di outcome adottati (3).

Negli ultimi anni, tuttavia, grazie alle innovazioni in ambito di ricerca di base, traslazionale e clinica, sono stati sviluppati modelli di stratificazione nel tentativo di mettere ordine nell'estrema varietà della SjD (4, 5). L'obiettivo è stato quello di definire sottogruppi omogenei di pazienti affetti da SjD, caratterizzati da signature biomolecolari distintive, impiegabili quali target di terapie potenzialmente efficaci per quel determinato sottogruppo di pazienti.

La cosiddetta "stratified medicine" è da considerarsi lo step preliminare per lo sviluppo di una medicina di precisione, definita come "un approccio sanitario con l'obiettivo primario di identificare gli interventi che potrebbero essere di maggior beneficio per i pazienti in base alle caratteristiche dell'individuo e della sua malattia (…). Il termine include anche l'uso di marcatori prognostici, predittori di tossicità e qualsiasi parametro come fattori ambientali e di stile di vita che porti alla personalizzazione del trattamento" (6). La medicina di precisione, tuttavia, non è sempre perfettamente applicabile alla SjD. Il rapporto tra disregolazione di pathways biologici e manifestazioni cliniche, infatti, è spesso difficile da stabilire, proprio in considerazione della eterogeneità della SjD, che si presenta con sintomi impattanti e di entità fluttuante, come il dolore e la fatigue, possibile impegno d'organo maggiore e temibili complicanze, quali il linfoma o la vasculite crioglobulinemica. Di conseguenza, anche la definizione di endpoint clinici appropriati con cui misurare l'efficacia delle terapie negli studi clinici diventa un'impresa ardua.

Alcune strategie di medicina di precisione in SjD sono già in atto, ma riguardano perlopiù l'ambito prognostico, in particolar modo la predizione del rischio di sviluppare linfoma. Sulla base di modelli di stratificazione già noti da tempo, sappiamo infatti che la presenza di una tumefazione delle ghiandole salivari maggiori persistente e/o di una crioglobulinemia, con o senza manifestazioni vasculitiche, siano da considerarsi degli alert chiari che impongono al Clinico di escludere la presenza di un linfoma e di eseguire un follow-up più stretto dei pazienti. Anche il laboratorio ci ha fornito dei predittori in tal senso, quali, oltre alla stessa crioglobulinemia, l'ipocomplementemia, il fattore reumatoide, e i marcatori sierici classici di linfoproliferazione, da monitorare periodicamente; la biopsia delle ghiandole salivari minori, in caso in presenza di centri germinativi ectopici, focus score elevato (>=3) o sialoadenite mioepiteliale, acquisisce anch'essa valore prognostico (7-18).

Dati ulteriori di letteratura ci informano anche di differenze di genere in termini di rischio di evoluzione in linfoma, più elevato per il sesso maschile (19) e, più in generale, forniscono le basi per modelli di stratificazione dei pazienti che tengano conto anche di dati geo-epidemiologici e di etnia (20, 21), nonché del profilo autoimmune [es. i pazienti sieronegativi per anti-SSA e anti-SSB presentano in genere un'attività di malattia meno marcata e minore rischio di evoluzione in linfoma rispetto ai sieropositivi (22, 23)].

È dai più recenti dati provenienti da studi biomolecolari che abbiamo ottenuto, tuttavia, nuovi spunti di conoscenza per la stratificazione della SjD. Due stu-

di rappresentativi meritano di essere riportati, diametralmente opposti nella metodologia, ma altrettanto validi nei risultati. Nello studio europeo coordinato dall'Università di Brest (4), partendo dall'analisi multi-omics del sangue periferico di pazienti affetti da SjD sono stati identificati 4 cluster di pazienti caratterizzati da modelli distinti di disregolazione immunitaria. I cluster 1 (C1), C3 e C4 mostrano un'elevata signature dell'interferone (IFN). Il C1 presenta un'elevata signature IFN tipo I e II e clinicamente marcata attività biologica ed ematologica secondo ESSDAI; il C3 si caratterizza per un'incrementata attivazione B linfocitaria, e una signature IFN tipo I e II, ma di magnitudo inferiore al C1; Il C4 è clinicamente più severo e presenta una signature IFN tipo II simile al C3 e di tipo I inferiore; il C2, invece, presenta una signature interferonica debole, un profilo clinico molto più mild e comprende i pazienti anti-SSA negativi. Gli algoritmi derivati per discriminare i 4 cluster sulla base di biomarcatori distinti, rappresentano una metodologia utile di modello composito volto a stratificare i pazienti, applicabile in futuro potenzialmente anche agli studi clinici e, di conseguenza, potrebbero migliorare le strategie di medicina di precisione della SjD consentendo un approccio target al paziente, paradigma già implementato in campo oncologico.

Nell'altro studio (5), Tarn et al., seguendo invece l'ipotesi che i fenotipi sintomatologici si basino su un diverso background patobiologico, attraverso analisi di regressione logistica multinominale, ha identificato dei cluster fenotipici di pazienti affetti da SjD sulla base di cinque sintomi comunemente rilevati (dolore, fatigue, secchezza, ansia e depressione). Una sfida chiave per lo sviluppo della medicina di precisione nella SjD è infatti anche l'alto impatto che sintomi come fatigue e dolore, oltre alla sicca, hanno sulla vita quotidiana dei pazienti, che, interagendo con condizioni coesistenti, come ad esempio ansia e depressione, contribuiscono a delineare quadri clinici spesso complessi da trattare (24). Partendo da questi sintomi, sono stati identificati quattro sottogruppi di pazienti: a basso carico di sintomi; ad alto carico di sintomi; secchezza dominante con fatigue; dolore dominante con fatigue. Il dato interessante è che a tali sottogruppi corrispondano dei profili biologici e molecolari distinti (5). Inoltre, l'applicazione, seppur *a posteriori*, di tale stratificazione a due studi clinici di fase 3, ha mostrato la potenziale efficacia terapeutica dell'idrossiclorochina, il cui trial ha fallito il raggiungimento degli endpoint, nel sottogruppo con "elevato carico di sintomi", mentre il rituximab risultava efficace nel sottogruppo di pazienti del profilo "secchezza dominante con fatigue" (5). Tali risultati gettano dunque le basi per una revisione della progettazione degli studi clinici con chance di efficacia anche per molecole risultate in precedenza fallimentari.

Un limite della maggior parte degli studi clinici in SjD è rappresentato dal fatto di includere, in generale, pazienti positivi per anticorpi anti-SSA e con alta attività sistemica, definita da un dato punteggio di ESSDAI. Pazienti ad alta attività di malattia ma con ampia eterogeneità nell'impegno d'organo risultavano pertanto arruolati nello stesso trial. Nonostante tali limiti, seppur con l'ESSDAI come endpoint primario, cinque recenti studi di fase 2 hanno di recente dimostrato efficacia in SjD: uno con la combinazione di idrossiclorochina e leflunomide (25), uno con iscalimab, un anticorpo anti-CD40 (26), uno con ianalumab, un anticorpo anti-BAFF-R (27), uno con remibrutinib, un inibitore della Bruton tirosina chinasi (Btk) (28) e uno con basse dosi di IL-2 (29). Inoltre, anche la combinazione di rituximab e belimumab ha mostrato una variazione di ESSDAI nel braccio di trattamento in combinazione rispetto al placebo, associata a una maggiore efficacia nella deplezione B linfocitaria intra-ghiandolare con la terapia di combinazione (30).

Pazienti con alto impatto sintomatologico e bassa attività di malattia sono stati, tuttavia, per molto tempo esclusi dall'arruolamento nei trial clinici. Di recente, farmaci quali dazodalibep, un inibitore del ligando CD40 (CD40L), e iscalimab sono stati testati in studi clinici che hanno utilizzato una stratificazione basata non solo sull'attività sistemica ma anche sul carico di sintomi definito dall'ESSPRI, con interessanti risultati (26, 31).

È stato tuttavia necessario sviluppare nuovi indici compositi in grado di cogliere la complessità della SjD. A questo scopo, il consorzio europeo NECESSITY ha sviluppato lo STAR, che comprende i cinque più importanti domini che caratterizzano la SjD: attività sistemica, sintomi dei pazienti, funzione lacrimale, funzione salivare e marcatori biologici di attivazione B linfocitaria (32).

Oggi disponiamo di molti farmaci promettenti in grado di modulare diversi pathways coinvolti nella fisiopatologia della SjD. L'identificazione di biomarcatori che, stratificando realmente diversi gruppi di pazienti possano divenire il target terapeutico per quel dato fenotipo e/o endotipo di paziente, è il prerequisito fondamentale per lo sviluppo di una medicina di precisione in SjD. I progressi in tale ambito

sono stati notevoli negli ultimi anni e il futuro si prospetta roseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Seror R, Nocturne G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17 (8): 475-86.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (1): 3-18.
3. Gandolfo S, De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. Expert Opin Emerg Drugs. 2019; 24 (2): 121-32.
4. Soret P, Le Dantec C, Desvaux E, Foulquier N, Chassagnol B, Hubert S, et al. A new molecular classification to drive precision treatment strategies in primary Sjögren's syndrome. Nat Commun. 2021; 12 (1): 3523.
5. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, Mariette X, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. The Lancet Rheumatology. 2019; 1 (2): e85-94.
6. Yates LR, Seoane J, Tourneau CL, Siu LL, Marais R, Michiels S, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. Annals of Oncology. 2018; 29 (1): 30-5.
7. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, Kostov B, Corazza L, Bové A, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. Rheumatology (Oxford). 2016; 55 (8): 1 443-51.
8. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (25): e3766.
9. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. J Autoimmun. 2014; 51: 75-80.
10. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 1996; 39 (5): 767-72.
11. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V, Baldini C, Gandolfo S, Skopouli FN, et al. A biomarker for lymphoma development in Sjogren's syndrome: Salivary gland focus score. J Autoimmun. 2021; 121: 102648.
12. Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl.) 112 (3): 222-33.
13. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (8): 1363-8.
14. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (10): 1781-4.
15. Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, Bijlsma JWJ, van Roon JAG. The role of ectopic germinal centers in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2013; 42 (4): 368-76.
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2005; 44 (1): 89-94.
17. Nocturne G, Virone A, Ng WF, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (4): 977-85.
18. Bende RJ, Slot LM, Kwakkenbos MJ, Wormhoudt TA, Jongejan A, Verstappen GM, et al. Lymphoma-associated mutations in autoreactive memory B cells of patients with Sjögren's syndrome. J Pathol. 2023 Mar; 259 (3): 264-75.
19. Chatzis L, Pezoulas VC, Ferro F, Gandolfo S, Donati V, Binutti M, et al. Sjögren's Syndrome: The Clinical Spectrum of Male Patients. J Clin Med. 2020; 9 (8): 2620.

20. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (6): 1042-50.
21. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Horváth IF, Rasmussen A, Seror R, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2020; 59 (9): 2350-9.
22. Chen J, He Q, Yang J, Wu T, Huang Z, Zhang Y, et al. Anti-SSA/SSB-negative primary Sjögren's syndrome showing different clinical phenotypes: a retrospective study of 934 cases. Adv Rheumatol. 2023; 63 (1): 21.
23. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F, Corazza L, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. Autoimmun Rev. 2015; 14 (11): 1019-22.
24. McCoy SS, Woodham M, Bunya VY, Saldanha IJ, Akpek EK, Makara MA, et al. A comprehensive overview of living with Sjögren's: results of a National Sjögren's Foundation survey. Clin Rheumatol. 2022; 41 (7): 2071-8.
25. Heijden EHM van der, Blokland SLM, Hillen MR, Lopes APP, Vliet-Moret FM van, Rosenberg AJWP, et al. Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. The Lancet Rheumatology. 2020; 2 (5): e260-9.
26. Fisher BA, Szanto A, Ng WF, Bombardieri M, Posch MG, Papas AS, et al. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. The Lancet Rheumatology. 2020; 2 (3): e142-52.
27. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. The Lancet. 2022; 399 (10320): 161-71.
28. Dörner T, Szántó A, Tseng J, Kaul M, Pylvaenaeinen I, Hanser M, et al. Remibrutinib (LOU064) in Sjögren's Syndrome: Safety and Efficacy Results from a 24-Week Placebo-controlled Proof-of-Concept Study. 2022; 74 (Suppl. 9). Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (Suppl. 9).
29. He J, Chen J, Miao M, Zhang R, Cheng G, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Interleukin 2 for Primary Sjögren Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022; 5 (11): e2241451.
30. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. JCI Insight. 2022; 7 (23): e163030.
31. St Clair EW, Wang L, Alevizos I, Rees W, Baer A, Ng WF, et al. Efficacy and Safety of Dazodalibep (VIB4920/HZN4920) in Subjects with Sjögren's Syndrome: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof of Concept Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023; 82 (Suppl. 1): 95-5.
32. Seror R, Baron G, Camus M, Cornec D, Perrodeau E, Bowman SJ, et al. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2022; 81 (7): 979-89.

IL TREAT TO TARGET NELLA NEFRITE LUPICA: È POSSIBILE NELLA PRATICA CLINICA?

PIGA M.

Cagliari

Non pervenuto.

PO:01:01 - PO:01:18 SESSIONI POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (I)

ANALISI INTEGRATA DI SICUREZZA DELLE INFEZIONI FUNGINE IN CORSO DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON PSORIASI, ARTRITE PSORIASICA O SPONDILOARTRITE ASSIALE TRATTATI CON IXEKIZUMAB IN 26 STUDI CLINICI

PO:01:01

Schwartzman S. [1], Puig L. [2], Cohen A.D. [3], Khattri S. [4], Jossart C. [5], Diaz C. [5], Garrelts A. [5], Zhu D. [5], Eberhart N. [5], Eleftheriadi A. [5], Tangsirisa N. [5], Schuster C. [5], Gottlieb A.B. [4], Mezzetti M. [6]

[1]Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA; [2]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [3]Clalit Health Services, Tel Aviv, Israel; [4]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [6]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. Il trattamento con inibitori dell'interleuchina (IL)-17 è stato associato a infezioni fungine.1,2 Ixekizumab (IXE) è un anticorpo monoclonale anti-IL-17A approvato per il trattamento della psoriasi (PsO) in adulti e bambini e dell'artrite psoriasica (PsA) e della spondiloartrite assiale (axSpA) negli adulti. Questa analisi integrata post-hoc esamina le infezioni fungine in corso di trattamento in pazienti trattati con IXE nelle indicazioni approvate.

Materiali e metodi. I dati di sicurezza sulle infezioni micotiche sono stati aggregati dai programmi di sperimentazione clinica di IXE nei pazienti pediatrici e adulti, comprendenti 26 studi. Descriviamo i tipi e il numero di infezioni fungine, le recidive (definite da almeno due eventi separati a prescindere dalla sede), la gravità (definita a discrezione dello sperimentatore), gli eventi che comportano l'interruzione e i farmaci antimicotici. I dati sono presentati come frequenza o tasso di incidenza (IR) per 100 anni-persona.

Risultati. Infezioni fungine sono state riportate in pazienti con PsO, PsA e axSpA (Tabella 1). In tutte le indicazioni, la maggior parte delle infezioni micotiche non è stata ricorrente ed è stata classificata come di gravità lieve o moderata. Nei pazienti con PsO, PsA e axSpA, sono state osservate poche infezioni micotiche severe (IR=0,1, IR=0,0 e IR=0,0, rispettivamente; Tabella I) e le infezioni micotiche più comuni sono state candidiasi (IR=1,9, IR=2,5 e IR=1,4, rispettivamente) e dermatofitosi superficiale (IR=1,5, IR=1,0 e IR=1,0, rispettivamente). Non sono stati segnalati casi di infezioni da micosi sottocutanea e sistemica. Le percentuali di pazienti con PsO, PsA e axSpA che hanno ricevuto un farmaco antimicotico topico rispetto a uno sistemico erano rispettivamente del 53,6% vs 1%, 47,8% vs 0,0% e 45,6% vs 3,5% (Tabella 2). La maggior parte delle infezioni fungine non ha comportato l'interruzione di IXE (Tabella 2).

Conclusione. La maggior parte delle infezioni fungine in corso di trattamento osservate nei pazienti con PsO, PsA o axSpA trattati con IXE è stata:

1) non ricorrente;
2) di gravità lieve o moderata,
3) associata a candidiasi e dermatofitosi superficiale,
4) gestita con farmaci antimicotici topici o senza alcun trattamento segnalato e
5) non associata a interruzione del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Saunte D. M. et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Br J Dermatol. 2017.
2. Yeung J. et al. Review and Practical Guidance on Managing Fungal Infections in Patients With Psoriasis Receiving Anti-IL-17 Therapies. J Cutan Med Surg. 2022.

Tabella 1. Tassi di incidenza (intervalli di confidenza al 95%) di infezioni micotiche in base a recidiva e gravità

	PsO (N = 7.088) Anni-paziente totali = 18.369,71	PsA (N = 1.401) Anni-paziente totali = 2.247,652	axSpA (N = 932) Anni-Paziente totali = 2.097,711
Pazienti con			
≥1 Infezioni fungine[a]	4,0 (3,7-4,3)	4,1 (3,3-5,0)	2,7 (2,1-3,5)
1 Infezioni fungine[b]	2,9 (2,7-3,2)	3,2 (2,6-4,1)	2,1 (1,6-2,9)
2 Infezioni fungine[c]	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,4-1,1)	0,4 (0,2-0,8)
≥3 Infezioni fungine[d]	0,4 (0,3-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)
Gravità*			
Lieve	2,4 (2,2-2,6)	3,2 (2,5-4,0)	2,0 (1,4-2,7)
Moderata	1,5 (1,4-1,7)	0,8 (0,5-1,3)	0,7 (0,4-1,2)
Grave	0,1 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,3)	0,0 (0,0-0,3)

I numeri sono arrotondati.

**Pazienti con almeno 1 infezione micotica; [b]Pazienti con 1 sola infezione micotica; [c]Pazienti con 2 infezioni micotiche (non includono i pazienti con 1 sola infezione micotica); [d]Pazienti con 3 o più infezioni micotiche (non includono i pazienti con 1 sola o 2 infezioni micotiche); *I pazienti con più episodi dello stesso evento vengono conteggiati come di massima gravità.*

Abbreviazioni: axSpA, spondiloartrite assiale (axial Spondyloarthritis); N, numero di pazienti nella popolazione di analisi; PsA, artrite psoriasica (Psoriatic Arthritis); PsO, psoriasi.

Tabella 2. Farmaci antimicotici utilizzati in pazienti trattati con ixekizumab che manifestano almeno un'infezione fungina in corso di trattamento ed eventi che comportano l'interruzione.

	PsO (N = 731) n (%)	PsA (N = 92) n (%)	axSpA (N = 57) n (%)
Terapia sistemica	8 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (3,5%)
Terapia topica	392 (53,6%)	44 (47,8%)	26 (45,6%)
Non specificato	5 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nessun trattamento segnalato	326 (44,6%)	48 (52,2%)	29 (50,9%)
Eventi che hanno comportato l'interruzione	1 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

I pazienti trattati con più farmaci diversi sono stati conteggiati in più di una categoria di farmaci.

Abbreviazioni: axSpA, spondiloartrite assiale (axial Spondyloarthritis); N, numero di pazienti nella popolazione di analisi; n, numero di pazienti nella categoria specificata; PsA, artrite psoriasica (Psoriatic Arthritis); PsO, psoriasi.

IXEKIZUMAB HA MIGLIORATO SIGNIFICATIVAMENTE LA QUALITÀ DELLA VITA E IL DOLORE ARTICOLARE NEI PAZIENTI DELLO STUDIO SPIRIT-H2H CON ARTRITE PSORIASICA, MALATTIA UNGUEALE E COINVOLGIMENTO DELLE DIP

PO:01:02

Ritchlin C. [1], Kavanaugh A. [2], Kristensen L.E. [3], Merola J. [4], Strober B. [5], Bolce R. [6], Lisse J. [6], Pustizzi J. [6], Sapin C. [6], McGonagle D. [7], Misuraca F. [8]

[1]Allergy, Immunology, and Rheumatology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; [2]Department of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; [3]The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark; [4]Division of Rheumatology and Department of Dermatology, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [5]Yale University, New Haven, CT, and Central Connecticut Dermatology, Cromwell, CT, USA; [6]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [7]Department of Rheumatology, Leeds Biomedical Research Centre, University of Leeds, United Kingdom; [8]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. Tra gli adulti affetti da artrite psoriasica (PsA) nello studio SPIRIT-H2H, il 65% presentava psoriasi ungueale (PsO) al basale e, di questi, il 96,2% presentava contemporaneamente malattia delle articolazioni interfalangee distali (DIP) in 1 o più dita al basale. Questa analisi descrive l'impatto di ixekizumab (IXE) e adalimumab (ADA) sulla qualità della vita (QoL), sulla funzionalità e sul dolore articolare.

Materiali e metodi. Questa analisi post-hoc ha incluso pazienti dello studio SPIRIT-H2H (NCT03151551) trattati con IXE o ADA che presentavano coinvolgimento simultaneo delle unghie e delle DIP (tumefazione o dolore) in 1 o più dita al basale. La PsO ungueale è stata misurata utilizzando il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Il coinvolgimento articolare è stato misurato mediante i punteggi della conta delle articolazioni dolenti/tumefatte. Il dolore articolare è stato misurato mediante la valutazione del dolore del paziente sulla Scala analogica visiva (100 mm). Le misure della QoL includevano il Dermatology Life Quality Index (DLQI), l'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) e i punteggi sintetici delle componenti mentale e fisica dello Short Form-36 Mental and Physical Component Summary Scores (SF-36 MCS/PCS). I pazienti sono stati valutati al basale e alle Settimane 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 e 52. Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto un DLQI inferiore a 1 o una variazione all'HAQ-DI superiore a 0,35 (minima differenza clinicamente importante) sono state analizzate impiegando regressioni logistiche.

Risultati. 354 pazienti di SPIRIT-H2H presentavano un punteggio totale NAPSI superiore a 0 e un coinvolgimento delle-DIP in 1 o più dita contemporaneamente al basale (IXE, N=186 e ADA, N = 168). I pazienti trattati con IXE hanno dimostrato un miglioramento significativo del dolore articolare alla Settimana 4 e un miglioramento maggiore del dolore articolare nell'arco di 52 settimane rispetto ai pazienti trattati con ADA (Fig. 1). Una percentuale più elevata di pazienti trattati con IXE ha ottenuto un punteggio DLQI pari a 0 o 1 (Fig. 2). I pazienti trattati con IXE hanno inoltre manifestato miglioramenti statisticamente significativi nell'MCS SF-36 alle Settimane 4, 12 e 32 rispetto ai pazienti trattati con ADA; miglioramenti numericamente maggiori a favore di IXE si sono mantenuti in tutte le altre visite. I pazienti trattati con IXE hanno mostrato un miglioramento più marcato nel PCS SF-36 nell'arco di 52 settimane rispetto ai pazienti trattati con ADA. Percentuali simili di pazienti trattati con IXE o ADA hanno mostrato un miglioramento clinicamente importante nell'HAQ-DI.

Conclusioni. Nei pazienti con coinvolgimento contemporaneo delle unghie e delle DIP in 1 o più dita al basale, il trattamento con IXE ha determinato miglioramenti significativi in molteplici misure della QoL e miglioramenti maggiori nel dolore articolare rispetto al trattamento con ADA.

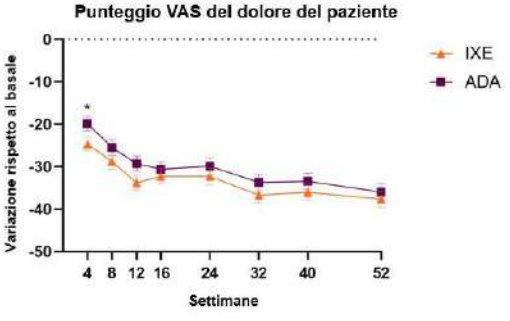


Figura 1. Variazione rispetto al basale nel dolore articolare riferito dal paziente nell'arco di 52 settimane in pazienti trattati con IXE o ADA che presentavano simultaneamente NAPSI superiore a 0 e coinvolgimento articolare delle DIP al basale. I dati sono presentati come media dei minimi quadrati più o meno l'errore standard. *Differenza significativa nel miglioramento del dolore articolare tra il trattamento con IXE rispetto ad ADA indicato da un asterisco* (p <0,05). Abbreviazioni: ADA, adalimumab; IXE, ixekizumab; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index; VAS=Visual Analog Scale.*

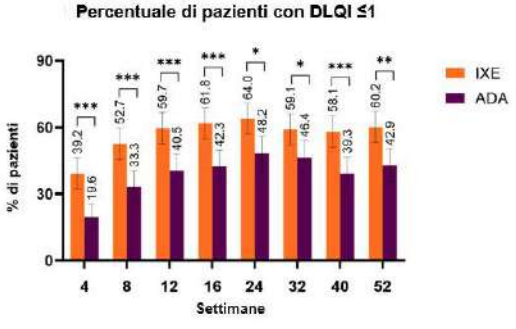


Figura 2. Proporzione (percentuale) di pazienti che hanno riportato punteggi DLQI di 0 o 1 nell'arco di 52 settimane, tra quelli trattati con IXE o ADA che presentavano simultaneamente NAPSI maggiore di 0 e coinvolgimento articolare delle DIP al basale. Si ritiene che i punteggi DLQI di 0-1 non abbiano alcun effetto sulla vita del paziente. I dati sono la media dell'NRI con intervalli di confidenza di ±95%. *Differenza significativa nella risposta DLQI tra il trattamento con IXE rispetto ad ADA indicata da un asterisco* (p < 0,05), un asterisco doppio** (p < 0,01) e un asterisco triplo*** (p < 0,001). Abbreviazioni: ADA, adalimumab; DIP, articolazione interfalangea distale (Distal Interphalangeal Joint DLQI=Dermatology Life Quality Index; IXE=ixekizumab; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index; NRI=nonresponder imputation*

IL-23 EXPRESSION BY PERIPHERAL BLOOD MACROPHAGES IS ASSOCIATED WITH THE DAPSA RESPONSE TO APREMILAST IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

PO:01:03

De Sanris M. [1,2], Tonutti A. [1,2], Isailovic N. [2], Ceribelli A. [1,2], Luciano N. [2], Guidelli G.M. [2], Selmi C.F. [1,]
[1]*Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele;*
[2]*Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano*

Background and Aims. The immune mechanisms of action remain elusive for apremilast, a PDE4 inhibitor approved for the treatment of psoriatic arthritis (PsA), although data support the regulation of innate immune cells, particularly, macrophages. We investigated the ex vivo effects of apremilast on monocyte-derived macrophages in PsA in association with response in terms of DAPSA changes at 4 months.

Materials and methods. We enrolled twenty-three PsA patients starting apremilast (mean age 55±14.3; 10/23 women; disease duration 82±95 months) and 21 patients with knee osteoarthritis (OA) as controls (age 63±8.7, p=0.05; 10/21 women). Peripheral blood monocytes were isolated at enrollment in all patients and after 4 months of therapy with apremilast in patients with PsA. Patients with PsA were considered as responders if a down-staging in DAPSA occurred or ACR20 response criteria were fulfilled at 4 months. After differentiation into M1- or M2-macrophages, gene expression (RT-qPCR) and supernatant levels (ELISA) of IL-1β, IL-23, and TNF-α were analyzed in M1-macrophages, while IL-10, IL-1Ra, and TGF-β were arrayed in M2-macrophages.

Results. At 4 months, 17/23 (74%) patients were responders (10/23 patients had a reduction from high to moderate or from moderate to low disease activity accoding to DAPSA). Response to apremilast was not influenced by concomitant methotrexate (3/17 responders vs. 3/6 non-responders), systemic glucocorticoids (used by 3 patients, 1 responder), or baseline DAPSA (16.8±12.5 vs. 15.0±2.8).

In the analysis of M1-macrophages, baseline IL-23 expression was higher in PsA than OA (p=0.003), while the expression and supernatant levels of both TNF-α and IL-1β did not differ. Responder PsA cases had higher baseline IL-23 and significantly higher TNF-α and IL-1β (p=0.03) compared to non-responders. At 4 months, IL-23 expression decreased in responders (p=0.031), while expression and supernatant levels of inflammatory cytokines increased in non-responders (p=ns).

When M2-macrophages were analyzed, baseline IL-10 and IL-1Ra expression levels were higher in OA while in PsA there was a significant increase in TGF-β supernatant levels at 4 months (p=0.023), possibly related to the enhanced cleavage by macrophage stimulation as no increase in expression was observed. Response to apremilast was not associated to changes in regulatory cytokines.

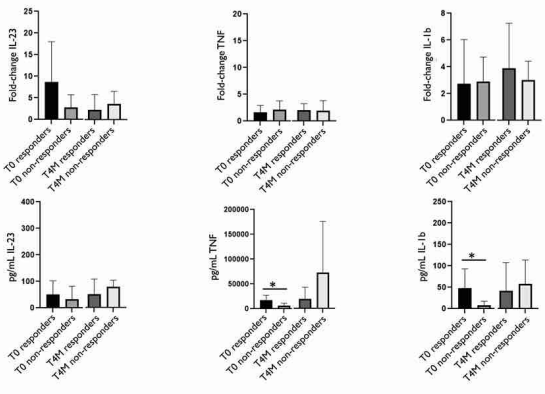
Conclusions. An IL-23 signature characterizes monocyte-derived M1-macrophages in PsA, and high baseline levels of IL-1β, TNF-α, and IL-23 are associated with clinical response to apremilast. There is a decrease in IL-23 expression in responders to apremilast, while the lack of response is linked to an increased myeloid inflammatory signature.

Table. Gene expression and supernatant levels of analyzed cytokines in monocyte-derived M1- and M2- macrophages in patients with PsA arrayed by response to apremilast at 4 months.

		OA		PsA baseline	PsA 4 months
Inflammatory cytokines	IL-23 expression (fold-change)	1.09 (1.63)		6.43 (7.88)*	2.50 (3.46)
			Responders	8.68 (9.31)	2.26 (3.60)**
			Non-responders	2.83 (2.89)	3.64 (2.96)
	IL-23 ELISA (pg/mL)	89.0 (101.1)		43.9 (49.6)	54.4 (54.5)
			Responders	50.4 (52.3)	50.8 (57.3)
			Non-responders	32.5 (49.5)	79.35 (24.34)
	TNF-α expression (fold-change)	1.36 (1.30)		1.86 (1.38)	2.03 (1.28)
			Responders	1.68 (1.27)	2.04 (1.21)
			Non-responders	2.14 (1.65)	1.97 (1.87)
	TNF-α ELISA (pg/mL)	17 262 (23 479)		13 252 (9 483)	18 285 (22 854)
			Responders	17 844 (9 629)	19 007 (23 667)
			Non-responders	6 824 (4 435)#	72 112 (103 168)
	IL-1β expression (fold-change)	2.33 (2.46)		2.80 (2.72)	3.74 (3.10)
			Responders	2.75 (3.28)	3.89 (3.38)
			Non-responders	2.88 (1.84)	3.02 (1.40)
	IL-1β ELISA (pg/mL)	20.6 (33.8)		31.1 (39.8)	44.7 (62.9)
			Responders	47.7 (45.5)	41.9 (65.6)
			Non-responders	7.74 (9.90)#	58.4 (55.4)
Regulatory cytokines	IL-10 expression (fold-change)	4.03 (9.24)		0.62 (0.35)	0.46 (0.34)
			Responders	0.64 (0.29)	0.40 (0.24)
			Non-responders	0.58 (0.46)	0.73 (0.65)
	IL-10 ELISA (pg/mL)	91.1 (82.6)		84.4 (79.2)	77.4 (56.8)
			Responders	120.7 (83.0)	66.5 (52.6)
			Non-responders	36.1 (27.6)	148.1 (20.3)
	TGF-β expression (fold-change)	1.34 (1.30)		1.01 (0.66)	0.72 (0.28)
			Responders	1.03 (0.75)	0.70 (0.28)
			Non-responders	0.98 (0.56)	0.80 (0.33)
	TGF-β ELISA (pg/mL)	578.1 (70.9)		592.2 (199.3)	656.7 (74.5)**
			Responders	679.8 (41.1)	649.3 (76.9)
			Non-responders	469.7 (273.0)	708.7 (6.32)
	IL-1Ra expression (fold-change)	2.62 (7.00)		1.52 (1.11)	1.46 (0.87)
			Responders	1.27 (0.49)	1.43 (0.91)
			Non-responders	1.91 (1.73)	1.58 (0.80)
	IL-1Ra ELISA (pg/mL)	32.2 (31.6)		25.0 (16.7)	25.5 (19.6)
			Responders	24.8 (18.7)	25.2 (20.3)
			Non-responders	26.1 (0)	30.2 (0)

* $p < 0.05$ PsA baseline vs. OA; ** $p < 0.05$ PsA at 4 months vs. PsA baseline; # $p < 0.05$ non-responders vs. responders at baseline

Figure. Comparison of gene expression and supernatant levels of myeloid inflammatory cytokines in responders and non-responders.



IL RUOLO DELL'ASSE GITR-GITRL NELLA MODULAZIONE DI TH9, TH17 E TREG IN CORSO DI ARTRITE PSORIASICA

PO:01:04

Rizzo C. [1], La Barbera L. [1], Lo Pizzo M. [2], Mohammadnezhad L. [2], Camarda F. [1], Ciccia F. [3], Guggino G. [1]
[1]Dipartimento PROMISE, Unità di Reumatologia, AOUP P. Giaccone, Palermo; [2]CLADIBIOR, Università di Palermo; [3]Dipartimento di Medicina di Precisione, Unità di Reumatologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo dello studio. L'Artrite Psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da artrite periferica, entesite, dattilite e spondilite, spesso associata a psoriasi. La PsA è una malattia multifattoriale in cui fattori genetici e ambientali contribuiscono alla patogenesi determinando una severa alterazione della risposta immunitaria (1), mediata da Th9 e Th17. Recentemente, un ruolo chiave dell'asse GITR-GITRL è stato descritto nel processo di attivazione di questi subset cellulari (2) e nell'inibizione delle cellule T regolatorie (Treg). Pertanto, lo scopo dello studio è stato andare a valutare la presenza e l'attività di GITR-GITRL in pazienti affetti da PsA.
Materiali e metodi. 18 pazienti con PsA e 10 controlli sani sono stati arruolati e sottoposti a prelievo di sangue periferico. Dai campioni sono state isolate le peripheral blood mononuclear cells (PBMC) e l'espressione di GITR e GITRL nelle diverse popolazioni cellulari, in condizioni basali e dopo stimolazione, è stata valutata tramite citofluorimetria. Al fine di studiare l'effetto dell'attivazione di GITR sulla proliferazione di Th9 e Th17 è stato condotto un test di stimolazione in vitro con GITR agonista. Infine è stato studiato l'effetto della stimolazione con GITR agonista sulle Treg. I livelli di espressione di fattori di trascrizione e citochine sono stati valutati in RT-PCR.
Risultati. GITR è risultato iperespresso nelle cellule CD4+ dei pazienti con PsA rispetto ai controlli. In particolare, si sono evidenziati incrementati livelli di GITR nei Th9 e Th17. GITRL è stato dimostrato essere iperespresso nei monociti (CD14+), nelle cellule dendritiche (CD11c+) e nei linfociti B (CD19+) dei pazienti con PsA.
Inoltre, il saggio funzionale su Th9 e Th17 ha evidenziato un'espansione significativa in PsA di questi subset dopo attivazione e stimolazione in vitro con GITR agonista.
Le cellule Treg sono risultate incrementate in PsA e la loro frequenza non è modulata dalla stimolazione con GITRL. Per valutarne la funzione è stato condotto un test di soppressione che ha evidenziato una marcata riduzione di FOXP3, TGFbeta ed IL-10 nei Treg di PsA dopo stimolazione con GITR agonista (Figura 1).
Conclusioni. Il presente studio ha evidenziato, per la prima volta, il possibile ruolo dell'asse GITR-GITRL nella modulazione dell'attività infiammatoria in corso di PsA. In particolare, quest'asse potrebbe mediare l'espansione dei subset implicati nel processo infiammatorio della patologia, Th9 e Th17, e contemporaneamente interferire con l'attività dei Treg causandone l'inibizione. Ulteriori studi sono necessari per approfondire il ruolo di GITR-GITRL in PsA ed il possibile effetto terapeutico di una sua inibizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnas JL, et al. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin of North America. 2015.
2. Tian J, et al. The Role of GITR/GITRL Interaction in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2020,

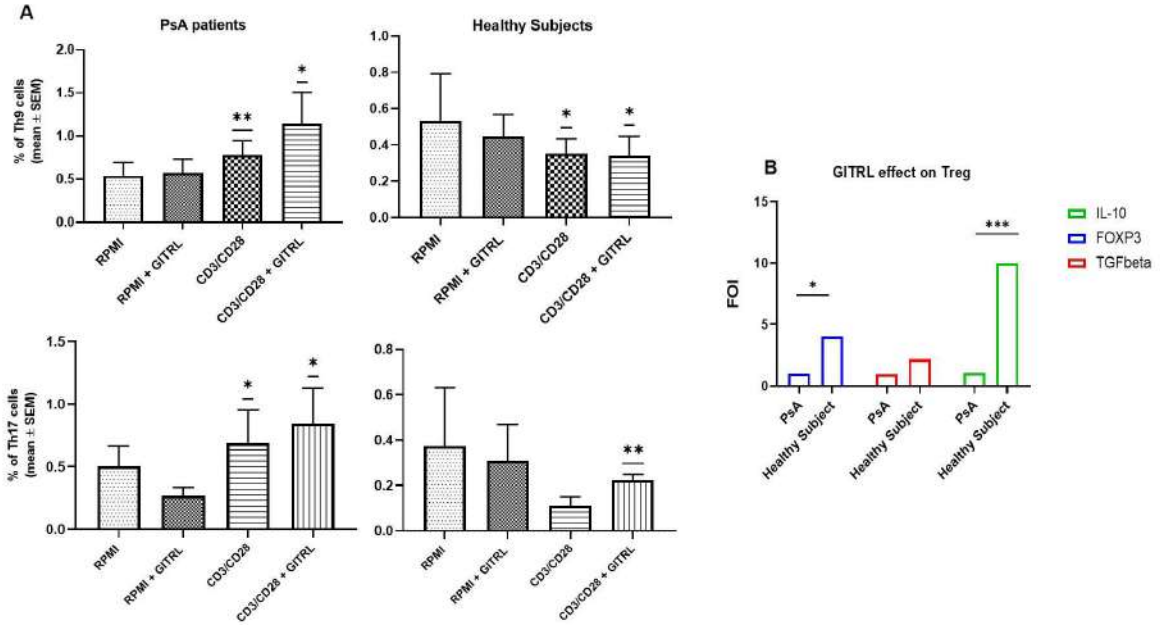


Figura 1 - Effetto della stimolazione con GITR agonista su Th9, Th17 (A) e Treg (B).

TEMPO NECESSARIO PER OTTENERE UNA MINIMA ATTIVITÀ DI MALATTIA PER IXEKIZUMAB RISPETTO AD ADALIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: ANALISI POST-HOC DI SPIRIT-H2H

PO:01:05

Kristensen L.E. [1], Okada M. [2], Sapin C. [3], Coates L.C. [4], Holzkämper T. [3], Bird P. [5], Behrens F. [6], Bessette L. [7], Bottini P. [8]
[1]Musculoskeletal Statistics Unit, The Parker Institute, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark; [2]Immuno-Rheumatology Center, St. Lukes International Hospital, Tokyo, Japan; [3]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [4]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, United Kingdom; [5]Department of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia; [6]Rheumatology and Fraunhofer Translational Medicine and Pharmacology, Goethe-University, Frankfurt, Germany; [7]Laval University and CHU de Québec, Canada; [8]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (FI)

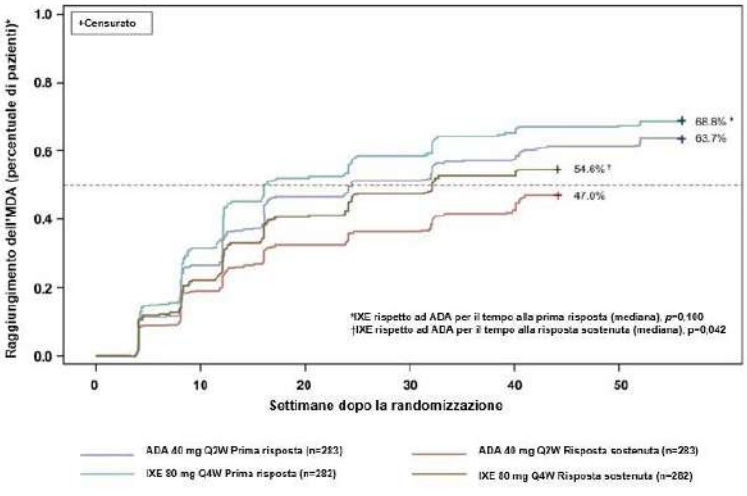
Scopo del lavoro. Determinare il tempo al raggiungimento della minima attività di malattia (MDA) in pazienti con artrite psoriasica (PsA) trattati con ixekizumab (IXE) o adalimumab (ADA) e migliorare la comprensione della dinamica di raggiungimento dell'MDA. L'MDA definisce uno stato di attività di malattia soddisfacente o auspicato e un utile obiettivo di trattamento, specifico per la PsA.

Materiali e metodi. I pazienti presentavano PsA attiva, soddisfacevano i criteri di classificazione per l'artrite psoriasica, presentavano ≥3/66 articolazioni tumefatte e ≥3/68 articolazioni dolenti, psoriasi a placche attiva interessante il ≥3% della superficie corporea, precedente risposta inadeguata ad ≥1 farmaco antireumatico modificante il decorso della malattia sintetico convenzionale (csDMARD) ed erano naïve ai DMARD biologici e agli inibitori della Janus chinasi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere regimi posologici approvati di IXE o ADA. I pazienti che allo screening erano in trattamento con csDMARD potevano proseguire la terapia con una dose stabile di csDMARD. Sono state utilizzate analisi di Kaplan-Meier per stimare il tempo al raggiungimento della prima risposta e della risposta sostenuta per l'MDA e i suoi singoli componenti, per gruppo di trattamento, nell'arco di un periodo di osservazione di 52 settimane. La "risposta sostenuta" era definita come soddisfacimento del criterio di risposta in due visite consecutive, ottenuto durante la prima di queste due visite.

Risultati. I dati demografici e le caratteristiche al basale erano bilanciati tra i gruppi di trattamento. Con IXE (282 pazienti) e ADA (283 pazienti), rispettivamente 194 (68,8%) e 180 (63,7%) pazienti hanno raggiunto una prima risposta MDA durante il periodo di 52 settimane. Il tempo mediano alla prima risposta MDA tendeva a essere raggiunto prima con IXE rispetto ad ADA (16,2 settimane rispetto a 24,4 settimane, p=0,100) (Figura). Una risposta MDA sostenuta è stata raggiunta dal 54,6% e dal 47,0% dei pazienti trattati rispettivamente con IXE e ADA. Il tempo mediano alla risposta MDA sostenuta è stato di 32,1 settimane per IXE e non è stato possibile stimarlo nei pazienti trattati con ADA durante il periodo di osservazione di 52 settimane (p=0,0421) (Figura). È stato osservato lo stesso andamento per tutti i componenti dell'MDA.

Conclusione. Una risposta rapida e sostenuta che comprenda tutti gli aspetti della malattia è un risultato terapeutico importante per i pazienti con PsA. I risultati di questa analisi post-hoc suggeriscono che nei pazienti con PsA, il tempo per raggiungere la prima risposta MDA e la risposta MDA sostenuta è probabilmente più breve con IXE rispetto ad ADA.

Figura: Grafico di Kaplan-Meier della prima risposta MDA e della risposta MDA sostenuta a IXE o ADA in pazienti con artrite psoriasica; risultati nell'arco di 52 settimane



*Definito come soddisfacimento di 5 dei 7 seguenti criteri: numero di articolazioni dolenti ≤1; numero di articolazioni tumefatte ≤1;

tender joint count ≤1; swollen joint count ≤1; Psoriasis Activity and Severity Index ≤1 or body surface area ≤3; patient pain VAS ≤15; patient global disease activity VAS ≤20; Health Assessment Questionnaire – Disability Index ≤0.5; tender entheseal points ≤1.

ADA, adalimumab; IXE, ixekizumab; MDA, attività minima di malattia; Q2W, ogni 2 settimane; Q4W, ogni 4 settimane; VAS, scala analogica visiva

CARATTERIZZAZIONE DEL PROFILO CITOCHINICO DI PAZIENTI NAÏVE CON PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA, IMPLICAZIONI PER UN CONTINUUM PATOGENETICO DI MALATTIA

PO:01:06

Di Cola I., Esposito M., Pellegrini C., De Berardinis A., Mastrangelo M., Gianneramo C., Barile A., Fargnoli M.C., Cipriani P., Ruscitti P.
Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila

Scopo del lavoro. Valutare citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, chemochine infiammatorie, mediatori cellulari e di adesione in pazienti con PSO, PSA con PSO e PSA sine PSO naïve. Valutare queste biomolecole in pazienti con e senza onicopatia psoriasica ed in base alla presenza di coinvolgimento ungueale, coinvolgimento cutaneo esteso e obesità nei pazienti arruolati.
Metodi. Mediante tecnologia multiplex, sono state valutate 20 biomolecole con l'inclusione di citochine pro-infiammatorie (GM-CSF, IFNγ, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, IL-23, TNF), citochine antinfiammatorie (IFN-α, IL-4, IL-10, IL-13), chemochine infiammatorie (IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1b), mediatori cellulari e di adesione (ICAM-1, E-selectina, P-selectina). Sono stati valutati tre gruppi di pazienti: pazienti affetti da PSO ma senza alcun coinvolgimento muscoloscheletrico (PSO); pazienti affetti da PSA e con evidente coinvolgimento cutaneo (PSA con PSO); pazienti affetti da PSA ma senza alcun coinvolgimento cutaneo da (PSA sine PSO). La valutazione di eventuali differenze statistiche tra le medie dei tre gruppi è stata eseguita mediante metodica One-Way ANOVA. Mediante test T non parametrici, abbiamo stratificato i risultati in base alle caratteristiche cliniche selezionate. I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza di coinvolgimento ungueale, all'estensione della malattia cutanea e alla presenza di obesità. Per misurare l'estensione della PSO è stato utilizzato il Psoriasis Area and Severity Index (PASI) e per il coinvolgimento ungueale il Nail Area and Severity Index (NAPSI). Inoltre, i pazienti obesi sono stati definiti come quelli con indice di massa corporea (BMI) >30.
Risultati. Negli 80 pazienti naïve valutati, abbiamo evidenziato aumenti significativi di E-selectina (p=0,021) e IL-8 (0,041) nei pazienti con PSO. Livelli significativamente più elevati di ICAM-1 (p=0,009) sono stati osservati nei pazienti PSA con PSO rispetto agli altri gruppi. Non abbiamo osservato altre differenze significative tra citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, chemochine infiammatorie e mediatori di adesione cellulare nei tre gruppi. Inoltre, abbiamo stratificato i risultati in base alla presenza di coinvolgimento ungueale nei pazienti arruolati. I pazienti con onicopatia psoriasica hanno mostrato livelli significativamente più elevati di ICAM-1 (p=0,010) e IP-10 (0,030) rispetto agli altri. Nei pazienti con PASI >10, i valori di IL-8 (p=0,004), TNF (p=0,013), E-selectina (p=0,004), MIP-1a (p=0,003) e MIP-1b (p=0,039) sono risultati essere significativamente aumentati. Nei pazienti con BMI >30, sono stati evidenziati livelli significativamente più elevati di E-selectina (p=0,035).
Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono che un profilo citochinico simile può caratterizzare i pazienti naïve con PSO, PSA con PSO e PSA sine PSO, rafforzando l'idea che la malattia psoriasica possa essere considerata un continuum. Tuttavia, sono state rilevate alcune differenze che potrebbero essere alla base di possibili differenze patogenetiche, almeno in parte, che portano all'eterogeneità clinica di questi pazienti.

ANALISI DELL'IMPATTO DEI PATIENT-REPORTED OUTCOME SUGLI SCORE DI CALCOLO DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA: EFFETTO DELLA RIDONDANZA TRA PATIENT GLOBAL ASSESSMENT E VAS PAIN SUI TASSI DI REMISSIONE OSSERVATI NELLA PRATICA CLINICA

PO:01:07

Cincinelli G. [1,2], Ferrito M. [1,2], Biggioggero M. [2], Casari S. [2], Cornalba M. [2], Desiati F. [2], Manara M. [2], Pandolfi M. [1,2], Favalli E.G. [1,2], Caporali R.F. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

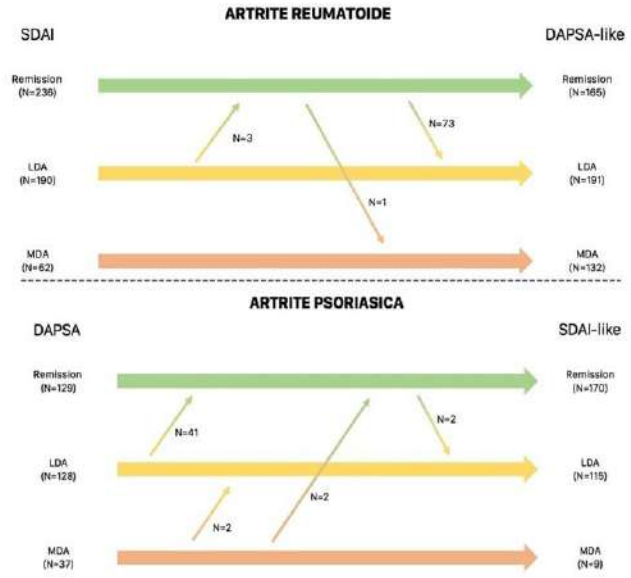
Scopo del lavoro. Il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e dell'artrite psoriasica (PsA) tramite la strategia treat-to-target rappresenta l'approccio raccomandato. Gli strumenti utilizzati in AR e PsA sono il Simple Disease Activity Index (SDAI) e il Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA), che si differenziano per la presenza nel primo della valutazione del medico, assente nel DAPSA che risente solo del giudizio del paziente. Scopo del lavoro è valutare come l'impiego di uno score contenente più parametri patient-reported (DAPSA) impatti sul raggiungimento del target di terapia rispetto ad uno meno incentrato sul paziente (SDAI).

Materiali e metodi. Sono stati arruolati consecutivamente in una coorte monocentrica pazienti adulti affetti da AR o PsA in terapia con b/tsDMARDs. Sono stati raccolti dati anagrafici e clinici, tra cui il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, la valutazione globale del medico (PhGA), del paziente (PGA) e

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati.

	Artrite reumatoide (N=488)	Artrite psoriasica (N=294)
Genere (maschile)	82 (16.8%)	152 (51.7%)
Età (anni)	58.3 ± 12.5	52.63 ± 11.87
Durata di malattia (mesi)	180 (CI 108 – 276)	154.5 (CI 88.25 – 251,75)
Sieropositività per FR e/o ACPA	320 (65.6%)	--
Psoriasi cutanea	--	230 (78.2%)
Charlson Comorbidity Index (mediano)	2 (1 – 3)	1 (CI 1 - 2)
Artrosi	287 (48.8%)	84 (28.6%)
Fibromialgia	49 (10%)	46 (15.6%)
SDAI (mediana)	3,88 (1.38 – 7.07)	--
DAPSA (mediana)	--	4.21 (CI 1.11 – 9.89)
Remissione Boolean2.0	209 (42.8%)	--
Minimal Disease Activity	--	179 (66.5%)
HAQ (median)	0.25 (CI 0 – 0.75)	0.125 (CI 0 – 0,375)

Figura 1. Numero di pazienti stratificati per attività di malattia in artrite reumatoide e artrite psoriasica utilizzando un indice clinimetrico con 1 patient-reported outcome (SDAI in AR e simil-SDAI in PsA) o due patient-reported outcome (simil-DAPSA in AR e DAPSA in PsA)



del dolore tramite VAS. In AR sono stati calcolati la remissione Boolean2.0 e lo SDAI, mentre in PsA la Minimal Disease Activity (MDA) e il DAPSA. Sono stati inoltre generati due nuovi indici compositi includendo la valutazione del paziente nello SDAI ("simil-DAPSA": TJC28+SJC28+PCR+PGA+VAS) e sostituendo il VAS con la valutazione del medico nel DAPSA ("simil-SDAI": TJC68+SJC66+PCR+PGA+PhGA).
La popolazione è stata stratificata in base all'attività di malattia in remissione, bassa attività (LDA), o moderata/alta attività (M/HDA) utilizzando in AR i valori soglia dello SDAI anche per il simil-DAPSA, mentre in PsA i valori soglia del DAPSA per il simil-SDAI. Inoltre, è stata effettuata una stima dei livelli di concordanza tra:
1) remissione SDAI, simil-DAPSA e Boolean 2.0;
2) remissione DAPSA, simil-SDAI e MDA.

Risultati. Sono stati selezionati 488 pazienti affetti da AR e 294 da PsA (Tabella I). Una concordanza tra PGA e VAS era presente nel 60.5% dei pazienti in AR e nel 61.6% in PsA. L'utilizzo del simil-DAPSA rispetto allo SDAI riduceva significativamente i pazienti AR in remissione a sfavore di un'attività di malattia elevata (remissione 33.8% vs 48.4 %, LDA 39.1% vs 38.9%, M/HDA 27.1% vs 12.7%, $p<0.001$). L'utilizzo del simil-SDAI rispetto al DAPSA incrementava significativamente la percentuale di PsA in remissione con una riduzione in LDA e M/HDA (remissione 57.9% vs 43.9%, LDA 39.1% vs 43.5%, M/HDA 3% vs 12.6%, $p<0.001$) (Figura 1). I valori di k tra SDAI e simil-DAPSA, SDAI e Boolean2.0 e simil-DAPSA e Boolean2.0 erano 0.68, 0.83 e 0.73 rispettivamente. I valori di k tra DAPSA e simil-SDAI, DAPSA e MDA e simil-SDAI e MDA risultavano di 0.69, 0.67 e 0.68, rispettivamente.

Conclusioni. L'utilizzo di strumenti meno patient-reported migliora la concordanza tra i punteggi attualmente in uso con gli indici clinimetrici più stringenti, evitando la ridondanza spesso presente tra PGA e VAS dolore e il conseguente incremento dell'attività di malattia calcolata.

L'INFLUENZA DEL SESSO SULL'IMPATTO DI MALATTIA IN ARTRITE PSORIASICA È MODESTA DOPO CORREZIONE PER FATTORI CONFONDENTI

PO:01:08

Ortolan A., Capacci A., Zoli A., Di Murro S., Cristiano F., Cerasuolo P.G., La Ferrara R., Lanzo L., Tur C., Rubortone P., Verardi L., Calabrese G., Aquilino P., Peluso G., D'Agostino M.A.
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Background. Il sesso femminile è stato associato a un maggiore impatto di malattia, valutato dal questionario PsA Impact of Disease (PSAID), nell'artrite psoriasica (PsA). Tuttavia, non è chiaro se il sesso possa influenzare tutti i diversi domini PSAID (fisico e psicologico), o solo alcuni di essi, e se fattori confondenti possano essere responsabili di questa associazione.
Obiettivi: 1) valutare l'impatto del sesso su ciascuno dei 12 domini PSAID e 2) correggere questa associazione per fattori confondenti noti, inclusa la fibromialgia, per valutare l'effetto indipendente del sesso su ciascuno di essi.
Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi di Psa, secondo i criteri CASPAR, tra gennaio e dicembre 2022. Di ciascun paziente sono stati raccolti dati demografici, anamnestici, indici di attività della malattia: Visual Analogue Scale (VAS) of pain and disease activity, Disease Activity in PsA (DAPSA) e indici funzionali (HAQ). L'impatto della malattia è stato valutato mediante PSAID12. Le caratteristiche dei pazienti sono state confrontate tra sesso maschile e femminile con statistiche descrittive. Sono stati costruiti vari modelli di regressione lineare multipla, avente ciascuno uno dei 12 domini PSAID12, e il PSAID12 totale, come variabile dipendente (=13 modelli) e il sesso come principale variabile indipendente. È stata studiata l'associazione grezza e corretta per:
1) età e DAPSA (set 1);
2) età, DAPSA e fibromialgia (set 2).

R2 è stato utilizzato per misurare la proporzione della varianza del PSAID12 spiegata dal sesso. Il test F-change è stato utilizzato per valutare se la presenza di fibromialgia come fattore confondente contribuisse in modo significativo all'adattamento del modello.
Risultati. Sono stati arruolati 190 pazienti PsA, 42% maschi, con durata della malattia di 7.5±7-6 anni. VAS pain, VAS disease activity, HAQ, tutti i 12 domini PSAID12, e DAPSA erano più alti nelle donne (p<0,05). I modelli univariati hanno dimostrato delle associazioni negative e significative tra sesso maschile e domini PSAID12 (Tabella). I valori R2 hanno evidenziato che una piccola parte della variabilità dello PSAID12 era spiegata solo dal sesso (R20.04-0.15). Nei modelli corretti per età e DAPSA (set 1, Tabella), il sesso maschile rimaneva predittore indipendente negativo solo di alcuni dei domini PSAID12 (Tabella). Con l'aggiunta della fibromialgia come confondente (set 2, Tabella), il sesso maschile è rimasto associato in modo indipendente solo alla capacità funzionale e al coping. L'aggiunta di questa variabile ha migliorato in maniera significativa l'adattamento del modello.
Conclusioni. Il sesso da solo non è in grado di spiegare la variabilità dello PSAID12, anche se potrebbe avere un impatto maggiore sulla capacità funzionale e sul coping. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere i fattori che potrebbero spiegare le differenze in termini di impatto dell'AP tra uomini e donne.

Tabella . Associazione tra sesso maschile (variabile indipendente) e domini PSAID (outcome)

	Coefficiente B (95%CI) per il sesso maschile		
Variabili dipendenti	Modelli non corretti	Modelli corretti set 1	Modelli corretti set 2
1. dolore	**-1.9 (-3.2 -0.5)**	-1.0 (-2.0 0.0)	NA
2. fatigue	**-2.0 (-3.4 -0.7)**	**-1.4 (-2.7 -0.1)**	-0.9 (-2.2 0.3)
3. problem cutanei	**-1.1 (-2.2 -0.1)**	-0.6 (-1.8 0.6)	-0.2 (-1.5 1.0)
4. lavoro e tempo libero	**-2.1 (-3.5 -0.7)**	**-1.2 (-2.5 -0.5)**	-0.8 (-2.0 0.3)
5. capacità funzionale	**-2.2 (-3.5 -0.9)**	**-1.4 (-2.4 -0.4)**	**-1.0 (-2.0 -0.0)**
6. malessere	**-1.9 (-3,2 -0.6)**	**-1.2 (-2.3 -0.1)**	-0.9 (-2.1 0.2)
7. disturbi del sonno	**-2.8 (-4.2 -1.5)**	**-2.8 (-4.2 -1.4)**	-2.2 (-3.6 0.8)
8. coping	**-2.1 (-3.4 -0.9)**	**-2.1 (-3.4 -0.8)**	**-1.8 (-3.1 -0.5)**
9. ansia	**-1.0 (-2.4 0.3)**	-0.3 (-1.8 1.1)	NA
10. imbarazzo/vergogna	**-1.1 (-2.2 0.0)**	-0.5 (-1.8 0.7)	NA
11.partecipazione sociale	**-1.2 (-2.4 -0.0)**	-0.4 (-1.6 0.8)	NA
12. depressione	**-1.8 (-3.1 -0.55)**	**-1.5 (-2.8 -0.1)**	NA
PSAID totale	**-1.9 (-2.9 -0.8)**	**-1.0 (-2.0 -0.0)**	**-0.6 (1.6 0.3)**

Legenda. Set 1: modelli corretti per età e DAPSA; set 2: modelli corretti per età, DAPSA, fibromialgia. Risultati significativi in grassetto. NA=Non Applicabile (modello non utilizzato perché l'aggiunta della variabile "fibromialgia" non migliorava significativamente la performance del modello)

RAGGIUNGIMENTO DI UNA BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA A 52 SETTIMANE IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE ATTIVA TRATTATI CON BIMEKIZUMAB: RISULTATI DEGLI STUDI DI FASE 3 BE MOBILE 1 E BE MOBILE 2

PO:01:09

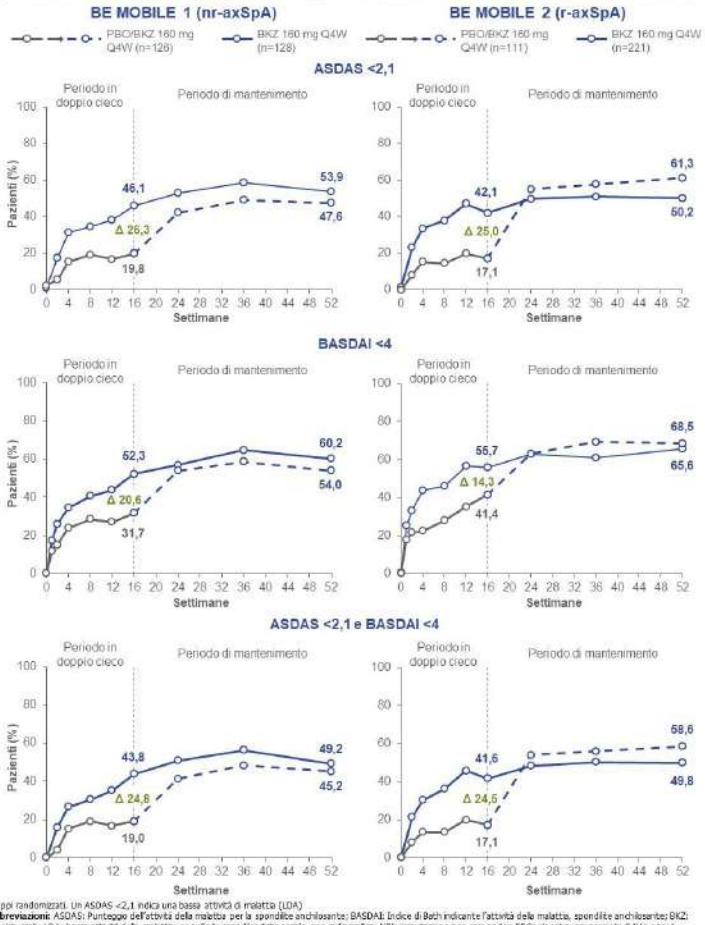
Baraliakos X. [2], Ramiro S. [3], Magrey M. [4], Rudwaleit M. [5], Haroon N. [6], Fleurinck C. [7], Massow U. [8], de Peyrecave N. [7], Vaux T. [9], Manara M. [1], Marzo-Ortega H. [10], Navarro-Compán V. [11]

[1]Department of Rheumatology, ASST Gaetano Pini-CTO, Milan; [2]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr University Bochum, Germany; [3]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [4]Case Western Reserve University, University Hospitals, Cleveland, Ohio, USA; [5]University of Bielefeld, Klinikum Bielefeld, Germany; [6]University Health Network, Schroeder Arthritis Institute, Department of Medicine/Rheumatology University of Toronto, Ontario, Canada; [7]UCB Pharma, Bruxelles, Belgium; [8]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [9]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [10]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom; [11]Department of Rheumatology, La Paz University Hospital, IdiPaz, Madrid, Spain

Background. Il target terapeutico raccomandato per la spondiloartrite assiale (axSpA) è la remissione/bassa attività di malattia (LDA; ASDAS <2,1) secondo i valori di ASDAS. Il BASDAI è ancora comunemente utilizzato nella pratica clinica, nonostante i dati di validazione dei cut-off siano limitati.
Bimekizumab (BKZ) è un anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce selettivamente IL-17F e IL-17A. Questo studio valuta il raggiungimento della LDA a 52 settimane negli studi di fase 3 BE MOBILE 1 e 2 in pazienti con axSpA non radiografica (nr-axSpA) e radiografica (r-axSpA, ovvero spondilite anchilosante).

Materiali e metodi. Gli studi BE MOBILE 1 (NCT03928704) e 2 (NCT03928743) prevedevano una fase contro placebo (PBO) di 16 settimane e una di mantenimento di 36 settimane.

Figure. Percentuale di pazienti che raggiungono ASDAS <2,1, BASDAI <4, o entrambi, a 52 settimane negli studi BE MOBILE 1 e 2 [NRI]



Gruppi randomizzati. Un ASDAS <2,1 indica una bassa attività di malattia (LDA)
Abbreviazioni: ASDAS: Punteggio dell'attività della malattia per la spondilite anchilosante; BASDAI: Indice di Bath indicante l'attività della malattia, spondilite anchilosante; BKZ: bimekizumab; LDA: bassa attività della malattia; nr-axSpA: spondiloartrite assiale non radiografica; NRI: imputazione non responder; PBO: placebo; pz: pazienti; Q4W: ogni 4 settimane; r-axSpA: spondiloartrite assiale radiografica; Sett.: settimana

Bibliografia: 1. Smolen J. Ann Rheum Dis. 2018;77:3–17; **2.** Boel A. Ann Rheum Dis. 2019;78:1545–9; **3.** Baraliakos X. Arthritis Rheumatol. 2022;74(Suppl 9).
Riconoscimenti: Finanziato da UCB Pharma. Supporto per la scrittura medica fornito da Costello Medical.

Nel BE MOBILE 1 (nr-axSpA) i pazienti soddisfacevano i criteri di classificazione ASAS e presentavano infiammazione obiettivabile (tramite RMN e/o PCR elevata). Nel BE MOBILE 2 (r-axSpA) i pazienti soddisfacevano i criteri modificati di New York e ASAS. Tutti i pazienti presentavano malattia attiva (BASDAI≥4 e dolore spinale [BASDAI item 2] ≥4) al basale. I pazienti venivano randomizzati a ricevere BKZ 160mg per via sottocutanea ogni 4 settimane (Q4W) o PBO. Dalla settimana 16, i pazienti randomizzati al PBO passavano a BKZ 160mg Q4W ('PBO/BKZ'). Viene presentata la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la LDA a 52 settimane (ASDAS <2,1 e/o BASDAI <4).

Risultati. Complessivamente, sono stati randomizzati 254 pazienti con nr-axSpA (BKZ: 128; PBO: 126) e 332 con r-axSpA (BKZ: 221; PBO: 111). La maggior parte presentava un'elevata attività di malattia (ASDAS ≥2,1) al basale (nr-axSpA: BKZ: 99,2%, PBO: 97,6%; r-axSpA: BKZ: 98,6%, PBO: 100%).

A 16 settimane, una maggiore percentuale di pazienti con nr-axSpA trattati con BKZ rispetto a PBO ha ottenuto un ASDAS <2,1 (46,1% rispetto a 19,8%), un BASDAI <4 (52,3% rispetto a 31,7%) o entrambi (43,8% rispetto a 19,0%). La differenza dal PBO è risultata evidente a 2 settimane sia per ASDAS <2,1 che per ASDAS <2,1 e BASDAI <4 (Figura). Simili risultati sono stati osservati per i pazienti con r-axSpA (Figura).

Il raggiungimento della LDA (secondo tutti i cut-off) è stato mantenuto/migliorato a 52 settimane per i pazienti dei bracci BKZ e PBO/BKZ in entrambi gli studi (Figura). Il raggiungimento del BASDAI <4 è risultato costantemente superiore ad ASDAS <2,1, indipendentemente dal braccio di trattamento.

Conclusioni. In tutto lo spettro delle axSpA, il trattamento con BKZ comporta un rapido raggiungimento dei target di LDA rispetto al PBO a 16 settimane, con un continuo miglioramento fino a 52 settimane. La maggior parte dei pazienti con ASDAS <2,1 raggiunge un BASDAI <4, suggerendo che un ASDAS <2,1 sia un criterio più stringente per la LDA, utile per un potenziale approccio treat-to-target con BKZ nel trattamento dell'axSpA nella pratica clinica quotidiana.

EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON IXEKIZUMAB E ADALIMUMAB A LIVELLO DEL SINGOLO DITO CON COINVOLGIMENTO DELLE UNGHIE E DELLE ARTICOLAZIONI INTERFALANGEE DISTALI IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

PO:01:10

McGonagle D. [1], Kavanaugh A. [2], McInnes I. [3], Kristensen L.E. [4], Merola J. [5], Strober B.E. [7], Bolce R. [7], Lisse J. [7], Pustizzi J. [7], Sapin C. [7], Ritchlin C. [8], Misuraca F. [9]

[1]Department of Rheumatology, Leeds Biomedical Research Centre, University of Leeds, United Kingdom; [2]Department of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; [3]College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, United Kingdom; [4]Muscoloskeletal Statistics Unit, The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark; [5]Division of Rheumatology, and Department of Dermatology, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [6]Yale University, New Haven, CT, and Central Connecticut Dermatology Research, Cromwell, CT, USA; [7]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [8]Allergy, Immunology, and Rheumatology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; [9]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. La malattia psoriasica dell'unghia è strettamente correlata alla malattia dell'articolazione interfalangea distale (DIP) adiacente ed è importante stabilire se il complesso DIP-unghia risponda in modo diverso a diverse terapie biologiche. Lo scopo di questa analisi è stato valutare l'effetto di ixekizumab (IXE) e adalimumab (ADA) nel migliorare la malattia ungueale e articolare a livello del singolo dito in pazienti con artrite psoriasica e coinvolgimento ungueale concomitante.

Materiali e metodi. Questa analisi post-hoc ha incluso pazienti dello studio SPIRIT-H2H (NCT03151551) trattati con IXE o ADA che presentavano al basale malattia ungueale (punteggio totale NAPSI >0) e coinvolgimento delle DIP contemporaneamente in almeno un dito, con dolore, tumefazione o entrambi, a livello del singolo dito per ciascuna mano. Le percentuali di pazienti con un punteggio NAPSI totale >0 e le percentuali di pazienti con coinvolgimento delle DIP (dolore o tumefazione) sono state valutate al basale e alla Settimana 24; le valutazioni post-basale sono state confrontate tra i bracci di trattamento utilizzando il test esatto di Fisher.

Risultati. Nella popolazione intent-to-treat di SPIRIT-H2H (N=566), 354 pazienti al basale presentavano contemporaneamente un punteggio totale NAPSI >0 e un coinvolgimento delle DIP (tumefazione o dolore) in almeno 1 articolazione (IXE, N=186 e ADA, N=168). Di questi pazienti, una percentuale significativamente inferiore di pazienti trattati con IXE presentava un punteggio totale NAPSI superiore a 0 alla Settimana 24 (p <0,05 per 9/10 dita; Tabella) e una percentuale numericamente inferiore di pazienti trattati con IXE presentava un coinvolgimento delle DIP alla Settimana 24 in tutte e dieci le dita (p <0,05 per 4/10 dita; Tabella). Una percentuale numericamente inferiore di pazienti trattati con IXE ha manifestato dolore articolare alla Settimana 24. Un simile andamento di miglioramento è stato osservato alla Settimana 52 (Tabella).

Conclusioni. In questa analisi, nei pazienti dello studio SPIRIT-H2H con artrite psoriasica che presentavano al basale coinvolgimento ungueale e coinvolgimento delle DIP, i pazienti trattati con IXE hanno mostrato un minor coinvolgimento ungueale, un minor coinvolgimento delle DIP e un minor dolore rispetto a quelli trattati con ADA alla Settimana 24.

Tabella. Percentuale (%) di pazienti con (A) NAPSI > 0 e (B) coinvolgimento delle DIP (dolorabilità o gonfiore) alla Settimana 24 al livello delle singole dita nei pazienti trattati con IXE (N = 186) o ADA (N = 168) che presentavano NAPSI > 0 e coinvolgimento dell'articolazione interfalangea distale al basale.

*p <0,05, †p < 0,1, ††p < 0,001 vs ADA, valore p del test esatto di Fisher.

	Mano sinistra					Mano destra				
	Mignolo	Anulare	Medio	Indice	Pollice	Pollice	Indice	Medio	Anulare	Mignolo
NAPSI > 0 (%) alla Settimana 24										
IXE Q4S ADA Q2S	17,0* 27,9	17,6* 27,9	14,2† 25,5	15,3† 27,3	11,4† 23,6	15,3† 27,3	13,6† 25,5	15,3* 26,7	15,9† 26,7	13,1 21,2
Valore p	**0,0191**	**0,0276**	**0,0097**	**0,0079**	**0,0039**	**0,0079**	**0,0062**	**0,0113**	**0,0169**	0,0602
Settimana 52 IXE Q4S ADA Q2S	10,9* 21,4	10,3 16,6	10,9 15,9	10,3 17,2	9,1 14,5	12,1 19,3	9,7 17,2	10,9 19,3	7,3 12,4	10,9 14,5
Valore p	**0,0128**	0,1304	0,2400	0,0958	0,1547	0,0859	0,0641	0,0538	0,1770	0,3924
Coinvolgimento delle DIP (%) Settimana 24										
IXE Q4S ADA Q2S	10,7 15,2	11,3* 20,0	15,8* 25.5	19,8 27,3	17,5 24,8	15,8 22,4	20,9 28,5	21,5* 30,9	11,9 17,0	10,7* 18,8
valore p*	0,2590	**0,0357**	**0,0319**	0,1249	0,1115	0,1307	0,1312	**0,0495**	0,2168	**0,0459**
Settimana 52 IXE Q4S ADA Q2S	9,0 13,1	10,2 15,2	16,9 22,8	16,9 20,0	11,4 15,2	11,4 13,1	13,9 21,4	15,7 24,1	13,3 13,1	10,8 10,3
valore p*	0,2779	0,2301	0,2008	0,5571	0,4014	0,7295	0,0987	0,0643	1,0000	1,0000

I dati sono presentati come proporzione (%) di pazienti. Abbreviazioni: ADA: adalimumab; IXE: ixekizumab. Nota: valori inferiori sono associati a esiti migliori

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO CON IXEKIZUMAB IN PAZIENTI ADULTI CON PSORIASI, ARTRITE PSORIASICA O SPONDILOARTRITE ASSIALE: ANALISI POST-HOC DEI DATI DEL PROGRAMMA DI FINE STUDIO RELATIVA A EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI

PO:01:11

Lebwohl M. [1], Deodhar A. [2], Schwartzman S. [3], Salvarani C. [4], Feely M. [5], Zhu D. [5], Rahman P. [6], Papp K.A. [7], Merola J. [8], Gottlieb A.B. [9], Blauvelt A. [10], Mezzetti M. [11]

[1]Mount Sinai Hospital, NY, USA; [2]Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; [3]72nd Street Medical Associates, Scarsdale, NY, USA, [4]SOC Reumatologia, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [6]Memorial University of Newfoundland, St. Johns, NL, Canada; [7]Probity Medical Research, Waterloo, ON, Canada; [8]Brigham and Womens Hospital, Boston, MA, USA; [9]Department of Dermatology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA; [10]Oregon Medical Research Center, OR, USA; [11]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino (FI)

Scopo del lavoro. L'obiettivo di questo studio consiste nel descrivere gli esiti di sicurezza a lungo termine del programma di fine studio nell'ambito degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), in pazienti adulti affetti da psoriasi (PsO), artrite psoriasica (PsA) e spondiloartrite assiale (axSpA) che hanno ricevuto ≥1 o più dosi di ixekizumab (IXE) nell'arco di 5 anni (PsO) o 3 anni (PsA, axSpA).

Materiali e metodi. L'incidenza di MACE è stata valutata in 25 studi clinici randomizzati (17 PsO, 4 PsA, 4 axSpA) che hanno esaminato la sicurezza a lungo termine di IXE. I tassi di MACE sono stati analizzati per studi aggregati in base agli anni di terapia, fino a marzo 2022. Sono riportati i tassi di incidenza (IR) corretti per esposizione, per 100 anni-paziente, a intervalli di anni consecutivi.

Risultati. L'incidenza di MACE è stata bassa tra i pazienti con PsO (IR=0,5), PsA (IR=0,5) e axSpA (IR=0,3). Nella coorte PsO, dei 103 casi di MACE segnalati 20 sono risultati fatali (19,4%), 57 sono guariti (55,3%) e 17 sono guariti con sequele (16,5%). Dei 12 casi di MACE segnalati nella coorte PsA, 2 sono risultati fatali (16,7%), 9 sono guariti (75,0%) e 1 è guarito con sequele (8,3%). Tutti e 6 i casi di MACE segnalati nella coorte axSpA sono guariti (100,0%).

Nei periodi di trattamento, gli IR sono stati bassi e stabili. I tipi più comuni di MACE rilevati nelle coorti PsO, PsA e axSpA sono stati: infarto miocardico non fatale (PsO: IR=0,3; PsA: IR=0,3; axSpA: IR=0,3), ictus non fatale (PsO: IR=0,1; PsA: IR=0,2) e morte vascolare (PsO: IR=0,1; PsA: IR=0,1). Tutti i casi di MACE sono stati confermati mediante validazione.

Conclusione. L'incidenza di MACE nei periodi di trattamento con IXE esaminati è stata bassa e stabile.

OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ SONO UNA COMORBIDITÀ TRASCURATA NELLA GESTIONE DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE? DATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO CROSS-SECTIONAL

PO:01:12

Crotti C. [1], Orsini F. [2-3], Di Taranto R. [2,3], Ferrito M. [2,3], Amati A. [2,3], Biggioggero M. [3], Desiati F. [3], Casari S. [3], Varenna M. [1], Favalli E.G. [2,3], Caporali R.F. [2-3]

[1]U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST G. Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze cliniche e di comunità, Università degli Studi di Milano; [3]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. La prevalenza dell'osteoporosi (OP) e di fratture da fragilità (Fx) nelle spondiloartriti assiali (ax-SpA) è spesso trascurata. La densitometria ossea (DXA) è il gold standard per la diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di frattura. Obiettivo dello studio è valutare i predittori di OP e la prevalenza di Fx in pazienti con ax-SpA.

Materiali e metodi. Sono stati estratti trasversalmente da un registro monocentrico dati di pazienti con ax-SpA [Spondilite anchilosante (SA), artrite psoriasica (ax-PsA), SpA non radiografica (nr-axSPA), SpA associata a IBD] alla ultima valutazione tra 8/2022 e 3/2023. I confronti sono stati eseguiti con T test e chi-quadro; i predittori di screening per OP mediante tecnica DXA sono stati valutati mediante regressione logistica.

Risultati. Sono stati inclusi 385 pazienti (35,6% donne; età media±SD 48,5±12,7 anni; 42,9% AS, 33% nr-axSpA, 20,5% ax-PsA, 3,6% IBD-SpA; 43,9% HLAB27 positivo). Il 10% della popolazione aveva riscontrato Fx (n=38):16 Fx vertebrali, 2 Fx femorali e 24 Fx non vertebrali/non femorali. La presenza di precedenti Fx era significativamente associata a: menopausa (39% vs 12,4%, p <0,001), età avanzata (56,6±10,11 vs 47,6±12,65, p <0. 001), VES elevata (mediana 13 mm/h (IQR 7-24) vs 9 (5-19), p=0,04), ASDAS-CRP elevata (mediana 1,28 (1-2,6) vs 1,05 (0,6-1,7), p=0,03) e precedente diagnosi di OP (50% vs 3,1%, p <0,001).

La DXA è stata eseguita solo nell'11,7% della popolazione, principalmente donne (64,5%vs31,8%, p<0,001), in postmenopausa (57,8% vs 9,4%, p<0,001), nei pazienti più anziani (58,6±12,5 vs 47,2±8,9, p <0,001), nei pazienti con precedente diagnosi di distiroidismo (11,1%vs4,7%, p=0,03). OP (53,4% vs 1,8%, p <0,001) e nei pazienti con precedente Fx (46,7% vs 5%, p <0,001), Fx sia vertebrali (26,7% vs 1,2%, p<0,001) che non vertebrali/non femorali (24,5% vs 3,9%, p<0,001). La DXA è stata significativamente effettuata con maggiore frequenza nei pazienti supplementati con vitamina D (86,7% vs 29,4%, p <0,001), calcio (53,4% vs 4,1%, p <0,001) e in terapia con bifosfonati (26,7%vs1,8%, p <0,001) o con farmaci osteofragilizzanti (44,4%v s 21,3, p=0,001). La DXA è stata significativamente meno effettuata nei fumatori (1,5% vs 24,7%, p=0,04) e nelle ax-PsA (8,9% vs 22%, p=0,04). Le variabili associate allo screening per OP mediante DXA sono state la menopausa [OR 17,8, 95% CI 2,3-135, p=0,005] e i farmaci osteofragilizzanti (OR 3,2, 95% CI 1,12-9,16, p=0,030).

Un'elevata attività di malattia espressa tramite ASDASCRP (OR 1,9, 95% CI 1,2-3,2, p=0,012) era predittrice di Fx.

Conclusioni. I nostri dati confermano che l'OP è una comorbidità sottostimata nei pazienti con axSpA, in particolare nei maschi e nei pazienti più giovani. Le Fx da fragilità sono correlate ad una malattia attiva, confermando la correlazione tra infiammazione e perdita ossea. Non tutti i fattori di rischio per OP sono gestiti puntualmente, come l'abitudine tabagica. È opportuno valutare meglio l'OP come comorbidità dell'axSpA per individuare precocemente i pazienti ad alto rischio di Fx da fragilità e trattarli adeguatamente.

CONFRONTO TRA STRATEGIE DI TERAPIA AVANZATA DI 2° E 3° LINEA NELLA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI PRELIMINARI DALLO STUDIO OSSERVAZIONE RETROSPETTIVO BIRRA

PO:01:13

Ariani A. [1], Lumetti F. [2], Paroli M. [3], Mansueto N. [4], Nucera V. [5], Sandri G. [6], Caccavale R. [3], Andracco R. [4], Ferrero G. [7], Ianniello A. [5], Di Donato E. [1], Adorni G. [1], Santilli D. [1], Lucchini G. [1], Salvarani C. [6], Giuggioli D. [6], Becciolini A. [1]

[1]Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, [2]Azienda USL di Modena; [3]Università La Sapienza di Roma, Polo Pontino, Latina, [4]Ospedale di Imperia; [5]Azienda Sanitaria Locale di Novara; [6]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [7]Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni è aumentato il numero di numerosi farmaci per il trattamento avanzato della artrite psoriasica (AP). In caso di fallimento delle prime linee di terapia avanzata, la disponibilità di meccanismi d'azione (MoA) diversi pone il reumatologo davanti la scelta di una strategia sequenziale o di cambio.

Lo scopo di questo lavoro è verificare se gli inibitori del TNF (TNFi), in seconda o terza linea, siano la scelta clinicamente più vantaggiosa rispetto altri farmaci con MoA differente.

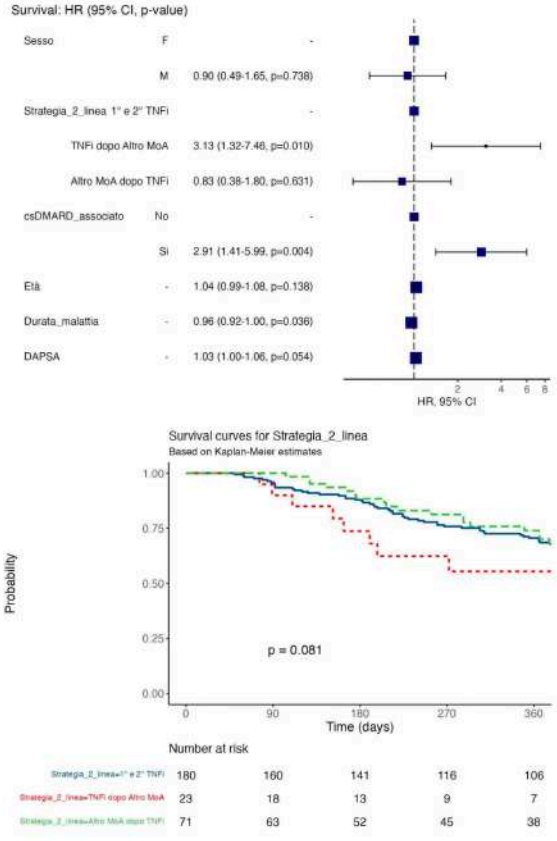
Materiali e metodi. Per questo studio multicentrico osservazionale retrospettivo, sono stati arruolati pazienti affetti da AP (secondo criteri CASPAR) e che avessero ricevuto almeno due linee di terapia avanzata. Per ognuno sono stati registrati: dati anamnestici (età, sesso) ed inerenti alla malattia (durata, DAPSA, terapie avanzate effettuate, csDMARD in associazione), durata del trattamento ed eventuale causa di sospensione. I pazienti che avevano ricevuto almeno due linee di terapia avanzata sono stati divisi in tre gruppi a secondo della strategia utilizzata:

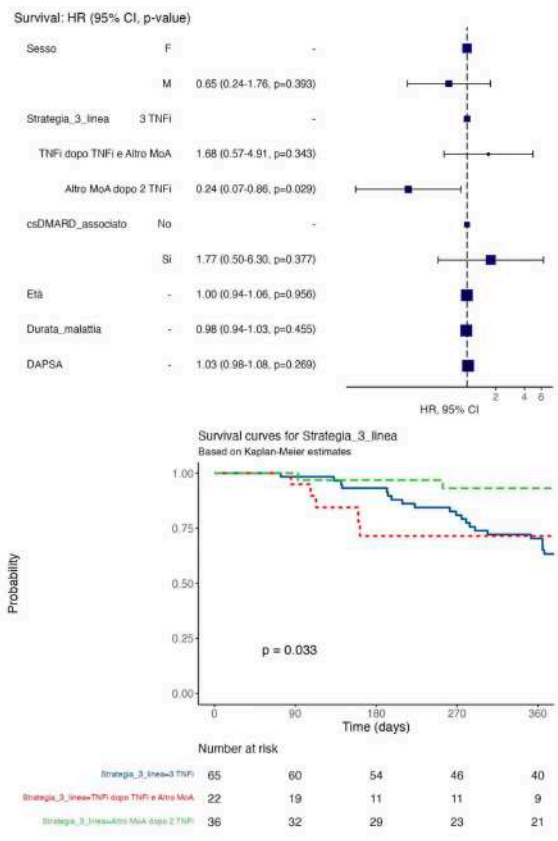
a) sequenziale (da TNFi a TNFi);
b) cambio da TNFi ad altro MoA;
c) cambio da altro MoA a TNFi.

I pazienti con tre o più linee di trattamento sono stati anche'essi suddivisi sulla base della strategia:

a) sequenziale (3 TNFi);
b) cambio post-sequenziale (due TNFi consecutivi e poi altro MoA);
c) cambio ad ogni linea (da TNFi a altro MoA e poi TNFi).

L'efficacia clinica è stata valutata tramite tasso di mantenimento della terapia e rappresentata con curve di Kaplan-Meier. I fattori che hanno influenzato la persistenza sono stati individuati con analisi di Cox.





Risultati. Sono stati arruolati 274 soggetti (M:F 132:142; età 57,5 anni IQR 49-64) di cui 123 (M:F 60:63; età 59 anni IQR 50-65) hanno ricevuto anche una terza linea di terapia avanzata. La strategia di 2° linea meno efficace è risultata quella del cambio da altro MoA a TNFi (HR 3,1 IC95% 1,3-7,5; p=0,01). La strategia di terza linea più efficace osservata è stata il cambio post-sequenziale (altro MoA dopo 2 TNFi consecutivi) (HR 0.24 IC95% 0,1-0,9; p=0,03). Mentre in terza linea nessuno degli altri fattori considerati influenza la persistenza, in seconda linea la terapia di associazione con csDMARD appare un fattore favorente (HR 2.9 IC95% 1,4-6,0; p=0,004) (Fig. 1).
Conclusioni. In generale le strategie sequenziali con TNFi e quelle di cambio TNFi - altro MoA appaiono parimenti vantaggiose in seconda linea mentre in terza la strategia di cambio post sequenziale TNFi è la migliore. Le osservazioni effettuate suggeriscono che in AP, la strategia di terapia avanzata non siano tutte parimenti efficaci e che si debba tenere in considerazione anche la linea in cui si applicano.

A NEW MULTIDIMENSIONAL COMPOSITE TOOL FOR THE QUICK ASSESSMENT OF THE OVERALL HEALTH STATUS IN PSORIATIC ARTHRITIS DEVELOPMENT AND DESCRIPTION OF THE PSORIATIC ARTHRITIS 5-THERMOMETER SCALES (PsA-5Ts)

PO:01:14

Salaffi F. [1], Farah S. [1], Risa A.M. [1], Carotti M. [2], Di Carlo M. [1]
[1]*Rheumatology Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi;*
[2]*Dipartimento di Scienze Radiologiche S.O.D. Radiologia Pediatrica e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria, O, Ancona*

Aim. The goal of this research was to develop the Psoriatic Arthritis 5-Thermometer scales (PsA-5Ts), a new patient-reported outcome (PRO) to measure the overall health status in PsA patients. In the development of the self-administered instrument for assessing overall health status, the content pool generation and item reduction/validation analysis are important initial steps. The most critical phase is item generation, as the final instrument can only include items identified in this stage, making accuracy crucial.
Methods. To create the preliminary questionnaire, a Delphi approach was employed to select questions. A literature review was done to select relevant items related to PsA disease assessment, followed by item creation. The expertise of rheumatologists was utilized in the item generation process. Existing patient-centered measurements were used to define preliminary domains, resulting in the identification of 17 domains. To reduce the number of items, it was necessary to prioritize 5-6 domains that were significant to patients and reflected PsA disease activity. These items were evaluated by 22 rheumatologists who were not involved in item generation. The experts ranked the relevance of each domain in determining the severity of PsA disease activity using a Likert scale from 0 to 3, where 0 indicated unimportance and 3 indicated high significance. Average relevance scores were calculated for each domain, and a mean score of at least 2.0 was required for a domain to be considered for inclusion in the questionnaire. The frequency at which each domain was rated by more than 70% of the experts being retained. The frequency importance product (FIP = frequency x mean relevance score) was then calculated for each domain. All data were entered into a Microsoft Access database designed for cross-sectional multicenter management.
Results. Table 1 lists the top five domains based on FIP as a result, the final PsA-5Ts questionnaire included five items:

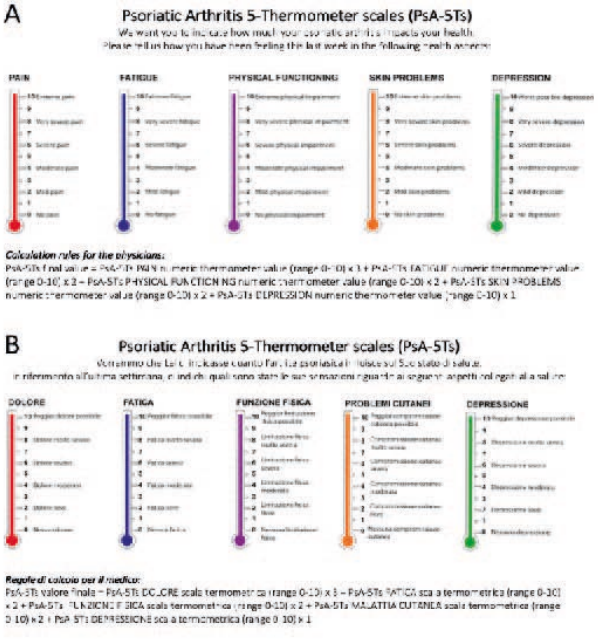


Table 1. Seventeen comains of health identified as important by 22 rheumatologists and their content validity index (CVI), mean importance and frequency importance product (FIP)

Domain number (ordered according to FIP)	Domain and short defining statement	% of rheumatologists considering this comain a priority (Content validity index (CVI)	Mean importance	FIP
1	Pain (pain in joints, spine and skin)*	98%	2.93	287.14
2	Fatigue (being physically tired, but also mental fatigue, lack of energy)*	90%	2.16	194.40
3	Functional capacity (capacity to perform daily physical activities, loss of independence)*	88%	2.19	193.60
4	Skin problems (including itching)*	87%	2.20	191.40
5	Depressive mood (feeling sad or depressed)*	71%	2.01	142,71
6	Patient global assessment (PtGA) of disease activity (patient's overall experience of their disease)	68%	1.87	127.15
7	Ability to work/leisure (ability to work and/or co leisure activities)	63%	1,83	115.29
8	Sleep disturbance (sleep quality, sleep interruptions)	61%	1.82	111.02
9	Feeling of discomfort (discomfort and annoyance with everyday tasks)	56%	1.60	89.60
10	Anxiety, fear and uncertainty (eg, about the future, treatments, fear of loneliness)	55%	1.61	88.55
11	Embarrassment and/or shame due to appearance (feeling embarrassed/ashamed due to appearance)	52%	1.65	85.80
12	Social participation (participating fully in social activities)	49%	1.69	82.81
13	Relationship with family (relationship with family and/or people very close to you)	47%	1.60	75.20
14	Concentration difficulties (difficulty concentrating and memorising)	45%	1.58	71.10
15	Sexual life (sexual difficulties or dissatisfaction)	40%	1.80	72.00
16	Coping (adjustment to the disease, managing, being in charge, making do with the disease)	37%	1.61	63.27
17	Financial impact (experiencing financial loss due to treatment: cost, work loss, early retirement, cost of assistive devices, etc)	35%	1.70	59.50

Abbreviation and legend: FIP – frequency importance product, * – retained items.

pain, fatigue, physical function, skin problems, and depression. These factors were weighted using a calculation formula similar to the approach used for PsAID-12 questionnaire (18), to generate a 0-100 possible score: 5T-PROs = (5T-PROs1 - pain numeric thermometer value (range 0-10) x 3) + (5T-PROs2 - fatigue numeric thermometer value (range 0-10) x 2) + (5T-PROs3 - physical function numeric thermometer value (range 0-10) x 2) + (5T-PROs4 - skin problems numeric thermometer value (range 0-10) x 2) + (5T-PROs5 - depression numeric thermometer value (range 0-10) x 1) (Figure 1A and B).

Conclusion. The questionnaire's brevity, ease of interpretation, and non-stigmatizing format are advantages of this instrument. It addresses critical aspects of PsA that are overlooked as primary endpoints in research and clinical practice. It facilitates communication between patients and healthcare providers on a broader range of issues, as well as the identification of relevant services and resources.

FETUINA-A: UN BIOMARKER PRECOCE DI DANNO STRUTTURALE NELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI. RISULTATI DI UNA ANALISI AD INTERIM DELLO STUDIO SPACE

PO:01:15

Favero M. [1,2], Ometto F. [3], Belluzzi E. [1,4,5], Cozzi G. [2], Scagnellato L. [2], Oliviero F. [2], Ruggieri P. [4], Doria A. [2], Lorenzin M. [2], Ramonda R. [2]

[1]Medicina Interna I, Ospedale Ca' Foncello, Treviso; [2]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina - Dimed, Università di Padova; [3]Azienda Ulss 6 Euganea, Padova; [4]Laboratorio Pat. Mscscheletrica, Dipartimento Di Chirurgia, Oncologia e Gatroenterologia (Discog), Università di Padova; [5]Ortopedia e Oncologia Ortopedica, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gatroenterologia (Discog), Università di Padova

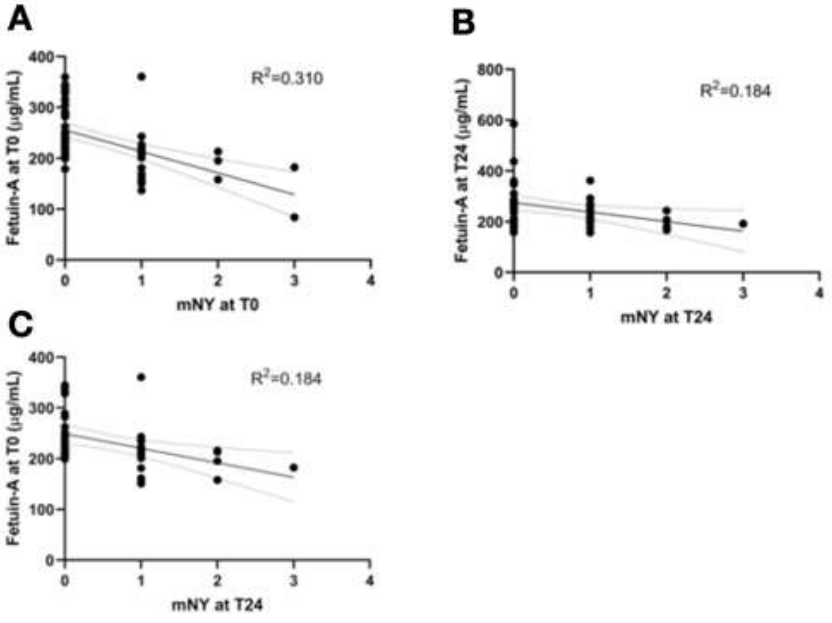
La fetuina-A è una glicoproteina epatica coinvolta in vari processi biologici tra cui la regolazione del metabolismo fosfocalcico e dell'omeostasi ossea. Gli studi ad ora disponibili hanno rivelato che i suoi livelli si associano variabilmente al coinvolgimento assiale nelle spondiloartriti (SpA).

Scopo dello studio. Valutare l'associazione tra I livelli di fetuina-A e la presenza di sacroileite radiografica e sindesmofiti in pazienti con SpA assiale (axSpA) e di identificare possibili predittori di danno radiografico nelle articolazioni sacroiliache a 24 mesi.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di axSpA nella coorte italiana dello studio Spondylo Arthritis-Caught-Early (SPACE). Sono stati inclusi: valutazione clinica, indagini di laboratorio, tra cui la fetuina-A, le radiografie e la risonanza magnetica delle articolazioni sacroiliache e della colonna e al T0 (diagnosi) e a 24 mesi sono stati. Il danno radiografico delle articolazioni sacroiliache è stato classificato secondo i modified New York criteria (mNY).

Risultati. Sono stati inclusi 55 pazienti (41.2% maschi, durata media del dolore lombare cronico di 13.2±6 mesi). I livelli di fetuina-A erano significativamente inferiori nei pazienti con sacroileite radiografica rispetto a quelli senza al T0 (205.7±59.7 vs 249.7±50.4 µg/mL, rispettivamente, p <0.001) e al T24 (222.3±51.5 vs 272.3±91.6 µg/mL, p=0.03). Al T0, i livelli di fetuina-A erano significativamente più elevati nei non fumatori, nei pazienti con entesite achillea e nei pazienti con una storia famigliare di axSpA; i livelli a T24 erano maggiori nelle donne, e nei pazienti con VES e PCR maggiori e con sacroileite al T0. I livelli di fetuina-A al T0 erano inoltre negativamente e indipendentemente associati con la probabilità di una sacroileite radiografica (OR=0.9 per aumenti di 10 unità (95%CI 0.8, 0.999), p=0.048); ma non con la presenza di sindesmofiti. Dopo aggiustamento per fattori confondenti, i livelli di fetuina-A al T0 e T24 risultavano indipendentemente associati con il grado di mNY al T0 (beta -0.5, p <0.001) e al T24 (beta -0.3, p <0.001). Tuttavia, la fetuina-A al T0 non ha raggiunto la significatività statistica nel predire il grado mNY a T24 (beta -0.9, p <0.001). In figura, scatterplots: Associazione dei livelli di fetuina-A al T0 con mNY al T0 (A); associazione dei livelli di fetuina-A al T24 con mNY al T24 (B); associazione dei livelli di fetuina-A al T20 con mNY al T24 (C).

Conclusioni. I livelli di fetuina-A sierica erano negativamente associate col danno radiografico delle articolazioni sacroiliache ma non della colonna in axSpA precoce e dopo 2 anni di follow-up. Questi risultati suggeriscono che la fetuina-A possa essere un biomarker per danno strutturale nelle axSpA con livelli sierici ridotti nei pazienti a rischio di malattia più severa e con danno strutturale precoce.



IMPACT OF RISANKIZUMAB ON ENTHESITIS AND ASSOCIATED PAIN: POOLED RESULTS FROM THE PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND KEEPsAKE 1 AND 2 TRIALS

PO:01:16

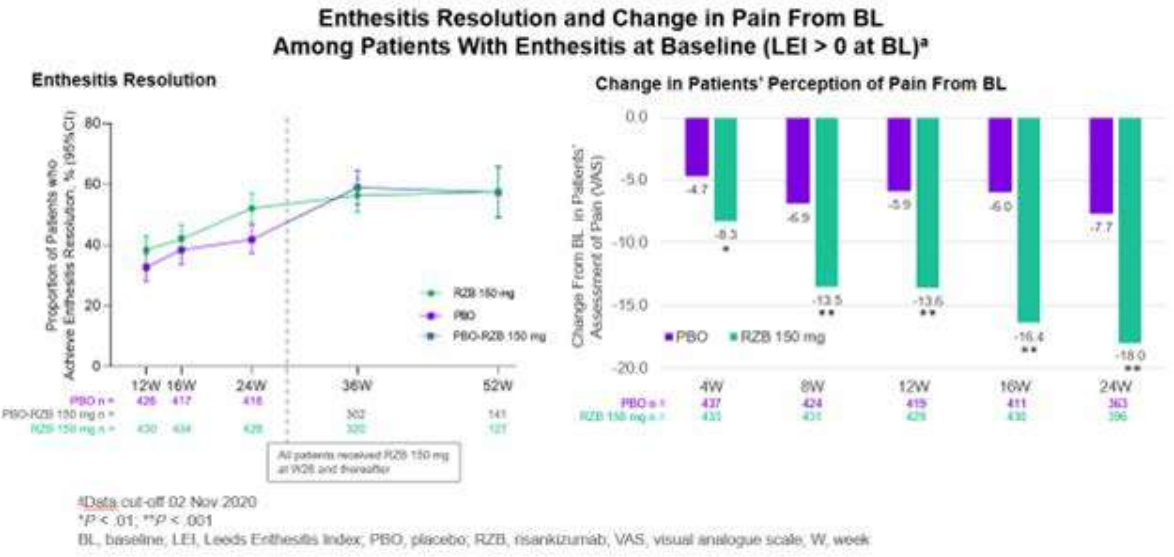
Magrey M. [1], Jain M. [2], Ranza R. [3], Stigler J. [4], McDearmon-Blondell E. [4], Yue C. [4], Padilla B. [4], Kaufmann C. [4], Novelli L. [5], McGonagle D. [6,7]

[1]Rheumatology Division, University Hospitals, Cleveland, USA; [2]Great Lakes Clinical Trials, Chicago, USA; [3]Rheumatology Unit, Hospital das Clínicas, Federal University of Uberlândia, Brazil; [4]AbbVie Inc, Chicago, USA: [5]Abbvie srl, Rome; [6]Division of Rheumatology, University of Washington, Seattle, USA; [7]Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, University of Leeds, United Kingdom

Objectives. IL-23 is a key cytokine in enthesitis, Risankizumab (RZB), a monoclonal antibody that inhibits IL-23 by binding to its p19 subunit, was studied in a phase 3 adult PsA program (KEEPsAKE clinical trials). Pooled analyses from the program demonstrated efficacy of RZB on enthesitis and pain and increased proportion of patients whose enthesitis resolved compared with placebo (PBO) in those patients who had an inadequate response or intolerance to 1 or more csDMARDs (KEEPsAKE 1 and 2) and/or 2 or less bDMARDs (KEEPsAKE 2). To investigate whether patients without enthesitis at baseline ([LEI] =0 at BL) remained enthesitis-free through week (W) 52, patients with enthesitis at BL (LEI >0 at BL) had resolution of enthesitis through W52, and if greater pain relief was achieved with RZB 150 mg in patients with enthesitis at BL vs PBO up to W24.Methods: Patients received RZB 150 mg or PBO at weeks 0, 4, and 16 during a 24-week, double-blind treatment period; at W28 all patients received open label RZB 150 mg. the RZB 150 mg and PBO groups were pooled across the 2 studies. Pain reductions were assessed at each time point through W24 among patients with enthesitis at BL (LEI >0 at BL).

Results. Over 60% of patients in each treatment group had enthesitis at BL (RZB=444/707 [63%]; PBO=448/700 [64%]). 37% (263/707) and 36% (252/700) had no enthesitis (LEI=0) at BL among those randomized to RZB and PBO, respectively. Among enthesitis-free patients at BL (LEI=0 at BL), 84.7% on PBO and 90% on RZB remained free of enthesitis through W24; by W52, 93% of patients in both groups (RZB and PBO to RZB) remained enthesitis free. A numerically higher proportion of patients with enthesitis at BL (LEI >0 at BL) treated with RZB (52.1%) achieved an enthesitis-free state at W24 vs PBO (41.8%); similar proportions achieved an enthesitis-free state at W36 and W52. Among patients with enthesitis at BL, a significantly greater improvement in VAS pain scores was observed in patients treated with RZB 150 mg vs PBO, as early as W4 (P<.01) and increased through W24 (P 001).

Conclusions. Maintenance of an enthesitis-free state (LEI=0) was similar between the RZB 150 mg and PBO to RZB switch group, with approximately 93% of patients free of enthesitis at W52. For LEI >0 patients, the RZB 150-mg group had numerically more patients whose enthesitis resolved at W24, and similar proportions were observed at W52 after the open label switch. Patients with enthesitis at BL treated with RZB 150 mg had statistically greater improvements in pain compared with patients taking PBO starting at W4 through to W24.



INTERLEUKIN 24 IS INVOLVED IN SUBCLINICAL INTESTINAL INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

PO:01:17

Forte G. [1], Mauro D. [1], Salzillo A. [1], Liakouli V. [1], Gravina A. [1], Haroon N. [2], Selmi C.F. [3], Poddubnyy D. [4], Ciccia F. [1]
[1]University of Campania L. Vanvitelli, Naples; [2]Toronto Western Hospital, University of Toronto, Canada;
[3]Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano; [4]Campus Benjamin Franklin Charité, Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Background. Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory joint diseases characterized by subclinical intestinal inflammation. Despite advancements in understanding SpA's pathophysiological processes, identifying reliable biomarkers remains a significant challenge. Interleukin-24 (IL-24) has emerged as a potential candidate due to its association with inflammatory joint diseases such as Rheumatoid Arthritis (RA) and SpA. Elevated levels of IL-24 have been detected in the plasma and synovial fluid of patients with these conditions, suggesting its potential role in the pathogenesis of SpA.
Objective. This study aims to investigate the role of IL-24 in SpA by analyzing serum levels of IL-24 in SpA patients from multiple cohorts. We aim to correlate these levels with disease phenotype, treatment response, and radiographic progression. Additionally, we explored IL-24 expression in gastrointestinal tissue and its association with underlying mechanisms in SpA.
Methods. Serum IL-24 levels were measured using ELISA in SpA patients who met the ASAS criteria, along with healthy controls. Comprehensive demographic, clinical, laboratory, and clinimetric data were collected and analyzed in relation to IL-24 levels. Immunohistochemistry (IHC) experiments were performed on intestinal tissue samples from ileal biopsies of SpA patients. IHC and Immunofluorescence (IF) techniques were utilized on ileal tissue from animal models of SpA (SKG mice).
Results. Analysis of serum IL-24 levels showed an overall increase in levels in patients with SpA compared to healthy controls (mean 1.767 vs. mean 0.6335; p=0.001). Regarding demographic data, an increase in IL-24 levels was observed in patients with a family history of SpA (p=0.04), and a positive correlation with Body Mass Index (p=0.01; r: 0.26) was observed. Concerning clinical data, IL-24 levels were higher in patients with a positive personal history of psoriasis compared to that with no personal psoriasis history (mean 984.4 vs 531.2; p=0.04) and in those with positive psoriasis familiar history (mean 1391 vs mean 702; p=0.04). No correlation was observed with radiographic progression. The levels of IL-24 in patients after six months of treatment with TNFi showed a trend toward reduction (p=0.001). IHC data showed increased protein expression of IL-24 in intestinal mucosa in patients with SpA compared to healthy controls. SKG mice, an animal model of SpA, exhibited increased expression of IL-24 in goblet cells, which was associated with increased endoplasmic reticulum stress and mucin production identified by staining for MUC2.
Conclusions. Elevated circulating IL-24 is associated with cutaneous psoriasis, while intracellular expression in intestinal epithelial tissue of SpA patients is linked to endoplasmic reticulum stress and cell death. These findings suggest that IL-24 may serve as a potential biomarker and mediator of subclinical intestinal inflammation in spondyloarthritis.

APPLICATION OF A PREDICTION MODEL TO IDENTIFY PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS WITH A HIGHER DIFFICULTNESS-TO-TREAT – ANALYSIS FROM A SINGLE-CENTRE COHORT

PO:01:18

Ferrito M. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Manara M. [1,2], Crotti C. [3], Desiati F. [2], Casari S. [2], Cornalba M. [2], Biggioggero M. [2], Biganzoli G. [4], Luconi E. [4], Boracchi P. [4], Favalli E.G. [1,2], Caporali R.F. [1,2]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [2]Clinical Rheumatology Unit, Gaetano Pini Institute, Milan; [3]Bone Diseases Unit, Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan; [4]Medical Statistics Unit, Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan

Aim of the study. The clinical heterogeneity, the multiorgan involvement, and the comorbidities associated with psoriatic arthritis (PsA) are elements that contribute to the complexity of its management, despite the recent expansion in therapeutic options. The aim of our work is to identify the prevalence of difficult-to-treat (D2T) PsA patients from a monocentric cohort according to the definition proposed1 and to characterize further patients' features associated with an increased difficultness of treatment.

Materials and methods. 267 consecutive, adult PsA patients treated with b/tsDMARDs were enrolled in our study. We collected demographic, clinical and clinimetric data for each patient. According to the proposed definition1, we derived the prevalence of D2T PsA patients from our cohort. Then, we calculated the number of failed b/tsDMARDs normalized by the expected number of failed b/tsDMARDs considering the follow up time for each patient. Patients with a higher difficultness-to-treat were defined by a ratio of observed and expected failed drugs (OBS/EXP) >1. Using the OBS/EXP ratio as the response variable and clinical and demographic characteristics as independent variables, a generalized linear model with Poisson distribution was applied to explore potential features associated with difficultness-to-treat. Univariate analysis with Wald statistics followed by a multivariate analysis highlighted the difficultness-to-treat prediction model according to patients' features. To pursue the robustness of the selection of the covariates, a bagging procedure was applied. First, a backward variable selection based on the Akaike Information Criterion (AIC) was performed on a bootstrap of 1000 samples. Then, the regression coefficients' mean from each sample was calculated to perform a sufficiently robust prediction of the OBS/EXP ratio for each patient.

Results. Among the 267 enrolled patients, only 8 (2.9%) satisfied the proposed D2T PsA criteria 1. Following the application of the predictive model to 177 patients, 46 of them (26%) showed a higher difficultness-to-treat (OBS/EXP >1). In the univariate analysis, female sex (p=0.037), psoriasis pattern (p=0.05), presence of fibromyalgia (p=0.01), and steroid therapy (p <0.001) were associated with higher difficultness. The association between fibromyalgia, nail and pustular psoriasis, and steroid use was confirmed in the multivariate analysis (Figure 1).

Conclusions. As defined by a statistical predictive model, the proposed definition of D2T PsA patients1 seems to capture only a small proportion of the prevalent patients with a higher difficultness-to-treat. These data may provide a clue for possible criteria in the definition of D2T PsA.

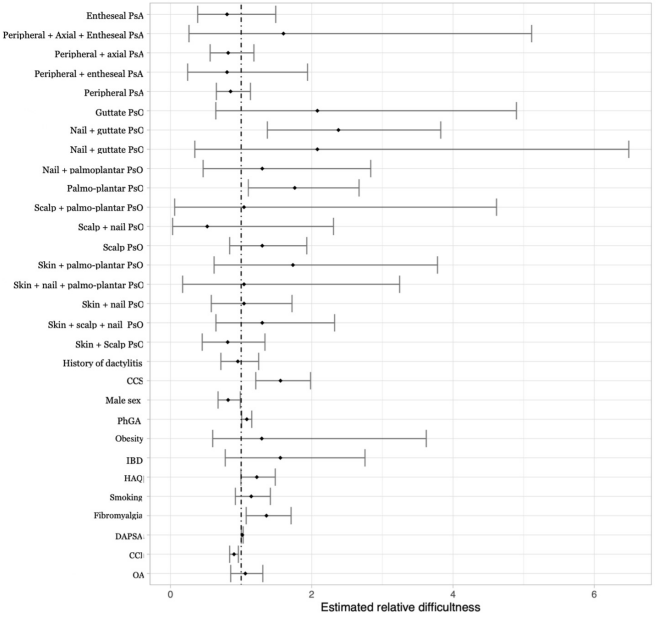


Figure 1: Un-adjusted estimates of the impact of the covariates on the difficultness of a subject to be treated.

PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis; CCS: corticosteroids; PhGA: physician global assessment; IBD: inflammatory bowel disease; CCI: Charlson's comorbidity index; OA: osteoarthritis

PO:02:19 - PO:02:38 SESSIONI POSTER

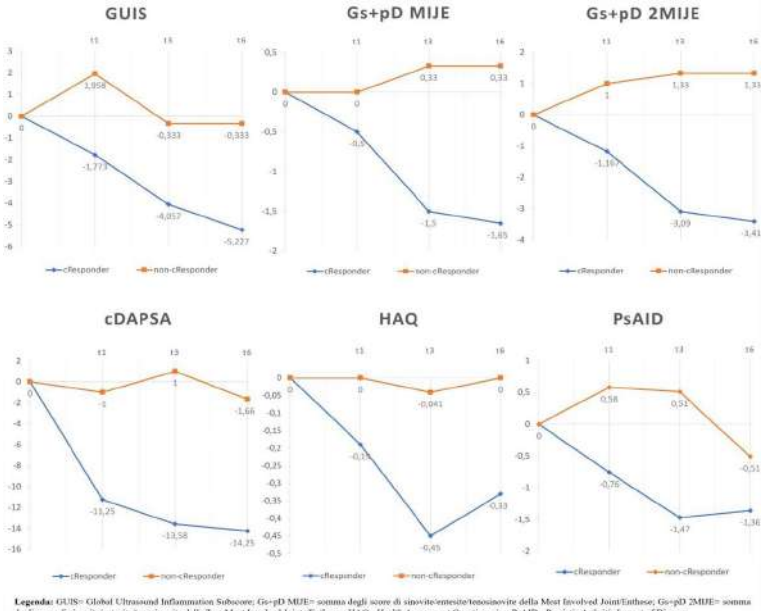
ARTRITE PSORIASICA
E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (II)

VALORE PROGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA MUSCOLOSCHELETRICA E DI POSSIBILI BIOMARCATORI NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON BDMARDS E TSDMARDS NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

PO:02:19

Cozzi G., Lorenzin M., Scagnellato L., Favero M., Giollo A., Doria A., Ramonda R.
Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Scopo del lavoro. L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche dell'artrite psoriasica (PsA) rende difficoltosa la validazione di predittori clinici, bioumorali e strumentali di risposta alle terapie. L'ecografia è uno strumento diagnostico validato che integra l'esame clinico dei pazienti con PsA. Lo scopo di questo studio è di identificare i predittori precoci ecografici e bioumorali di retention rate della terapia con farmaci antireumatici biologici/sintetici modificanti la malattia (bDMRDs/tsDMARDs).
Materiali e metodi. In questo studio osservazionale prospettico sono stati arruolati i pazienti affetti da PsA con coinvolgimento periferico, naïve o con inadeguata risposta a bDMARDs. Alla valutazione al tempo 0 dovevano presentare artrite e/o entesite clinicamente attiva per cui veniva data indicazione a terapia con bDMARD/tsDMARD. Le valutazioni cliniche ed ecografiche venivano effettuate al tempo 0 (t0) e successivamente ad 1 (t1), 3 (t3) e 6 (t6) mesi dall'avvio della terapia. Inoltre, al t0 e t6 venivano effettuati esami ematochimici comprensivi di indici di flogosi, MMP-3, fattore VII, adiponectina, IgA, C3 e C4, IL-1, IL-6, IL-23, IL-16, IL-17, TNF (ancora in corso l'analisi dei marcatori bioumorali). Venivano acquisite ecograficamente le articolazioni/entesi incluse nel PsASon-Score13 (Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis) e, se non già comprese nel sopracitato score, delle due articolazioni/entesi più interessate clinicamente 2MIJE (Two Most Involved Joints/Entheses). Gli outcome principali erano le variazioni degli score di sinovite/entesite/tenosinovite delle 2MIJE e del GUIS (Global Ultrasound Inflammation Subscore) derivante dal PsASon-13.
Risultati. Venivano arruolati 29 pazienti consecutivi (9 naive per bDMARDs). Di questi, 22 proseguivano la terapia a 6 mesi dopo valutazione del clinico (cResponder), 7 sospendevano la terapia entro i 6 mesi per failure primario alla valutazione clinica (non-cResponder). La media della variazione del GUIS al t1 e t3 mostrava una differenza significativa nei cResponder rispetto ai non-cResponder (t1-t0: -1,77 vs 1,96, p=0,0032; t3-t0: -4,06 vs -0,333; p=0,05) (Fig. 1). Anche la media delle variazioni dello score ecografico delle 2MIJE al t1 e t3 mostrava una differenza statisticamente significativa nei cResponder rispetto ai non-cResponder (t1-t0: -1,17 vs 1, p=0,0073; t3-t0: -3,09 vs 1,333; p=0,0001).
Conclusioni. Questo studio evidenzia come l'ecografia possa essere un predittore precoce di risposa alla terapia già dopo 1 e 3 mesi dall'avvio della stessa. Alla luce dell'impraticabilità di effettuare la valutazione delle numerose sedi articolari comprese nei principali score compositi di valutazione ecografica, i risultati del nostro studio suggeriscono come la valutazione strumentale delle sole sedi articolari clinicamente più coinvolte possa predire la retention rate della terapia a 6 mesi.



Legenda: GUIS= Global Ultrasound Inflammation Subscore; Gs+pD MIJE= somma degli score di sinovite/entesite/tenosinovite della Most Involved Joint/Enthese; Gs+pD 2MIJE= somma degli score di sinovite/entesite/tenosinovite delle Two Most Involved Joints/Entheses; HAQ= Health Assessment Questionnaire; PsAID= Psoriatic Arthritis Impact of Disease

Figura 1 - Media della variazione degli indici clinimetrici ed ecografici al baseline, t1, t3 e t6.

CARATTERIZZAZIONE DELLA NEW ONSET CLINICAL PSORIATIC ARTHRITIS: DATI RELATIVI ALLO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO ITALIANO RAPSODI

PO:02:20

Cabas N. [1], Giovannini I. [1], Tinazzi I. [2], Silvagni E. [3], Sciré C.A. [4], Guella S. [1], Cacioppo S. [1], De Vita S. [1], Quartuccio L. [1], Zabotti A. [1]

[1]*Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università di Udine;*
[2]*Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Ospedale Santo Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella;*
[3]*Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna c/o Università di Ferrara;*
[4]*Unità di Reumatologia, Università di Milano-Bicocca e Ospedale S. Gerardo, Milano*

Introduzione. Fino ad un terzo dei pazienti con psoriasi (PsO) può sviluppare nel tempo un'artrite psoriasica (PsA) (Figura 1). Identificare i fattori predittivi di PsA in PsO, può favorire l'intercetto della PsA nei pazienti con PsO e una diagnosi precoce. L'identificazione delle caratteristiche cliniche delle PsA all'esordio è limitata.

Scopo del lavoro. Caratterizzazione delle new onset clinical PsA utilizzando i dati dello studio di coorte prospettico (RAPSODI) (1).

Materiali e metodi. Inclusi 226 pazienti con PsO provenienti da 3 centri italiani (Udine, Verona-Negrar e Ferrara), seguiti presso gli ambulatori di dermatologia e condivisi di dermatologia-reumatologia, arruolati da gennaio 2017 a dicembre 2022 nello studio RAPSODI.

I pazienti venivano rivalutati dal reumatologo ogni 6 mesi o prima se vi era la comparsa di sintomi articolari (es. comparsa o peggioramento di artralgie, della rigidità al mattino o comparsa di tumefazioni articolari). La diagnosi di PsA è stata clinica e al soddisfacimento dei criteri CASPAR (2).

Risultati. Il follow-up medio dei pazienti con PsO arruolati nello studio RAPSODI è stato di 35.9 (+16.9) mesi. 20/226 (8.8%) pazienti hanno avuto una diagnosi di PsA dopo un tempo medio di follow up di 9.2 (+8.5) mesi. Le caratteristiche cliniche alla diagnosi di PsA sono riportate in tabella I. Il numero medio di articolazioni coinvolte è stato di 1.5 (+1.0) per le articolazioni tumefatte e di 4.5 (+5.0) per le dolorabili. Il valore medio di Leeds Enthesitis Index (LEI) era di 1/6 (+1.2) (Tabella I). Il fenotipo di malattia dominante è stato l'artrite periferica in 17/20 (85%). Il pattern oligo-articolare è stato il più frequente 11/17 (64.7%) casi, mentre nei restanti 6/17 (35.3%) casi si è riscontrato un pattern poli-articolare (Figura 2). 3/20 (15%) dei pazienti avevano invece un pattern esclusivamente entesico all'esordio. Nessun paziente aveva un interessamento prevalentemente assiale ma 2/20 (10%) avevano una RM positiva per sacroileite. In nessun paziente la dattilite è stata segno d'esordio di malattia. 7/20 (35%) avevano evidenza radiografica di osteoproliferazione juxta-articolare.

All'esordio di PsA, la maggior parte dei pazienti aveva almeno una tumefazione articolare 17/20 (85%). La rigidità mattutina era in media di 36.3 (+ 21.8) minuti con un VAS dolore medio di 5.7/10 (+1.9).

Conclusioni. L'artrite periferica ad interessamento oligo-articolare è stato il pattern dominante d'esordio più comune nei pazienti seguiti nello studio prospettico di transizione da PsO a PsA. Meno frequente il pattern entesitico all'esordio, anche se oltre la metà dei pazienti aveva dolorabilità in sede entesica. La tumefazione clinica periferica è stato il segno clinico d'esordio in oltre l'80% dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Zabotti A, et al. RMD Open. 2019 Oct
2. Taylor W, et al. Arthritis Rheum. 2006 Aug.

New onset PsA, n = 20	
Age, *years, mean (±SD)*	53.0 (±13.2)
Gender, *Male, n/N (%)*	12/20 (60%)
BMI, *mean ±SD)*	25.0 ±0
Systemic treatment before PsA diagnosis *(yes=1), n/N (%)*	0/20
Swollen Joint Count (66), *mean (±SD)*	1.5 (±1)
Tender Joint Count (68), *mean (±SD)*	4.5 (±5)
Dactylitis at the onset, *n/N (%)*	0/20
LEI, *mean (±SD)*	1 (±1.2)
CRP (mg/dL), *mean (±SD)*	0.37 (±0.5)
RF, *n (%)*	1/20 (5%)
ACPA, *n*	0/20
Sacroileitis at X-ray or MRI, *n (%)*	2/20 (10%)
Juxta-articular new bone formation at X-Ray, *n (%)*	7/20 (35%)

Table 1. *Baseline features of new onset PsA. Legend: ACPA: anti-citrullinated peptide antibody; BMI: Bo Mass Index; CRP: C-reactive protein; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; LEI: Leeds Enthesiti Index; MRI: magnetic resonance imaging; RF: Rheumatoid Factor; SD: standard deviation.*



Figure 1. The transition from PsO to PsA. Zabotti A. et al. Annals of the Rheumatic Disease May 2023, accepted.

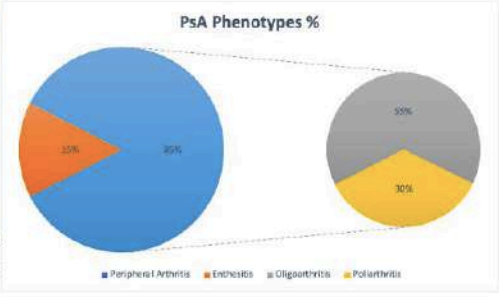


Figure 2. *Clinical phenotypes of new onset clinical PsA.*

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE CON UPADACITINIB ED USTEKINUMAB NEL TRATTAMENTO DI UNA SPONDILOARTRITE ASSOCIATA A MORBO DI CROHN

PO:02:21

Bianchi E., Cantarini L., Frediani B., Gentileschi S.
AOUS Le Scotte, Siena

Scopo dello studio. Nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata nel trattamento delle spondiloartriti, l'impiego concomitante di diversi b/tsDMARDs è un tema di particolare interesse, soprattutto per ciò che concerne l'ambito della sicurezza. Lo scopo del nostro lavoro è quello di descrivere la storia clinica di un paziente affetto da spondiloartrite sieronegativa e morbo di Crohn, trattato con una associazione di inibitore di p40 (ustekinumab) e inibitore delle Janus Kinasi (upadacitinib).
Materiali e metodi. Raccolta retrospettiva dei dati clinici, demografici e terapeutici di un paziente affetto da spondiloartrite sieronegativa e morbo di Crohn, trattato con una combinazione di upadacitinib e ustekinumab.
Risultati - Caso clinico. Nel febbraio del 2019, una donna di 30 anni, affetta da diabete mellito di tipo 2 e morbo di Crohn, in trattamento con adalimumab 40 mg/2w, veniva ricoverata presso il nostro reparto per severa lombalgia infiammatoria. Durante il ricovero veniva posta diagnosi di spondiloartrite per presenza di severa sacroileite bilaterale (RM). La paziente presentava negatività per l'HLA B27, velocità di eritrosedimentazione (VES) 73 mm/h e Proteina C reattiva (PCR) 5.00 mg/dl ed alta attività di malattia (ASDAS:5,6 e BASDAI:8). Era quindi sospeso adalimumab ed introdotto golimumab 50 mg/4w. Nei sei mesi successivi non veniva rilevato nessun beneficio né sul piano clinico (ASDAS:5,3 e BASDAI:7,6) né su quello bioumorale (VES:106 mm/h, PCR:3,76 mg/dl), nonostante l'aggiunta alla terapia di sulfasalazina 2 g/die. Si sospendeva golimumab, passando ad infliximab 5 mg/kg ogni 8 settimane. Circa 6 mesi dall'inizio della terapia infusionale con infliximab si verificava una nuova riacutizzazione di malattia intestinale con necessità di ricovero, durante il quale veniva sospeso infliximab ed introdotta terapia con ustekinumab 90 mg/12w previa induzione. Tale cambiamento terapeutico permetteva la remissione della malattia di Crohn, ma non apportava nessun beneficio sulla lombalgia né sul quado bioumorale (VES: 37 mm/h; PCR: 3.2 mm/h; ASDAS 4,4; BASDAI 6,6). Alla luce dell'anamnesi farmacologica e della mancanza di alternative terapeutiche, si decideva, in accordo con lo specialista gastroenterologo di trattare la paziente con upadacitinib 15 mg/die ed ustekinumab, riducendo il dosaggio di quest'ultimo a 45 mg/12w.
Ad oggi, dopo 6 mesi di trattamento combinato, gli indici di flogosi della paziente sono in diminuzione (PCR: 1.5 mg/dl) in un quadro di ridotta attività di malattia (ASDAS:2,7 e BASDAI:2) ed in assenza di eventi avversi (incluse eventuali alterazioni dell'emocromo o degli indici di funzionalità d'organo).
Conclusioni. La scarsa letteratura attualmente disponibile non riporta alcun incremento di eventi avversi, specialmente di tipo infettivo, in caso di associazione di trattamenti con più b/tsDMARDs. Per quanto concerne il nostro caso, ad oggi, nonostante la terapia di associazione non si sono verificati eventi avversi. Sono necessari, ulteriori studi, inclusi trials randomizzati-controllati, per meglio valutare la sicurezza e l'efficacia di tali terapie di combinazione.

RUOLO DELLA COLLABORAZIONE SISTEMATICA TRA DERMATOLOGO E REUMATOLOGO NELL'IDENTIFICAZIONE DI FORME NON DIAGNOSTICATE DI ARTRITE PSORIASICA IN UNA CORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI CUTANEA

PO:02:22

Sichi L. [1], Floris A. [1], Mugheddu C. [2], Dessì M. [1], Pau A. [1], Anedda J. [2], Li Volsi L. [1], Sorgia J. [1], Lari S.A. [1], Paladino M.T. [1], Congia M. [1], Chessa E. [1], Angioni M.M. [1], Ferreli C. [2], Piga M. [1], Atzori L. [2], Cauli A. [1]
[1]U.O.C. Reumatologia - Università degli Studi di Cagliari; [2]U.O.C. Dermatologia - Università degli Studi di Cagliari

Scopo dello studio. Caratterizzare dal punto di vista clinico, epidemiologico e demografico i pazienti affetti da artrite psoriasica di nuova diagnosi, nell'ambito di uno studio di collaborazione tra dermatologo e reumatologo.
Metodi. Una coorte di 1057 pazienti consecutivi afferenti ad un Centro di riferimento terziario per PsO (da Gennaio 2021 e Novembre 2022) è stata sottoposta a visita reumatologica, sia clinica che utilizzando l'Early Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (EARP) per l'identificazione di forme sospette di PsA (EARP > o uguale 3). Per tutti i pazienti, oltre ai dati demografici e clinici relativi alla PsO, sono state registrate le pregresse e nuove diagnosi di PSa, con particolare focus verso queste ultime, il loro fenotipo e l'attività di malattia.
Risultati. Sul totale dei pazienti 209 (42,5%) avevano una pregressa diagnosi di PsA mentre, dei rimanenti 808, 293 (57,5%) pazienti presentavano un EARP > o uguale 3 in assenza di pregressa diagnosi di PsA. In tali pazienti la valutazione reumatologica ha consentito di identificare 40 (13,7%) nuove diagnosi di PsA. Ciò ha determinato un aumento della prevalenza complessiva di PsA dal 19,7% al basale al 23,6%. Nelle nuove diagnosi di PsA la durata media dei sintomi articolari dalla loro insorgenza alla diagnosi è stata di 44,6 (44,5) mesi, con 29 (72,5%) pazienti con una durata dei sintomi >1 anno. Il punteggio medio EARP alla valutazione reumatologica era 6,2. Circa il 55% dei pazienti presentava un'attività di malattia moderata (DAPSA >14 e <28). 20 pazienti (50,0%) hanno mostrato un'artrite periferica attiva, con un pattern oligoarticolare nella maggior parte dei casi (85,0%). Dattilite attiva ed entesite sono state registrate in 14 (35,0%) e 4 (10,0%). Tredici pazienti lamentavano una possibile lombalgia infiammatoria, ma solo 4 avevano un coinvolgimento assiale confermato dall'imaging. I dettagli sulle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti di nuova diagnosi sono riportati nella tabella 1. 14 (35%) e 9 (22,5%) di questi pazienti con una nuova diagnosi di PsA avevano anche diagnosi concomitanti di fibromialgia e osteoartrosi, rispettivamente.
Dopo la diagnosi di PsA, 34 (85,0%) pazienti sono stati sottoposti a una modifica del trattamento, consistente nell'introduzione o nell'aumento del dosaggio di cs-DMARD in 21 (55,2%) pazienti e b-DMARD in 13 (32,5%) casi.
Conclusioni. L'approccio multidisciplinare dermato-reumatologico è di fondamentale importanza per l'identificazione di forme precoci o misconosciute di PsA, ciò appare particolarmente evidente in caso di forme "mild", le quali rappresentano il fenotipo clinico più frequente di presentazione. Inoltre la nuova diagnosi si traduce in una maggioranza dei casi in una modifica del trattamento con un adeguamento della terapia per queste forme occulte di PsA che sono oggi una sfida dal punto di vista diagnostico.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche delle nuove diagnosi di PsA

	New PsA diagnosis (A, n= 40)
Demographics	
Males, n (%)	15 (37.5)
Age, mean (SD), yrs	51.9 (11.6)
Age at PsO onset, mean (SD) yrs	34.8 (19.0)
PsO duration, mean SD) yrs	17.1 (13.6)
Familiarity for PsA, n (%)	10 (25.0)
Manual workers, n (%)	21 (56.7)
Smokers, n (%)	23 (57.5)
BMI	26.1 (4.0)
PsO skin pattern	
Plaque, n (%)	35 (87.5)
Guttate, n (%)	1 (2.5)
Inverse, n (%)	4 (10.0)
Palmoplantar, n (%)	4 (10.0)
Pustular, n (%)	4 (10.0)
Erythroderma, n (%)	0
Nails PsO, n (%)	19 (47.5)
BSA max, mean (SD)	16.2 (14.2)
SpA-related Comorbidities	
Uveitis, n (%)	2 (5.0%)
IBD, n (%)	0
Ongoing treatment	
Topic, n (%)	35 (87.5)
Phototherapy, n (%)	0
System. glucocorticoids, n (%)	2 (5.0)
csDMARD, n (%)	7 (17.5)
PDA4 inhibitor, n (%)	1 (2.5)
bDMARDs, n (%)	6 (15.0)
Total EARP score	6.2 (1.7)
Individual EARP items*	
Joints pain	23 (100)
NSAIDs use twice last 3 months	8 (34.8)
Low back pain at night	11 (47.8)
Morning stiffness ≥1 hour	16 (69.6)
Wrist and fingers pain	18 (78.3)
Swollen joints	18 (78.3)
Swollen wrist / fingers ≥3 days	13 (56.5)
Elbow and hips pain	9 (39.1)
Feet and ankles pain	15 (65.2)
Swollen Achilles tendon	5 (21.7)
Treat. mod. after PsA diagn.	34 (85.9)
Introduction csDMARD	21 (55.2)
Introduction bDMARD	13 (32.5)
Injection joint therapy	0

COMORBIDITIES IN PSORIATIC ARTHRITIS: WHICH ONE AFFECTS MORE FUNCTION, PAIN AND PATIENT GLOBAL ASSESSMENT?

PO:02:23

Scriffignano S. [1], Perrotta F.M. [1], Conigliaro P. [2], Fatica M. [2], Triggianese P. [2], Chimenti M.S. [2], Lubrano E. [1]
[1]Academic Rheumatology Unit, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso; [2]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Introduction. Psoriatic Arthritis (PsA) is characterized by the association with different comorbidities. The presence of comorbidities should be evaluated because it could affect function, pain and Patient Global Assessment (PtGA) in PsA. Therefore, comorbidities should be considered when Patient Reported Outcomes (PROs) are collected.
Aim. to characterize which comorbidities may impact on function, pain and PtGA.
Material and methods. Cross sectional study of two longitudinal cohorts. All patients were adult with a diagnosis of PsA (fulfilling CASPAR criteria) and in stable treatment for at least six months.
A complete rheumatological evaluation was performed for each patient. We collected comorbidities, clustered into six groups: cardiovascular diseases, metabolic diseases, psychological disorders, pulmonary diseases, malignancies, other chronic rheumatological conditions (fibromyalgia and osteoarthritis). Obesity was assessed independently to the other metabolic diseases.
To understand the association between comorbidities and function, pain and PtGA, independently by other confounding, we used three multivariate linear regression models.
Results. Data of 289 patients were analyzed (Table 1). The most frequent comorbidities were the cardiovascular ones (39.4%), followed by obesity (25.4%), metabolic disease (25.4%), other chronic rheumatological conditions (13.6%),

Table 1. Patients characteristics and percentage of the collected comorbidities.

	Total patients n. 289
Male, n. (%)	149 (51.5)
Disease duration, months, median (IQR)	81 (34-155)
Pain on VAS, cm (mean, SD)	4.82 (2.72)
Pain on VAS > 1.5 cm	236/286 (82.6)
PtGA (VAS) (0-10), median (IQR)	4.84 (2.49)
PtGA >2 cm, n. (%)	229/286 (80.1)
HAQ-DI, median, (IQR)	0.750 (0.375-1.250)
HAQ-DI >0.5, n.(%)	163/278 (58.6)
Tender Joint Count/68, median (IQR)	2 (0-6)
Swollen Joint Count/66, median (IQR)	0 (0-1)
Cardiovascular diseases, n. (%)	110/279 (39.4)
Hypertension, n. (%)	100 (35.8)
Peripheral vascular disease, n. (%)	7 (2.5)
Chronic heart failure, n. (%)	10 (3.6)
Myocardial infarction, n. (%)	12 (4.3)
Stroke/Transient Ischemic Attack, n. (%)	4 (1.4)
Obesity, n.(%)	74 (26.5)
Metabolic diseases, n. (%)	71/279 (25.4)
Dyslipidemia, n. (%)	42 (15.1)
Diabetes, n. (%)	31 (11.1)
Other chronic rheumatological conditions n. (%)	38/279 (13.6)
Fibromyalgia, n. (%)	31 (11.1)
Osteoarthritis, n. (%)	8 (2.7)
Malignancies, n. (%)	17/279 (6.1)
Solid tumors, n. (%)	15 (5.4)
Leukemia, n. (%)	3 (1.1)
Psychological disorders n. (%)	15/279 (5.4)
Depression, n. (%)	5 (1.8)
Anxiety /panic attack, n. (%)	15 (5.4)
Pulmonary diseases (COPD and ILD) , n. (%)	11/279 (3.9)

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; VAS: Visual Analogue scale, PtGA: Patient Global Assessment; COPD: chronic Obstructive Pulmonary Diseases; ILD: Interstitial Lung Diseases.

Table 2. Multivariate linear regression models to assess the association between the different groups of comorbidities and function (HAQ-DI), pain and Patient Global Assessment (PtGA).

	HAQ-DI*		Pain on VAS§		PtGA¢	
	β coefficient (SE)	p value	β coefficient (SE)	p value	β coefficient (SE)	p value
Sex (F)	**0.27 (0.09)**	**0.003**	0.58 (0.33)	0.079	**0.86 (0.30)**	**0.005**
Age (years)	**0.01 (0.01)**	**0.044**	0.00 (0.01)	0.857	0.01(0.01)	0.120
Disease duration months	0.00 (0.00)	0.756	0.00 (0.00)	0.717	0.00 (0.00)	0.512
Cardiovascular diseases	0.08 (0.10)	0.450	0.27 (0.39)	0.491	-0.33 (0.36)	0.359
Metabolic diseases	0.01 (0.11)	0.897	-0.21 (0.40)	0.607	0.05 (0.37)	0.886
Psychological disorders	0.10 (0.20)	0.611	1.34 (0.73)	0.068	0.06 (0.67)	0.918
Malignancies	0.05 (0.18)	0.808	**1.32 (0.66)**	**0.048**	1.09 (0.61)	0.077
Pulmonary diseases	0.41 (0.22)	0.083	0.83 (0.82)	0.318	0.46 (0.77)	0.551
Other chronic rheumatological disorders	**0.25 (0.13)**	**0.049**	**1.54 (0.48)**	**0.001**	**1.15 (0.44)**	**0.010**
Obesity	0.12 (0.10)	0.213	0.43.(0.47)	0.245	0.37 (0.34)	0.283

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; VAS: Visual Analogue scale, PtGA: Patient Global Assessment; SE: Standard error
*R^2 0.11, F statistic 3.20, p<0.001
§R^2 0.11, F statistic 3.11, p<0.001
¢R^2 0.09, F statistic 3.00, p=0.001

malignancies (6.1%), psychological disorders (5.4%) and pulmonary diseases (3.9%).
The linear regression models showed that fibromyalgia and osteoarthritis (clustered as "other chronic rheumatological conditions") are those that mainly impact function, pain and PtGA. In fact, they were positively associated with function (HAQ-DI), β coefficient (SE) =0.25 (0.13) p=0.049, pain, β coefficient (SE) =1.54 (0.48), p=0.001, and with PtGA, β coefficient (SE) =1.15 (0.44), p=0.010, independently by other comorbidities and other confounding factors.
On the other hand, cardiovascular diseases, obesity and metabolic diseases (largely represented in this group of patients) did not show any association with function, pain and PtGA.
Others comorbidities like psychological disorders and pulmonary diseases did not show any association with the assessed PROs, but this data could be biased by the low rate of patients with these comorbidities.
Conclusion. PsA is often associated with comorbidities and some of them like fibromyalgia and osteoarthritis should be considered carefully when PROs are collected in clinical practice. This because their role are important for the optimal management of PsA.

LUNG DISEASE IN PATIENTS AFFECTED BY PSORIATIC ARTHRITIS: PREVALENCE AND CORRELATION WITH DISEASE CHARACTERISTICS

PO:02:24

Monosi B., Cristiano I., Capparelli E., Conigliaro P., Triggianese P., Greco E., Chimenti M.S.
Policlinico Tor Vergata, Roma

Objectives. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory systemic disease associated with several comorbidities. Few data are available concerning the association between psoriasis (PsO) and lung disease (LD), such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD). This association has also been hypothesized in PsA. The aims of this study are to:

1) assess the prevalence of LDs;
2) examine their correlation with clinical features, disease activity and comorbidities;
3) evaluate their impact on clinical outcomes.

Methods. We performed a cross-sectional observational study including patients with moderate to severe PsA and at least one chest imaging (as CT-scan) performed at the beginning of bDMARD therapy, referred to our Rheumatologic Unit. Demographic, clinical data and concomitant comorbidities were collected. Statistical analysis included mean and standard deviation for normally distributed variables. Continuous variables were compared by using unpaired T-test. Categorical variables were compared using Chi-squared test or Fisher's exact-test, as appropriate. P value <0.05 was considered significant.

Results. 372 PsA patients were evaluated. We observed 36 (9.6%) patients affected by COPD and 11 (2.9%) by ILD. We excluded patients with radiological abnormalities without a distinct clinical diagnosis (n=72). Notably, COPD was associated with smoke (HR 2.4, p 0.02) and recurrent pulmonary infections (HR 4.9, p 0.0004) and constituted a risk factor for cardiovascular diseases (HR 2.1, p 0.03) and diabetes (HR 3.0, p 0.005). We observed a higher prevalence of polyarticular arthritis (p 0.05), tender joint count (TJC; p 0.03) and greater disease activity index (DAPSA; p 0.03) in COPD than in no LDs patients. In contrast, no LDs patients presented more frequently an oligoarticular involvement (p 0.001). As well as for COPD, also ILD patients showed elevated risk of recurrent pulmonary infections (HR 6.9, p 0.003) and both diseases were related to an older age at PsA diagnosis (p <0.0001). Onychopathy (HR 5.4, p 0.007) and dyslipidaemia (HR 5.1, p 0.03) were associated to ILD. Finally, LD was observed to be a risk factor for bDMARDs failure of at least >3 bDMARDs underwent (HR 3.8, p 0.03 for ILD; HR 2.2, p 0.05 for COPD).

Conclusions. Our results confirm the prevalence of COPD in PsA and add evidence about the co-occurrence of other LDs in PsA. All ILD patients presented non-specific interstitial pneumonia radiological pattern (NSIP), except for one patient who had idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Risk factors associated with the presence of LDs emerged from our analysis. Moreover, we observed as LDs could influence bDMARDs failure. To our knowledge, we describe for the first time that a higher articular disease activity is related to a higher incidence of COPD suggesting a shared photogenetic mechanism between PsA and COPD. Furthermore, onychopathy seems to be a risk factor for ILD.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

	ILD	COPD	No LD	*P value**	*P value***
Patients, *n* (%)	11 (2.9)	36 (9.6)	253 (68)	-	-
Male, *n* (%)	5 (45.4)	12 (33.3)	93 (25)	-	-
Age at PsA diagnosis, mean ± SD	59.4 ± 11.9	53.9 ± 8	42.7 ± 12.6	<0.0001	<0.0001
Smoking, *n* (%)	5 (55.5)	20 (64.5)	85 (42.7)	-	0.02
BMI, mean ± SD	25.9 ± 3.6	28 ± 5.6	28 ± 18.2	-	-
Psoriasis, *n* (%)	10 (90.9)	29 (80.5)	197 (77.8)	-	-
Onychopathy, *n* (%)	8 (72.7)	8 (22.2)	84 (33.2)	0.007	
Dactylitis, *n* (%)	5 (45.4)	10 (27.7)	61 (24.3)	-	-
Enthesitis, *n* (%)	3 (27.2)	15 (41.6)	102 (40.3)	-	-
PsA domain					
Oligoarticular, *n* (%)	4 (36.3)	7 (19.4)	122 (48.2)	-	0.001
Polyarticular, *n* (%)	3 (27.2)	19 (52.7)	92 (36.3)	-	0.05
Axial, *n* (%)	3 (27.2)	6 (16.6)	54 (21.3)	-	-
TJC, mean ± SD	6.7 ± 4	9.2 ± 6.7	6.6 ± 5.7	-	0.03
SJC, mean ± SD	2.7 ± 2.6	1.7 ± 2.4	1.7 ± 2.8	-	-
DAPSA, mean ± SD	21.6 ± 13.4	26.7 ± 14.6	19.2 ± 12.4	-	0.03
Recurrent infections, *n* (%)	3 (30)	8 (23.5)	14 (5.8)	0.003	0.0004
CVD, *n* (%)	5 (55.5)	20 (57.1)	95 (38.6)	-	0.03
Diabetes, *n* (%)	2 (18.1)	11 (31.4)	32 (13)	-	0.005
Dyslipidemia, *n* (%)	7 (77.7)	20 (57.1)	92 (40.7)	0.03	-
bDMARDs failure, *n* (%)	4 (36.3)	9 (25)	33 (13.1)	0.03	0.05

ILD interstitial lung disease; COPD chronic obstructive pulmonary disease; LD lung disease; PsA psoriatic arthritis; SD standard deviation; BMI body mass index; TJC tender joint count; SJC swollen joint count; DAPSA disease activity in psoriatic arthritis; CVD cardiovascular disease; bDMARDs biologic disease modifying anti-rheumatic drugs.

* Between ILD and no LD

** Between COPD and no LD

RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA VALUTAZIONE DELLA SOSPETTA INADEGUATA RISPOSTA AGLI ANTI-TNF IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI ASSIALI.

PO:02:25

Melis N., Salustro E., Fornero V., Congia M., Chessa E., Floris A., Piga M., Cauli A.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo dello studio. Gli anti-TNF rappresentano uno dei trattamenti con più elevato tasso di efficacia nella spondiloartrite assiale (axSpA). In questi pazienti la classificazione di nuovi o ricorrenti quadri di lombalgia, imputabili a residua attività di malattia o a cause non infiammatorie, può risultare difficile. La risonanza magnetica (RM) può rappresentare un importante strumento di discriminazione in questi casi. L'obbiettivo di questo studio è di analizzare il ruolo della RM nella valutazione della sospetta inadeguata riposta agli anti-TNF in una coorte monocentrica di pazienti affetti da axSpA.
Materiali e metodi. Sono stati valutati in maniera retrospettiva i dati clinici di 259 soggetti con diagnosi di axSpa trattati con anti-TNF tra il 2019 e il 2023. In particolare, sono stati analizzati i dati dei pazienti che avevano eseguito una RM del bacino e/o della colonna lombare, su indicazione del clinico, per presenza di lombalgia conseguente a sospetto di inadeguato controllo di malattia. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, HLA-B27, durata del trattamento, valore di PCR e ASDAS. Per la valutazione della RM sono stati registrati: segni di axSpA attiva (edema osseo) o presenza di lesioni croniche (sostituzione adiposa, erosioni). È stata ricercata anche la presenza di lesioni di natura degenerativa/meccanica (artrosi, ernie e protrusioni discali, fratture vertebrali), come possibile altra causa di lombalgia.
Risultati. Sulla coorte di 259 pazienti con axSpaA in anti-TNF, 26 (10%) avevano effettuato una RM del rachide o del bacino per sospetto inadeguato controllo di malattia. Quattordici pazienti hanno eseguito una RM sia del bacino che lombare, 8 solo del bacino, 4 solo della colonna. Al momento della valutazione in RM l'età media dei pazienti era 50.0 (±12.7) anni, la durata media della malattia e del trattamento erano rispettivamente 10,1 (±8,4) e 6,4 (±5.0) anni. Sedici pazienti erano positivi al B27 (62%).
I pazienti presentavano valori medi ASDAS 2,2 (±1,15) e PCR 2,2 (±3,96) mg/dl.
La presenza di edema osseo è stata rilevata in 4 (15%) pazienti, mentre le lesioni croniche in 6 (23%) pazienti (in un paziente associata a edema osseo). In 16 (65%) sono state riscontrate lesioni di natura degenerativa non imputabili ad axSpA: 10 soggetti con protrusioni discali (2 con associata frattura vertebrale), 5 pazienti con ernia discale (2 con associata spondiloartrosi) e 1 paziente con coxartrosi. In tutti i casi con presenza di alterazioni infiammatorie è stato modificato il trattamento; mentre in nessuno dei casi che non presentavano segni di malattia attiva è stata modificata la terapia.
Conclusioni. La RM dimostra che nella maggior parte dei casi di lombalgia da sospetto inadeguato controllo di malattia in pazienti con axSpa in anti-TNF, questa è principalmente sostenuta da cause di natura non infiammatoria, guidando il clinico nella gestione terapeutica.

L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI BIMEKIZUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA NAÏVE A BDMARDS RISULTANO PERSISTENTI CON O SENZA METOTRESSATO: RISULTATI A 52 SETTIMANE DELLO STUDIO DI FASE 3 CON RIFERIMENTO ATTIVO BE OPTIMAL

PO:02:26

McInnes I. [2], Mease P.J. [3], Tanaka Y. [4], Behrens F. [5], Gossec L. [6], Husni M.E. [7], Kristensen L.E. [8], Warren R.B. [9], Ink B. [10], Bajracharya R. [10], Coarse J. [11], Eells J. [10], Perrotta F.M. [1], Gottlieb A.B. [12]

[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise; [2]College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, United Kingdom; [3]Swedish Medical Center and Providence St. Joseph Health, University of Washington, Seattle, Washington, USA; [4]The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Giappone, Kitakyushu, Fukuoka, Japan; [5]University Hospital and Fraunhofer Institute for Translational Medicine & Pharmacology ITMP, Goethe University, Francoforte sul Meno, Germany; [6]Sorbonne Université, and AP HP, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France; [7]Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; [8]The Parker Institute, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg e Frederiksberg, Denmark; [9]Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, University of Manchester, United Kingdom; [10]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [11]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, USA; [12]Department of Dermatology, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Background. Considerata la cronicità dell'artrite psoriasica (PsA), è interessante comprendere l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della monoterapia biologica o del trattamento concomitante con metotressato (MTX). È stata dimostrata una ridotta efficacia degli inibitori del TNFα senza terapia concomitante con MTX rispetto al trattamento con MTX. Bimekizumab (BKZ), un anticorpo monoclonale immunoglobulina (Ig)G1 che inibisce selettivamente l'interleuchina (IL)-17F in aggiunta alla IL-17A, ha dimostrato efficacia e tollerabilità a 52 settimane in pazienti con PsA.

Si riporta l'efficacia e la sicurezza di BKZ alla Settimana 52 dello studio di fase 3 BE OPTIMAL su pazienti bDMARD naïve con PsA, con o senza somministrazione concomitante di MTX.

Materiali e metodi. In BE OPTIMAL (NCT03895203) era previsto un periodo controllato con placebo (PBO), in doppio cieco, di 16 settimane, e un periodo in cieco con trattamento attivo di 36 settimane.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:2:1 a ricevere BKZ 160 mg sottocute ogni quattro settimane (Q4W), PBO e adalimumab (ADA) 40 mg ogni 2 settimane (Q2W) (farmaco attivo). Dalla Settimana 16 i pazienti in PBO hanno ricevuto BKZ 160 mg Q4W. Non era prevista modifica della terapia di base durante il periodo di 16 settimane controllato con PBO. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in base all'uso concomitante di MTX al basale. I dati mancanti sono stati analizzati utilizzando la non-responder imputation (discreta) o multipla (continua).

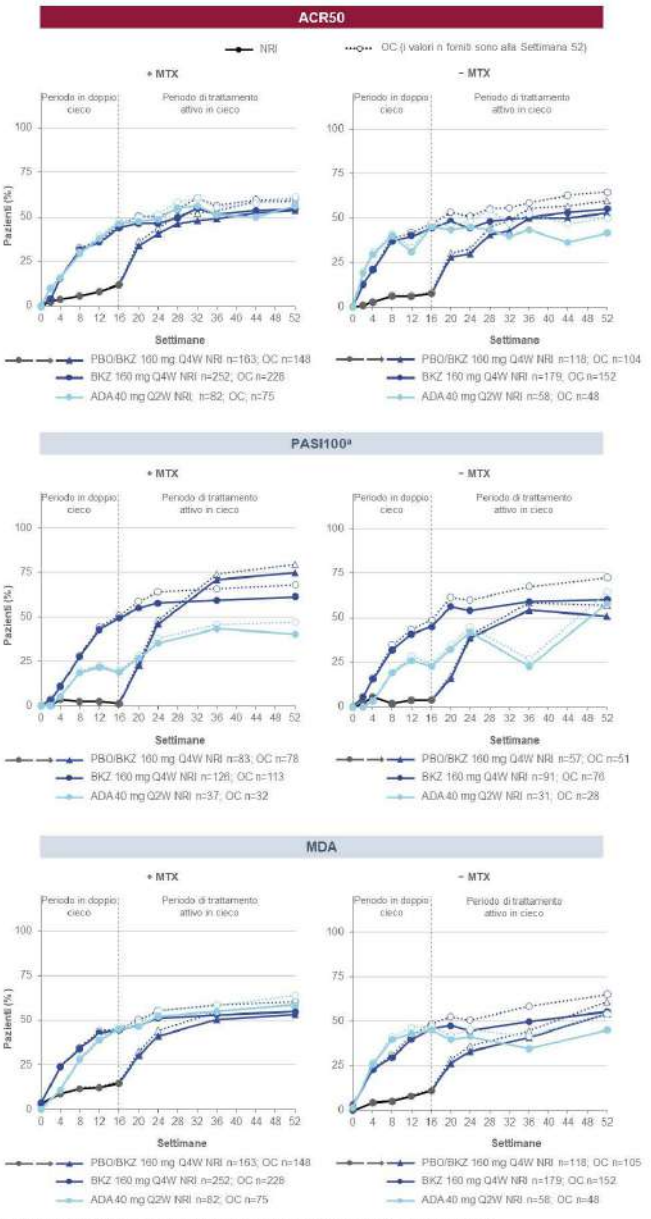
Risultati. 761/852 (89,3%) pazienti hanno completato la Settimana 52 (+MTX: 454/497 [91,3%], –MTX: 307/355 [86,5%]). Le caratteristiche al basale erano generalmente simili (+/–MTX): età media 48,1/49,4 anni, indice di massa corporea 29,1/29,4 kg/m^2; durata di malattia: 5,7/6,2 anni, maschi: 47,3%/46,2%; psoriasi che interessava ≥3% della superficie corporea: 49,5%/50,4%. Alla Settimana 52, le percentuali dei pazienti randomizzati a BKZ che hanno ottenuto una risposta ACR50, clearance cutanea completa (Psoriasis Area Severity Index [PASI]100) e attività minima di malattia (MDA) erano simili indipendentemente dall'uso basale di MTX. Un numero inferiore di pazienti che hanno

Tabella. Endpoint di efficacia alla Settimana 52 per i pazienti +/– MTX

Endpoint	PBO/BKZ 160 mg Q4W N=281		BKZ 160 mg Q4W N=431		Braccio di riferimento (ADA 40 mg Q2W) N=140	
	+ MTX n=163	– MTX n=118	+ MTX n=252	– MTX n=179	+ MTX n=82	– MTX n=58
ACR20 [NRI], n (%)	113 (69,3)	78 (66,1)	184 (73,0)	123 (68,7)	65 (79,3)	37 (63,8)
ACR70 [NRI], n (%)	60 (36,8)	41 (34,7)	96 (38,1)	73 (40,8)	36 (43,9)	17 (29,3)
PASI75[a] [NRI], n (%)	71 (85,5)	48 (84,2)	105 (83,3)	72 (79,1)	23 (62,2)	22 (71,0)
PASI90[a] [NRI], n (%)	67 (80,7)	39 (68,4)	89 (70,6)	66 (72,5)	20 (54,1)	21 (67,7)
VLDA [NRI], n (%)	35 (21,5)	27 (22,9)	72 (28,6)	53 (29,6)	25 (30,5)	14 (24,1)
ACR50+PASI100[a] [NRI], n (%)	43 (51,8)	22 (38,6)	61 (48,4)	41 (45,1)	12 (32,4)	12 (38,7)
HAQ-DI CfB [MI], mean (SE)	–0,37 (0,04)	–0,37 (0,05)	–0,30 (0,03)	–0,38 (0,04)	–0,49 (0,06)	–0,30 (0,08)
Risoluzione dell'entesite[b] [NRI], n (%)	24 (66,7)	20 (58,8)	53 (64,6)	34 (55,7)	11 (61,1)	10 (55,6)
Risoluzione della dattilite[c] [NRI], n (%)	18 (81,8)	11 (100,0)	21 (75,0)	24 (85,7)	4 (80,0)	4 (66,7)
Risoluzione della psoriasi ungueale[d] [NRI], n (%)	68 (73,9)	43 (67,2)	100 (68,5)	60 (61,2)	24 (57,1)	21 (63,6)

Serie randomizzata. [a]Nei pazienti con psoriasi al basale ≥3% della BSA; + MTX: PBO/BKZ n=83; BKZ n=126; ADA n=37; – MTX: PBO/BKZ n=57; BKZ n=91; ADA n=31. [b]Nei pazienti con entesite al basale (LEI >0); + MTX: PBO/BKZ n=36; BKZ n=82; ADA n=18; – MTX: PBO/BKZ n=34; BKZ n=61; ADA n=18. [c]Nei pazienti con dattilite al basale (LDI >0); + MTX: PBO/BKZ n=22; BKZ n=28; ADA n=5; – MTX: PBO/BKZ n=11; BKZ n=28; ADA n=6. [d]Nei pazienti con psoriasi ungueale al basale (mNAPSI >0); + MTX: PBO/BKZ n=92; BKZ n=146; ADA n=42; – MTX: PBO/BKZ n=64; BKZ n=98; ADA n=33.

Figura. Pazienti che raggiungono la risposta ACR50, PASI100 e la MDA fino alla Settimana 52 [NRI e OC]



Serie randomizzata. ACR50 alla Sett. 16 era l'endpoint primario per BE OPTIMAL. ªIn pz con psoriasi BL ≥3% BSA.

Abbreviazioni: ACR: American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; bDMARD: farmaco antireumatico biologico modificante la malattia; BKZ: bimekizumab; BL: basale; BSA: superficie corporea; CRI: variazione rispetto al basale; HAQ-DI: Indice di disabilità del questionario di valutazione della salute; LDI: Indice di Leeds per la dattilite; LEI: Indice di Leeds per l'entesite; MDA: attività minima della malattia; MI: imputazione multipla; mNAPSI: indice modificato della gravità della psoriasi ungueale; MTX: metotrexsato; NRI: imputazione non responder; OC: caso osservato; PASI: psoriasis area severity index; PBO: placebo; pz: paziente; Q2W: ogni 2 settimane; Q4W: ogni 4 settimane; SE: errore standard; VLDA: attività della malattia molto bassa; Sett.: settimana.

Bibliografia: 1. Smolen JS. Rheumatol Ther 2020;7:1021–35; 2. Ritchlin C. Arthritis Rheumatol 2022;74(S9).

Riconoscimenti: Finanziato da UCB Pharma. Supporto per la scrittura medica fornito da Costello Medical.

ricevuto ADA –MTX ha raggiunto l'ACR50 o la MDA alla Settimana 52 rispetto a ADA +MTX (Figura). Altre risposte di efficacia alla Settimana 52 con BKZ sono state valutate come generalmente simili nei pazienti +/–MTX (Tabella). Alla Settimana 52, i pazienti (+/–MTX) con ≥1 evento avverso emergente dal trattamento erano: PBO/BKZ 124/158 (78,5%) rispetto a 89/113 (78,8%), BKZ 214/252 (84,9%) rispetto a 150/179 (83,8%), ADA 63/82 (76,8%) rispetto a 50/58 (86,2%).

Conclusioni. Il trattamento con BKZ ha dimostrato una efficacia clinica sostenuta nelle manifestazioni di malattia fino alla Settimana 52 nei pazienti naïve ai bDMARD con PsA, indipendentemente dal trattamento concomitante con MTX. BKZ è stato ben tollerato nei pazienti PsA con o senza MTX.

L'EFFICACIA DI BIMEKIZUMAB MANTENUTA FINO ALLA SETTIMANA 52 IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON BDMARD, CHE ERANO RESPONDER ALLA SETTIMANA 16: RISULTATI DALLO STUDIO DI FASE 3 BE OPTIMAL

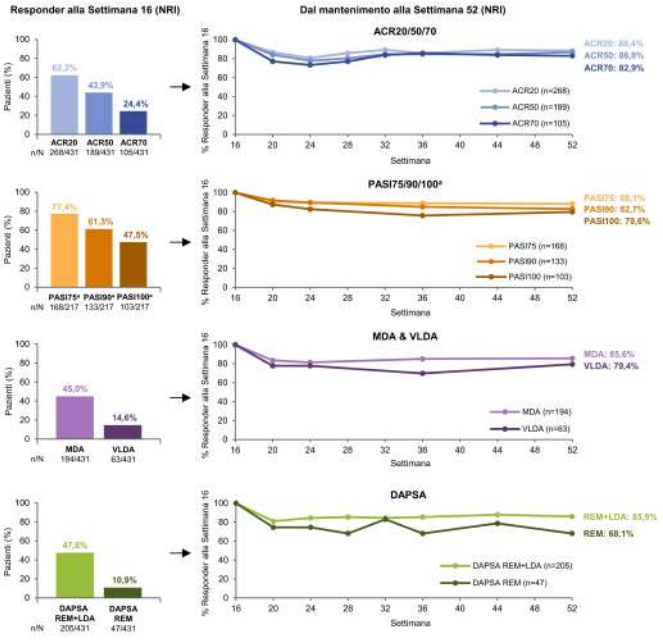
PO:02:27

Tillett W. [1], Merola J. [2], Tanaka Y. [3], Favalli E.G. [4], McGonagle D. [5], Walsh J.A. [6], Thaçi D. [7], Ink B. [8], Bajracharya R. [8], Taieb V. [9], Ritchlin C. [10]

[1]Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, and Department of Life Sciences, Centre for Therapeutic Innovation, University of Bath, United Kingdom; [2]Harvard Medical School, Brigham and Womens Hospital, Boston, Massachusetts, USA; [3]The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Giappone, Kitakyushu, Fukuoka, Japan; [4]Department of Rheumatology, ASST Gaetano Pini CTO, University of Milan; [5]Academic Unit for the Musculoskeletal Diseases, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom; [6]Division of Rheumatology, Salt Lake City Veterans Affairs Health and University of Utah Health, Salt Lake City, Utah, USA; [7]Institute and Comprehensive Center for Inflammation Medicine, University of Lübeck, Germany; [8]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [9]U.C.B. Pharma, Colombes, United Kingdom; [10]Department of Medicine, University of Rochester, New York, USA

Background. Nei pazienti (pz) affetti da artrite psoriasica (PsA) è importante valutare il mantenimento della risposta terapeutica, in quanto è stata osservata una perdita di efficacia a lungo termine.
Bimekizumab (BKZ), anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce selettivamente l'interleuchina (IL)-17F e l'IL-17A, ha dimostrato risposte rapide e significative sulle articolazioni e sulla cute alla Settimana (Sett.) 52. Riportiamo i dati di efficacia su articolazioni e cute alla Sett. 52 con BKZ nei pz con PsA che erano responder alla Sett.16.
Materiali e metodi. Il BE OPTIMAL (NCT03895203) prevedeva un periodo in doppio cieco di 16 settimane, controllato

Figura 1: Mantenimento delle risposte di efficacia alla Settimana 52, nei responder alla Settimana 16 (NRI)



Serie randomizzata. I responder alla Sett. 16 sono stati segnalati come NRI; il mantenimento della risposta alla Sett. 52 è stato segnalato come NRI. ªIn pz con psoriasi che colpisce ≥3% della BSA al basale. Si ritiene che i pazienti raggiungano MDA e VLDA quando soddisfano rispettivamente 5/7 e 7/7 dei seguenti criteri: TJC ≤1, SJC ≤1, PASI ≤1 o BSA ≤3%, dolore del pz (VAS ≤15 mm), valutazione globale del pz (VAS ≤20), HAQ-DI ≤0,5 e punti enteseali dolenti (LEI) ≤1. Il punteggio DAPSA è la somma di SJC, TJC, dolore del pz (VAS 0-10), valutazione globale del pz (VAS 0-10) e proteina C reattiva (mg/l). DAPSA REM+LDA è definito come punteggio DAPSA totale ≤14; DAPSA REM è definito come punteggio DAPSA totale ≤4.

Abbreviazioni: ACR20/50/70: miglioramento ≥20/50/70% nei criteri dell'American College of Rheumatology; BSA: area della superficie corporea; DAPSA: Indice di attività della malattia per l'artrite psoriasica; HAQ-DI: questionario di valutazione della salute - indice di malattia; LDA: bassa attività della malattia; LEI: Indice di Leeds per l'entesite; MDA: attività minima della malattia; NRI: imputazione non responder; PASI: indice di area e gravità della psoriasi; PASI75/90/100 miglioramento ≥75/90/100% nel punteggio PASI; pz: paziente; REM: remissione; SJC: conta delle articolazioni tumefatte; TJC: conta delle articolazioni dolenti; VAS: scala analogica visiva; VLDA: attività della malattia molto bassa; Sett.: settimana.

Bibliografia: 1. Boehncke WH. Am J Clin Dermatol 2013;14:377–88; **2.** McInnes IB. Lancet 2023;401:25–37; **3.** Merola JF. Lancet 2023;401:38–48; **4.** Ritchlin C. Arthritis Rheumatol 2022;74(suppl 9).

Riconoscimenti: Finanziato da UCB Pharma. Supporto per la scrittura medica fornito da Costello Medical.

con PBO e un periodo in cieco con trattamento attivo di 36 settimane con BKZ, in pazienti con PsA, bDMARD naïve. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 3:2:1 a ricevere BKZ 160 mg sottocute ogni 4 settimane (Q4W), PBO o adalimumab 40 mg Q2W (braccio di confronto). Alla Sett. 16, i pz PBO sono passati a BKZ 160mg Q4W.
Riportiamo la percentuale di pz randomizzati a BKZ che hanno ottenuto una risposta alla Sett. 16 (utilizzando la non-responder imputation [NRI]) che hanno mantenuto la risposta alla Sett. 52 (utilizzando i dati NRI e i dati observed case [OC]). Gli endpoint includono la risposta ACR 20/50/70, il PASI75/90/100, l'MDA, e VLDA, DAPSA REM+LDA (≤14) e DAPSA REM (≤4). Alla Sett. 52 gli eventi avversi al trattamento (TEAE) sono stati riportati per i pazienti che hanno ricevuto ≥1 dose di BKZ, compresi i pz randomizzati a PBO.
Risultati. 431 pz sono stati randomizzati a BKZ; 217/431 (50,3%) presentavano psoriasi con BSA ≥3%. 414/431 (96,1%) pz hanno completato la Sett. 16; 383 (88,9%) hanno completato la Sett. 52. La maggior parte dei pz ha mantenuto la risposta dalla Sett. 16 alla Sett. 52 (Figura). Alla Sett. 16, ACR20/50/70 è stato raggiunto da 268 (62,2%)/189 (43,9%)/105 (24,4%) pz; le risposte sono state mantenute fino alla Sett. 52 dall'88,4%/86,8%/82,9% (NRI); 92,9%/91,1%/87,9% (OC). Dei 217 pz con psoriasi con BSA ≥3%, 133 (61,3%)/103 (47,5%) hanno raggiunto PASI90/100 alla Sett. 16. La maggior parte dei pazienti ha mantenuto la risposta alla Sett. 52: 82,7%/79,6% (NRI); 94,0%/89,1% (OC). 194 pz (45,0%) hanno ottenuto l'MDA alla Sett. 16 e l'85,6% (NRI) e il 90,7% (OC) ha mantenuto l'MDA fino alla Sett. 52. Un'elevata percentuale di pz responder alla Sett. 16 ha mantenuto le risposte di VLDA, DAPSA REM+LDA e DAPSA REM alla Sett. 52 (Figura).
Alla Sett. 52, 555/702 (79,1%) pz hanno riportato ≥1 TEAE; 46 (6,6%) hanno riportato TEAE gravi.
Conclusioni. Alla Sett. 52 i pazienti trattati con BKZ, responder alla Sett. 16, hanno mantenuto significative risposte al trattamento, in termini di efficacia articolare, cutanea e composita. Il profilo di sicurezza di BKZ è risultato coerente con le segnalazioni precedenti.

RISOLUZIONE DELL'ENTESITE E DELL'ARTRITE PERIFERICA CON BIMEKIZUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: RISULTATI ALLA SETTIMANA 52 DEGLI STUDI DI FASE 3 BE MOBILE 1 E BE MOBILE 2

PO:02:28

Ramiro S. [2], Poddubnyy D. [3], Mease P.J. [4], López-Medina C. [5], Fleurinck C. [6], Kim M. [7], Massow U. [8], Taieb V. [9], Lopalco G. [1], Wenzel Kragstrup T. [10,11], McGonagle D. [12]

[1]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J) Polyclinic Hospital, University of Bari; [2]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [3]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité, Universitätsmedizin Berlin; Germany; [4]Swedish Medical Center and Providence St. Joseph Health, University of Washington, Seattle, Washington, USA; [5]Rheumatology Department, Reina Sofia Hospital, IMIBIC, University of Córdoba, Spain; [6]UCB Pharma, Bruxelles, Belgium; [7]UCB Pharma, Smyrna, USA; [8]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [9]UCB Pharma, Colombes, France; [10]Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; [11]Department of Rheumatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; [12]Academic Unit for the Musculoskeletal Diseases, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom

Background. L'entesite e l'artrite periferica sono state riportate in più del 30% dei pazienti affetti da spondiloartrite assiale (axSpA). Bimekizumab (BKZ), un anticorpo monoclonale (Ig) G1 che inibisce selettivamente l'interleuchina (IL)-17F in aggiunta alla IL-17A, ha dimostrato efficacia negli studi di fase 3 in pazienti con axSpA non radiografica (nr-) axSpA (BE MOBILE 1) e axSpA radiografica (r-) axSpA (BE MOBILE 2).

In questo studio, si valuta l'efficacia di BKZ sulle principali manifestazioni periferiche di axSpA, fino alla Settimana 52.

Materiali e metodi. I pazienti in BE MOBILE 1 (NCT03928704) e 2 (NCT03928743) sono stati randomizzati a ricevere BKZ 160 mg per via sottocutanea ogni quattro settimane (Q4W) o placebo (PBO) fino alla Settimana 16. Dalla Settimana 16 tutti i pazienti hanno ricevuto BKZ 160 mg Q4W. Tra i pazienti con entesite (entesite da spondilite anchilosante di Maastricht [MASES]>0), >0 articolazioni tumefatte (SJC>0) o >0 articolazioni dolenti (TJC>0) al basale, si riporta la variazione media rispetto al basale (CfB). Sono stati riportati i pazienti (%) che hanno raggiunto la risoluzione dell'entesite (MASES=0 nei pazienti con MASES al basale >0) e dell'artrite periferica (SJC=0 nei pazienti con SJC al basale >0).

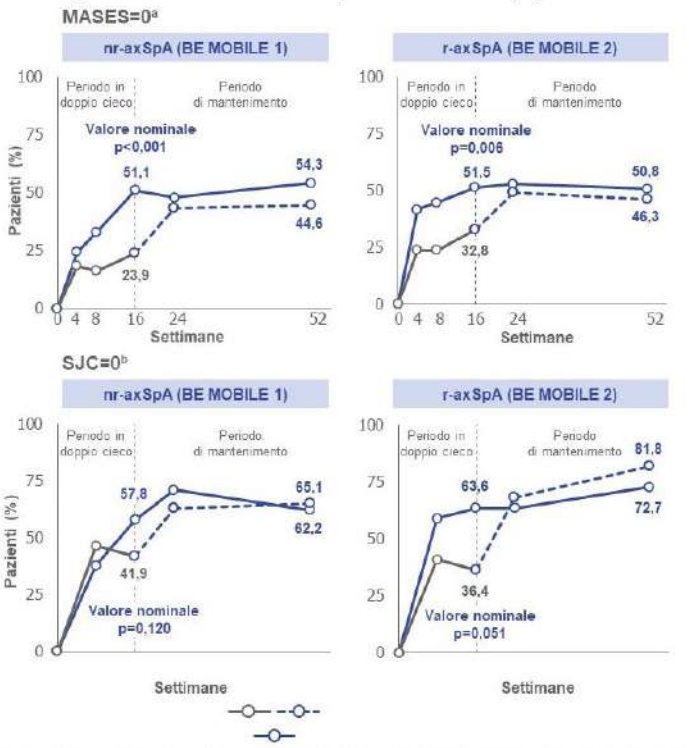
Risultati. Al basale, il 73,2% di pazienti con nr-axSpA (BKZ: 94/128, PBO: 92/126) e il 59,9% dei pazienti con r-axSpA (BKZ: 132/221, PBO: 67/111) presentava entesite; l'artrite periferica (SJC>0) era presente rispettivamente nel 34,6% (BKZ: 45/128, PBO: 43/126) e nel 19,9% (BKZ: 44/221, PBO: 22/111) dei pazienti con nr-axSpA e r-axSpA. Al basale MASES, SJC e TJC erano simili tra i due bracci di trattamento (Tabella).

Tabella. BL e CfB medie nell'entesite e nell'artrite periferica [IM]

(SE) media		Al basale		Settimane 16 CfB			Settimane 52 CfB	
		PBO	BKZ 160 mg Q4W	PBO	BKZ 160 mg Q4W	Valore p nominale	PBO/BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
MASES[a]	nr-axSpA[b]	4,9 (0,4)	4,8 (0,3)	−1,3 (0,3)	−2,4 (0,3)	0,013	−2,9 (0,4)	−3,6 (0,3)
	r-axSpA[c]	4,4 (0,3)	4,2 (0,3)	−1,5 (0,3)	−2,4 (0,3)	0,003	−3,2 (0,3)	−2,9 (0,3)
SJC[d]	nr-axSpA[e]	3,8 (0,5)	4,2 (0,8)	−1,3 (0,6)	−3,1 (0,7)	0,007	−2,9 (0,4)	−2,5 (0,8)
	r-axSpA[f]	3,9 (0,7)	4,7 (0,6)	−2,1 (0,5)	−3,6 (0,5)	0,074	−3,6 (0,8)	−4,2 (0,6)
TJC[g]	nr-axSpA[h]	6,3 (0,6)	6,0 (0,8)	−1,1 (0,5)	−3,0 (0,7)	0,008	−3,5 (0,6)	−4,0 (0,8)
	r-axSpA[i]	5,4 (0,6)	5,3 (0,6)	−2,9 (0,5)	−2,5 (0,4)	0,401	−4,5 (0,6)	−4,0 (0,5)

Serie randomizzata. [a]Valutazione in pz con: [a]MASES >0 al BL: [b]PBO n=92; BKZ n=94; [c]PBO n=67; BKZ n=132; [d]SJC >0 al BL: [e]PBO n=43; BKZ n=45; [f]PBO n=22; BKZ n=44; [g]TJC >0 al BL: [h]PBO n=65; BKZ n=78; [i]PBO n=61; BKZ n=116. I valori p senza aggiustamento per molteplicità sono indicati come valori p nominali e non devono essere utilizzati come indicatore di significatività statistica.

Figura. Risoluzione dell'entesite e dell'artrite periferica alla Settimana 52 [NRI]



Serie randomizzata. Valutato in pazienti con: [a]MASES >0 al BL: nr-axSpA: PBO n=92, BKZ n=94; r-axSpA: PBO n=67, BKZ n=132 o [b]SJC >0 al BL: nr-axSpA: PBO n=43, BKZ n=45; r-axSpA: PBO n=22, BKZ n=44. I valori P rappresentano i rapporti di probabilità per BKZ rispetto al confronto PBO , calcolati utilizzando la regressione logistica con fattori per trattamento, regione, classificazione RM/CRP (solo BE MOBILE 1) e precedente esposizione a TNFi (solo BE MOBILE 2). I valori p senza aggiustamento per molteplicità sono indicati come valori p nominali e non devono essere utilizzati come indicatore di significatività statistica.

Abbreviazioni: BKZ: bimekizumab; BL: basale; CfB: variazione rispetto al basale; MASES: punteggio Maastricht per la spondilite anchilosante; IM: imputazione multipla; nr-axSpA: spondiloartrite assiale non radiografica; NRI: imputazione non responder; PBO: placebo; Q4W: ogni quattro settimane; r-axSpA: spondiloartrite assiale radiografica; SE: errore standard; SJC: conta delle articolazioni tumefatte; TJC: conta delle articolazioni dolenti; Sett.: settimana.

Bibliografia: 1. López-Medina C. RMD Open 2021;7(1):e001450; 2. Baraliakos X. Arthritis Rheumatol 2022;74(suppl 9); 3. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–9.

Riconoscimenti: Finanziato da UCB Pharma. Supporto per la scrittura medica fornito da Costello Medical.

In tutta la popolazione analizzata, alla settimana 16, i pazienti trattati con BKZ hanno raggiunto un CfB MASES maggiore rispetto a PBO; i miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 52 nel gruppo BKZ e nei pazienti PBO/BKZ (Tabella). Il >50% dei pazienti trattati con BKZ ha raggiunto la risoluzione completa dell'entesite alla Settimana 16 rispetto al <33% dei pazienti in PBO. Alla Settimana 52, le risposte del gruppo PBO/BKZ - hanno raggiunto livelli simili a quelli dei pazienti BKZ (Figura).

Alla Settimana 16, è stata raggiunta una CfB maggiore delle SJC e delle TJC nei pazienti con nr-axSpA trattati con BKZ rispetto PBO. I miglioramenti sono stati mantenuti fino alla Settimana 52 per entrambi i bracci di trattamento (Tabella). Alla Settimana 16 la risoluzione dell'artrite periferica è stata raggiunta da >57% dei pazienti trattati con BKZ rispetto a >36% dei pazienti trattati con PBO; alla Settimana 52, le percentuali erano simili tra i pazienti BKZ ed i pazienti PBO/BKZ (Figura).

Conclusioni. Nei pazienti con nr-axSpA e r-axSpA il trattamento con BKZ ha determinato miglioramenti sostenuti nelle manifestazioni periferiche. La risoluzione dell'entesite è stata raggiunta in circa la metà dei pazienti trattati con BKZ alla Settimana 52; è stato osservato un risultato simile per l'artrite periferica.

CONFRONTO DELLA PREVALENZA DI COMORBIDITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA AFFERENTI AD UN AMBULATORIO CONGIUNTO DI DERMATOLOGIA/REUMATOLOGIA

PO:02:29

Li Volsi L. [1], Sorgia J. [1], Floris A. [1], Mugheddu C. [2], Sichi L. [1], Dessì M. [1], Anedda J. [2], Frau A. [2], Pau A. [1], Lari S.A. [1], Paladino M.T. [1], Congia M. [1], Chessa E. [1], Angioni M.M. [1], Ferreli C. [2], Piga M. [1], Atzori L. [2], Cauli A. [1]
[1]Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Unità di Dermatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Valutare e confrontare la prevalenza di diverse comorbidità in pazienti affetti da psoriasi cutanea (PsO) e artrite psoriasica (APs).
Materiali e metodi. Nell'ambito di un ambulatorio congiunto di dermatologia-reumatologia, è stata valutata una coorte di 1057 pazienti affetti da PsO. Per tutti i pazienti valutati dal 01/2021 al 06/2022 sono state registrate l'eventuale presenza delle seguenti comorbidità: Diabete Mellito di tipo 2, Ipercolesterolemia, Obesità (BMI >30), Ipertensione Arteriosa, Cardiopatia Ischemica, Fibromialgia, Disturbo Psichiatrico, Tiroidite Autoimmune, Patologia Tumorale. Il test Chi quadrato o il test esatto dii Fisher sono stati utilizzati per valutare eventuali significative differenze delle diverse comorbidità in PsO e APs.
Risultati. Dei 1057 pazienti valutati 249 (23.56%) erano affetti da APs, i restanti 808 (76.44%) solo da PsO. Le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche della corte di studio e dei 2 sottogruppi sono riportate in tabella. La prevalenza delle comorbidità indagate risultava così distribuita tra PsO e APs: diabete mellito di tipo 2 7,5% vs 5,2% (p=0,208); ipercolesterolemia 18,7% vs 18,1% (p=0,827); obesità 20,4% vs 22,5% (p=0,483); ipertensione arteriosa 26,2% vs 25,3% (p=0,768); cardiopatia ischemica 2,6% vs 1,2% (p=0,197); tiroiditi autoimmuni 9% vs 11,2% (p=0,300), disturbi psichiatrici 5,3%, vs 3,2% (p 0,175); patologie tumorali 4% vs 4% (p=0,969). La fibromialgia è risultata come unica comorbidità significativamente più frequente in APS rispetto a PsO (12,9% vs 2,7%; p<0,001).
Conclusioni. Il presente studio evidenzia la presenza di una importante frequenza di diverse comorbidità in particolare di tipo metabolico, sia nei pazienti affetti da PsO che APs. Nella coorte di studio, tali comorbidità sono risultate distribuite in maniera uniforme, fatta eccezione per la fibromialgia che è maggiormente prevalente nei pazienti affetti da APs, generando potenziali difficoltà nella valutazione dell'inattività di malattia.

Tabella. Caratteristiche dei pazienti affetti da PsO e APs.

	Tutta la coorte	PsO	APs
Demografia			
Maschi, n (%)	585 (55.3)	470 (58.1)	115 (46.1)
Età, media (SD), anni	55.3 (14.7)	55 (15.2)	56.3 (12.4)
Età all'esordio della PsO, media (SD), anni	35.3 (18.2)	36 (18.4)	33.2 (17.6)
Durata della PsO, media (SD) anni	20.1 (14.8)	19.2 (14.9)	23 (13.9)
Familiarità per APs, n (%)	138 (13)	90 (11.1)	48 (19.2)
Fumatori, n (%)	309 (29.3)	255 (31.5)	54 (21.6)
BMI, media (SD)	26.5 (4.9)	26.4 (4.9)	26.8 (4.9)
Pattern PsO			
Placche, n (%)	897 (84.6)	681 (84.2)	216 (86.7)
Guttata, n (%)	53 (5)	40 (4.9)	13 (5.2)
Inversa, n (%)	89 (8.4)	64 (7.9)	25 (10)
Palmoplantare, n (%)	132 (12.4)	107 (13.2)	25 (10)
Pustolosa, n (%)	32 (3)	22 (2.7)	10 (4)
Eritrodermica, n (%)	22 (2)	17 (2.1)	5 (2)
PsO ungueale, n (%)	504 (47.6)	360 (57.8)	144 (47.6)
BSA max, media (SD)	21.6 (22.5)	21.7 (22.4)	21.3 (22.9)
Terapia attuale			
Topica, n (%)	753 (71.3)	588 (72.7)	165 (66.2)
Fototerapia, n (%)	10 (10.9)	7 (0.8)	3 (1.2)
Glucocorticoidi sistemici, n (%)	27 (2.5)	12 (1.49)	15 (6)
csDMARD, n (%)	176 (16.6)	116 (14.3)	60 (24.1)
Inibitori della PDA4, n (%)	58 (5.4)	43 (5.3)	15 (6)
bDMARDs, n (%)	380 (35.9)	254 (31.4)	126 (50.6)

TAPERING OF ETANERCEPT IN PATIENTS WITH PSORIASIC ARTHRITIS IN SUSTAINED DISEASE REMISSION: A CASE-CONTROL RETROSPECTIVE STUDY

PO:02:30

Cannistrà C. [1], Damiani A. [1], De Luca R. [1], Fiori G. [1], Bartoli F. [1], Nacci F. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]

[1]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, and Division of Rheumatology, Florence; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milan

Background. Psoriasic Arthritis (PsA) is a heterogeneous chronic inflammatory arthritis. The latest EULAR Recommendations suggest tapering of biological disease-modifying antirheumatic drugs when remission is sustained for at least six months (1). Nevertheless, tapering strategies have not been standardized yet. The aim of our study was to evaluate the possibility of tapering therapy in PsA patients treated with Etanercept (ETN) after having reached sustained disease remission.

Methods. We conducted a retrospective study enrolling 71 patients with PsA with a peripheral disease in therapy with Etanercept (ETN) in sustained disease remission (defined as disease activity index for psoriatic arthritis - DAPSA - <14 and Physician Global Assessment - PhGA - of 0) for at least 24 months. In a shared decision with the patients, 33 of them underwent tapering by increasing the interval of administration to 10 days at T0 up to 14 days at 6 months (T6) if remission was maintained. The other 38 patients were selected as the control group, who maintained the therapy at the standard interval. For each patient, we collected demographic data, disease characteristics, comorbidities (fibromyalgia, osteoporosis, cardiovascular diseases), clinimetric assessment of DPSA, Visual Analogue Scale (VAS) pain, PhGA, Patient Global Assessment (PtGA), Adverse Event (AE), Tender joint count (TJC), Swollen joint count (SJC), the reason for eventual suspension, and therapeutic interval at T0, T6, T12 (12 months), T18 (18 months), and T24 (24 months). Comparison of clinimetric scores between each evaluation time was performed by paired t-test. Unpaired T-test was used in comparing the two patients' groups.

Results. At baseline, the control group had a shorter mean ETN exposure (45.74 months SD 47.77 vs 91.33 months, SD 52.48, p-value <0.001), a higher prevalence of fibromyalgia (21.1% vs 35, p 0.031), of axial involvement (8% vs 0%, p 0.006) and of enthesis involvement (39.5% vs 12.1%, p 0.015) (Table I). Even baseline VAS was higher in the control group (3.87, SD 2.30 vs 2.80, SD 1.62 p-value 0.03), while the other clinimetric indexes did not show significant differences at T0.

Data analysis did not show significant changes in clinimetric scores during the evaluation period. No disease reactivation has been seen during the tapering.

Only one AE occurred in the tapering group as the cause of the discontinuation of the therapy. During the observation time, clinimetric scores did not show significant differences between tapering and the control group.

Conclusion. Our data showed that in PsA patients with sustained disease remission for at least 24 months, tapering of Etanercept could be possible and safe, with a low risk of disease reactivation.

REFERENCES

1. Gossec L, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jun; 79 (6): 700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.

SPONDILOARTRITE ASSIALE IN PAZIENTI CON EPISODI FEBBRILI RICORRENTI: DATI DAL REGISTRO AIDA NETWORK SULLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE INDIFFERENZIATE

PO:02:31

Caggiano V. [1], Vitale A. [1], Silva I. [2], Oliveira D. [3], Ruscitti P. [4], Ciccia F. [5], Vasi I. [6], Tufan A. [6], Lopalco G. [7], Almaghlouth I. [8], Sota J. [1], Wiesik-Szewczyk E. [9], Gaggiano C. [1], Mayrink Giardini H.A. [10], Spedicato V. [7], Ragab G. [11], Iannone F. [7], Frassi M. [12], Hernández-Rodríguez J. [13], Fabiani C. [14], Falsetti P. [1], Di Meglio N. [15], Frediani B. [1], Mazzei M.A. [15], Rigante D. [16], Faria R. [17], Cantarini L. [1]

[1]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, University of Siena; [2]Medicine Department, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal; [3]ICBAS School of Medicine and Biomedical Sciences, University of Porto, Portugal; [4]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [5]Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [6]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; [7]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [9]Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, National Research Institute, Warsaw, Poland; [10]Rheumatology Division, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brazil; [11]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [12]Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; [13]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; [14]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [15]Unit of Diagnostic Imaging, University of Siena; [16]Department of Life Sciences and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [17]Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

Scopo del lavoro. La maggior parte dei pazienti affetti da episodi febbrili ricorrenti ancora oggi non beneficia di alcuna diagnosi definita. Il presente studio ha l'obiettivo di descrivere una coorte di pazienti affetti da febbre ricorrente in assenza di patologie infettive, neoplastiche e del sistema immunitario innato o acquisito note, in cui il work-up diagnostico ha evidenziato la presenza di spondilartrite assiale (SpA) non radiografica.
Materiali e metodi. I dati dei pazienti sono stati ottenuti retrospettivamente dal registro internazionale AIDA Network dedicato ai pazienti con malattie autoinfiammatorie indifferenziate.
Risultati. Sono stati valutati 54 pazienti con episodi febbrilI ricorrenti e con evidenza di SpA assiale non radiografica sulla base dei criteri classificativi internazionali ASAS (1) (Assessment of SpondyloArthritis international Society). La diagnosi di SpA è stata posta dopo l'inizio degli episodi febbrili in tutti i pazienti arruolati; l'età media alla diagnosi di SpA assiale era di 39.9+14.8 anni con un ritardo diagnostico di 9.3 anni. Gli episodi febbrili erano caratterizzati da picchi di temperatura corporea fino a 42 °C (temperatura media di 38.8 +1.1 °C). Le manifestazioni cliniche più frequentemente associate alla febbre erano: artralgia (n=33, 61.1%), mialgia (n=24, 44.4%), artrite (n=22, 40.7%), cefalea (n=15, 27.8%), diarrea (n=14, 25.9%), dolore addominale (n=13, 24,1%) e rash cutaneo (n=12, 22.1%). Ventiquattro (44.4%) pazienti hanno assunto farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con frequenza quotidiana oppure "on-demand"; 31 (57.4%) pazienti sono stati trattati con glucocorticoidi sistemici. La colchicina è stata utilizzata in 28 (51.8%) pazienti, mentre i "conventional disease-modifying antirheumatic drugs" (cDMARDs) sono stati impiegati in 28 (51.8%) pazienti. Quaranta (74.1%) pazienti sono stati trattati con inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) e 11 (20.4%) soggetti con inibitori dell'interleuchina (IL)-1. Gli agenti anti-TNF si sono dimostrati utili sia nel controllo degli episodi febbrili che delle manifestazioni cliniche e laboratoristiche associate, soprattutto se associati a cDMARDs o colchicina; l'uso degli anti-IL-1 si è dimostrato essere meno efficace.
Conclusioni. In pazienti con episodi febbrili ricorrenti dovrebbe essere presa in considerazione anche la diagnosi di SpA assiale. Se la febbre sia un epifenomeno della SpA assiale o una patologia concomitante dovrebbe essere oggetto di ulteriori indagini. La terapia specifica della SpA assiale può determinare un notevole miglioramento modificando la gravità e/o la frequenza degli episodi febbrili in pazienti affetti da SpA assiale ed episodi febbrili ricorrenti.

HLA-B*51 IDENTIFIES A PECULIAR SUBSET OF FEMALES WITH AXIAL SPONDYLARTHRITIS AND MAY BE HELPFUL TO BETTER CHARACTERISE FEMALE PATIENTS WITH PERIPHERAL SPONDYLARTHRITI

PO:02:32

Mariani F.M. [1], Alunno A. [1], Carubbi F. [1], Baraliakos X. [2], Di Ruscio E. [1], Altieri P. [1], Ferri C. [1]
[1]Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila;
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany

Aim of the study. To clarify the possible diagnostic and prognostic role of HLA-B*51 in spondyloarthritis (SpA).
Materials and methods. We prospectively assessed from the time of clinical diagnosis patients with SpA referring to the Immuno-Rheumatology outpatient clinic of our University Hospital. All patients were tested for HLA-B alleles and patients also fulfilling the criteria for Behçet disease were excluded. We collected demographic data as well as clinical (e.g. enthesitis, dactylitis, number of tender and swollen joints (Tj, Sj)), serological (e.g. C-reactive protein, CRP), radiographic (X-ray and/or magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac (SI) joints) and clinimetric data (ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, MASES, LEI, HAQ, PGA, VAS-pain).
Results. We recruited 242 patients with SpA (median follow up:12 months). The prevalence of HLA-B*51 in our cohort was 31%. No patient with HLA-B*51 also displayed HLA-B*27.
Thirty-three (44%) patients with HLA-B*51 fulfilled the ASAS criteria for axSpA and were compared to 32 age-matched patients displaying HLA-B*27 and fulfilling the ASAS criteria for axSpA. Patients displaying HLA-B*51 were more likely females (OR=5.6; 95% CI (1.7-18.2) diagnosed at an older age (mean 56±21 vs 44±16 years p=0.01). However, the clinical picture at SpA diagnosis was similar to that of patients displaying HLA-B*27 (MASES, LEI, BASFI, BASDAI, Tj, Sj, VAS pain, PGA, ASDAS and HAQ). Regarding specific manifestations during the follow-up, although none of the patients with HLA-B*51 displayed uveitis (vs 16% of patients with HLA-B*27) they were more likely to present enthesitis (OR=3.5; 95%CI=1.1-11.5). The prevalence of SI on X-ray was similar in the 2 groups but patients with HLA-B*51 had a higher prevalence of SI on MRI (OR=4.3; 95%CI=1.3-14.2). In HLA-B*51 patients SI was more likely unilateral (OR=10.8; 95%CI=3.2-36). Fibromyalgia was equally represented in the 2 groups and the median number of comorbidities was 2 in HLA-B*27 patients and 1 in HLA-B*51 patients. With regard to treatment, the retention rate of the first line of treatment at 12 months from diagnosis was similar in the 2 groups.
Thirty-three of the patients displaying HLA-B*51 (83% females) fulfilled neither axial nor peripheral ASAS criteria. At SpA diagnosis, 97% displayed peripheral manifestations (arthritis =78%, enthesitis =30%, dactylitis =6%). 24% reported inflammatory low back pain but without evidence of SI on X-ray or MRI. None of the patients displayed uveitis or IBD and <5% showed psoriasis. Only 7% had a familiar history of SpA. If HLA-B*51 would be added as an ASAS criterion for peripheral SpA all these patients would fulfill the criteria.
Conclusions. HLA-B*51 was more frequently present in females with axSpA fulfilling ASAS criteria whose clinical picture resembles that of younger males with HLA-B*27. HLA-B*51 may be helpful to capture female patients with peripheral SpA manifestations who otherwise would not fulfill the ASAS criteria for peripheral SpA.

ULTRASOUND GUIDED CORTICOSTEROID SACROILIAC JOINT INJECTIONS IN MANAGEMENT OF ACTIVE SACROILIITIS: ONE YEAR DATA

PO:02:33

Al Khayyat S.G. [1], Falsetti P. [1], Conticini E. [1], Fogliame G. [1], Barbagli S. [1], Bardelli M. [1], Gentileschi S. [1], Baldi C. [1], Fabbroni M. [1], Vitale A. [1], Stella S.M. [2,3], Del Chiaro A. [2,4], Saponara A. [5], Migliore A. [6], Cantarini L. [1], Frediani B. [1]

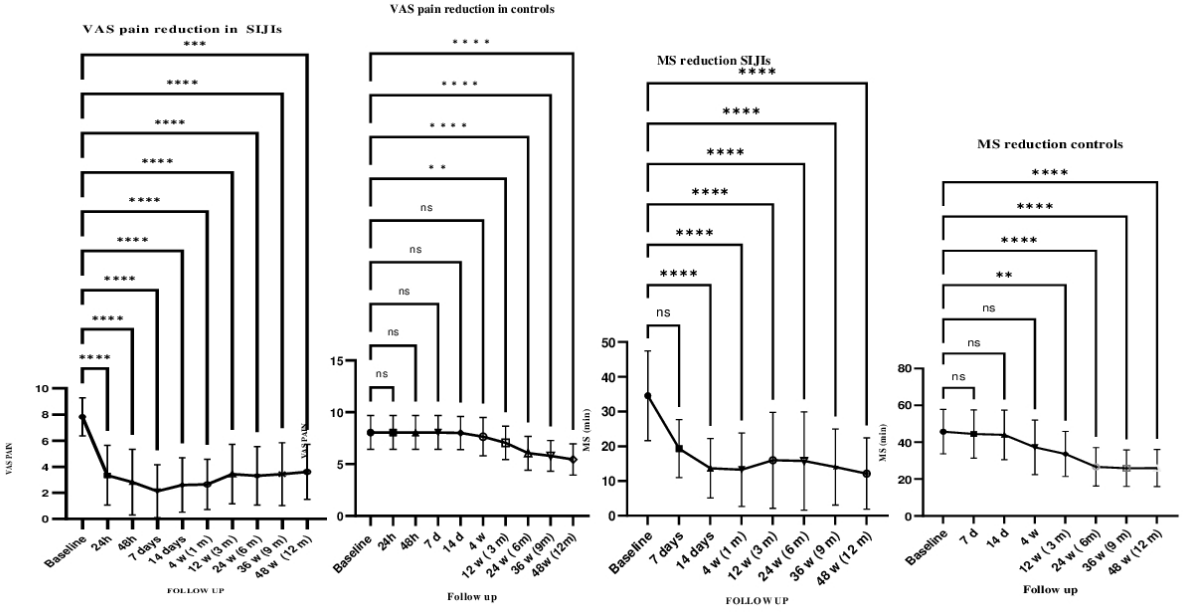
[1]Università degli Studi di Siena, AOUS, U.O.C. di Reumatologia, Siena; [2]Advanced Musculoskeletal Ultrasound, SIUMB School of Pisa; [3]Department of Clinical and Experimental Medicine, Post-Graduate School of Sports Medicine, Santa Chiara University Hospital, Pisa; [4]Orthopedic and Traumatology Operating Unit, San Luca Hospital, Lucca; [5]Advanced Musculoskeletal Ultrasound, SIUMB School of San Giovanni Rotondo, Foggia, [6]U.O.S. of Rheumatology, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Aim. Active sacroiliitis represent the radiological hallmark of Ankylosing Spondylitis (Ax-SPA) and manifest as low back pain accompanied by morning stiffness (MS). The pain at rest as well as MS represent the main symptoms that impair patients' quality of life. The treatment of Ax-SPA rely on non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), monoclonal antibodies as Anti-TNF-alpha, anti interluekine-17/23 and, recently, on Janus Kinase Inhibitors; nevertheless, despite a full treatment regimen, sometimes it is not possible to reach a low disease activity or remission. Aim of this study has been to evaluate the long-term efficacy of ultrasound-guided sacroiliac joint injections (US-SIJIs) of GCs in the treatment of active sacroiliitis.

Material and methods. We enrolled patients affected by Ax-SPA with active sacroiliitis from our outpatient clinic. Some were treated with an US-SIJI when starting a biological disease modifying rheumatic drug (bDMARD) while others were treated with conventional therapy (bDMARD + NSAIDs) and used as controls. The VAS and MS were collected at each follow up visit that were scheduled at 24 and 48 hours, then after 7 days, 14 days, 1, 3, 6, 9 and 12 months. Each patient treated with SIJI was invited to lay pronated on a medical bed while a musculoskeletal sonographer individuated sacroiliac joints (SIJ) with a convex probe. After accurate disinfection a 2,5 mL syringe was loaded with 40 mg of triamcinolone acetonide and a spinal needle of 22 gauge was used to reach SIJ. Each SIJI was carried out following real time the needle trajectory. The statistical analysis exploited descriptive statistics, ANOVA test and Test U of Mann were used to compare the means between groups. The p<0,05 was considered significant.

Results. We enrolled 33 subjects: 12 received an US SIJI and 21 were treated with a standard therapy. Both groups were comparable for age and VAS pain at baseline. In US-SIJI group after 24 h was documented a significant reduction of VAS pain that lasted up to 1 year displaying always a significant lower value compared to baseline; in the control group VAS pain reduction reached significance after 3 months from baseline. In the US-SIJI group MS dropped significantly after two weeks from SIJI while in the controls after 3 months from baseline. At the end of study the patients treated with US-SIJI displayed a higher VAS pain (-50 % in SIJIs vs. -32%, p <0,05) as well as MS reduction compared to controls (-71 % in SIJIs vs -42%, p<0,05). Any serious adverse event was recorded.

Conclusion. The US-SIJIs with GCs represent a safe and useful tool to control the symptoms of an active sacroiliitis and their combination with a bDMARD may lead to a higher disease control compared to standard therapy alone.



IMPATTO DELLO STILE DI VITA SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NELL'ARTRITE PSORIASICA

PO:02:34

Zoli A. [1], Peluso G. [1], Rubortone P. [1], Calabrese G. [1], Capacci A. [1], D'Agostino M.A. [1,2], Ortolan A. [1]
[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. Fattori personali ed ambientali come l'attività fisica, l'aderenza alla dieta mediterranea, e la presenza di ansia e depressione, possono influenzare l'attività di malattia nelle spondiloartriti (SpA), tra cui l'artrite psoriasica (PsA).
Obiettivi. Verificare l'entità dell'impatto dello stile di vita (in termini di attività fisica, dieta e salute mentale) sull'attività di malattia nella PsA.
Metodi. Sono stati arruolati nel periodo Marzo 2022-Marzo 2023 pazienti consecutivi affetti da PsA e sono stati registrati durante la visita: dati demografico-antropometrici, abitudine tabagica, caratteristiche di malattia, inclusa l'attività di malattia articolare (DAPSA), cutanea e entesitica. Inoltre sono stati somministrati i questionari IPAC (attività fisica quotidiana), PREDIMED (aderenza alla dieta mediterranea) ed HADS (ansia e depressione), e – per valutare la contemporanea presenza di fibromialgia – i questionari SSS (Symptom Severity Score) e WPI (Widespread pain Index). Sono state quindi confrontate, tramite Chi quadro o test di mann Whitney, le caratteristiche dei pazienti fisicamente attivi (IPAQ >700) vs non attivi (IPAQ <700), quelle dei pazienti aventi una buona aderenza alla dieta mediterranea (PREDIMED >10) vs un'aderenza scarsa (PREDIMED <10), e quelle con HADS ANSIA o DEPRESSIONE >10 vs pazienti con HADS normale. Inoltre, abbiamo definito pazienti con stile di vita sano coloro che rispettavano le seguenti condizioni: IPAQ >700, PREDIMED >5 e HADS ANSIA o HADS DEPRESSIONE <10. Sono state anche effettuate correlazioni di Pearson per valutare l'associazione tra gli score dei suddetti questionari e il DAPSA. Infine, abbiamo costruito modelli multivariati di regressione lineare aventi il DAPSA come variabile dipendente, e ciascun aspetto dello stile di vita (attività fisica, dieta mediterranea, salute mentale) come variabile indipendente principale (una per modello, variabile categoriale: IPAQ >700, PREDIMED >10, HADS>10), corretti per età, sesso e terapia. Valori di p <0.05 sono stati considerati significativi.
Risultati. Sono stati arruolati 111 pazienti PsA, di cui 47 (43%) uomini, con durata di malattia 9.7±9.5 anni. Di questi pazienti, 30 (27%) erano affetti da fibromialgia. 25 (23%) erano fumatori attivi. I confronti tra pazienti attivi e non attivi, aderenti e non aderenti alla dieta mediterranea, e con ''stile di vita sano e poco sano'' sono riportati in Tabella I, che mostra una differenza significativa negli indici di attività di malattia nei pazienti con HADS >10 vs HADS <10. È stata evidenziata una correlazione scarsa tra DAPSA e IPAC (r=-0.10) e tra DAPSA e PREDIMED (r=0.06), mentre la correlazione risultava moderata tra DAPSA e HADS (r=0.44). I modelli multivariati hanno dimostrato che IPAQ >700, PREDIMED >10 non avevano un'associazione indipendente con il DAPSA (p=ns), mentre un punteggio HADS >10, era indipendentemente e positivamente associato al DAPSA (coefficiente Beta =4,17).
Conclusioni. l'aspetto della salute mentale sembra essere il più influente sull'attività di malattia nella PsA, sebbene questo non escluda un effetto dell'attività fisica e dell'aderenza alla dieta mediterranea sulla stessa.

	IPAC≥700	IPAC<700	p-value	PREDIMED≥10	PREDIMED<10	p-value	HADS≥10	HADS<10	p-value	Stile di vita sano	Stile di vita poco sano	p-value
Maschi	26(36%)	21 (54%)	0.10	8(30%)	39 (%)	0.1	15(42%)	32 (43%)	0.87	18 (35%)	29(49%)	0.1
ETA'	**51.3±11.9**	**59.8±13.8**	**0.0017**	54.78±16.0	54.17±12.3	0.3	56.13±14.9	53.4±12.3	0.16	51.5±10.8	56.7±14.6	0.03
BMI	26.4 ±5.1	27.4±4.7	0.2	25.01±4.3	27.38±5.1	0.03	27.1±4.2	26.6±5.3	0.43	26.6±5.9	26.9±4.1	0.4
WPI (0-19)	5.5±4.4	5.0±5.1	0.3	5.22±4.0	5.39±4.8	0.9	6.8±5.3	4.6±4.1	0.06	4.4±3.9	6.2±5.0	0.1
SSS (0-12)	4.4±3.0	5.0±4.2	0.6	4.89±4.3	4.54±3.2	0.9849	**1.0**	**3.9±2.8**	**0.0043**	3.4±2.8	5.4±3.8	0.03
VAS pain (0-10)	4.6±2.8	5.0±2.3	0.5	5.33±2.7	4.56±2.6	0.1904	**5.9±2.1**	**4.2±2.7**	**0.002**	4.3±2.8	5.2±2.4	0.12
VAS GH (0-10)	4.3±2.7	4.4±2.5	0.37	3.27±2.59	2.96±2.40	0.1474	**5.6±2.3**	**3.8±2.5**	**0.0004**	4.0±2.7	4.6±2.5	0.2
PASI (0-72)	11.6±7.8	12.5±7.6	0.65	13.51±8.10	11.36±7.61	0.18	3.0±4.7	1.8±3.4	0.098	1.9±3.2	2.4±4.3	0.4
DAPSA	3.2±2.0	5.1±2.6	0.10	4.35±1.56	3.86±2.81	0.60	**15.0±7.3**	**10.3±7.6**	**0.0021**	11.18±8.4	12.5±7.18	0.3
LEI (0-6)	0.4±0.9	2±2.2	0.053	0.5±1.0	1.27±1.8	0.51	1.0±1.4	1.1±1.8	0.95	0.5±0.9	1.7±2.13	0.2
PCR mg/L	3.5±6.9	5.1±8.8	0.55	**1.65±2.71**	**4.82±8.48**	**0.0170**	4.9±8.9	3.7±7.0	0.65	4.0±7.9	4.0±7.4	0.9

Tabella 1 : principali caratteristiche della popolazione studiata ed indici di malattia
Legenda : **HADS**= Hospital Anxiety and Depression Scale; **IPAC** : International Physical Activity Questionnaire; **Seduto lavorativi**= minuti di inattività durante I giorni lavorativi; **Seduto Weekend** = minuti di inattività durante il Weekend; **BMI** = Body Metabolic Index; **WPI** = Widespread Pain Index; **SSS**= Symptoms Severity Scale; **PASI** = Psoriasis Area and Severity Index; **DAPSA** =Disease Activity in Psoriatic Arthrtitis; **LEI** = Leeds Enthesitis index; **PCR** = Proteina C Reattiva

PREVALENZA E CARATTERIZZAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI CON ARTRALGIE ASPECIFICHE

PO:02:35

Sorgia J. [1], Li Volsi L. [1], Floris A. [1], Mugheddu C. [2], Sichi L. [1], Dessì M. [1], Anedda J. [2], Frau A. [2], Pau A. [1], Lari S.A. [1], Paladino M.T. [1], Congia M. [1], Chessa E. [1], Angioni M.M. [1], Ferreli C. [2], Piga M. [1], Atzori L. [2], Cauli A. [1]
[1]Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Unità di Dermatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo dello studio. Identificare e caratterizzare i pazienti affetti da psoriasi cutanea (PsO) con artralgie aspecifiche (AAsp), definite come manifestazioni muscoloscheletriche (MSK) non imputabili ad artrite psoriasica (PsA) né ad altre concomitanti artropatie.

Metodi. Una coorte monocentrica di 1057 pazienti consecutivi affetti da (PsO) è stata sottoposta a valutazione reumatologica. I pazienti con artralgie aspecifiche sono stati identificati tra i casi sospetti di APs (definiti sulla base del giudizio del reumatologo e/o di Early Arthritis for Psorisic Patients - EARP - questionnaire score >3), dopo esclusione di una pregressa o nuova diagnosi di APs e/o di un'altra patologia in grado di spiegare la sintomatologia MSK rilevata. Le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti con AAsp sono state analizzate e confrontate con quelle dei pazienti con nuova diagnosi di APs o altra artropatia.

Risultati. Su 1057 pazienti affetti da PsO, 293 (27,7%) sono stati identificati come casi sospetti per APs. Di questi, 40 (14%) sono stati poi effettivamente classificati come affetti da PsA; 145 (49%) hanno avuto una diagnosi alternativa (artrosi primaria, fibromialgia, connettiviti, artriti microcristalline, artrite reumatoide, traumi). I restanti 108 (37%) pazienti sono stati identificati come affetti da AAsp.

Dei 108 pazienti affetti da AAsp 58 (53,7%) erano femmine, con età media (DS) di 55,4 (33,01) anni. Complessivamente il 49,7% svolgeva un lavoro di tipo manuale. La maggior parte, 103 (95,4%), riferiva una durata della sintomatologia articolare >1 anno. Il BSA massimo era in media (DS) di 18,9 (21,4). Circa 63 (58,3%) soggetti presentavano onicopatia psoriasica, considerata come tra i principali predittori di sviluppo di APs. Il punteggio EARP medio (DS) era di 4,4 (1,6). Risultavano in sovrappeso/obesi il 59,2%. Infine, 14 (13%) e 23 (21,3%) soggetti assumono rispettivamente terapia con csDMARDs e bDMARDs. Ulteriori caratteristiche dei pazienti con AAsp sono riportati in tabella.

Dal confronto dei pazienti con AAsp e quelli con nuova diagnosi APS si sono dimostrati fattori significativamente associati alle AAsp: minori valori di EARP (media 1.2 vs 6.2, p 0.032) e minor frequenza di tumefazione articolare (29% vs. 78%, p <0001), riferita sospetta dattilite (10% vs. 56%, p <0001), lombalgia infiammatoria (23% vs. 48%, p 0.001). Dal confronto delle AAsp con i pazienti affetti da altre artropatie è invece emerso come associati alle AAsp la presenza di onicopatia (58% vs 44%, p 0.033), riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio per APS, e l'utilizzo di FANS (29% vs. 44%, p 0.037).

Tabella. Caratteristiche dei pazienti con artralgie aspecifiche, nuova diagnosi di APs o altra artropatia*.

	Unspecific arthralgia (A, n= 108)	New PsA diagnosis (B, n= 40)	Other diagnosis (C, n= 145)	A vs B	A vs C
Demographics					
Males, n (%)	50 (46.3)	15 (37.5)	53 (36.6)	n.s.	n.s.
Age, mean (SD), yrs	55.4 (13.6)	51.9 (11.6)	58.1 (14.1)	n.s.	n.s.
Age at PsO onset, mean (SD) yrs	35.2 (17.9)	34.8 (19.0)	38.1 (18.7)	n.s.	n.s.
PsO duration, mean SD) yrs	20.3 (15.5)	17.1 (13.6)	20.2 (15.5)	n.s.	n.s.
Familiarity for PsA, n (%)	15 (13.9)	10 (25.0)	21 (14.5)	n.s.	n.s.
Manual workers, n (%)	53 (49.1)	21 (56.7)	78 (53.8)	n.s.	n.s.
Smokers, n (%)	36 (33.3)	23 (57.5)	89 (61.4)		n.s.
BMI	26.3 (5.3)	26.1 (4.0)	26.9 (4.9)	n.s.	n.s.
PsO skin pattern					
Plaque, n (%)	85 (78.7)	35 (87.5)	111 (76.6)	n.s.	n.s.
Guttate, n (%)	3 (2.8)	1 (2.5)	14 (9.7)	n.s.	n.s
Inverse, n (%)	9 (8.3)	4 (10.0)	16 (11.0)	n.s.	n.s.
Palmoplantar, n (%)	17 (15.7)	4 (10.0)	22 (15.2)	n.s.	n.s.
Pustular, n (%)	6 (5.6)	4 (10.0)	4 (2.8)	n.s.	n.s.
Erythroderma, n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.1)	n.s.	n.s.
Nails PsO, n (%)	63 (58.3)	19 (47.5)	64 (44.1)	n.s.	**0.033**
BSA max, mean (SD)	18.9 (21.7)	16.2 (14.2)	18.6 (20.0)		n.s.
SpA-related Comorbidities					n.s.
Uveitis, n (%)	1 (0.9)	2 (5.0%)	5 (3.4)	n.s.	n.s.
IBD, n (%)	1 (0.9)	0	2 (1.4)	n.s.	n.s.
Ongoing treatment					n.s.
Topic, n (%)	84 (77.8)	35 (87.5)	117 (80.7)	n.s.	n.s.
Phototherapy, n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.4)	n.s.	n.s.
System. glucocorticoids, n (%)	3 (2.8)	2 (5.0)	1 (0.7)	n.s.	n.s.
csDMARD, n (%)	13 (12.0)	7 (17.5)	12 (8.3)	n.s.	n.s.
PDA4 inhibitor, n (%)	4 (3.7)	1 (2.5)	11 (7.6)	n.s.	n.s.
bDMARDs, n (%)	23 (21)	6 (15.0)	28 (19.3)	n.s.	n.s.
Total EARP score	4.4 (1.6)	6.2 (1.7)	4.9 (1.7)	**<0.001**	n.s.
Individual EARP items*					
Joints pain	66 (95.7)	23 (100)	84 (100)	n.s.	n.s.
NSAIDs use twice last 3 months	20 (29.0)	8 (34.8)	39 (4.4)	n.s.	0.037
Low back pain at night	16 (23.2)	11 (47.8)	27 (32.1)	0.001	n.s.
Morning stiffness ≥1 hour	21 (30.4)	16 (69.6)	32 (38.1)	n.s.	n.s.
Wrist and fingers pain	51 (73.9)	18 (78.3)	67 (79.8)	n.s.	n.s.
Swollen joints	20 (29.0)	18 (78.3)	38 (45.2)	**<0.001**	n.s.
Swollen wrist / fingers ≥3 days	7 (10.1)	13 (56.5)	13 (15.5)	**<0.001**	n.s.
Elbow and hips pain	37 (53.6)	9 (39.1)	41 (48.8)	n.s.	n.s.
Feet and ankles pain	40 (58.0)	15 (65.2)	55 (66.5)	n.s.	n.s.
Swollen Achilles tendon	8 (11.6)	5 (21.7)	9 (10.7)	n.s.	n.s.

Conclusioni. Le AAsp costituiscono un'intrigante entità clinica nell'ambito dello studio della transizione da PsO ad APs, all'interno della quale si possono celare forme precliniche o prodromiche di APs. Questa analisi dimostra la loro elevata prevalenza e l'associazione con altri fattori di rischio per APs, confermando la necessità di un loro attento monitoraggio prospettico.

ANALISI DELLA PREVALENZA E DEI DETERMINANTI DELLA DISCORDANZA TRA PHISICIAN GLOBAL ASSESSMENT E PATIENT GLOBAL ASSESSMENT IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE

PO:02:36

Salustro E., Melis N., Fornero V., Congia M., Chessa E., Floris A., Piga M., Cauli A.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Sebbene nelle spondiloartriti assiali (axSpa), la discordanza tra Phisician Global Assessment (PGA) e Patient Global Assessment (PtGA) sull'attività di malattia sia rilevante nel management quotidiano della patologia, pochi studi hanno sinora analizzato questo fenomeno. L'obbiettivo di questo lavoro è stato di valutare la frequenza, l'entità e i fattori coinvolti nella discordanza PGA-PtGA.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati di una coorte monocentrica di pazienti affetti axSpA, nella cui ultima vista di follow-up fossero stati registrati i valori di PGA e PtGA. Per tutti i pazienti sono, inoltre, state raccolte variabili clinico-demografiche (età, durata di malattia, BMI, eventuale interessamento periferico, comorbidità), terapeutiche (csDMARDs e bDMARDs), radiografiche (mSASSS) e funzionali (HAQ, BASMI). I punteggi PGA e PtGA sono stati raccolti tramite scala analogica visiva di 10 cm. La discordanza (delta) è stata valutata calcolando la differenza tra PtGA e PGA e definendola come positiva (PtGA maggiore PGA; DP) o negativa (PtGA minore PGA; DN) utilizzando un cutoff di delta ±2 (Figura 1). L'associazione tra DP e i suoi potenziali fattori determinanti, è stata valutata all'analisi univariata (chi-quadro o T student test) e multivariata (regressione logistica), impostando la significatività statistica su valori di p <0.05.

Risultati. Sono stati valutati i dati di 296 pazienti, dei quali 120 (40,5%) erano femmine, con età media di 51.7 (13.9) anni. I punteggi medi di PtGA e PGA erano rispettivamente 3,4 (±2,8) e 1,0 (±0,7). Complessivamente è stata rilevata una discrepanza di valutazione in 164 pazienti (55,4%, Figura 2), e nella maggior parte dei casi questa era di tipo positivo (DP 160, 97,6%). Tra essi, il valore medio del delta PtGA-PGA è risultato di 4,1 (±3,5). Nell'analisi univariata, la DP era significativamente associata all'età (media 53.7 vs 49.4, p 0.008), BMI (25.3 vs 23.9 p 0.007), valori di BASMI (3.5 vs 2.3 p <0.001) e HAQ (0.8-0.3 p <0.001), spondiloartrosi (52% vs 30% p 0.04) e fibromialgia (31% vs 8% p 0.001). Nell'analisi multivariata, si sono confermati fattori indipendentemente associati alla DP il valore di BASMI (OR 1.23, 1.01-1.52 p 0.048), di HAQ (OR 4.27, 2.14-8.51 p <0.001) e fibromialgia (OR 2.93, 1.07-8.04 p0.036). La ridotta frequenza della DN non ha reso possibile lo studio di fattori ad essa associati.

Conclusioni. Nelle axSpA, come in altre malattie reumatologiche sistemiche, la discordanza nella valutazione della attività di malattia tra medico e paziente è frequente. Nella maggior parte dei casi il paziente percepisce una maggiore attività di malattia rispetto al medico. Alla base di questi risultati potrebbe esservi difficoltà da parte del paziente di distinguere tra malattia attiva e altri aspetti del suo stato di salute (es. danno, comorbidità). PtGA e PGA dovrebbero essere usati in maniera complementare, conoscendo fattori che possono determinarne la discordanza.

Tabella. Analisi dei potenziali determinanti di discordanza positiva (DP)

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	DP	NoDP	p-value	OR (95% CI)	p-value
Female	70 (43.8%)	50 (36.8)	0.223		
Età media (dev.st.)	53.7 (13.9)	49.4 (13.5)	0.008	–	–
Dis.duration (dev.st.)	16.8 (11.2)	13.9 (10.2)	0.077		
BMI	25.3 (5.2)	23.9 (3.9)	0.007	–	–
Periferico	58 (36.3%)	43 (31.6%)	0.402		
HLA-B27 +	91 (70.5)	96 (78.0%)	0.173		
BASMI val	3.5 (1.8)	2.3 (1.4)	<0.001	1.23 (1.01-1.52)	0.048
HAQ val	0.8 (0.6)	0.3 (0.5)	<0.001	4.27 (2.14-8.51)	<0.001
mSASSS	13.4 (19.6)	9.0 (14.7)	0.177		
csDMARDs +	29 (18.1%)	22 (16.2%)	0.658		
bDMARDs +	140 (87.5%)	112 (82.4%)	0.210		
Comorbidità					
Cardiovacolare	37 (23.1%)	24 (17.6%)	0.246		
Gastrointestinale	40 (25%)	23 (16.9%)	0.090		
Polmonare	8 (5%)	7 (5.1%)	0.950		
Oculare	32 (20%)	21 (15.4%)	0.300		
Cutanea	10 (6.3%)	10 (7.4)	0.706		
Renale	3 (1.9%)	1 (0.7%)	0.393		
Endocrinologica	21 (13.3%)	21 (15.7)	0.564		
Neuro-psichiatrica	12 (7.6%)	7 (5.2%)	0.413		
Ematologica	4 (2.6%)	2 (1.6%)	0.545		
Neoplasie	6 (3.8%)	6 (4.4%)	0.774		
Spondiloartrosi	52 (32.9%)	30 (22.2%)	0.042	–	–
Discopatie	41 (25.6%)	26 (19.1%)	0.182		
Fratture Vertebrali	11 (6.9%)	8 (5.9%)	0.728		
Stenosi canale vertebr.	3 (1.9%)	0	0.252		
Fibromialgia +	31 (18.4%)	8 (5.9%)	0.001	2.93 (1.07-8.04)	0.036

Figura 1. Rappresentazione definzione di discordazna positiva e negativa.

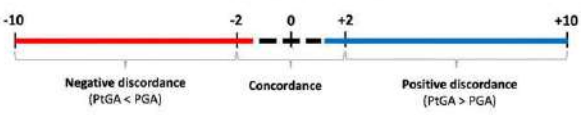
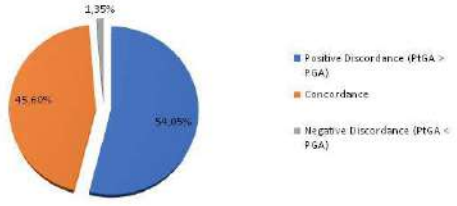


Figura 2. Prevalenza discordanza positiva, negativa e concordanza.



PO:03:39 - PO:03:54 SESSIONI POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (III)

BIMEKIZUMAB È PERSISTENTE PER 52 SETTIMANE NEL MANTENIMENTO DEGLI OUTCOME CLINICI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: RISULTATI DEGLI STUDI DI FASE 3 BE MOBILE 1 E BE MOBILE 2

PO:03:37

Proft F. [2], van der Heijde D. [3], Baraliakos X. [4], Ermann J. [5], Fleurinck C. [6], Massow U. [7], de Peyrecave N. [6], Taieb V. [8], Ortolan A. [1], van Tubergen A. [9], Navarro-Compán V. [10]

[1]Rheumatology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma; [2]Department of Gastroenterology, Infectiology & Rheumatology (incl. Nutrition Medicine), Charité, Universitätsmedizin, Berlino, Germany; [3]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [4]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany; [5]Division of Rheumatology, Inflammation and Immunity, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; [6]U.C.B. Pharma, Bruxelles, Belgium; [7]U.C.B. Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [8]UCB Pharma, Colombes, France, [9]Department of Medicine, Division of Rheumatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; [10]Department of Rheumatology, La Paz University Hospital, IdiPaz, Madrid, Spain

Background. I pazienti (pz) con spondiloartrite assiale (axSpA) possono manifestare una perdita di risposta al trattamento a lungo termine. Il mantenimento della risposta è un target terapeutico raccomandato. Bimekizumab (BKZ), anticorpo monoclonale IgG1 inibitore selettivo dell'IL-17F e l'IL-17A, ha dimostrato efficacia sostenuta alla Settimana (Sett.) 52 in pz con nr-axSpA e r-axSpA negli studi di fase 3 BE MOBILE 1 e 2. Riportiamo il mantenimento degli outcome clinici dopo 1 anno di trattamento con BKZ in pz con nr-axSpA e r-axSpA.

Materiali e metodi. Nel BE MOBILE 1 (NCT03928704; nr-axSpA) i pz soddisfacevano i criteri ASAS e nel BE MOBILE 2 (NCT03928743; r axSpA) ASAS e di New York modificati. I

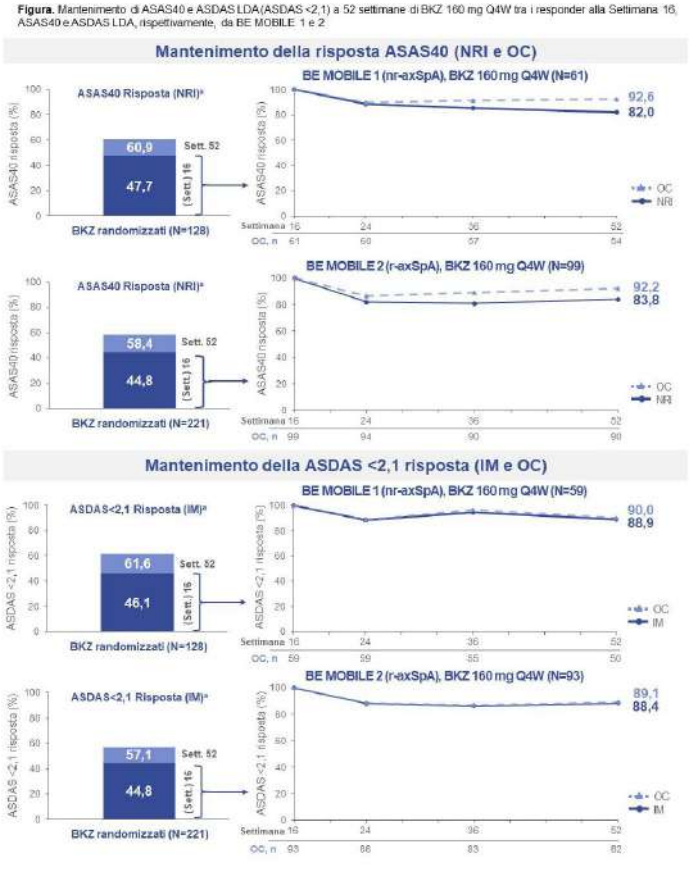


Figura. Mantenimento di ASAS40 e ASDAS LDA (ASDAS <2,1) a 52 settimane di BKZ 160 mg Q4W tra i responder alla Settimana 16, ASAS40 e ASDAS LDA, rispettivamente, da BE MOBILE 1 e 2

*Risposta alla Settimana 16 e alla Settimana 52 in pazienti randomizzati a BKZ 160 mg Q4W al basale.

Abbreviazioni: ASAS40: valutazione della risposta 40% della Società internazionale per la spondiloartrite; ASDAS <2,: punteggio di attività della malattia spondilite anchilosante <2,1; axSpA: spondiloartrite assiale; BKZ: bimekizumab; LDA: bassa attività della malattia; IM: imputazione multipla; nr-axSpA: non radiografica axSpA; NRI: imputazione non rispondente; OC: caso osservato; pz: pazienti; Q4W: ogni quattro settimane; r-axSpA: radiografica axSpA; Sett.: settimana.

Bibliografia: 1. Smolen J. Ann Rheum Dis 2018;77:3–17. **2.** van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2022;81:12–5.

Riconoscimenti: Finanziato da UCB Pharma. Supporto per la scrittura medica fornito da Costello Medical.

pz sono stati randomizzati a ricevere BKZ 160mg sottocute ogni 4 settimane (Q4W) o placebo (PBO) alla Sett. 16. Dalle Sett. 16-52, tutti i pz hanno ricevuto BKZ 160 mg Q4W.
Gli indici ASAS40, ASDAS-LDA e ASDAS-ID, sono stati valutati alla Sett. 52 per i pz randomizzati nel braccio BKZ, responder alla Sett. 16, utilizzando la non-responder imputation (NRI) per ASAS40 e l'imputazione multipla (IM) per ASDAS. Sono riportati i dati dei casi osservati (OC) e le responder rates alla Sett. 16 e Sett. 52 per tutti i pz randomizzati BKZ.
Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) alla Sett. 52 sono segnalati per i pz che hanno ricevuto ≥1 dose di BKZ.
Risultati. 128 e 221 pz sono stati randomizzati a BKZ 160mg Q4W in BE MOBILE 1 e 2, rispettivamente. Alla Sett. 16, il 47,7% e il 44,8% hanno raggiunto ASAS40 (endpoint primario), e alla Sett.52 il 60,9% e 58,4% (NRI). Tra i responder ASAS40 alla Sett. 16, l'82,0% e l'83,8% hanno mantenuto la risposta alla Sett. 52 (NRI, Figura).
L'ASDAS-LDA è stata raggiunta dal 46,1% e dal 44,8% dei pz alla Sett. 16 nel BE MOBILE 1 e 2, rispettivamente; aumentando al 61,6% e al 57,1% alla Sett. 52 (IM). Tra i responder ASDAS-LDA alla Sett. 16, l'88,9% e l'88,4% hanno mantenuto la risposta alla Sett. 52 (IM, Figura).
Alla Sett. 16 nel BE MOBILE 1 e 2, hanno raggiunto l'ASDAS-ID il 18,8% e il 16,4% dei pz, rispettivamente, aumentando a 25,2% e 23,4% alla Sett. 52 (IM). Tra i responder alla Sett. 16 ASDAS-ID è stato mantenuto dal 79,2% e 75,1% alla Sett. 24, dall'85,3% e 71,7% alla Sett. 36 e dall'88,0% e 58,7% alla Sett. 52 (IM).
Alla Sett. 52 nel BE MOBILE 1 e 2, 183/244 (75,0%) e 249/330 (75,5%) pz trattati con BKZ hanno riferito TEAE ≥1; 9 (3,7%) e 20 (6,1%) hanno riportato TEAE seri.
Conclusioni. La doppia inibizione di IL-17F e IL-17A con BKZ determina mantenimento significativo della risposta clinica alla Sett. 52 in nr-axSpA e r-axSpA.

IMPATTO DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI SUL RISCHIO DI SVILUPPO DI ARTRITE PSORIASICA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI

PO:03:38

Floris A. [1], Mugheddu C. [2], Sichi L. [1], Dessì M. [1], Anedda J. [2], Frau A. [2], Pau A. [1], Lari S. [1], Sorgia J. [1], Li Volsi L. [1], Paladino M.T. [1], Congia M. [1], Chessa E. [1], Angioni M.M. [1], Ferreli C. [2], Piga M. [1], Atzori L. [2], Cauli A. [1]

[1]*Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato;*

[2]*Unità di Dermatologia, A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato*

Scopo del lavoro. Grande interesse si sta recentemente concentrando sulla possibilità di prevenire lo sviluppo di artrite psoriasica (APs) nei pazienti affetti da psoriasi (PsO). Tuttavia, poche e discordanti evidenze, sono attualmente disponibili sul possibile ruolo del trattamento con farmaci biologici sulla transizione da PsO a PsA. L'obiettivo del presente studio è di valutare l'impatto del trattamento con farmaci biologici, prescritti per il trattamento della PsO, sul rischio di sviluppo di APs.

Materiali e metodi. È stata effettuata un'analisi retrospettiva su una coorte monocentrica di 1024 pazienti affetti da PsO, consecutivamente visitati in un ambulatorio congiunto di dermatologia-reumatologia dal 01/2021 al 06/2022. I criteri di inclusione erano: età ≥18 anni; PsO diagnosticata dal dermatologo; nessuna diagnosi di APs precedente all'esordio della PsO. Per ogni paziente i dati clinici e terapeutici sono stati ricostruiti nell'ambito della vista dermatologica/reumatologica e tramite revisione delle cartelle ambulatoriali (superando il limite di precedenti studi basati su dati 'amministrativi'). Sono stati eseguiti due tipi di analisi:

a) studio di associazione tra terapia con biologici (in qualsiasi momento della storia di PsO) e diagnosi di APs tramite regressione logistica multivariata;
b) valutazione del rischio di sviluppo di APs in relazione al trattamento con o senza biologici (in qualsiasi momento della storia di PsO) tramite Cox proportional hazards regression analyisis.

Risultati. Le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte studiata sono riportati in tabella. Complessivamente 304 pazienti (29.7%) avevano praticato almeno una volta terapia con biologici per la PsO. La prevalenza di APs nei soggetti che avevano e non avevano mai effettuato terapia con biologici era rispettivamente del 9.2% e 26.1% (p <0.001) (Figura 1). All'analisi multivariata il trattamento con biologici (adjOR 0.24, 95%CI 0.16-0.38, p <0.001) era significativamente associato ad una minor prevalenza di APs, così come l'età d'esordio della PsO (adjOR 0.98, 95%CI 0.98-0.99, p 0.001), ed il fumo (adjOR 0.58, 95%CI 0.42-0.80); mentre erano associati ad una maggiore prevalenza di APs la familiarità per APs (adjOR 1.56, 95%CI 1.02-2.40) ed il coinvolgimento ungueale (adjOR 2.04, 95%CI 1.47-2.82, p <0.001). Alla Cox proporzionale hazards regression anlysis l'utilizzo di farmaci biologici, si confermava essere associato ad un minor rischio di sviluppo di APs (HR 0.24, 95%CI 0.16-0.36, p <0.001) (Figura 2). Non sono state indentificate differenze significative in termini di incidenza di APs tra i pazienti trattati con anti-TNF vs. anti-IL17 vs. anti-IL23 o IL12/23 (p >0.6).

Conclusioni. La terapia della PsO con farmaci biologici si associerebbe ad un minor rischio di sviluppo di APs. I risultati della presente analisi dovranno essere validati e integrati con quelli di futuri studi prospettici appositamente disegnati.

Tabella. Caratteristiche coorte (n=1024)

Demografici	
Maschi, n (%)	585 (55.3)
Age, media (DS) aa	55.3 (14.7)
Età esorio PsO, media (DS) aa	35.4 (18.2)
Durata PsO, media (DS) aa	20.1 (14.8)
Familiarità per APs, n (%)	138 (13.1)
Lavoro Manuale, n (%)	466 (48.0)
Fumo, n (%)	670 (63.9)
BMI, media (DS)	16.5 (5.0)
Pattern PsO	
Plaque, n (%)	897 (84.9%)
Guttate, n (%)	53 (5.0%)
Inverse, n (%)	89 (8.4%)
Palmoplantar, n (%)	132 (12.5%)
Pustular, n (%)	32 (3.0%)
Erythroderma, n (%)	22 (2.1%)
Nails PsO, n (%)	504 (47.7%)
BSA max, mean (SD)	35.4 (18.3)
Farmaci Biologici	380 (36.0%)
Anti-TNF*, n	109
Anti-IL17*, n	97
Anti-IL23*, n	51
Anti-IL12/23*,	18

Le stesse variabili riportate in tabella sono state analizzate come co-vairate nei modelli di regressione logisitca e di Cox proprtional regression analysis. Dati riferiti al biologico praticato all'ultima visita di FU

Figura 1. Distribuzione APs in pazienti con PsO tratti almeno una volta con farmaci biologici vs. pazienti mai trattati con farmaci biologici.

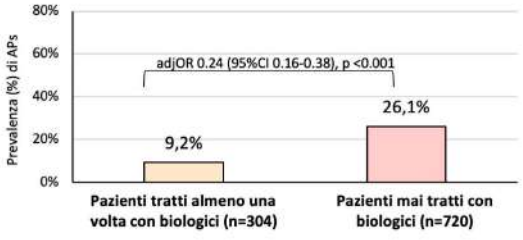
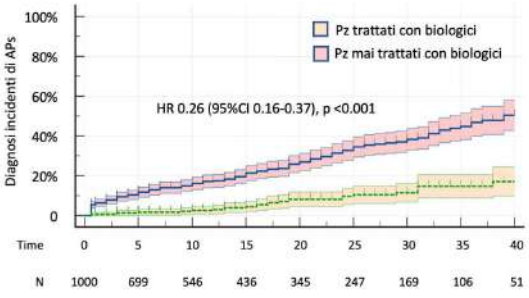


Figura 2. Incidenza di APs in pazienti con PsO tratti almeno una volta con farmaci biologici vs. pazienti mai trattati con farmaci biologici.



AMBULATORIO CONDIVISO GASTROENTEROLOGICO-REUMATOLOGICO: COME LA PROSPETTIVA DEL REUMATOLOGO PUÒ OTTIMIZZARE LA QUALITÀ DI CURA DEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

PO:03:39

Esti L., Carli L., Fattorini F., Cigolini C., Delle Sedie A.
Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) lamentano spesso sintomi muscoloscheletrici che possono spaziare per sede e tipologia, tanto che, in quasi la metà dei casi, è possibile diagnosticare una spondiloartrite (SpA). La condivisione fra gastroenterologi e reumatologi di questi casi potrebbe pertanto migliorarne la gestione diagnostico-terapeutica: lo scopo dello studio è stato quello di quantificare la presenza di sintomi muscoloscheletrici in una coorte monocentrica di pazienti affetti da MICI e, dopo valutazione reumatologica, quello di definirne la natura, anche al fine di una eventuale ottimizzazione terapeutica.
Materiali e metodi. Utilizzando un questionario mirato, fra il 1 gennaio 2019 e il 1 Giugno 2023, sono stati selezionati pazienti affetti da Malattia di Crohn (CD), Rettocolite Ulcerosa (RCU) e Colite Indifferenziata (CI) che lamentavano sintomi muscoloscheletrici da indirizzare a visita reumatologica. Questi sono stati valutati presso il nostro ambulatorio specialistico dedicato alle SpA con l'obiettivo di chiarire la natura di tali disturbi, individuando il percorso diagnostico-terapeutico più opportuno. L'eventuale diagnosi di SpA è stata formulata sulla base dei criteri ASAS 2009-2011.
Risultati. Sono stati valutati in ambiente reumatologico 317 pazienti (159 CD, 135 RCU, 23 CI); per meglio interpretare la natura dei sintomi, sono stati richiesti diversi approfondimenti strumentali fra cui 40 RMN (33 per valutare le articolazioni sacroiliache), 32 studi ecografici (prevalentemente per lo studio di mani, polsi e piedi) e 22 Rx articolari. Alla fine dello studio, 79 pazienti (24.9%) hanno ricevuto la diagnosi di SpA, di cui 53 (16.7%) con impegno periferico e 26 (8.2%) con impegno assiale, mentre 20 (6,3%) hanno presentato un isolato coinvolgimento entesitico. I restanti 218 pazienti (68,7%) hanno ricevuto una diagnosi reumatologica alternativa. In seguito a ciò sono state ottimizzate le terapie di 217 pazienti (68,5%) e, in particolare, nei casi di nuova diagnosi di SpA è stato introdotto un cDMARD in 64 pazienti (29,5%) e un bDMARD in 7 casi (3,2%).
Conclusioni. I nostri dati mostrano come oltre i due terzi dei pazienti affetti da MICI con sintomi muscoloscheletrici abbiano necessitato di una ottimizzazione terapeutica a seguito della valutazione reumatologica. Inoltre, grazie alla presa in carico multidisciplinare, in un quarto dei casi il reumatologo ha intercettato una SpA non nota e in circa il 90% di questi ha guidato la scelta terapeutica al fine di introdurre farmaci attivi non solo sul versante intestinale, ma anche su quello articolare. Questi risultati confermano ulteriormente l'importanza di un ambulatorio condiviso fra gastroenterologi e reumatologi al fine di ottimizzare l'assessment di questo gruppo di pazienti, migliorandone la qualità di cura.

L'ACCUMULO DEL DANNO ARTICOLARE VALUTATO CON SPARS SI ASSOCIA A MAGGIOR GRADO DI DISABILITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

PO:03:40

Corradini D., Fadda M., Melis N., Paladino M.T., Congia M., Floris A., Chessa E., Piga M., Cauli A.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Nell'artrite psoriasica (APs) valutare l'accumulo di danno strutturale radiografico è di cruciale importanza, non solo nei trial clinici, ma anche nella pratica clinica. Il Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score (SPARS) (1) è uno score radiografico recentemente elaborato per misurare il danno radiografico in APs, la cui buona feasbility lo rende candidato ideale per l'utilizzo anche nell'attività clinica quotidiana. L'obiettivo del presente studio è valutare la correlazione tra l'accumulo di danno strutturale radiografico misurato con SPARS ed il grado di disabilità percepita dal paziente (criterion validity).
Materiale e metodi. Sono stati analizzati i dati di una coorte monocentrica di 101 pazienti consecutivi affetti da APs. Tramite SPARS sono state valutate, in maniera dicotomica (1/0), la presenza di: erosione ossea (BE), restringimento dello spazio articolare (JSN) e proliferazione ossea (BP) a livello di polsi, mani e piedi. Lo SPARS è stato quindi analizzato come total score (range 0-120) e score parziali relativi a BE (0-40), JSN (0-40), e BP (0-40). Per ciascun paziente sono state registrate le caratteristiche demografiche e cliniche al momento dell'esecuzione dell'esame radiografico (arruolamento).
Il grado di disabilità è stato misurato tramite l'Health Assessment Quality (HAQ, range 0-3). È stata quindi analizzata l'associazione tra SPARS totale e parziale ed il grado di disabilità percepita, tramite regressione logistica corretta per diverse possibili variabili confondenti: sesso, età, durata di malattia, Physician (phGA) e Patient global assesment of disease activity (ptGA), attività di malattia, Body Mass Index (BMI). La significatività statistica è stata fissata per valori di p <0,05.

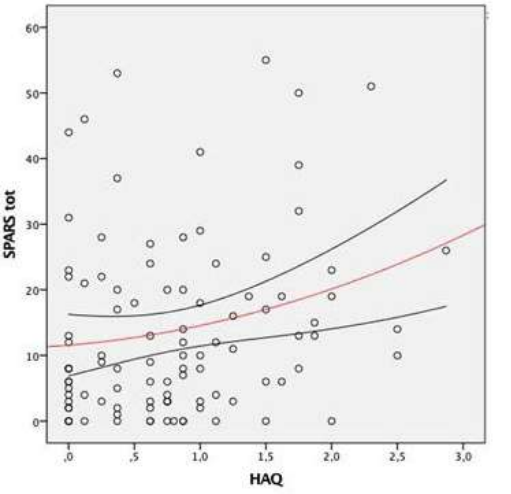
Risultati. Dei 101 pazienti arruolati, 55 (54,4%) erano maschi. Età media e durata di malattia al momento dell'arruolamento erano rispettivamente 46,75 (±8.17) e 8,76 (±8.31) anni. Il pattern di coinvolgimento articolare più frequente all'esordio di malattia era poliarticolare (57.4%). Il BMI medio era di 26.30±4.62 kg/m^2. L'HAQ medio è risultato 0,81±0,61. Ulteriori dettagli sulle caratteristiche cliniche sono riportate in tabella 1.
Lo SPARS totale medio è risultato 14.4 (±15.4), mentre gli score parziali medi sono risultati 1,8±3,8 (BE), 11±9.7 (JSN) e 1.5±3.5 (BP). Il tempo medio impiegato per lo scoring è stato 4' a paziente.
All'analisi multivariata è emersa un'associazione indipendente e significativa tra il livello di disabilità misurato con HAQ e l'accumulo di danno valutato con SPARS totale (beta 0.273, p 0.001) (Figura 1) e con lo score JSN (beta 4.092 p 0,000). Come atteso, in tutti i modelli altra caratteristica significativamente associata a HAQ è risultato il PtGA (beta da 0.523 a 0.543, p<0.001).
Conclusioni. Il presente studio conferma come la capacità funzionale del paziente con APs sia influenzata negativamente dall'accumulo di danno strutturale radiografico. Lo SPARS è un efficace e pratico strumento per la valutazione di quest'ultimo nella pratica clinica.

Tabella 1. Sintesi caratteristiche cliniche e SPARS score della corte di studio (n= 101)

DATO CLINICO	
Sesso machile, n (%)	55 (54,4%)
Età alla diagnosi, (anni)	46,75 (± 8,17)
Durata di malattia (anni)	8,76 (± 8,31)
BMI	26,30 (± 4,62)
PhGA	16,83 (± 18,83)
PGA	46,7 (± 28,9)
HAQ	0,81 (± 0,61)
DATO RADIOGRAFICO	
SPARS Totale	14,38 (± 15,39)
SPARS BE	1,79 (± 3,79)
SPARS JSN	11,03 (± 9,77)
SPARS BP	1,55 (± 3,57)

BE, erosione ossea; BMI , Body Mass Index; BP, proliferazione ossea; HAQ, Health Assessment Quality; JSN,restringimento spazio articolare; PGA, patient global assessment; PhGA = physician global assesment of disease activity; SPARS, Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score

Figura 1. Rappresentazione della correlazione tra SPARS totale e HAQ



BIBLIOGRAFIA

1. Salaffi F, et al. Skeletal Radiol. 2019; 48: 1033-1041.

OUTCOME CLINICO DELLO SWITCH NON MEDICO DA ADALIMUMAB BIO-ORIGINATOR AL BIOSIMILARE SB5, DAL BIOSIMILARE ABP501 A SB5 E IN PAZIENTI TRATTATI CON SB5 IN PRIMA LINEA: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO IN PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE

PO:03:41

Bevignani G., Castellani C., Molteni E., Sciarra G., Di Sanzo L., Favretti M., Rapino L., Scrivo R., Conti F.
Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'outcome clinico dello switch non medico di adalimumab (ADA) in pazienti con artriti croniche.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) trattati con ADA bio-originator o con il biosimilare ABP501 che hanno effettuato lo switch non medico al biosimilare SB5 e in pazienti che iniziavano SB5 in prima linea biologica. I pazienti sono stati valutati al basale (T0) e dopo 8 (T8) e 12 (T12) mesi. Sono stati registrati i dati demografici, clinici, clinimetrici [DAS28-PCR, DAPSA, ASDAS, VAS dolore e attività di malattia secondo il paziente (PGA), HAQ] e di laboratorio ai tempi di switch/inizio della terapia con SB5.
Risultati. Centodieci pazienti [33 AR, 40 AP, 37 SA; F:M= 53:57; età mediana 58 anni (25°-75° percentile 59-66)] effettuavano lo switch da ADA originator al biosimilare SB5 (Tabella 1). Nei pazienti con AP si assisteva ad un peggioramento della VAS PGA (p=0.01) e dolore (p=0.003) al T8 rispetto al basale; i pazienti con SA riportavano un miglioramento dei valori della PCR (p=0.007) al T8 (Figura 1).
In 40 pazienti è stato eseguito lo switch dal biosimilare ABP501 al biosimilare SB5 [11 AR, 25 AP e 4 SA; F:M=24:16; età mediana 56 anni (25°-75° percentile 44.25-67)] (Tabella II). Nei pazienti con AP si assisteva ad un peggioramento della VAS PGA (p=0.031) al T12 e della VAS dolore dopo 8 (p=0.016) e 12 mesi (p=0.009) rispetto al basale (Figura 2).
Ottantacinque pazienti [14 AR, 45 AP, 10 SA; F:M=48:37; età mediana 52 anni (25°-75° percentile 41-62)] iniziavano SB5 come primo biologico (Tabella 3). Nel gruppo AR si osservava un miglioramento dei livelli di VAS PGA (p=0.004), VAS dolore (p=0.006) e DAS28-PCR (p=0.046) al T8 rispetto al basale. Nei pazienti con AP, VAS PGA (p=0.001), VAS dolore (p<0.0001) e DAPSA (p=0.0008) miglioravano al T12 rispetto al basale. Infine, nei pazienti con AS, VAS PGA (p=0.005), VAS dolore (p=0.005) e ASDAS (p=0.02) risultavano ridotti al T8 rispetto al T0 (Figura 3).
Conclusioni. I risultati del nostro studio mostrano un peggioramento degli outcome riportati dai pazienti nei soggetti sottoposti a switch non medico, verosimilmente imputabile ad un effetto nocebo. È infatti interessante rilevare come tali risultati non siano stati replicati nei pazienti trattati in prima linea con il biosimilare, in cui anzi si osservava un miglioramento significativo sia negli indici clinimetrici oggettivi che in quelli soggettivi.

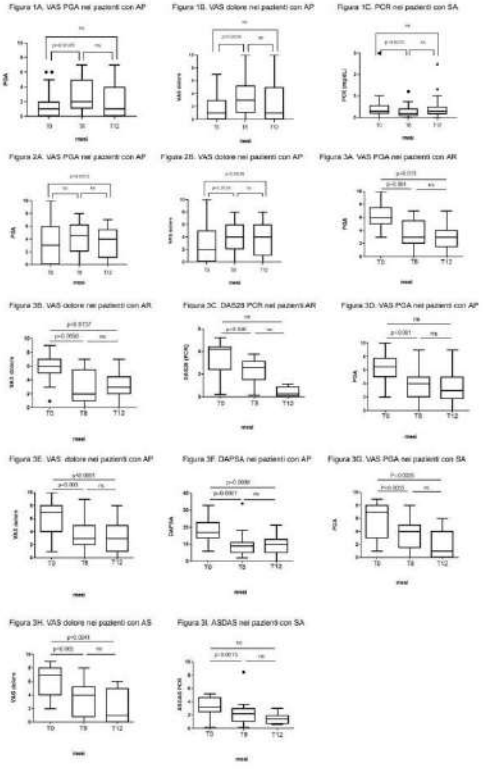


Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti sottoposti allo switch non medico da adalimumab bio-originator al biosimilare SB5.

	Tot (n= 110)	AR (n= 33)	AP (n= 40)	SA (n= 37)
Sesso femminile (n/%)	53 (48.2)	25 (75.7)	14 (35)	14 (37.8)
Età mediana (25°-75° percentile)	58 (49-66)	65 (53-72)	60 (52-66)	52 (37.5-59.25)
BMI mediano (25°-75° percentile)	25.91 (22.04-28.41)	25.9 (22.01-27.45)	27.92 (23.98-30.47)	25.97 (21.87-35.19)
Fumatori (n/%)	30 (27.3)	8 (24.2)	14 (35)	8 (21.6)
Durata mediana terapia con bio-originator, mesi (25°-75° percentile)	48 (32-72)	49 (35-73.3)	63.5 (36-82.25)	39 (28-49.5)
Durata mediana malattia, mesi (25°-75° percentile)	180 (120-264)	174 (135-252)	192 (150-264)	102 (160-264)

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti sottoposti allo switch non medico dal biosimilare ABP501 al biosimilare SB5.

	Tot (n= 40)	AR (n= 11)	AP (n= 25)	SA (n= 4)
Sesso femminile (n/%)	24 (60)	7 (63.6)	13 (52)	4 (100)
Età mediana (25°-75° percentile)	56 (44.25-67)	68 (61-83)	51 (43.5-62)	51 (39-72.75)
BMI mediano (25°-75° percentile)	24.03 (22.16-28.24)	23.09 (21.96-29.17)	25.51 (22.09-27.77)	20.26 (21.28-31.32)
Fumatori (n/%)	12 (30)	2 (18.2)	9 (36)	1 (25)
Durata mediana (y con ABP501, mesi (25°-75° percentile)	11 (7-18)	17 (7.25-21.25)	10 (7-15.75)	13.5 (11-16.75)
Durata mediana malattia, mesi (25°-75° percentile)	156 (60-312)	264 (117-372)	156 (48-300)	198 (66.5-525)

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti trattati con il biosimilare SB5 in prima linea biologica

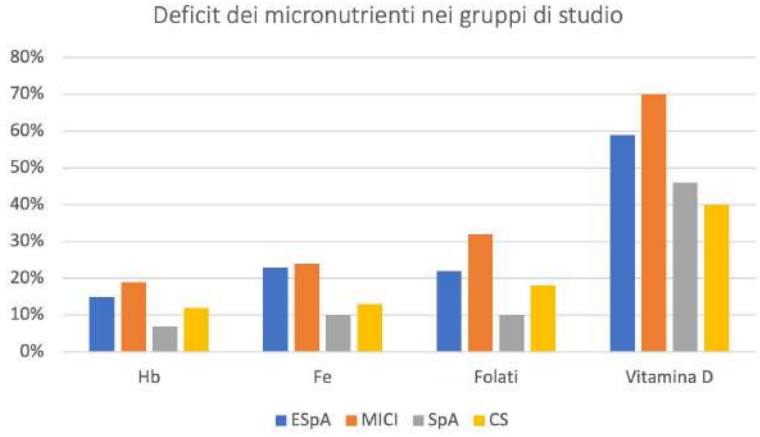
	Tot (n= 85)	AR (n= 14)	AP (n= 45)	SA (n= 26)
Sesso femminile (n/%)	48 (56.5)	8 (57.1)	30 (66.7)	10 (38.5)
Età mediana (25°-75° percentile)	52 (41-62)	61.5 (40-65.75)	54 (32.5-61.5)	42.5 (28.75-56.25)
BMI mediano (25°-75° percentile)	25.57 (22.63-28.3)	25.3 (21.14-27.77)	26.3 (23.01-28.55)	23.3 (20-26.3)
Fumatori (n/%)*	22 (25.9)	9 (64.3)	6 (13.3)	7 (27)
Durata mediana malattia, mesi (25°-75° percentile)	60 (36-132)	72 (60-132)	48 (36-132)	48 (12-108)

IMPATTO DELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE SUL DEFICIT DI MICRONUTRIENTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE

PO:03:42

Monosi B., Triggianese P., Fatica M., D'Antonio A., Greco E., Conigliaro P., Bergamini A., Chimenti M.S.
Policlinico Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Il deficit dei micronutrienti (MND) è comune tra i pazienti con patologie infiammatorie croniche ed è correlato sia allo stato pro-infiammatorio sia alla presenza di comorbidità. Recenti studi hanno documentato una maggiore prevalenza di MND nelle Spondiloartriti (SpA) e ne hanno evidenziato la relazione con il sesso ed il dismetabolismo infiammatorio-dipendente. Lo scopo dello studio è caratterizzare il deficit di emoglobina, ferro, folati e vitamina D in pazienti con SpA, malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) e Spondiloartrite enteropatica (ESpA).
Metodi. In uno studio prospettico caso-controllo, sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da ESpA (n=100), MICI (n=100), SpA (n=100) ed un gruppo di controllo sano (CS, n=100).
Criteri di inclusione:
1) età >18 anni;
2) follow-up (>2 visite/anno);
3) recente (<3 mesi) dosaggio dei micronutrienti.
Ulteriori criteri di inclusione:
1) ESpA: diagnosi di SpA e di MICI;
2) MICI: diagnosi di MICI;
3) SpA: diagnosi di SpA.
Criteri di esclusione:
1) MICI: diagnosi di SpA;
2) SpA: diagnosi di MICI;
3) CS: diagnosi di MICI e SpA.
Media e deviazione standard sono state utilizzate per le variabili normalmente distribuite, mediana e range interquartile per le variabili non simmetricamente distribuite. Il T-test unpaired o il Mann-Whitney U test sono stati utilizzati per le variabili continue, il Chi-square test o il Fisher test per le variabili categoriche. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati significativi.
Risultati. L'età media era simile tra i gruppi (ESpA 50 [20-77]; MICI, 48.5 [19-86]; SpA, 53 [26-77]; CS 48.2 [19-86]), mentre il sesso maschile era più frequente tra le MICI rispetto alle ESpA (p=0.0001). Le ESpA avevano una minore durata media di malattia infiammatoria intestinale ($p < 0.0001$) e di malattia di Crohn (MDC) fistolizzante (p=0.02) rispetto ai pazienti affetti solo da MICI, mentre la frequenza di interventi chirurgici dovuti alla MICI era comparabile tra i due gruppi. I pazienti affetti da ESpA presentavano una durata di malattia articolare minore rispetto ai pazienti affetti da SpA (p=0.004), tuttavia con una maggiore prevalenza di forme articolari moderate/severe (p=0.02). L'Anemia (Hb <12 g/dl) è stata documentata con simile prevalenza nei gruppi in studio (15% ESpA, 19% MICI, 7% SpA e 12.7% CS). Il deficit di Ferro (Fe <15 ng/dl) era significativamente maggiore nelle ESpA e nelle MICI rispetto alle SpA (p=0.001 per entrambi). Bassi livelli di Folati (<4 ng/ml) erano più frequenti nelle MICI rispetto alle SpA (p=0.002) e ai CS (p=0.00001). Infine, l'insufficienza di Vitamina D (<29 ng/ml) era simile in tutti i gruppi di studio.
Conclusioni. I livelli di vitamina D ed emoglobina sono risultati simili in tutti i gruppi di studio. Nei pazienti affetti da ESpA, la carenza marziale appare correlata alla MICI e può essere influenzata da un'elevata attività di malattia articolare.



DMARD'S INFLUENCE ON ACUTE AND POST-ACUTE COVID-19 (LONG COVID) SYMPTOMS IN PATIENTS AFFECTED BY PSORIATIC ARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:03:43

De Marco L., Ferraioli M., Fiannacca L., Iacovantuono M., Greco E., Triggianese P., Conigliaro P., Chimenti M.S., Bergamini A.
U.O.C. Reumatologia, Immunologia ed Allergologia Clinica Università di Roma Tor Vergata, Roma

Aim of the study. Nowadays, conclusive data about Long Covid (LC) clinical characterization in patients affected by chronic inflammatory arthritis (IA) are scarce in literature. This topic is of great interest, in reason of IA's autoimmune nature and wide use of immunosuppressive therapies in clinical practice.
The aim of the study was to evaluate the influence of baseline therapy on acute and post-acute COVID-19's clinical characteristics in patients affected by IA.
Methods. A monocentric retrospective case-control study was conducted on consecutive outpatients affected by Psoriatic Arthritis (PsA) or Rheumatoid Arthritis (RA) in a stable condition of Low Disease Activity or remission, referring to our Rheumatology Unit (Rome, Italy) between July 2021 and July 2022. Symptoms ascribable to LC were evaluated according to "National Institute for Health and Care Excellence" definition, referring to "persisting symptoms 4-12 weeks after infection not explainable by alternative diagnosis". Inclusion criteria: age >18 years, COVID-19 between June 2021 and June 2022, 3 doses anti-COVID-19 vaccination; PsA/AR diagnosis before February 2020, Low Disease Activity/remission before infection. Exclusion criteria: symptoms explained by other diagnosis (fibromyalgia, COPD, ecc.), hospitalization for COVID-19, administration of specific drugs for the infection (such as antiviral, ecc.). For each patient, 12 weeks after infection, following information were collected: demographic data, symptoms reported during/after infection and rheumatic therapies before infection (Tab.1). Afterward, the study cohort was divided in groups according to their therapy: "patients on therapy" (TER) and "not on therapy" (NT) and confronted with each other. The first group was further divided inn:
1) csDMARD: exclusive therapy with csDMARD;
2) TNFi: exclusive therapy with TNFi;
3) csDMARDs + TNFi: on therapy with csDMARDs + TNFi.

Results. 100 patients were enrolled (F=70%, mean age 51.5±11.1 years) (Tab. I), 50 RA and 50 PsA, 75% on therapy (25% for each subgroup). The NT group reported, during infection, a statistically higher incidence of brain fog compared to TER group (p=0.01) and TNFi subgroup (p=0.02). Likewise, after infection, NT group presented a statistically higher total number of symptoms compared to TER group (p=0.007) and TNFi subgroup (p=0.03), as well as higher prevalence of depression compared to TER group (p=0.01). Finally, TNFi subgroup reported higher prevalence of insomnia compared to csDMARD subgroup (p=0.02).
Conclusion. This study demonstrated how patients on therapy show lower incidence of some symptoms – as well as their persistence – compared to patients not on therapy before infection. At the same time, the present study, despite the need of further characterization, represent a valid support for the management of patients affected by inflammatory arthritis in the subset of an endemic infection.

	Inflammatory arthritis	csDMARDs	TNFi	csDMARDs + TNFi	TER	NT	p csDMARDs vs TNF	p csDMARDs vs c+TNF	p csDMARDs vs NT	p TNF vs cDMARD+TNF	p TNF vs NT	p csDMARD+TNF vs NT	TERr vs NT
Patients, n (%)	100	25 (25%)	25 (25%)	25 (25%)	75	25 (25%)							
Females, n (%)	70(70)	18(72)	16(64)	16(64)	50(66.6)	20(80)	0.7	0.7	0.7	0.9	0.9	0.7	0.2
Age, mds	51.5±11.1	52.3±12.6	50.6±10.4	50.6±10.4	51.9±11.4	53.8±10.6	0.8	0.7	0.3	0.5	0.2	0.5	0.2
Disease duration, mds	6.2±4.21	6.2±3.6	6.7±3.8	5.4±2.6	6±4.1	7.1±4.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5	0.6	0.5
Fumo, n(%)	33(33)	9(36)	12(48)	6(24)	33(44)	6(24)	0.5	0.5	0.5	0.1	0.1	0.9	0.7
Smokers, n (%)	24.9±4.8	26.3±4.3	23.6±3.4	25.2±4.2	25.1±4.8	25.1±6.5	0.3	0.3	0.4	0.1	0.3	0.9	0.8
Symptoms during infection, mDS	1.8±1.6	1.5±1.5	1.8±1.5	1.8±1.5	1.9±1.6	2.4±1.8	0.5	0.5	0.9	0.9	0.2	0	0.07
Dyponea, n(%)	22(22)	9(36)	5(20)	3(12)	17(22.6)	5(20)	0.6	0.3	0.1	0.7	0.9	0.7	0.9
Cough, n(%)	64(64)	15(60)	16(64)	17(68)	48(64)	16(64)	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	0.3
Fever, n(%)	50(50)	14(56)	11(44)	11(44)	36(48)	14(56)	0.5	0.5	0.5	0.9	0.5	0.5	0.8
Chest pain, n(%)	24(24)	5(20)	8(32)	5(20)	18(24)	6(24)	0.9	0.5	0.9	0.5	0.7	0.9	0.4
Insomnia, n(%)	42(42)	6(24)	12(48)	11(44)	29(38.6)	13(52)	0.2	0.1	0.1	0.9	0.9	0.7	0.9
Headache, n(%)	54(54)	13(52)	12(48)	12(48)	37(49.3)	17(68)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.2	0.2	0.4
Brain fog, n(%)	36(36)	7(28)	7(28)	11(44)	25(33.3)	16(64)	0.3	0.9	0.3	0.3	**0.02**	0.2	0.01
Anageusia, n(%)	24(24)	4(16)	3(12)	8(32)	15(20)	9(36)	0.3	0.9	0.3	0.1	0.09	0.9	0.1
Anosmia, n(%)	24(24)	2(8)	5(20)	7(28)	14(18.6)	10(40)	0.1	0.4	0.1	0.7	0.9	0.5	0.1
Symptoms after infection, mDS	1.7±1.7	1.1±1.4	1.6±1.5	1.8±1.8	1.7±1.7	2.4±1.8	0.3	0.1	**0.007**	0.5	0.09	0.2	0.03
Dyponea, n(%)	18(18)	6(24)	3(12)	3(12)	12(16)	6(24)	0.4	0.4	0.4	0.9	0.4	0.9	0.9
Cough, n(%)	41(41)	10(40)	9(36)	11(44)	30(40)	11(44)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.7	0.3	0.6
Fever, n(%)	12(12)	5(20)	2(8)	1(4)	8(10.6)	4(16)	0.1	0.4	0.1	0.9	0.6	0.7	0.9
Chest pain, n(%)	14(14)	1(4)	5(20)	5(20)	11(14.6)	3(12)	0.1	0.1	0.1	0.9	0.7	0.9	0.2
Insomnia, n(%)	33(33)	3(12)	9(36)	11(44)	23(30.6)	10(40)	**0.02**	0.09	0.09	0.9	0.9	0.3	0.1
Headache, n(%)	36(36)	8(32)	8(32)	8(32)	24(32)	12(48)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.3	0.2	0.06
Brain fog, n(%)	41(41)	3(12)	4(16)	7(28)	14(18.6)	9(36)	0.9	0.2	0.09	0.4	0.1	0.5	0.1
Duration of Anageusia, mDS	37.8±38.8	43.3±49.3	22.3±13.2	34.6±19.1	33.8±25.5	44.6±56.8	0.5	0.6	0.9	0.3	0.5	0.6	0.6
Duration of Anosmia, mDS	32.1±38.4	46.6±47.2	15.4±9.5	32.4±19.5	29.6±25.4	35.6±55.6	0.09	0.4	0.7	0.1	0.4	0.8	0.3
Depression, n(%)	34(34)	3(12)	8(32)	9(36)	20(26.6)	14(56)	0.09	0.1	0.09	0.9	0.1	0.2	0.01

Table 1 Cohort's demographic and clinical characteristics, divided according to baseline therapy before infection and statistical significance of correlations.
Symptoms after infection were collected 12 weeks after infection. TER: patients in therapy; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; TNFi: anti-tumor necrosis factor a;NT: patients not in therapy

ALTERAZIONI DELLA CAMMINATA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SPONDILITE ANCHILOSANTE RADIOLOGICAMENTE EVOLUTA: UNO STUDIO PILOTA MONOCENTRICO

PO:03:44

Congia M. [1], Arippa F. [2], Solinas G. [1], Angioni M.M. [1], Chessa E. [1], Floris A. [1], Naitza M. [1], Piga M. [1], Monticone M. [3], Pau M. [2], Cauli A. [1]

[1]Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Chimica e dei Materiali, Università di Cagliari; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari

Scopo del lavoro. La progressione del danno radiografico nelle spondiloartriti assiali è correlata a maggior impaccio funzionale nei pazienti con malattia evoluta, risultando in peggiore qualità di vita e ridotta autonomia. L'impatto del danno radiografico sulla camminata non è stato studiato ancora in maniera estensiva. Il time-up and go (TUG) test e la GAIT analysis (GA) sono correntemente usate in malattie neurologiche e muscoloscheletriche per valutare modifiche nella camminata e nella postura dei pazienti. Lo scopo di questo studio è di valutare con procedure standardizzate le modifiche della camminata in pazienti con axSpa inattiva e danno radiografico, comparandoli con una coorte di controlli sani (HC), con le medesime caratteristiche demografiche e BMI.

Metodi. I criteri di inclusione dello studio sono stati:

1) diagnosi di axSpa;
2) malattia inattiva valutata con indice composito (BASDAI <4+PtGA<20+PhGA<20);
3) progressione radiografica valutata con score mSASSS>20 all'ultima radiografia disponibile;
4) capacità di camminare in maniera autonoma.

I criteri di esclusione sono stati:

1) sordità;
2) qualsiasi condizione medica che potesse esporre il paziente ad un eccesso di rischio o che potesse pregiudicare i risultati dello studio, secondo il parere degli sperimentatori.

Per il TUG test sono stati registrati i seguenti parametri: TUG time, sit-to-stand time, first and second rotation time, stand-to-sit time, walking time. La velocità di camminata e la lunghezza media del passo sono state registrate tramite la GA. L'analisi statistica è stata condotta con MANOVA (Pillai's Trace, Wilk's Lambda, Hotelling's Trace, Roy's Largest Roots), con livello di significatività fissato a <0,05.

Risultati. Sono stati arruolati 15 pazienti e 15 HC. Le caratteristiche demografiche sono espresse in tabella. La durata di malattia era 27.61±9,67 anni, il mSASSS medio 46,33±16,84. Tutti i pazienti erano inattivi, ma mostravano i segni di progressione della malattia (BASMI 5,9±1,19). I due gruppi di pazienti differivano per i risultati nel TUG test (p<0,05). TUG time e walking time sono risultati significativamente più lunghi nei pazienti con axSpa (TUG time 12,88±1,92s vs 10,44±2,18s, p=0,003; walking time 5,69±1,17s vs 3,68±0,8, p <0,001), mentre gli altri parametri non differivano in maniera significativa. Infatti i pazienti con axSpa, alla GA, erano più lenti (0,95±0,16 m/s vs 1,18±0,17 m/s; p <0,05), e avevano un passo più corto (0,52±0,65 m vs 0,65±0,69 m; p <0,05).

Conclusioni. Abbiamo trovato che i pazienti con axSpa radiologicamente evoluta hanno una camminata più lenta, e con passi più corti. Questo può essere interpretato come un comportamento compensativo, considerando che una velocità di camminata inferiore a 1 m/s è un fattore di rischio per caduta negli anziani. La rilevanza clinica di questi riscontri dovrebbe essere rivalutata in studi futuri, cosi come il possibile impatto di interventi mirati per ridurre l'impatto della progressione del danno sulla camminata.

Tabella1. Caratteristiche cliniche e demografiche di pazienti e dei controlli sani. Risultati del TUG test e Gait Analysis

		axSpa (n=15)	HC (n=15)	p
	Age (years)	60,1 ± 7,8	61,3 ± 7,8	ns
	Sex	15 M	15 M	
	Height (cm)	169,33 ± 8,8	170,4 ± 5,2	ns
	Weight (kg)	76,7 ± 16,8	72 ±7,2	ns
	Disease duration (years)	27,6±9,67		
	BASMI	5,9±1,19		
	mSASSS	46,33±16,84		
	Treatment with TNFi	13 (87%)		
TUG Test	Total time (s)	12,88±1,92	10,44±2,18	0,003
	Sit-stand time (s)	1,53±0,42	1,38±0,34	ns
	Stand-sit time (s)	1,26±0,37	1,36±0,62	ns
	first turn time (s)	2,49±0,53	2,22±0,65	ns
	second turn time (s)	1,9±0,47	1,79±0,75	ns
	walking time (s)	5,69±1,17	3,68±0,8	<0,001
GA	walking speed (m/s)	0,95±0,16	1,18±0,17	<0,05
	Step length /m	0,52±0,65	0,65±0,69	<0,05

VALUTAZIONE DELLA DRUG RETENTION RATE DI SECUKINUMAB IN PAZIENTI CON ARTROPATIA PSORIASICA IN UNA COORTE REAL-LIFE MULTICENTRICA

PO:03:45

Cataldi G. [1], Ruscitti P. [1], Pantano I. [2], Perrotta F.M. [3], Celletti E. [4], Volpe P. [5], Cilento M.S. [2], Marino V. [2], Raimondi M. [2], Gaggiano E. [2], Mauro D. [2], Italiano N. [1], Di Muzio C. [1], Navarini L. [6], Zicolella R. [5], Gabini M. [5], Lubrano E. [3], Cipollone F. [4], Giacomelli R. [6], Ciccia F. [2], Cipriani P. [1]

[1]Università degli Studi dell'Aquila: [2]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [3]Università degli Studi del Molise, Campobasso; [4]Università degli Studi Chieti-Pescara, Chieti; [5]Unità di Reumatologia Ospedale Santo Spirito, Pescara; [6]Università degli Studi Campus Bio-Medico, Roma

Obiettivo dello studio. L'obiettivo dello studio è di valutare la drug retention rate (DRR) di Secukinumab, un anticorpo monoclonale anti-IL-17A, in pazienti con artropatia psoriasica (PsA) in una coorte real life. Inoltre, è stato valutato l'impatto delle comorbidità e delle caratteristiche cliniche del paziente sulla DRR di secukinumab in questi pazienti.

Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico su pazienti con PsA afferenti ai centri partecipanti tra Gennaio 2016 e Giugno 2022, al fine di valutare la DRR di secukinumab. Sono stati inclusi i pazienti affetti da PsA, che soddisfacevano i criteri CASPAR e trattati con secukinumab per almeno tre mesi. In aggiunta, è stato valutato l'impatto delle comorbidità e delle caratteristiche cliniche sulla DRR. Quest'ultima è stata valutata considerando i mesi di persistenza in terapia, analizzata attraverso curve di Kaplan Meier. Infine, abbiamo stratificato i risultati in base alle caratteristiche cliniche emerse.

Risultati. Sono stati valutati 207 pazienti (età media 55.1±11.9, uomini 40.1%) con PsA trattati con Secukinumab. La maggior parte dei pazienti presentava interessamento periferico (80,2%) con coinvolgimento della pelle e/o unghie (78,3%). Si registrava, inoltre, coinvolgimento assiale (50,3%), entesitico (40,1%) e presenza di dattiliti (29,1%). In questa coorte, il 57,2% dei pazienti ha mostrato comorbidità, principalmente ipertensione (38,9%) e dislipidemia (35,1%). Nello specifico, il 28,6% dei pazienti presentava multimorbilità cardiometaboliche, se affetto da 2 o 3 entità, tra cui ipertensione, diabete e/o dislipidemia; l'obesità era frequente nella nostra coorte, il 38,7% dei pazienti presentava BMI≥30 e 18,3% BMI≥35.

In questa coorte è stata stimata una DRR a 60 mesi del 57,0% (tempo medio di somministrazione di 21,5±17,1 mesi).

Dall'analisi è emerso che il sesso maschile (p=0,843), l'età ≥65 anni (p= 0.082), la durata di malattia ≥5 anni (p=0.181) e ≥10 anni (p=0.223) non influenzavano la DRR di secukinumab. La presenza di comorbidità, considerata come qualsiasi patologia concomitante, non riduceva la DRR (p=0,258). Tuttavia, pazienti con multimorbilità cardiometaboliche hanno mostrato una migliore DRR (p=0,042). In particolare, i pazienti ipertesi (p=0,062), dislipidemici (p=0,084) e diabetici (p=0,044). Inoltre i pazienti con BMI >30 (p=0.747) e con BMI >35 (p=0.905) sembravano non avere una ridotta persistenza del farmaco in terapia. Infine, i differenti dosaggi (p=0.098), le precedenti linee di DMARD biologici (p=0.923) e la terapia concomitante con DMARD sintetici (p=0.417) non sembravano inficiare la DRR di secukinumab.

Conclusioni. Nella nostra coorte è stata osservata un DRR cumulativa a 60 mesi di Secukinumab del 57,0%. La presenza di multimorbidità cardiometaboliche potrebbe essere associata ad una migliore DRR di secukinumab, mentre l'obesità, precedenti bDMARD, csDMARD concomitanti e diversi dosaggi non sembravano influenzarla.

UN CASO DI ENTESOARTRITE E PSORIASI INDOTTE DA DUPILUMAB TRATTATO CON SUCCESSO CON ANTI-TNF ALFA

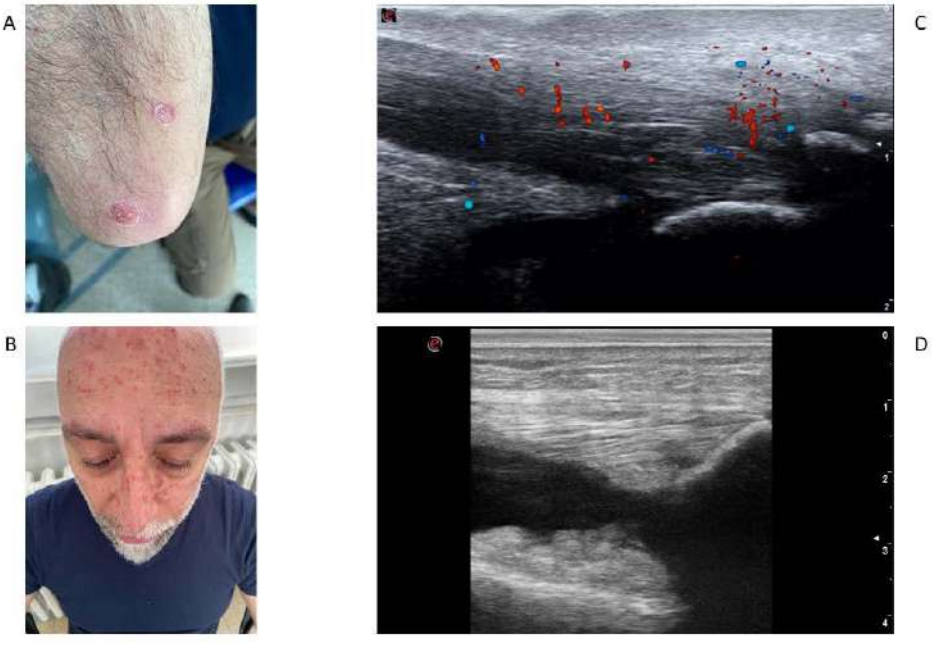
PO:03:47

Piccin V. [1], De Stefano L. [1], Ferracane G. [1], Bianchessi L.M. [1], Mauric E. [1], Bugatti S. [1,2], Montecucco C. [1,2]
[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia;
[2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità alfa dei recettori dell'interleuchine 4 (IL-4) e 13 (IL-13) approvato per il trattamento di dermatite atopica e asma. Tra gli eventi avversi del Dupilumab, in letteratura sono descritti casi di sinovite, entesite, psoriasi e uveite. Nonostante il quadro clinico spesso regredisca con la sola sospensione del farmaco, può rendersi necessario associare una terapia di fondo con MTX o farmaci biologici dell'asse Th17. Studi in vitro hanno infatti dimostrato come l'inibizione dell'IL-4 sia in grado di potenziare l'attività dell'asse Th17 che, in pazienti predisposti, può determinare l'insorgenza di manifestazioni entesoartritiche (1).
Noi descriviamo il primo caso di artropatia psoriasica indotta da Dupilumab trattato con successo con anti-TNF alfa.
Materiali e metodi. A gennaio 2023 giungeva alla nostra attenzione un signore di 54 anni con psoriasi cutanea chelamentava artralgie e impotenza funzionale agli arti inferiori.
In anamnesi riportava una diagnosi di asma e rinosinusite polipoide resistenti a terapia inalatoria e chirurgica per cui da maggio 2022 era in terapia con Dupilumab con beneficio. Dopo 7 mesi di terapia, il Dupilumab veniva sospeso per la comparsa improvvisa di lesioni psoriasiche diffuse (Fig. 1, B) confermate alla biopsia. Secondo prescrizione dermatologica, iniziava delle sedute di fototerapia senza beneficio. A distanza di circa 1 mese dall'insorgenza della psoriasi si presentavano dolore e tumefazione a carico del ginocchio destro e di entrambi i talloni.
All'esame obiettivo riscontravamo sinovite a carico del ginocchio destro (1SJC, 1TJC) e entesite achillea bilaterale, confermate ecograficamente (Fig. 1C, D), e le note lesioni psoriasiche a volto, arti e inguine (Fig. 1C, D). Gli esami ematochimici mostravano un quadro non infiammatorio, in assenza di danni d'organo maggiore. Il profilo autoanticorpale (ANA, anti-ENA, FR, ACCP, ANCA) e gli alleli di suscettibilità genetica per spondiloentesoartrite (HLA-B27) e psoriasi (HLA-Cw06) risultavano negativi. Il paziente negava inoltre familiarità per psoriasi. Veniva effettuata una biopsia sinoviale al ginocchio che mostrava un tessuto sinoviale altamente infiammatorio (Krenn score: 5) in assenza di infiltrati linfoplasmacellulari (patotipo mieloide diffuso). Veniva posta diagnosi di artrite psoriasica a moderata attività di malattia (DAPSA 18.3) e veniva impostata la cura con anti-TNF alfa (Adalimumab).
Risultati. Alla visita di controllo due mesi dopo l'inizio della terapia con anti-TNFalfa il paziente mostrava completa risoluzione del quadro sinovitico (DAPSA 0), entesitico e cutaneo, in assenza di esacerbazioni asmatiche o rinitiche. Ad oggi non si è resa necessaria la reintroduzione in terapia di Dupilumab per il buon controllo anche della patologia di base.
Conclusioni. A nostra conoscenza questo è il primo caso clinico di entesoartrite con psoriasi indotta da Dupilumab trattato con successo con anti-TNF-alfa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bridgewood C, et al. J Invest Dermatol. 2022; 142: 2660-2667.



SAFETY DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA IN PAZIENTI DI ETÀ >65 ANNI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI

PO:03:48

Lanzo L. [1], Boni V. [1], Peluso G. [1], Capacci A. [1], Calabrese G. [1], Rubortone P. [1], D'Agostino M.A. [1], Ortolan A. [1]
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Background. L'incidenza di neoplasie e di eventi infettivi è aumentata nella popolazione generale di età senile. L'esposizione a terapie immunosoppressive determina un maggior rischio infettivo e oncologico. Tuttavia, i dati in Letteratura circa l'incidenza di tali eventi nei pazienti affetti da Spondiloartriti di età avanzata in corso di terapia immunosoppressiva non sono conclusivi.
Obiettivi. Valutare l'impatto e la sicurezza della terapia immunosoppressiva in pazienti di età ≥65 anni affetti da Spondiloartrite in termini di sviluppo di neoplasie ed eventi infettivi.
Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi di PsA e SpA afferenti presso il nostro centro con età ≥65 anni al momento del reclutamento. La coorte è stata suddivisa in due gruppi: pazienti di età compresa tra i 65 e i 69 anni e di età ≥70 anni. Sono state considerate come variabili i diversi interessamenti e l'attività di malattia, le linee terapeutiche e l'incidenza di neoplasie o eventi infettivi nei due gruppi. L'analisi statistica è stata condotta con l'utilizzo di state test Chi quadro per le variabili categoriali e test di Mann Whitney per le variabili continue. Valori di p <0.5 sono stati considerati come significativi.
Risultati. Un totale di 99 pazienti è stato incluso nello studio, con età media 70.4±4.8. Le loro caratteristiche ed il confronto tra le due popolazioni di età 65-79 e ≥70 è rappresentato in Tabella. Abbiamo notato una maggiore (ma non statisticamente significativa) incidenza di eventi infettivi (31%) e di tumori (17%) nei pazienti ≥70 anni. Il 58% dei pazienti ≥70 anni vs 44% tra i 64 e 69 assumeva antiTNF come terapia biotecnologica in corso. La durata di malattia era significativamente maggiore nei pazienti ≥70 anni.
Conclusioni. Si apprezza nel gruppo dei pazienti con età superiore ai 70 anni una maggiore incidenza di neoplasie ed eventi infettivi. Tale dato non risulta tuttavia statisticamente significativo. In tale gruppo si osserva una maggiore assunzione di terapia con antiTNF rispetto alla popolazione più giovane.

	65 - 69	**>=70**	**P value**
	N=49	N=50	
Sesso Maschile	23 (47%)	21 (42%)	0.50
PsA/SpA	38 (77%) /11 (23%)	43(84%) /8 (16%)	-
Coinvolgimento assiale	18 (37%)	17 (33%)	0.66
Entesite	9 (19%)	14 (27%)	0.31
Artrite periferica	39 (81%)	45 (88%)	0.33
Dattilite	6 (12%)	8 (16%)	0.64
Psoriasi	36 (73%)	31 (61%)	0.17
Uveite	0	2 (4%)	0.16
IBD	2 (4%)	3 (6%)	0.68
Durata di malattia	9.3 ± 8.9	12.8 ± 9.8	0.03
Articolazioni dolenti	2.1±4.3	1.7±4.3	0.39
Articolazioni tumefatte	1.7±3.9	0.52+1.13	0.43
VAS dolore	4.8±3.4	4.1±2.6	0.39
VAS attività di malattia paziente	4.3±3.1	3.4±2.2	0.27
VAS attività malattia medico	3.0±2.9	2.0±2.2	0.39
Proteina C Reattiva	6.7±14.4	3.0±4.1	0.22
PASI score	0.6±1.3	0.3±0.5	0.80
DAPSA score	8.6±5.5	7.6±5.9	0.87
Neoplasie pre immunosoppressione	12 (24%)	11 (21%)	0.72
Neoplasie durante terapia immunosoppressiva	4 (8%)	9 (17%)	0.16
Eventi infettivi	9 (18%)	16 (31%)	0.13
Terapia biologica attuale	27 (55%)	37 (62%)	0.07
Bio attuale antiTNF	12/64 (44%)	21/64 (58%)	0.27
Linea biologico≥2	11/64 (41%)	16/64 (43%)	0.84

DIFFERENTI SUBSET INFIAMMATORI NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON ARTRITI SIERONEGATIVE

PO:03:49

Oliviero F., Lorenzin M., Cozzi G., Scagnellato L., Baggio C., Damasco A.C., Doria A., Ramonda R.
Università degli Studi di Padova, DIMED, Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Le artriti sieronegative rappresentano una famiglia eterogenea in cui il liquido sinoviale (LS) può presentare diverse caratteristiche infiammatorie. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di identificare dei subset di infiammazione nel LS di pazienti con diversi impegni articolari.
Materiali e metodi. Sono state studiate le caratteristiche dei LS raccolti da pazienti con artriti sieronegative, diagnosticate secondo i criteri CASPAR, giunti all'ambulatorio di artrocentesi per la presenza di versamento articolare. Il LS è stato analizzato secondo metodica di routine con determinazione della conta totale e differenziale leucocitaria e ricerca di microcristalli. Le caratteristiche dei LS sono state suddivise in base al coinvolgimento mono-, oligo-, e poli-articolare dei pazienti.
In una parte di campioni è stata effettuata un'analisi citologica volta a valutare i diversi subset neutrofilici e segni di genotossicità, attraverso colorazione di May-Grunwald Giemsa e dosaggio di IL-6.
Risultati. Sono stati raccolti 41 campioni di LS di cui 19 da pazienti a coinvolgimento monoarticolare, 12 da pazienti a coinvolgimento oligoarticolare e 10 poliarticolare. Le caratteristiche infiammatorie dei LS erano rispettivamente: GB: 8284±6357 cell/mm^3, PMN: 59,11±24,26%, GB: 6069±3592 cell/mm^3, PMN: 50,85± 29,74%, GB: 7400± 5939 cell/mm^3, PMN: 56,42± 26,53%.
Nonostante le caratteristiche infiammatorie siano risultate simili nei tre subset di pazienti, è stata rilevata una correlazione significativa tra gli indici di infiammazione locale solo nei LS dei pazienti con artrite monoarticolare (GB vs. PMN: r=0,61; p=0,006). In questi pazienti è stata evidenziata la presenza di neutrofili immaturi che correlavano positivamente e in modo significativo con la percentuale di PMN e di cellule con micronuclei, indice di genotossicità. Tali cellule erano associate infine a più alti livelli di IL-6.
Conclusioni. Questo studio ha dimostrato che i LS dei pazienti con impegno monoarticolare, a differenza degli altri subset, sono caratterizzati da un'infiammazione di tipo neutrofilico, tra cui la presenza di cellule immature ed elevati livelli di IL-6.

EFFICACIA E SICUREZZA DI SECUKINUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NAïVE O NON- NAÏVE AI bDMARDs NELLA REAL LIFE: STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO DI 48 MESI

PO:03:50

Lorenzin M. [1], D'Angelo S. [2], Selmi C.F. [3], Lubrano E. [4], Luchetti Gentiloni M.M. [5], Marchesoni A. [6], Cozzi G. [1], Scagnellato L. [1], Carriero A. [2], Guidelli G.M. [3], Manara M. [6], Atzeni F. [7], Marchionni G. [5], Paci V. [5], Doria A. [1], Chimenti M.S. [8], Ramonda R. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Rheumatology Institute of Lucania (IReL), San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza; [3]Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano; [4]Academic Rheumatology Unit, Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute Vincenzo Tiberio, University of Molise, Campobasso; [5]Clinica Medica, Ospedali Riuniti Ancona University Hospital, Ancona; Department of Clinical and Molecular Sciences, Ancona; [6]Rheumatology, Humanitas San Pio X, Milan; [7]Rheumatology Unit, University of Messina; [8]Rheumatology, Allergology and clinical immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Pochi sono i dati di real life sull'efficacia e sulla sicurezza di Secukinumab (SEC) nella spondiloartrite assiale (axSpA).

Obiettivi del nostro lavoro sono stati:

1) valutare l'efficacia e la sicurezza di SEC in una coorte multicentrica di axSpA pazienti in follow-up per 48 mesi;
2) confrontare le caratteristiche cliniche e gli indici di attività tra naïve (gruppo A) e non-naïve ai bDMARDs (gruppo B).

Materiali e metodi. Sono stati valutati in modo prospettico pazienti con axSpA attiva, in trattamento con SEC. Sono stati raccolti dati inerenti a: caratteristiche cliniche, terapia, comorbidità. Sono stati analizzati gli indici clinimetrici, funzionali, attività di malattia e i parametri bioumorali al basale (M0), a 6(M6), a 12(M12), a 24(M24), a 36(M36), a 48(M48) mesi: Visual Analogue Scale of pain (VASp); general health (VASgh); Leeds Enthesitis Index (LEI); Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); Health Assessment Questionnaire (HAQ-S); Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); velocità di eritrosedimentazione (VES); proteina C reattiva (PCR); Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS).Sono stati utilizzati il test Anova (Kruskal Wallis) e i modelli lineari generalizzati per confrontare le variabili nel tempo.Sono stati registrati eventi avversi ed infezioni.

Risultati. 155 pazienti [48,39% uomini; età media 53 anni;

Tabella 1. Caratteristiche basali di 155 pazienti con axSpA trattati con Secukinumab per un follow-up di 48 mesi

Caratteristiche axSpA	Totale pazienti	GRUPPO A vs.	GRUPPO B	p
Maschi (N,%)	75 (48,39)	29 (63,04)	46 (42,21)	0,05
Età (anni), mediana (IQR)	53 (45-63)	58,5 (45-63)	54 (45-63)	ns
Età esordio artrite (anni), mediana (IQR)	34 (24-50,5)	33,5 (24-49,75)	31 (24-48)	0,04
Età alla diagnosi (anni), mediana (IQR)	40 (30,5-54)	39,5 (30,25-54)	37 (27-51)	ns
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	11 (7-17)	10,5 (6,5-17,5)	13 (9-18)	0,04
axSpA (n,%)	155	46 (29,68)	109 (70,32)	NA
r-axSpA	66 (42,58)	7 (15,22)	59 (54,13)	0,03
nr-axSpA	89 (57,41)	39 (84,78)	50 (45,87)	0,03
HLA-B27 positivo, N (%)	66 (42,58)	16 (34,78)	50 (45,87)	0,04
SI-RMN positivo, N (%)	124 (80,00)	28 (76,09)	96 (88,07)	0,04
SI-RX positivo, N (%)	65 (41,94)	15 (32,61)	50 (45,87)	0,04
Artrite Periferica, N (%)	93 (60,00)	24 (52,17)	69 (63,30)	0,02
Entesite, N (%)	71 (45,80)	17 (36,96)	54 (49,54)	0,04
Dattilite, N (%)	21 (13,55)	4 (8,69)	17 (15,59)	0,04
Psoriasi, N (%)	69 (44,52)	17 (36,96)	52 (47,71)	0,05
Onicopatia, N (%)	34 (21,94)	8 (17,39)	26 (23,85)	0,04
IBD, N (%)	6 (3,87)	3 (6,52)	3 (2,75)	0,05
Uveite, N (%)	20 (12,90)	7 (15,22)	13 (11,93)	0,05
Familiarità per psoriasi o SpA	58 (37,42)	16 (34,78)	42 (38,53)	ns
Tabagismo, N (%)	47 (30,32)	14 (30,43)	33 (30,28)	ns
Peso (kg), mediana (IQR)	72,5 (63-82)	74,5 (66,5-80,25)	72 (62-82)	ns
Altezza (m), mediana (IQR)	170 (161,5-176,5)	173,5 (168,5-176,25)	168 (161-176,5)	ns
BMI, mediana (IQR)	25,08 (22,53-28,02)	24,96 (23,14-27,94)	25,35 (22,28-28,02)	ns
BASMI [0-10], mediana (IQR)	2 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-5)	ns
LEI [0-6], mediana (IQR)	1 (0-2)	0 (0-1,5)	1 (0-2)	ns
VES [0-25](mm/h), mediana (IQR)	15 (10-27)	15 (7,5-21,75)	16 (10-29)	ns
PCR [0-6](mg/L), mediana (IQR)	5,4 (2,9-8,1)	5,2 (2,0-8,0)	4 (2,1-9,7)	0,05
VAS-pain [0-10], median (IQR)	7 (5-8)	6 (5-8)	7 (5,5-8)	ns
VAS-gh [0-10], median (IQR)	5,5 (4-7)	5 (4-7)	6 (4-7)	ns
VAS-Ph [0-10], median (IQR)	6 (5-7,75)	6 (5-7)	6,65 (5-8)	ns
HAQ-S [0-8], median (IQR)	1 (0,5-1,5)	0,625 (0,28-1,09)	1,1 (0,5-1,5)	0,05
BASFI [0-10], median (IQR)	6 (4,48-7,03)	5,5 (4,0-6,5)	6,15 (5,1-7,35)	ns
BASDAI [0-10], median (IQR)	6,36 (4,75-7,5)	5,75 (4,51-6,78)	6,5 (5,05-7,8)	ns
ASDAS [0-6], median (IQR)	3,2 (2,64-3,46)	3,03 (2,78-3,41)	3,23 (2,56-3,55)	ns
Durata di trattamento (mesi), mediana (IQR)	28 (15-51)	28 (14,5-50,38)	28,5 (15,25-50,75)	ns
Concomitanti FANS, N (%)	113 (85,81)	30 (65,22)	83 (76,15)	ns
Concomitante steroide, N (%)	26 (16,77)	7 (15,22)	19 (17,43)	ns
Concomitanti csDMARDs, N (%)	40 (25,81)	11 (23,91)	29 (26,61)	ns

Legenda: I dati sono espressi come mediana ((interquartile range)(IQR) se non diversamente specificato; la gamma di valori possibili è indicata tra parentesi quadre. pβ Anova (Kruskal Wallis) a !A0: p<0,05; GRUPPO A= naive agli anti-TNFalpha inibitori; GRUPPO B= non-responder agli anti-TNFalpha inibitori; SpA, Spondiloartrite; axSpA, Spondiloartrite assiale; r-axSpA, Spondiloartrite assiale radiografica; nr-axSpA, Spondiloartrite assiale non-radiografica; IBD, Infiammatory bowel disease; HLA-B27, Human leukocyte antigen (HLA) B27; SI, Articolazioni Sacroiliache; RMN, Risonanza Magnetica Nucleare; RX, Radiografia convenzionale; Kg, chilogrammo; cm,centimetro; BMI, body mass index,BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. LEI, Leeds Enthesitis Index; VES, Velocità di Eritrosedimentazione; PCR, Proteina C Reattiva; VAS, Visual Analogue Scale; gh, Global Health; Ph, Physician; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis disease activity score; HAQ-S, Health Assessment Questionnaire modified for spondyloarthritis; FANS, farmaci infiammatori non-steroidei; csDMARDs, conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs. ns=non statisticamente significativo. NA= non applicabile.

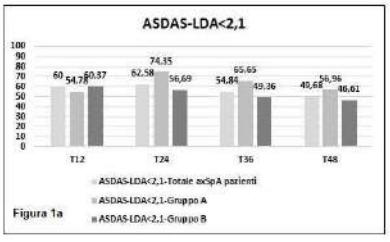


Figura 1a

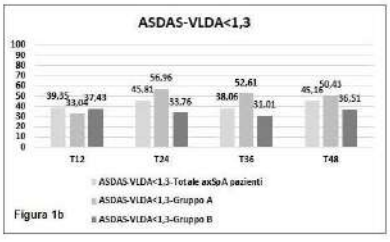


Figura 1b

42,58% HLA-B27+; il 57,41% nr-axSpA]. SEC è stato prescritto come trattamento biologico di 1 linea in 46 (29,68%) pazienti e di ≥2 linea in 109 (70,32%) pazienti (Tabella 1). È stata raggiunta una significativa riduzione di tutti gli indici, ad eccezione di VES e BASMI; è stata osservato un netto miglioramento di ASDAS [M0=3,1(2,71-3,53) vs. M48=1,2(0,9-2,1); p=0,02)] e BASDAI [M0=6,36(4,75-7,5) vs. M48 =2(1,1-3,4); p=0,01)]. A M0 il gruppo B aveva una durata di malattia più lunga, una maggiore prevalenza di artrite periferica, entesite, dattilite e psoriasi, maggiori segni di sacroileite alla RMN/RX. A M48 il gruppo A rispetto al gruppo B presentava minore attività di malattia: ASDAS A vs B=1,3 (0,9-1,98) vs 1,6 (1,11-2,64); BASDAI A vs B=1,7 (0,6-2,2) vs 2,1 (1,25-4,75). A M48, un basso grado di attività di malattia (ASDAS-LDA>2,1/ ASDAS-VLDA <1,3) fu raggiunto nel 56,96% / 50,43% del gruppo A e nel 46,61%/36,51% del gruppo B (Figura 1 a, b). Durante il follow-up 66 (42,58%) pazienti avevano sospeso il SEC, di cui 24 e 31 per inefficacia primaria e secondaria, rispettivamente. Solo 6 pazienti avevano interrotto SEC per eventi avversi [manifestazioni cutanee (4); IBD (1); alterazioni ematologiche (1) e 2 per altre cause [perdite al follow-up (1); non-compliance (1). Si sono osservati 36 episodi infettivi lievi; SEC è stato definitivamente sospeso in 2 casi per: mucosite orale refrattaria (1); candidosi/sinusiti recidivanti refrattarie (1). Il tasso di sopravvivenza a M48 era buono nell'intera popolazione (67,4%). Le curve di sopravvivenza per i gruppi A e B erano simili (log-rank test=0,831; p=0,714).

Conclusioni. SEC è risultato sicuro ed efficace in axSpA, come dimostrato da una significativa diminuzione di BASDAI e ASDAS in un follow-up di 48 mesi.

EFFICACIA E SICUREZZA DI SECUKINUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA NAÏVE O NON- NAÏVE AI bDMARDs NELLA REAL LIFE: STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO DI 48 MESI

PO:03:51

Lorenzin M. [1], D'Angelo S. [2], Selmi C.F. [3], Luchetti Gentiloni M.M. [4], Semeraro A. [5], Marchesoni A. [6], Salvarani C. [7], Cauli A. [8], Ortolan A. [9], Cozzi G. [1], Scagnellato L. [1], Carriero A. [2], Guidelli G.M. [3], Manara M. [6], Atzeni F. [10], Girolimetto N. [7], Paci V. [4], Marchionni G. [4], Visalli E. [11], Dal Bosco Y. [11], Colella S. [5], Doria A. [1], Foti R. [11], Carletto A. [12], Ramonda R. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Rheumatology Institute of Lucania (IReL), San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza; [3]Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano; [4]Clinica Medica, Ospedali Riuniti Ancona University Hospital, Ancona; Department of Clinical and Molecular Sciences, Ancona; [5]Rheumatology Unit, Martina Franca-ASL Taranto, Martina Franca Hospital, Martina Franca; [6]Rheumatology, Humanitas San Pio X, Milan; [7]Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda USL-IRCCS, University of Modena and Reggio Emilia, Reggio Emilia; [8]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, AOU and University of Cagliari; [9]Department of Rheumatology, Catholic University of Sacred Heart, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma; [10]Rheumatology Unit, University of Messina; [11]Rheumatology Unit, A.O.U. Policlinico S. Marco, Catania; [12]Rheumatology Unit, Department of Medicine, AOUI University of Verona

Scopo del lavoro. Pochi sono i dati di real life sull'efficacia e sulla sicurezza di Secukinumab (SEC) nell'artrite psoriasica (ApS).

Obiettivi del nostro lavoro sono stati:

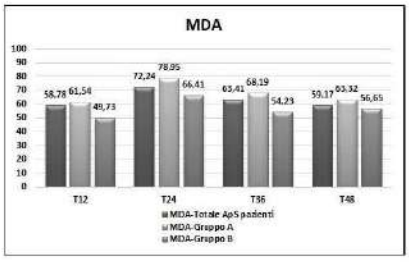
1) valutare l'efficacia e la sicurezza di SEC in una coorte multicentrica di ApS pazienti in follow-up per 48 mesi;
2) confrontare le caratteristiche cliniche e gli indici di attività tra naïve (gruppo A) e non-naïve ai bDMARDs (gruppo B).

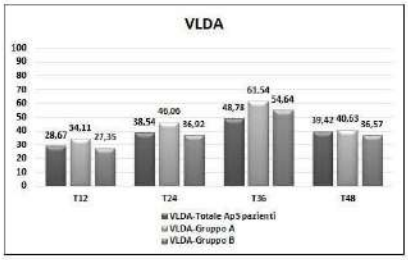
Materiali e metodi. Sono stati valutati in modo prospettico pazienti con ApS da moderata a grave, in trattamento con SEC. Sono stati raccolti dati inerenti a: caratteristiche cliniche, terapia, comorbidità. Sono stati analizzati gli indici clinimetrici, funzionali, attività di malattia e parametri bioumorali al basale (M0), a 6(M6), a 12(M12), a 24(M24), a 36(M36), a 48(M48) mesi:numero di articolazioni dolenti/tumefatte; Visual Analogue Scale of pain (VASp); general health (VASgh); Psoriasis Area Severity Index (PASI); Leeds Enthesitis Index (LEI); numero di dattiliti; Health Assessment Questionnaire (HAQ-S); Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI);

Tabella 1. Caratteristiche basali di 304 ApS pazienti trattati con Secukinumab per un follow-up di 48 mesi

Caratteristiche ApS	Totale pazienti	GRUPPO A	GRUPPO B	p
Maschi (N,%)	132 (43,4)	56 (42,42)	77 (44,77)	*ns*
Età (anni), mediana (IQR)	55 (47,5-55)	54,5 (46-61)	57 (48-62)	*0,04*
Età esordio artrite (anni), mediana (IQR)	53 (35-45)	47 (38-54)	43,5 (34-53)	*ns*
Età alla diagnosi (anni), mediana (IQR)	54 (37-46)	48 (39,25-55)	54 (36,09-54)	*0,04*
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	7 (5-13)	6 (4-8,75)	9 (6-15)	*0,001*
ApS (N,%)	**304**	**132**	**172**	*NA*
Poliarticolare	148 (48,6)	55 (41,67)	93 (54,07)	*0,03*
Mono/Oligoarticolare	107 (35,2)	51 (38,64)	56 (32,56)	*0,05*
IFD	5 (1,64)	1 (0,76)	4 (2,33)	*ns*
Mutilante	3 (0,98)	0 (0)	3 (1,74)	*ns*
Assiale	111 36,51)	45 (34,09)	66 (38,37)	*ns*
Entesite	156 (51,32)	61 (46,21)	95 (55,23)	*ns*
Dattilite	67 (22,04)	25 (18,94)	42 (24,42)	*0,02*
Età esordio psoriasi (anni), mediana (IQR)	50 (25-38)	40,5 (29,25-50)	38 (23-50)	*ns*
Psoriasi, N (%)	202 (66,45)	80 (60,61)	123 (71,51)	*0,04*
Onicopatia, N (%)	160 (52,63)	69 (52,27)	91 (52,91)	*ns*
IBD, N (%)	16 (5,26)	10 (7,58)	6 (3,49)	*ns*
Uveite, N (%)	7 (2,30)	3 (2,27)	4 (2,33)	*ns*
Erosioni, N (%)	79 (25,98)	31 (23,48)	40 (23,26%)	*ns*
Peso (kg), mediana (IQR)	71 (60-80)	70 (57-79)	74 (62-85)	*ns*
Altezza (m), mediana (IQR)	1,68 (1,60-1,76)	1,67 (1,60-1,75,25)	1,68 (1,61-1,75,5)	*ns*
BMI, mediana (IQR)	24,61 (22,58-28,05)	23,98 (22,28-26,75)	25,22 (23,12-	*ns*
AD [0-68], mediana (IQR)	5 (2-10)	6 (2-11)	5 (2-9)	*ns*
AT [0-66], mediana (IQR)	2 (0-4)	2 (0-2)	3 (1-4)	*0,04*
LEI [0-6],mediana (IQR)	1 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-4)	*ns*
Dattilite [0-20] numero dita, mediana (IQR)	0,68 (0,43-0,87)	0,66 (0,43-0,95)	0,85 (0,77-1,23)	*0,05*
PASI [0-72],mediana (IQR)	3,21 (1,12-5,59)	3,06 (1,25-4,4)	4,12 (2,08-5,46)	*0,01*
VES [0-25](mm/h), mediana (IQR)	16 (9-28)	15 (8-22)	17,5 (9-31)	*ns*
PCR [0-6](mg/L), mediana (IQR)	3,21 (1,68-8,23)	3,21 (1,68-8,23)	3,6 (2-8,7)	*0,05*
DAPSA [0-164], mediana (IQR)	23 (17,4-29,4)	23,75 (17,32-30)	25,4 (19-28,2)	*0,05*
ASDAS [0-6], mediana (IQR)	3,15 (2,71-3,53)	3,05 (2,74-3,48)	3,3 (2,8-3,77)	*0,04*
HAQ-S [0-8], mediana (IQR)	1 (0,78-1,5)	1 (0,59-1,4)	1,13 (0,88-1,5)	*0,05*
VAS-pain [0-10], mediana (IQR)	7 (5-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	*ns*
VAS-gh [0-10], mediana (IQR)	7 (5-8)	7 (5-7)	7 (5,25-8)	*ns*
VAS-Ph [0-10], mediana (IQR)	7 (5-7)	7 (6-7)	7 (5-8)	*ns*
BASDAI [0-10], mediana (IQR)	6 (5-7,2)	6 (5-7,1)	6 (4,8-7,2)	*ns*
BASFI [0-10], mediana (IQR)	6,43 (5-7,4)	6 (5,2-7)	6,4 (5-7,75)	*ns*
Durata di trattamento (mesi), mediana (IQR)	36 (16-55)	42 (16-55,5)	43 (17-56,5)	*ns*
Posologia 300 mg/iniezione (N,%)	99 (32,56)	14 (10,61)	85 (49,42)	*<0,01*
Posologia 150 mg/iniezione (N,%)	205 (67,43)	118 (89,39)	87 (50,58)	*<0,01*
Concomitanti FANS, N (%)	168 (55,26)	64 (48,48)	104 (60,47)	*0,04*
Concomitante steroide, N (%)	50 (16,45)	11(8,33)	39 (22,67)	*0,03*
Concomitanti csDMARDs, N (%)	120 (39,47)	59 (44,69)	61 (35,47)	*ns*

Legenda: I dati sono espressi come mediana ((interquartile range=IQR) se non diversamente specificato; le gamme di valori possibili è indicata tra parentesi quadre. p§ Anova (Kruskal Wallis) a M0: p<0,05; GRUPPO A= naive agli anti-TNFalpha inibitori; GRUPPO B= non-responder agli anti-TNFalpha inibitori; ApS, artrite psoriasica; IFD; interfalangee distali; IBD, Inflammatory bowel disease; PASI, Psoriasis Area Severity Index; AD, Articolazioni Dolenti; AT, Articolazioni Tumefatte; LEI, Leeds Enthesitis Index; DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; BMI, body mass index; VES, Velocità di Eritrosedimentazione; PCR, Proteina C Reattiva; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis disease activity score; HAQ-S, Health Assessment Questionnaire modified for spondyloarthritis; VAS, Visual Analogue Scale; gh, Global Health,Ph, Physician,FANS, farmaci infiammatori non-steroidei; csDMARDs, conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs; ns=non statisticamente significativo. NA= non applicabile.





proteina C reattiva (PCR); Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS); Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). Sono stati utilizzati il test Anova (Kruskal Wallis) e i modelli lineari generalizzati per confrontare le variabili nel tempo. Sono stati registrati gli eventi avversi e le infezioni.

Risultati. Sono stati arruolati 304 pazienti; SEC era stato prescritto come farmaco biologico di 1 linea in 132 (43,42%) e di ≥2 linea in 172 (56,58%) (Tabella 1). È stata raggiunta una significativa riduzione di tutti gli indici, inclusi ASDAS [M0=3,1 (2,71-3,53) vs. M48=1,55 (0,84-2,2); p<0,01)] e DAPSA [M0=23 (17,4-29,4) vs. M48=4 (2-9,6); p<0,001)]. A M0 il gruppo B presentava: età maggiore, pattern più erosivo e poliarticolare, maggiore durata di malattia, maggiore prevalenza di psoriasi e dattilite, PASI e DAPSA più elevati, un maggiore uso di FANS e steroide. A M48 il gruppo A rispetto al gruppo B presentava minore attività di malattia: ASDAS A vs B=1,2 (0,6-2,1) vs 1,8 (1,13-2,52); DAPSA A vs B=3 (1-5,3) vs 5 (2,25-10,47)]. A M48 la MDA/VLDA fu raggiunta nel 61,3%/40,6% del gruppo A e nel 58,6%/36,5% del gruppo B (Figura 1a, b). Durante il follow-up 84 (27,63%) pazienti avevano sospeso il SEC, di cui 19 e 35 per inefficacia primaria e secondaria, rispettivamente. Solo 11 pazienti avevano interrotto SEC per eventi avversi [manifestazioni cutanee (6); neoplasie (3); sclerosi multipla (1); severa neutropenia (1) e 9 per altre cause [perdite al follow-up (4); interventi chirurgici (2); gravidanza (1); non-compliance (1); remissione (1). Si sono osservati 80 episodi infettivi lievi; SEC è stato definitivamente sospeso in 10 casi per: mucosite orale refrattaria (3); candidosi/sinusiti recidivanti refrattarie (4); diverticolite (1); prostatiti ricorrenti (1); setticemia e polmonite da St. Aureus (1). Il tasso di sopravvivenza a M48 era mantenuto nel 71% dell'intera popolazione, in assenza di differenze tra gruppo A e B (log-rank test =0,822; p=0,734).

Conclusioni. SEC si è dimostrato sicuro ed efficace in ApS nel follow-up a lungo termine (48 mesi).

KINESIOPHOBIA IN SPONDILOARTHRITIS PATIENTS: RELATIONSHIP WITH DEPRESSION, QUALITY OF LIFE AND DISEASE ACTIVITY

PO:03:52

Capparelli E. [1], Iacovantuono M. [1], Bonini C. [1], Fiannacca L. [1], Greco E. [1], Triggianese P. [1], Conigliaro P. [1], Valentino L. [2], Bergamini A. [1], Chimenti M.S. [1]

[1]*Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma;*

[2]*Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Ospedale Emdico Militare Celio, Roma*

Objectives. Kinesiophobia defines the fear of excessive physical activity and movement. It may lead to chronic pain and sedentary/inactive lifestyle in patients affected by chronic inflammatory arthritis. As physical activity is included in treatment recommendations for SpA management, the aim of this study was to evaluate the prevalence of kinesiophobia, depression and global health in patients affected by Spondiloarthritis (SpA) and their correlation with disease activity and characteristics, compared to a sex- and age-matched healthy control group (CG).

Materials and methods. A case-control study was conducted in patients affected by axial-SpA and peripheral-SpA, who fulfilled ASAS classification criteria, enrolled between April and May 2023. Data referring to clinical, anthropometric, and demographic parameters, disease's clinical feature, treatments and comorbidities were collected. Levels of Kinesiophobia, depression and global health status were misured by: TAMPA Kinesiophobia Scale (TSK) [divided into TSK1 (movement-avoidance behaviour) and TSK (movement causing pain)], Beck's Depression Inventory (BDI), Short-Form Health Survey (SF-36). Statistical analysis was performed by T-student, Chi-square and ANOVA tests, by using GraphPad Prism 8.0.2 software. P-value<0.05 were considered significant.

Results. 91 SpA patients (41.8% male e 58.3% female) and 92 controls (32.6% male e 67.4% female) were enrolled.

A higher prevalence of inactivity, lower education rate, obesity, cardiovascular comorbidities and hyperuricemia was observed in the SpA group. Clinical features are illustrated in Table 1.

Statistically significant differences were observed between patients and GC in (Graphic 1):

– Total TSK score (28.3±7.9 vs 22.5±6.6, p <0.0001), TSK1 (12.3±4.5 vs 9.4±2.7 p <0.0001) and TSK2 (15.6±4.3 vs 13.1±4.4 p <0.0001);
– BDI (8.4±7.4 vs 5.7±6, p <0.05);
– SF-36: physical functioning (60.3±25.8 vs 92.6±12.4 p <0.0001), physical health (45.9±42.2 vs 90.5±23.4, p <0.0001), emotional role (54.4±43.8 vs 79.2±36.3 p <0.0001), vitality (47.2±18.8 vs 58.3±17.5 p<0.0001), mental health (61.6±16.8 vs 67.7±16.9, p <0.05), social function (53.1±26.5 vs 61.9±31.6, p <0.05), bodily pain (45.6±26 vs 72.5±34.1), general health (41.7±19.3 vs 65.4±14.4, p <0.0001).

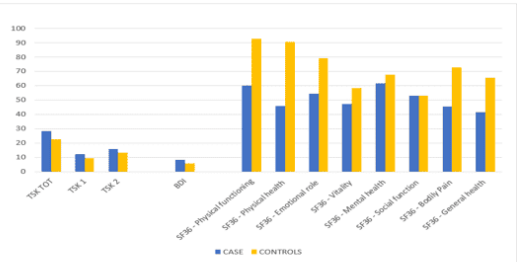
A further analysis into the SpA group revealed a relationship between disease activity (measured by ASDAS and/or BASDAI) and higher scores in TSK, BDI and lower results in SF36. For peripheral involvement, assessing to DAPSA-PCR and/or VAS-pain, we observed a trend of significance at higher TSK and BDI scores and at lower SF-36 grade (Table 3).

Conclusion. This study demonstrates how kinesiophobia, depression and worse Quality of life are more frequent in SpA patients especially with higher disease activity. VAS-pain and DAPSA evaluation suggests that kinesiophobia is not only exclusively related with pain, but also other determinants, such as socio-economic and psychosomatic factors, may lead to its development.

	Case n=91	Control n=92	p-value
Females (n/%)	53 (58.2%)	62 (67.4%)	0.5404
Age at evaluation (mean±SD)	52.4 ± 11.5	51.5 ± 12.7	0.6686
Body Mass Index (mean±SD)	26.7 ± 5.4	24.3 ± 3.9	**0.0007**
Underweight (n/%)	5 (5.5%)	5 (5.4%)	0.9865
Normal weight(n/%)	36 (39.6%)	52 (56.5%)	0.1731
Overweight (n/%)	32 (35.1%)	28 (30.4%)	0.6277
Obese (n/%)	18 (19.8%)	7 (7.9%)	**0.0364**
Cigarette smoke			
No-smokers (n/%)	58 (63.7%)	66 (71.7%)	0.5794
Smokers (n/%)	29 (31.9%)	19 (20.7%)	0.1870
Ex-smokers (n/%)	4 (4.4%)	7 (7.6%)	0.3891
Alcohol consumption (n/%)	11 (12.1%)	14 (15.2%)	0.5911
Educational level			
Illiterate (n/%)	0 (0%)	0 (0%)	
Compulsory school (n/%)	22 (24.2%)	6 (6.5%)	**0.0043**
Diploma (n/%)	41 (45.1%)	23 (25.0%)	**0.0478**
Degree (n/%)	16 (17.6%)	63 (68.5%)	**<0.00001**
Occupation			
Retired/unemployed (n/%)	9 (9.9%)	10 (10.9%)	0.8448
House workers (n/%)	25 (27.5%)	2 (2.2%)	**0.000029**
Manual workers (n/%)	18 (19.8%)	14 (15.2%)	**0.000643**
Desk workers (n/%)	39 (42.9%)	66 (71.7%)	**0.038873**
Physical activity			
No (n/%)	72 (79.1%)	38 (41.3%)	**0.008691**
< 3 times/week (n/%)	24 (26.4%)	37 (40.2%)	0.159475
>3 times/week (n/%)	5 (5.5%)	17 (18.5%)	**0.016492**
Comorbidities			
Cardiovascular (n/%)	34 (37.4%)	15 (16.3%)	**0.014205**
Dyslipidemia (n/%)	27 (29.7%)	11 (12.0%)	**0.016482**
Diabetes (n/%)	10 (11.0%)	5 (5.4%)	0.207045
Insulin-resistance (n/%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0.573217
Hyperuricemia (n/%)	9 (9.9%)	2 (2.2%)	**0.038597**
Cancer (n/%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	0.989491
Lung disease (n/%)	7 (7.7%)	11 (12.0%)	0.380077

SD= Standard Deviation; n=number; %=percentage

Table 1.



Graphic 1.

	ASDAS				P1	BASDAI		P1	DAPSA-CRP				P1	VAS DOLORE		P1
	<1.3 (9)	1.3-2.1 (19)	2.1-3.5 (44)	>3.5 (18)		<4 (38)	>4 (43)		0-4 (14)	5-14 (49)	15-28 (31)	>28 (3)		<7 (59)	>7 (32)	
TSK TOT (mean±SD)	22.9 ± 7.3	25.8 ± 6.9	28.3 ± 8.0	33.5 ± 7.0	*	25.7 ± 7.6	30.1 ± 7.9	*	23.4 ± 8.1	28.6 ± 7.2	29.2 ± 8.6	34.6 ± 7.5	-	27.4 ± 7.7	30.0 ± 8.3	-
TSK1 (mean±SD)	10.1 ± 3.4	11.7 ± 4.2	12.3 ± 4.7	13.2 ± 4.7	-	11.2 ± 4.2	13.6 ± 4.6	*	10.7 ± 4.4	12.6 ± 4.4	12.9 ± 4.5	17.3 ± 6.3	-	17.8 ± 9.3	13.4 ± 4.6	*
TSK2 (mean±SD)	12.7 ±4.1	11.7 ± 4.2	13.9 ± 3.8	18 ± 4.1	**	14.4 ± 4.6	16.6 ± 4.0	*	12.7 ± 4.1	15.9 ± 3.9	16.2 ± 4.8	17.3 ± 3.5	-	15.1 ± 4.2	16.6 ± 4.6	-
BDI (mean±SD)	12.8 ± 4.1	9 ± 7.9	7.8 ± 5.6	12.4 ± 10.3	-	6.2 ± 6.4	10.0 ± 7.9	*	5.4 ± 4.8	7.3 ± 6.6	11 ± 9.4	11 ± 0	-	7.1 ± 6.5	16.6 ± 4.6	**
SF36 (mean±SD)																
Physical funcioning (mean±SD)	80 ± 25.5	66.3 ± 22.6	60.6 ± 25.0	44.1 ± 24.6	*	52.6 ± 25.5	70.9 ± 22.8	*	73.2 ± 23.1	65.9 ± 23.3	51.3 ± 26.7	35 ± 21.8	*	66.8± 24.8	49.7± 24.0	*
Physical health (mean±SD)	88.9 ± 33.3	50 ± 40.8	45.8 ± 42	31.9 ± 37.9	*	40.89		-	66.1 ± 39.9	52.5 ± 42.7	31.4 ± 40.3	8.3 ± 14.4	*	57.2± 41.5	26.7± 28.3	*
Evotioual role (mean±SD)	88.9 ± 33.3	48.9 ± 45.8	56.2 ± 42.8	40.7 ± 42.1	*	56.8 ± 42.7	51.2 ± 45.5	-	73.8 ± 39.6	51.6 ± 43.4	46.2 ± 45.3	55.6± 50.9	-	61.5± 39.1	39.1± 42.8	*
Vitality (mean±SD)	65 ± 14.8	50.5 ± 23.3	45.7 ± 17.1	39.4 ± 14.2	*	53.2 ± 21.4	42.9 ± 15.5	*	54.6 ± 18.5	48.8 ± 19.9	44.5 ± 16.9	25.0 ± 10.0	-	50.9± 19.7	19.7± 14.7	*
Mental health (mean±SD)	71.5 ± 18.9	63.6 ± 21.0	61.9 ± 14.6	54.3 ± 14.3	-	67.0 ± 19.2	57.8 ± 13.8	*	64.7 ± 18.6	63.3 ± 17.8	58.2 ± 15.9	57.3 ± 8.3	-	64.6± 17.8	56.0± 13.9	*
Social function (mean±SD)	77.8 ± 20.5	55.8 ± 26.2	52.8 ± 25.6	39.8 ± 24.6	*	64.0 ± 25.3	46.02 ± 24.9	*	70.5 ± 18.0	54.9 ± 27.1	45.9 ± 26.3	45.8 ± 19.1	*	58.7± 27.2	42.9± 22.5	*
Bodily Pain (mean±SD)	70.7 ± 33.3	52.2 ± 27.4	44.5 ± 21.7	27.1 ± 18.2	**	58.4 ± 28.2	36.3 ± 20.0	**	58.2 ± 32.8	51.5 ± 23.5	35.1 ± 22.4	30 ± 12.9	*	52± 26.8	34.1± 20.7	*
General health (mean±SD)	57.7 ± 19.7	56.6 ± 24.8	51.2 ± 10.6	32.8 ± 13.4	*	49.0 ± 10.9	36.4 ± 16.3	*	52.9 ± 23.1	43.5 ± 19.1	36.9 ± 16.8	26.7 ± 2.9	*	44.2± 21.2	37.9± 14.7	-
Health change (mean±SD)	69.4 ± 27.3	56.6 ± 24.7	51.2 ± 20.6	36 .6 ± 22.2	*	57.9 ± 24.0	45.9 ± 22.5	*	66.1 ± 25.2	49.3 ± 21.5	43.9 ± 23.6	66.7 ± 14.4	*	52.1± 24.2	46.9± 23.2	-

*: p <0.05; **: p<0.0001

Table 3. SD: Standard deviation; TSK: Tampa Kinesiophobia Scale; BDI: Beck's Depression Inventory; SF36: Short Form 36; VAS: Visual Analogue Scale; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA-CRP: Disease Activity in Psoriatic Arthritis-C-Reactive Protein

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE: ANALISI PROSPETTICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFERENTI ALL'AMBULATORIO CONDIVISO DERMATO-REUMATO-GASTROENTEROLOGICO (DER-RE-GA)

PO:03:53

Bobbio Pallavicini F. [1], Brazzelli V. [2], De Stefano L. [1], Mengoli C. [3], Bozzalla Cassione E. [1], Bugatti S. [1], Montecucco C. [1]
[1]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Divisione di Reumatologia, F, Pavia; [2]Istituto di Dermatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia medica, Università degli studi di Pavia, Divisione di Medicina Interna, Pavia

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni si è evidenziata la necessità di una valutazione multidisciplinare (MDU) dei pazienti che presentano patologie infiammatorie immunomediate (IMIDs) potenzialmente in grado di coinvolgere diversi apparati tra cui cute, apparato muscolo-scheletrico e tratto gastro-enterico, Esempio emblematico di IMIDs sono le Spondiloartriti sieronegative (SpA) che rappresentano un eterogeno gruppo di patologie spesso associate a psoriasi (PSO) e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Ancor oggi vi sono rilevanti difficoltà diagnostiche nelle SpA che si concretizzano in un importante ritardo diagnostico (1, 2), conseguente ritardo nell'impostare trattamento specifico e quindi maggior rischio di danno radiologico e di disabilità funzionale. Esigui sono ancora i dati "real life" di approccio MDU delle SpA.

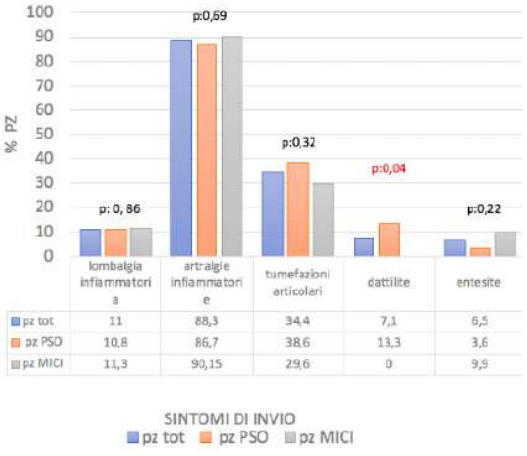


Grafico1: nell'istogramma sono rappresentate le percentuali di ogni sintomo di invio, rispettivamente nella coorte complessiva e nelle singole coorti di pazienti affetti da PSO o MICI; p <0,05 è statisticamente significativo.

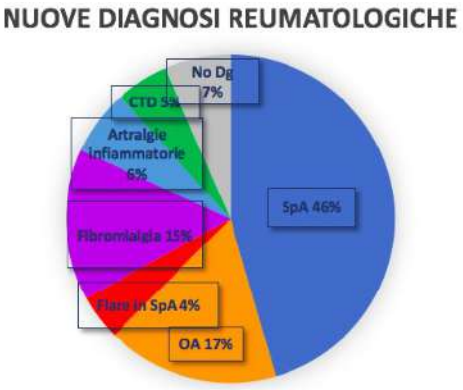


Grafico2: percentuale di nuove diagnosi reumatologiche nella coorte complessiva dei pazienti

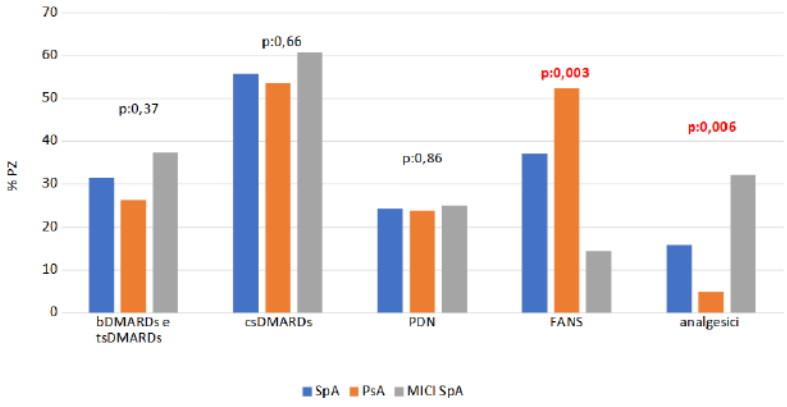


Grafico3: modificazioni terapeutiche

L'ambulatorio MDU DER-RE-GA attivo dal 2018 ha l'obiettivo di valutare la valenza dell'approccio multidisciplinare in questa tipologia di pazienti in termini di:

1) nuove diagnosi di malattie reumatiche,
2) riduzione ritardo diagnostico,
3) modificazione terapeutica secondo concetto di medicina di precisione.

Materiali e metodi. Da gennaio 2018 a novembre 2022 sono stati valutati da specialista gastrenterologo e dermatologo 900 pazienti affetti da MICI e PSO già in trattamento sistemico per la patologia di base e tra questi inviati a valutazione reumatologica 180 pazienti consecutivi secondo criteri definiti dal team MDU (artralgie infiammatorie, lombalgia infiammatoria, tumefazioni articolari, entesite, dattilite). La valutazione clinica e se necessaria di imaging veniva effettuata secondo Clinical Practice.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 154 pazienti che presentavano criteri di invio congrui, 83 erano affetti da PSO, 69 da MICI e 6 da entrambe, di questi il 49,4% era di sesso femminile ed avevano età media di 50,4 aa (+14,1). Il sintomo di invio con maggior prevalenza è risultato essere le artralgie infiammatorie presenti nel 88% dei pazienti valutati (Graf. 1), I pazienti presentavano un tempo medio di insorgenza dei sintomi muscoloscheltrici di 14 mesi ed un tempo medio intercorso tra prima valutazione reumatologica in ambito MDU e diagnosi di 2,8 mesi, permettendo di porre nuova diagnosi di SpA nel 46% (Graf. 2) dei pazienti valutati e di ottimizzare la terapia con introduzione o modificazione del bDMARDs o del csDMARDs rispettivamente nel 31% e nel 55% dei pazienti (Graf.3).

Conclusioni. I dati relativi alla nostra casistica dimostrano come il modello ambulatoriale MDU DER-RE-GA nella "real life"sia: efficace nella pratica clinica corrente, rappresentando un valore aggiunto nella gestione clinica e diagnostica delle SpA in corso di PsO o MICI in termini di nuove diagnosi, di riduzione del ritardo diagnostico e ottimizzazione terapeutica delle SpA. I risultati ottenuti con l'utilizzo di semplici red flags per SpA si allineano ai dati già presenti in letteratura in ambito dermo-reumatologico o gastro-reumatologico dando un quadro complessivo di entrambe le tipologie di paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Garrido-Cumbrera M, et al. PMID: 33909885.
2. Lubrano E, et al. PMID: 33155160.

DEPRESSIONE COME POSSIBILE DETERMINANTE DI FATIGUE NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE

PO:03:54

Bixio R. [1], Bonetto C. [2], Mastropaolo F. [1], Ristic B. [2], Fracassi E. [1], Ruzzon F. [1], Pacenza G. [2], Carletto A. [1], Tosato S. [2]
[1]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona;
[2]Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona

Scopo del lavoro. La fatigue è una comorbilità comune nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale (axSpA), che viene spesso riferita anche da pazienti in remissione clinica o con attività di malattia moderata. Lo scopo di questo lavoro è di studiare la sua prevalenza e la correlazione tra fatigue e depressione nei pazienti affetti da axSpA.
Materiali e metodi. Sono stati reclutati pazienti maggiorenni con diagnosi di axSpA Il Chalder's Fatigue Questionnaire (CFQ) è stato utilizzato per valutare la fatigue e l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) per valutare la depressione. L'attività di malattia è stata indagata con l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), la funzionalità con il Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) e la disabilità con l'Health Assessment Questionnaire (HAQ).
Risultati. Sono stati reclutati un totale di 119 pazienti, di cui 53 (44.5%) presentavano fatigue. I pazienti affetti da fatigue pazienti presentavano punteggi di HADS-D più elevati, così come di ASDAS, BASFI e HAQ. Il valore di HADS-D era predittivo del valore di CFQ sia nelle analisi univariata e multivariata, considerando sia il CFQ totale, che le due sottoscale (psicologica e fisica) come variabili dipendenti. Questa correlazione si è confermata statisticamente significativa anche considerando solamente pazienti in remissione clinica o con moderata attività di malattia. I pazienti depressi infine avevano punteggi maggiori di CFQ rispetto ai non depressi e non hanno mostrato nessuna differenza nel punteggio di CFQ quando stratificati per attività di malattia o infiammazione sistemica.
Conclusioni. Lo studio conferma la relazione tra fatigue e diversi parametri clinici nei pazienti con axSpA. I risultati suggeriscono che la depressione può rappresentare il maggior determinante di fatigue nei pazienti con axSpA, indipendentemente dall'attività di malattia.

PO:04:55 - PO:04:73 SESSIONI POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (IV)

PSORIATIC ARTHRITIS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASES, A NEGLECTED ASSOCIATION

PO:04:55

Torracchi S. [1], Orlandi M. [1], Bonomi F. [1], Drigo M. [2], Girolamo R.G. [2], Bracciali A. [2], Rosi E. [2], Lavorini F. [2], Tomassetti S. [2], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare, A.O.U.C., Firenze

Introduction. Psoriasis is a common chronic autoimmune inflammatory disorder of the skin that can be complicated by development of psoriatic arthritis. While diffuse parenchimal lung disease is a well known complication of connective tissue diseases, the association with psoriasis and psoriatic arthritis is a poorly understood phenomenon.

Objective. The objective was to describe the clinical-radiological and pathological features of ILDs associated with psoriasis, comparing patients with skin psoriasis only to those with psoriatic arthritis.

Material and methods. This is a monocentric retrospective study, conducted by three operative units, Rheumatology, Pulmonology and Interventional Pulmonology. We collected the data of all consecutive patients seen at our centre for ILDs with an history of psoriasis or psoriatic arthritis between 2016 and 2023. All demographic, clinical, radiological and pathological data were evaluated by our multidisciplinary team for interstitial lung diseases (ILD-MDT) and patients were followed in our Joint Pulmonary and Rheumatology Clinic.

Results. We identified 20 patients (14 with psoriasis and 6 with psoriatic arthritis), but six of them were excluded due to coexistent rheumatoid arthritis (N=4) and undifferentiated connective tissue disease (N=2). We enrolled 14 patients. Clinical, radiological and pathological data are summarized in Table I. Looking at patients with psoriatic arthritis they tend to have lower DlCO (50.2%, 23-66) and they were more commonly associated with a UIP definite or probable pattern then the one with psoriasis (2 with UIP probable, 1 UIP definite, 2 indeterminate).

Conclusion. As in connective tissue diseases, psoriasis and psoriatic arthritis could be associated with interstitial lung involvement. In this small retrospective case serie the clinical-radiological and pathological phenotypes of ILDs were variable and the presence of psoriasis/ psoriatic arthritis didn't influence neither the MDT diagnosis of ILD, nor the therapeutic choice.

We found that patients with psoriatic arthritis were more likely to have a UIP pattern than the ones with psoriasis.

Further larger studies are required to clarify whether psoriasis/ psoriatic arthritis and ILD are pathogenetically linked or just coincident.

AGE (y)	65 (49-85)
FVC (%)	69 (39-112)
DLCO (%)	58 (23-99)
PaH	Yes 4 (28.6%) No 10 (71.4%)
HRCT	UIP 3 (21.4%) UIP Probable2 (14.2%) Indeterminate6 (42.8%) NSIP1 (7.1%) RB-ILD 1 (7.1%) Bronchiectasis1 (7.1%)
Criobiopsy	UIP Pattern 2 DIP 1 RB ILD 1 Non Diagnostic 1

CONFRONTO IN TERMINI DI EFFICACIA E SICUREZZA NELL'USO DEI FARMACI BIOLOGICI IN MONOTERAPIA E IN COMBINAZIONE CON IMMUNOSOPPRESSORI CONVENZIONALI IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: ESPERIENZA DI REAL-LIFE IN UNO STUDIO MONOCENTRICO

PO:04:56

Sciarra G., Castellani C., Molteni E., Di Sanzo L., Bevignani G., Balbinot E., Simoncelli E., Scrivo R., Conti F.
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Confrontare efficacia e sicurezza dei farmaci biologici in monoterapia e in combinazione con immunosoppressori convenzionali (csDMARDs) nei pazienti con artrite psoriasica (AP).
Metodi. Abbiamo condotto uno studio monocentrico retrospettivo in pazienti con AP (criteri CASPAR) con coinvolgimento prevalentemente periferico che iniziavano il trattamento con farmaci biologici in monoterapia o in associazione con csDMARDs tra agosto 2018 e ottobre 2022. Al basale, abbiamo registrato i dati demografici e clinici dei pazienti, comprendenti il numero delle articolazioni dolorabili e tumefatte, la VAS del dolore e della valutazione globale di malattia da parte del paziente (PGA), i livelli di proteina C reattiva (PCR), il DAPSA, l'HAQ, il LEI. I medesimi dati sono stati replicati nei pazienti che avevano un follow-up (FU) di almeno 8 mesi o in caso di sospensione precoce del farmaco per inefficacia o evento avverso (EA).
Risultati. Abbiamo osservato 118 pazienti, di cui 67 trattati con un farmaco biologico in monoterapia [F:M=38:29; età mediana 53 anni (IQR 16); durata mediana di malattia 132 mesi (IQR 144)] e 51 con un farmaco biologico in associazione con almeno un csDMARD [F:M=35:16; età mediana 56 anni (IQR 13); durata mediana di malattia 36 mesi (IQR 132)]. I pazienti sono stati rivalutati dopo un FU mediano di 12 mesi (IQR 4).
Dei 67 pazienti trattati con un farmaco biologico in monoterapia, 1 (1.5%) aveva sospeso il farmaco entro i primi 2 mesi per EA e 7 (10%) entro i primi 4 mesi per inefficacia primaria; nei restanti 58 abbiamo osservato al FU una riduzione significativa del DAPSA (p <0.0001), del LEI (p=0.0084), del numero delle articolazioni dolorabili (p=0.0019), del PGA (p=0.0028), della VAS dolore (p=0.0001), dell'HAQ (p=0.0040) e della PCR (p=0.0005).
Dei 51 pazienti trattati con un farmaco biologico in associazione con csDMARDs, 2 (4%) avevano sospeso il farmaco entro i primi 2 mesi per EA e 7 (14%) entro i primi 4 mesi per inefficacia primaria; nei restanti 42 abbiamo osservato al FU una riduzione significativa del DAPSA (p=0.0052), del numero delle articolazioni dolorabili (p=0.0318), del PGA (p=0.0089) e della VAS dolore (p=0.0103).
Al FU non vi erano differenze significative in termini di raggiungimento di remissione, attività minima di malattia e EA nei due gruppi di pazienti.
I dati demografici e clinici dei pazienti sono riassunti nella tabella 1.
Conclusioni. I risultati del nostro studio mostrano un buon profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici sia in monoterapia che in associazione con csDMARDs in pazienti con AP ad impegno prevalentemente periferico. Inoltre, il confronto tra i due regimi terapeutici dimostra come la terapia di combinazione non apporti alcun vantaggio in termini di efficacia, pur mantenendo un profilo di tollerabilità simile a quello della monoterapia.

Tabella 1. Dati demografici e clinici della coorte di pazienti studiati al basale (T0) e al follow-up (FU)

	MONOTERAPIA	COMBINAZIONE	p value
Sesso femminile (n)	38	35	0.1870
Età mediana (IQR)	53 (16)	56 (13)	0.1964
Durata di malattia mediana (IQR)	132 (144)	36 (132)	0.0034
Eventi avversi (n)	1	2	0.4063
Inefficacia primaria (n)	7	7	0.5711
Naive (n)	34	26	0.5884
Articolazioni dolorabili mediana T0 (IQR)	2 (5.75)	4 (4)	0.0667
Articolazioni tumefatte mediana T0 (IQR)	0 (1)	0 (2)	0.4835
VAS attività di malattia T0 mediana (IQR)	7 (4)	6 (3)	0.8974
VAS dolore paziente T0 mediana (IQR)	7 (3)	6 (3)	0.8564
PCR mg/dL T0 mediana (IQR)	0.53 (2.62)	0.60 (1.14)	0.4209
DAPSA T0 mediana (IQR)	17.56 (10.19)	18.83 (7.79)	0.4346
HAQ T0 mediana (IQR)	0.88 (0.91)	0.63 (1)	0.5897
LEI T0 mediana (IQR)	0 (2)	0 (0.50)	0.1172
Articolazioni dolorabili FU mediana (IQR)	0.50 (2)	2 (4)	0.0596
Articolazioni tumefatte FU mediana (IQR)	0 (0)	0 (1)	0.0378
VAS attività di malattia FU mediana (IQR)	5 (5)	5 (4.75)	0.8941
VAS dolore paziente FU mediana (IQR)	5 (5)	5 (5.50)	0.9539
PCR FU mediana (IQR)	0.26 (0.54)	0.28 (0.62)	0.7747
DAPSA FU mediana (IQR)	10.58 (10.96)	12.04 (12.47)	0.5472
HAQ FU mediana (IQR)	0.500 (0.906)	0.750 (1.063)	0.5127
LEI FU mediana (IQR)	0 (0)	0 (1)	0.1794
MDA (n) FU	18	12	0.3921
Remissione (n) FU	10	6	0.4297

APREMILAST IN ASSOCIAZIONE A BDMARDS IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA DIFFICULT TO TREAT: DATI REAL LIFE DI EFFICACIA E SICUREZZA

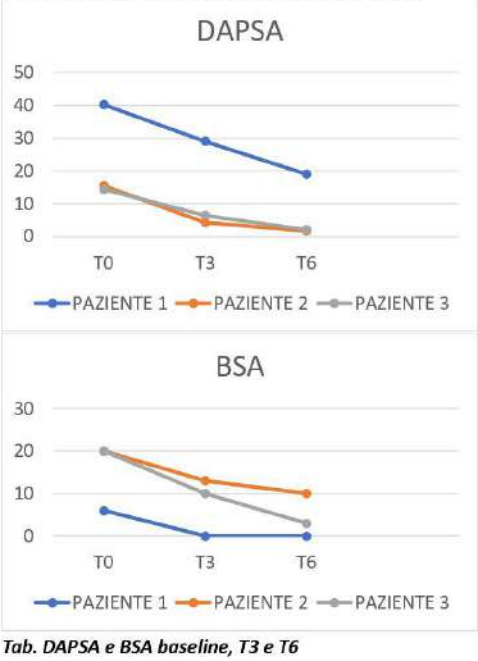
PO:04:57

Raimondi M., Pantano I., Mauro D., Ciccia F.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Apremilast è un inibitore della fosfodiesterasi 4, approvato per il trattamento dei pazienti con Artrite Psoriasica (AP) e con Psoriasi moderata-severa, dopo il fallimento o la controindicazione a bDMARDs ed ha mostrato efficacia clinica con un buon profilo di sicurezza. Circa il 30% dei pazienti con AP, definiti difficult to treat, non risponde al trattamento dovendo cambiare più di un csDMARDs e bDMARDs. L'utilizzo di Apremilast in associazione a bDMARDs potrebbe rappresentare una opzione terapeutica per la gestione di questi pazienti. Pochissimi dati di efficacia e di sicurezza sono presenti in letteratura circa tale terapia di associazione in pazienti difficult to treat (1). Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'effica-

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Età	*54*	*67*	*56*
Sesso	*M*	*M*	*M*
Comorbidità	*IA, DM2, cirrosi epatica micro nodulare ndd, piastrinopenia autoimmune, tiroidite di Hashimoto*	*IA, ipercolesterolemia, Steatosi epatica, FA parossistica, gastropatia erosiva*	*Ipertensione arteriosa, obesità*
Durata malattia (in anni)	*20*	*33*	*17*
bDMARDs pregressi	*Etanercept, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab*	*Infliximab, Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Adalimumab, Brodalumab, Golimumab*	*Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Certolizumab, Ustekinumab, Secukinumab, Guselkumab*
bDMARD attuale	*Ixekizumab*	*Guselkumab*	*Upadacitinib*
DAPSA baseline	*40.2*	*15.5*	*14.38*
DAPSA T3	*29*	*4.23*	*6.45*
DAPSA T6	*19*	*1.67*	*2.05*
BSA baseline	*6%*	*20%*	*20%*
BSA T3	*0%*	*13%*	*10%*
BSA T6	*0%*	*1%*	*3%*
MDA	*3/7*	*6/7*	*6/7*

Tab. 1 Caratteristiche e indici clinimetrici pazienti



Tab. DAPSA e BSA baseline, T3 e T6

cia e la sicurezza di Apremilast come terapia add-on in pazienti trattati con bDMARDs o tsDMARDs che non erano a target.
Materiali e metodi. In questo studio prospettico, abbiamo arruolato 3 pazienti affetti da AP secondo i criteri CASPAR, con coinvolgimento articolare periferico e cutaneo seguiti presso il nostro centro (Tab. 1). I pazienti avevano fallito almeno 2 bDMARDs, erano intolleranti al Methotrexate e presentavano una moderata attività di malattia. I pazienti erano rispettivamente in terapia con Ixekizumab, Guselkumab e Upadacitinib a cui è stato aggiunto Apremilast. In accordo al thight control, i pazienti sono stati valutati al baseline, a 3 e 6 mesi e sono stati raccolti gli indici di attività.
Risultati. Al baseline tutti i pazienti presentavano una malattia attiva sia articolare (DAPSA rispettivamente 40.2, 15.5 e 14.38) che cutanea (BSA 6%, 20% e 20%).
Dopo 3 mesi di trattamento, tutti i pazienti mostravano un miglioramento degli indici clinimetrici.
Dopo 6 mesi di trattamento, 2 pazienti presentavano la remissione clinica sia articolare che cutanea con MDA di 6/7. Un solo paziente (paz. 1) presentava ancora una moderata attività di malattia articolare ma il DAPSA risultava dimezzato di più del 50% e non presentava psoriasi cutanea (Tab. 2).
Tutti i pazienti hanno ben tollerato la terapia e non ci sono stati eventi avversi che hanno portato alla sospensione della terapia farmacologica.
Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato che nei pazienti che hanno già fallito più csDMARDs e bDMARDs, l'aggiunta di Apremilast può essere una strategia vincente per ottenere un buon controllo di malattia e la low disease activity senza aumentare il rischio di eventi avversi. È necessario avere dati derivati da una casistica più ampia per confermare l'efficacia della associazione di Apremilast a bDMARDs in pazienti difficult to treat.

BIBLIOGRAFIA

1. Metyas S, et al. Combination Therapy of Apremilast and Biologic Agent. as a Safe Option of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Curr Rheumatol Rev. 2019.

RISPOSTA CLINICA AD UPADACITINIB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA DERMATITE ATOPICA, ALOPECIA UNIVERSALIS E SPONDILOARTRITE NON RADIOGRAFICA

PO:04:58

Pata A.P. [1], Trovato E. [2], Cantarini L. [1], Frediani B. [1], Gentileschi S. [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Siena; [2]U.O.C. Dermatologia, Siena

Scopo del lavoro. Si riporta il caso clinico di un paziente affetto da spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa), dermatite atopica (DA) e alopecia universalis (AU) trattato con upadacitinib.
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente le informazioni cliniche e terapeutiche di un paziente affetto da nr-AxSpa, DA e AU in cui abbiamo valutato l'efficacia della terapia con upadacitinib.
Risultati. Un uomo di 57 anni giungeva alla nostra attenzione per insorgenza da circa 5 anni di lombalgia con caratteristiche infiammatorie, esacerbatasi gravemente in concomitanza della comparsa di una alopecia totale. Il paziente era stato trattato per la DA con dupilumab, sospeso al momento della visita per intercorsa inefficacia. All'esame obiettivo era evidente una totale perdita degli annessi piliferi. Il paziente presentava, inoltre, un rash pruriginoso sulla superficie mediale delle cosce, sul volto e sugli avambracci. A livello articolare, non c'erano segni di coinvolgimento infiammatorio periferico, le articolazioni sacroiliache risultavano dolenti e il test di Gaenslen era positivo. Si eseguivano esami ematochimici che mostravano lieve incremento della PCR, HLA B27 negativo. BASDAI=6.4; ASDAS-PCR=4.1. La RM del bacino documentava segni di sacroileite bilaterale (maggiore a destra). La RX del bacino era negativa. Si poneva diagnosi di nr-AxSpa e si impostava una terapia con adalimumab 40 mg ogni 14 giorni e ciclosporina 125 mg bis in die. Dopo 6 mesi di terapia, tuttavia, persisteva la sintomatologia articolare e cutanea (nessuna ricrescita pilifera, né un miglioramento della dermatite). In considerazione della storia clinica e farmacologica, in accordo con i colleghi dermatologi, si optava per l'introduzione in terapia di upadacitinib 15 mg al giorno. Upadacitinib è un JAK-inibitore che presenta selettività per l'isoforma JAK1. È attualmente approvato nel trattamento di artrite reumatoide, Spa, DA da moderata a severa e colite ulcerosa. L'AU è una forma severa di alopecia areata, una patologia cronica in cui cellule T CD8 autoreattive distruggono i follicoli piliferi attraverso citochine il cui segnale è mediato dalla via JAK-STAT. Diversi case report e uno studio retrospettivo di coorte hanno riportato l'efficacia di upadacitinib nel trattamento della AU nonché un buon profilo di sicurezza. Dopo un mese di trattamento si verificava una completa risoluzione della lombalgia infiammatoria. Dopo tre mesi, si assisteva alla risoluzione del rash e una iniziale ricrescita pilifera. Dopo un anno di terapia con upadacitinib si manteneva una completa remissione articolare (BASDAI=0.6, ASDAS-PCR=1.03) e si riscontrava una consistente ricrescita pilifera ubiquitaria.
Conclusioni. Ad oggi, questo è il primo caso descritto di un paziente affetto simultaneamente da DA, AU e nr-AxSpa trattato efficacemente con upadacitinib in monoterapia. Sono necessari altri studi per indagare ulteriormente l'efficacia del farmaco in questo complesso setting patologico.

PERSISTENZA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON JAK-I IN UNA COORTE DI PAZIENTE AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

PO:04:59

Parisi S. [1], Ariani A. [2], Becciolini A. [2], Ditto M.C. [1], Lo Gullo A. [3], Larosa M. [4], Scolieri P. [5], Addimanda O. [6], Reta M. [6], Paroli M. [7], Caccavale R. [7], Visalli E. [8], Foti R. [8], Amato G. [8], De Lucia F. [8], Del Bosco Y. [8], Foti R. [8], Farina A. [9], Girelli F. [10], Bernardi S. [10], Camellino D. [4], Bianchi G. [4], Colina M. [11,12], Andracco R. [13], Mansueto N. [13], Ferrero G. [13], Del Medico P. [14], Molica Colella A. [15], Franchina V. [16], Molica Colella F. [17]

[1]S.C. Reumatologia A.O.U. Città Della Salute e Della Scienza di Torno; [2]Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Department of Medicine, Internal Medicine and Rheumatology Unit, Parma; [3]Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi Ospedale Garibaldi-Nesima, Rheumatology Un, Catania; [4]Azienda Sanitaria Locale 3 Genovese, Division of Rheumatology - Medical Specialties Department, Genova; [5]Ospedale Nuovo Regina Margherita, Internal Medicine and Rheumatology Unit, Roma; [6]IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola, Department of Internal Medicine-Rheumatology, Bologna; [7]University of Rome La Sapienza, Department of Clinical, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Polo Pontino, Latina; [8]Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele Catania, Division of Rheumatology, A.O.U. Policlinico, Catania; [9]ASUR Area Vasta 4 Fermo, Ospedale A. Murri, Internal Medicine Unit, Rheumatology outpatient clinic, Fermo; [10]Morgagni-Pierantoni Hospital, Rheumatology Unit, Forlì; [11]Azienda USL di Imola, Department of Internal Medicine and Oncology. Service of Rheumatology, Imola: [12]University of Bologna, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Imola; [13]Hospital Santa Corona Pietra Ligure, Internal Medicine Unit, Rheumatology outpatient clinic/ Unit of Diagnostic and Inte, Pietra Ligure; [14]Civitanova Marche Hospital, Rheumatology Outpatient Clinic - Internal Medicine Unit, Civitanova Marche; [15]Azienda Ospedaliera Papardo Piemonte, Rheumatology Unit, Messina; [16]Azienda Ospedaliera Papardo Piemonte, Oncology Unit, Messina; [17]Università degli Studi di Milano-Bicocca, Internal Medicine Unit, Milano

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria sistemica cronica caratterizzata da un'alta eterogeneità fenotipica. Sono state descritte in modo classico forme periferiche poliarticolari, pauciarticolari, assiali, entesiche e dattilitiche, sebbene non sia chiaro se tutte abbiano gli stessi meccanismi fisiopatologici. L'uso di terapie mirate alle citochine negli ultimi 20 anni ha avuto un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da PsA, anche se una proporzione significativa di pazienti, indipendentemente dal meccanismo d'azione considerato, rimane no responder, suggerendo la necessità di una migliore comprensione delle basi fisiopatologiche della malattia per stratificare correttamente i pazienti e identificare nuovi bersagli terapeutici. La dimostrazione preclinica della rilevanza fisiopatologica della via JAK/STAT nella

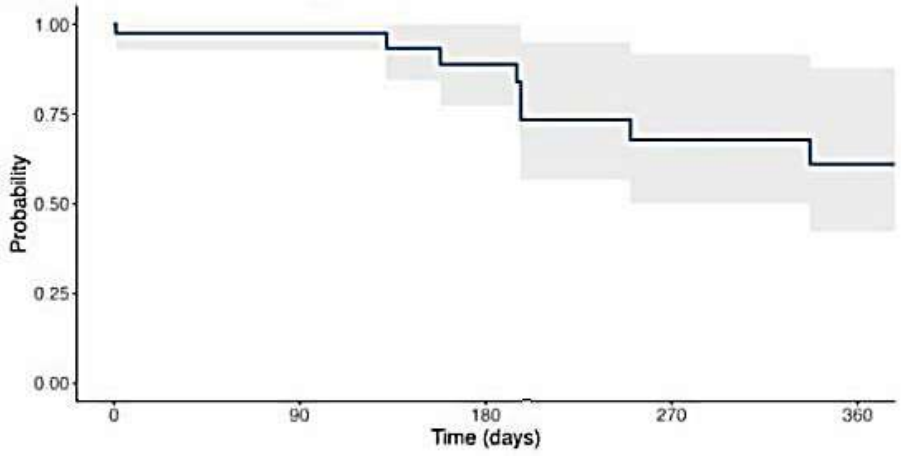
Tab.1 Caratteristiche campione pazienti analizzati

Caratteristiche	Valore
Genere (n,%)	F 25 (61) / M 16 (39)
Età (aa, M, IQR)	57 [48-63]
BMI	25.1 [23.1-29.8]
Fumo (%) Si No Ex	 22 68.3 9.8
Durata malattia (mesi, M, IQR)	93 [49-154]
Comorbidità (%) Diabete Mellito Ipertensione Arteriosa Dislipidemia Eventi CV Neoplasie	 14.6 39 26.8 12.2 7.3
Linea di terapia (%) 1 2 3 >3	 4.9 14.6 24.4 56
CsDMARD in associazione (%) MTX LFN SSZ	 35 2.5 2.5
bDMARD pregressi (%) anti TNF anti IL-17 anti IL 12/23 anti PD4 JAK-i	 90 60.5 15 4 35

Tab.2 Variazioni del DAPSA durante il follow up

DAPSA	Mediana
T0 (basale)	28.6 [25.6-33.4]
T1 (6 mesi)	9.05 [5.6-9.9]
T2 (12 mesi)	5.28 [4.4-7.5]

Fig.1 Tasso di Mantenimento in terapia con JAK-i ad un anno



patogenesi della PsA e i dati di efficacia emergenti provenienti da studi controllati randomizzati sugli inibitori di JAK in pazienti affetti da PsA hanno aperto la strada a una nuova era farmacologica per i pazienti con PsA.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo e multicentrico sono stati inclusi pazienti con diagnosi di PsA in accordo con i criteri CASPAR, in trattamento con Upadacitinib (Upa) e Tofacitinib (Tofa). È stato valutato il tasso di mantenimento ad un anno e l'efficacia del trattamento attraverso la misurazione del Disease Activity in Psoriatic Arhritis (DAPSA) nel periodo di follow up (12 mesi).

Risultati. Sono stati reclutati consecutivamente 41 pazienti affetti da PsA (25F 61% 16M 39%). I parametri analizzati sono esposti in tabella I. 24 pazienti sono stati trattati con Upa e 17 con Tofa.

Il tasso di matenimento a 6 mesi è risultato pari a 88.9% e a 12 mesi pari a 61.0% (Fig. 1). Il DAPSA ha mostrato una riduzione significativa sia a 6 mesi (p: 0.001 - Tab 2) sia a 12 mesi (p: 0.004 - Tab. 2). Le cause di sospensione (10/41 pazienti) sono state: inefficacia primaria 5/10, inefficacia secondaria 2/10, orticaria 1/10, decisione del paziente 2/10. Dall'analisi multivariata di variabili confondenti (età, genere, durata di malattia, DAPSA al basale e linea di trattamento) non sono emersi fattori predittivi di risposta al trattamento con JAK-i.

Conclusioni. L'efficacia dei JAK-i, indipendentemente dalla selettività, in un contesto real-life, appare coerente con quanto riportato dagli studi registrativi, sia dal punto di vista dell'efficacia e sia della sicurezza. Inoltre da questa esperienza preliminare non sembrano emergere fattori predittivi di risposta alla terapia in pazienti multifailure.

BIBLIOGRAFIA

McInnes IB, et al. Rheumatol Ther. 2023 Feb; 10 (1): 275-292.
Caso F, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2023 May 3: 1-11.

INTERVENTO DI DIETA CHETOGENICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: STUDIO PROOF OF CONCEPT

PO:04:60

Ometto F. [1], Evangelista F. [2], Striani G. [2], Lorenzin M. [2], Cozzi G. [2], Scagnellato L. [2], Favero M. [2], Basso D. [3], Doria A. [2], Brocadello F. [4], Ramonda R. [2]
[1]Azienda ULSS 6 Euganea, Padova; [2]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina - Dimed, Università di Padova; [3]U.O.C. Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Medicina - Dimed, Università di Padova, [4]Affidea Poliambulatorio Morgagni, Padova

Solo la dieta mediterranea e il calo ponderale sono raccomandabili nei pazienti affetti da malattie reumatiche. La very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) è un regime alimentare restrittivo, povero di carboidrati, con elevato contenuto di grassi.
Scopo del lavoro. Determinare con uno studio monocentrico pilota l'effetto della VLCKD di 9 settimane in pazienti affetti da artrite psoriasica (APS) in sovrappeso moderato o obesità di I grado sull'attività di malattia e gli indici di flogosi.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti con APS ai quali era stata offerta la possibilità di seguire un trattamento di 9 settimane con VLCKD. Tutti i pazienti avevano trattamento e attività di malattia stabili nei 6 mesi precedenti al basale (W0); BMI ≥27; <35. I pazienti sono stati valutati ogni 3 settimane da un nutrizionista indipendente e a W0 e a 9 settimane (W9) anche da un reumatologo. Sono state raccolte le misure antropometriche, attività di artrite, entesite, dattilite, psoriasi, malattia

Variabili principali nel corso dello studio

	W0	W9	Δ (W9-W0)	Sig.*
Peso, kg, mediana (IQR)	91,7(81,4;97,5)	83,6 (70,5;88,5)	-9(-11,7;-7,1)	<0.01
Altezza, cm, mediana (IQR)	171,5 (164;176,2)	171,5 (164;176,2)	0(0;0)	n.a
BMI, kg/m², mediana (IQR)	30,8 (29,2;32,4)	27,2 (26,3;28,1)	-3,1 (-3,7;-2.5)	<0.01
Circonferenza addominale, cm, mediana (IQR)	106 (104,5;112,5)	96 (92,3;102,5)	-11(-13;-9)	<0.01
DAPSA, mediana (IQR)	10,2(5,1;14,6)	4,2(2;10,1)	-4 (-7,1;-0,1)	0,023
DAPSA remission, n (%)	3(20)	7(53,3)	4(33,5)	0,038
SPARCC, mediana (IQR)	2(0;5)	0(0.;2.5)	-1 (-2;0)	0,014
PASI, mediana (IQR)	0(0;1,4)	0(0;0)	0 (-0,9;0)	0,027
VAS pain(0-10) cm), mediana (IQR)	2(1,5;5)	3 (1;3,5)	-1 (-2;0,5)	0,03
PCR hs, mg/L, mediana (IQR)	0,2(0,1;0,5)	0,2 (0,1;0,4)	0 (-0,2;0,1)	0,638
VES, mm/h,mediana (IQR)	15(8,5;27)	20 (11,5;36,5)	7 (2,5;12)	<0.01
TNFα, ng/L, mediana (IQR)	22 (9,8;98,8)	28,9 (10,3;98,25)	-4,8 (-19;0,95)	0.256
Insulinemia, mU/L, mediana (IQR)	15,4 (11,4;21,3)	9,2 (6,5;11,5)	-5,4 (-8,9;-3,4)	<0,01
Colesterolo totale, mg/dl, mediana (IQR)	203 (178,5;237,5)	190(160,5;225)	-19 (-43;0,5)	<0,01
Colesterolo HDL , mg/dl, mediana (IQR)	52 (48;63)	53(41,5;65)	-3 (-8,5; 2,5)	0,293
Colesterolo LDL, mg/dl, mediana (IQR)	130 (105;161)	117(67,5;138,5)	-12 (-33,5;-4,5)	<0,01
Trigliceridi, mg/dl, mediana (IQR)	117 (88;129)	81 (68;87)	-28 (-51,5;-15)	<0,01

La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una p<0.05

Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto al calo ponderale < o >=10 kg.

	N(%)	DELTA_DAPSA5	DELTA_PASI	DELTA_PATIENTPAINVAS010cm	DELTA_PCRhs	DELTA_VES	DELTA_TNFalfa	DELTA_Insulinemia
Calo ponderale <10 kg	8(53,3)	-3,1 (-7,2;0,7)	0 (-0,1;0)	-1,5 (-2,3;0,3)	-0,1 (-0,1;0)	7 (1,3;10,5)	-2,1 (-10,1;10)	-4,4 (-8,2;-1,2)
Calo ponderale ≥10 kg	7(46,7%)	-4 (-7,1;-0,7)	-1,2 (-3,5;0)	0 (-2;0,5)	0 (-0,1;0,1)	7 (3;13,5)	-7,4 (-17,7;-2,3)	-5,6 (-9,4;-5)
Sig.*		0,817	0,089	0,515	0,563	0,685	0,685	0,366

*La significatività si riferisce al test di Kruskal-Wallis. Tutte le misure sono rappresentate come mediana e range interquartile; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di eritro sedimentazione; PCRhs Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosis tumorale

assiale e patient reported outcomes. I dati di laboratorio includevano anche PCR ultrasensibile, VES, IL-1, IL-6, TNF-alfa, IL-18, calprotectina fecale, test di permeabilità intenstinale, insulinemia. L'analisi statistica è stata condotta con test non parametrici dato il piccolo campione. Le variabili continue sono riportate come mediana e range interquartile.

Risultati. Sono stati inclusi 15 pazienti da aprile 2022 a marzo 2023. Nessuno dei pazienti è uscito dallo studio. I pazienti erano 7(46,6%) maschi, con età di 55 anni (50,5; 62,5), 10 (70%) erano in trattamento con biologico. Al W0, il BMI era 31 (29,1; 31,7). Tutti i pazienti hanno terminato lo studio perdendo circa 3 punti di BMI <FILE Al W9 si sono ridotti significativamente gli indici clinici di attività di malattia articolare e cutanea tra cui DAPSA, PASI e VAS pain. Non si sono osservate differenze significative tra gli indici di flogosi, le misure di dattilite e malattia assiale. Sono migliorati inoltre il profilo lipidico e l'insulinemia. I pazienti con livelli più di TNF-alfa al W0 erano quelli che ottenevano un minore beneficio su PASI e DAPSA. Le analisi di correlazione non hanno rivelato alcuna associazione significativa tra il miglioramento di BMI, circonferenza addominale o peso e le misure cliniche nonostante ci fosse un trend verso un miglioramento maggiore di DAPSA, PASI e TNF-alfa in chi presenta un calo ≥10 kg.

Conclusioni. La VLCKD è ben tollerata ed efficace nei pazienti con APS e consente di ottenere ottimi risultati sul calo ponderale, miglioeramento del profilo lipidico e anche dell'attività di malattia articolare e cutanea. Sembra inoltre che il miglioramento dell'APS sia associato all'entità del calo ponderale. Il TNF-alfa tra gli indici di flogosi appare il più promettente nel rispecchiare l'entità del calo ponderale e nel predire chi beneficerà meno della VLCKD dal punto di visita della malattia psoriasica.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE E SICUREZZA DI GOLIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN E ARTRITE MULTI-RESISTENTE: UNA CASE SERIES

PO:04:61

Miceli M.C. [1], Renna S. [2], Orlando A. [2], Provenzano G. [1]
[1]*U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo;*
[2]*U.O.S.D. Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo*

Scopo. Le malattie infiammatorie croniche articolari rappresentano la più comune manifestazione extra-intestinale del morbo di Crohn (MC). I pazienti (pz) che presentano entrambe le malattie sono difficili da trattare. Golimumab (GOL) è un anti TNF efficace ed approvato sia per il trattamento delle spondiloartriti (SpA) che per la rettocolite ulcerosa ma non per il MC, sebbene molti dati di real-world suggeriscano la sua efficacia anche in questa malattia.
Abbiamo raccolto i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine, del trattamento con GOL, in pz affetti da MC e forme severe di SpA.
Materiali e metodi. Pz consecutivi affetti da MC in follow up gastroenterologico, afferenti al reumatologo per severe forme di SpA multiresistenti ad altri farmaci biotecnologici, dopo discussione collegiale con i gastroenterologi sono stati trattati con GOL 50 mg/mese.
Risultati. Undici pz hanno intrapreso la terapia con GOL. 7 uomini e 4 donne con età media 57,8 (±10) anni. 6 pz presentavano MC a pattern stenosante e 5 pz a pattern infiammatorio. 3 pz inoltre presentavano coinvolgimento perianale. Otto pz presentavano SpA assiale (di cui 4 con sacroileite radiografica) e 3 con artrite periferica (di cui 2 con anticorpi anti-citrullina e 1 con associata psoriasi). La durata media del MC era 18(±8,7) anni e dell'artrite di 10,4 (±6,4) anni. Solo in un pz l'artrite era esordita prima del MC. Tutti i pz erano stati trattati con almeno 2 anti-TNF (infliximab e adalimumab in 10/11) prima di iniziare GOL. Un pz era stato trattato con 3 anti-TNF ed 1 caso con 4 differenti farmaci biologici.
Nei nostri pz, la durata media del trattamento con GOL è pari a 4,4 anni (±3,5) e ad oggi 9/11 sono ancora in terapia con GOL con artrite in remissione stabile (ASDAS <1.3 nei pz con SpA assiale e CDAI <2.8 in artrite periferica), senza effetti collaterali significativi. Solo 2/11 pz hanno interrotto GOL: in 1 pz a causa di un relapse del MC (dopo 2 anni) e nell'altro per infezioni ricorrenti (dopo 1 anno). Da notare che in 2 pazienti ustekinumab è stato combinato alla terapia con GOL a causa dell'insufficiente controllo del MC.
Conclusioni. I nostri dati confermano quanto presente in letteratura in merito all'efficacia e sicurezza di GOL in pz affetti da MC e artriti multi-resistenti ad altri bio-DMARDs e rafforzano l'idea che GOL rappresenti una valida opzione terapeutica per questi pz, nel raggiungimento di un buon controllo sia dei sintomi articolari che gastrointestinali, anche nel lungo periodo. Emerge inoltre la necessità di una stretta collaborazione reumatologo-gastroenterologo per la scelta condivisa della migliore terapia per questi pz complessi e refrattari a molteplici trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Rundquist S, et al. Scand J Gastroenterol. 2018; 53: 1257-1263.
2. Russi L, et al. Inflamm Intest Dis. 2017; 2: 131-138.

	Sesso	Età	MC (durata in anni)	MC (localizzazione)	aspetto endoscopico MC	coinvolgimento articolare	durata artrite (anni)	durata terapia con GOL	DMARDs	precedenti terapie
1	M	60	25	L2	pattern infiammatorio malattia perianale	periferico	19	2	MTX	I. IFX(5a) II. ADA(1a) III. ETA(9a)
2	M	61	17	L2	pattern stenotico	periferico	4	3	/	I. ADA(4a) II. IFX(2a) III. VEDO(2 m.) IV. UST(1a)
3	M	55	28	L2	pattern stenotico	assiale	9	11	/	I. IFX (1 m.) II. ADA (6a)
4	F	50	9	L1	pattern infiammatorio	assiale	20	8	/	I. ETA(11a) II. ADA(4 m.)
5	F	35	14	L1	pattern infiammatorio	assiale	9	10	MTX	I. IFX(1 a) II. ADA(6 m.)
6	M	69	15	L2	pattern stenotico	assiale	4	4	/	I. ADA(6 a) II. IFX(4 a)
7	F	59	37	L2	pattern stenotico e malattia perianale	periferico	9	1	/	I. ADA(4 a) II. IFX(1 m.)
8	M	71	21	L2	pattern stenotico	assiale	21	3	SZP	I. IFX(1 m.) II. ADA(2 m.)
9	M	64	9	L1	pattern infiammatorio	assiale	4	3	/	I. ADA(6 m.) II. IFX(1 a)
10	M	62	13	L1	pattern stenotico	assiale	7	3	/	I. ADA(1a II. IFX(3a)
11	F	50	12	L1	pattern infiammatorio e malattia perianale	assiale	9	3	/	I. ADA(2a) II. IFX(1a) III. UST(1a) IV. VEDO(1a)

MC=morbo di Crohn ; GOL=golimumab; MTX=methotrexate; SZP=sulfasalazina; IFX=infliximab; ADA=adalimumab; ETA=etanercept; VEDO=vedolizumab; UST=ustekinumab; L1=ileale, L2=ileo-colico; a=anni; m.=mesi

RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON FARMACI BIOTECNOLOGICI CHE AGISCONO SULL'ASSE INTERLEUCHINA 23/17 DOPO IL FALLIMENTO CON ANTI-TNF: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

PO:04:63

Di Sanzo L., Castellani C., Molteni E., Sciarra G., Bevignani G., Franculli D., Scrivo R., Conti F.
Sapienza Università di Roma

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il raggiungimento della remissione nei pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) trattati con farmaci biotecnologici (bDMARDS) che agiscono sull'asse interleuchina (IL)-23/17 dopo il fallimento con anti-TNF.
È stato condotto uno studio retrospettivo in pazienti affetti da AP classificata secondo i criteri CASPAR trattati con ustekinumab, ixekizumab e secukinumab dopo il fallimento della terapia con anti-TNF. È stato valutato il raggiungimento della remissione clinica secondo il DAPSA sia al basale (T0) che dopo 8 mesi (T8) di trattamento. Nei medesimi tempi sono stati inoltre calcolati l'attività minima di malattia (MDA), la scala analogica visiva (VAS) del dolore e dell'attività di malattia secondo il paziente (PtGA), l'HAQ e i livelli di VES e PCR.
Sono stati arruolati 44 pazienti (M/F 16/28), di cui 10 (23%) trattati con ustekinumab [età mediana 63 anni (IQR 8.5), durata mediana di malattia 162 mesi (IQR 144)], 20 (45%) trattati con ixekizumab [età mediana 61 anni (IQR 13), durata mediana di malattia 132 mesi (IQR 105)] e 14 (32%) trattati con secukinumab [età mediana 60 anni (IQR 11.5), durata mediana di malattia 150 mesi (IQR 105)] (Tabella 1). In tutti e tre i gruppi, alcuni pazienti assumevano anche DMARDs convenzionali (csDMARDs): cinque (50%) nel gruppo ustekinumab, 5 (25%) nel gruppo ixekizumab, 7 (50%) nel gruppo secukinumab. Al basale, tra i pazienti in terapia con ustekinumab, soltanto uno (10%) presentava la remissione (DAPSA ≤4) e la MDA, mentre dopo 8 mesi due (20%) raggiungevano la remissione e 4 (40%) la MDA. Tra i pazienti in terapia con ixekizumab nessuno presentava uno stato di remissione e la MDA al T0, mentre dopo 8 mesi di terapia nessuno raggiungeva la remissione e soltanto due pazienti (10%) raggiungevano la MDA. Tra i pazienti in terapia con secukinumab, al T0 uno (7%) presentava un valore di DAPSA ≤4 e la MDA, mentre al T8 nessuno raggiungeva la remissione e 5 (35%) raggiungevano la MDA. È stato riscontrato un miglioramento significativo della VAS dolore (p=0.03) al T8 rispetto al basale solo nei pazienti trattati con ustekinumab. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative negli altri parametri valutati.
Nella nostra casistica di pazienti trattati con bDMARDs agenti sull'asse IL 23/17 che avevano già fallito il trattamento con farmaci anti-TNF, la remissione si è rivelata un obiettivo difficilmente raggiungibile dopo 8 mesi di terapia.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti arruolati.

bDMARDs	Ustekinumab (n= 10)			Ixekizumab (n= 20)			Secukinumab (n= 14)		
	T0	T8	p	T0	T8	p	T0	T8	p
Articolazioni dolorabili (n/%)	6 (60)	4 (40)		15 (75)	13 (65)		10 (71)	8 (57)	
Articolazioni tumefatte (n/%)	5 (50)	2(20)		12 (60)	9 (45)		7 (50%)	5 (35)	
VAS dolore paziente (0-10 cm)	7/5	4/6.5	0.03	7/3.5	6/4	0.46	5.5/2.75	6/4.75	0.6
VAS PtGA (0-10 cm)	5/4.25	4/4	0.28	7/5	5/4.25	0.35	6/2.75	4.5/3.75	0.8
PASI (0-72)	5/14.7	4/4.95	0.18	0/3.65	0.4/0.95	0.3	0/0.75	1.7/5.4	0.2
HAQ (0-3)	1.6/1.4	0.4/1.2	0.06	0.875/0.75	1/4.25	0.6	0.5/1.22	0.125/0.875	0.12
LEI (0-6)	0/1.75	0/1	0.2	0/2.1	0/1	0.18	0.5/3.75	0.5/3	0.5
PCR (mg/dl)	0.65/2.42	0.45/2.61	0.5	0.6/1.65	0.6/1.87	0.7	0.36/0.76	0.35/0.46	0.38
Terapie concomitanti									
Methotrexate (n/%)	3 (30)	3 (30)		2 (10)	2 (10)		5 (35)	4 (29)	
Salazopirina (n/%)	0	0		3 (15)	2 (10)		0	0	
Leflunomide (n/%)	2 (20)	2 (20)		1 (5)	0		2 (14)	2 (14)	

I valori riportati in tabella rappresentano le mediane/range interquartile se non altrimenti specificato.

L'IMPORTANZA DI UNA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE IN REUMATOLOGIA: DESCRIZIONE DI UN'ESPERIENZA DI UN AMBULATORIO REUMATOLOGICO DEDICATO

PO:04:64

Bellis E. [1], Donzella D. [1], Crepaldi G. [2], Data V. [2], Lomater C. [2], Marucco E. [2], Saracco M. [2], Dapavo P. [3], Daperno M. [4], Mangiapia M. [5], Gammino M. [2], Guardo V. [2], Gatto M. [1], Iagnocco A. [1]
[1]Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, A.O. Ordine Mauriziano di Torino, SSDDU Reumatolog, Torino; [2]A.O. Ordine Mauriziano di Torino, SSDDU Reumatologia, Torino; [3]Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Dermatologia, Università di Torino; [4]A.O. Ordine Mauriziano di Torino, SC Gastroenterologia, Torino; [5]Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Universitaria di Pneumologia, Torino

Scopo del lavoro. Le malattie reumatologiche autoimmuni presentano frequentemente interessamenti extra-articolari, come quello cutaneo, gastrointestinale e polmonare. È stato creato, quindi, un ambulatorio reumatologico dedicato alla valutazione dei pazienti gastroenterologici, dermatologici e pneumologici, inviati nel sospetto di malattia reumatologica autoimmune e infiammatoria. Lo scopo di questo lavoro è descrivere i dati della popolazione afferente a tale ambulatorio.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo includendo i pazienti inviati a valutazione reumatologica dai colleghi dermatologi, gastroenterologi e pneumologi e valutati in prima visita reumatologica da marzo a dicembre 2022. Sono state valutate le nuove diagnosi reumatologiche e gli eventuali cambiamenti terapeutici.
Risultati. Sono stati raccolti i dati di 131 pazienti. Tra questi, il 58% sono stati valutati su indicazione dermatologica, il 35% gastroenterologica e il 7% pneumologica. Il 65% dei pazienti è di sesso femminile, con un'età media alla prima visita di 51±13 anni. Il 56% è affetto da psoriasi, il 33% da malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) e il 5% da interstiziopatia polmonare.
Alla prima valutazione, l'8% dei pazienti assumeva methotrexate (MTX), il 18% un farmaco inibitore del TNF (TNFi), nel 24% un farmaco inibitore dell'interleuchina-17 (IL-17i), nell'8% dei casi un biotecnologico con azione sull'interleuchina 23 (il-23), tra cui inibitori dell'IL-23 (IL-23i) o dell'IL-12 e 23.
Nel 28% dei pazienti è stata posta una diagnosi di artrite psoriasica, nel 9% di spondiloartrite associata a MICI, nel 4% di miosite, nel 3% di sclerosi sistemica. È stato, inoltre, diagnosticato un caso di granulomatosi eosinofila con poliangioite. Nel 16% dei pazienti è stato modificato la terapia di fondo. In particolare, tra questi 21 pazienti, nel 33% dei casi sono stati prescritti o incrementati il MTX o la sulfasalazina, nel 19% dei casi è stato inserito o incrementata la frequenza di somministrazione di un TNFi, nel 24% di un'IL-17i, nel 5% dei casi è stato prescritto un IL-23i, nel 14% micofenolato.
Conclusioni. In questo studio presentiamo i dati preliminari di un ambulatorio reumatologico multidisciplinare, in cui, nei soli primi 10 mesi di attività, il 52% dei pazienti ha ricevuto una nuova diagnosi di malattia reumatologica. Visto l'ancora limitato follow up, è da considerare che molti dei pazienti valutati stanno ancora terminando gli accertamenti prescritti, per cui non è escludibile che in futuro verranno poste altre nuove diagnosi. Molti pazienti a cui non è stata attualmente posta una diagnosi reumatologica, inoltre, assumevano già farmaci tali da mascherare un'eventuale artrite infiammatoria. Il 16% dei pazienti ha necessitato, infine, di un cambiamento terapeutico a seguito della valutazione reumatologica.
L'interazione multidisciplinare tra i vari specialisti risulta, pertanto, fondamentale sia nella fase diagnostica di tali pazienti che in quella terapeutica.

PRECOCE INIBIZIONE DEL DOLORE E FAVOREVOLE PROFILO DI SICUREZZA DI GUSELKUMAB IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA (AP)

PO:04:66

Montalbano S. [1], Gandolfo S. [1], Capocotta D. [1], Fasano S. [1], Collina U. [2], Seguino E. [2], Tirri E. [1]
[1]U.O.S.D. Reumatologia-Ospedale San Giovanni Bosco-Ospedale del Mare, Napoli;
[2]Scuola di Specializzazione in Reumatologia-Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Valutare sicurezza ed efficacia di guselkumab nella real-life in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AP.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti dati epidemiologici, clinici, laboratoristici, d'imaging e clinimetrici dei pazienti affetti da (AP) posti in terapia con guselkumab in prima linea o in swap da precedenti terapie biotecnologiche, appartenenti ad una coorte monocentrica.
Risultati. Dal novembre 2022 a marzo 2023 sono stati arruolati 14 pazienti (8 M e 6 F, età media 56,2 anni range età 41-76) affetti da AP, posti in trattamento con guselkumab, in prima linea in 4 pazienti e in terza linea o oltre in 10 pazienti, al dosaggio di 100 mg al tempo 0, a 4 settimane e poi ogni 8 settimane. Clinicamente 14 pazienti (durata media di malattia di 7.5 anni) presentavano un impegno articolare periferico (4 poliarticolare, 10 oligoarticolare), 6 pazienti un impegno assiale confermato in radiografia e/o RM, 2 pazienti dattilite, 8 pazienti entesite. 10 pazienti presentavano psoriasi cutanea, 4 pazienti anche onicopatia. Al baseline il VAS dolore medio era 7.5, il VAS fatigue medio era 6.6, il DAPSA-PCR medio era 23.4 (con tutti i pazienti in attività di malattia moderata o severa), nei pazienti con impegno assiale l'ASDAS-PCR medio era 3.5. La PCR media era 1.1 mg/dL. Dopo 3 mesi di trattamento non si è osservato nessun evento avverso. Si è osservata una riduzione del valore medio del VAS dolore di 4.5 a 3 mesi, del VAS fatigue di 3.8, e del DAPSA-PCR di 14 (con il 64% dei pazienti in bassa attività di malattia e il 36% in moderata attività). Nei pazienti con impegno assiale l'ASDAS-PCR medio è rimasto stabile (valore medio a 3 mesi pari a 3.2). La PCR media a 3 mesi era pari a 0.5 mg/dL. Nei due pazienti con dattilite si è riportata risoluzione già a 3 mesi. Si è osservata risoluzione dell'entesite in 4 pazienti su 6. In tutti i pazienti con psoriasi si è osservato un miglioramento e/o la risoluzione della psoriasi cutanea.
Conclusioni. Guselkumab presenta un ottimo profilo di sicurezza nella real-life e risulta efficace sul controllo dell'impegno articolare periferico, della dattilite e dell'entesite. L'attività di malattia articolare assiale, seppur valutata su un limitato numero di pazienti, non è variata a 3 mesi, richiedendo verosimilmente un'osservazione più prolungata e/o una somministrazione più ravvicinata di guselkumab. In ogni caso, tutti i pazienti hanno ottenuto una riduzione precoce del dolore e un miglioramento della fatigue, in linea con le attuali evidenze in letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Rahman P, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response-results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2021 Jul 14; 23 (1): 190.

PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND AXIAL SPONDYLOARTHRITIS SHOW INCREASED PREVALENCE OF HEADACHE AND MIGRAINE: AN ITALIAN COHORT STUDY

PO:04:67

Marino A., Currado D., Vomero M., Berardicurti O., Kun L., Pilato A., Biaggi A., Navarini L., Giacomelli R.
Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina, Università di Roma Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. Psoriatic arthritis (PsA) and Axial spondyloarthritis (axSpA) are inflammatory arthritis, included in the spondyloarthritis (SpA) group, which is characterized by shared genetic background and similar clinical manifestations. Headaches are a debilitating health problem affecting individuals worldwide, in which migraine is the most common, chronic disease with an increasing prevalence, currently affecting more than 12% of the world's population, typically characterized by recurrent disabling attacks of headache.
Several studies have demonstrated a relationship between autoimmune disease and the risk of migraine, particularly in multiple sclerosis and inflammatory bowel disease, while limited data have described the prevalence of migraine in spondyloarthritis.
In this background, our study aimed to evaluate the prevalence of headache, migraine and migraine with aura, in a cohort of patients with PsA and axSpA followed in a Rheumatology department in the Mediterranean area, such as Italy, comparing them with data from the literature and with a population of healthy controls.
Materiali e metodi. A single-centre, cross-sectional, observational study has been conducted on PsA and axSpA patients (respectively fulfill CASPAR and ASAS criteria). Headache and migraine diagnosis were assigned based on International Headache Society criteria. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of data. Chi2 was used for the analysis of contingency tables. The whole statistical analysis was performed using Stata v.14. p-values <0.05 have been considered as significant.
Risultati. 286 participants were included in the study, 216 participants with PsA and 70 with axSpA.
The group of patients with PsA or axSpA does not differ significantly at baseline from the group of controls (participants n 87) and baseline demographics were generally similar between the two groups.
In patients with PsA, the prevalence of headache was 39.81%, which was significantly higher than the prevalence of 26.44% in healthy controls (p=0.028). The prevalence of migraine was 18.52% in patients with PsA, compared to 9.2% in healthy controls (p=0.044), as show in Table 1.
Among patients with axSpA, the prevalence of headache was 45.71%, and the prevalence of migraine was 28.57%, which were significantly higher than the prevalence in healthy controls (p <0.05), as shown in Table 2.
When combining patients with PsA and axSpA, the prevalence of headache was 41.26%, which was significantly higher than the prevalence in healthy controls (p=0.013). The prevalence of migraine was 20.98%, which was also significantly higher than the prevalence in healthy controls (p <0.05), as shown in Table 3.
Conclusioni. In conclusion our study provides a 'real-life' estimation of the prevalence of headache and migraine in rheumatology population, founding an increased risk in patients with PsA and axSpa.

Table 1: prevalence of Headache, Migraine, Aura in PsA patients

	PsA 216 pazienti	Healty controls (87)	p
Headache	39.81%	26.44%	0.028
Migraine	18.52%	9.2 %	0.044
Aura	15%	26.09%	0.3

Table 2: prevalence of Headache, Migraine, Aura in axSpA population

	axSpA 70 pazienti	Healty controls (87)	p
Headache	45.71%	26.44%	0.012
Migraine	28.57%	9.2 %	0.02
Aura	40%	26.09%	0.3

Table 3: prevalence of Headache, Migraine, Aura in PsA and axSpA patients (Entire population)

	Entire population (PsA + axSpA) 286	Healty controls (87)	p
Headache	41.26%	26.44%	**0.013**
Migraine	20.98 %	9.2 %	**0.013**
Aura	23.33%	26.09%	0.793

VALUTAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE DELLE ARTICOLAZIONI SACROILIACHE MEDIANTE ECOGRAFIA CON POWER DOPPLER (PDUS) NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE: CONFRONTO CON LA RISONANZA MAGNETICA (MRI)

PO:04:68

Lurati A.M., Laria A., Re K.A., Marrazza M., Mazzocchi D., Faggioli P.
U.O.C. Reumatologia Ospedale Fornaroli, Magenta

Lo scopo di questo studio era valutare il coinvolgimento infiammatorio delle articolazioni sacroiliache (SI) nei pazienti affetti da spondiloartrite utilizzando l'ecografia con Power Doppler (PDUS), in particolare nei casi di sacroiliite attiva confermata mediante risonanza magnetica (MRI). Lo studio ha incluso un totale di 15 pazienti (12 donne, 3 uomini) con una diagnosi recente definita di spondiloartrite e sacroiliite attiva alla MRI. Le ecografie PDUS sono state eseguite da un reumatologo esperto utilizzando una sonda lineare da 7,5-10 MHz, e i segnali del Power Doppler sono stati valutati in modo semiquantitativo. Il medico che ha effettuato gli esami era all'oscuro dei dati clinici dei pazienti. Sono stati raccolti i dati antropometrici (altezza, peso, BMI), i dati clinici e i marker di laboratorio come la PCR e l'ESR per ciascun paziente.
Sono stati rilevati segnali PDUS in 11 pazienti, coinvolgendo un totale di 14 articolazioni sacroiliache. L'intensità dei segnali del Power Doppler mostrava una correlazione significativa con una valutazione più elevata del grado AS-DAS ($r=0,76$, $p<0,01$), indicando la presenza di sacroiliite attiva. È interessante notare che non è stata riscontrata alcuna correlazione tra il punteggio del Power Doppler e l'età, il BMI, la PCR o l'ESR. Tuttavia, è stata osservata una correlazione significativa tra il punteggio del Power Doppler e la valutazione dell'edema osseo alla MRI ($r=0,68$, $p<0,01$), confermando ulteriormente la presenza di infiammazione attiva.
Sulla base dei dati raccolti in questo studio, che devono essere considerati preliminari e limitati a causa delle dimensioni ridotte del campione, si può suggerire che l'ecografia con PDUS delle articolazioni sacroiliache mostra una buona accuratezza diagnostica nel rilevare la sacroiliite attiva rispetto alla MRI. È importante sottolineare che questa accuratezza diagnostica sembra essere indipendente da altri fattori come il BMI, evidenziando l'utilità potenziale della PDUS nella valutazione dell'infiammazione delle articolazioni sacroiliache nei pazienti con spondiloartrite. Ulteriori ricerche con campioni più ampi e un follow-up longitudinale sono necessarie per confermare questi risultati ed esplorare le implicazioni cliniche della PDUS nella gestione della spondiloartrite.

ARTRITE A SEGUITO DI INFEZIONE DA VIRUS COXSACKIE: DESCRIZIONE DI UN CASO

PO:04:69

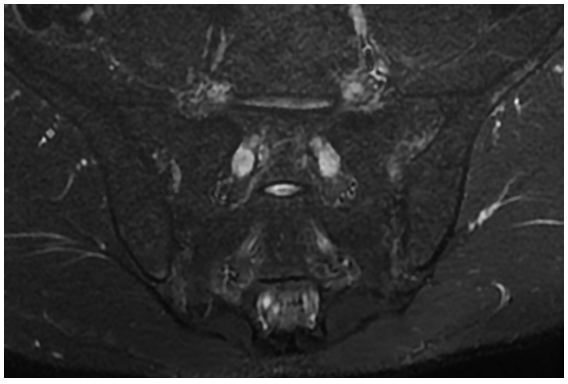
Ingrao L. [1,2], Amati A. [1,2], Murgo A. [1], Gerosa M. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. Si presenta il caso di un paziente affetto da oligoartrite e sacroileite bilaterale e contestuale elevazione degli indici di necrosi epatocitaria in recente infezione da Coxsackie virus.
Materali e metodi. Il materiale utilizzato nella descrizione del caso clinico è basato sulla revisione della documentazione clinica.
Risultati. WR, maschio di 23 anni. Quattro settimane prima dell'esordio dei sintomi articolari riferisce congiuntivite bilaterale, trattata per 7 giorni con collirio a base di Tobramicina, risoltasi dopo 14 giorni. A 7 giorni di distanza, il paziente sviluppava glutalgia e sacralgia a sinistra a franca cadenza infiammatoria. Nei giorni seguenti compariva importante tumefazione articolare con intensa sintomatologia dolorosa a livello delle ginocchia, delle caviglie e della II MTF sinistra, associata a picchi febbrili serotini fino a 39° e odinofagia. All'ingresso in reparto si documentava rialzo degli indici di flogosi, ferritina nei limiti, severa ipertransaminasemia, positività ANA (1:160 speckled) e ASMA (1:40 pattern vasale). Si richiedevano le principali sierologie virali per virus epatotropi ed artritogeni, risultate positive per anti-Coxsackie IgM e borderline per IgG, come per sieroconversione in atto.
Alla ecografia osteoarticolare, evidenza di segni di artrosinovite di ginocchio, caviglia e II MTF sinistra e tenosinovite dei peronei, tibiale anteriore, posteriore e flessori delle dita dei piedi. Veniva effettuata artrocentesi di ginocchio sinistro con aspirazione di circa 40 cc di liquido sinoviale di colore giallo paglierino, opaco, depolimerizzato, conta leucocitaria 25800 GB/mm^3, colturale negativo. In considerazione della sintomatologia assiale, veniva eseguita RM bacino suggestiva per sacroileite in atto. Infine, si richiedeva consulenza epatologica da cui emergeva indicazione a esecuzione di fibroscan (nella norma). Nel sospetto di artrite reattiva a infezione da Coxsackie virus, si impostava terapia con Prednisone 12,5 mg e successivo décalage fino al controllo successivo a 3 settimane di distanza, in cui il quadro clinico e laboratoristico risultavano in netto miglioramento. Paziente attualmente mantenuto in follow-up.
Discussione. Le infezioni virali possono indurre artrite attraverso meccanismi a tutt'oggi non del tutto compresi. Tra i virus artritogeni si annoverano, HBV, HCV, Parvovirus B19, HIV, gli alphavirus e raramente Herpes Virus, Coxsackie virus, Morbillo, Parotite e Rosolia (1). Le manifestazioni cliniche a seguito di infezione da virus Coxsackie sono varie e comprendono meningoencefalite, pancreatite e polmonite, tuttavia, sono stati descritti in letteratura casi in cui l'infezione risultava associata a miosite, artrite ed epatite.
Conclusioni. Il caso in esame si configura come un raro esempio di artrite da Coxsackie virus. Considerando l'insorgere dei sintomi in concomitanza della conversione anticorpale, si desume la natura reattiva dell'artrite presa in esame. Campioni di siero sono stati conservati per future indagini.

BIBLIOGRAFIA

1. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. Clin. Med. (Lond). 2016 Apr; 1 6 (2): 129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129. PMID: 27037381; PMCID: PMC4868140.





RETENTION RATE OF ADALIMUMAB SB5 IN A COHORT OF PATIENTS WITH SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS (SpA): A SINGLE-CENTRE, OBSERVATIONAL, RETROSPECTIVE, REAL-LIFE ANALYSIS

PO:04:70

Capocotta D. [1], Fasano S. [1], Gandolfo S. [1], Montalbano S. [1], Collina U. [2], Seguino E. [2], Tirri E. [1]
[1]U.O.S.D. Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco - Ospedale del Mare, Napoli;
[2]Scuola di Specializzazione di Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Background. The recent introduction of adalimumab biosimilar SB5 in treatment of rheumatic diseases was supported by a comprehensive comparability exercise with the reference product. On the other hand, observational studies evaluating the efficacy of adalimumab SB5 in the approved indications are still lacking.
Objectives. To compare retention rate of adalimumab SB5, both biologic-naïve and non-medical switching from originator, in a cohort of patients affected by SpA in a real life setting.
Methods. We retrospectively analysed the baseline characteristics and the retention rate in a cohort of patients who received adalimumab SB5 (biologic-naive and non-medical switching from originator) from August 2021 to August 2022. Drug retention rate of two groups was calculated by the Kaplan-Meier method and compared by a stratified log-rank test. P values less or equal of 0.05 were considered statistically significant.
Results. 42 patients (66.6% female, median age 45 [40-49] years, median disease duration 18 [6-36] months) treated with adalimumab SB5 were included in the analysis. 25 (59.5%) were affect by psoriatic arthritis, 11 (26.2%) by ankylosing spondylitis, and 6 (14.3%) by non-radiographic axial spondyloarthritis. 18 (42.9%) patients were biologic-naive and 24 (57.1%) non-medical switching from originator. The overall 12-month retentions rate was 88.1%. The 12-month retention rate were 83.3% and 91.7% respectively, without significant differences between the groups.
Conclusion. In our retrospective study, adalimumab SB5 showed the same effectiveness in biologic-naïve and non-medical switching from originator patients.

EFFICACIA, SICUREZZA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DELLO SWITCH TRA IL BIOSIMILARE ADALIMUMAB (IMRALDI) AL BIOSIMILARE ADALIMUMAB (YUFLYMA) NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA IN UNA CASISTICA DELLE MARCHE

PO:04:71

Farina A. [1], Del Rosso W. [2], Angelici S. [1], Fioretti M. [2]
[1]U.O.C. Medicina Interna, Fermo; [2]U.O.C. Farmacia, Fermo

Scopo dello studio. Valutare efficacia, sicurezza e risparmio ottenuto nel passaggio dall'Anti TNf alfa biosimilare (IMRALDI) ad un altro farmaco biosimilare (YUFLYMA) in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite (1-2). Valutazione di pazienti trattati in "real life" presso un centro reumatologico delle Marche (Ambulatorio Reumatologico c/o UOC DI MEDICINA Interna di Fermo).
Materiali e metodi. Analisi retrospettiva su pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite sieronegativa in terapia con adalimumab (biosimilare Imraldi) in monoterapia o in combinazione con mtx sotto controllo clinico (DAS 28=2,6; ≤3.2) furono passati all' adalimumab (biosimilare Yuflyma). Al basale sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, le comorbilità e le precedenti terapie. Al basale, a tre mesi è stata valutata l'attività di malattia mediante raccolta delle seguenti variabili: n. articolazioni tumefatte (n 28), n. di articolazioni dolenti (n. 28); vas dolore (0-100); vas attivita di malattia secondo il paziente (0-100); PCR (mg/l) e/o VES. Per ciascun paziente sono stati registrati gli eventi avversi ed eventuale sospensione della terapia per inefficacia o intolleranza.
Risultati. N. 12 pazienti sono stai inclusi nell'analisi retrospettiva con un follow up mediano di tre mesi. Lo studio ha dimostrato il tasso di mantenimento è del 98 % a tre mesi di tutti i pazienti che hanno effettuato lo switch dall'adalimumab biosimilare Imraldi a Yuflyma mantenendo una das 28 tra 2.6 e 3.2 a tre mesi. A tre mesi rimane in terapia 95% dei pz (n. 1 sospeso per inefficacia). La terapia è stata ben tollerata con comparsa di infezioni delle vie urinarie; malessere generale e astenia in prossimità della terapia eseguita.
Lo studio ha incluso anche un una valutazione economica che ha dimostrato come a tre mesi dallo switch biosimilare-biosimilare si sia già ottenuto un risparmio di 1080 Euro per i 12 pazienti trattati che proiettato ad un anno risulterà essere di 17.280 Euro, valutando come 48 il numero dei pazienti potenzialmente elegibili allo swich da biosimilare-biosimilare.
Conclusioni. I dati raccolti sullo swich dall'adalimumab biosimilare (Imraldi) a biosimilare (Yuflyma) nell'artrite reumatoide, nell'artrite psoriasica, nella spondiloartrite sieronegativa, nella nostra casistica marchigiana, dimostrano un ottimo tasso di mantenimento e sicurezza a tre mesi, con un impatto sulla spesa e sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Yongkwon JY. Era of biosimilars in rheumatology: Reshaping the healthcare environment. RMD Open 2019; 5: e000900.
2. Becciolini A, Lumetti F, Di Donato E, Giordano S, Santilli D, Mozzani F, Riva M, Lucchini G, Ariani A. B-DMARDs retention rate in the biosimilar era: A real-life monocentric study. Eur J Rheumatol 2021; 8 (2): 109-10.
3. News announcement - Biosimilars interchangeability (aifa.gov.it).

RAPIDITÀ DI EFFICACIA DI UPADACITINIB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA) E RETTOCOLITE ULCEROSA (RCU) MULTIFAILURE: LA COMPLESSITÀ DELLA REAL LIFE

PO:04:72

Caira V., Varcasia G.
U.O.S. Reumatologia P.O. Castrovillari A.S.P. Cosenza, Castrovillari

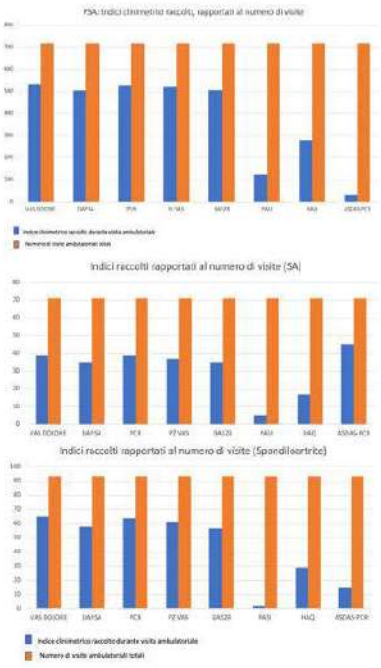
La SA, patologia reumatologica infiammatoria ad eziologia sconosciuta, coinvolge il rachide, causando lombalgia a carattere infiammatorio (il sintomo d'esordio). Fa parte delle Spondiloartriti.
Più frequente negli uomini, nel 80-90% vi è associazione con l'allele HLA-B27.
Non esistono biomarkers per la diagnosi, che si basa su clinica ed imaging radiologico.
La terapia si basa su FANS e farmaci biotecnologici che hanno rivoluzionato la prognosi.
Nel 5-10% si associa una malattia infiammatoria dell'intestino (es. RCU).
La recente approvazione di Upadacitinib per SA, rappresenta una nuova possibilità terapeutica soprattutto quando si associa la componente intestinale.
Uomo, 49 anni, affetto da SA e RCU.
La lombalgia infiammatoria inizia 2 anni prima della diagnosi posta nel 2013 nel nostro centro. Il paziente inizia FANS a cicli con parziale beneficio. Nel feb. 2013, si prescrive TNFi (Adalimumab 40 mg s.c. ogni 14 gg) sospeso per inefficacia secondaria dopo una prima fase di remissione.
Ad Agosto 2014 inizia Etanercept 50 mg s.c ogni 7 giorni con remissione.
Attività di malattia è assente per anni (ASDAS-PCR 0.9).
A gen. 2018 per l'esordio di sintomi gastrointestinali (diarrea, addominalgia, febbricola) effettua una RSCS e posta diagnosi di Rettocolite Ulcerosa (RCU).
Per la RCU, nonostante l'efficacia nel mantenimento della remissione della SA, viene sospeso Etanercept e prescritto Golimumab 50 mg s.c. ogni 28 giorni che il paziente assume per un solo anno per buona efficacia sulla SA ma scarsa su RCU.
In seguito, inizia Infliximab biosimilare 350 mg e.v. ogni 8 settimane.
A marzo 2022, la RCU si riacutizza ed il gastroenterologo prescrive Tofacitinib 10 mg bid poi sospeso per inefficacia primaria.
Ulteriore inefficacia primaria, ad ottobre 2022, di Ustekinumab 45 mg s.c. ogni 12 settimane.
A dic. 2022, viene riprende Infliximab biosimilare 350 mg e.v. ma durante la seconda somministrazione compare una reazione anafilattica grave.
Il paziente presenta: molteplici fallimenti terapeutici per inefficacia primaria, secondaria, perdita di indicazione dall'associazione con la RCU, una reazione avversa grave.
In data 2 feb. 2023 le condizioni cliniche sono scadute, ASDAS PCR: 4.1 e MAYO Score/DAI: 10, PCR: 90.40 mg/l con v.n. 0-5.
Si prescrive Upadacitinib 15 mg/die, nonostante il precedente fallimento per inefficacia primaria ad altro JAKi.
Per monitorare le condizioni cliniche e della risposta alla terapia, il paziente torna in ambulatorio dopo 45 giorni. Riferisce remissione articolare, recupero funzionale, sintomatologia gastrointestinale regredita dopo tre settimane di trattamento. La PCR dopo un solo mese si è ridotta da 90.40 a 33.5 mg/l.
Si sottolinea la rapidità d'azione di Upadacitinib nella risposta clinica nonostante la complessità ed i molteplici fallimenti terapeutici. Il paziente ha avuto beneficio già nelle prime tre settimane di trattamento come dimostrano dati di laboratorio e indici clinimetrici risultato di grande giovamento per la qualità di vita del paziente.

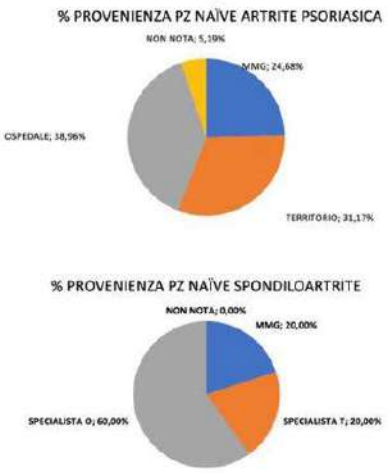
INDICATORI DI PROCESSO E DI RISULTATO NELL'ATTIVITÀ AMBULATORIALE REUMATOLOGICA NELL'AMBITO DEL PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE

PO:04:73

Praino E. [1], Montini F. [1], Sabella D. [2], Morrone M. [2], Lavista M. [2], Dellisanti Fabiano Vilardi M. [3], Spinazzola D. [4], Santo L. [1]
[1]U.O.S. Reumatologia - D.S.S. 4 Barletta - ASL BT, Andria; [2]U.O.C. Reumatologia - Azienda Policlinico Universitaria - DiMePReJ, Bari; [3]Digital Future Engineering, Bari; [4]D.S.S. 4 Barletta - ASL BT, Andria

Scopo del davoro. Le organizzazioni sanitarie hanno la necessità di sviluppare e dimostrare in termini oggettivi le proprie capacità di governo dei processi di cura e di assistenza, per raggiungere obiettivi di sicurezza, appropriatezza ed efficienza. Nella regione Puglia l'UOS di Reumatologia della ASL BT, ha Certificato un percorso incentrato sul Patient-Journey del paziente affetto da Artrite Psoriasica (PsA) e Spondiloartrite (Spondilite Anchilosante (SA) e r/nrAxialSpA) dalla diagnosi precoce al follow-up nell'ambito di un sistema orientato alla qualità delle prestazioni erogate attraverso le norme del sistema ISO 9001:2015 che rappresentano una garanzia della corretta implementazione ed efficacia del Modello di Governance, secondo principi di: Logica Risk Based Thinking, Approccio PDCA(Plan-Do-Check-Act) e Miglioramento Continuo.
Materiali e metodi. Nel modello di Governance, il PDTA quale Processo Operativo, rappresenta lo strumento all'interno di un modello ben strutturato che trova nel Processo Direzionale e in quello di Misurazione i pilastri su cui l'intero sistema poggia. Per la valutazione dell'efficacia del PDTA è stato attivato un sistema di misurazione di indicatori di processo e di risultato utilizzati come Key Performance Indicators (KPI). È stata effettuata attività di Data-Entry per la produzione di report relativi all'andamento degli indicatori di performance. Sono stati utilizzati indicatori di volume, di appropriatezza, di esiti, di soddisfazione degli utenti.
Risultati. Sono stati monitorati 264 pazienti affetti da PsA, 27 pazienti con diagnosi di SA e 37 pazienti affetti da Spondiloartrite arruolati nel Registro BioPure nell'arco degli ultimi 12 mesi. Si è registrato un numero di visite totali 717 per PsA, 71 per SA e 93 per SpA, con una media di 3 visite per paziente in un anno di monitoraggio, parametro indiretto di aderenza al follow-up in linea con i concetti di tight control per la strategia del treat-to target. Il processo di misurazione ha documentato, inoltre, l'utilizzo costante della clinimetria e dell'uso dei PROs nell'ambito dell'attività ambulatoriale come mostrato nei grafici allegati.
Si è consolidata l'immagine e l'attrattività del Centro con un buon feedback da parte dei Medici di medicina generale (referral per il 22% e 20% dei pz con PsA e SpA), da parte degli specialisti del territorio (referral per il 27% e 20% dei pz con PsA e SpA) e da parte dei Medici Ospedalieri (referral per il 30% e 60% dei pz con PsA e SpA), anche extra-provincia ed extra-regione. L'opinione dei pazienti e del Team multidisciplinare coinvolto nel PDTA ha espresso ottima customer satisfaction (giudizio ottimo per il 70% per dei pazienti e 100% per gli Specialisti del Team di lavoro).
Conclusioni. Il Processo di Misurazione, attraverso il monitoraggio degli indicatori KPI, ha consentito un'analisi oggettiva delle criticità e di best practice del Centro nell'ottica del raggiungimento degli obiettivi stabiliti al fine di attuare il principio cardine del Miglioramento continuo in rapporto ai gold standard di riferimento.







PO:05:74 - PO:05:93 SESSIONI POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (I)

L'INIBIZIONE DI JAK/STAT MODIFICA LA RISPOSTA IMMUNITARIA DELLE ILC1 NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:05:74

La Barbera L. [1], Lo Pizzo M. [2], Rizzo C. [1], Mohammadnezhad L. [2], Camarda F. [1], Ciccia F. [3], Guggino G. [1]
[1]Dipartimento PROMISE, U.O.S.D. Reumatologia, A.O.U.P. P. Giaccone, Università di Palermo;
[2]Biomedicina, Neuroscienze, Diagnostica Avanzata, Università di Palermo; [3]Dipartimento di Medicina di Precisione, Reumatologia L. Vanvitelli, Università della Campania, Napoli

Scopo del lavoro. Recenti evidenze suggeriscono che le cellule linfoidi innate (ILC) potrebbero essere coinvolte nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR) e che gli individui a rischio di AR presentano un'aumentata frequenza di ILC1 (1). JAK3 partecipa alla differenziazione di ILC1 e ILC3. Tofacitinib e l'inibitore di JAK3, PF-06651600, compromettono la capacità delle ILC1 intraepiteliali umane di produrre IFNg e la proliferazione di ILC1 e ILC3 (2). Il nostro studio si propone di valutare gli effetti di tofacitinib sull'espansione e la funzione di ILC1 e ILC3 in AR.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 20 pazienti AR con malattia attiva, naive ad agenti biologici, che iniziavano terapia con tofacitinib, e 10 donatori sani (HD). Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) raccolte al baseline (T0) e tre mesi dopo la terapia (T1) sono state processate per valutare la frequenza di ILC1 e ILC3 e la rispettiva produzione di IFNg e IL-17 mediante analisi citofluorimetrica. Le PBMC di pazienti AR sono state messe in coltura in vitro con tofacitinib a concentrazioni crescenti per valutarne gli effetti dose-dipendenti sulla frequenza delle ILCs.

Risultati. A T0, i pazienti AR mostravano una significativa espansione delle ILCs periferiche totali e delle ILC1 (Lin-, CD127+, CD117-, Tbet+), ma non delle ILC3 (Lin-, CD127+, CD117+, Ror gt+), rispetto ai HD. A T1, la frequenza di ILCs era significativamente ridotta in AR. In particolare, la frequenza delle ILC1 era ridotta in associazione alla riduzione dell'espressione del fattore trascrizionale T-bet e alla capacità delle ILC1 di rilasciare IFNg (Figura 1). Invece, per le ILC3 non venivano rilevate modifiche significative nella frequenza, nell'espressione di RoR gt e nella produzione di IL-17. Il trattamento in vitro delle PBMC con concentrazioni crescenti di tofacitinib ha dimostrato una riduzione dose-dipendente della frequenza delle ILCs. Le ILC1 sono risultate più interessate dal trattamento in vitro, sia in termini di frequenza che di espressione dei fattori di trascrizione, rispetto alle ILC3, a conferma dei risultati ex vivo.

Conclusioni. I nostri risultati preliminari dimostrano che tofacitinib modula la risposta immunitaria innata in AR, riducendo la frequenza delle cellule ILC1 e la loro produzione di IFNg.

La ricerca è stata sostenuta da un grant Pfizer.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez-Carrio J, et al. Brief Report: Altered Innate Lymphoid Cell Subsets in Human Lymph Node Biopsy Specimens Obtained During the At-Risk and Earliest Phases of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017.
2. Robinette ML, et al. Jak3 deficiency blocks innate lymphoid cell development. Mucosal immunology. 2018.

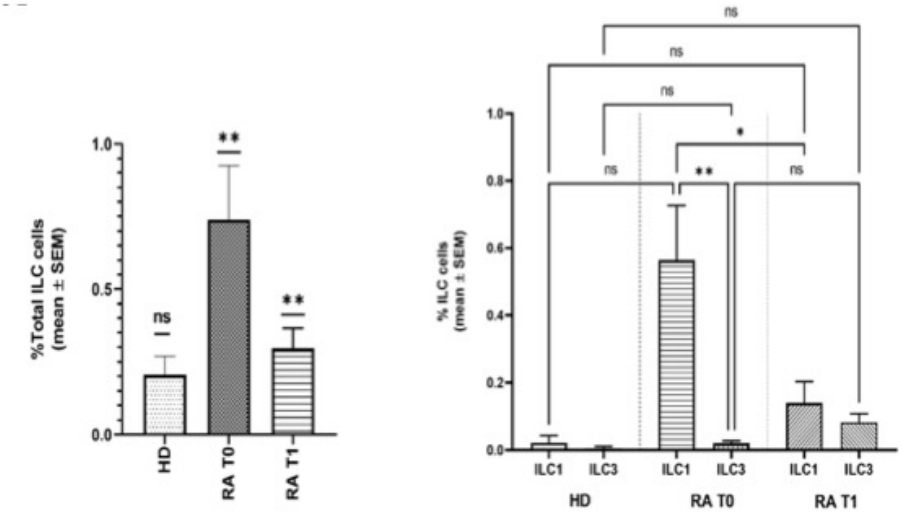


Figura 1 - Frequenza di ILCs, ILC1, ILC3 a T0 e T1.

INVERSIONE DI FORMULA LEUCOCITARIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI BIOTECNOLOGICI E SMALL MOLECULES E PREVALENZA DI LEUCEMIA LINFOCITICA A GRANDI CELLULE T GRANULARI IN UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:05:75

Di Taranto R. [1,2], **Cincinelli G.** [1,2], **Orsini F.** [1,2], **Favalli E.G.** [1,2], **Ingegnoli F.** [1,2], **Caporali R.F.** [1,2]
[1]*Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;*
[2]*ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano*

Scopo dello studio. La leucemia linfocitica a grandi cellule T granulari (LGL-T) rappresenta una neoplasia associata frequentemente a malattie autoimmuni, in particolare artrite reumatoide (AR), soprattutto in terapia con TNF-inibitori (TNF-i); il quadro è nella maggior parte dei casi indolente, richiedendo solo terapia immunosoppressiva. La letteratura ha descritto il legame tra alterazioni della formula leucocitaria in corso di terapia biologica e malattia attiva ma è difficile risalire al legame tra inversione di formula e LGL-T in AR. Obiettivo dello studio è valutare la prevalenza di inversione di formula e di LGL-T in pazienti trattati con farmaci biologici e small molecules.

Materiali e metodi. In questo studio monocentrico sono stati arruolati consecutivamente pazienti adulti affetti da AR trattati con b/tsDMARDs. Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici e clinimetrici, insieme ai dati di laboratorio. In particolare, abbiamo raccolto dati riguardanti il numero assoluto di leucociti, neutrofili e linfociti, raccogliendo la prevalenza di alterazioni della formula leucocitaria quali neutropenia (N <1500/mmc), linfocitosi (L >3000/mmc), linfocitosi assoluta (L >5000/mmc) e inversione di formula (conta L >N). Pazienti con linfocitosi assoluta sono stati inviati a consulenza ematologica per ricerca di patologia clonale.

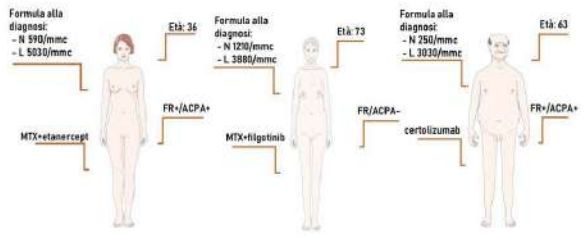
Risultati. Sono stati arruolati 303 pazienti affetti da AR. Le caratteristiche anagrafiche e cliniche sono descritte in tabella 1. L'analisi di laboratorio ha evidenziato inversione di formula in 83 pazienti (27.4%), tra questi un caso di sindrome di Felty. L'associazione presenta significatività statistica con l'uso di TNF-i (p=0.014) mentre rituximab e JAK inibitori si associano a minor incidenza di inversione (p=0.016 e p=0.006, rispettivamente). Nessuna significatività si riscontrava per anti-IL6 e abatacept (p=0.273 e p=0.914, rispettivamente). La coorte di pazienti con inversione di formula presentavano BMI minore (p=0.023) e minore quota di forme difficult-to-treat, seppur senza significatività (p=0.061). 22 pazienti (7.3%) presentavano neutropenia (N <1500/mmc), 59 (19.5%) presentavano conta linfocitaria compresa tra 3000/mmc e 5000/mmc e solo 4 una linfocitosi assoluta. Nessuna significatività statistica sussiste per incidenza di neutropenia nelle 5 classi di terapia ma i TNF-i si associano a linfocitosi (p <0.001): il paziente con sindrome di Felty in anamnesi presentava LGL-T. Dei quattro pazienti (2 in terapia con TNF-i, 1 in abatacept e 1 in JAK-i) con linfocitosi assoluta, una paziente già presentava una diagnosi di LGL-T, mentre in un caso dei tre restanti, inviato a valutazione ematologica, è stata diagnosticata una LGL-T. Le caratteristiche dei pazienti affetti da LGL-T sono descritte in figura 1.

Conclusioni. Alterazioni della formula leucocitaria non sono infrequenti nei pazienti con AR, riscontrandosi nella nostra coorte nel 27.4% dei casi, soprattutto in terapia con TNF-i. Alterazioni più marcate della conta leucocitaria possono inoltre mascherare complicanze ematologiche quali la LGL-T, sottolineando una potenziale relazione ancora sconosciuta tra la patologia leucemica, AR e sue terapie.

Tabella 1

	Pazienti senza inversione (N=220)	Pazienti con inversione (N=83)	P value
Donne	183 (83.2%)	73 (88%)	*p* = 0.306
Età (anni ± DS)	59.09 ± 12.65	58 ± 12.58	*p* = 0.258
BMI (media ± DS)	24.45 ± 4.61	23.27 ± 3.99	***p* = 0.023**
Durata di malattia (anni)	16.5 (10.25 – 25)	14 (8 - 22)	*p* = 0.167
Fumatore attivo	42 (19.1%)	15 (18.1%)	*p* = 0.931
Sieropositivi per FR e/o ACPA	147 (66.8%)	57 (68.7%)	*p* = 0.689
Malattia erosiva	65 (29.5%)	29 (34.9%)	*p* = 0.419
Anti-TNF	95 (43.2%)	49 (59%)	***p* = 0.014**
Anti-IL6	31 (14.1%)	16 (19.3%)	*p* = 0.273
Anti-CD20	18 (8.2%)	1 (1.2%)	***p* = 0.016**
Anti-CTLA4	28 (12.8%)	11 (13.3%)	*p* = 0.914
JAK inibitori	45 (20.5%)	6 (7.2%)	***p* = 0.006**
Terapia con csDMARDs	112 (50.9%)	42 (50.6%)	*p* = 0.962
Terapia con steroide	81 (36.8%)	30 (36.1%)	*p* = 0.914
Pazienti in remissione SDAI	100 (45.5%)	39 (47%)	*p* = 0.811
Pazienti D2T	44 (20%)	9 (10.8%)	*p* = 0.061

Figura 1



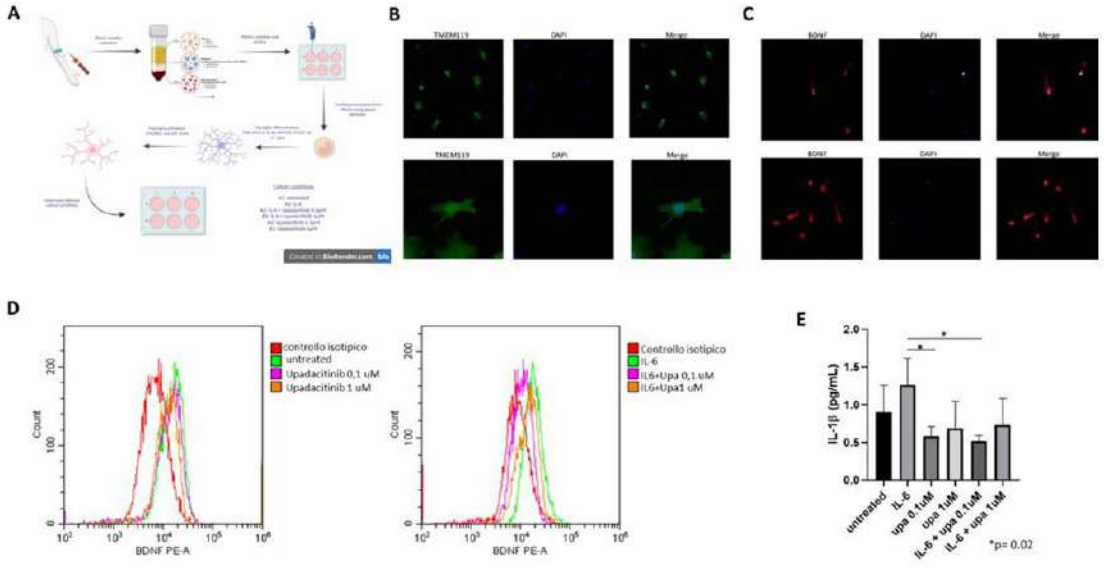
PAIN MODULATION BY JAK INHIBITION: UPADACITINIB DOWN-REGULATES IL-1BETA AND BDNF EXPRESSION IN MICROGLIAL CELLS

PO:05:76

Corberi E. [1], Vomero M. [1], Berardicurti O. [2], Currado D. [2], Marino A. [1], Bearzi P. [1], Navarini L. [2], Giacomelli R. [2]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, Rome;
[2]Clinical and research section of Rheumatology and Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Campus Biomedico, Rome

Aim. Chronic pain is one of the most important symptoms reported by patients with Rheumatoid Arthritis and even when the inflammatory articular component is controlled, in a significant number of patients a disabling residual pain still persists.
During chronic inflammation, microglial cells, characterized by TMEM119 expression, acquire an activated phenotype characterized by the production of different pro-inflammatory cytokines and pain modulators, leading to a neuroinflammation process.
Among these mediators, IL-1beta, IL-6, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a member of the neurotrophin family, have a pivotal role in the generation of abnormal pain perception.
Treatment with Upadacitinib, a Janus kinase 1 inhibitor, has been demonstrated to be effective in relieving pain; however, the biological mechanism underlying this process has been not elucidated yet.
In this study, we aimed to investigate the effect of Upadacitinib on BDNF and inflammatory cytokines production by microglial cells.

Material and methods. Glial cells were differentiated from healthy donor monocytes by treatment with MCSF, GM-CSF, IL-34, MCP1, NGF as shown in Figure 1A. Upadacitinib, dissolved in DMSO and diluted in cell medium, was added to the monocytes-derived glial cells at the concentration of 0.1 uM and 1 uM for 48 h.
TMEM and BDNF expression were evaluated by immunofluorescence. IL-1beta levels in cell supernatants were analyzed by ELISA. BDNF levels were analyzed by flow cytometry.
Results. TMEM119 and BDNF were markedly expressed in glial cells at baseline condition (Figure 1B-C).
Treatment with Upadacitinib 0.1 uM alone and in combination with IL-6, induced a reduction of BDNF levels in microglial cells (Figure 1D, $p < 0.05$).
IL-1beta production was decreased in the supernatant of Upadacitinib-treated microglial cells (0.1uM and IL-6 + Upadacitinib 0.1 uM) compared to untreated condition (Figure 1E).
Conclusions. Our preliminary results demonstrate a possible role of Upadacitinib in pain regulation mechanisms in neuroimmune cross-talk.



1. **A)** Differentiation of glial cells from healthy donor monocytes by treatment with MCSF, GM-CSF, IL-34, MCP1, NGF for 14 days; activation with LPS (48hrs) and INF-gamma (2hrs); treatment with IL-6 and Upadacitinib at different concentrations. **B)** TMEM119 and BDNF expression in microglial cells at baseline condition. **C)** and **D)** Down-regulation of BDNF levels in microglial cells after treatment with Upadacitinib 0.1 uM alone or in combination with IL-6. **E)** Reduction of IL-1beta levels in microglial cells supernatant after treatment with Upadacitinib 0.1uM alone or in combination with IL-6 compared to untreated condition.

A MULTIPARAMETRIC RISK TABLE FOR LOSS OF CLINICAL REMISSION STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A POST-HOC ANALYSIS FROM THE STARTER STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

PO:05:77

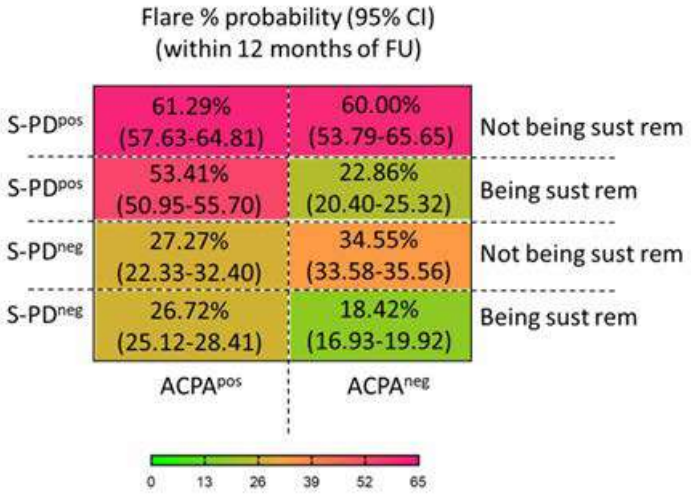
Perniola S. [1], Alivernini S. [2], Gremese E. [1], Zanetti A. [3], Carrara G. [3], Iagnocco A. [4], Sciré C.A. [5]
[1]Clinical Immunology Division, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Rheumatology Division, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [3]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milan; [4]Academic Rheumatology Center, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin; [5]School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milan

Objective. Remission is the current target of treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA). To date the contribution of clinical and musculoskeletal ultrasonography (MSUS) features in the determination of the disease flare in RA patients in remission status is still not fully explored. The main objective of this post-hoc analysis of the longitudinal Sonographic Tenosynovitis/arthritis Assessment in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission (STARTER) study was to determine the predictive clinical and MSUS features factors for disease flare in RA patients in clinical remission. The secondary outcome of the study was to evaluate the probability of disease flare based on clinical and MSUS features.

Methods. The study enrolled a total of 389 RA patients in DAS28-defined remission, divided according to the appearance of a disease flare within 12 months from the study entry. All patients underwent a MSUS examination according to OMERACT guidelines. Logistic regression and results presented as OR and 95%CI, both crude and adjusted for prespecified confounders (age, sex, BMI, disease duration, systemic and local injected glucocorticoids) were used for the evaluation of the association between selected variables and the disease flare. Significant clinical and MSUS features were incorporated into a risk table for prediction of disease flare within 12 months in RA remission patients.

Results. Within 12 months, 137 (35%) RA enrolled patients experienced a disease flare. RA patients who experienced a disease flare differed from patients in persistent remission in terms of ACPA positivity (75.9% vs 62.3%, respectively; p=0.007), percentage of sustained clinical remission achievement (44.1% vs 68.5%, respectively; p=0.001), and synovium PD signal presence (58.4% vs 33.3%; p <0.001). Based on these results, not being in sustained clinical remission, the ACPA seropositivity and the synovial PD signal presence were considered in a predictive model of disease flare with adjOR 3.064 (95%CI 1.728-5.432). Based on the variables incorporated into the final regression analysis, a risk table was constructed including the three significant predictive factors of disease flare within 12 months from the enrolment (Figure 1).

Conclusion. An adaptive flare prediction model tool, exclusively based on data typically available in outpatient setting were developed as a multiparametric risk table. This tool might support decisions during therapeutic changing in RA patients in DAS28-defined remission status, significantly reducing the number of flares.



RESIDUAL PAIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IS LESS FREQUENT IN MALE PATIENTS AND WHEN JAK-INHIBITORS ARE USED

PO:05:78

Luciano N. [1], Barone E. [1], Brunetta E. [1,2], De Santis M. [1,2], Ceribelli A. [1,2], Caprioli M. [1], Guidelli G.M. [1], Renna D. [1], Motta F. [2], Isailovic N. [2], Vecellio M. [2], Selmi C.F. [1,2]

[1]Rheumatology of Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano; [2]Humanitas University, Pieve Emanuele

Aim of the study. Pain is the most common and disabling symptom referred by patients with rheumatoid arthritis (RA). The control of inflammation leads to an improvement of pain, but some patients lament the persistence of residual pain after remission. We characterized the features associated with residual pain in RA despite remission or low disease activity (LDA).

Methods. We retrospectively collected data of patients with RA between October 2020 and December 2022 with a CDAI <10 and a CRP <0.6 mg/dL at the last follow up visit and we collected their demographic, clinical and laboratory data. We considered residual pain a VAS pain score >2 and we used Chi square test and T-Test to analyse baseline characteristics, while Logistic regression was used to measure the impact of comorbidity and therapies on residual pain. One way ANOVA test was used to differ patients median VAS pain scores in each therapeutic class.

Results. A total of 279 RA patients with CDAI <10 were enrolled and divided in 2 groups, depending on the presence (n=117) or the lack (n=162) of residual pain (Table 1). Women had more frequently residual pain (p=0.059) but the two groups did not significantly differ for age, disease duration and clinical baseline characteristics, including serum autoantibodies and extra-articular manifestations. Patients treated with methotrexate showed more frequently a VAS pain score >2 (p=0.012). Median pain scores were similar in patients treated with biologics (bDMARDs) or small molecules (tsDMARDs), but patients on JAK-inhibitors were less likely to have residual pain compared to bDMARD users (p=0.035). Furthermore, in the residual pain group we observed a significantly higher number of patients with a previous failure to at least two different b/tsDMARDs (p=0.045). Among comorbidities, fibromyalgia had a significantly correlation with residual pain (p=0.001), while a previous malignancy was more frequently seen in residual pain (p=0.06). At multivariate analysis, male gender (odds ratio -OR- 0.52, 95% confidence interval -CI- 0.28-0.95; p=0.034) and the use of tsDMARD (OR 0.53, 95% CI 0.31-0.93; p=0.026) confirmed to be independently associated with the absence of residual pain. Patients taking methotrexate (OR 2.01, 95% CI 1.19-3.40; p=0.009), who failed multiple lines of treatment (OR 22.73, 95% CI 1.32-5.61, p=0.006) or with concomitant fibromyalgia (OR 3.62, 95% CI 1.51-8.71; p=0.006) were at higher risk of having residual pain independent of age and duration of disease (Table 2).

Conclusion. In our cohort, male gender and treatment with tsDMARDs are protective against residual pain in the presence of a good control of inflammation in RA, while concomitant fibromyalgia, methotrexate therapy and history of previous therapeutic failures increase the risk of residual pain independent of age or disease duration.

Table 1. Demographic and clinical factors in patients according to the presence of residual pain

VARIABLE	RESIDUAL PAIN VAS > 2 (N=117)	NO RESIDUAL PAIN VAS < 2 (N=162)	P-VALUE
Male gender [n (%)]	**23 (20%)**	**48 (29%)**	**0.059**
Median age (ys) (median; IQR)	61.70 (58.96-64.46)	62 (59.99-64.02)	0.856
Disease duration (ys) (median; IQR)	10.49 (8.96-12.02)	10.05 (8.76-11.34)	0.663
Rheumatoid Factor pos [n (%)]	117 (61%)	101 (62%)	0.778
ACPA pos [n (%)]	68 (58%)	106 (65%)	0.213
Erosive disease [n (%)]	42 (36%)	52 (32%)	0.508
CRP >1 mg/dl at diagnosis [n (%)]	23 (45%)	52 (60%)	0.149
Baseline erosions [n (%)]	11 (14%)	11 (9%)	0.291
Joint Surgery [n (%)]	8 (7%)	12 (7%)	0.856
Current o previous smokers [n (%)]	35 (49%)	49 (49%)	0.920
Glucocorticoids [n (%)]	19 (16%)	18 (11%)	0.210
Methotrexate [n (%)]	**51 (44%)**	**47 (29%)**	**0.012**
bDMARDs other than IL6i [n (%)]	34 (29%)	52 (32%)	0.620
IL6 Inhibitors [n (%)]	9 (8%)	9 (6%)	0.473
tsDMARDs [n (%)]	**30 (26%)**	**61 (38%)**	**0.035**
Multi-failure (≥2 b/tsDMARDs) [n (%)]	**24 (21%)**	**19 (12%)**	**0.045**
Hypertension [n (%)]	47 (40%)	48 (30%)	0.067
Dyslipidemia [n (%)]	36 (31%)	53 (33%)	0.731
MACEs [n (%)]	10 (9%)	11(7%)	0.583
Obesity [n (%)]	16 (15%)	20 (14%)	0.894
Diabetes [n (%)]	10 (9%)	15 (9%)	0.837
Diverticulitis [n (%)]	8 (7%)	11 (7%)	0.988
GERD [n (%)]	15 (13%)	23 (14%)	0.741
Sjogren Syndrome [n (%)]	5 (4%)	5 (3%)	0.599
Autoimmune Thyroiditis [n (%)]	28 (24%)	36 (22%)	0.738
VTE [n (%)]	8 (7%)	7 (4%)	0.358
Anxiety/Depression [n (%)]	12 (10%)	18 (11%)	0.820
Osteoporosis [n (%)]	42 (55%)	65 (66%)	0.137
Malignancy [n (%)]	45 (38%)	45 (28%)	0.060
Fibromyalgia [n (%)]	**20 (17%)**	**8 (5%)**	**0.001**

Table 2. Multivariate analysis of variables associated with residual pain in RA.

Variable	Univariate	p-value	Multivariate	p-value
Age	1.00 (0.98-1.01)	0.856	1.00 (0.98-1.02)	0.716
Gender	**0.58 (0.33-1.02)**	**0.061**	**0.52 (0.28-0.95)**	**0.034**
Disease duration	1.00 (0.98-1.04)	0.662	1.00 (0.96-1.03)	0.798
Methotrexate	**1.89 (1.15-3.11)**	**0.012**	**2.01 (1.19-3.40)**	**0.009**
tsDMARD	**0.57 (0.34-0.96)**	**0.036**	**0.53 (0.31-0.93)**	**0.026**
Multifailure (≥2 b/tsDMARD)	**1.94 (1.00-3.74)**	**0.047**	**2.73 (1.32-5.61)**	**0.006**
Fibromyalgia	**3.96 (1.68-9.36)**	**0.002**	**3.43 (1.43-8.27)**	**0.006**

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF ADJUVANTED RECOMBINANT ZOSTER VACCINE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ON ANTI-CELLULAR BIOLOGIC AGENTS OR JAK INHIBITORS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

PO:05:79

Lavista M. [1], Venerito V. [1], Stefanizzi P. [2], Cantarini L. [3], Galeone M.G. [1], Di Lorenzo A. [2], Morrone M. [1], Iannone F. [1], Tafuri S. [2], Lopalco G. [1]

[1]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), Polyclinic Hospital, University of Bari; [2]Interdisciplinary Department of Medicine, Aldo Moro University of Bari; [3]Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Beh, Siena

Purpose. Rheumatoid arthritis (RA) patients on JAK inhibitors (JAKi) have an increased herpes zoster risk compared to those on biologic DMARDs (bDMARDs). Recently, the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) became available worldwide, showing good effectiveness in patients with inflammatory arthritis. Nevertheless, direct evidence of the immunogenicity of such a vaccine in those on JAKi or anti-cellular bDMARDs is still lacking. This prospective study aimed to assess RZV immunogenicity and safety in RA patients receiving JAKi or anti-cellular bDMARDs that are known to lead to impaired immune response.

Methods. Patients with classified RA according to ACR/EULAR 2010 criteria on different JAKi or anti-cellular biologics (namely, abatacept and rituximab) followed at our tertiary center were prospectively observed (Figure 1). Patients received two shots of the RZV. Treatments were not discontinued. At the first and second shots, and one month after the second shot, from all patients with RA, a sample was collected and RZV

Table 1. Patient characteristics at different follow-up times. * $p < 0.001$ (previous time point, same group), ** $p = 0.03$ (previous time point, same group), ° $p = 0.04$ (group comparison).

	JAKi								Anti-Cellular bDMARDs							
	Baseline			At 2nd Shot			3-Month Follow-Up			Baseline			At 2nd Shot			3-Month Follow-Up
	An.obs			An.obs.			An.obs.			An.obs.			An. Obs.			An. Obs.		
Female, n%	26	23	88.46							26	21	80.76	26					
Age, years, mean (SD)	26	55.61	13.26							26	59.30	9.67	26					
BMI, mean (SD)	26	26.99	4.44							26	25.05	4.82	26					
DAS28, mean (SD)	26	2.88	1.01	26	2.81	0.99	26	2.61	1.08	26	3.45	1.59	26	3.32	1.39	26	3.09	1.17
Disease duration, months, mean (SD)	26	63.85 °	70.03							26	97.88 °	82.48	26					
HAQ-DI, median (IQR)	26	0.5	0.12–1.12	25	0.5	0.12–1.12	36	0.43	0.12–1.12	26	0.87	0.37–1.87	26	0.87	0.25–1.87	26	0.87	0.25–1.87
RF positivity, n%	26	19	73.08							26	14	53.85	26					
ACPA positivity, n%	26	22	84.62							26	18	69.23	26					
Treatment line, median (IQR)	26	2	1.0–3.0							26	2	1.0–3.0	26					
PDNeq, mg, mean(SD)	26	2.28 °	2.25							26	3.75 °	3.70	26					
MTX combotherapy, n%	26	13	50							26	9	34.62	26					
Previously reported HZ, n%	26	0	0							26	2	7.69	26					
Anti-VZV IgG, mIU/mL, mean (SD)	26	943.96	584.87	26	2059.19 *	876.62	26	2562.65 **	821.39	26	1010.66	717.35	26	2256.76 *	897.07	26	2347.46	975.47
DAS28 remission, n%	26	10	38.46	26	11	42.30	26	14	53.84	26	9	34.61	26	9	34.61	26	9	34.61
Fever, n%				26	6	23.08							26	5	19.23			
Myalgia, n%				26	4	15.38							26	1	3.85			
Headache, n%				26	4	15.38							26	7	26.92			
Lymphadenopathy, n%				26	1	3.85							26	0	0			
Sleep disorder, n%				26	3	11.54							26	2	7.69			
Injection site reactions (redness, swelling, skin thickening), n%				26	21	80.77							26	24	92.31			
Fatigue, n%				26	8	30.77							26	5	19.23			
Non-responders, n%				26	1	3.85	26	0	0				26	2	7.69	26	2	7.69

Abbreviations: ACPA: Anti-Citrullinated Protein Antibody; BMI: Body Mass Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; csDMARDs: Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs; DAS28-ESR: Disease Activity Score on 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index MTX: Methotrexate; PDN: Prednisone; RF: Rheumatoid Factor; VZV: Varicella Zoster Virus.

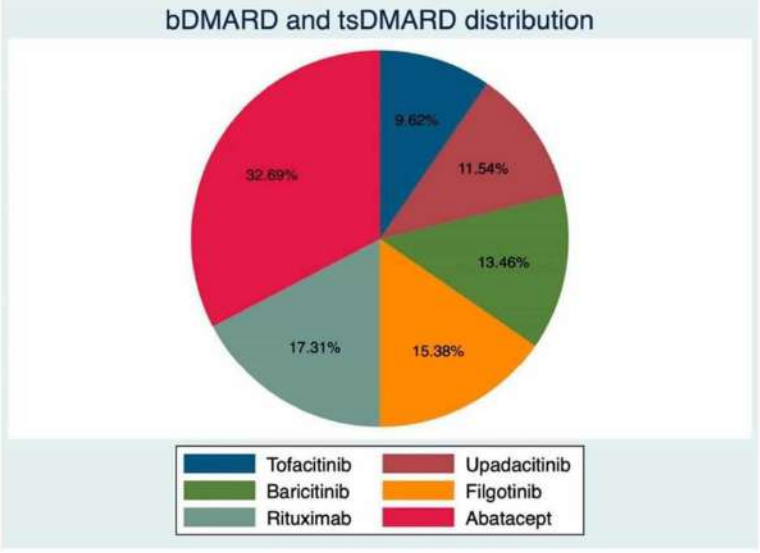


Figure 1. Distribution of biological and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs.

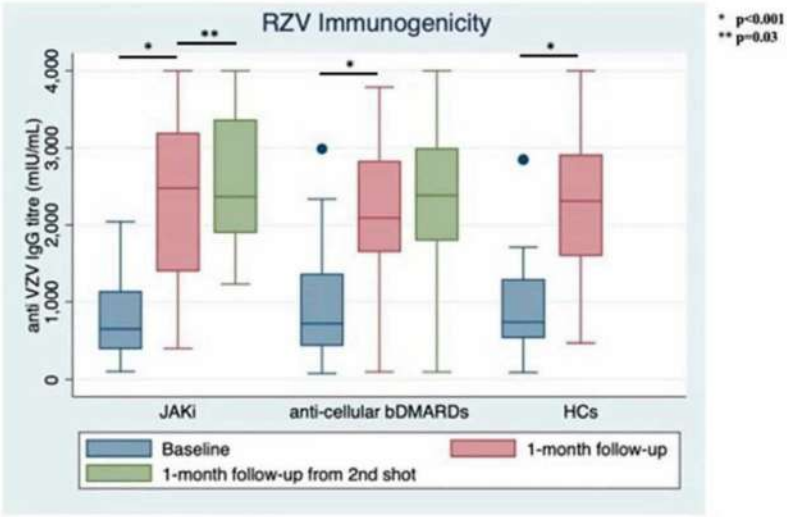


Figure 2. Immunogenicity of recombinant Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) at different follow-up times stratified between treatment groups and compared with healthy controls (HCs).

immunogenicity was assessed and compared between the treatment groups and healthy controls (HCs) receiving RZV for routine vaccination. We also kept track of disease activity at different follow-up times. Complete patiens characteristics are shown in Table I. We assessed the difference in anti-VZV IgG levels between groups with the Student's t-test. The associations of recorded covariates with IgG levels and DAS28-ESR scores were investigated using linear regression. ANOVA with Bartlett's test was used to assess the difference between serum IgG titers between treatment groups and HCs.

Results. Fifty-two RA patients, 44 females (84.61%), with an average age (±SD) of 57.46±11.64 years and mean disease duration of 80.80±73.06 months, underwent complete RZV vaccination between February and June 2022. At the time of the second shot (1-month follow-up from baseline), anti-VZV IgG titer increased significantly in both groups with similar magnitude (bDMARDs: 2258.76±897.07 mIU/mL; JAKi: 2059.19±876.62 mIU/mL, p<0.001 for both from baseline). At one-month follow-up from the second shot, anti-VZV IgG titers remained stable in the bDMARDs group (2347.46±975.47) and increased significantly in the JAKi group (2582.65 821.59 mIU/mL, p=0.03); still, no difference was observed between groups comparing IgG levels at this follow-up time (Figure 2). No significant difference was shown among treatment groups and HCs, neither at baseline nor at the next follow-up time. No RA flare was recorded either in the JAKi or the bDMARDs group. DAS28-ESR remaining stable at each follow-up visit without significant difference. Similarly, HAQ-DI remained stable in both groups (Table 1). No serious adverse events were recorded.

Conclusions. RZV immunogenicity is not impaired in RA patients on JAKi or anti-cellular bDMARDs. A single shot of RZV can lead to an anti-VZV immune response similar to HCs without the need to discontinue DMARDs.

SAFETY OF JAK INHIBITORS: A REAL-LIFE MULTICENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY

PO:05:80

Lanzillotta M. [1], Boffini N. [1], Barone E. [2], Cincinelli G. [3], Gerardi M.C. [4], Luciano N. [2], Manara M. [3], Ughi N. [4], Epis O.M. [4], Selmi C.F. [2], Caporali R.F. [3], Dagna L. [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy, and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [2]Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center-IRCCS, Rozzano; [3]Department of Rheumatology and Medical Sciences, Gaetano Pini Hospital, Milan; [4]Division of Rheumatology, Multispecialist Medical Department, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan

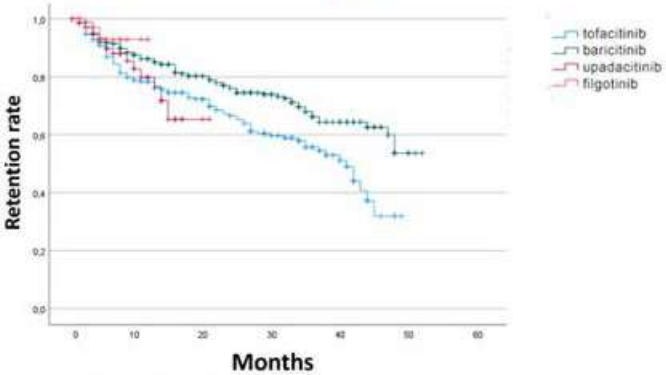
Aim. Oral Janus kinase inhibitors (JAKi) represent an effective strategy for rheumatoid arthritis (RA) treatment. A recent study on patients with a pre-existing risk supported that tofacitinib is associated with higher incidence of cardiovascular and neoplastic events compared to Tumor Necrosis Factor alfa inhibitors. Given the apparent discrepancy between these data and real-life experience we aimed to investigate the safety and efficacy of the available JAKi in a multicenter cohort.

Patients and methods. We retrospectively evaluated patients with RA who ever received one JAKi (tofacitinib, baricitinib, upadactinib, filgotinib) from four tertiary care centers in Milan, Italy. Outcomes related to JAKi safety were recorded, particularly as major cardiovascular events as well as adverse events of special interest (AESI) which included serious infections, opportunistic infections, venous thrombo-embolism, herpes zoster infections, liver injury, malignancies, and deaths. Reten-

Table 1. Efficacy of JAKi. Categorical variables are reported as absolute number and percentages, while continuous variables are expressed as median and interquartile range. Abbreviations. bDMARD: biological Disease Modifying anti Rheumatic Drugs. JAKi: JAK inhibitor. TOF: tofacitinib. BAR: baricitinib. UPA: upadacitinib. FIL: filgotinib

	TOTAL N=685	TOF N=213 (31%)	BAR N=333 (48%)	UPA N=93 (14%)	FIL N=46 (7%)
Follow up (months)	19 (7-33)	28 (14-36)	23 (9-35)	7 (3-12)	4 (1-7)
On JAKi at last timepoint	516 (75)	140 (66)	249 (75)	83 (89)	44 (96)
Temporary interruption	158 (23)	60 (28)	81 (24)	12 (13)	5 (11)
Primary inefficacy	62 (9)	25 (12)	29 (9)	6 (7)	2 (4)
Secondary inefficacy	72 (11)	32 (15)	33 (10)	7 (8)	0 (0)
Switched to bDMARDs	122 (18)	56 (26)	58 (17)	7 (8)	1 (2)
Switched to 2nd JAKi	47 (7)	22 (10)	18 (5)	6 (6)	1 (2)
JAKi exposure (Patients-year)	1137.4	438.7	627.2	55.3	16.2

Figure 1. Retention rate of the first JAKi.



Patients at risk

	Months				
	0	10	20	30	40
TOF	213	152	117	75	22
BAR	333	236	179	111	53
UPA	93	27	0	0	0
FIL	46	3	0	0	0

tion rates were also calculated. Further analyses included patients fulfilling the risk factors suggested to influence tofacitinib safety.

Results. Six hundred-eighty-five patients were included and received baricitinib (48%), tofacitinib (31%), upadacitinib (14%), or filgotinib (7%), in 47% as first-line innovative treatment prior to a biologic. Out of a total of 1137 patient-years of observation, we recorded 1 stroke, 123 (18%) AESI, including 3 deaths, all due to severe infections (Table 1). At the multivariable logistic regression analysis, only female gender (OR=0.5, 95%CI 0.26-0.97, p=0.04), the presence of arterial hypertension (OR=1.9, 95%CI 1.22-2.94, p=0.004), and the number of previous bDMARDs (OR=1.21, 95%CI 1.07-1.36, p=0.003) were associated with the occurrence of AESI. Among patients with a higher cardiovascular risk, we observed a higher frequency of adverse events of special interest (23%). At 6 months, the retention rates were 92% for tofacitinib, 93% for baricitinib, 95% for upadacitinib, and 96% for filgotinib while at the last follow up, the retention rate was 66%, 75%, 89%, and 93% in the tofacitinib group, baricitinib group, upadacitinib group, and filgotinib group, respectively (Figure 1).

Conclusions. Our real-life data confirm that JAKi are effective and carry a low risk of AESI, especially in patients that do not display cardiovascular risk factors at baseline. Our study could not identify differences between molecules and different profiles should be defined in larger prospective cohorts.

STEROID SPARING EFFECT OF JAK-INHIBITORS IN A MONOCENTRIC COHORT OF RA PATIENTS

PO:05:81

Garufi C., Spinelli F.R., Mancuso S., Caruso L., Truglia S., Ceccarelli F., Conti F.
Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. The last EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) suggests to prescribe short course of glucocorticoids (GCs) as 'bridging therapy when starting or changing conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and tapering until discontinuation as quickly as feasible. Nevertheless, in everyday practice, even when stable remission is achieved, patients continue to take very low doses of GCs. Given their rapid effect on pain, JAK inhibitors (JAKi) could facilitate the reduction and discontinuation GCs chronic daily dose.
We aimed to evaluate the discontinuation rate of glucocorticoids in a cohort of patients treated with JAKi.
Materiali e metodi. This observational monocentric, prospective study enrolled RA patients with moderate-to-severe disease activity starting JAKi. At baseline and follow-up we recorded demographic data, concomitant treatments, disease activity indices (DAS28) and disease status (index-based remission and high, moderate and low-disease activity).
Risultati. Table 1 summarizes the demographic and clinical features of the 217 enrolled patients. A total of 116 patients started the treatment with baricitinib, 66 patients tofacitinib, 24 patients upadacitinib and 11 patients filgotinib.
Overall, 167 patients (76.6%) were taking a stable dose of glucocorticoids at baseline [median prednisone equivalent dose 5 mg, interquartile range (IQR) 0-7.5 mg). The proportion of patients taking GC decreased already after 4 weeks of treatment with JAKi (69.6%), and further declined to 41.1% in the 90 patients who completed the 12-months of follow-up. The dosage of GCs significantly decreased at all time points, from 5 mg/day prednisone equivalent (5-10 mg) to 2.5 (0-5) mg/day at week 12 and 24 ($p < 0.00001$ vs baseline) (Figure 1). After one year, the median daily dosage was 1.25 mg (0-5). At baseline, the GCs dose correlated significantly with C reactive protein levels, global health and pain score on a 0-100 visual analogue scale (VAS) ($p=0.049$, 0.023, 0.024, respectively). Interestingly, the combination with methotrexate was significantly and positively associated with the 12-months withdrawal of GCs ($p=0.03$, $r=0.44$). This result was confirmed at multivariate analysis, after adjusting for baseline disease-related factors (age, disease duration, previous biological or conventional DMARDs, VAS pain, erythrosedimentation rate, CRP). The percentage of patients achieving remission or low disease activity increased throughout the follow-up without any difference between patients who discontinued or not GCs. At one-year follow-up, the rate of patients on GCs differed significantly among different disease activity status (Figure 2).
Conclusioni. The rapid effect of JAKi in long standing RA patients allowed a significant reduction of the daily prednisone dose leading to the discontinuation of glucocorticoids in 30% of patients, without limiting the drug effectiveness. The combination therapy with methotrexate is a predicting factor of GCs withdrawal. These results should encourage clinician to consider stopping GC therapy as suggested by the last EULAR recommendations.

Table 1. Demographic and baseline clinical data of the study population

OVERALL POPULATION	n=127
F:M	190 : 27
Age, yrs [median (IQR)]	59.6 (18.7)
Disease duration, yrs [median (IQR)]	13 (12)
N° previous bDMARDs [median (IQR)]	2 (2)
Baseline DAS28_CRP [median (IQR)]	4.5 (1.5)
Concomitant MTX [n (%)]	65 (29.9)
PDN dose, mg/day [median (IQR)]	5 (5)
Daily PDN dose < 7.5 [n (%)]	143 (65.8)

GC = glucocorticoids, Yrs = years, bDMARDs = biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs, CDAI = clinical disease activity index; SDAI = simplified disease activity index, DAS28 = disease activity score 28, CRP = C reactive Protein, MTX = methotrexate, PDN = prednisone.

Figure 1. Daily prednisone dose in the enrolled population at baseline and follow-up

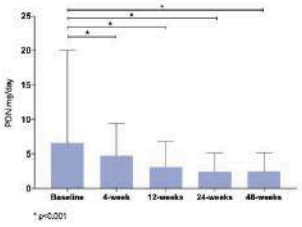
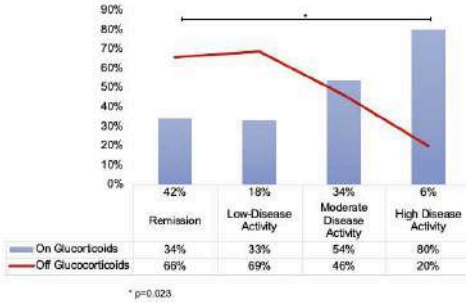


Figure 2. Percentage of patients on and off glucocorticoids according to Disease Activity at 12-months follow-up



REAL LIFE ITALIAN EXPERIENCE OF FILGOTINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA FROM GISEA REGISTR

PO:05:82

Fornaro M. [1], Caporali R.F. [2], Montecucco C. [3], Cauli A. [4], Conti F. [5], Chimenti M.S. [6], Gorla R. [7], Atzeni F. [8], Semeraro A. [9], Gremese E. [10], Sebastiani M. [11], Govoni M. [12], Cantatore F.P. [13], Santo L. [14], Frediani B. [15], Lapadula G. [16], Ferraccioli G. [17], Iannone F. [1]

[1]University of Bari, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Bari; [2]Università di Milano, dipartimento di reumatologia, ASST Gaetano pini-CTO, Milano; [3]IRCCS Policlinico S. Matteo, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica Università di Pavia; [4]Azienda Ospedaliero-Universitaria e Università di Cagliari, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Cagliari; [5]Sapienza Università di Roma, Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardi, Roma; [6]University of Rome Tor Vergata, Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, Roma; [7]ASST Spedali Civili, Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, Brescia; [8]University of Messina, Rheumatology Unit, Department of Experimental and Internal Medicine, Messina; [9]ASL Taranto; P.O. Valle d'Itria Martina Franca, Rheumatology, Martina Franca; [10]Università Cattolica del Sacro Cuore, Department of Aging, Orthopedic, and Rheumatological Sciences, Fondazione Policlin, Roma; [11]Azienda Policlinico of Modena, Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [12]University of Ferrara, Rheumatology Unit, S. Anna Hospital - Ferrara and Department of Medical Sciences, Ferrara; [13]University of Foggia, Rheumatology Clinic, Department of Medical and Surgical Sciences, Foggia; [14]ASL BT Andria, UOS Reumatologia DSS 4 Barletta; [15]University of Siena, Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena; [16]GISEA, Gruppo Italiano di Studio sulla early Arthritis, Bari; [17]GISEA, Gruppo Italiano di Studio sulla Early Arthritis, Roma

Objective. Among JAK inhibitors (JAKis), filgotinib is characterized by predominantly inhibition of JAK1. Its efficacy and safety have been highlighted by phase 2/3 studies, but no real-life data in rheumatoid arthritis (RA) are currently available. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety profile of filgotinib in real-life setting in RA patients included in Italian GISEA (Group for the Study of Early Arthritis) registry.

Methods. For this study, data from RA patients treated with filgotinib recorded in Italian GISEA registry were analysed. Disease activity scores and patients reported outcomes (PROs) were compared at baseline with the first visit of follow-up using paired t-tests. Difficult-to-treat (D2T) RA patients were identified using EULAR criteria. The retention rate was estimated by the Kaplan-Meier method, while a cox regression model was used to search for possible factors influencing drug survival.

Results. One hundred and seventy-nine patients (female 89.4%, age 57.8+/-12 years, FR/ACPA+ 64.3%, current/former smoker 31.8%) included in GISEA registry started filgotinib for active RA. Most patients were taking filgotinib as second (23.5%) or further (43%) b/tsDMARDs line of treatment. Filgotinib was used in monotherapy in 66.5% of patients, while 52% were not on treatment with glucocorticoids (GCs) at baseline. All demographic and clinical data are reported in table 1. A first follow-up visit was available for 122 patients [median (IQR): 4 (3-6) months]. As shown in table I, we observed a decrease of all disease activity scores and PROs. Filgotinib showed a survival rate of 91.3% at six-month and 76.2% at 12-month follow-up. The persistence on filgotinib was similar either in monotherapy or combination therapy (Figure 1a), and irrespective of GCs at baseline (Figure 1b). However, a better persistence was observed in RA patients on first line treatment with filgotinib (Figure 1c). Thirty-five patients stopped filgotinib during follow-up, 10 for lack of efficacy, 4 for loss of efficacy and 4 for adverse events. The cause of drug discontinuation was unknown for the remaining cases. No major cardiovascular events were reported. Univariate and multivariate analyses (adjusted for age, gender, glucocorticoid and cDMARD) highlighted that b/tsDMARD-naïve RA patients had a significantly lower hazard of discontinuing filgotinib (HR 0.33, 95%CI 0.13-0.83), whereas D2T-RA patients showed a higher hazard of stopping the drug (HR 2.18, 95%CI 1.06-4.47).

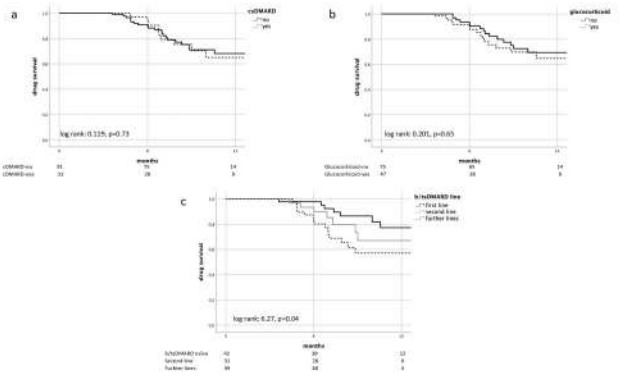
Conclusions. In Italian real-life setting, filgotinib confirms a good effectiveness and safety profile.

Table 1. Disease activity scores, patient reported outcomes and co-treatment administration during follow-up in rheumatoid arthritis patients treated with filgotinib

Variables		baseline (n. 179)	T1 (n. 122)
VAS pain	mean (SD)	63.1 (29.1)	35 (30.7)***
VAS PtGA	mean (SD)	60 (26.7)	35 (29)***
VAS PhGA	mean (SD)	44 (25.4)	20.9 (23)***
TJC28	median (IQR)	4 (2-8)	1 (0-5)***
SJC28	median (IQR)	3 (0-5)	0 (0-2)***
DAS28-ESR	mean (SD)	4.6 (1.3)	3.3 (1.4)**
CDAI	mean (SD)	19.1 (11.3)	9.6 (9.5)**
SDAI	mean (SD)	20.5 (12)	10.3 (10)**
HAQ-DI	mean (SD)	1.3 (0.7)	0.9 (0.7)**
glucocorticoid	n. (%)	86 (48)	47 (38.5)**
Glucocorticoid (PDN equivalent), mg/die °	mean (SD)	5.8 (3.7)	3.4 (2.6)*
csDMARD	n. (%)	60 (33.5)	31 (25.4)

Abbreviations: CDAI= Clinical Disease Activity Index, DAS28-ESR= disease activity score on 28 joints – erythrocyte sedimentation rate, HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire-Disability Index, PhGA= physician global assessment, PtGA= patient global assessment, SDAI= Simple Disease Activity Index, SJC= swollen joint count, TJC= tender joint count, VAS= visual analogue scale.
T1: median (IQR) time of follow-up visit 4 (3-6) months
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs baseline
° analysis in RA patients on glucocorticoid at baseline

Figure 1. Persistence on filgotinib in Rheumatoid arthritis patients



SIGNIFICANCE OF AUTOANTIBODIES IN BONE QUALITY ASSESSMENT BY TRABECULAR BONE SCORE: OBSERVATIONAL STUDY IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS FOLLOWED SINCE DISEASE ONSET

PO:05:83

Di Lernia M., D'Onofrio B., De Stefano L., Chiricolo C.S., Manna E., Bugatti S., Montecucco C., Bogliolo L.
Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Objective. Anti-citrullinated protein autoantibodies (ACPA) are associated with progressive systemic bone loss in rheumatoid arthritis (RA) through direct induction of osteoclastogenesis, despite suppression of inflammation and adoption of preventive therapies for osteoporosis (1). In RA, reduced bone mineral density (BMD) correlates with increased risk of fragility fractures, but fractures are also observed in many RA patients with BMD values outside of the osteoporotic range. This is due to alterations in bone quality, which have been associated with an increased risk of vertebral fractures in RA patients (2, 3). However, the role of autoantibodies on bone quality in these patients is unknown.
The present study investigates the correlation between ACPA and rheumatoid factor (RF) with Trabecular Bone Score (TBS), used as a qualitative index of bone microarchitecture in RA patients.
Methods. TBS and BMD were measured at the lumbar spine (LS) in 62 consecutive RA patients followed at our Early Arthritis Clinic and treated according to guidelines with a Treat-to-Target approach and preventive therapy for bone fragility where indicated. Femoral neck (FN) BMD was also measured. Autoantibody status was assessed prior to enrollment. Bone microarchitecture was considered severely degraded in case of TBS <1.23. Association of autoantibodies with TBS was analysed through regression analysis adjusted for demographic and clinical confounders.
Results. Fifty-three (85.5%) patients were female, 52.8% of whom were in menopause. Mean (SD) age was 52.5 (12.3) years. Mean (SD) disease duration at TBS measurement was 70 (22.9) months. Thirty-one (50%) patients were ACPA-positive, 30 (48.4%) were RF-positive and 25 (40.3%) were positive for both. Thirty-three (53.2%) patients had lumbar T-score <-1, and 10 (16.1%) <-2.5. Mean (SD) TBS was 1.34 (0.11), with values <1.23 in 10 cases (16.1%), although concordance with lumbar BMD was only moderate (r 0.47, 95% CI 0.25-0.64). Severely degraded bone microarchitecture was observed in the presence of ACPA (22.6% vs 9.7%), RF (26.7% vs 6.3%) or both (28% vs 8.10%), while it was rarely observed in autoantibody-negative patients (7.7% vs 22.2%). Collectively, double-positive RF and ACPA patients had lower mean LS T-score (-1.4 vs -0.5, p=0.02) and TBS (1.33 vs 1.36) compared to autoantibody-negative RA. In bivariate analyses adjusted for confounders (age, gender, body mass index, disease duration, glucocorticoids use and cumulative dose, bisphosphonates use), autoantibody positivity inversely correlated with TBS (adjusted r -0.22, p=0.05), and combined RF and ACPA positivity predicted severely degraded bone microarchitecture with an adjOR (95% CI) of 11.1 (2.00 to 22.3).
Conclusions. ACPA and RF positivity significantly associate with lower TBS in RA patients despite treat-to-target and anti-resorptive therapies, presumably increasing the risk of fragility fractures beyond estimations based on BMD alone.

REFERENCES

1. Bugatti, et al. (2021); Doi: 10.3389/fimmu.2021.701922; PMID: 34194443.
2. Buehring, et al. (2020); Doi: 10.1007/s00393-020-00764-9; PMID: 32162022.
3. Choi, et al. (2017); Doi: 10.1097/MD.0000000000008661; PMID: 29137106.

FIBROSING PROGRESSIVE INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. A MULTICENTRE ITALIAN STUDY

PO:05:84

Cassone G. [1], Venerito V. [2], Cazzato M. [3], Gentileschi S. [4], La Corte L. [5], Iuliano A. [6], Manfredi A. [1], Vacchi C. [1], Tommasini C. [1], Rai A. [1], Lavista M. [2], Andrisani D. [1], Laurino E. [3], Canofari C. [6], Atzeni F. [5], Sebastiani G.D. [6], Frediani B. [4], Mosca M. [3], Iannone F. [2], Sebastiani M. [1]

[1]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [2]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), Polyclinic Hospital, University of Bari; [3]Unit of Rheumatology, University Hospital of Pisa; [4]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [5]Rheumatology Unit, University of Messina; [6]Department of Rheumatology, San Camillo Hospital, Roma

Interstitial lung disease (ILD) is the most frequent extra-articular involvement in rheumatoid arthritis (RA) and significantly compromises quality of life and survival of RA patients. Recently, INBUILD study demonstrated the efficacy of nintedanib in the treatment of progressive fibrosing ILD different than idiopathic pulmonary fibrosis, including RA-related ILD (RA-ILD). Nevertheless, the prevalence of RA-ILD patients that may potentially benefit from nintedanib therapy remain unknown.

Aim of the study. Aim of the present multicentre Italian study was to investigate the prevalence of fibrosing progressive patterns in a cross-sectional cohort of non-selected consecutive RA-ILD patients.

Materials and methods. We enrolled all consecutive RA patients with a diagnosis of ILD confirmed by chest high resolution computed tomography (HRCT) and with a follow-up of at least 24 months.

Patients were defined as having a progressive fibrosing ILD in case of a relative decline in forced vital capacity ≤10% predicted and/or an increased extent of fibrotic changes on HRCT chest imaging in a 24 month-period. Respiratory symptoms were excluded to reduce possible bias due to the retrospective interpretation of cough and dyspnoea.

Results. One hundred and thirty-four RA-ILD patients were enrolled in the study (males/females 54/80, mean age 72±9.5 years, mean RA and ILD duration 13.1±9.5 e 4.6±4.1 years, respectively). Rheumatoid factor was detected in 87.6% of patients, while anticitrullinated peptides antibodies was recorded in 76.2% of cases.

According to radiologic features, ILD was classified as "probable" or "definite" usual interstitial pneumonia (UIP) in 50.7% of patients, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in 19.4% and other patterns in 29.8%. A fibrosing pattern was reported in 73.9% of cases (all patients with UIP pattern, 57.7% with NSIP and 40% with other patterns).

During the follow-up, a relative FVC decline <10% and/or a progression of radiologic fibrotic involvement was observed in 38.8% of patients.

Globally, a fibrosing progressive pattern was recorded in 35.8% of patients (48/134, 48.5% of patients with fibrosing patterns).

Conclusions. The results of our study demonstrate that more than a third of RA-ILD patients have a fibrosing progressive pattern of ILD and might benefit of antifibrotic treatment such as nintedanib. This study has some limitation that might underestimate the prevalence of progressive ILD. First of all, the partially retrospective design of the study and the need for serial HRCT and FVC may have excluded some patients, as well as patients with more severe ILD who died in the last 2 years. On the other hand, the exclusion of symptoms, such as a worsening of dyspnoea and cough, might underestimate the prevalence of progressive lung disease but increases the value of the results.

Prospective studies will be needed to understand the evolution of patients with fibrosing RA-ILD over longer periods of time.

MULTI-PARAMETRIC PREDICTION OF RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE ACROSS 5 YEARS OF DRUG FREE FOLLOWUP IN REAL LIFE: DEVELOPMENT OF A CLINICALLY-APPLICABLE STRATIFICATION APPROACH

PO:05:85

Bozzalla Cassione E., Luvaro T., Xoxi B., De Stefano L., Bugatti S., Montecucco C., Manzo A.
Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico di Pavia, Università di Pavia

Background. Rheumatoid arthritis (RA), as currently defined by the ACR/EULAR 2010 criteria, is supposed to encompass a spectrum of disease entities not excluding the possibility of regaining a sustained state of homeostasis. Lack of multi-parametric studies for long term predictors of flare limits the possibility of a personalized approach for a drug-free (DF) follow-up in routine clinical practice. Here we applied a comprehensive, real-life, analysis to investigate the predictors of RA flare across 60 months of DF follow-up.

Methods. RA patients from our Early Arthritis Clinic treated according to T2T with MTX and satisfying the following inclusion criteria entered a DF follow-up:

1) fulfillment of the RA 2010 ACR/EULAR criteria within 12 months from symptoms' onset;
2) MTX introduced within 12 months from symptoms' onset;
3) ≥24 months of continuative MTX;
4) DAS28 <2.6 for ≤6 months in the absence of glucocorticoids.

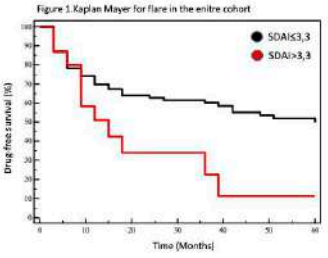
Patients were followed-up at three-months intervals up to 60 months through clinical and ultrasonographic (US) assessments. Radiographs were repeated annually. Treatment was reintroduced in the case of flare, defined according to the OMERACT definition and SJC ≥1. Predictors of time-to-flare were analyzed following an a-priori defined clinical practice-driven hierarchical stepwise approach:

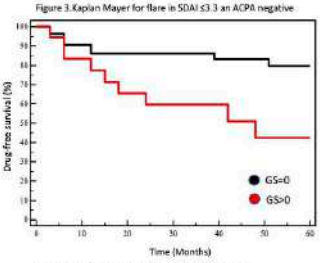
1) clinical,
2) serological and
3) imaging at the time of csDMARD withdrawal. A pick the winner strategy followed by best AIC and Harell's C was used to select a single predictor from each category. Hierarchical step-wise univariate analysis was applied following the predefined diagram.

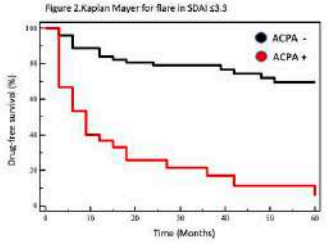
Results. One-hundred-sixteen patients were considered for the analysis (total person-months: 3231). Cohort characteristics are reported in Table 1. Flare was observed in 55 patients with a median (IQR) time until retreatment of 9 (3-18) months. Clinical characteristics at the time of diagnosis did not show predictive significance. First step stratification according to the degree of remission stringency demonstrated an increased risk of flare in patient not reaching SDAI remission (>3.3) (HR [95% CI] 2.18 [1.12-4.24], p=0.02). The second step stratification, limited to the SDAI remission subpopulation, was performed according to the serological characteristics and demonstrated an increased risk of flare for IgG ACPA+ patients (HR [95% CI] 6.63 [3.52-12.48], p<0.005). Third step stratification (according to imaging), limited to SDAI remission and IgG ACPA- subpopulation, demonstrated an increased risk of flare for presence of hands' joints with residual GS (>1) (HR [95% CI] 3.39 [1.46-7.88], p=0.005) (Figure 1-3).

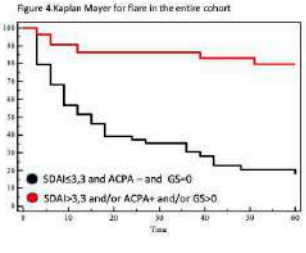
Conclusion. According to the current definition of RA, csDMARD suspension after intensive treatment strategies appears to be a feasible approach in a specific subset of patients. In particular, clinical remission according to the SDAI in ACPA negative patients without evidence of hands' subclinical synovial hypertrophy identifies a RA subpopulation at very-low risk of flare in absence of treatment (Figure 4).

Table 1. Cohort characteristics at the time of drug withdrawal	
Age at drug withdrawal, years, mean (SD)	60.5 (14.8)
Gender, female, n (%)	74 (66.1)
Disease duration at drug withdrawal, years, median (IQR)	3.9 (2.9-5.9)
Symptoms duration at EAC enrolment, months, median (IQR)	3.7 (2.4-6.2)
Time to 1st DAS28 remission, months, median (IQR)	4 (2-10)
Stable DAS28 remission at drug withdrawal, months, median (IQR)	19.5 (11.5-27.5)
DAS28 at drug withdrawal, mean (SD)	1.81 (0.54)
Hands-feet PD synovitis at drug withdrawal, index, median (IQR)	1 (0-2)
Hands-feet PD synovitis at drug withdrawal index, median (IQR) (in positive patients)	2 (1-4)
IgM RF/IgG ACPA positive at drug withdrawal, n (%)	46 (41.1)









DIFFICULT TO TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS (D2T-RA) IS ASSOCIATED WITH OBESITY, FIBROMYALGIA, AND EROSIONS AT DIAGNOSIS INDEPENDENT OF SERUM AUTOANTIBODY AND GENDER

PO:05:86

Barone E. [1], Luciano N. [2], Brunetta E. [2], D'Isanto A. [1], De Santis M. [1,2], Ceribelli A. [1,2], Caprioli M. [2], Guidelli G.M. [2], Renna D. [2], Isailovic N. [1], Selmi C.F. [1,2]

[1]Humanitas University, Pieve Emanuele (MI); [2]Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

Objective. Rheumatoid Arthritis (RA) management and outcomes has significantly improved over past decade, but there is still a significant proportion of patients who fail or cannot use multiple lines of treatments with conventional and biologic or targeted molecules. Most of these patients fulfill the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the D2T-RA and represent a real clinical challenge for all clinicians. The aim of this work was to identify baseline factors associated with D2T-RA in a real-world cohort.

Methods. We retrospectively collected demographic, clinical, and immunologic data on 458 patients with RA seen between January 2019 and January 2023. The comparison between D2T-RA and other patients was performed using T-, Mann-Whitney and Chi-Square tests while logistic regression models analyzed the impact of clinical features and comorbidities on outcome variable, adjusted for confounders.

Results. 71/458 (15.5%) patients fulfilled the 2021 EULAR classification criteria for D2T-RA. Factors included in the univariate and multivariate analysis for determinants of D2T status are illustrated in the Table. No significant differences were found between the two cohorts in median age (D2T 61.60+13.91 vs no-D2T 61.56+14.62, p=0.98), male prevalence (D2T 22.53% vs no-D2T 23.26, p=0.895) and positivity of Rheumatoid Factor (D2T 61.43% vs no-D2T 61.74%, p=0.961) and Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) (D2T 68.57% vs no-D2T 60.85%, p=0.223). Conversely, D2T RA had a longer median disease duration (DT 14.79±8.53 vs. no-D2T 9.99±8.95 years, p <0.0001) and a higher prevalence of poor prognostic factors (p <0.0001), including erosions at baseline (p <0.0001); furthermore, D2T RA was characterized by higher disease activity at the last follow up visit (CDAI D2T RA 15.71+10.45 vs CDAI no-D2T RA 7.53+8.76, p <0.0001) and more frequent concomitant fibromyalgia (p <0.0001, OR 3.21 95% CI 1.71-6.05). Other major comorbidities (hypertension, dyslipidemia, COPD, depression, autoimmune thyroiditis) showed a similar distribution in both cohorts, but we found that both obesity (p=0.021, OR 2.16 95% CI 1.13-4.14) and concomitant fibromyalgia (p <0.0001, OR 3.21 95% CI 1.71-6.05) demonstrated a significant correlation with the D2T RA status. The multivariate analysis confirmed the correlations between D2T-RA and disease duration (p <0.0001, OR 1.06 95% CI 1.03-1.09), baseline erosions (p=0.009, OR 2.73 95% CI 1.28-5.82), obesity (p=0.026, OR 2.22 95% CI 1.10-4.50) and fibromyalgia (p=0.001, OR 3.91 95% CI 1.76-8.70), independent of age and gender.

Conclusions. In this real-world population, poor prognostic factors for RA are more prevalent in D2T RA, but only baseline erosions show a statistically significant association with the multi-failure phenotype of the disease. Our data support the importance of fibromyalgia and obesity on the risk of developing a D2T RA.

Variable	Univariate analysis	P Value	Multivariate analysis	P value
Mean age	1.00 ± 0.01 (CI 0.98- 1.02)	0.980	1.00 ± 0.01 (CI 0.99- 1.03)	0.444
Male gender	0.96 ± 0.30 (CI 0.52- 1.76)	0.895	1.78 ± 0.62 (CI 0.90- 3.51)	0.096
Mean Disease duration	**1.05 ± 0.01 (CI 1.02- 1.08)**	**<0.0001**	**1.06 ± 0.02 (CI 1.02- 1.09)**	**0.001**
Rheumatoid Factor +	0.99 ± 0.26 (CI 0.58- 1.67)	0.961		
ACPA +	1.40 ± 0.40 (CI 0.81- 2.42)	0.223		
Erosions at diagnosis	**2.6 ± 0.99 (CI 1.23- 5.47)**	**0.012**	**2.73 ± 1.05 (CI 1.28- 5.82)**	**0.009**
Erosive disease	**2.96 ± 0.80 (CI 1.76- 5.00)**	**<0.0001**		
CDAI at last follow up	**1.08 ± 0.02 (CI 1.05- 1.11)**	**<0.0001**		
CRP>1 mg/dL at diagnosis	0.5 ± 0.22 (CI 0.21- 1.20)	0.113		
CRP > 1 mg/dL at last follow up	1.10 ± 0.52 (CI 0.44- 2.80)	0.833		
Surgery for RA	**3.37 ± 1.30 (CI 1.58- 7.16)**	**0.002**		
Presence of poor prognostic factors	**3.05 ± 0.90 (CI 1.70- 5.44)**	**<0.0001**		
Former or current Smokers	0.65 ± 0.24 (CI 0.31- 1.33)	0.237		
Ongoing therapies				
OGC	1.28 ± 0.37 (CI 0.72- 2.25)	0.400		
Hydroxychloroquine	0.69 ± 0.26 (CI 0.34- 1.41)	0.304		
Methotrexate	0.65 ± 0.19 (CI 0.37- 1.14)	0.134		
tsDMARD	**3.10 ± 0.82 (CI 1.85- 5.21)**	**<0.0001**		
bDMARD	1.20 ± 0.32 (CI 0.72- 2.01)	0.479		
Comorbidities/Extra-articular manifestations				
Hypertension	1.24 ± 0.33 (CI 0.74- 2.09)	0.411		
Dyslipidemia	1.29 ± 0.35 (CI 0.76- 2.19)	0.342		
Major Cardiovascular Events	1.95 ± 0.76 (CI 0.91- 4.19)	0.087		
Obesity	**2.16 ± 0.72 (CI 1.13- 4.14)**	**0.021**	**2.32 ± 0.85 (CI 1.14- 4.72)**	**0.020**
Diabetes	1.56 ± 0.62 (CI 0.71- 3.41)	0.269		
Diverticular Disease	1.91 ± 0.87 (CI 0.78- 4.67)	0.158		
Sjogren Disease	2.25 ± 1.36 (CI 0.69- 7.40)	0.181		
Thyroid disease	0.93 ± 0.28 (CI 0.51- 1.68)	0.805		
Thrombotic Events	1.61 ± 0.78 (CI 0.63- 4.14)	0.324		
Malignancies	1 ± 0.27 (CI 0.58- 1.70)	0.978		
Asthma/COPD	1.01 ± 0.38 (CI 0.49- 2.10)	0.977		
Anxious or Depressive Syndrome	1.46 ± 0.58 (CI 0.67- 3.19)	0.342		
Osteoporosis	0.79 ± 0.25 (CI 0.42- 1.48	0.456		
Fibromyalgia	**3.21 ± 1.03 (CI 1.71- 6.05)**	**<0.0001**	**3.79 ± 1.55 (CI 1.69- 8.47)**	**0.001**
ILD	1 ± 0.35 (CI 0.50- 1.97)	0.992		
Rheumatoid Nodules	2.37 ± 1.30 (CI 0.81- 6.94)	0.116		

EFFICACIA E SICUREZZA DI FILGOTINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO MULTICENTRICO DI REAL-LIFE

PO:05:87

Camarda F. [1], La Barbera L. [1], Rizzo C. [1], Atzeni F. [2], Miceli G. [2], Molica Colella A. [3], Franchina V. [4], Giardina A. [5], Corrao S. [5], Provenzano G. [6], Bursi R. [6], Foti R. [7], Dal Bosco Y. [7], Debilio C. [8], Luppino F. [8], Colaci M. [9], Aprile M.L. [9], Bentivegna M. [10], Cassarà E. [10], Lo Gullo A. [11], De Andres M.I. [11], Guggino G. [1]

[1]Rheumatology Unit Department of PROMISE, University of Palermo; [2]Rheumatology Unit Department of Experimental and Internal Medicine University of Messina; [3]Rheumatology Unit Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [4]Medical Oncology Unit Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [5]Internal Medicine Department iGR National Relevance Hospital Trust ARNAS Civico di Cristina e Benfratelli, Palermo; [6]Rheumatology Unit Villa Sofia Cervello Hospital, Palermo; [7]Rheumatology Unit Vittorio Emanuele University Hospital of Catania, Catania; [8]Rheumatology Unit Department of Medicina Sant Antonio Abate Hospital, Trapani; [9]Unit of Internal Medicine and Hypertension Centre Department of Clinical and Experimental Med University of Catania; [10]Integrated Reference Centre of Rheumatology ASP 7 Scicli Hospital, Ragusa; [11]Unit of Rheumatology Department of Medicine ARNAS Garibaldi Hospital, Catania

Scopo del lavoro. Il filgotinib, un inibitore preferenziale della Janus chinasi (JAK) 1, è attualmente utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) da moderata a severa. In questo lavoro, abbiamo studiato l'efficacia e la sicurezza di filgotinib in una coorte multicentrica di pazienti affetti da AR.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 126 pazienti con AR trattati con filgotinib provenienti da 10 centri (Tabella 1). I pazienti sono stati valutati al basale e dopo 12 e 24 settimane. Ad ogni time point è stata valutata l'attività di malattia attraverso indici clinimetrici compositi (SDAI, CDAI e DAS28-PCR), sono stati raccolti i parametri di laboratorio ed è stato registrato l'uso concomitante di methotrexate (MTX) e glucocorticoidi (GC). Sono stati registrati tutti gli eventi avversi e le eventuali infezioni/riattivazioni da Herpes Zoster (HZ).

Risultati. I pazienti sono stati suddivisi sulla base dei precedenti trattamenti in bDMARD-naïve (G0) e bDMARD-insufficient responders (IR) (G1). Venti pazienti (15,8%) appartenevano al gruppo G0, mentre 106 pazienti (84%) al gruppo G1. Nel gruppo G0, 9 pazienti (45%) erano in monoterapia (G2) e 11 pazienti (55%) assumevano in concomitanza MTX (G3).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della coorte di pazienti.

		bDMARD-naïve			bDMARD-IR		
	Total n 126	**Total** n 20/126 (15.8%)	**Without MTX** n 9/20 (45%); n 9/126 (7.1%)	**With MTX** n 11/20 (55%); n 11/126 (8.7%)	**Total** n 106 (4.1%)	**Without MTX** n 53/106 (50%); n 53/126 (42%)	**With MTX** n 53/106 (0%); n 53/126 (42%)
Demographics							
F:M	110:16	13:7	5:4	8:3	97:9	48:5	49:4
Age mean (years range)	56.5 (21-80)	58 (27-76)	59 (52-63)	57.7 (27-76)	56.2 (21-80)	56.7 (21-80)	55.7 (31-75)
Disease duration mean (years range)	29 (1-36)	6.3 (1-19)	6.2 (1-10)	6.3 (2-19)	14.4 (1-36)	15.6 (1-36)	13.3 (1-27)
Smoker n (%)	22 (17.4%)	1 (5%)	1 (11%)	0 (0%)	21 (19.8%)	11 (20.7%)	10 (18.8%)
Ex smoker n (%)	17 (13.4%)	5 (25%)	2 (22%)	3 (27.2%)	12 (11.3%)	4 (7.5%)	8 (15%)
BMI (range)	25.4 (17.3-46.3)	24.6 (18-35.4)	24.7 (20.2-35.4)	24.6 (18-30)	25.1 (17-46)	25.1 (18.5-31)	26 (17-46)
Disease features							
ACPA+ n (%)	76 (60.3%)	12 (60%)	4 (44.4%)	8 (72%)	64 (60.3%)	33 (62.2%)	31 (58.4%)
RF+ n (%)	91 (72.2%)	10 (50%)	4 (44.4%)	6 (54.5%)	81 (76.4%)	41 (77.3%)	40 (75.4%)
Erosion n (%)	66 (52.3%)	4 (20%)	1 (11.1%)	3 (27.2%)	62 (58.5%)	33 (62.2%)	29 (54.7%)
Extra-articular manifestation n (%)	22 (17.4%)	3 (15%)	3 (33.3%)	0 (0%)	19 (17.9%)	11 (20.7%)	8 (15%)
Comorbidities							
Cardiomyopathy n (%)	1 (0.7%)	1 (5%)	1 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypercholesterolaemia n (%)	26 (20.6%)	3 (15%)	2 (22.2%)	1 (9%)	23 (21.6%)	14 (26.4%)	9 (16.9%)
Hypertension n (%)	37 (29.3%)	4 (20%)	1 (11.1%)	3 (27.2%)	33 (31.1%)	17 (32%)	16 (30.1%)
Diabetes n (%)	12 (9.5%)	2 (10%)	1 (11.1%)	1 (9%)	10 (9.4%)	2 (3.7%)	8 (15%)
Cancer n (%)	5 (3.9%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (9%)	4 (3.7%)	3 (5.6%)	1 (1.8%)
Previous HZ n (%)	3 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.8%)	2 (3.7%)	1 (1.8%)

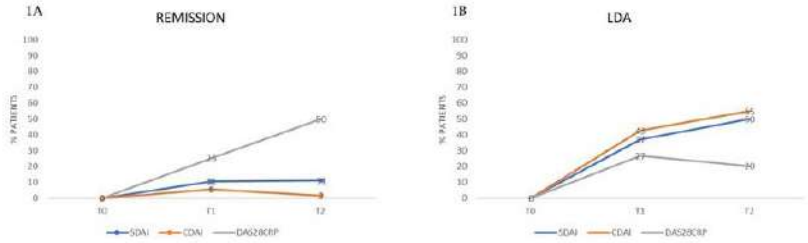


Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione (1A) e LDA (2B) in base a SDAI, CDAI and DAS28-PCR a 12 e 24 settimane di trattamento.

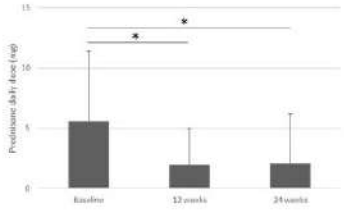


Figura 2. Dose media di GC (mg/die di prednisone) dei pazienti al basalee a 12 e a 24 settimane di trattamento.

*p<0.05

Nel gruppo G1 invece 53 pazienti (50%) erano in monoterapia (G4) e 53 pazienti (50%) assumevano MTX (G5).

In tutta la coorte di pazienti abbiamo osservato una riduzione significativa dei parametri clinimetrici esaminati a 12 settimane; nell'estensione a 24 settimane la riduzione significativa è stata mantenuta per i valori di PGA, EGA, VAS dolore, VAS fatigue, DAS28-PCR e PCR. In particolare, filgotinib in monoterapia ha mostrato risultati migliori nei pazienti bDMARD-naïve, con differenze significative per i patient reported outcomes (PROs). La terapia combinata con MTX ha portato a un miglioramento dei parametri di attività di malattia senza differenze significative tra G3 e G5. Complessivamente, a 12 settimane, la LDA e la remissione sono state raggiunte in una percentuale del 37,2% e del 10,7% per SDAI, del 42,6% e del 5,7% per CDAI, del 26,8% e del 25,2% per DAS28-PCR, rispettivamente (Figura 1). Inoltre, nell'intera coorte è stata osservata una riduzione significativa della dose di GC a 3 mesi, e nel gruppo G0 la riduzione della dose giornaliera di GC è stata maggiore e statisticamente significativa rispetto al G1 (Figura 2). Riguardo gli eventi avversi, ne abbiamo registrati due, motivo di interruzione del trattamento: un evento cardiovascolare maggiore (MACE) in un paziente e l'aumento di AST e ALT in un altro. Non abbiamo registrato alcun caso di infezione o riattivazione di HZ; dei 126 pazienti, 51 erano stati vaccinati con il nuovo vaccino antigenico per HZ.

Conclusioni. I nostri dati di real-life confermano l'efficacia e la sicurezza di filgotinib nella gestione dei pazienti affetti da AR, soprattutto nei pazienti bDMARD-naïve, mostrando rapidità d'azione e un parallelo miglioramento dell'attività di malattia.

ASSOCIAZIONE TRA PARAMETRI CLINICO-LABORATORISTICI E SINOVITE DI ALTO GRADO SECONDO KRENN IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE ARTICOLARI SOTTOPOSTI A BIOPSIA SINOVIALE: ANALISI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

PO:05:89

Tamussin M. [1], Garaffoni C. [1], Calciolari I. [1], Lanza G. [2], Bortoluzzi A. [1], Govoni M. [1], Scirè C.A. [3], Silvagni E. [1]
[1]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero- Universitaria S. Anna, Cona, Ferrara; [2]Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara; [3]Unità di Reumatologia, Università di Milano Bicocca, Milano

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è analizzare l'associazione tra parametri clinico-laboratoristici e sinovite di alto grado secondo Krenn (KSS), una scala semiquantitativa istopatologica che definisce il grado di infiammazione del campione di tessuto sinoviale, in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (PsA) sottoposti a biopsia sinoviale eco-guidata.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti con età ≥18 anni e diagnosi di AR (criteri ACR/EULAR 2010) o PsA (criteri CASPAR) in fase attiva, eleggibili ad avvio o modifica della terapia con DMARDs. Ciascun paziente è stato sottoposto a biopsia sinoviale eco-guidata (ginocchio o polso) alla visita basale. I campioni raccolti sono stati esaminati da un patologo esperto con valutazione del grado di sinovite secondo lo score di Krenn (alto grado infiammatorio se KSS ≥5). Le caratteristiche demografiche, cliniche di laboratorio ed ecografiche sono state raccolte alla visita basale e durante le visite di controllo a 3 e 6 mesi. I dati sono stati analizzati tramite analisi di regressione logistica univariata e multivariata.
Risultati. La biopsia sinoviale è stata eseguita in 50 pazienti, 31 con AR (77% di sesso femminile, età media 58±12 anni) e 19 con PsA (32% di sesso femminile, età media 59 anni±9 anni); l'88% (44/50) aveva fallito almeno un csDMARDs, il 38% (19/50) aveva fallito almeno un b/tsDMARDs e il 10% (5/50) era DMARDs naïve. È stato possibile determinare il KSS per 47 pazienti (29 con AR e 18 con PsA) con valori mediani pari a 5 (IQR 4, 6) e KSS ≥5 nel 60% (28/47). Valori di KSS compatibili con sinovite di alto grado erano più frequenti nei pazienti con AR (21/29 pazienti con AR, 21/28 pazienti con KSS ≥5), rispetto ai pazienti con PsA (7/18 pazienti con PsA, 7/28 pazienti con KSS ≥5). L'analisi univariata ha evidenziato che valori di PCR ≥0.5 mg/dl (OR 4.12, 95%CI 1.22-15.16), valori di VES ≥30 mm (OR 6.30, 95%CI 1.74-27.28), DAS28VES (OR 2.18, 95%CI 1.11-5.08), un grado di versamento ≥2 (OR, 7.27 95%CI 1.86-37.14) e un Power Doppler ≥1 (OR 4.42, 95%CI 1.27-17.41) all'ecografia dell'articolazione sede di biopsia erano positivamente associati con KSS ≥5. Al contrario, l'artrite psoriasica (OR 0.24, 95%CI 0.07-0.82) e la fibromialgia (OR 0.17, 95%CI 0.02-0.84) si associavano ad un minor rischio di sinovite di alto grado (Figura 1). Valori di PCR ≥0.5 mg/dl (OR 7.30, 95%CI 1.73-41.02) e un grado di versamento ≥2 (OR 4.51, 95%CI 1.14-20.58) hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con KSS ≥5 anche all'analisi multivariata (Figura 2).
Conclusioni. Elevati livelli di PCR al basale e un grado moderato di versamento articolare nell'articolazione sede di biopsia si associano alla sinovite di alto grado secondo Krenn in un gruppo di pazienti con artropatie infiammatorie croniche.

Figura 1 - Regressione logistica univariata per l'associazione fra KSS e parametri clinico-laboratoristici

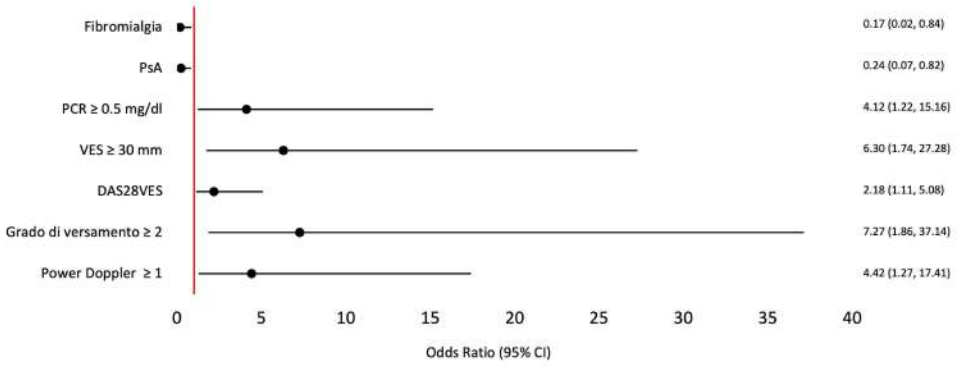
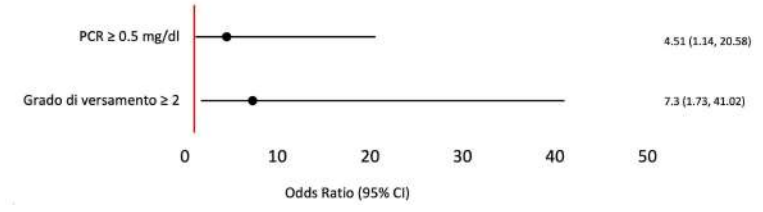


Figura 2 - Regressione logistica multivariata per l'associazione fra KSS e parametri clinico-laboratoristici



DISCORDANZA MEDICO-PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ GLOBALE DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN UNA CASISTICA REAL-LIFE: ANALISI DEI TASSI E DEI FATTORI CHE CONCORRONO ALLA DISCORDANZA PER SOTTOCLASSI DI ETÀ

PO:05:90

Suardi I. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Cavalli S. [1,2], Posio C. [1,2], Giudice L. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Carrea G. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo. Nei pazienti con artrite reumatoide (AR), la differenza nella valutazione di attività globale di malattia del paziente (PGA) e del medico (PhGA) concorre spesso alla mancata remissione e l'individuazione dei fattori di discordanza è determinante nel guidare l'iter terapeutico. Obiettivo di questo studio consiste nel valutare il tasso di discordanza positiva (PGA-PhGA>2) in una casistica real-life e individuare i drivers di discordanza in diverse sottoclassi di età.

Materiali e metodi. I dati sono stati raccolti all'interno di uno studio osservazionale, cross-sectional comprendente pazienti con diagnosi di AR, in terapia con bDMARDs o tsDMARDs. Sono stati analizzati dati sociodemografici, comorbilità e Charlson Comorbidity Index (CCI), caratteristiche cliniche e sierologiche di malattia, terapia, PGA e PhGA, SDAI e HAQ. L'analisi è stata condotta dividendo la popolazione in tre sottogruppi basati sull'età: 18-39, 40-64, ≥65 anni. Le variabili categoriche sono state espresse come percentuali, mentre quelle continue come mediana. Le variabili categoriche sono state analizzate tramite test del chi-quadro, mentre l'associazione tra variabili continue/ordinali è stata esplorata tramite t-test o di Mann-Whitney; sono state condotte analisi di regressione logistica univariata.

Risultati. Su una coorte totale di 610 pazienti (Tabella 1), il tasso di discordanza positiva è risultato del 61.6%. Nei tre sottogruppi 18-39, 40-64, ≥65 anni, sono stati evidenziati tassi di discordanza positiva rispettivamente del 49.1%, 64.7% e 59.4% con differenza ai limiti della significatività statistica (p=0.06). L'analisi ha evidenziato in tutti i sottogruppi un'associazione tra discordanza e livelli di dolore (p=0.00 nei tre gruppi, odds rispettivamente 1.76, 1.93, 2.1) e fatigue riportati tramite NRS (p=0.00 nei tre gruppi, odds rispettivamente 1.47, 1.48, 1.05), oltre che ad un aumentato uso di FANS e steroidi (p=0.00, p=0.06, p=0.07 e p=0.00, p=0.00, p=0.02, rispettivamente). Nei tre sottogruppi i pazienti discordanti sono risultati in numero maggiore difficult to treat (p=0.00, p=0.02, p=0.01), mentre il raggiungimento della remissione secondo lo SDAI emerge come fattore protettivo rispetto alla discordanza (p=0.00-odds 0.46, p=0.00-odds 0.09, p=0.00, odds 0.05, rispettivamente). Nel sottogruppo 40-64 anni la discordanza si associa alla presenza di fibromialgia (p=0.00, odds 3.73) e cardiopatia (p=0.02, odds 4.43). L'analisi dei pazienti discordanti con età ≥65 anni ha mostrato una maggior presenza di comorbilità, quali l'artrosi (p=0.01, odds 2.45), una pregressa infezione da HZV (p=0.00, odds 9.87), l'osteoporosi fratturosa (p=0.01, odds 4.65), come anche un aumentato CCI (p=0.07, odds 1.2).

Conclusioni. In questa casistica real life emerge un tasso di discordanza positiva maggiore rispetto a quello evidenziato da trial clinici in letteratura. Il dolore e la presenza di una malattia D2T risultano drivers di discordanza in tutti i sottogruppi di età. La diversa valutazione di malattia tra medico-paziente risulta spiegata anche dalla fibromialgia nel gruppo di età intermedia e dalla presenza di comorbilità nei pazienti con età ≥65 anni.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e terapie farmacologiche dei 610 pazienti affetti da AR reclutati in questo studio e suddivisi per fasce di età

	Coorte totale (n=610)	18-39 anni (n=55)	40-64 anni (n=363)	=65 anni (n=192)
F (n, %)	507 (83%)	46 (84%)	297 (82%)	164 (85%)
Età alla diagnosi (mediana, IQR)	41 (32-51)	24 (22-29)	39 (32-46)	52 (43.5-59)
Durata di malattia (anni, mediana, IQR)	15 (9-23)	7 (5-11)	14 (9-22)	19 (12-29)
BMI (mediana, IQR)	23 (21-26)	23 (20-24)	23 (21-26)	23 (21-27)
Fumatori (n, %)	125 (20%)	10 (18%)	77 (22%)	38 (20%)
Charlson Comorbidity Index (mediana, IQR)	2 (1-3)	0	1 (1-2)	3 (3-4)
Artrosi (n, %)	296 (49%)	3 (5%)	147 (41%)	145 (76.7%)
Depressione (n, %)	28 (5%)	1 (2%)	18 (5%)	9 (5%)
Fibromialgia (n, %)	55 (9%)	2 (4%)	36 (10%)	17 (9%)
Osteoporosi fratturosa (n, %)	35 (6%)	0 (0%)	14 (4%)	21 (11%)
Positività FR/ACPA (n, %)	387 (67%)	34 (62%)	228 (66%)	124 (70%)
Erosioni (n, %)	187 (31%)	8 (15%)	112 (31%)	67 (36%)
Remissione SDAI (n, %)	293 (48%)	36 (65%)	166 (46%)	91 (48%)
Remissione Boolean 2.0 (n, %)	266 (44%)	32 (58%)	149 (41%)	84 (45%)
HAQ (mediana, IQR)	0.25 (0-0.75)	0 (0-0.25)	0.125 (0-0.5)	0.5 (0.06-1.1)
FANS (n, %)	171 (28%)	10 (19%)	113 (31%)	48 (25%)
Glucocorticoidi (n, %)	214 (35%)	12 (22%)	136 (38%)	66 (35%)
Difficult to treat D2T (n, %)	104 (17%)	1 (2%)	61 (17%)	40 (21%)

EVALUATION OF CIRCULATING LEVELS OF HELPER T AND INNATE LYMPHOID CELLS SUBSETS IN A COHORT OF BDMARDS-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ABATACEPT

PO:05:91

Semeraro P., Piantoni S., Angeli F., Caproli A., Franceschini F., Airò P.
Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili of Brescia and University of Brescia

Background and objectives. Helper T cells (Th) are key players in rheumatoid arthritis (RA). Th17 and Th17.1 have a prominent function in the early phase of inflammation, while Th1 characterize a well-established disease (Kotake S, 2017). Th22, characterized by synthesis of IL-22 (and IL-13 and TNF-α) but not IL-17A or IFN-γ, are still. In RA animal model, IL-22 hampered Th1 plasticity, favoring Th17 maintenance and survival (Justa S, 2014). Th9 are involved in RA synovitis, IL-9 being an enhancer of Th17 cells differentiation in the synovium (Chowdhury, 2018). Innate lymphoid cells (ILC) were recently described as critical in the perpetuation of immune responses during the autoimmune processes, being resident in the tissues and activating without the presence of antigen-specific cell receptors. The three major groups in the ILC family (1, 2, 3) mirror the canonical T helper subsets Th1, Th2, and Th17 (Wu X, 2020). Considering the crucial role played by the CD28 co-stimulation in the process of Th priming and its effect on inflammatory environment, we hypothesized that its blocker abatacept (ABA) might modulate the circulating levels of Th and ILC cells and their involvement in B-cell maturation and antigen-driven differentiation.

Methods. Sixteen bDMARDs-naïve RA patients [female/male =10/6; median (IQR) age =64 (54.3-67.6) years; disease duration =51 (30-108) months; 13/16 (81.3%) seropositive; C Reactive Protein (CRP) =6 (2.4-11.5) mg/L (normal value <5 mg/L), CRP-28-joint Disease Activity Score (CRP-DAS28) =4 (3.3-4.4)] were enrolled before starting ABA. Peripheral blood mononuclear cells, obtained from the patients before the start of ABA therapy (T0) and after 12 months (T12), were extracellular stained and evaluated by flow cytometry (FACSCantoII, Beckton Dickinson). EULAR criteria were used to evaluate the

Table 1.
Cell subsets, defined as:
Th9:CD3+CD4+CCR6+CCR4- (%CD3+CD4+); Th22:CD3+CD4+CCR6+CCR4+CXCR3-CCR10+ (%CD3+CD4+CCR6+CCR4+); Th17:CD3+CD4+CCR4+CXCR3-CCR6+CCR10- (%CD3+CD4+CCR4+CXCR3-); Th17.1:CD3+CD4+CCR4-CXCR3+CCR6+CCR10- (%CD3+CD4+CCR4-CXCR3+); Th1:CD3+CD4+CCR4-CXCR3+CCR6-CCR10- (%CD3+CD4+CCR4-CXCR3+); Th2:CD3+CD4+CCR4+CXCR3-CCR6-CCR10- (%CD3+CD4+CCR4+CXCR3-); ILC1: LIN-CD45+CD127+CRTH2-CD161+/-CD117-NKP46- (%LIN-CD45+CD127+CRTH2-CD161+/-); ILC2: LIN-CD45+CD127+CRTH2+CD161+ (%LIN-CD45+CD127+); ILC3: LIN-CD45+CD127+CRTH2-CD161+/-CD117+NKP46+ (%LIN-CD45+CD127+CRTH2-CD161+/-).
LIN=lineage markers.

A Correlation between CRP-DAS28 and cell subsets percentage at baseline in the total cohort. In bold statistically significant comparisons.

Cell Subsets	CRP-DAS28	
	r	p
Th9	0.57	**0.020**
Th22	-0.07	>0.999
Th17	0.52	**0.040**
Th17.1	0.51	**0.041**
Th1	-0.57	**0.022**
Th2	-0.66	**0.005**
ILC1	0.01	0.96
ILC2	0.08	0.90
ILC3	-0.05	0.82

B Comparison between cell subsets percentage at T0 (n=16) and T12 (n=13) in the total cohort. In bold statistically significant comparisons.

Cell Subsets	T0	T12	T0 vs T12, p
Th9	8.77 (6.32-14.2)	9.35 (7.89-11.1)	0.301
Th22	20.1 (17.93-23.53)	16 (14.1-19.4)	**0.016**
Th17	27.65 (30.23-43.43)	35.3 (32.5-42.4)	0.946
Th17.1	22.9 (16.8-36.95)	27.2 (17.9-35.4)	0.466
Th1	58.6 (47.88-75.58)	62.2 (39-70.5)	0.305
Th2	36.35 (28.48-46.03)	38.1 (34.1-49.1)	0.376
ILC1	60.6 (50.05-69.58)	57.4 (50.5-79.5)	1.000
ILC2	11.55 (7.39-18.35)	1.99 (0.82-25.75)	1.000
ILC3	0	0	n.d.

treatment response [good and moderate responders (R), n=11 and non-responders (NR), n=5].

Results. Baseline CRP-DAS28 was differently correlated with various T helper cell subsets, but not with ILC (Table IA). In the whole cohort, Th and ILC subpopulation levels did not significantly change between T0 and T12, except for Th22 levels (expressed as % of CD3+CD4+CCR6+CCR4+) which decreased [20.1 (17.93-23.53) vs 16 (14.1-19.4); p:0.016] (Table IB), mainly in the R group [19 (17.75-20.5) vs 15.85 (13-17.45); p:0.004]. The same level of circulating subsets was found when comparing NR vs R patients at T0 and T12.

Conclusions. All the circulating Th cells expressing CCR6, which is the main chemokine receptor of Th17 and Th17-related cells, were positively correlated with the disease activity at baseline, except for Th22, a distinct Th lineage that can display plasticity towards Th1 and Th2 lineages under special circumstances, showing regulatory properties and participating to the early RA pathogenesis. The decrease of Th22 after CD28 blockade may suggest the potential role of ABA in targeting one of the earliest phases of the disease pathophysiology.

INTEGRATED SAFETY ANALYSIS OF FILGOTINIB IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH A MAXIMUM EXPOSURE OF 8.3 YEARS

PO:05:92

Winthrop K. [1], Aletaha D. [2], Caporali R.F. [3,4], Tanaka Y. [5], Takeuchi T. [6], Van Hoek P. [7], Stiers P.J. [8], Rajendran V. [9], Van Beneden K. [10], Gottenberg J.E. [11], Burmester G.R. [12]

[1]School of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, USA; [2]Department of Medicine III (Division of Rheumatology), Medical University of Vienna, Austria; [3]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [4]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST Gaetano Pini-CTO, Milan; [5]Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; [6]Department of Internal Medicine, Keio University, Tokyo, Japan; [7]Clinical Development, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [8]Biostatistics, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [9]Clinical Research, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [10]Medical Affairs, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [11]Rheumatology Department, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; [12]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany

Objective. Filgotinib (FIL) is an oral Janus kinase 1 preferential inhibitor, approved for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). In previous analyses, comparable incidence of selected adverse events (AEs) occurred in FIL 200 mg (FIL200) and 100 mg (FIL100) dose groups, except for herpes zoster (1). Objective of the analysis was to provide an update on FIL selected AEs up to a median (max) exposure of 3.8 (8.3) years.

Materials and methods. Integrated FIL RA data from 7 clinical trials are reported: phase 2 (NCT01888874, NCT01894516), phase 3 (NCT02889796, NCT02873936, NCT02886728), and the long-term extension studies DARWIN 3 phase 2 (NCT02065700) and FINCH 4 phase 3 (NCT03025308). Exposure-adjusted incidence rates (EAIRs)/100 patient-years of exposure (PYE), censored at time of first event, were determined for major adverse cardiovascular event (MACE), venous thromboembolism (VTE), arterial systemic thromboembolism, non-melanoma skin cancer (NMSC), malignancies excluding NMSC, herpes zoster, serious infections and deaths. Data were as of May 2, 2022 (DARWIN 3) and May 6, 2022 (FINCH 4). MACE and VTE only include positively adjudicated events with a data cutoff of April 3, 2022.

Results. The as-treated population included 3691 patients with 12,541 PYE. Median (max) exposure was 3.8 (8.3) in the pooled FIL group; 3.8 (8.3) years for FIL200 and 3.3 (7.8) years for FIL100. Baseline demographics and disease characteristics were balanced between groups (2). Small numerical differences were observed between FIL doses for EAIRs of selected AEs. Numerically higher incidences of NMSC, herpes zoster and all-cause mortality were reported with FIL200 vs FIL100; incidences of MACE and serious infections were numerically lower with FIL200 vs FIL100, with overlapping confidence intervals (Table). Over 240 weeks, the risks of MACE and VTE were comparable for FIL100 vs FIL200; low event numbers make interpretation difficult. The risk of herpes zoster was higher with FIL200 vs FIL100, and generally similar for serious infection or all-cause mortality (Figure).

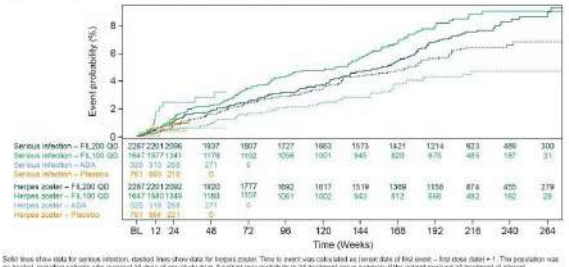
Conclusions. Over a maximum of 8.3 years, FIL200 and FIL100 continued to show small numerical differences in EAIRs of selected AEs between dose groups in the overall RA population. Slightly higher incidence rates for NMSC, herpes zoster and all-cause mortality were reported in the FIL200 than FIL100 group, with a higher incidence of MACE and serious infections with the lower dose; confidence intervals overlapped between the dose groups.

Table. Frequencies and EAIRs of selected AEs in parent and ongoing long-term extension RA clinical trials

	FIL100 (PYE= 4532.4) (n=1647)	FIL200 (PYE= 8008.6) (n=2267)
	n (%), EAIR per 100 PYE (95% CI)	
MACE*	22 (1.3), 0.49 (0.3, 0.7)	27 (1.2), 0.34 (0.2, 0.5)
VTE*	9 (0.5), 0.20 (0.1, 0.4)	15 (0.7), 0.19 (0.1, 0.3)
ASTE	1 (<0.1), 0.02 (0.0, 0.1)	1 (<0.1), 0.01 (0.0, 0.1)
NMSC	9 (0.5), 0.20 (0.1, 0.4)	27 (1.2), 0.34 (0.2, 0.5)
Malignancies (excluding NMSC)	30 (1.8), 0.66 (0.4, 0.9)	57 (2.5), 0.71 (0.5, 0.9)
Herpes zoster	49 (3.0), 1.10 (0.8, 1.5)	114 (5.0), 1.48 (1.2, 1.8)
Serious infections	97 (5.9), 2.18 (1.8, 2.2)	149 (6.6), 1.88 (1.6, 2.2)
All-cause mortality	26 (1.6), 0.57 (0.4, 0.8)	57 (2.5), 0.71 (0.5, 0.9)

*Positively adjudicated MACE/VTE.
AE, adverse event; ASTE, arterial systemic thromboembolism; CI, confidence interval; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; FIL100/200, filgotinib 100/200 mg; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PYE, patient-years of exposure; RA, rheumatoid arthritis; VTE, venous thromboembolism.

Figure. Event probability of serious infection and herpes zoster



REFERENCES

1. Winthrop KL, et al. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (S9): abstract 0273.
2. Winthrop KL, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 184-92.

A MACHINE LEARNING APPROACH FOR PREDICTING SUCCESSFUL TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS: IMPLEMENTATION OF A CANDIDATE ALGORITHM. A POST-HOC ANALYSIS OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

PO:05:93

Sabella D. [1], Venerito V. [1], Rozza D. [2], Carrara G. [2], Montecucco C. [3], Bugatti S. [3], Caporali R.F. [4], Iannone F. [1], Sciré C.A. [2]
[1]Rheumatology Unit, University of Bari Aldo Moro, Bari; [2]Centro Studi SIR - Italian Society of Rheumatology, Milano; [3]Department of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Division of Clinical Rheumatology, ASST Gaetano Pini - CTO Institute, Milan

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by joint inflammation and synovitis, which can lead to irreversible disability if not effectively managed. Logistic regression (LR) has been commonly used for predicting remission in RA but may not capture the complex relationships in the disease. Machine learning (ML) techniques offer a promising approach to predict treatment outcomes in RA by handling complex relationships and non-linear patterns. The Methotrexate in Italian patients with Rheumatoid Arthritis (MITRA) study aimed to evaluate therapeutic approaches based on EULAR recommendations. In this post-hoc analysis of the MITRA study, we explored the potential of ML techniques to predict clinical remission or low disease activity on conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) using a limited set of clinical features typically available during a clinician consultation.
Methods. The MITRA study included DMARD-naïve RA patients from 13 Italian rheumatologic centers and followed them for a minimum of 12 months or until the start of a biologic treatment. Various demographic, clinical, and laboratory measures were recorded at baseline and at 12-month follow-up. The outcome of interest was the probability of achieving target disease activity levels (remission or low disease activity, LDA) at 12 months from csDMARD baseline. Traditional statistical tests were used to analyze the data, and missing data were imputed using Bayesian ridge conditional imputation. Feature

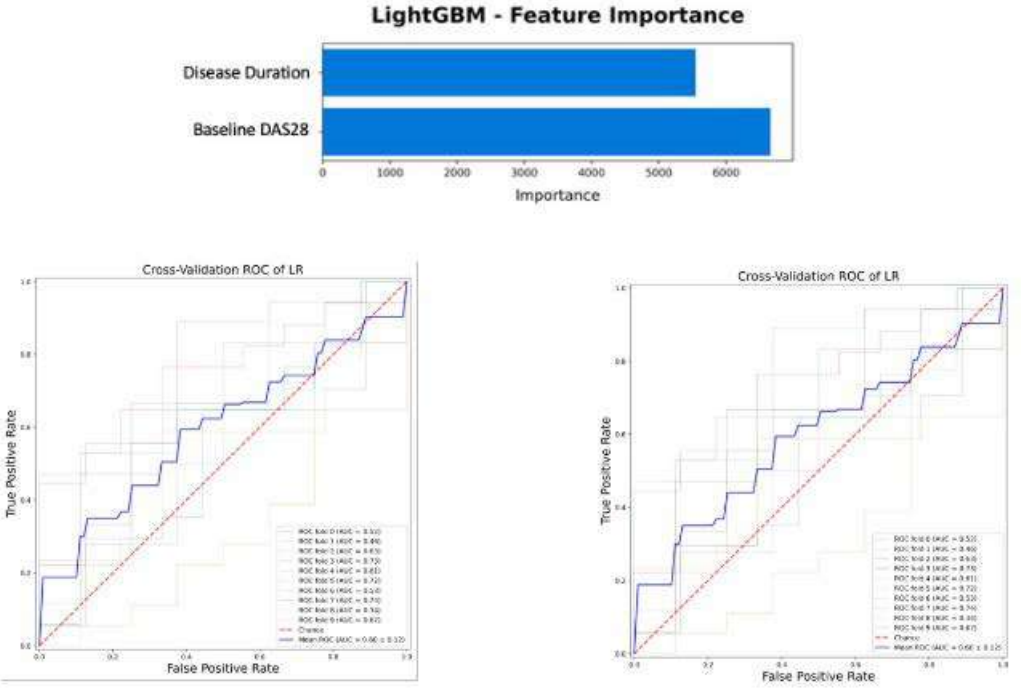


Figure 1

selection and classification were performed using the recursive feature elimination (RFE) algorithm embedded with either Logistic regression (LR) or Light gradient boosting machine (LightGBM), both validated using 10-fold cross-validation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate classifier performance.

Results. In this post hoc analysis of the MITRA cohort, 259 rheumatoid arthritis (RA) patients were included. Most of the patients had positive rheumatoid factor (57.9%) and anti-citrullinated protein antibodies (56.1%). Methotrexate (MTX) was the most prescribed csDMARD at baseline (86.4% of patients). The treatment target chosen by rheumatologists was DAS28 remission in 66% of cases and DAS28 LDA in 34% of patients. After one year, 67.6% of patients achieved the treatment target, with 43.2% reaching remission and 24.3% achieving LDA. The machine learning algorithm LightGBM showed superior performance compared to logistic regression in predicting treatment outcomes using the coreset provided in Figure 1. LightGBM had an accuracy of 0.67±0.09, recall of 0.71±0.11, and precision of 0.80±0.09. In contrast, LR had lower performance, with an accuracy of 0.64±0.12, recall of 0.47±0.10, and precision of 0.93±0.05, considering the presence of fibromyalgia and comorbid cancer. ROC curves have been reported in Figure 1.

Conclusion. ML demonstrated superior performance compared to LR in predicting treatment outcomes. These findings emphasize the importance of considering disease characteristics and utilizing advanced algorithms for personalized treatment approaches in RA.

PO:06:94 - PO:06:113 SESSIONI POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (II)

TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA DI FARMACI BIOLOGICI E TARGETED SYNTHETIC DMARDS IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: DATI DAL REGISTRO GISEA (GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SULLA EARLY ARTHRITIS)

PO:06:94

Manfredi A. [1], Iannone F. [2], Bugatti S. [3], Favalli E.G. [4], Franceschini F. [5], Atzeni F. [6], Bazzani C. [7], Cantatore F.P. [8], Caporali R.F. [9], Cauli A. [10], Conti F. [11], Ferraccioli G. [12], Foti R. [13], Fusaro E. [14], Iagnocco A. [15], Govoni M. [16], Gremese E. [17], Lapadula G. [12], Rai A. [18], Rossini M. [19], Semeraro A. [20], Sebastiani M. [18]

[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Rheumatology Unit, Modena; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organi, U.O.C. Reumatologia, Bari; [3]University of Pavia, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pavia; [4]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milano; [5]ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Brescia; [6]University of Messina, Rheumatology Unit, Messina, Messina; [7]Spedali Civili di Brescia, Department of Rheumatology, Brescia; [8]Università degli studi di Foggia, Department of Medical and Surgical Sciences, Rheumatology Clinic, Foggia; [9]ASST Istituto Gaetano Pini - CTO, Division of Clinical Rheumatology, Milano, [10]Università degli Studi di Cagliari, Rheumatology Unit, Cagliari; [11]Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Roma; [12]GISEA, Gruppo Italiano di Studio sulla Early Arthritis; [13]Policlinico Universitario di Catania, Rheumatology Unit, Catania; [14]A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Rheumatology Unit, Torino; [15]Università degli Studi di Torino, Rheumatology Unit, Torino; [16]University Hospital of Ferrara, Division of Rheumatology, Ferrara, [17]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [18]University of Modena and Reggio Emilia, Rheumatology Unit, Modena e Reggio Emilia; [19]Università degli Studi di Verona, Rheumatology Unit, Verona; [20]ASL Taranto P.O. Valle d'Itria, U.O. Reumatologia, Martina Franca

Negli ultimi anni si è registrato un numero crescente di pazienti anziani affetti da artrite reumatoide (AR), in gran parte per le crescenti aspettative di vita. In questo gruppo rientrano sia pazienti con AR ad esordio tardivo (60-65 anni) sia pazienti anziani con diagnosi di AR posta in età più giovanile. Dati in letteratura dimostrano che i pazienti con esordio tardivo di AR abbiano manifestazioni di malattia più aggressive. Tuttavia, vi è una tendenza a ritardare il ricorso a farmaci biologici legata prevalentemente alle difficoltà di gestione potenziali, secondarie a comorbidità e politerapie. I pazienti anziani sono spesso esclusi dai RCT, pertanto incrementare le nostre conoscenze sulle risposte ai farmaci potrebbe migliorarne la gestione.

Scopo del lavoro. Valutare il tasso di persistenza a due anni in pazienti con AR in terapia con farmaci biologici o targeted synthetic (ts) DMARDs, prescritti in età superiore ai 65 anni.

Materiali metodi. Dal registro GISEA abbiamo estrapolato dati di pazienti con AR in cui il farmaco biotecnologico fosse stato prescritto dopo i 65 anni. La persistenza globale in terapia e il tasso di persistenza a due anni sono stati valutati in base al modello di regressione di Cox. È stata eseguita un'analisi multivariata per valutare i fattori associati alla sospensione del trattamento.

Risultati. Abbiamo analizzato i dati di 1221 pazienti (F/M ratio 966/255), in terapia con anti-TNF (362 pazienti; 29.6%), anti-IL6 (199; 16.3%), JAKi (304; 24.9%), anti-CD20 (53; 4.3%), abatacept (303; 24.8%). La durata media di persistenza in terapia è stata di 181 settimane (CI95% 158-205), con una differenza significativa tra le differenti classi di farmaci (abatacept 254 settimane, CI95% 219-289; anti-CD20 221, 104-337; anti-TNF 184, 151-217; JAKi 139, 115-164; anti-IL6 136, 105-167; p <0.001).

Il tasso di persistenza a due anni è stato del 66.3%± 3.8 per abatacept, 59.7%±8.8 per anti-CD20, 54.9%± 3.7 per anti-TNF, 49.2%±0.5 per anti-IL6, 52.7%±3.7 per JAKi. L'analisi multivariata ha considerato età, genere, classe di farmaco, linea di trattamento, indice di attività di malattia (DAS28), anticorpi anti-CCP, fattore reumatoide, dimostrando che il trattamento con anti-TNF (HR 1.63 CI 1.01-2,63, p=0.044), quello con anti-IL6 (HR 1.43 CI 1.11-1.85, p=0.006) e l'incremento di un punto al DAS28 (HR 1.21 CI 1.08-1.35, p=0.001), correlano con minore persistenza a due anni.

Tra i 1221 pazienti considerati, il 33.5% ha sospeso la terapia. La causa più frequente è stata la perdita di efficacia secondaria (49.3% dei casi), con differenze tuttavia per le diverse classi.

Conclusioni. Abatacept è risultato associato alla maggior persistenza, mentre gli anti-IL6 alla minore. L'attività di malattia e la scelta del farmaco possono incidere sulla persistenza al trattamento. Il nostro studio condotto su una popolazione molto ampia propone punti interessanti da considerare. È necessario uno studio prospettico per confermare questi dati.

COMPARSA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E MALIGNANCY IN CORSO DI JAKi IN ARTRITE REUMATOIDE DIFFICULT-TO-TREAT: ESPERIENZA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

PO:06:95

Giovannini I., Occhipinti L., Cacioppo S., Agarinis R., Sacco S., De Marchi G., Di Poi E., Zabotti A., De Vita S., Quartuccio L.
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Introduzione. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, sistemica, autoimmune ad eziologia sconosciuta con coinvolgimento articolare ed extra articolare. L'artrite è tipicamente simmetrica e può portare a deformità articolari e disabilità. L'introduzione di inibitori della Janus chinasi (JAKi) apre la strada ad una efficace terapia orale per l'AR. Tra i JAKi, tofacitinib e baricitinib sono considerati pan JAKi (pJAKi) mentre upadacitinib e filgotinib come selective JAKi (sJAKi) (1).
Obiettivo. Descrivere una real-life experience di una casistica monocentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide difficult-to-treat (2) trattati con i JAKi, descrivendo l'incidenza degli eventi riportati nelle raccomandazioni EULAR (2) in corso di trattamento con JAKi.
Metodi. Da maggio 2017 ad aprile 2023 sono stati selezionati 226 pazienti con diagnosi di difficult-to-treat AR trattati con JAKi, e stratificati secondo i fattori di rischio descritti nelle raccomandazioni EULAR: età (>65 anni), fumo, fattori di rischio cardiovascolare (diabete, obesità, ipertensione arteriosa), storia attuale o pregressa di malignità, fattori di rischio per eventi tromboembolici (infarto miocardico, insufficienza cardiaca, neoplasia, malattie ereditarie della coagulazione o trombosi, assunzione di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, interventi chirurgici importanti o immobilità). Sono stati poi valutati retrospettivamente i Major Adverse Cardiovascular Event (MACE), tromboembolismi venosi e lo sviluppo di patologia neoplastica, stratificando nella coorte con e senza fattori di rischio.
Risultati. Sono stati inclusi 226 pazienti affetti da AR trattati con JAKi. 137 sono stati sottoposti a trattamento con pJAKi e 89 con sJAKi. Almeno 2 fattori di rischio sono stati riportati nel 34,1% della popolazione e il 10,2% ha presentato almeno 3 fattori di rischio. Nella popolazione senza fattori di rischio (n=77) non è stata osservata l'insorgenza degli eventi avversi analizzati; mentre nella popolazione con almeno un fattore di rischio (n=149) abbiamo osservato la comparsa di 4 eventi avversi complessivi.
Nello specifico in corso di pJAKi un paziente con 2 fattori di rischio (pregresso MACE ed età over 65) ha sviluppato al mese +34 un evento oncologico (non melanoma skin cancer) e un paziente con un fattore di rischio (età over 65) ha sviluppato al mese +36 un evento cardiovascolare (ipertensione arteriosa). In corso di terapia con sJAKi, 2 pazienti over 65 con 2 fattori di rischio hanno sviluppato l'uno la fibrillazione atriale (mese +19) e l'altro tromboembolismo polmonare (mese +18).
Conclusioni. L'efficacia dei JAKi è già stata dimostrata in real-life experience, mentre è necessario approfondire ulteriormente la safety. Dalla nostra esperienza di real-life gli eventi cardiovascolari, MACE ed oncologici sono stati <1%, limitati a pazienti con fattori di rischio. I MACE sono eventi rari, e non facilmente attribuibili alla terapia con JAKi.

BIBLIOGRAFIA

1. Choy EH. Rheum (Oxford). 2019 Jun 1; 58 (6): 953-62.
2. Nagy G, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 31-5.
3. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 3-18.

CLINICAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH GLUCOCORTICOID DISCONTINUATION AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING UPADACITINIB OR ADALIMUMAB

PO:06:96

Fleischmann F. [1], Combe B. [2], Östör A. [3], Pacheco Tena C.F. [4], Khan N. [5], Suboticki J. [5], Shmagel A. [5], Song Y. [5], Lagunes-Galindo I. [5], Novelli L. [6], Burmester G.R. [7]

[1]Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Metroplex Clinical Research Center, Dallas, USA; [2]Department of Rheumatology, Montpellier University, France, [3]Department of Rheumatology, Cabrini Medical Center, Monash University, Malvern, Australia; [4]Facultad de Medicina, Universidad Autonoma de Chihuahua, Mexico; [5]Department of Immunology, AbbVie Inc, Chicago, USA; [6]Abbvie srl, Rome; [7]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Objectives. Pts with RA are often administered glucocorticoids (GCs) as bridging therapy when initiating or adjusting DMARDs. Due to their systemic effects, short-term use of GCs at the lowest possible dose is recommended with rapid tapering.1 We describe GC discontinuation patterns and the associated clinical outcomes in pts with RA receiving upadacitinib (UPA) or adalimumab (ADA).

Methods. SELECT-COMPARE is a randomized phase 3 trial of UPA vs placebo and ADA with a 48-week (wk) double-blind treatment period and a 10-year long-term extension in pts with RA receiving concomitant MTX who had an inadequate response to MTX.2 GCs (≤10 mg/day prednisone or equivalent) were permitted and could be tapered or discontinued starting at wk 26 per physician discretion. This analysis included pts who received ≥1 dose of UPA 15 mg once daily or ADA 40 mg every other wk while on concomitant GCs at baseline. The proportion of pts with disease worsening (CDAI >2 and DAS28-CRP >0.6) following GC discontinuation through follow-up is described. Maintenance of clinical response, including remission and low disease activity based on CDAI ≤2.8 and ≤10, respectively, as well as DAS28-CRP <2.6 and ≤3.2, were assessed among pts who discontinued GCs. Adverse events (AEs) were assessed before and after GC discontinuation through follow-up.

Results. Of 1,629 pts randomized, 978 (60%) used GCs at baseline; 128 (13%) discontinued use at/after wk 26 (UPA, n=97; ADA, n=31). Baseline demographics and clinical characteristics were similar between pts who continued or discontinued GCs. Median follow-up time after GC discontinuation was 60 wks for UPA and 84 wks for ADA. At the time of GC discontinuation, a numerically higher proportion of pts treated with UPA vs ADA were in disease control (CDAI ≤2.8: 55% vs 32%; CDAI <10: 85% vs 68%; DAS28-CRP <2.6: 71% vs 48%; DAS28-CRP ≤3.2: 87% vs 62%). Few pts receiving UPA experienced disease worsening following GC discontinuation (1% CDAI increase >2; 7% DAS28-CRP increase >0.6) and none on ADA. At 6 months follow-up after GC discontinuation, most pts treated with UPA and ADA maintained CDAI ≤2.8 (74% vs 88%) and ≤10 (92% vs 95%) and DAS28-CRP <2.6 (89% vs 85%) and ≤3.2 (91% vs 94%), respectively. GCs were reintroduced (albeit usually temporarily) in 14% of pts on UPA and 19% on ADA. AEs were generally similar across treatment groups. Rates of serious infection before and after GC discontinuation were 0.8 (95% CI 0.0-4.2) and 1.5 (0.2-5.4) events per 100 patient-years (E/100 PY) for UPA and 7.7 (1.6-22.4) and 0 E/100 PY for ADA, respectively.

Conclusion. In pts who achieved disease control and discontinued GCs, disease control was maintained in almost all without worsening disease activity over time following GC discontinuation.

Table. Clinical outcomes of pts who discontinued GCs at/after wk 26

	Pts who discontinued GCs N=128	
n/N (%)	UPA n=97	ADA n=31
CDAI		
≤10 at discontinuation	79/93 (85%)	21/31 (68%)
Maintained at 6 months post discontinuation[a]	61/66 (92%)	18/19 (95%)
≤2.8 at withdrawal	51/93 (55%)	10/31 (32%)
Maintained at 6 months post discontinuation[a]	32/43 (74%)	7/8 (88%)
Increase >2 any visit after withdrawal	1/93 (1%)	0
DAS28-CRP		
≤3.2 at withdrawal	78/90 (87%)	18/29 (62%)
Maintained at 6 months post discontinuation[a]	58/64 (91%)	15/16 (94%)
<2.6 at withdrawal	64/90 (71%)	14/29 (48%)
Maintained at 6 months post discontinuation[a]	47/53 (89%)	11/13 (85%)
Increase >0.6 any visit after withdrawal	6/92 (7%)	0

[a]As a proportion of pts achieving outcome at GC discontinuation and with observed data 6 months post GC discontinuation.

PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE "MULTI-REFRACTORY" VERSUS "DIFFICULT-TO-TREAT": CARATTERISTICHE CLINICHE E MOTIVI DI FALLIMENTO TERAPEUTICO A CONFRONTO IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:06:97

Maioli G. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Cavalli S. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Giudice L. [1,2], Posio C. [2], Suardi I. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Favalli E.G. [1,2], Caporali R.F. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST Gaetano Pini CTO, U.O.C. Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche dei pazienti non refrattari, multi-failure e "difficult-to-treat" in una coorte di pazienti con artrite reumatoide (AR) in terapia con farmaci targeted biotecnologici o sintetici (b/tsDMARDs), ed effettuare un'analisi di confronto sui motivi di sospensione delle diverse linee terapeutiche.

Materiali e metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva di pazienti affetti da AR in terapia con farmaci b/tsDMARDs, arruolati in un registro italiano monocentrico. Sono state identificate e analizzate 4 categorie di pazienti: non refrattari, refrattari ad almeno 2 linee di terapia, refrattari a farmaci con almeno 2 meccanismi d'azione (MOA) differenti, "difficult-to-treat" (D2T), secondo la definizione EULAR 2021. Sono stati individuati 4 motivi di sospensione: inefficacia primaria, inefficacia secondaria, evento avverso o neoplasia. Le analisi di confronto sono state effettuate tramite test del chi quadro per le variabili categoriche e tramite analisi della varianza (ANOVA) per le variabili continue.

Risultati. La popolazione dello studio include 610 pazienti con AR (83% femmine, età mediana [±SD] 59 anni [±12.5], durata media di malattia 17.3 [±11.5] anni). Il 75% (458/610) dei pazienti non ha mai fallito la prima linea terapeutica. Tra i pazien-

Tabella 1. Confronto tra le caratteristiche cliniche delle 4 categorie di pazienti.

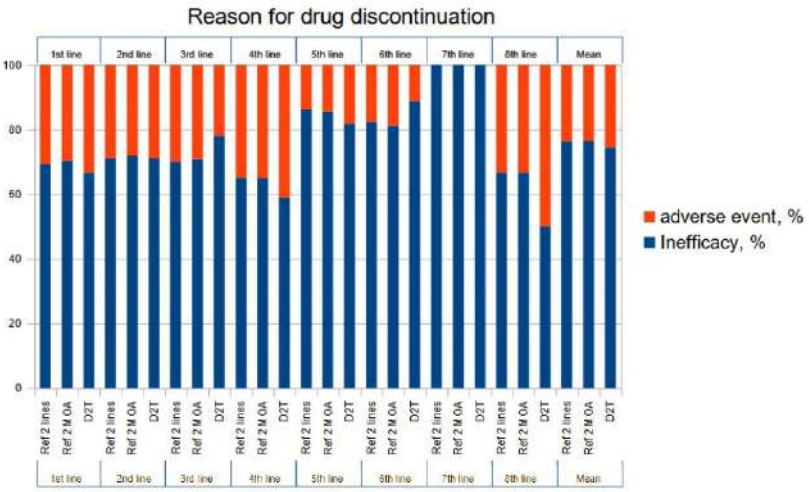
Patient Characteristics	Total	Non Refractory	Refractory ≥ 2 b/tsDMARDs	p value (vs Non Refractory)	Refractory ≥ 2 MOA	p value (vs Non Refractory)	D2T	p value (vs Non Refractory)
N. patients	610	458	149		104		42	
Female %	82.95	82.31	86.58	0.2245	89.42	0.077	80.95	0.8252
Age, mean (SD), years	58.12 (12.51)	57.37 (12.89)	60.42 (10.97)	0.044	60.95 (10.82)	0.1098	58.9 (11.13)	0.8671
Age, median, years	59	58	60	0.015	62	0.01	58	0.59
Age at disease onset, mean (SD), years	41.3 (12.75)	41.75 (12.94)	40 (12.07)	0.456	40.31 (12.24)	0.7306	35.97 (11.04)	0.026
Age at disease onset, median, years	41	42	39.5	0.1662	42	0.419	34	0.0075
Disease duration, mean (SD), years	17.34 (11.56)	16.08 (11.16)	21.24 (11.92)	0.000013	21.8 (12.14)	0.00003	23.78 (11.58)	0.0002
N of b/tsDMARDs failed, mean (SD)	0.99 (1.42)	0	3.09 (1.31)		3.48 (1.35)		3.76 (1.58)	
Elderly Onset RA, %	7.70	8.08	6.71	0.2609	5.77	0.2005	0	
Polyarticular onset, n	387	286	101	0.2388	68	0.5752	28	0.568
Mono/Oligoarticuar onset, n	89	73	16	0.119	10	0.101	4	0.2703
Polymyalgia-like onset, n	14	12	2	0.3842	2	0.5805	1	0.9257
RF, n	316	230	85	0.067	56	0.21249	23	0.5949
ACPA, n	345	270	84	0.603	60	0.454	25	0.281
Seropositivity, n	387	289	97	0.4503	66	0.992	27	0.388
Erosions, %	30.66	27.95	39.6	0.01	35.58	0.123	35.71	0.2864
BMI, mean (SD)	24 (4.65)	23.93 (4.64)	24.21 (4.71)	0.91178	24.41 (5.02)	0.7704	24.87 (4.6)	0.5985
Smoke, %	42.95	44.54	38.93	0.2293	37.5	0.19	35.71	0.269
Charlson Comorbidity Index score, mean (SD)	2.13 (1.5)	1.85 (1.56)	2.14 (1.55)	0.203	2.25 (1.6)	0.087	1.9 (1.35)	0.997
Fybromyalgia, %	13.28	8.77	16.11	0.0005	16.35	0.0016	21.43	0.0008
Time to biologic, mean (SD), months	108.2 (109.5)	110.5 (116.04)	109.34 (110.04)	0.9995	93.56 (103.77)	0.5344	120.62 (105.9)	0.9495*
Time to biologic, median, months	72	72	73	0.6517	61	0.1154	72	0.206^

"D2T" vs "Refractory ≥ 2 MOA" p value* = 0.04; p value^ = 0.008.

Tabella 2. Motivo di sospensione del b/tsDMARDs: confronto tra valori medi nei pazienti multi-refracory ad almeno 2 MOA e D2T

	Total	Refractory ≥ 2 MOA	D2T	p value
Total, n (%)	469	213	134	
Primary no response, n (%)	114 (24.3)	50 (23.5)	42 (27.3)	0.407
Secondary no response, n (%)	222 (47.3)	104 (48.8)	70 (45.5)	0.523
Malignancy, n (%)	3 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.3)	0.364
Adverse Event, n (%)	130 (27.7)	58 (27.2)	40 (26)	0.891

Grafico 1. Motivi di sospensione delle singole linee terapeutiche nelle diverse categorie di pazienti.



ti refrattari (149/610), 104 pazienti (17%) hanno fallito almeno 2 farmaci con diverso MOA e 42 pazienti (7%) rientrano nella definizione EULAR di paziente D2T. Dall'analisi di confronto emerge che i pazienti D2T differiscono in maniera statisticamente significativa dalle altre categorie di pazienti per la minore età all'esordio della malattia ($p = 0.007$) e la maggiore durata di malattia ($p < 0.0005$). Inoltre, è stato osservato che il tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia con farmaco b/tsDMARDs è significativamente maggiore nei pazienti D2T rispetto ai pazienti refrattari ad almeno 2 MOA (media 120.6 [±105.9] mesi vs. 93.5 [±103.8] mesi, rispettivamente [p=0.008]). Ad eccezione di una maggior prevalenza di fibromialgia nei pazienti multi-refrattari e D2T rispetto ai non refrattari, non sono emerse differenze significative in termini di sieropositività, presenza di erosioni e comorbidità (Tabella 1). Mediamente, il numero di linee farmacologiche fallite non varia nelle diverse categorie di pazienti multi-failure (p=0.249). Riguardo ai motivi di fallimento è stato osservato che in media il 71.6% delle terapie è stato sospeso per inefficacia (di cui il 24.3% primaria e il 47.3% secondaria), e il 28.4% per evento avverso o neoplasia, in assenza di differenze statisticamente significative tra le categorie di pazienti (p=0.25) (grafico 1, tabella 2).

Conclusioni. I pazienti "difficult-to-treat" costituiscono il 7% della nostra coorte e si distinguono per un esordio più precoce della malattia e l'introduzione più tardiva di una terapia targeted. Il principale motivo di sospensione delle diverse linee terapeutiche è l'inefficacia (primaria o secondaria) del farmaco, indipendentemente dal numero di linee farmacologiche intraprese o del numero di MOA cui il paziente è stato sottoposto.

PICTORIAL REPRESENTATION OF ILLNESS AND SELF-MEASURE (PRISM): UNO STRUMENTO VISIVO PER VALUTARE IL PESO DELLA MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:06:98

Lotesoriere A., Rizzo M., Maranini B., Bortoluzzi A., Garaffoni C., Cirilli F., Marangoni A., Govoni M.
Università degli Studi di Ferrara

Background. L'artrite reumatoide (AR) può avere un impatto rilevante sulla qualità della vita dei pazienti affetti, limitando lo svolgimento delle attività quotidiane, causando disabilità cronica e sofferenza fisica e psicologica nel paziente, quest'ultima difficilmente misurabile con gli indici clinimetrici in uso nella pratica clinica. Il Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) è stato sviluppato per stimare, secondo una semplice ed intuitiva modalità grafica, il grado di "burden" nelle malattie croniche e l'impatto globale sulla vita del paziente

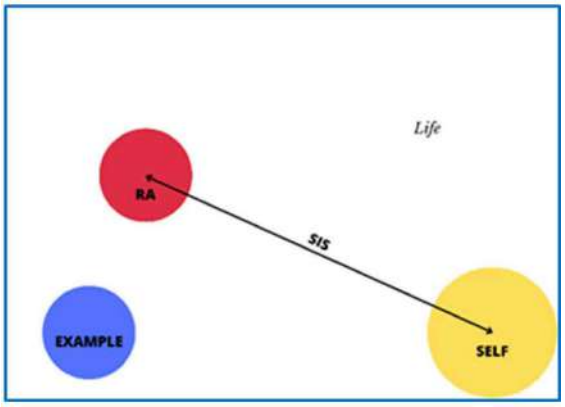
Obiettivi. Valutare la correlazione tra gli indici clinimetrici classici e la percezione dell'impatto della malattia misurato tramite PRISM in pazienti con AR.

Materiali e metodi. Il nostro studio osservazionale cross-sectional monocentrico ha incluso 86 pazienti affetti da AR a cui sono stati misurati i principali indici clinimetrici (Tab. I) e somministrato il PRISM in occasione dell'accesso ambulatoriale per la visita di controllo programmata. Per sottoporre il PRISM il medico mostra ai pazienti un foglio bianco con un cerchio giallo in un angolo, chiedendo di immaginare il foglio come la loro 'vita' e il cerchio giallo come 'loro stessi'. Successivamente, ai pazienti viene richiesto di immaginare un altro cerchio rosso identificato come la propria AR, ponendo la domanda: 'Dove collocheresti il cerchio rosso nella tua vita adesso?'. La distanza tra i due cerchi (SIS = Self/illness separation) riflette il grado soggettivo della percezione di malattia del paziente ed è inversamente proporzionale al peso che la malattia ha sulla vita del paziente. Sono quindi stati calcolati i valori di regressione R2 e coefficienti di correlazione di Pearson (p).

Risultati. PRISM ha dimostrato una discreta correlazione con il RAID (RA Impact of Disease) (-0.60), con il patient's global assessment (PtGA) (p -0.59) e con il GH (Global Health) (p -0.52). Non è stata riscontrata invece alcuna correlazione né con il numero di articolazioni dolenti o tumefatte, né con gli indici di flogosi (PCR e VES). Il RAID è stato scomposto nei suoi domini e di ciascuno di questi è stato studiato il grado di correlazione con il PRISM. L'analisi, in questo caso, ha mostrato correlazione con il grado di invalidità nelle ADL (p-0.77), con le difficoltà nel sonno dovute alla malattia (p-0.72), con il grado di malessere psicologico (p-0.68) e con la difficoltà nell'affrontare la malattia (p-0.67).

Conclusioni. Il nostro studio ha mostrato una buona correlazione con differenti aspetti soggettivi della malattia misurati dagli item scomposti del RAID, spesso difficili da indagare nella pratica clinica. In quest'ottica PRISM può considerarsi un valido, semplice ed intuitivo strumento interattivo per quantificare rapidamente soprattutto il grado di sofferenza psicologica dovuta all'artrite, al fine di quantificarla e monitorarla nel corso delle visite di follow-up.

VARIABILI	Pearson	R2
DAS28 - PRISM	-0,431	0,186
RAID - PRISM	-0,607	0,369
SDAI - PRISM	-0,427	0,182
CDAI - PRISM	-0,460	0,212
PhGA - PRISM	-0,400	0,160
PtGA - PRISM	-0,591	0,349
PCR - PRISM	0,035	0,001
VES - PRISM	0,033	0,001
DOLORE - PRISM	-0,525	0,276
GH - PRISM	-0,520	0,270
HAQ - PRISM	-0,476	0,227
RF/ACPA+ - PRISM	0,101	0,010
Female - PRISM	-0,319	0,102
Disability - PRISM	-0,095	0,009
SJC - PRISM	-0,134	0,018
TJC - PRISM	-0,258	0,066
INVALIDITÀ - PRISM	-0,774	0,599
STANCHEZZA - PRISM	-0,542	0,294
SONNO - PRISM	-0,716	0,513
BENESSERE FISICO - PRISM	-0,588	0,346
BENESSERE PSICHICO - PRISM	-0,682	0,466
AFFRONTARE LA MALATTIA - PRISM	-0,677	0,458



EFFICACIA E SICUREZZA DI UPADACITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DATI DI REAL-LIFE DEL REGISTRO BIOPURE

PO:06:99

Lopalco G. [1], Fornaro M. [1], Santo L. [2], Semeraro A. [3], Serafino L. [4], Zuccaro C. [5], Carlino G. [6], Quarta E. [7], Montini F. [2], Quarta L. [7], Praino E. [2], Lopriore S. [4], Rotondo C. [8], Colella S. [3], Venerito V. [1], Cantatore F.P. [8], Iannone F. [1]

[1]Università di Bari; [2]Unità Operativa di Reumatologia ASL BT, Barletta; [3]Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto; [4]Presidio Ospedaliero San Paolo, Bari; [5]Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi: [6]Rheumatology Service, ASL LE-DSS Casarano-Gallipoli; [7]U.O. of Rheumatology, V. Fazzi Hospital, Lecce; [8]Università di Foggia

Scopo del lavoro. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia ed il profilo di sicurezza di upadacitinib in un real-life setting in pazienti con artrite reumatoide (AR) arruolati nel registro pugliese BIOPURE.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato 94 pazienti con AR trattati con upadacitinib da dicembre 2020 a febbraio 2023. Gli obiettivi del nostro studio sono stati quelli di valutare:

1) la sopravvivenza globale dei pazienti in trattamento con upadacitinib;
2) la risposta alla terapia in termini di miglioramento di DAS28-ESR e CDAI in un follow-up di 12 mesi.

La persistenza in terapia è stata analizzata mediante le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I dati sono stati registrati al baseline, 3 mesi, 12 mesi, all'ultimo follow-up ed al momento della eventuale sospensione di upadacitinib.

Risultati. I pazienti trattati con upadacitinib hanno mostrato globalmente un tasso di persistenza in terapia a 12 mesi pari al 73%. Non sono state registrate differenze statisticamente significative confrontando il gruppo di pazienti in monoterapia (73.4%) rispetto a quelli che assumevano terapia di combinazione (p=0.204). Differenze significative nella persistenza sono state invece osservate per il gruppo di pazienti trattato con upadacitinib in terza o successiva linea (58%) di trattamento rispetto ai gruppi trattati in prima (20%) o seconda (22%) linea (p=0.041). Un significativo miglioramento del CDAI e del DAS28-ESR rispetto al basale è stato registrato già a 3 mesi (p <0.01) e successivamente a 12 mesi (p <0.01) di follow-up. Una low-disease activity valutata mediante CDAI [mean 9.1 (SD 7.6)] e DAS28-ESR [mean 3 (SD 1.2)] è stata raggiunta già a 3 mesi, mentre la remissione clinica valutata con il DAS28-ESR [mean 2.6 (SD 0.9)] è stata raggiunta a 12 mesi. Abbiamo inoltre osservato una rapida e significativa riduzione del dolore rispetto al basale in termini di VAS-pain a 3 (p <0.01) mesi e a 12 mesi (p <0.01). Eventi avversi lievi che tuttavia non hanno portato alla discontinuazione del trattamento sono stati registrati nel 7.4% dei pazienti.

Conclusioni. I risultati provenienti dal registro BIOPURE dimostrano che upadacitinib è in grado di indurre una risposta clinica precoce entro i primi 3 mesi di terapia con un rapido raggiungimento di una low-disease activity ed una riduzione significativa del dolore che vengono mantenuti nel tempo, in assenza di eventi avversi gravi.

Tabella 1. Variabili demografiche e cliniche al baseline dei pazienti con AR analizzati nello studio

Variables	Patients n. 94
Age, mean (SD)	55 (13)
Female, n(%)	79 (84)
Seropositivity, n. (%)	70 (74.5)
Erosive arthritis, n. (%)	54 (57.4)
BMI	
Underweight, n. (%)	6 (7.1)
normal weight, n. (%)	35 (41.2)
overweight, n. (%)	18 (30.6)
obese, n. (%)	18 (21.2)
csDMARD, n. (%)	25 (26.6)
Glucocorticoid, n. (%)	63 (67)
Glucocorticoid dose daily, mean (SD)	5 (5-5)
Biologic line, n. (%)	
- 1	19 (20.2)
- 2	21 (22.3)
- further	54 (57.4)
DAS28-ESR, mean (SD)	4.5 (1.4)
CDAI, mean (SD)	21 (11)
VAS-pain, mean (SD)	60 (24)
VAS-phGA, mean (SD)	43 (20)
VAS-pGA, mean (SD)	60 (23)
HAQ-DI, mean (SD)	1.3 (0.8)

Figura 1. Persistenza globale in terapia dei pazienti con AR analizzati nello studio



L'IMPATTO DELLA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE DEL DOLORE SU ATTIVITÀ DI MALATTIA, DISABILITÀ FUNZIONALE E FRAGILITÀ NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO MULTICENTRICO

PO:06:100

Longhino S. [1], Farah S. [2], Bazzani C. [3], Nacci F. [4], Fornaro M. [5], Iacono D. [6], Baldi C. [7], Perniola S. [8], Spinelli F.R. [9], Quartuccio L. [1], Salaffi F. [2]

[1]Division of Rheumatology, Academic Hospital Santa Maria della Misericordia, ASUFC, DAME, University of Udine; [2]Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Department of Clinical and Molecular Sciences, Jesi; [3]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; [4]S.O.D.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [5] Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Bari; [6]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di precisione, Università degli Studi della Campania, Napol; [7]Rheumatology Unit - Siena University Hospital, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Siena; [8]Division of Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [9]Rheumatology Unit, La Sapienza Università di Roma

Introduzione. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune infiammatoria cronica che interessa primariamente le articolazioni diartrodiali. Dolore e disabilità funzionale ne sono la principale espressione clinica e dipendono non solo da segnali nocicettivi e dal danno articolare infiammazione-relato ma anche da un rimodellamento nociplastico a cui va incontro il SNC in caso di stimoli dolorifici intensi o ripetitivi, conosciuto come sensibilizzazione centrale (CS); tale evidenza è sostenuta dal carico di malattia residuale che alcuni pazienti con AR esibiscono, anche in presenza di un quadro infiammatorio ben controllato. Dolore e disabilità funzionale impattano a loro volta sulla fragilità, uno dei maggiori predittori di ospedalizzazione e mortalità in AR. L'obiettivo dello studio è definire la prevalenza della CS in una coorte multicentrica di pazienti affetti da AR e valutarne l'associazione con attività di malattia, disabilità funzionale e fragilità.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da AR, secondo i criteri ACR/EULAR 2010, ed esclusi quelli classificati come fibromialgici secondo i criteri ACR 2016. Per tutti i soggetti sono stati raccolti dati demografici, clinici, strumentali e laboratoristici e sono stati sottoposti al Central Sensitization Inventory (CSI), questionario validato per la diagnosi di CS; per ciascuno sono state ottenute misurazioni di attività di malattia (CDAI e RAID), disabilità funzionale (ROAD) e fragilità (KIHON Checklist). L'associazione tra variabili è stata valutata mediante analisi univariata ANOVA.

Risultati. 192 pazienti con AR sono stati inclusi di cui 122 donne e 70 uomini con età media 58,4±12,2 anni, CDAI medio 16,8±12,4, positività per fattore reumatoide nel 69,7% e per anti-citrullina nel 68,7%; erosioni sono state riscontrate nel 60%. Il CSI medio è risultato 36,7±15,5 con 36,5% dei pazienti che presentava CSI >40, valore indicante un'alta probabilità di CS. Nessuna associazione è stata rilevata tra CSI e sesso (p=0.183), stato civile (p=0.149), positività per fattore reumatoide (p=0.390) e anti-citrullina (p=0.272) e per la presenza di erosioni (p=0.469). Al contrario, un CSI >40 è risultato fortemente associato a valori medi più elevati di CDAI rispetto a CSI≤40 (20.4 vs. 14.7; p=0.002), nonché a valori medi più alti di RAID (5.7 vs. 4.6; p=0.001), ROAD (4.3 vs. 3.0; p <0.001) e KIHON (9.1 vs. 5.7; p <0.001).

Discussione. La CS può complicare l'AR in più di 1/3 dei pazienti e risulta correlata significativamente all'attività di malattia, sia dal punto di vista del clinico che del paziente, nonché

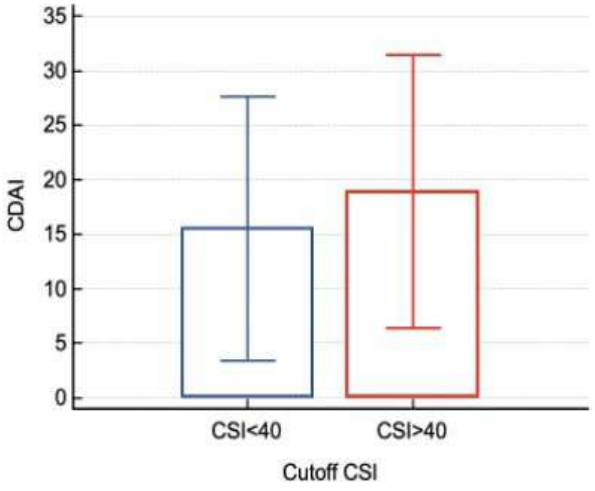


Figura 1. Attività di malattia riportata dal medico (CDAI) in pazienti con CSI≤40 (122) e CSI>40 (70).

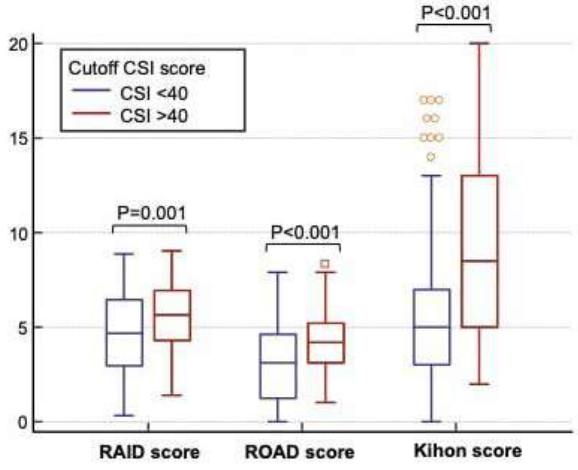


Figure 2. Attività di malattia riportata dal paziente (RAID), disabilità funzionale (ROAD) e fragilità (KIHON) in pazienti con CSI≤40 (122) e CSI>40 (70).

alla disabilità funzionale e alla fragilità; ciò può contribuire a mantenere elevato il carico di malattia e a ridurre qualità e aspettativa di vita nei soggetti con AR indipendentemente da fattori demografici, laboratoristici o strumentali. La valutazione della CS andrebbe inclusa routinariamente nel percorso diagnostico dei pazienti con AR al fine di integrare la terapia con DMARDs con un approccio volto a contrastare i meccanismi di centralizzazione del dolore.

IMPACT OF LOW-DOSE GLUCOCORTICOIDS ON DISEASE ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR SAFETY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

PO:06:101

A. Giollo, Salvato M., Frizzera F., Zen M., A. Doria
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedale Università Padova

Scopo del lavoro. We investigated the effectiveness and safety of low-dose glucocorticoids (GCs) among people with RA treated with biological and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs).
Materiali e metodi. In this monocentric, prospective cohort study, we observed all RA patients who started their first b/tsDMARD in our institution between 2015 and 2020. Participants were followed up for three years. We excluded patients with RA overlapped with connective tissue diseases. The primary outcome was the proportion of patients who discontinued GCs at month 36 (M36), defined as when low-dose GCs were not prescribed for at least two consecutive visits until M36. Relationships between exposure to low-dose GCs and 3-years averaged disease activity score in 28 joints (DAS28) were examined through generalised linear models. The secondary outcome was the impact of low-dose GCs on safety.
Risultati. Among 371 RA patients (females 81.3%, mean age 55.7 years) initiating their first b/tsDMARD therapy, 78.8% were prescribed TNFi. Low-dose GCs were prescribed in 65%, decreasing to 43% after three years (Figure A). The median (25th-75th percentile) prednisone dose significantly reduced from 5 (5-10) to 0 (0-4). Low-dose GC users had substantially longer disease duration and higher disease activity (Table). Discontinuation of GCs was associated with shorter disease duration, while it was unaffected by changing b/tsDMARDs. There was a significant relationship between the longitudinal exposure to GCs and disease activity control throughout the entire follow-up (mean difference of moderate/high: 1.3 [0.3-2.2] mg/d p=0.003 vs low; 1.2 [0.4-2.0] mg/d, p=0.001 vs remission) (Figure B and C). GC users developed more hypertension (OR 1.7; 0.8, 3.7) and coronary artery disease (OR 1.3; 1.2, 1.4), which was not independent of the worse control of disease activity.
Conclusioni. Low-dose GCs are still widely used in RA since they have a disease-modifying effect, even at minimal dosage. However, this comes at the cost of increased cardiovascular morbidity. Adding b/tsDMARDs is only slightly efficient in reducing the use of GCs, yet early treatment could help improve outcomes regarding GCs burden.

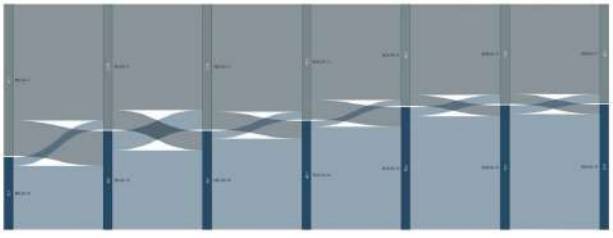


Figure A. Sankey diagram describing the flow of glucocorticoids during three years of therapy with b/tsDMARDs. GC-free patients increased at M36, although many never discontinued GC therapy.

Table	Glucocorticoid users at M36		
Baseline characteristics	**Persistent GC users**	**Persistent GC free**	**P-value**
ACPA (n/%)	60.5	61.4	0.885
Erosions (n/%)	80.8	65.0	0.242
Disease duration, years	13.5 (10.3)	8.8 (8.8)	**<0.001**
TJC, 0-28	7.5 (5.1)	8.4 (4.7)	0.126
SJC, 0-28	4.4 (3.6)	5.7 (4.1)	**0.003**
PGA, 0-100 mm	55 (22)	65 (19)	**<0.001**
CRP, mg/L	10.7 (17.2)	9.9 (13.4)	0.702
DAS28	4.4 (1.2)	4.7 (1.1)	**0.006**
HAQ[§]	1.4 (0.6)	1.6 (0.5)	0.449

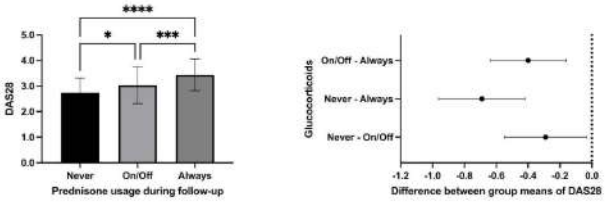


Figure B. Comparison of residual DAS28 across groups according to glucocorticoid therapy used. * <0.05, *** < 0.001, **** < 0.0001. Confidence intervals with Tukey correction.

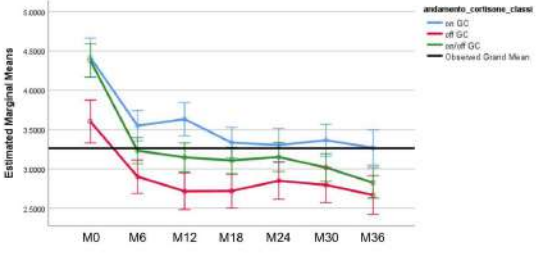


Figure C. Estimated marginal means of DAS28 across groups according to glucocorticoid therapy used during follow-up.

IMPATTO DELL'ETÀ E DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI SULL'INCIDENZA DI EVENTI AVVERSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON INIBITORI DELLE JANUS KINASI: DATI DA UNA COORTE MULTICENTRICA

PO:06:102

Gentileschi S. [1], Gaggiano C. [1], Damiani A. [2], Coccia C. [2], Bernardini P. [2], Cazzato M. [3], D'Alessandro F. [3], Vallifuoco G. [1], Terribili R. [1], Baldi C. [1], Bardelli M. [1], Cantarini L. [1], Mosca M. [3], Frediani B. [1], Guiducci S. [2]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Senese, Siena;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia, A.O.U. Careggi, Università di Firenze;
[3]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Recentemente, l'EMA ha emesso un warning finalizzato a minimizzare il rischio di eventi avversi (EA) severi (S) in corso di terapia con inibitori delle Janus Kinasi (JAKi). Scopo di questo lavoro era calcolare il tasso di incidenza degli EA e degli EAS nei pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati con JAKi ed analizzare la loro associazione con possibili fattori di rischio (FDR), inclusi quelli cardiovascolari.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti affetti da AR trattati consecutivamente con JAKi in tre centri italiani da gennaio 2017 a dicembre 2022.
Risultati. Sono stati inclusi 182 pazienti (F:117, 64.3%), per un totale di 193 cicli di trattamento (follow-up mediano 12 [IQR 9] mesi, range 1-60). Tofacitinib era impiegato in 35 casi (18,1%), baricitinib in 84 (43,5%), upadacitinib in 50 (25,9%) e filgotinib in 24 (12,4%). L'età media±DS dei pazienti era 62,2±11,7 anni, con 106 pazienti (59,2%) in età >64 anni. 148 (81,3%) pazienti presentavano almeno un FDR tra: BMI>30; età >64 anni; ipertensione; ipercolesterolemia; HDL<40 mg/dl; ipetrigliceridemia; iperuricemia; diabete; pregressi eventi tromboembolici; storia di neoplasia; grave compromissione della mobilità. Erano identificati 70 EA, di cui 15 AES, in 63 pazienti (32,6%). Il tasso di incidenza di EA ed EAS era rispettivamente di 28 e 6 per 100 pazienti/anno. L'EA portava alla sospensione del trattamento in 24 casi (38,1%). Erano riportati 3 eventi tromboembolici (infarto del miocardio, n=2; trombosi venosa profonda, n=1) e 21 riacutizzazioni di VZV. Stratificando i regimi di trattamento per JAKi impiegato, non si riscontravano differenze nella frequenza di EA (p=0.44), ed in particolare delle riattivazioni erpetiche (p=0.25). Non vi erano differenze statisticamente significative tra i pazienti in età < o ≥65 anni, né tra i pazienti con o senza FDR, in relazione alla comparsa di EA (p=0.63 e p=0.15 rispettivamente) o alla sospensione del trattamento per EA (p=0.61 e p=0.14 rispettivamente). Inoltre, il numero di FDR presenti nel paziente non era predittivo per la comparsa di EA (p=0.71) e nessuno dei singoli FDR si associava in maniera statisticamente significativa alla comparsa di EA (p >0.05). I valori mediani degli indici di attività di malattia (CDAI e SDAI al T0 e T6; DAS28 al T6 e T12) erano significativamente più elevati nei pazienti che presentavano EA in corso di trattamento (p <0.05).
Conclusioni. Per quanto i risultati di questo studio possano essere inficiati dalla bassa numerosità della coorte e degli EA cardiovascolari registrati, non sembra emergere una maggiore frequenza di EA nei soggetti con AR trattati con JAKi che presentano età >64 anni, storia di neoplasia o FDR cardiovascolare; al contrario, gli EA sembrano essere più frequenti nei soggetti in cui l'attività di malattia non è adeguatamente controllata dalla terapia in atto.

RISPARMIO DI GLUCOCORTICOIDI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB VERSUS JAK-INIBITORI: UNO STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE.

PO:06:103

Galvagni I., Bixio R., Messina V., Morciano A., Carletto A., Rossini M.
U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. Le linee guida sul trattamento dell'artrite reumatoide (AR) raccomandano l'impiego di farmaci antireumatici per ridurre l'uso di glucocorticoidi sistemici (GC) allo scopo di evitarne i noti effetti collaterali. Tuttavia sono disponibili limitate evidenze real-life sul potenziale effetto risparmiatore di steroide delle diverse terapie antireumatiche. Lo scopo di questo studio è confrontare l'efficacia steroid-sparing della terapia con adalimumab (ADA) e con JAK-inibitori (JAKi) in un setting di real-life.

Materiali e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente pazienti maggiorenni affetti da AR che avevano avviato terapia con ADA o JAKi, indipendentemente dalla linea di trattamento. Sono stati valutati caratteristiche di malattia, terapia e dosaggio di GC all'inizio del trattamento e ai follow-up (FU) a 1, 3, 6 e 12 mesi. I dati demografici, clinici e terapeutici sono stati raccolti dalla documentazione dei pazienti. L'attività di malattia è stata analizzata utilizzando il disease activity score a 28 articolazioni basato su proteina C reattiva (DAS28-PCR), considerando come remissione DAS28-PCR <2.6. Le differenze tra gruppi sono state analizzate tramite test T a campioni appaiati e test del Chi-quadro. La regressione lineare è stata impiegata per analizzare eventuali fattori confondenti.

Risultati. Sono stati valutati 229 pazienti con AR (donne 74.2%, età media 60±13 anni). Al basale il gruppo trattato con JAKi assumeva dosaggi di GC significativamente più elevati e presentava attività di malattia significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con ADA; si segnala inoltre che i pazienti in terapia con JAKi erano in linee di trattamento più avanzate (Tabella 1). Per quanto riguarda l'andamento della terapia steroidea nel corso del FU, in entrambi i gruppi è stata osservata una progressiva diminuzione della posologia; analogamente in entrambi i gruppi si osservava un calo dell'attività media di malattia. Nel gruppo di pazienti in terapia con JAKi si è evidenziata una diminuzione significativamente maggiore del consumo di GC a tutti i time-point rispetto al basale. In regressione lineare il calo del consumo di GC nel primo mese è rimasto positivamente associato alla terapia con JAKi (vs ADA) anche dopo correzione per attività di malattia (β=0.13, 95%CI: 0.01, 2.8; p=0.05). Infine, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nella proporzione di pazienti che ha raggiunto la remissione.

Conclusioni. I risultati del nostro studio hanno evidenziato come entrambi i trattamenti si siano confermati efficaci nell'indurre la remissione clinica e nel ridurre il consumo di steroide. Tuttavia nei pazienti trattati con JAKi si è osservato un calo maggiore della dose di steroide impiegata nel primo mese di trattamento, anche dopo correzione per attività di malattia basale, nonostante si trattasse di pazienti in linee di trattamento più avanzate. Sono tuttavia necessari ulteriori dati per confermare questi riscontri.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della corte e confronto tra ADA e JAKi

	ADA (n=75, 32.8%)	**JAKi** (n=154, 67.2%)	p-value
Femmine, n (%)	50 (66.7)	120 (77.9)	0.068
Età, media±DS	59.5 ± 12.6	60.5 ± 13.3	0.878
Erosioni, n (%)	21 (28.0)	59 (38.0)	0.067
Sieropositiva, n (%)	34 (45.3)	81 (52.6)	0.189
MTX, n (%)	35 (46.7)	40 (26.0)	0.639
LFN, n (%)	6 (8.0)	6 (3.9)	0.594
Monoterapia, n (%)	31 (41.3)	111 (72.0)	0.665
Linea di biologico, media±DS	1.47 ± 1.04	2.79 ± 1.91	<0.001
DAS28-PCR			
M0, media±DS	3.86 ± 0.84	4.21 ± 0.95	0.007
M3, media±DS	2.86 ± 0.78	2.94 ± 0.92	0.524
M6, media±DS	2.56 ± 0.78	2.50 ± 0.89	0.653
M12, media±DS	2.25 ± 0.83	2.21 ± 0.81	0.774
Dose GC (mg/die PDN-equivalenti)			
M0, media±DS	4.27 ± 3.51	6.72 ± 5.43	<0.001
M1, media±DS	3.38 ± 3.39	4.05 ± 6.84	0.431
M3, media±DS	2.15 ± 2.77	2.57 ± 3.13	0.317
M6, media±DS	1.37 ± 2.60	1.45 ± 2.50	0.837
M12, media±DS	1.33 ± 3.65	1.53 ± 3.22	0.726
DELTA dose GC (mg/die PDN-equivalenti)			
M0-M1	0.89 ± 1.88	2.50 ± 5.96	0.003
M0-M3	2.11 ± 2.67	3.98 ± 4.36	0.001
M0-M6	2.79 ± 3.72	5.00 ± 4.79	<0.001
Remissione clinica (DAS28-PCR < 2.6)			
M3, n (%)	29 (39.7)	55 (35.7)	0.664
M6, n (%)	36 (48.0)	70 (45.4)	0.717
M12, n (%)	42 (56.0)	74 (48.0)	0.259

Legenda: ADA: Adalimumab; JAKi: JAK-inibitori; MTX: methotrexate; LFN: leflunomide; PDN: prednisone; DAS28-PCR: disease activity score a 28 articolazioni basato su proteina C reattiva; GC: glucocorticoidi; M: mese; DS: deviazione standard.

LA GESTIONE DEL FALLIMENTO DI UN TRATTAMENTO CON UN INIBITORE DELLE JANUS KINASI (JAKi) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: CYCLING VERSO UN SECONDO JAKI VERSUS SWAPPING VERSO UN DIVERSO MECCANISMO DI AZIONE

PO:06:104

Ferrito M. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Orsini F. [1,2], Germinario S. [1,2], Biggioggero M. [2], Caporali R.F. [1,2], Favalli E.G. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni gli inibitori delle Janus-chinasi (JAKi) hanno acquisito un ruolo sempre maggiore nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Tuttavia, mancano evidenze sull'opzione terapeutica da prediligere a seguito della sospensione di un JAKi. Lo scopo del nostro studio è valutare il rischio di fallimento terapeutico e la retention rate dopo sospensione di un JAKi in pazienti con AR, confrontando un secondo JAKi (cycling) con altri meccanismi d'azione (swapping).

Materiali e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente pazienti con AR che hanno sospeso un JAKi e hanno intrapreso successiva terapia con farmaci biologici (bDMARDs) o con un secondo JAKi tra dicembre 2017 e dicembre 2022. Sono state raccolte le caratteristiche dei pazienti al momento del cycling/swap terapeutico e i dati relativi al mantenimento della successiva terapia. Sono stati utilizzati chi2 e test di Wilcoxon, rispettivamente per variabili binomiali e continue. È stato confrontato l'odds ratio (OR) del fallimento terapeutico nei due gruppi tramite regressione logistica.

Risultati. Su 86 pazienti che avevano fallito un JAKi, sono stati valutati i 57 pazienti trattati successivamente con un'ulteriore linea terapeutica. L'età mediana della popolazione era di 57 anni (48-62) con una mediana della durata di malattia di 12 mesi (5-15); il 12.3% era di sesso maschile e il 54.4% aveva una positi-

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione all'avvio del primo b/tsDMARD dopo il fallimento di un primo JAKi

	Cycling (n=17)	Swap (N=40)	p value
Età al basale (anni)	60 (48-66)	55 (47.5-61)	0.41
Sesso maschile (%)	1 (5.9%)	6 (13.6%)	0.66
FR e/o ACPA positività (%)	10 (58.8%)	21 (52.5%)	0.55
Durata malattia (anni)	11 (7-22)	12 (4-14.5)	0.44
Refractory* (%)	13 (76.5%)	29 (72.5%)	0.76
Meccanismo d'azione			
Anti TNF		20 (50%)	0.21
Anti IL-6		10 (25%)	0.33
Anti CTLA4		7 (17.5%)	0.45
Anti CD20		3 (7.5%)	0.12
csDMARDs (%)	7 (41%)	20 (50%)	0.43
Corticosteroidi (%)	7 (41%)	23 (57.5%)	0.22
Sospensione (%)	7 (41%)	18 (45%)	0.79
Sospensione per inefficacia (%)	5 (29.4%)	12 (30%)	0.97
Durata terapia (mesi)	13 (7-20)	18.5 (5.5-36.5)	0.43
Numero di b/tsDMARDs precedenti (n)	4 (2-5)	3 (1-4)	0.55
Durata terapia JAKi precedente (mesi)	10 (3-31)	5 (3-9.5)	0.07
JAKi precedente sospeso per inefficacia (%)	11 (64.7%)	25 (62.5%)	0.87

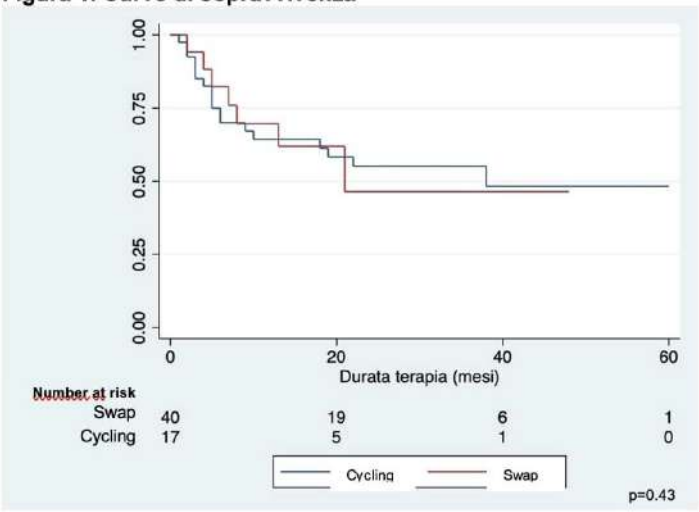
bDMARD: biological disease modifying drug; tsDMARD: targeted synthetic disease modifying drug
*Refractory: precedente fallimento di almeno due b/tsDMARDs con diverso meccanismo d'azione

Tabella 2. Analisi multivariata per valutare il rischio di fallimento terapeutico

Study name	Odds ratio	95% CI	P value
Cycling (vs swap)	1,238	0,299 - 5,118	0,768
Età al baseline	1,065	1,004 – 1,129	**0,036**
Refractory	2,065	0,5444 – 7,83	0,286
Durata terapia JAK precedente	0,947	0,920 – 1,006	0,079
Durata malattia	0,966	0,903 – 1,034	0,322

Refractory: fallimento di almeno un csDMARD e due b/tsDMARDs con meccanismi d'azione differenti

Figura 1. Curve di sopravvivenza



vità per fattore reumatoide e/o ACPA. Il 52.6% dei pazienti assumeva corticosteroidi orali e il 47.4% era in terapia concomitante con farmaci convenzionali sintetici (csDMARDs). Il JAKi precedente era stato usato in prima linea in 15 pazienti (26.3%). Il 29% dei pazienti è stato trattato con un secondo JAKi, il 71% è stato trattato con un differente meccanismo d'azione: 35% anti-TNF, 17.5% anti-IL6, 12.3% anti-CTLA4 e 5.2% con anti-CD20. 25 pazienti (43.9%) hanno sospeso la terapia successiva al JAKi, di cui 17 (68%) per inefficacia (primaria o secondaria). La mediana della durata di terapia era stata di 13 mesi (6-35). L'analisi bivariata e le curve di sopravvivenza non mostravano differenze statisticamente significative tra cycling e swapping.

All'analisi multivariata, una maggiore età all'avvio della terapia era significativamente associata a maggior rischio di fallimento (OR 1.065, p=0.036) considerando entrambi i gruppi. Inoltre, una maggior durata della terapia con il JAKi precedente risultava tendenzialmente protettiva, sebbene significativa (OR 0.947, p=0.079). Non vi era differenza tra cycling e swapping in termini di rischio di fallimento.

Conclusioni. In seguito alla sospensione della terapia con un JAKi, le strategie di cycling e swapping terapeutico mostrano risultati comparabili in termini di retention rate. L'età al baseline incrementa il rischio di fallimento terapeutico con entrambe le strategie. Pertanto, i nostri risultati suggeriscono che, in seguito alla sospensione di un JAKi, la scelta di una strategia di cycling o swapping debba essere presa in accordo alle attuali conoscenze di precision medicine.

LONG TERM DRUG RETENTION RATES OF JANUS KINASES INHIBITORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA FROM A LARGE MONOCENTRIC COHORT

PO:06:105

Farina N., Tomelleri A., Boffini N., Cariddi A., Calvisi S.L., Viapiana N., Baldissera E., Dagna L.
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Objectives. The clinical efficacy of Janus Kinases inhibitors (JAKi) in patients with rheumatoid arthritis (RA) has been shown in both clinical trials and real-world data. However, information about overall and comparative drug retention rates (DRR) of the different members of this class is scant. The objective of the present study was to compute DRR of JAKi in a large, monocentric cohort of RA patients followed up in a centre with more than 5-year of experience in their prescription.
Methods. We retrospectively identified patients with RA followed-up at our Centre who had been treated with at least one JAKi. We collected data about their demographic, disease and treatment features. We then computed DRR and survival curves at 24 months of JAKi, both as a class and as single drugs. We also tested the association of drug persistency with baseline features (age, sex, smoking, presence of bone erosions, seropositivity, previous treatment with at least 1 biologic drug, concomitant csDMARD therapy). Finally, we evaluated variations of Disease Activity Score-28 with C-reactive protein (DAS28-CRP) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) scores between baseline and 12 months
Results. We identified 351 accounting for a total of 442 therapy courses. Patients' demographic, disease, and treatment features at JAKi start are reported in Table 1. Tofacitinib was the most prescribed JAKi (n=149, 34%), followed by baricitinib (n=113, 26%), upadacitinib (n=89, 20%), and filgotinib (n=91, 20%). Seventy-seven and 14 patients were treated with 2 and 3 different JAKi, respectively.

Table 1. Demographic, disease and treatment features of the study population at the start of the first Janus Kinases inhibitor. Continuous and categorial variable are expressed as mean ± standard deviation and absolute number (%), respectively.
CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP, Disease Activity Score-28 with CRP.

	Study population (n=351)
Age (years)	63 ± 12
Female sex	263 (75%)
Smoking habit	91 (26%)
Anti-CCP antibodies positivity	200 (57%)
Rheumatoid factor positivity	207 (59%)
Bone erosions	176 (50%)
Disease duration (months)	109 ± 101
DAS28-CRP	4.84 ± 1.04
CDAI	21 ± 9
Previous biologic treatment	183 (52%)
Concomitant csDMARDs	119 (34%)

Figure 1. Drug retention rates of Janus Kinases inhibitors in our cohort, as a class (panel **a**), and grouped according to the speficic drug (panel **b** – red line, barcitinib; brown line, filgotinib; blue line, tofacitinib; green line, upadacitinib) and to previous biologic treatment (panel **c** - blue line, no previous biologic agent; red line, previous biologic agent).

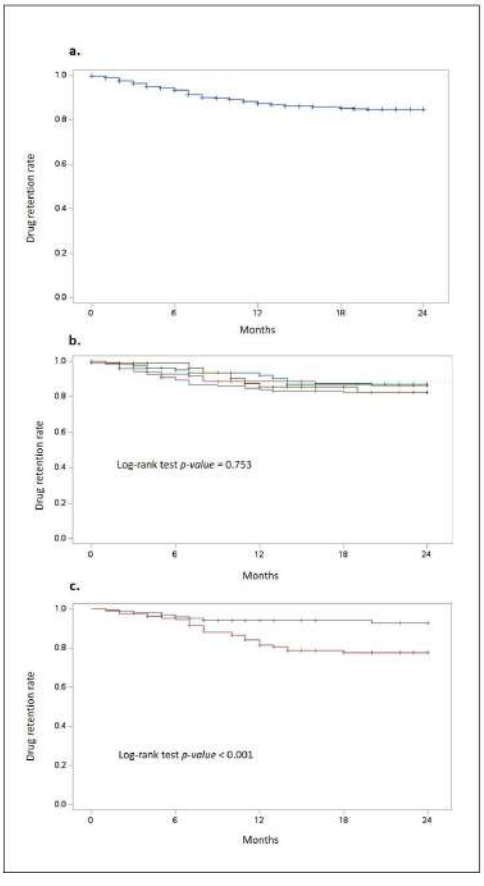
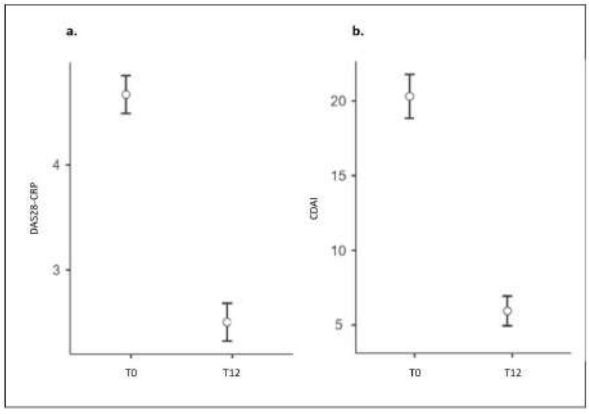


Figure 2. Values of Disease Activity Score-28 with CRP (DAS28-CRP – panel **a**) and Clinical Disease Activity Index (CDAI – panel **b**) at the start of Janus Kinases inhibitors (T0) and a time-point of 12 months (T12).



The mean time of treatment duration was 20±16 months, up to a maximum of 65 months. At the pre-specified time-point of 24 months, the overall DRR (Figure 1a) was 86%. Inefficacy was the most common reason for JAKi discontinuation (76%). DRRs were not significantly different across different JAKi (Figure 1b). The only baseline predictor of treatment discontinuation was a previous treatment with a biologic agent (OR 2.49, 95%CI 1.46-4.25; p-value<0.001 - Figure 1c). There was a significant reduction in both DAS28-CRP and CDAI one year after treatment start (Figure 2).

Conclusions. In our large, monocentric cohort, 24-month drug retention rate was 86%. While the specific drug did not influence the long-term persistency, this was significantly lower in patients who had previously received a biologic drug. Indeed, treatment with JAKi was associated with significant improvement of disease activity measures.

RISK OF HZV IN PATIENTS TREATED WITH JAK INHIBITORS: MONOCENTRIC REAL-LIFE DATA

PO:06:106

Cito A., Lopalco G., Fornaro M., Scioscia C., Iannone F.
U.O. Reumatologia - Policlinico di Bari

Purpose. Several studies pointed out the risk of herpes zoster virus (HZ) reactivation carried out by JAK-inhibitors (JAKi) treatments. The aim of this study was to assess the incidence of HZ in a cohort of rheumatoid arthritis (RA) patients treated with JAKi in a real life- context and to determinate possible risk factors.

Materials. We retrospectively analyzed medical charts of RA patients who started treatment with a JAKi in our Rheumatology center. All patients included in this study had a diagnosis of RA according to 2010 ACR/EULAR classification criteria. Clinical and demographic data were recorded. Patients were investigated for HZ reactivation trough their medical charts and further information about the evolution of the infection were acquired by telephone contact.

Results. One hundred-ninety-eight patients starting a JAKi (99 baricitinib, 43 upadacitinib, 39 filgotinib and 17 tofacitinib) were included in this study. During a mean (SD) time of follow-up of 18.5 (17.8) months, 9 patients had a HZ reactivation. The overall incidence of HZ was 2.95 cases/100patients per year. Clinical data of our cohort are reported in table 1. No statistical difference was observed in demographic characteristic between the groups, as well as for disability index and co-treatment assessed at the time of first JAKi prescription. Patients who had HZ reactivation were found to have a statistically significant longer disease duration before JAKi prescription (19.8±16.2 months vs 11.5±9.1 months, p <0.01). Moreover, the time on JAKi treatment was significantly longer in those who underwent HZ reactivation than in the other group (34.2±22.7 months vs 17.8±17.3 months, p <0,01) (Figure 1). Regression model showed that the main predictors for HZ reactivation among patients undergoing a JAKi treatment were: disease duration (OR: 1.065, CI95%: 1.011-1.123, p <0.05), time on JAKi treatment (OR: 1.040, CI95% 1.009-1.073, p <0.05), baseline higher disease activity (HDA) assessed before starting the treatment with JAKi (OR: 4,16, CI95% 1.07-16.17) and baseline HDA assessed at three months follow-up (OR: 6.0, CI95% 1.35-26.60). Twenty-five patients received HZ vaccination, during a median (IQR) time of follow-up of 7 (5-9) months none of them experienced any adverse drug reaction (ADR) or HZ reactivation.

Conclusions. In out cohort of RA patients, we observed an overall incidence of HZ reactivation of 2.95 cases/100patients per year. Disease duration, time on JAKi, and HDA were predictors of HZ reactivation. Despite the limited follow-up time, no HZ reactivation was detected after vaccination.

Variables	HZ reactivation (n. 9 pt)	No-HZ reactivation (n.189)
Age (SD)	58.7 (16.7)	54.1(13)
Female (%)	8(88.9)	162(85.7)
Disease duration (SD), months	19.8(5.9)	11.5(4.7)**
Follow-up on JAKi (SD), months	34.2(22.7)	17.8(17.2)**
Diabetes (%)	0(0)	12(6.3)
FR/ACPA+(%)	7(77.8)	145(76.7)
Previous anti-TNFi(%) -no -1 -2	 5(55.6) 3(33.3) 1(11.1)	 84(44.4) 54(28.6) 51(27.0)
Previous RTX(%)	2(22.2)	28(14.8)
Previous other bDMARD(%)	4(44.4)	101(53.4)
JAKi type(%) -baricitinib -tofacitinib -upadacitinib -filgotinib	 7(77.8) 1(11.1) 1(11.1) 0(0)	 92(48.7) 16(8.5) 42(22.2) 39(20.6)
Methotrexate/leflunomide(%)	4(44.4)	61(32.3)
Baseline glucocortiocid(%)	7(77.8)	136(72.0)
Baseline steroid dose (PDNeq) mg/die (SD)	5.3(5.9)	4.9(4.7)
HAQ-DI (SD)	1.5(0.6)	1.4(0.8)
Baseline CDAI (SD)	20.7(8.9)	17.6(10.3)
CDAI High disease activity (baseline) (%)	5(55.6)	43(22.8)*
CDAI High disease activity (3-months) (%)	3(33.3)	14(7.4)*

Data are expressed as mean (Standard deviation) or number (percentage)
*p<0.05, p<0.01, p<0.001 vs HZ reactivation

ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO FUNZIONALE RS11568820 DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E LA REMISSIONE CLINICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON FARMACI ANTI-TNF

PO:06:107

Bonini C. [1], Conigliaro P. [1], Latini A. [2], De Benedittis G. [2], Iacovantuono M. [1], Kroegler B. [1], Ciccacci C. [3], Novelli G. [2], Bergamini A. [1], Borgiani P. [2], Chimenti M.S. [1]

[1]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma;
[2]Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma;
[3]UniCamillus, Uni Camillus Università Internazionale di Scienze della Salute, Roma

Scopo del lavoro. Il legame tra il recettore della vitamina D (VDR) e la forma attiva 1,25 (OH)2D3 attiva un signalling intracellulare che gioca un ruolo nella proliferazione delle cellule immunitarie, produzione citochinica, differenziazione e attivazione linfocitaria, sopprimendo i linfociti Th1 e Th17, rilevanti nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR). Il deficit di vitamina D può influenzare il rischio di sviluppare l'AR e l'attività di malattia. Scopo dello studio è indagare la correlazione tra il polimorfismo rs11568820 del promotore del VDR e la risposta alla terapia con farmaci anti-TNF in pazienti affetti da AR.

Materiali e metodi. Il DNA genomico di cellule mononucleate da sangue periferico di pazienti affetti da AR è stato isolato mediante Qiagen DNA mini kit. La genotipizzazione del polimorfismo è stata effettuata tramite RT-PCR, con tecnologia TaqMan. Sono stati raccolti dati sierologici e sull'attività di malattia - valutata mediante DAS28, CDAI, SDAI - all'esordio (T0) e a 22, 54, 102 e 246 settimane dall'inizio della terapia con anti-TNF (adalimumab/etanercept) in pazienti naïve alla terapia biologica. Il raggiungimento della remissione, considerata sostenuta quando superiore a 6 mesi e persistente per almeno due anni, è stato valutato con gli stessi indici clinimetrici. Sono stati inoltre raccolti dati sulla supplementazione di vitamina D. L'analisi statistica è stata condotta con test del chi-quadro e regressione lineare tramite software SPSS Statistics v24.0.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 171 pazienti affetti da AR, mostrati in Tabella 1.

È emersa un'associazione statisticamente significativa tra il polimorfismo del gene VDR e la mancata remissione valutata mediante CDAI (p=0.024) e SDAI (p=0.029) a T54, e mediante DAS28 (p=0.026), CDAI (p=0.034) e SDAI (p=0.034) a T102, confermata anche in seguito a correzione per sesso, età e positività anticorpale aCCP/FR.

Inoltre, l'associazione con il polimorfismo è presente anche in chi non va incontro a remissione sostenuta calcolata tramite CDAI (p=0.021) e SDAI (p=0.017) a T102, corretta per sesso, età, aCCP/FR positività.

Pur non raggiungendo la significatività statistica, è emerso un trend di associazione tra il polimorfismo e la mancata remissione sostenuta al T246 [DAS-28 (p=0.081), CDAI (p=0.387), SDAI (p=0.387)] (Tabella 2).

Si è osservata anche un'associazione tra supplementazione di vitamina D all'esordio di malattia e mancata remissione valutata in termini di DAS28 (p=0.021), CDAI (p=0.046) e SDAI (p=0.021) a T22 e di DAS28 (P=0.016) A T54.

Conclusioni. Il presente STUDIO mostra che il polimorfismo rs11568820 del recettore VDR si associa a ridotto tasso di remissione a 54 e a 102 settimane e di remissione sostenuta a 102 settimane di terapia con farmaci anti-TNF. Quest'ultimo trend è suggerito anche per la remissione sostenuta a 246 settimane. I dati relativi alla supplementazione di vitamina D suggeriscono che la carenza all'inizio della terapia può rallentare l'induzione alla remissione.

Età (aa)	53.55±12.87
Sesso (femmine), n (%)	129 (75.4%)
Durata di malattia (aa)	7.48±10.57
Positività FR, n (%)	116 (67.8%)
Positività aCCP, n (%)	125 (73.1%)
Etanercept/Adalimumab, n (%)	106 (62%) / 65 (38%)
Supplementazione vitamina D, n (%)	38 (22.2%)
DAS28	5.17±1.30
CDAI	26.03±13.56
SDAI	28.26±21.23

Tabella I. Dati demografici, clinici e sierologici al basale della popolazione in studio. Dati espressi come media ± deviazione standard se non diversamente specificato. FR= fattore reumatoide; aCCP=anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici, DAS=Disease Activity Score, CDAI=Clinical Disease Activity Index, SDAI= Simplified Disease Activity Index.

VDR rs11568820							
Remissione T54							
	Remissione	**Wt**	**Ez**	**Omo**	**P-value**	**OR (95% CI)**	**Padj**
Remissione DAS-28	No	54	29	4	0.865	0.945 (0.494-1.808)	0.836
	Si	45	24	2			
Remissione CDAI	No	58	40	5	**0.024**	0.440 (0.214-0.905)	**0.018**
	Si	41	13	1			
Remissione SDAI	No	58	40	5	**0.029**	0.451 (0.219-0.929)	**0.021**
	Si	40	13	1			
Remissione T102							
	Remissione	**Wt**	**Ez**	**Omo**	**P-value**	**OR (95% CI)**	**Padj**
Remissione DAS-28	No	48	34	2	**0.026**	0.407(0.183-0.908)	**0.004**
	Si	36	9	2			
Remissione CDAI	No	53	35	3	**0.034**	0.405 (0.173-0.948)	**0.012**
	Si	31	8	1			
Remissione SDAI	No	53	35	3	**0.034**	0.405 (0.173-0.948)	**0.012**
	Si	31	8	1			
Remissione sostenuta T102							
	Remissione	**Wt**	**Ez**	**Omo**	**P-value**	**OR (95% CI)**	**Padj**
Remissione DAS-28	No	56	38	5	0.080	0.521 (0.249-1.088)	0.063
	Si	35	13	1			
Remissione CDAI	No	61	40	5	**0.021**	0.381 (0.166-0.878)	**0.013**
	Si	32	8	1			
Remissione SDAI	No	59	40	5	**0.017**	0.369 (0.160-0.850)	**0.010**
	Si	32	8	1			
Remissione sostenuta T246							
	Remissione	**Wt**	**Ez**	**Omo**	**P-value**	**OR (95% CI)**	**Padj**
Remissione DAS-28	No	20	17	1	0.081	0.404 (0.144-1.131)	0.105
	Si	22	7	1			
Remissione CDAI	No	23	16	1	0.387	0.641 (0.233-1.761)	0.184
	Si	19	8	1			
Remissione SDAI	No	23	16	1	0.387	0.641 (0.233-1.761)	0.184
	Si	19	8	1			

Tabella II. Associazione tra polimorfismo rs11568820 del VDR e remissione clinica di malattia valutata mediante DAS-28 VES, CDAI, SDAI.
DAS-28=Disease Activity Score-28, CDAI=Clinical Disease Activity Index, SDAI= Simplified Disease Activity Index, Wt =Wild Type, Ez=eterozigote, Omo=omozigote variante, T54= valutazione a 54 settimane, T102= valutazione a 102 settimane.

LA PERSISTENZA IN TERAPIA DEI JAK INIBITORI IN ARTRITE REUMATOIDE: DATI DAL REGISTRO ITALIANO MULTICENTRICO GISEA

PO:06:108

Biggioggero M. [1], Gremese E. [2], Bugatti S. [3], Manfredi A. [4], Parisi S. [5], Bazzani C. [6], Carletto A. [7], Garaffoni C. [8], Semeraro A. [9], Corrado A. [10], Foti R. [11], Cauli A. [12], Conti F. [13], Iannone F. [14], Favalli E.G. [1,15]

[1]ASST G. Pini-CTO, Department of Rheumatology and Medical Sciences, Milano; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Division of Clinical Immuno, Roma; [3]Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, University of Pavia, Division of Rheumatology, Pavia; [4]Azienda Policlinico di Modena, Rheumatology Unit, Modena; [5]Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Department of Rheumatology, Torino; [6]Spedali Civili di Brescia, Department of Rheumatology, Brescia; [7]University of Verona, Rheumatology Unit, Verona; [8]S. Anna Hospital Ferrara, University of Ferrara, Department of Medical Sciences, Ferrara; [9]ASL Taranto P.O. Valle d'Itria, U.O. Reumatologia, Martina Franca; [10]Università degli studi di Foggia, Rheumatology Unit, Foggia; [11]Policlinico Universitario di Catania, Rheumatology Unit, Catania; [12]Università degli Studi di Cagliari, Rheumatology Unit, Cagliari; [13]Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche, Roma; [14]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'organi, U.O.C. di Reumatolog, Bari; [15]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milano

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni numerosi studi clinici randomizzati hanno confermato l'efficacia degli inibitori della Janus Kinasi (JAKis) nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Il profilo di sicurezza di questa classe di farmaci ha suscitato recentemente estremo interesse, mettendo in discussione l'utilizzo dei JAKis nella pratica clinica e rendendo ancora più decisivi i dati di pratica clinica. Lo scopo di questo studio è valutare il tasso di persistenza a lungo termine di JAKis e stimare l'eventuale influenza delle caratteristiche della popolazione alla basale.

Materiali e metodi. I dati dei pazienti affetti da AR che hanno iniziato un JAKi sono stati raccolti prospetticamente nel registro multicentrico italiano GISEA. Il tasso di persistenza a 3 anni dei JAKis è stato calcolato con il metodo Kaplan-Meier e confrontato con il test log-rank dopo la stratificazione per le diverse caratteristiche basali della popolazione. È stata eseguita un'analisi descrittiva dei motivi di sospensione del trattamento.

Risultati. La popolazione dello studio comprendeva 1361 pazienti (femmine 83.5%, età media [±SD] 57.3 [±12.3] anni, oltre 65 anni 30%, durata media della malattia 12.7 [±9.7] anni, SDAI medio al basale 20.6 [±11.7], ACPA positivo 68%, RF positivo 66%, fumatori attuali 19%, ex-fumatori 13%) che avevano ricevuto un JAKi (baricitinib =763, tofacitinib =321, upadacitinib =151, filgotinib =126) come farmaco target in prima (n =491) o successiva (n=870) linea di trattamento. Il tasso complessivo di persistenza a 3 anni è stato del 46%. La sopravvivenza ai farmaci è risultata essere significativamente più elevata in prima linea rispetto alla seconda o successiva linee di terapia (50.6 vs 43.3%, p=0.0013) (Figura 1A) e nei pazienti ACPA positivi rispetto a quelli negativi (51.6 vs 41.8%, p=0.0051) (Figura 1B). Non è stata riscontrata alcuna differenza in base all'età (< o ≥65 anni), alla terapia di combinazione con metotrexato, al fumo, alla storia di diabete o ad almeno una comorbidità cardiovascolare (ipertensione, ictus o insufficienza cardiaca). La terapia è stata sospesa in un totale di 523 pazienti a causa di inefficacia (67.5%), evento avverso (25.8%) o compliance/altri motivi (6.3%). Tra gli eventi avversi più rilevanti vi sono stati neoplasia (0.7%), eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) (0.4%), trombosi venosa profonda (TVP) (0.6%) e infezioni da herpes zoster virus (HZV, 1.5%).

Conclusioni. I nostri dati confermano un tasso di persistenza in terapia di JAKis favorevole a 3 anni nell'AR in un contesto di vita reale. L'utilizzo in prima linea target e la positività degli ACPA migliorano significativamente la persistenza di JAKis. Le sospensioni di JAKis a causa di eventi avversi (tra cui MACE, DVT, HZV e malignità) sono state molto rare, il che suggerisce un profilo di sicurezza complessivamente favorevole.

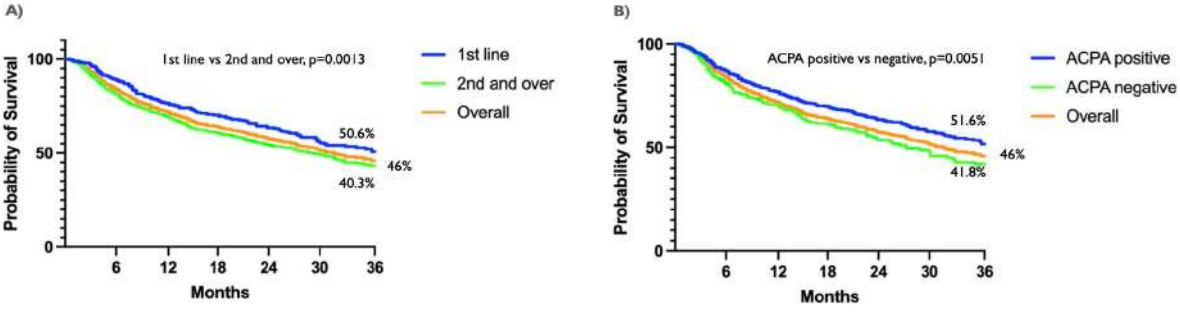


Figura 1 - Tasso di persistenza: A) in prima linea rispetto alle successive linee di terapia; B) ACPA positivi rispetto ad ACPA negativi.

INCIDENZA E PREVALENZA DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN ITALIA NORD-ORIENTALE: RISULTATI DA UN AMPIO STUDIO DI POPOLAZIONE

PO:06:109

Zen M. [1], Salmaso L. [2], Barbiellini Amidei C. [3], Arru F. [1], Gennaio I.A. [1], Vesentini F. [1], Fedeli U. [3], Giollo A. [1], Saia M. [2], Doria A. [1]

[1]U.O.C. Reumatatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [2]U.O.C. Governo Clinico Assistenziale, Regione Veneto, Azienda Zero, Padova; [3]U.O.C. Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Regione Veneto, Azienda Zero, Padova

Scopo del lavoro. Si ritiene che la prevalenza dell'artrite reumatoide (AR) sia intorno all'1% nel mondo, anche se varia notevolmente tra le diverse popolazioni (1). La prevalenza dell'AR è stimata pari a 0,54% (95% CI 0,50-0,59) in Europa, (1) ma nessuno studio ha recentemente valutato l'epidemiologia dell'AR in Italia. Scopo del lavoro è stimare l'incidenza e la prevalenza dell'AR nell'Italia nord-orientale nel periodo 2012-2020.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di popolazione nella Regione Veneto (4,9 milioni di abitanti) utilizzando il registro sanitario della popolazione, un database amministrativo in cui sono registrati tutti i residenti. Tra il 2012 e il 2020, la prevalenza dell'AR è stata definita come una esenzione dal ticket sanitario per AR (codice nazionale 006) o una diagnosi ospedaliera di AR (ICD-9-CM 714.x). L'incidenza è stata valutata dal 2013 al 2020 (escluso il 2012, per escludere i casi prevalenti). I tassi di incidenza e prevalenza standardizzati sono stati riportati per età e sesso.

Risultati. Durante il periodo di studio, abbiamo identificato 37.996 pazienti prevalenti affetti da AR, con 12.875 casi incidenti. Durante il periodo di studio, la prevalenza standardizzata dell'AR è aumentata dallo 0,50% (95% CI 0,50; 0,51) allo 0,57% (95% CI 0,57; 0,58). La prevalenza puntuale dell'AR nel 2020 in base a sesso e età è riportata nella Figura 1. L'incidenza dell'AR corrispondeva a 33,1 nuovi casi (32,5; 33,7) per 100.000 persone-anni, con la più bassa incidenza osservata negli ultimi due anni dello studio (27,4 (25,9; 28,9) nel 2020 e 32,2 (30,6; 33,8) nel 2019) (Tabella 1). Il picco sia per la prevalenza che per l'incidenza era nell'ottava decade di vita. L'incidenza era 2 volte più alta nelle femmine (female-to-male incidence rate ratio (IRR): 2,3 (2,2; 2,4), p <0,0001), con un picco nella fascia di età 20-29 anni (F:M IRR: 3,1 (2,4; 3,9) e i valori più bassi tra i pazienti anziani (≥70 anni F:M IRR 1,6 (1,4; 1.8)).

Conclusioni. La prevalenza dell'AR nell'Italia nord-orientale è dello 0,57%, in linea con i dati provenienti da altri Paesi europei. Abbiamo confermato che l'incidenza è più alta tra le donne, specialmente nei pazienti più giovani.

Figura 1. Prevalenza puntuale dell'AR nella Regione Veneto nel 2020, in accordo a età e sesso.

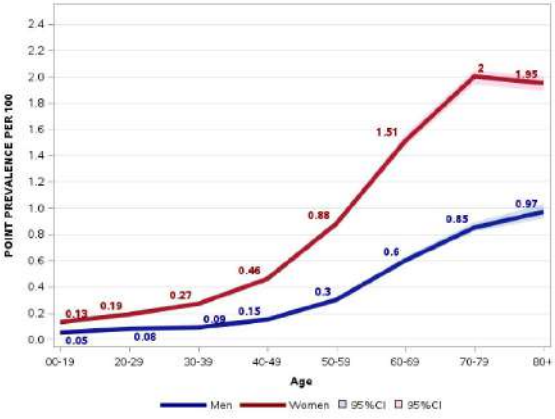


Tabella 1. Incidenza dell'AR nella Regione Veneto 2013-2020.

Anno	Nuova diagnosi, n.	Popolazione	Tasso incidenza standardizzato (95%IC)x100,000	Nuova diagnosi, n.		Tasso incidenza standardizzato (95%IC)x100,000	
				Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
2013	1615	4.901.415	34,2 (32,5; 35,8)	475	1140	20,8 (18,9; 22,7)	46,9 (44,1; 49,6)
2014	1738	4.905.712	36,4 (34,7; 38,1)	508	1230	21,9 (20,0; 23,9)	50,2 (47,3; 53,0)
2015	1575	4.902.694	32,7 (31,1; 34,3)	462	1113	19,8 (18,0; 21,6)	45,0 (42,4; 47,7)
2016	1625	4.890.648	33,5 (31,9; 35,2)	487	1138	20,7 (18,8; 22,5)	45,8 (43,1; 48,5)
2017	1651	4.883.373	33,8 (32,2; 35,4)	461	1190	19,4 (17,6; 21,1)	47,6 (44,9; 50,3)
2018	1710	4.880.936	34,8 (33,1; 36,4)	504	1206	20,9 (19,1; 22,7)	48,0 (45,3; 50,7)
2019	1596	4.884.590	32,2 (30,6; 33,8)	463	1133	19,0 (17,3; 20,8)	44,8 (42,2; 47,4)
2020	1365	4.879.133	27,4 (25,9; 28,9)	406	959	16,5 (14,9; 18,1)	37,8 (35,4; 40,2)
TOT	**12.875**	**39.128.501**	**33,1 (32,5; 33,7)**	**3766**	**9109**	**19,9 (19,2; 20,5)**	**45,7 (44,8; 46,6)**

BIBLIOGRAFIA

1. Almutairi K, et al. Rheumatol Int. 2021; 41: 863-77.

LONG-TERM CLINICAL PROFILE OF FILGOTINIB (FIL) IN PATIENTS (PTS) WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) BY CARDIOVASCULAR (CV) RISK FACTORS: A POST HOC SUBGROUP ANALYSIS

PO:06:110

Buch M.H. [1], Gómez-Puerta J.A. [2], Burmester G.R. [3], Combe B. [4], Rajendran V. [5], Stiers P.J. [6], Van Hoek P. [7], Van Beneden K. [8], Gottenberg J.E. [9], Tanaka Y. [10], Aletaha D. [11], Westhovens R. [12], Caporali R.F. [13,14]

[1]Division of Musculoskeletal & Dermatological Sciences, University of Manchester and NIHR Manchester BRC, Manchester, United Kingdom; [2]Department of Rheumatology, Hospital Clinic of Barcelona, Spain; [3]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany; [4]Department of Rheumatology, Montpellier University, Montpellier, France; [5]Clinical Research, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [6]Biostatistics, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [7]Medical Safety, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [8]Medical Affairs, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [9]Rheumatology Department, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; [10]Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; [11]Department of Medicine III (Division of Rheumatology), Medical University of Vienna, Austria; [12]Department of Rheumatology, KU Leuven, Skeletal Biology and Engineering Research Center, Leuven, Belgium; [13]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [14]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST Gaetano Pini-CTO, Milan

Objectives. FIL is an oral JAK1 preferential inhibitor for the treatment of moderate to severe active RA. A previous pooled analysis reported long-term safety and efficacy for FIL 200 mg (FIL200) vs FIL 100 mg (FIL100) in pts ≥65 and <65 years. Objective of the analysis was to report updated long-term safety and efficacy in 4 subgroups of pts with RA (aged <65 y, ≥65 y, <65 y without CV risk, and ≥65 y or with CV risk), treated with FIL200 vs FIL100.

Materials and methods. This post hoc analysis pooled data from phase 2 (DARWIN 1-3) and phase 3 (FINCH 1-4) trials. Analyses were by age (<65 vs ≥65 y) and subgroup (<65 y without CV risk factor vs ≥65 y or ≥1 CV risk factor). CV risk factors were: family history of CV disease; history of dyslipidemia, diabetes mellitus or CV disease; hypertension, ischemic vascular conditions, peripheral vascular disease, extra-articular manifestations of RA; or ever smoked. The as-treated analysis set included data for pts receiving ≥1 FIL dose. Exposure-adjusted incidence rates (EAIRs)/100 patient-years of exposure (PYE) of selected adverse events (AEs), and % of pts achieving DAS28-CRP of <2.6 or ≤3.2 through Week 156 in FINCH 4, are reported.

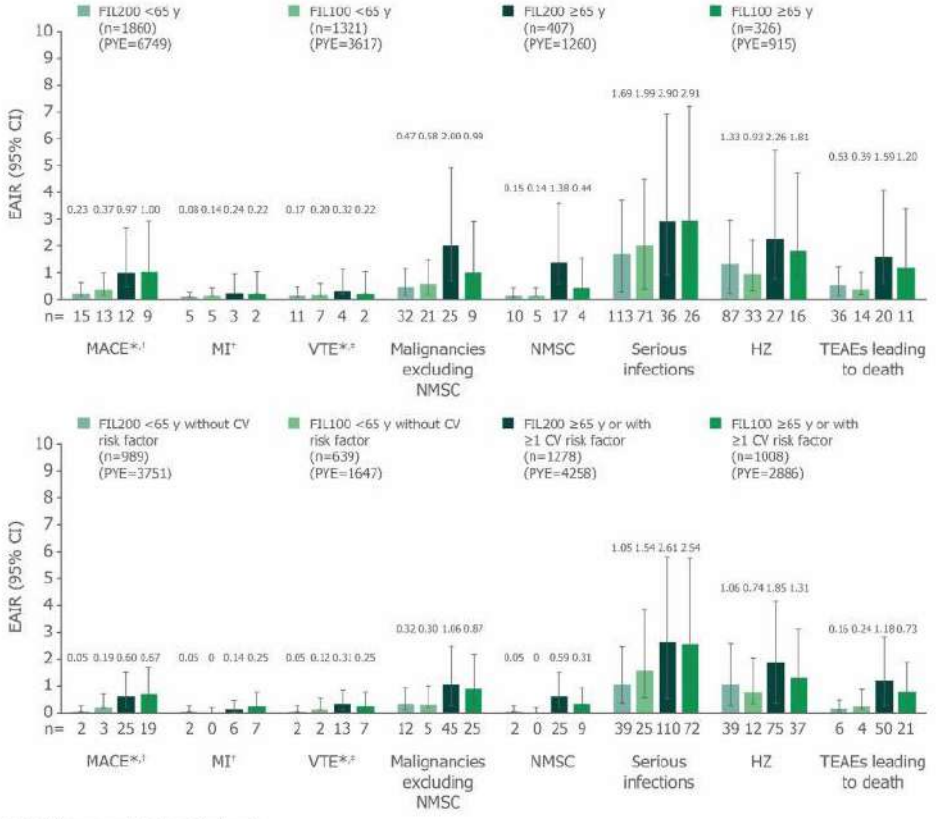
Results. Baseline disease characteristics by age or CV risk factor were similar for disease severity and concurrent treatment. TEAEs were generally higher in pts ≥65 (120.40) vs <65 y (97.86), and higher in pts ≥65 y or with CV risk (120.45) vs pts <65 y without CV risk (81.83). Pts ≥65 y, followed by the subgroup with CV risk (i.e. ≥65 y or ≥1 CV risk) had higher EAIRs of serious TEAEs and TEAEs leading to discontinuation vs other subgroups, indicating age is a key risk factor alongside other CV risk factors for developing AEs. In pts ≥65 y, lower incidences of malignancies (excluding NMSC), NMSC, herpes zoster and TEAEs leading to death were observed with FIL100 than FIL200 (Figure). In the subgroup with risk factors (i.e. aged ≥65 y or ≥1 CV risk), EAIRs of AEs were generally low-

Table. DAS28-CRP <2.6 and ≤3.2 from LTE baseline to Week 156, by age, CV risk and FIL dose (safety analysis set, observed values)

	<65 y		≥65 y		<65 y without CV risk factor		≥65 y or with ≥1 CV risk factor	
LTE Week	FIL100 n=944	FIL200 n=1256	FIL100 n=255	FIL200 n=274	FIL100 n=419	FIL200 n=640	FIL100 n=780	FIL200 n=890
	Patients achieving DAS28-CRP <2.6 (%)							
Baseline	46.8	54.5	50.8	59.5	48.2	57.4	47.3	54.0
12	49.0	61.3	55.8	62.0	48.8	65.0	51.3	58.9
24	50.5	62.7	55.2	66.3	48.7	64.7	52.9	62.3
48	51.1	64.2	57.8	65.7	51.6	67.2	53.0	62.4
108	54.2	65.0	58.8	70.2	52.3	67.8	56.7	64.3
156	52.9	64.2	58.9	63.5	51.6	62.9	55.4	64.9
	Patients achieving DAS28-CRP ≤3.2 (%)							
Baseline	66.9	73.7	69.8	74.8	68.8	76.3	66.8	72.2
12	66.8	75.7	71.9	74.4	67.3	80.2	68.2	72.1
24	70.4	78.0	70.4	79.2	70.2	80.4	70.5	76.7
48	71.2	79.1	73.3	78.2	71.4	82.3	71.8	76.4
108	70.4	79.8	75.8	82.0	71.2	82.5	71.6	78.3
156	72.0	81.7	77.8	82.6	70.9	81.6	72.6	82.4

No missing data imputation was performed.

Figure. EAIR of AEs by age and CV risk (safety analysis set, as treated)



EAIRs/100 PYE, censored at time of first event.
*MACE and VTE only included positively adjudicated events with a cutoff of April 3, 2022. †MACE comprised CV events leading to death, MI and stroke; for subcategories of stroke and MI, both fatal and non-fatal events were considered. ‡For VTE subcategories, PE, DVT and 'other' were considered.
DVT, deep vein thrombosis; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

er vs pts ≥65 y, indicating greater influence of age. EAIRs of AEs for subgroups (aged <65 y without CV risk; ≥65 y or ≥1 CV risk) for FIL200 and FIL100 are shown (Figure). Rates of DAS28-CRP <2.6 or ≤3.2 in all subgroups (FINCH 4) were maintained with FIL100 and FIL200 to Week 156 (Table).

Conclusion. This post hoc analysis (in pts ≥65 y or with ≥1 CV risk factor) suggests age is an important risk factor in the evaluation of FIL200 safety profile. Future studies are needed to address the contribution of age to traditional CV risk factors. In FINCH 4, efficacy was maintained in all subgroups.

PROGNOSTIC ROLE OF ANTI-PENTRAXIN-3 ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:06:111

Salvato M., Giollo A., Zen M., Frizzera F., Botsios K., Calligaro A., Ghirardello A., Doria A.
Università degli Studi di Padova

Objective. Anti-pentraxin 3 (PTX3) antibodies have anti-inflammatory properties in healthy and pathological tissues. The aim of this study was to measure the levels of anti-PTX3 antibodies in the serum of patients with rheumatoid arthritis (RA) and to describe the associations with the characteristics of the disease.

Methods. In this cross-sectional study conducted at a single centre, we recruited consecutive patients diagnosed with established RA according to the ACR/EULAR 2010 criteria. An experienced rheumatologist confirmed the diagnosis of RA and excluded patients with a more likely alternative diagnosis (e.g. psoriatic arthritis or spondyloarthritis). The measurement of anti-PTX3 antibodies was performed in serum using a standardized in-house ELISA method previously validated in a larger population of patients with connective tissue diseases, including those with RA. The anti-PTX3 antibody titer was expressed as optical density (OD) at 405 nm. A positivity cut-off was previously determined at a value of 0.234 (sensitivity 46.2% and specificity 92.8%). Several patient-reported outcome measures (PROMs) were assessed. Disease activity was measured with DAS28 and CDAI performed at baseline and 6 months.

Results. We enrolled 83 RA patients (females 86.7%. seropositive 49.4%; median disease duration 16 years. erosions in 67.5%). Current therapies included glucocorticoids in 39.8%. methotrexate in 54.2%. and b/tsDMARDs in 75.9%. Most patients were in remission or had low-disease activity (mean (SD) DAS28 2.8 (1.3)). Anti-PTX3 antibodies were detected in all participants, and in 7/83 (anti-PTX3+ 8.4%). a titer above the pre-established cut-off for positivity was found (mean OD titer: 0.34 (0.06) in anti-PTX3+ vs 0.12 (0.05) in anti-PTX3-; p<0.0001). Interestingly, all anti-PTX3+ patients were seronegative for rheumatoid factor and ACPA and none had developed extra-articular manifestations of RA. The anti-PTX3 antibody titer significantly inversely correlated with PROMs (PtGA. PtGH. PP. EMS. and HAQ) globally and at seropositivity levels (Figure) and with CDAI. SDAI and DAS28(CRP) in seronegative patients. Compared to the anti-PTX3- group, more anti-PTX3+ patients were in low disease activity at follow-up as DAS28 and CDAI were numerically lower; anti-PTX3+ patients had no flares compared to 3 patients (11.5%) in the anti-PTX3- group (Table).

Conclusions. Our data show that patients with RA have circulating anti-PTX3 antibodies for the first time. at significantly higher levels than healthy subjects. High levels of anti-PTX3 antibodies were found primarily in seronegative RA patients. Anti-PTX3 antibodies were associated with better patient-reported and clinical outcomes. Detection of anti-PTX3 antibodies in serum could identify a subgroup of RA patients with a more favourable prognosis.

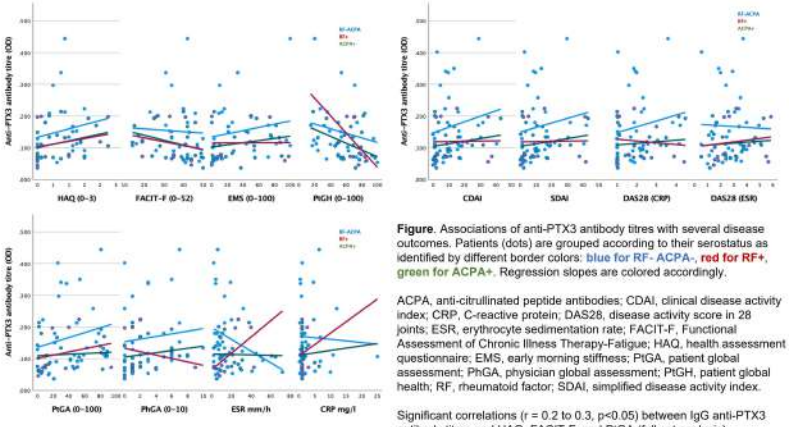


Figure. Associations of anti-PTX3 antibody titres with several disease outcomes. Patients (dots) are grouped according to their serostatus as identified by different border colors: blue for RF- ACPA-, red for RF+, green for ACPA+. Regression slopes are colored accordingly.

ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; CDAI, clinical disease activity index; CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ, health assessment questionnaire; EMS, early morning stiffness; PtGA, patient global assessment; PhGA, physician global assessment; PtGH, patient global health; RF, rheumatoid factor; SDAI, simplified disease activity index.

Significant correlations (r = 0.2 to 0.3, p<0.05) between IgG anti-PTX3 antibody titres and HAQ, FACIT-F, and PtGA (full set analysis).

	Month 0 (baseline)			Month 6 (follow-up)		
Table	Anti-PTX3+ (N=7)	Anti-PTX3– (N=76)	P-value	Anti-PTX3+ (N=6)	Anti-PTX3- (N=49)	P-value
DAS28-CRP	2.4 ± 1.0	2.4 ± 1.2	0.898	2.1 ± 0.7	2.9 ± 1.8	0.236
CDAI	11 ± 9	13 ± 11	0.811	5 ± 4	9 ± 11	0.388
DAS28-CRP ≤ 3.2	85.7% (6/7)	80.0% (61/76)	>0.9999	83.3% (5/6)	73% (36/49)	>0.9999
CDAI ≤ 10	57.1% (4/7)	44.7% (34/76)	0.127	83.3% (5/6)	75.5% (37/49)	>0.9999
Disease flares	-	-	-	0.0% (0/6)	11.5% (3/49)	>0.9999

Table 1. Student t-test was used to compare continuous variables. Fischer exact test was used to compare categorical variables.

CHECKPOINT IMMUNITARI SULLE CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA MODULATI IN VITRO DA LINFOCITI E MONOCITI DA PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:06:112

Rossi A. [1], Bonacini M. [1], Ferrigno I. [1,2], Carnevale G. [3], Pisciotta A. [3], Di Tinco R. [4,3], Pignatti E. [3], Catanoso M.G. [5], Crescentini F. [5], Citriniti G. [5], Magnani L. [5], Caruso A. [5], Germanò G. [5], Brandolino F. [5], Chiapparoli I. [5], Dardani L. [5], Cocchiara E. [5], Zerbini A. [5], Salvarani C. [3,5], Croci S. [1]

[1]Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia; [2]PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [3]Dipartimento CHIMOMO, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [4]PhD Program in Molecular and Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [5]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (RA) è una patologia autoimmune cronica, progressiva, che colpisce principalmente le articolazioni. Diverse opzioni terapeutiche sono state approvate per il trattamento dell'RA, tuttavia, studi clinici hanno mostrato che il 30% dei pazienti non risponde adeguatamente alle terapie disponibili. Le cellule staminali della polpa dentale (DPSC) sono cellule progenitrici multipotenti non ematopoietiche in grado di differenziarsi in vari tessuti mesenchimali. Presentano anche proprietà immunomodulatrici e riparatrici dei tessuti. Lo scopo di questo studio è stato quello di ottenere informazioni sulle attività immunoregolatrici delle DPSC su linfociti e monociti del sangue periferico da pazienti con RA, focalizzandosi sull'espressione di checkpoint immunitari.

Materiali e metodi. Sono stati isolati linfociti e monociti dalle cellule mononucleate del sangue periferico da pazienti con RA con risposta clinica insufficiente ai farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali (csDMARD). I monociti sono stati selezionati con biglie magnetiche legate ad anticorpi anti-CD14. Sono state effettuate co-colture dirette tra le DPSC e linfociti e monociti attivati con diversi stimoli per 48 ore. I linfociti sono stati attivati con biglie anti-CD3/CD28 e PHA (stimoli per linfociti T), CD40L (stimolo per linfociti B) o con ODN2006 (stimolo per toll-like receptor 9), mentre i monociti sono stati attivati con stimolo LPS. Le DPSC, i linfociti e i monociti coltivati da soli sono stati inclusi come controlli. Al termine della co-coltura sono stati valutati i livelli di vari checkpoint immunitari sulla superficie delle DPSC mediante citometria a flusso: Gal-9, PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, CD155, CD80, CD86. I dati sono stati analizzati con il Mann-Whitney test.

Risultati. Le DPSC hanno mostrato una espressione basale sulla superficie cellulare di PD-L1, PD-L2, CD155, 4-1BBL e Gal-9, mentre non esprimevano CD80 e CD86. La co-coltura delle DPSC con linfociti attivati con CD3/CD28 o con PHA ha aumentato l'espressione in membrana sulle DPSC principalmente di PD-L1, PD-L2, CD155 e ha indotto una debole espressione di CD80 e CD86. I linfociti attivati con CD40L hanno soprattutto aumentato l'espressione di 4-1BBL e PD-L2 sulla superficie delle DPSC. I linfociti attivati con ODN2006 hanno soprattutto aumentato l'espressione di Gal-9 e PD-L2 sulla superficie delle DPSC. I monociti attivati con LPS hanno soprattutto aumentato l'espressione di Gal-9 da parte delle DPSC.

Conclusioni. La co-coltura tra linfociti e monociti attivati e DPSC ha promosso un aumento sulle DPSC di tutti i checkpoint immunitari indagati. I diversi stimoli hanno indotto un aumento prevalente di specifici checkpoint immunitari.

FATTORI SOGGETTIVI CHE INFLUENZANO LA VALUTAZIONE GLOBALE DI MALATTIA DA PARTE DEL MEDICO NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:06:113

Posio C. [1], Cavalli S. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Giudice L. [1,2], Maioli G. [1,2], Suardi I. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano;
[2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. Patient Global Assessment (PGA) e Physician Global Assessment (PhGA) sono fondamentali nel derivare l'attività di malattia nell'artrite reumatoide (AR) al fine di definire la remissione clinica della malattia, obiettivo principale del trattamento. Mentre il paziente considera come primari aspetti quali dolore, fatigue, stress psicologico e comorbidità, il medico valuta prevalentemente la presenza oggettiva di segni di flogosi. Lo scopo del seguente studio è approfondire se e quali caratteristiche del medico (sesso, età, anni di esperienza) possano influenzare l'attribuzione dello score.

Materiali e metodi. Il seguente studio osservazionale cross-sectional ha coinvolto 338 pazienti adulti consecutivi con AR in terapia biologica. Alla visita di routine sono stati raccolti: dati sociodemografici, parametri clinici e di laboratorio, trattamenti farmacologici in corso e passati, PGA, PhGA. Sono stati inoltre acquisiti età, sesso e anni di esperienza dei medici che avevano condotto la visita. Sono state svolte analisi univariate, di correlazione e di regressione lineare multipla.

Risultati. Le principali caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 1. I medici coinvolti nello studio erano 14 (9 femmine e 5 maschi), con età mediana (Q1-Q3) di 49 (33-52); 6 di loro avevano meno di 10 anni di esperienza, 5 tra gli 11 e i 20 anni di esperienza e 3 più di 20 anni di esperienza. Le analisi univariate evidenziavano PhGA più elevato nei pazienti che assumevano glucocorticoidi (p<0.001), che avevano effettuato >2 biologici (p=0.003) e nella categoria dei medici con più di 20 anni di esperienza in confronto a quelli con meno di 10 anni di esperienza (p=0.003). Correlazioni significative ma deboli sono emerse tra PhGA ed età del medico (p=0.02), durata di malattia (p=0.002), PCR (p <0.001). Più forti invece le correlazioni tra PhGA e TJC (p <0.001), SJC (p <0.001), DAS28-PCR (p <0.001). Dal modello di regressione lineare multipla sono emersi come predittori di un più elevato PhGA: durata di malattia, sesso femminile del medico, BMI, TJC, SJC e DAS28-PCR. La presenza di artrosi, al contrario, si associava ad un PhGA inferiore. I risultati sono riportati più dettagliatamente nella Tabella 2.

Conclusioni. In linea con la letteratura, la presenza di flogosi articolare indicata da TJC e SJC si conferma il principale fattore condizionante la valutazione globale di malattia da parte del medico; inoltre abbiamo osservato una correlazione tra PhGA e DAS28-PCR, durata di malattia e BMI, ed una correlazione inversa tra PhGA e la presenza di artrosi. Infine, caratteristiche dell'esaminatore quali età più avanzata, maggiore livello di esperienza e sesso femminile sembrano associarsi ad uno score più elevato.

TABELLA 1
Caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei pazienti

	Pazienti AR (338)
Età in anni (mediana, Q1-Q3)	59 (51-66)
Femmine (n,%)	280 (82.8%)
Livello di scolarità	
- elementari-medie inferiori (n,%)	108 (32%)
- superiori-laurea triennale (n,%)	177 (52.4 %)
- laurea magistrale o a ciclo unico-post laurea (n,%)	53 (15.7%)
Smoking status	
-mai fumato (n,%)	177 (52.4%)
-ex fumatore (n,%)	102 (30.2%)
-fumatore (n,%)	59 (17.4%)
BMI (mediana, Q1-Q3)	23,5 (21.1-27)
FR+ (n,%)	171 (50.6%)
ACPA +(n,%)	178 (52.7%)
TJC ≥ 1 (n,%)	85 (25%)
SJC ≥ 1 (n,%)	59 (17,4%)
Comorbidità:	
-Ipertensione	107 (31.7%)
-GERD	57 (16.9%)
-Diabete	21 (6.2%)
-Fibromialgia	32 (9.5%)
-Depressione	16 (4.7%)
-Malattie respiratorie	35 (10.4%)
-Tiroidite autoimmune	45 (13.3%)
-Dislipidemia	98 (29%)
-Artrosi	161 (47.6%)
Terapia al momento della visita:	
-cortisone (n,%)	91 (26.9%)
-FANS	22 (6.5%)
-anti TNFα (n,%)	160 (47.3%)
-anti IL-6 (n,%)	47 (13.9%)
-ABT (n,%)	42 (12.4%)
-RTX (n,%)	22 (6.5%)
-JACK-i (n,%)	54 (16%)
Linee di farmaci biologici:	
-≤ 1 (n,%)	169 (50%)
- ≥ 2 (n,%)	169 (50%)

TABELLA 2
Modello di regressione lineare multipla

Variabile	Coefficiente B	P value	CI 95%
Durata di malattia	0.108	0.018	0.19-0.197
Sesso del medico	4.091	0.003	1.423-6.760
BMI	0.182	0.05	-0.001-0.365
TJC	2.215	<0.001	1.524-2.906
SJC	2.435	<0.001	1.554-3.317
DAS28-PCR	0.017	0.01	0.004-0.030
Artrosi	-2.137	0.02	-4.054-0,220

PO:07:114 - PO:07:133 SESSIONI POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (III)

INDIVIDUAZIONE DEI FATTORI PREDITTIVI DI FALLIMENTO DELLA TERAPIA CON JAK-INHIBITORS NELL'ARTRITE REUMATOIDE

PO:07:114

Perniola S. [1], Tolusso B. [2], Di Mario C. [2], Bruno D. [3], Varriano V. [1], Paglionico A. [1], Petricca L. [4], Gigante M.R. [4], Alivernini S. [4], Gremese E. [1]

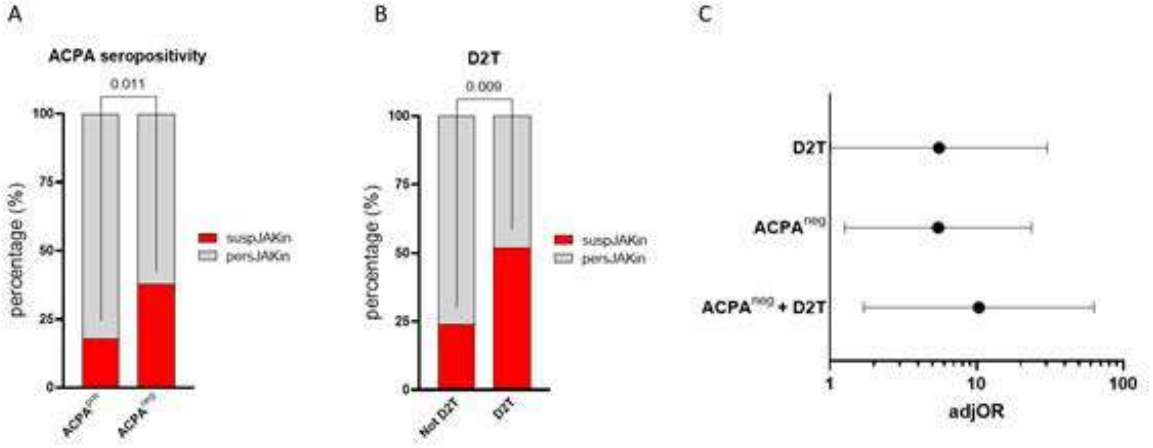
[1]U.O.S.D. Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Immunology Research Core Facility, GSTeP, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; [4]U.O.C. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni la disponibilità di diversi JAK-inhibitors (JAKin) con diversi gradi di selettività per l'Artrite Reumatoide (AR) è aumentata. Se i fattori predittivi di risposta alla terapia possono risentire dell'outcome di risposta scelto, ad oggi non sono disponibili biomarcatori predittivi di fallimento alla terapia specifici per la categoria dei JAKin. Scopo dello studio è stato quello di valutare se le caratteristiche cliniche, immunologiche pre-trattamento potessero predire la sospensione per inefficacia nell'AR moderata-severa trattata con i JAKin.

Materiali e metodi. Centottantuno pazienti affetti da AR (criteri 2010 ACR/EULAR) sono stati arruolati nel presente studio monocentrico dal novembre 2017 a novembre 2022. Per ciascun paziente le caratteristiche demografiche e cliniche sono state raccolte prima dell'inizio della terapia con uno dei JAKin disponibili e ad ogni visita di controllo. La regressione logistica è stata utilizzata come metodica per la definizione dell'Odds Ratio (OR), aggiustato per caratteristiche definite (adjOR).

Risultati. Nella coorte di pazienti affetti da AR e trattati con JAKin (85.1% di sesso femminile, età media 56.4±12.8 anni, durata malattia 113.7±104.5 mesi, ACPA positività 62.8%), il 32.9% erano naïve a terapia con b/ts-DMARDs mentre il 25.6% rientrava nella categoria dei diffucult-to-treat (D2T). Il 25.0% dei pazienti falliva per inefficacia primaria o secondaria il JAKin (suspJAKin), senza distinzioni sulla base della selettività dei JAK. I suspJAKin si caratterizzavano per valori più bassi di PCR (0.90±1.69 mg/dl) al baseline rispetto ai pazienti che non sospendevano il trattamento (perstJAKin) (2.23±3.70, p=0.001) a fronte di un più alto dosaggio di cortisonici assunti per il primo gruppo rispetto al secondo (9.54±6.54 vs 5.29±3.07 mg/die, p=0.004). Dal punto di vista immunologico, la percentuale di pazienti ACPAneg era maggiore nei suspJAKin (37.7%) rispetto ai perstJAKin (18.4%, p=0.011) (Fig. 1A). Infine, la percentuale di pazienti D2T era maggiore nei suspJAKin (52.4%) rispetto ai perstJAKin (24.0%, p=0.009) (Fig. 1B). Alla luce dei dati ottenuti, essere contemporaneamente ACPAneg e appartenere alla categoria dei D2T si associava ad un adjOR di 10.369 (95% CI 1.706-63.005) per il fallimento della terapia con JAKin (Fig. 1C).

Conclusioni. Le caratteristiche pre-trattamento del profilo immunologico (ACPA positività) e clinico (appartenere alla categoria dei D2T) sono associati ad un maggior rischio di fallimento del trattamento con JAKin, indipendentemente dal grado di selettività. Maggior attenzione, quindi, dovrebbe essere posta a questa categoria di pazienti quando sottoposta alla terapia con JAKin, in particolare agli ACPA negativi che potrebbero richiedere una rivalutazione diagnostica, per limitare il rischio di fallimento e aumentare la possibilità di risposta efficace alla terapia.



THE INTERPLAY BETWEEN ACPA TITER AND CTX SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH ACTIVE RA

PO:07:115

Pedrollo E., Orsolini G., Fassio A., Gatti D., Viapiana O., Rossini M., Adami G.
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Serum C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX - a marker of bone resorption) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) titer have been associated to higher erosive score in rheumatoid arthritis (RA) and lower bone mineral density (BMD), even in patients with preclinical arthritis. Prominent inflammatory status cannot totally explain such association. The interplay between ACPA, disease activity, BMD and CTX is still unclear. The aim of this study is to investigate the determinants of serum CTX levels in RA patients.

Materiali e metodi. We conducted a cross-sectional analysis on RA patients with active disease activity (measured by DAS28-CRP), failure to first-line csDMARDs and were candidates for bDMARDs. Clinical, laboratoristic and densitometric BMD parameters were collected. ACPA, rheumatoid factor (RF), CTX, procollagen I intact N-terminal peptide (P1NP), Dkk1, Sclerostin (SOST), 25-OH-vitamin D (VitD), patathyroid hormone (PTH), RANKL, osteoprotegerin (OPG) and bone alkaline phosphatase (B-ALP) were dosed. Potential predictors of serum CTX were analyzed using hierarchical regressions. Potential predictors were selected based on simple regression analyses, which included CTX and a single candidate baseline predictor in each model. Any baseline predictor with $p<0.10$ entered the multivariable model (model 1). We also conducted a multivariable linear regression forcing variables associated with CTX serum levels from the literature (model 2). Results were analyzed using GraphPad Prism version 9.5.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA.

Risultati. We enrolled 62 RA patients in the study. DAS28-CRP at baseline was 4.17 (SD 1.28). 80.6% of patients were ACPA positive. The factors associated with CTX serum levels in the univariate analysis were: ACPA titer, DAS28-CRP, B-ALP, P1NP and BMD levels (Table 1). ACPA titer was the only independent factor significantly associated with CTX serum levels in both model 1 and model 2 (Table 1).

Conclusioni. We found that ACPA titer is an independent determinant of serum CTX levels in RA patients with active disease activity.

	Univariate			Model 1			Model 2 (fully adjusted)		
Variable	Estimate	SD	P value	Estimate	SD	P value	Estimate	SD	P value
ACPA	4,815e-005	1,299e-005	0,0005	3,602e-005	1,344e-005	0,01	4,730e-005	1,497e-005	0,003
Age	0,001	0,001	0,34				-0,0004	0,001	0,69
GC daily dose	0,002	0,003	0,46						
DAS28-CRP	0,01	0,009	0,09	0,01	0,009	0,18	0,02	0,01	0,11
RF	0,0001	0,0002	0,51						
B-ALP	**0,006**	**0,002**	**0,005**	0,001	0,002	0,37	0,004	0,002	0,11
P1nP	**0,001**	**0,0005**	**0,002**	0,0005	0,0006	0,40	-0,0001	0,0006	0,87
Dkk1	9,143e-005	0,0008	0,91				-0,0009	0,0007	0,20
SOST	-0,0003	0,001	0,73						
RANKL/OPG ratio	-0,30	0,47	0,53						
PTH	0,0001	0,001	0,86				0,0005	0,001	0,61
VitD	-0,0009	0,001	0,44				-0,0008	0,001	0,53
BMD Neck (g/cm2)	**-0,24**	**0,11**	**0,03**	-0,1531	0,1001	0,13	-0,23	0,11	0,06

RETENTION-RATE, PREDICTING FACTORS OF EFFICACY AND STEROID-SPARING EFFECT OF JAK-INHIBITORS TREATMENT IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS: A PROSPECTIVE MONOCENTRIC STUDY IN REAL-LIFE

PO:07:116

Minerba C., Conigliaro P., Vendola A., Fiannacca L., Kroegler B., Triggianese P., Greco E., Bergamini A., Chimenti M.S.
Dipartimento di Medicina dei sistemi Università di Roma Tor Vergata, Roma

Objectives. To assess the reduction of oral glucocorticoids (OGC)-dose during the treatment with JAK-inhibitors (JAK-i), to evaluate the drug-retention rate and predicting factors of achieving clinical remission (REM) and low disease activity (LDA) in patients affected by Rheumatoid Arthritis (RA) and Psoriatic Arthritis (PsA) bio-naïve (b-naïve), biological anti-rheumatic drugs-insufficient responders (bDMARD-IR), difficult-to-treat (D2T).

Materials and methods. Real-life study on patients with active RA and PsA treated with first JAK-i prospectively enrolled in a single center. Disease activity (DAS28-CRP, DAPSA-CRP), pain visual analogic scale (VAS-pain), general health (GH) and OGC-daily dose were collected at baseline and after 3, 6, 12 months (T3, T6, T12) of treatment. Univariable and multivariable analysis corrected for sex, age, BMI, disease duration was performed. Median survival-time was obtained using Kaplan-Meier curves. P-values<0.05 were considered statistically significant.

Results. 103 patients with arthritis (88 RA, 15 PsA) were evaluated: 45 received tofacitinib, 44 baricitinib, 8 upadacitinib, 6 filgotinib (Tab. I). 24% (n=25) of patients were b-naïve, 76% (n=78) bDMARD-IR, 40% (n=41) D2T. At baseline 54 patients (52%) were concomitantly treated with OGC (12 b-naïve, 42 bDMARD-IR, 35 D2T). In the whole cohort at all time-points we observed a significant improvement of disease activity by DAS28, DAPSA, VAS-pain, GH (respectively p <0.001, p <0.05, p <0.0001, p <0.001). In the study population REM was reached in 19.5% of patients at T3, 31% at T6, 30% at T12; LDA in 36.5% at T3, 54% at T6, 66% at T12. In the multivariable analysis being b-naïve was an independent factor for achieving REM at T3 and T6 (T3 padj=0.04, OR=4.9; T6 padj=0.04, OR=5.3). Likewise, negative predicting factors were the presence of comorbidities for LDA at T3 (padj=0.01, OR=0.4), REM or LDA at T6 (REM padj=0.04, OR=0.5; LDA padj=0.002, OR=0.3) and female sex for LDA at T6 (padj=0.02, OR=01), REM at T12 (padj=0.04, OR=0.2). We reported a statistically significant reduction of OGC-daily dose at all time-points in the whole cohort (T3 p <0.0001, T6 p=0.02, T12 p=0.002) and in b-naïve (p <0.01). bDMARD-IR were able to reduce OGC at T3 (p <0.0001), T12 (p=0.03); D2T only at T3 (p=0.0001). Univariable analysis showed a higher prevalence of non-smokers in patients who suspended OGC (86% vs 14%, p=0.01), this data was confirmed in the multivariable analysis (Padj=0.009, OR=0.06, 95%CI:0.007-0.5). About 92% of patients reached T3, 81% T6, 79% T12 (Fig. IA). There was no significant difference in drug-survival according to sex or line of treatment (Fig. IB-C).

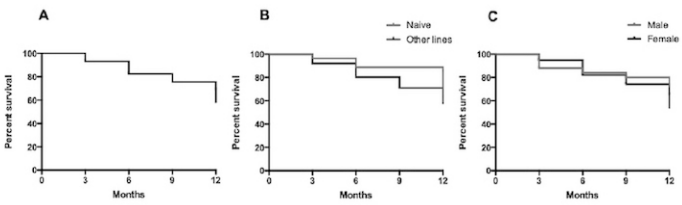
Conclusions. Real data confirm efficacy and persistence of JAK-i therapy in patients with inflammatory arthritis, regardless of sex and line of treatment with bDMARDs. B-naïve population shows a better response, this may suggest an earlier administration. JAK-i allow to reduce concomitant OGC in all subgroups. Among negative predicting factors of OGC-withdrawal cigarette smoke is important because modifiable.

Table I:
Baseline characteristics of RA and PsA patients receiving JAK-inhibitors

Women, n (%)	78 (76%)
Age (years)	60 ± 12
Rheumatoid factor (RF) +, n (%)	59 (57%)
Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) +, n (%)	49 (48%)
Disease duration (months)	134 ± 88
DAS28-CRP	4.87 ± 1.0
DAPSA-CRP	41.0 ± 22.2
VAS-pain (0-100)	73.1 ± 14.5
GH (0-100)	69.4 ± 14.2
JAK-i monotherapy, n (%)	43 (42%)
PDN-equivalent dose (mg/day)	4.3 ± 5.4

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation

Figure I: Retention rate of JAK-i therapy



EFFICACIA DI BARICITINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE MODERATA – ANALISI POST-HOC DI DUE SPERIMENTAZIONI DI FASE II

PO:07:117

Kirkham B.W. [1], Nikiphorou E. [2], Edwards C.J. [3], Sheesh M. [4], Haladyj E. [4], Gerwien J. [4], Zaremba-Pechmann L. [5], Taylor P.C. [6], Bottini P. [7]

[1]Guys and St Thomas NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; [2]Centre for Rheumatic Diseases, King's College London and Rheumatology Department, King's College Hospital, London, United Kingdom; [3]NIHR Southampton Clinical Research Facility, University Hospital Southampton, United Kingdom; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [5]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Germany; [6]Botnar Research Centre, Nuffield Dept. of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, United Kingdom; [7]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino

Scopo del lavoro. Baricitinib, inibitore selettivo orale di JAK 1/2, è un farmaco approvato per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. Quest'analisi fa riferimento all'efficacia di baricitinib in pazienti con AR moderata alle settimane (S)12 e 24 da due studi di fase III: RA-BEAM (NCT01710358) e RA-BUILD (NCT01721057).

Materiali e metodi. Quest'analisi post-hoc ha incluso pazienti da RA-BEAM (responder inadeguati al metotrexato) e RA-BUILD (responder inadeguati ai DMARDs sintetici convenzionali) con AR moderata al basale (definita come punteggio dell'attività di malattia (DAS)-28 con proteina C reattiva (CRP) >3,2 e ≤5,1). Quest'analisi riporta la risposta al trattamento come bassa attività di malattia (LDA), definita da DAS28-CRP ≤3,2 e >2,6, o remissione (punteggio <2,6) e presenta dati descrittivi alla S12 e S24, compresi dolore (scala analogica visiva [VAS]), fatigue (Valutazione funzionale della terapia per malattie croniche - Fatigue [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F]), funzionalità fisica (Questionario di valutazione dello stato di salute-Indice di disabilità [Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI]), Compromissione della produttività lavorativa e delle attività (WPAI), durata e gravità della rigidità mattutina, dolore articolare e fatigue, utilizzando diari giornalieri. Le variabili continue sono presentate come mediana con range interquartile e quelle categoriche come frequenze e percentuali.

Risultati. Al basale, in RA-BEAM è stata osservata AR moderata in 117 pazienti trattati con baricitinib 4 mg, 80 trattati con adalimumab e 133 trattati con placebo; in RA-BUILD è stata osservata in 80 pazienti trattati con baricitinib 2 mg, 63 trattati con baricitinib 4 mg e 73 trattati con placebo. Nello studio RA-BEAM, alla S12 hanno raggiunto la remissione il 46,2%, il 37,5% e il 9,0% dei pazienti trattati, rispettivamente, con baricitinib 4 mg, adalimumab e placebo. Nello studio RA-BUILD, alla S12 hanno raggiunto la remissione il 38,8%, il 44,4% e il 13,7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg e placebo. Alla S24 è stato segnalato un ulteriore aumento della percentuale di pazienti che avevano raggiunto la remissione in entrambe le sperimentazioni (Tabella). Il miglioramento del dolore (VAS), di FACIT-F e di HAQ-DI è stato simile tra RA-BEAM e RA-BUILD con il trattamento con baricitinib (Tabella). In entrambe le sperimentazioni, i pazienti hanno riferito di un miglioramento della durata e della gravità della rigidità mattutina, della peggiore stanchezza e del peggior dolore articolare grazie al trattamento con baricitinib (Tabella). Inoltre, il trattamento con baricitinib ha prodotto un miglioramento numerico nella compromissione delle attività quotidiane e della produttività lavorativa nello studio RA-BEAM (Tabella).

Conclusione. Nei pazienti con AR moderata, baricitinib ha migliorato notevolmente i segni e sintomi dell'AR e i Patient-Reported Outcomes (PRO) alla S12 e alla S24.

Tabella. Attività di malattia, PRO e WPAI di pazienti con AR moderata alla S12 e alla S24 in RA-BEAM e RA-BUILD

	RA-BEAM						RA-BUILD					
	S12			S24			S12			S24		
	BARI 4 mg (N=117)	ADA (N=80)	PBO (N=133)	BARI 4 mg (N=117)	ADA (N=80)	PBO (N=133)	BARI 2 mg (N=80)	BARI 4 mg (N=63)	PBO (N=73)	BARI 2 mg (N=80)	BARI 4 mg (N=63)	PBO (N=73)
DAS-28-LDA, n (percentuale)	76 (65,0)	47 (58,8)	30 (22,6)	85 (72,6)	54 (67,5)	42 (31,6)	45 (56,3)	37 (58,7)	17 (23,3)	50 (62,5)	42 (66,7)	28 (38,4)
DAS-28-Remissione, n (percentuale)	54 (46,2)	30 (37,5)	12 (9,0)	60 (51,3)	42 (52,5)	17 (12,8)	31 (38,8)	28 (44,4)	10 (13,7)	34 (42,5)	26 (46,0)	11 (19,3)
Esiti riferiti dal paziente (variazione rispetto al basale)												
Dolore (VAS)	-26,0 (-43,0, -6,0)	-19,5 (-37,0, -5,5)	-0,0 (-15,0, 2,0)	-27,0 (-41,0, -5,0)	-30,0 (-47,0, -4,0)	-11,0 (-26,5, 5,0)	-23,5 (-41,0, -10,0)	-20,0 (-39,0, -7,0)	-11,5 (-21,0, 4,0)	-25,0 (-42,0, -7,5)	-21,0 (-44,0, -3,0)	-10,5 (-28,5, 5,5)
FACIT-F	6,0 (1,0, 13,0)	4,0 (1,0, 11,0)	4,0 (-1,0, 10,0)	8,0 (2,0, 16,0)	4,0 (-1,0, 12,0)	3,0 (-1,0, 11,0)	5,0 (0,0, 8,0)	5,0 (-1,0, 11,0)	3,0 (-1,0, 8,0)	6,0 (2,0, 12,0)	5,0 (1,0, 10,0)	3,0 (-1,0, 10,0)
HAQ-DI	-0,5 (-0,9, -0,1)	-0,4 (-0,8, 0,0)	-0,3 (-0,6, 0,0)	-0,5 (-0,9, -0,3)	-0,4 (-0,9, 0,0)	-0,3 (-0,6, 0,0)	-0,4 (-0,9, 0,1)	-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,1 (-0,5, 0,0)	-0,5 (-0,8, -0,3)	-0,5 (-0,9, -0,3)	-0,1 (-0,5, 0,0)
Durata della rigidità mattutina (minuti)	-10,0 (-60,0, 0,0)	-2,1 (-45,0, 0,0)	-0,5 (-28,6, 30,0)	N/D	N/D	N/D	-17,1 (-68,6, 7,1)	-15,0 (-60,0, 0,0)	-3,4 (-37,0, 12,3)	N/D	N/D	N/D
Gravità della rigidità mattutina (NRS)	-1,7 (-3,3, -1,0)	-1,0 (-2,3, 0,0)	-1,0 (-2,1, 0,0)	N/D	N/D	N/D	-1,6 (-3,0, 0,0)	-2,0 (-3,7, -0,6)	-0,9 (-1,9, 0,0)	N/D	N/D	N/D
Peggiore stanchezza (NRS)	-1,0 (-2,8, 0,0)	-1,0 (-2,4, 0,0)	-0,7 (-2,0, 0,3)	N/D	N/D	N/D	-1,2 (-3,0, -0,1)	-1,0 (-3,0, 0,3)	-1,3 (-2,6, 0,0)	N/D	N/D	N/D
Peggior dolore articolare (NRS)	-1,0 (-3,0, -0,3)	-0,9 (-2,3, 0,0)	-0,8 (-2,1, 0,3)	N/D	N/D	N/D	-2,1 (-3,4, 0,0)	-1,6 (-3,0, 0,0)	-0,6 (-2,0, 0,3)	N/D	N/D	N/D
WPAI: Compromissione delle attività quotidiane	-20,0 (-40,0, 0,0)	-10,0 (-30,0, 0,0)	-10,0 (-20,0, 0,0)	-20,0 (-40,0, -10,0)	-10,0 (-30,0, 0,0)	-10,0 (-30,0, 10,0)	-20,0 (-35,0, 0,0)	-10,0 (-30,0, 0,0)	-10,0 (-20,0, 0,0)	-20,0 (-35,0, 0,0)	-10,0 (-30,0, 0,0)	-10,0 (-30,0, 10,0)
Compromissione della produttività lavorativa	-14,4 (-34,5, 0,0, n=66)	-10,0 (-30,0, 0,0, n=41)	-0,5 (-20,0, 0,0, n=54)	-10,0 (-35,4, 10,0, n=44)	-10,0 (-31,4, 0,0, n=41)	0,0 (-20,0, 10,0, n=54)	-15,0 (-30,0, 0,0, n=35)	0,0 (-20,0, 10, n=24)	-1,0 (-10,0, 20,0, n=30)	-21,9 (-40,0, 0,0, n=35)	-10,0 (-30,0, 5,0, n=24)	-6,5 (-20,0, 9,0, n=30)

Se non diversamente indicato, i valori sono presentati come variazione mediana (range interquartile) dal basale.
n = numero di pazienti con dati disponibili. BARI: baricitinib, ADA: adalimumab, PBO: placebo, NRS: scala di valutazione numerica.

SOSPENSIONE ED EFFICACIA DI BARICITINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN BASE ALL'ETÀ DEL PAZIENTE E AL PRECEDENTE TRATTAMENTO: DATI A 2 ANNI PROVENIENTI DALLA COORTE EUROPEA DELLO STUDIO RA-BE-REAL

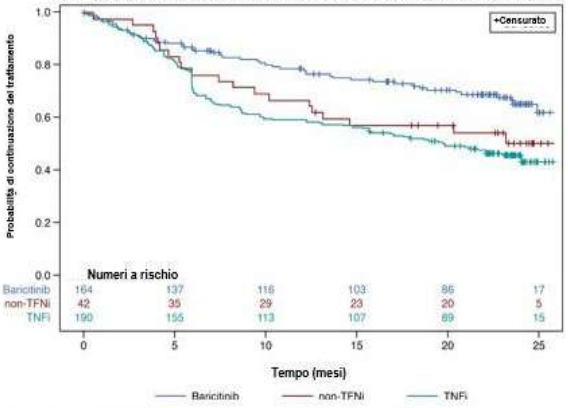
PO:07:118

Alten R. [1], Burmester G.R. [2], Edwards C.J. [3], Favalli E.G. [4], Della Torre I. [5], Ng K.J. [5], Haladyj E. [5], Gerwien J. [5], Zaremba-Pechmann L. [6], Fautrel B. [7], Birra D. [8]

[1]Schlosspark Klinik, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Berlin, Germany; [2]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [3]NIHR Southampton Clinical Research Facility, University Hospital Southampton, NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom; [4]Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, University of Milan; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA; [6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Germany; [7]Sorbonne Universite APHP, Pitie Salpetriere Hospital and Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France; [8]Eli Lilly and Company, Sesto Fiorentino

Scopo del lavoro. Baricitinib (BARI), inibitore selettivo orale di JAK 1 e 2, è un farmaco approvato per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. RA-BE-REAL è uno studio osservazionale prospettico multinazionale della durata di 3 anni, in corso su pazienti adulti con AR che iniziano il trattamento con BARI o altro farmaco antireumatico modificante il decorso della malattia, biologico (bDMARD) o sintetico mirato (tsDMARD).
Il presente studio riferisce sulla sospensione del trattamento e sull'efficacia in pazienti con AR che ricevono BARI o bDMARD/tsDMARD, in funzione del precedente uso di bDMARD/tsDMARD (pazienti già trattati o naïve) e dell'età (<65 anni vs ≥65 anni e più) in Europa.
Metodi. Sono stati inclusi pazienti con AR che hanno iniziato il trattamento con BARI 2 mg o 4 mg (coorte A) o qualsiasi bDMARD/tsDMARD (coorte B) per la prima volta. L'endpoint primario era il tempo alla sospensione (time to discontinuation, TTD) per qualsiasi causa (esclusa la risposta sostenuta) a 2 anni; il TTD a 6 mesi è stato pubblicato (1). La sospensione (analisi e tassi di Kaplan-Meier) e l'efficacia (indice clinico di attività di malattia [CDAI]: tassi di bassa attività di malattia [LDA] e remissione) del trattamento a 2 anni, in base al precedente stato bDMARD o tsDMARD (paziente già trattato o naïve) e all'età (<65/≥65 anni) sono state analizzate post-hoc e in modo descrittivo per la coorte A e sottogruppi della coorte B.
Risultati. Sono presentate le principali caratteristiche al basale di 1008 pazienti con AR e l'efficacia a 2 anni per i sottogruppi in questa analisi (Tabella). Un numero maggiore di pazienti trattati con BARI era in monoterapia (Tabella), Entro due 2 anni, il 31,1%, il 54,7% e il 47,6% dei pazienti naïve a bDMARD o tsDMARD di età <65 anni trattati, rispettivamente, con BARI, inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi) e non-TNFi, ha sospeso il trattamento (Figura); i tassi di sospensione corrispondenti per i pazienti naïve a bDMARD o tsDMARD di ≥65 anni sono stati del 28,4%, 65,6% e 44,0%; i pazienti già trattati con bDMARD o tsDMARD di <65 anni erano il 47,9%, 59,0% e 65,5% e i pazienti già trattati con bDMARD o tsDMARD di ≥65 anni erano il 42,0%, 78,3% e 66,7%. Con BARI sono stati osservati tassi CDAI costanti di LDA e remissione, indipendentemente dall'età e dal trattamento precedente (Tabella).

Figura. Tempo alla sospensione nell'arco di 2 anni in pazienti naïve e bDMARD/tsDMARD di età inferiore a 65 anni



I pazienti con risposta clinica sostenuta non sono stati inclusi in questa analisi

Tabella. Dati al basale ed efficacia del trattamento a 2 anni nei sottogruppi basati su pazienti naïve e già trattati con bDMARD/tsDMARD di età <65 e ≥65 anni[a]

			Età, anni[b]	Donne[c]	Durata dell'AR, anni[b]	Monoterapia[c]	CDAI al basale[b]	Remissione CDAI a 2 anni[d]	LDA CDAI a 2 anni[d]
Naïve <65 anni	Coorte A (N=164)	BARI	50,8±9,5	120 (73,2)	5,8±6,4	66 (40,2)	23,0±11,8	29/86 (23,3)	42/86 (48,8)
	Coorte B (N=251[e])	TNFi (N=192)	49,5±11,0	142 (74,0)	4,9±6,1	48 (25,0)	24,8±13,3	34/130 (26,2)	47/130 (36,2)
		bDMARD non TNFi (N=42)	53,1±9,6	32 (76,2)	9,0±8,6	11 (26,2)	20,5±10,5	4/25 (16,0)	10/25 (40,0)
Naïve ≥65 anni	Coorte A (N=81)	BARI	73,3±5,7	63 (77,8)	8,9±9,8	49 (60,5)	23,4±11,5	12/37 (32,4)	16/37 (43,2)
	Coorte B (N=93[e])	TNFi (N=61)	72,7±4,7	37 (60,7)	10,8±11,0	14 (23,0)	24,3±13,1	8/32 (25,0)	16/32 (50,0)
		bDMARD non TNFi (N=25)	74,4±5,8	17 (68,0)	8,8±11,5	5 (20,0)	24,8±11,6	4/13 (30,8)	4/13 (30,8)
Già trattati <65 anni	Coorte A (N=165)	BARI	52,3±9,4	131 (79,4)	11,8±8,5	88 (53,3)	23,9±11,9	21/92 (22,8)	33/92 (35,9)
	Coorte B (N=142[f])	TNFi (N=61)	48,5±12,4	40 (78,7)	8,6±8,9	29 (47,5)	20,4±11,4	7/37 (18,9)	15/37 (40,5)
		bDMARD non TNFi (N=56)	51,6±9,0	51 (87,9)	11,3±10,2	16 (27,6)	21,5±8,9	3/27 (11,1)	14/27 (51,9)
Già trattati ≥65 anni	Coorte A (N=109)	BARI	72,7±5,6	77 (77,8)	15,1±9,7	55 (55,0)	24,2±11,6	11/51 (21,6)	26/51 (51,0)
	Coorte B (N=77[f])	TNFi (N=23)	72,7±5,6	14 (60,9)	12,4±12,8	10 (43,5)	24,9±13,0	2/9 (22,2)	3/9 (33,3)
		bDMARD non TNFi (N=36)	71,5±4,4	25 (69,4)	16,4±11,9	16 (44,4)	26,4±13,2	2/16 (12,5)	8/16 (50,0)

[a] I dati sull'efficacia non erano disponibili per tutti i pazienti
[b] Media±deviazione standard
[c] n (%)
[d] n/N (%)
[e] Altri 65 pazienti in totale hanno ricevuto altri bDMARD (7-23 per gruppo); i dati per questi pazienti non sono mostrati a causa dei numeri esigui

Conclusioni. I tassi di sospensione a due anni e l'efficacia con BARI in contesti del mondo reale sono stati costanti, indipendentemente dal trattamento precedente o dall'età del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Alten et al. Rheumatol Ther. 2022; 13: 1-21.

PATIENT REPORTED OUTCOMES IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA EARLY ARTHRITIS: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

PO:07:119

Favretti M., Franculli D., Gioia C., Dolcini G., De Vita A., Iannuccelli C., Conti F., Di Franco M.
Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Strategie di intervento precoce, mirate alla remissione, sono alla base della terapia dell'artrite reumatoide (AR), poiché permettono di prevenire la progressione del danno articolare. D'altra parte, l'AR è una patologia cronica il cui impatto sullo stato di salute percepito dal paziente dipende anche da fattori psicologici e sociali. I Patient Reported Outcomes (PROs) rappresentano strumento fondamentale per una valutazione globale della patologia, centrata sulle necessità del paziente. Scopo dello studio è stato indagare la percezione e l'impatto della malattia in base ad alcuni aspetti biopsicosociali in una coorte di pazienti con early AR.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi afferenti alla Early Arthritis Clinic con AR (criteri ACR2010) che avessero iniziato terapia con Disease Modifying An-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche

Caratteristiche demografiche	Media ± DS
Sesso	
Femmine	114 (81.4%)
Età d'esordio	50.2 (±13)
Impiego	
Disoccupato	22 (15.7%)
Impiegato	53 (37.9%)
Casalinga/Collaboratrice domestica	34 (24.9%)
Pensionato	31 (22.1%)
Caratteristiche cliniche	Media ± DS
Durata di malattia alla diagnosi (settimane)	24.6 (± 15.7)
DAS28 all'esordio	
DAS28(VES)	4.3 (± 1.4)
DAS28(PCR)	3.8 (± 1.3)
Durata di malattia attuale (anni)	7.6 (± 4.2)
DAS28 attuale	
DAS28(VES)	2.7 (± 1.1)
DAS28(PCR)	2.3 (± 0.9)
Prednisone mg	0.7 (± 2)
Terapia attuale	
Nessuna	6 (4.3%)
csDMARD	66 (47.1%)
bDMARD / tsDMARD ± csDMARD	68 (48.6%)

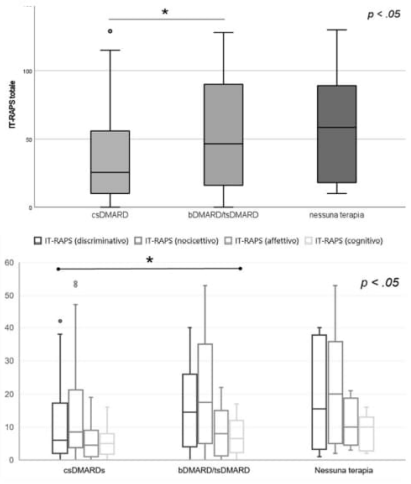


Figura 1. Box-plot RAPS totale e suoi domini in base alla terapia attuale

Tabella 2. Analisi univariata DAS28(VES), DAS28(PCR) e RAPS in base alla terapia in atto

	Nessuna	csDMARD	bDMARD ± csDMARD	*p-value*
DAS28(VES)	2.4 (± 1.1)	2.7 (± 1)	2.8 (± 1.2)	.420
DAS28(PCR)	2.2 (± 1)	2.3 (± 0.8)	2.4 (± 0.9)	.444
RAPS	60.6 (± 47.7)	34.3 (± 30.9)	51.3 (± 38.5)	**.012**
Discriminativo	18.8 (± 17.4)	10.6 (± 11.1)	15.6 (± 12.2)	**.032**
Nocicettivo	21.8 (± 18.7)	12.8 (± 13.1)	19.8 (± 16.1)	**.021**
Affettivo	11.1 (± 7.7)	5.6 (± 5.1)	8.3 (± 6.8)	**.011**
Cognitivo	8.8 (± 5.4)	5.1 (± 4.1)	7.3 (± 5.3)	**.019**

Tabella 3. Analisi univariata DAS28(VES), DAS28(PCR) e SF36 in base all'impiego

	Disoccupato	Impiegato	Casalinga	Pensionato	*p-value*
DAS28(VES)	2.8 (± 0.9)	2.5 (± 1.2)	2.6 (± 1.1)	3.1 (± 1)	.133
DAS28(PCR)	2.3 (± 0.8)	2.3 (± 0.9)	2.2 (± 0.7)	2.6 (0.9)	.272
PCS	38 (± 11.1)	43.2 (± 9.4)	37.1 (± 8.5)	35.6 (± 10.8)	**.003**
SF36 funzione fisica	52.2 (± 29.4)	71.4 (± 25.6)	54.5 (± 25.9)	50.8 (± 28.7)	**.002**
SF36 dolore	52.2 (± 27.1)	64.4 (± 23.1)	53.1 (24.3)	49.5 (± 28.8)	**.037**

Tabella 3. Modello di regressione lineare multipla per SF36

	PCS		
	Coefficiente stimato	IC 95%	*p-value*
DAS28(VES) all'esordio	- 1.505	(- 2.733, - 0.278)	**.01**
	SF36 funzione fisica		
	Coefficiente stimato	IC 95%	*p-value*
DAS28(VES) all'esordio	- 3.643	(- 6.865, - 0.420)	**.02**
	SF36 dolore		
	Coefficiente stimato	IC 95%	*p-value*
DAS28(VES) all'esordio	- 3.419	(- 6.467, - 0.371)	**.03**

ti-Rheumatic Drugs (DMARDs) entro 24 settimane dall'esordio. Per ogni paziente sono stati registrati dati demografici, clinici e indici clinimetrici all'esordio e al momento del reclutamento. Sono stati somministrati quattro questionari: Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue (BRAF) e Short Form36 (SF36).

Risultati. La Tabella 1 riporta dati demografici e clinici dei 140 pazienti arruolati. Dopo 7.6 (±4.2) anni di follow-up, i pazienti raggiungevano il target (DAS28(PCR) 2.3±0.9) senza differenze significative nell'attività di malattia né stratificando per terapia attuale, né per impiego. Pazienti in terapia con farmaci biologici (bDMARDs) ottenevano valori significativamente maggiori di quelli in terapia con farmaci convenzionali nel punteggio totale del RAPS (p0.01) e nei suoi domini (Tabella 2, Figura 2). Stratificando in base all'impiego (Tabella 3), lavoratori sedentari ottenevano punteggi significativamente maggiori nell'SF36 Physical Component Summary (PCS) (p0.003), SF36 Social Functioning (SF36-sf) (p0.002) e SF36 Body Pain (SF36-bp) (p0.03) rispetto a pensionati e pazienti che svolgono attività funzionalmente più impegnative. Maggiori livelli di DAS28(VES) all'esordio si associavano a punteggi inferiori di PCS (p0.01), SF36-sf (p0.02) e SF36-bp (p0.03) (Tabella 4).

Conclusioni. Tali risultati confermano che il trattamento precoce dell'AR permette di raggiungere e mantenere il target. Nonostante ciò, in alcune categorie di pazienti sono emerse differenze nella percezione di malattia. Pazienti in terapia con bDMARDs, affetti da forme più severe di malattia, riportano livelli maggiori di dolore residuo, la cui persistenza potrebbe essere favorita da maggiore componente infiammatoria. Dai nostri risultati si evince anche che, per quanto l'impatto della patologia sulla funzione fisica sia condizionato da parametri clinici, quali attività di malattia e grado di infiammazione all'esordio, anche fattori psicosociali, come l'attività lavorativa, possono influenzare tale percezione. L'utilizzo dei PROs nell'AR si conferma strumento che fornisce informazioni indispensabili per valutare lo stato di salute, permettendo di identificare pazienti che, nonostante raggiungano il target, presentano sintomatologia residua e peggiore qualità di vita.

IDENTIFICATION OF PERSISTENT DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM A SINGLE-CENTER COHORT OF REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:07:120

Cincinelli G. [1,2], Cavalli S. [1,2], Giudice L. [1,2], Maioli G. [1,2], Posio C. [2], Scotti I. [2], Suardi I. [1,2], Carrea G. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Favalli E.G. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]*University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan;*
[2]*ASST G. Pini-CTO, Department of Rheumatology and Medical Sciences, Milan*

Aim of the study. Difficult-to-treat (D2T) rheumatoid arthritis (RA) definition offers a glimpse of patients refractory to targeted therapies with at least 2 different mechanisms of action (MoA) who present with evidence of inadequate disease control. Even though data regarding the prevalence of D2T RA patients in real-life settings emerged, data regarding the maintenance of the condition over time are absent. Our study aimed to assess the prevalence of D2T RA patients from a cohort of refractory patients and to identify patients with a condition of persistent D2T (pD2T).

Materials and methods. We enrolled 610 consecutive, adult RA patients receiving therapy with b/tsDMARDs. Among these, we identified 104 patients refractory to >2 b/tsDMARDs with different MoAs. We collected demographic, clinical and clinimetric data for each patient at the time of enrollment (t0), and retrospectively retrieved clinical and clinimetric data from the medical records of the visits each patient conducted with a 2 months frequency in the previous 12 months (t-2 to t-12). We extrapolated the prevalence of D2T RA patients from each timepoint based on the presence of at least one among:

1) an SDAI score >11 or CDAI score >10;
2) CRP value >1 mg/dL;
3) current steroid dose higher than 7.5 mg/die of prednisone equivalent.

Lastly, we arbitrarily defined patients fulfilling the D2T definition for more than 6 months as pD2T patients.

Results. At t0, 41.3% refractory patients fulfilled the D2T definition criteria, while the prevalence of D2T patients in the previous 12 months appeared constantly between 29 to 31%. More precisely, at t-6 30.8% were D2T, and among these 28 (87.5%) was D2T both at t0 and t-6 (k=0,606). At t-12, D2T patients were 30 (28.8%), with 20 of them (66.7%) being D2T at t0 too (k=0,312). Globally, 15 patients (34.9%) simultaneously fulfilled D2T status at t0, t-6, and t-12 (k pairwise =0,393) (Figure 1). We identified 29 pD2T patients (27.9%), while 43 patients (41.3%) never fulfilled the D2T definition criteria in the 12 months of observation. The comparison analysis between pD2T and non-pD2T patients showed a higher frequency of male patients, Physician and Patients Global Assessment scores, Visual Analogue Score 0-10 for pain, Health Assessment Questionnaire scores, Charlson Comorbidity Index scores, a higher number of previously failed b/tsDMARDs and use of non-NSAIDs analgesic therapy. We observed a higher time-to-biologic in pD2T, however not statistically significant. No differences emerged in terms of disease duration, time-to-refractory, the prevalence of RF and/or ACPA positivity, symptomatic osteoarthritis, and fibromyalgia (Table 1).

Figure 1. Prevalence of D2T patients among refractory RA patients in the 12 months of observation (A). Prevalence of D2T patients at each timepoint who were D2T also at *t0* (gray area) (B).

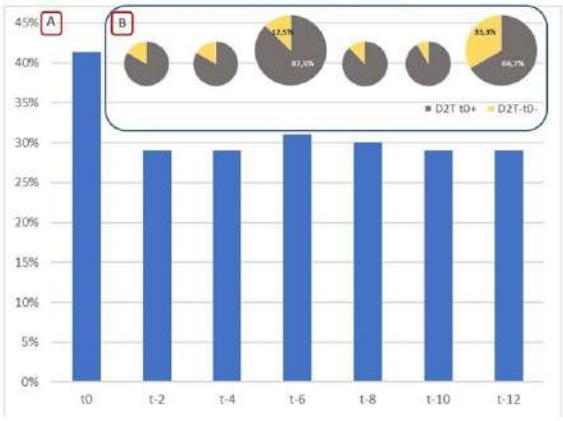


Table 1. Characteristics of refractory RA patients (*second column*), persistent and non-persistent D2T patients (*third and fourth column*), and results of univariable analysis between persistent D2T and non-persistent D2T (*fifth column*)

	Refractory RA (N=104)	Persistent D2T (n=29)	Non-persistent D2T (N=75)	p-values
Age (years)	60.9 ±10.8	60.0 ± 9.5	61.3 ± 11.3	0.593
Female sex	85.3%	75.9%	94.7%	**0.01**
RF and/or ACPA positive	60.6%	78.6%	63.8%	0.157
Disease duration (years)	21.3 ± 10.9	25.1 ± 11.8	19.8 ± 10.4	**0.026**
Osteoarthritis	62.4%	75.9%	61.3%	0.163
Fibromyalgia	15.6%	20.7%	14.7%	0.456
CCI	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.446
PGA 0-10	4 (3 – 6)	6 (5 – 8)	3 (1 – 6)	**<0.001**
NRS 0-10	5 (2 – 7)	6 (5 – 7)	4 (1 – 6)	**0.02**
PhGA 0 -10	0 (0 – 2)	2 (0 – 3)	0 (0 – 1)	**0.002**
VAS fatigue 0-10	5 (1.5 – 7)	7 (4 – 8)	4.5 (0 – 7)	**0.001**
HAQ	0.5 (0.125 – 1.125)	1 (0.5 – 2.25)	0.375 (0.125 – 0.875)	**0.031**
Current b/tsDMARDs line	4 (3 – 5)	5 (4 – 6)	4 (3 – 5)	**0.028**
Current MoA	3 (3 – 4)	4 (3 – 4)	3 (3 – 4)	0.197
Current csDMARDs	52.9%	62.1%	49.3%	0.243
Current steroid use	53.8%	86.2%	41.3%	**<0.001**
Current NSAIDs use	29.1%	24.1%	31.1%	0.485
Current analgesic use	24.0%	37.9%	18.7%	**0.039**
Time-to-biologic (months)	104.4 ± 102.0	137 ± 112.9	95.8 ± 92.5	0.057
Time-to-refractory (months)	76.2 ± 56.8	72.8 ± 62.8	77.4 ± 54.8	0.731

Conclusions. We observed a stable prevalence of D2T RA patients, even though the concordance of D2T status for single patients appeared to diminish over time. 27.9% of refractory patients persistently fulfilled the D2T definition criteria.

CYCLING OF JAK-INHIBITORS IN A REAL-LIFE MONOCENTRIC CASE-SERIES

PO:07:121

Cacioppo S., Giovannini I., Occhipinti L., Zabotti A., Agarinis R., De Marchi G., Sacco S., Di Poi E., De Vita S., Quartuccio L.
Santa Maria della Misericordia, Udine

Introduction. The therapeutic approach for rheumatoid arthritis (RA) consists of drugs targeting various pathogenic mechanisms. Janus Kinase inhibitors (JAKi) are the most recent drugs available, orally administered that have different selectivity for the various members of the Janus Kinase family. This may allow different JAKi to act on different intracellular pathogenic pathways, providing a rationale for cycling JAKi and new therapeutic prospects.
Objectives. Aim of the study is to describe the efficacy of JAKi cycling in a real-life monocentric cohort of difficult-to-treat RA.
Methods. Between May 2017 and April 2023 patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis sequentially treated with a second JAKi after withdrawal of the first JAKi were included in the study. Demographic and clinical data were collected, including age, gender, disease duration, previous treatment, swollen and tender joints and auto-antibodies status (positivity for rheumatoid factor and/or anti-citrullinated protein antibodies).
Results. Among over 170 JAKi treatments, we included 42 patients affected by difficult-to-treat RA sequentially treated with JAKi. Median survival for the first JAKi was 12,5 months (SD 16,5). Reasons for withdrawal were primary inefficacy in 7/42 (16,7%), secondary inefficacy in 24/42 (57,1%) and adverse events in 11/42 (61,9%). 28/42 patients (66,7%) maintained the response to the second JAKi after a mean follow-up of 10,8 month (SD 6,9), whereas 14 patients discontinued the second JAKi.
Stratifying according to the reason for first JAKi discontinuation, in cases of primary inefficacy of the first JAKi, 4/7 patients (57,1%) responded to the second JAKi (Fig. 1), in cases of secondary inefficacy to the first JAKi, 15/24 (62,5%) responded to the second JAKi (Fig. 2), and in cases of previous failure due to adverse events, 9/11 (81,8%) (Fig. 3).
Stratifying by panJAK (tofacitinib and baricitinib) and selectiveJAK (upadacitinib and filgotinib), 40 patients were treated with tofacitnib or baricitinib as first JAKi, whereas 2 with upadacitinib and filgotinib.
All patients non-responder to panJAKi for primary inefficacy (n=7) were treated with selJAKi and 3 discontinued the selJAKi. Patients non-responder to panJAKi for secondary inefficacy (n=24) were treated with panJAK in 5 cases, and all 5 discontinued the second panJAKi, while 19 were treated with selJAKi as second JAKi and 4 discontinued the selJAKi. Patient non-responder to panJAKi for adverse event or other (n=9) was treated with panJAKi in 1 case, and discontinued the second panJAK, while 8 were treated with selJAKi and one discontinued the selJAKi.
Conclusions. Our data support the cycling from pJak to selJak in RA, in particular if the first JAK inhibitor was discontinued for adverse effects and secondary inefficacy. More studies are desirable to assess the usefulness from pan- to selJAKi cycling in terms of clinical outcomes and persistence to treatment.

Baseline characteristics (n=42)	
Demograpich characterisrics	
Males, n (%)	6 (14.3%)
Age, mean (SD), years	63.5 (10.5)
Duration of illness, mean (SD), months	220 (116)
Feature of disease	
RF positive, n (%)	27 (64.3%)
ACPA positive, n (%)	21 (50%)
RF and ACPA negative, n (%)	13 (31%)
Feature of treatment	
Monotherapy, n (%)	17 (40.5%)
Previous csDMARDs, mean (SD)	3.1 (1.4)
Previous bDMARDs, mean (SD)	4 (2.2)

Legend: ACPA: anti-citrullinated protein autoantibodies; RF: rheumatoid factor; csDMARS: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drugs.



Figura 1 - *Disease activity during therapy with first JAKi and second JAKi: failure of the first JAKi due to PRIMARY INEFFICACY*



Figura 2 - *Disease activity during therapy with first JAKi and second JAKi: failure of the first JAKi due to SECONDARY INEFFICACY*



Figura 3 - *Disease activity during therapy with first JAKi and second JAKi: failure of the first JAKi due to ADVERSE EVENTS*

JANUS KINASES INHIBITORS IN CLINICAL PRACTICE IN ITALY. RESULTS FROM A SINGLE CENTER EXPERIENCE

PO:07:122

Biasi B. [1], Giuggioli D. [1], Belletti L. [2], Cassone G. [2], Manfredi A. [2], Sandri G. [1], Spinella A. [2], Vacchi C. [2], Bongiovanni B. [1], Cabassi C. [1], De Pinto M. [1], Oliva M. [1], Olivi E. [1], Testoni S. [1], Salvarani C. [1], Sebastiani M. [1]
[1]Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Policlinico di Modena

Purpose of the study. Janus kinases-inhibitors (JAKi) have been introduced in last years for the treatment of many immune-mediated diseases, such as rheumatoid arthritis (RA). Recently, this class of drugs has been targeted by AIFA due to their safety profile and reimbursement by the national health system (NHS).
Aim of the study. Aim of this study was to evaluate retention rate and cause of discontinuation of JAKi in a monocentric cohort of RA patients.
Materials and methods. RA patients classified according to current criteria and treated with JAKi were retrospectively collected. Demographic and serological data, other than combination therapy with glucocorticoids (GC) and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were recorded for each patient. Moreover, data on smoking habit and comorbidities, including diabetes, renal failure, pheripheral arterial disease, hearth failure, dyslipidemia, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease were also investigated.
Finally, the cause of drug discontinuation (primary or secondary loss of efficacy, adverse events, remission, change in drug reimbursement from NHS) was reported.
Results. One hundred and four patients were investigated, 77 (74%) women and 27 (26%) men, with a median age at the beginning of therapy of 62 (IQR 52-72) years. The median age at the diagnosis was 51 years (IQR 41-59). Of these patients 30 (28.8%) had never smoked, 21 (20.2%) are current smokers and 20 (19.2%) are former smokers; for the remaining patients data was not available. Comorbidities are detected in 96 (92.3%) patients. Dyslipidemia was the most frequent, recorded in 96 (92.3%) patients. Arterial hypertension was observed in 62 (59.9%) patients, while diabetes in 15 (14.4%) patients. A main cardiovascular event, namely myocardial infarction and stroke, was previously reported in 2 (1.9%) and 3 (2.9%) cases, respectively.
Among JAKi, baricitinib was prescribed in 48 (46.2%) patients, tofacitinib in 35 (33.7%), filgotinib in 15 (14.4%) and upadacitinib in 6 (5.7%) cases. JAKi were prescribed as first line therapy after MTX in 33 (31.7%) patients.
A combination therapy with a conventional DMARD, mostly methotrexate, was reported in 51 patients (49%), while GC was used in 68 (65.4%) cases.
During follow-up JAKi therapy was discontinued in 38 (36.5%) patients, mainly for primary (3, 7.9%) or secondary (16, 42.1%) ineffectiveness, while 4 (3.9%) patients discontinued their therapy for adverse events. Among them, only one for venous thromboembolism, none for major cardiovascular events. In 3 (2.9%) patients, JAKi were discontinued for the change in reimbursement from NHS. Globally, the median follow-up was 25.50 (IQR 10-58). months, without significant difference in median retention rate between the different JAKi.
Conclusions. In our experience, JAKi showed a good safety profile. Although our patients showed a high prevalence of comorbidities, the number of patients discontinuing a JAKi for an adverse event was very low.

REAL-LIFE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA IN PRIMARY PREVENTION STRATEGIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF THE CORDIS STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

PO:07:123

Cafaro G. [1], Cacciapaglia F. [2], Piga M. [3], Erre G.L. [4], Sakellariou G. [5], Manfredi A. [6], Viapiana O. [7], Gremese E. [8], Spinelli F.R. [9], Atzeni F. [10], Bartoloni Bocci E. [1]

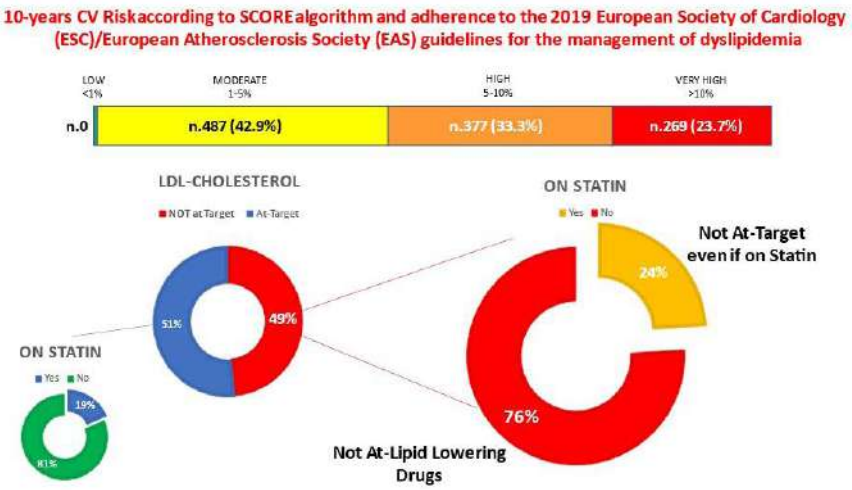
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia; [2]Department of Precision and Regenerative Medicine and Jonian Area, University of Bari; [3]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari; [4]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia, Università Degli Studi di Sassari; [5]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [6]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico of Modena; [7]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona; [8]Division of Clinical Immunology, Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [9]Rheumatology Unit, Università Degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; [10]Rheumatology Unit, Department of Experimental and Internal Medicine, University of Messina

Objective. Primary prevention of cardiovascular (CV) risk is highly recommended in rheumatoid arthritis (RA) patients, a disease characterized by high risk of atherosclerotic CV disease and mortality. However, primary prevention strategy is an unmet need in RA. In this setting, dyslipidemia represents a modifiable CV risk factor significantly contributing to CV risk frequently underestimated and/or sub-optimally managed in rheumatologic clinical practice. Aim of the study was to estimate adherence to lipid-lowering treatment strategies for primary prevention in RA patients according to validated international guidelines in a real-life setting.

Material and methods. A cross-sectional analysis of RA patients of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISeases (CORDIS) cohort with available lipid levels at inclusion was performed. Disease clinical features, traditional CV risk factors, disease activity scores and concomitant therapies were collected. Patients with previous CV events were excluded. The 10-year CV risk was estimated by the Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) algorithm in all patients. Application of primary preventive strategy was assessed according to the 2019 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for dyslipidemia management.

Results. A total of 1.133 RA patients (78% females; mean age: 61±10 years) were included. According to SCORE algorithm, no RA patients were at low (<1%) CV risk, 487 (43%) patients were at moderate (1-5%), 377 (33%) were at high (5-10%) and 269 (24%) at very-high (>10%) CV risk (Figure). Disease activity and concurrent corticosteroids were similar among groups. Patients with high or very-high CV risk were more frequently male, older, overweight/obese, with higher blood pressure, current smokers, and more frequently on csDMARDs. Notably, RA patients presented significantly higher CRP levels, even if within normal range, with no significant differences among disease activity scores. Overall, 21% of patients were on statins but only 51% was at target for LDL-c levels. Five hundred and fifty (49%) RA patients were not at LDL-c target. Of those patients not at target, 24% were on statin and 76% did not receive lipid-lowering agents. Those patients at higher CV risk, which should reach a stricter LDL-c threshold, more often did not reach the target, also after multivariate analysis adjusted for age, sex, disease activity, antibody status and treatments, even if already on statin treatment (OR 2.48, 95%CI 1.09-5.61, p=0.029).

Conclusions. In a wide Italian RA cohort, one-third of patients were at high, and a quarter were at very-high CV risk according to the SCORE algorithm. In these patients, statin therapy prescription is suboptimal despite a relevant proportion of patients meeting indications according to LDL thresholds and/or SCORE algorithm. Rheumatologists should pay close attention to lipid level assessment and the application of preventive therapeutic interventions in order to reduce the CV risk of these patients.



EFFICACIA E SICUREZZA DI UPADACITINIB IN ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO

PO:07:124

Baldi C. [1], Parisi S. [2], Falsetti P. [1], Sota J. [1], Capassoni M. [3], Ditto M.C. [2], Nacci F. [3], Conticini E. [1], Cometi L. [3], Peroni C.L. [2], Fusaro E. [2], Frediani B. [1], Guiducci S. [3]

[1]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [2]S.C. Reumatologia A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; [3]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze

Scopo del lavoro. Upadacitinib (UPA) ha dimostrato nei trial clinici un profilo rischio-beneficio favorevole nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) con risposta inadeguata ai farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia (cDMARD) e ai farmaci biotecnologici. Tuttavia, i dati sull'efficacia e sicurezza in contesti di real-life sono limitati. Ad oggi, questa è la prima esperienza multicentrica prospettica sull'efficacia e sul profilo di sicurezza di UPA in AR nel contesto dell'abituale pratica clinica.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati in maniera prospettica pazienti affetti da AR, trattati con UPA, afferenti a tre Centri italiani di terzo livello. I soggetti presentavano un'età maggiore di 18 anni e soddisfacevano i criteri ACR ed EULAR del 2010 per AR. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinimetrica, ecografica e laboratoristica ad ogni controllo (al basale, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi). L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare le variazioni degli indici clinimetrici e degli score ecografici. Tra gli obiettivi secondari si annoverano:

1) la valutazione di potenziali differenze tra le varie linee di terapia biologica e tra monoterapia e terapia di combinazione con un cDMARD;
2) eventuali modifiche nei parametri sierologici;
3) ricercare potenziali fattori predittivi di risposta alla terapia.

Risultati. Abbiamo arruolato 71 pazienti (49 femmine e 22 maschi). Gli score clinimetrici ed ecografici, che hanno dimostrato un miglioramento significativo durante il follow-up risultano: Disease Activity Score (DAS28-PCR), Simplified Clinical Disease Activity Index (SDAI), l'ipertrofia sinoviale (GS), il power-doppler (PD) e il grado di tenosinovite (rispettivamente, p=0.029, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.012)

Per quanto riguarda i PROs (Patient reported outcome): il questionario di valutazione della salute (HAQ), la valutazione del dolore attraverso la scala analogica visiva (VAS), la valutazione globale del paziente (PtGA), la valutazione globale del medico (PhGA) e la rigidità mattutina sono migliorati tra il basale e l'ultima valutazione di follow-up (p=0,029, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,001, rispettivamente).

L'analisi di regressione lineare, dimostrava che l'aumento degli indici di flogosi al basale, risultavano fattori predittivi di un significativo miglioramento dello SDAI [OR 8,481 C.I. (2,940-14,022), p=0,003]. Non sono emerse differenze significative tra mono e combo terapia.

Sono stati registrati due eventi avversi: un caso di dislipidemia (con aumento di LDL e HDL) e un caso di infezione da Pseudomonas aeruginosa. Durante il periodo si studio non abbiamo riscontrati eventi avversi quali: Trombosi venosa profonda, embolia polmonare o infezioni da Virus Herpes Zoster.

Conclusioni. La nostra esperienza clinica, conferma l'efficacia di UPA sia dal punto di vista clinimetrico che ecografico con un ottimo profilo di sicurezza. Inoltre, UPA ha dimostrato, un significativo e rapido miglioramento di SDAI e DAS28-PCR già al primo mese di terapia, che si è protratto per tutto il periodo di osservazione, soprattutto nei pazienti con elevati indici di flogosi al basale.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche al baseline della coorte

Età (media ± DS, anni)	55 ± (5)
Durata di malattia (media ± DS, mesi)	113,60 ± (86,13)
Femmine (%)	49 (68,05)
RF + (%)	47 (66,2)
ACPA + (%)	44 (61,92)
FR e ACPA + (%)	37 (51.31)
infezione da HZV(%)	2 (2,70)
DAS 28	4,1 (1,7)
SDAI (media ± DS)	19,1 (12,15)
bDMARD naive (%)	15 (21,1)
1 precedente bDMARD (%)	10 (14)
2 precedenti bDMARDs (%)	10 (14)
3 precedenti bDMARDs (%)	18 (25,3)
4 precedenti bDMARDs (%)	9 (12,7)
5 precedenti bDMARDs (%)	9 (12,7)

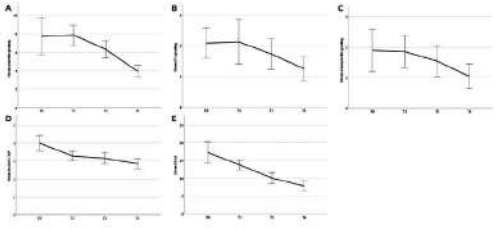
Lista delle abbreviazioni: *ACPA anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati, DAS28-CRP Disease Activity Score 28 – C-reactive protein, HZV herpes zoster virus, FR fattore reumatoide, DS deviazione standard, SDAI Simplified Clinical Activity Index, bDMARD biologic disease modifying anti-rheumatic drugs.*

Tabella2: Variazioni degli score clinimetrici ed ecografici, durante il periodo di studio e significatività (p values) dei singoli parametri nelle diverse osservazioni temporali.

Endpoint	Overall significance	T0 vs T1	T0 vs T3	T0 vs T6	T1 vs T3	T1 vs T6	T3 vs T6
Synovitis grade	**< 0.001**	0.804	0.090	**<0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**
PD signal grading	**0.029**	0.914	0.320	**0.026**	**0.029**	**0.009**	0.066
Tenosinovitis grading	**0.012**	0.968	0.370	**0,031**	**0,018**	**0,009**	0,059
DAS28-CRP	**0.005**	**0.014**	**< 0.001**	**< 0.001**	0.220	**0.015**	**0.035**
SDAI index	**< 0.001**	**0.003**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**

List of Lista abbreviazioni: DAS28-CRP Disease Activity Score 28 – C-reactive protein, PD power Doppler, SDAI Simplified Clinical Activity Index, T0 baseline, T1 valutazione a 1 mese, T3 valutazione a 3 mesi, T6 6 valutazione a 6 mesi.

Figura 1: Variazione degli score clinimetrici ed ecografici nel tempo.



FACTORS ASSOCIATED WITH EROSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS, A MULTIMARKER PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS (PCA) AND PRINCIPAL COMPONENT REGRESSION (PCR) ANALYSIS

PO:07:125

Adami G., Orsolini G., Fassio A., Benini C., Viapiana O., Gatti D., Rossini M.
Reumatology Unit, University of Verona

Background and objectives. Various clinical (disease activity, seropositive RA etc.) and metabolic risk factors (Dkk1 etc.) have been associated with erosive rheumatoid arthritis (RA). However, such risk factors might be intertwined, and multicollinearity might reduce our ability to discern the individual contribution to erosive score. Principal component analysis (PCA) is statistical technique for reducing dataset's dimension and principal component regression (PCR) is a regression analysis based on PCA. PCR overcomes the multicollinearity problem. To investigate the clinical and bone metabolic risk factors associated with erosive RA using PCA and PCR.

Material and methods. We conducted a cross-sectional analysis on seropositive RA patients not responding to first-level disease-modifying antirheumatic drug, candidate to bDMARD treatment. Clinical, radiographic (both hands and feet x-ray), laboratoristic and densitometric (BMD parameters were collected. Sharp van der Heijde Score (SvdHS) was calculated by two independent readers. Serum samples were collected and assayed for C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), Procollagen I Intact N-Terminal Peptide (P1NP), Dkk1, Sclerostin (SOST), 25-OH-Vitamin D (VitD), and PTH. PCA was applied to reduce dimensionality of the dataset and find clusters of variables recording largely redundant information. PCs were selected based on eigenvalues explaining >75% of total variance. PCR was used to predict the SvdHS. Results were analyzed using PCA package on GraphPad Prism version 9.5.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA.

Results. 62 RA patients aged 57.2 years (SD 12.1) were consecutively enrolled. Mean DAS28-CRP was 4.17 (SD 1.27) and median SvdHS was 24 (IQR 12-53). The loadings plot (Figure 1) shows the clusters of correlated variables in the dataset (vectors). In table I are presented the results of the PCR with SvdHS as outcome. We found that age, GC treatment, ACPA titer, RF titer, CRP levels, ESR, CTX serum levels and Dkk1 serum levels were significantly positively correlated with SvdHS, whereas P1nP serum levels and PGA were negatively correlated with SvdHS.

Conclusions. We found that age, seropositivity, and inflammation were the independent clinical risk factors associated with erosive RA. CTX and Dkk1 serum levels were the metabolic factors independently associated with erosive disease whereas P1nP serum levels were associated with less erosions.

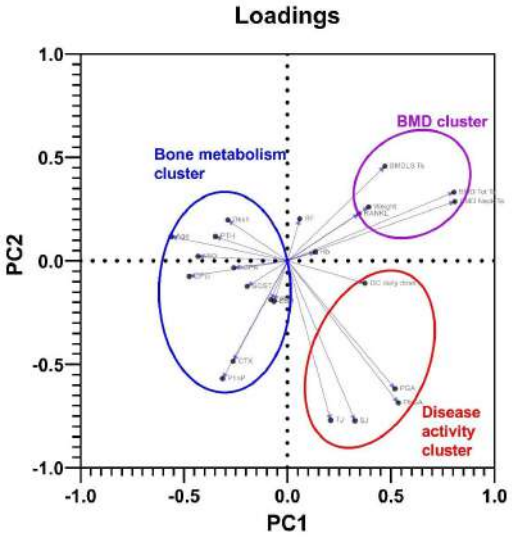


Figure 1 - Loadings plot from PCA. When the vectors are close, forming a small angle, the two variables they represent are positively correlated. If they meet each other at 90°, they are not likely to be correlated. When they diverge and form a large angle (close to 180°), they are negative correlated.

Variable	Estimate	Standard error	P value
Intercept	-13,85	26,92	0,61
Age	**0,54**	**0,18**	**0,006**
Weight	0,004	0,13	0,97
GC daily dose	**2,05**	**0,68**	**0,007**
TJ	-0,22	0,29	0,45
SJ	-0,06	0,34	0,85
PGA	**-2,08**	**0,84**	**0,02**
PhGA	-0,45	1,04	0,66
ACPA	**0,007**	**0,003**	**0,03**
RF	**0,10**	**0,04**	**0,01**
CRP	**0,39**	**0,15**	**0,01**
ESR	**0,44**	**0,12**	**0,002**
Hb	-0,14	0,16	0,40
CTX	**30,05**	**13,62**	**0,03**
P1nP	**-0,20**	**0,08**	**0,01**
Dkk1	**0,32**	**0,14**	**0,03**
SOST	0,18	0,28	0,52
OPG	-0,39	0,72	0,59
RANKL	-12,86	13,49	0,3514
PTH	-0,2879	0,1694	0,1041
VitD	0,1291	0,1990	0,5235
BMD LS Ts	1,163	1,694	0,4999
BMD Neck Ts	-0,8988	1,585	0,5766
BMD Tot Ts	-0,7266	1,492	0,6314

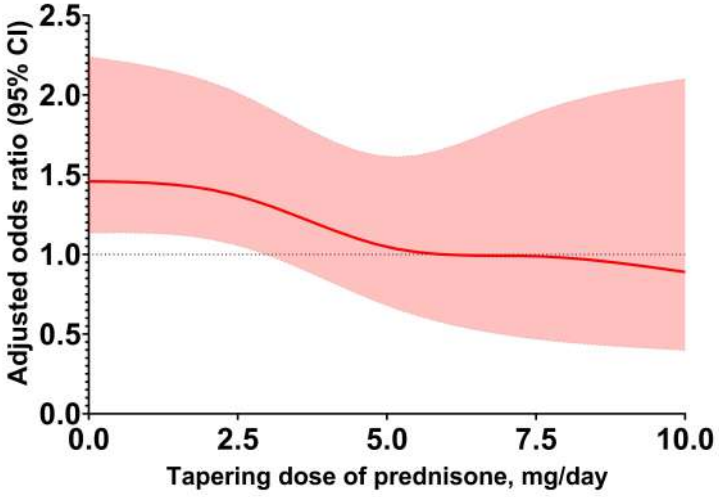
Table I - Results of the principal component regression (PCR) analysis

TAPERING GLUCOCORTICOIDS AND RISK OF FLARE IN RHEUMATOID ARTHRITIS ON BIOLOGICAL DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (BDMARDS)

PO:07:126

Adami G., Fassio A., Benini C., Viapiana O., Gatti D., Rossini M.
Unità Operativa di Reumatologia, Università di Verona

Background and objectives. Glucocorticoids are still a mainstream of rheumatoid arthritis (RA) treatment. Reducing glucocorticoids should be attempted in all patients. However, choosing the right tapering strategy is challenging The primary aim of our study is to determine the dose-response association between glucocorticoid tapering and risk of flare in RA.
Methods. We conducted a case-crossover study to determine the factors associated to higher risk of flare in patients with RA. In case-crossover studies time-varying factors are assessed before events (hazard periods) and before control periods. We defined hazard periods as the 6 months immediately preceding flares of RA. Control periods were the 6 months prior to visits without flare. Exposure of interest was the tapering of glucocorticoids to various doses. The time-variant independent variable of interest (exposure) was the tapering of glucocorticoids during the hazard periods vs control periods. Tapering of glucocorticoids was defined as the reduction of glucocorticoids dose from prior visit. Conditional logistic regression analysis was employed to determine the association between tapering of glucocorticoids with flare risk. We adjusted, as per case-crossover design, for relevant time-varying confounders (i.e., bDMARD use, csDMARD use, NSAID use and disease activity).
Results. 508 RA patients were included in the study and 267 (52.5%) had at least a flare and served as the case-crossover study population. 1,545 visits were available for analysis and 345 (22.3%) flares were recorded. Tapering of glucocorticoids was done in 176 (81.5% of 216) patients and discontinuation was attained, at least once, in 125 (57.8% of 216) patients. Definitive discontinuation was achieved in 101 patients (46.7%) at a median follow-up of 884 days (IQR 700-976 days). Discontinuation of glucocorticoids (i.e., tapering to doses of 0 mg/day) and tapering to 0-2.5 mg/day was associated with higher risk of flare (aOR of 1.45 [95% CI 1.13-2.24] and aOR of 1.37 [95% CI 1.06-2.01] respectively). Tapering to doses >2.5 mg/day was not associated with significantly higher risk of flare. In figure 1 is depicted the smoothed line for dose-response association between glucocorticoid tapering and risk of flare. Apparently, tapering the doses to >2.5 mg/day did not result in an increased risk of flare.
Conclusion. We found that tapering to doses of >2.5 mg/day was generally effective in terms of risk of flare. Flare risk was higher when glucocorticoids were tapered to doses ≤2.5 mg/day. Our study might help design new tapering strategies in patients with RA on bDMARDs.



CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CON INDICAZIONE AD AVVIARE TERAPIA CON JAK-INIBITORI: VALUTAZIONE PRE E POST AVVERTENZE EMA PER LA MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE, TROMBOEMBOLICO E NEOPLASTICO

PO:07:127

Piovani E., Barison C., Bizioli P., Martinelli R. [2], Bazzani C., Franceschini F.
Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;
[2]Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Negli ultimi mesi è crescente l'attenzione relativa alla sicurezza di impiego dei JAK-inibitori (JAK-I) nei pazienti reumatologici.
Il 28/10/2022 il comitato di sicurezza dell'EMA ha raccomandato misure preventive per minimizzare il rischio di eventi avversi severi (SAE) associati a terapia con JAK-I relativamente a rischio cardiovascolare (CV), tromboembolico (TE) e neoplastico.
Scopo primario dello studio è valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e candidati a terapia con JAK-I confrontando il periodo pre/post misure preventive EMA, per determinare come le raccomandazioni abbiano modificato l'attitudine prescrittiva nella pratica quotidiana.
Obiettivo secondario è valutare l'insorgenza di SAE correlati nei pazienti esposti al trattamento.
Materiali e metodi. Lo studio ha arruolato pazienti adulti seguiti presso un unico centro affetti da AR, con indicazione a ricevere per la prima volta un JAK-I dal 1/1/18 al 31/3/23.
I dati clinico/anamnestici sono stati ottenuti da revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, raccogliendo per ciascun paziente dati demografici, BMI, storia personale di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito (DM), neoplasia, malattia aterosclerotica, eventi TE, stato di fumatore, indici clinimetrici, eventi avversi e calcolando il Rheumatic Disease Comorbidity Index e l'Expanded Risk Score in RA(ERS-RA).
Suddividendo i pazienti sulla base dell'avvio del JAK-I pre/post-raccomandazioni EMA sono state confrontate le caratteristiche cliniche tra i due gruppi.
Risultati. I dati preliminari comprendono la valutazione di 70 pazienti. La tabella 1 riporta le caratteristiche cliniche dei pazienti totali e in funzione della data di avvio del primo JAK-I.
Per quanto l'analisi statistica non mostri differenze significative tra i due gruppi, i fattori di rischio (FDR) CV risultano meno rappresentati nei pazienti con avvio di JAK-I post-raccomandazioni EMA. Lo score predittivo è tuttavia elevato (ESR-RA mediano >7,5%).
Ventitré pazienti (33%) hanno sospeso il JAK-I: 6 per inefficacia primaria, 6 per inefficacia secondaria, 7 per eventi avversi [ipertransaminasemia (1), neutropenia (1), infezioni ricorrenti (4), malessere generale (1)], 4 pazienti hanno interrotto la terapia in seguito all'avviso EMA per l'elevato rischio CV.
Durante il periodo di osservazione non si sono verificati eventi TE o neoplastici. Si è invece verificato un caso di ischemia cerebrale acuta in una donna di 76 anni, dislipidemica e diabetica, che assumeva Baricitinib 2 mg/die (3° linea di trattamento) da 31 mesi al momento dell'evento con buon controllo dell'artrite.

Tabella 1.
Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti arruolati e confronto pre/post avviso EMA.

		Pre *EMA warning*	Post *EMA warning*	p-value
Totale dei pazienti con indicazione ad avviare JAK-I	70	63 (90%)	7 (10%)	-
Donne	54 (77%)	47 (74%)	7 (100%)	0,129
Età, anni	55 (20-77)	55 (20-77)	54 (22-72)	0,875
Età ≥ 65 anni	12 (17%)	10 (16%)	2 (29%)	0,751
Durata della malattia, anni	7 (0-51)	7 (0-51)	12 (2-38)	0,587
ACPA[1] positività	58 (83%)	52 (83%)	6 (86%)	1,000
Numero di pregressi bDMARDs[2]	1 (0-7)	1 (0-7)	1 (0-3)	0,726
SDAI[3]	20,5 (3,3-71,0)	20,5 (3,3-71,0)	28,5 (15,2-40,5)	0,241
BMI[4]	22,5 (17,0-47,0)	22,5 (17,0-47,0)	18,7 (18,4-32,7)	0,961
Pregressa trombosi venosa profonda	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0,737
Pregressa embolia polmonare	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica	4 (6%)	4 (6%)	0 (0%)	0,489
Pregressa neoplasia	4 (6%)	3 (5%)	1 (14%)	0,169
Ipertensione arteriosa	17 (24%)	16 (25%)	1 (14%)	0,569
Diabete mellito	7 (10%)	7 (11%)	0 (0%)	0,353
Dislipidemia	21 (30%)	21 (33%)	0 (0%)	0,065
Fumatore attivo	15 (21%)	13 (21%)	2 (29%)	0,366
RDCI[5] [0-9]	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	-
ERS_RA Risk Score[6], %	8,9 (0,8-33,3)	8,6 (0,8-33,3)	9,6 (1,3-18,5)	0,735

Le variabili continue sono espresse come mediana (minimo-massimo) e confrontate con test di Mann Whitney
Le variabili categoriche sono espresse come numero (%) e comparate con test del Chi quadro e test esatto di Fisher

[1] Anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati
[2] Biological disease-modifying drugs for rheumatoid arthritis
[3] Simple Disease Activity Index
[4] Body mass index
[5] Rheumatic Disease Comorbidity Index
[6] Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis, rischio CV elevato a 10 anni se ERS-RA ≥ 7,5% [1]

[1] Solaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthriti. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14656. Published 2018 Aug 22. doi:10.4414/smw.2018.14656

Conclusioni. Lo studio attualmente non mostra differenze sostanziali nell'attitudine prescrittiva pre/post avviso EMA, tuttavia sembra che i FDR CV siano meno rappresentati nel gruppo di pazienti con inizio terapia successivo alle raccomandazioni. La stima del rischio CV resta comunque significativa, possibilmente influenzata dall'attività di malattia articolare.
Nella nostra casistica il rischio di SAE correlati alla terapia non sembra essere aumentato.
Incrementare la raccolta dati e la durata dell'osservazione sarà necessario per avvalorare questi risultati.

FATTORI ASSOCIATI ALLA PERSISTENZA DELLA REMISSIONE IN ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI RETROSPETTIVA SU 4 ANNI DI ESPERIENZA REAL-LIFE IN UNA REFRACTORY ARTHRITIS CLINIC

PO:07:128

Maranini B. [1], Zagnoni E. [1], Venturelli V. [1], Foti R. [1], Taha M. [1], Marangoni A. [1], Piovani A. [2], Silvagni E. [1], Govoni M. [1]
[1]Università di Ferrara; [2]ISTAT Italian National Institute of Statistics, Roma

Scopo del lavoro. Descrivere in una popolazione di pazienti affetti da artrite reumatoide che iniziano primo o successivo farmaco b/tsDMARD quali tra i fattori che potenzialmente si associano alla scelta del target terapeutico a priori (durata di malattia ≥2 anni o <2 anni, Charlson Comorbidity Index, CCI, ≥3 o <3, numero di b/tsDMARDs falliti ≥2 o <2) siano quelli maggiormente predittivi di remissione sostenuta a lungo termine nel follow up.
Materiali e metodi. Il presente studio monocentrico ha valutato retrospettivamente 281 pazienti affetti da artrite reumatoide, candidabili a primo (n=134) o successivo (n=147) farmaco b/tsDMARD, valutati dal 2019 al 2022, e per i quali è stata applicata una strategia Treat-to-Target (T2T). È stato riportato lo stato di remissione (sulla base del DAS28PCR) nel follow up (3-6-12-24 mesi), registrando il timing di raggiungimento di questo target ove raggiunto, e la persistenza della remissione alle successive visite. Inoltre, per ciascuna categoria di combinazione, è stata registrata la frequenza di pazienti che presentavano durata di malattia ≥ o <2 anni, CCI ≥3 o <3, numero di b/tsDMARDs falliti ≥2 o <2. Per l'analisi statistica delle variabili è stato impiegato il test binomiale.
Risultati. Di 281 pazienti inclusi nello studio, 193 hanno completato 24 mesi di follow up. Il target remissione è stato raggiunto nel 60,6% dei casi (n=117), mentre non è mai stato raggiunto nel 39,4% (n=76). In Figura 1 sono riportati i risultati dei pazienti che hanno iniziato primo b/tsDMARDs, mentre in Figura 2 i dati relativi ai pazienti che hanno iniziato un successivo b/tsDMARDs. I pazienti b/tsDMARDs naïve che non hanno mai raggiunto la remissione, presentavano durata di malattia ≥2 anni e CCI ≥3 (p-value =0,053). Nel sottogruppo che manteneva la remissione tra 6-12 e 6-24 mesi si è invece osservato un CCI <3 (p-value 0,03 e 0,04 rispettivamente). La quasi totalità dei pazienti che hanno iniziato un nuovo b/tsDMARD aveva una durata di malattia ≥2 anni. I pazienti che avevano un CCI <3 mantenevano più a lungo la remissione (tra 6-12 e 6-24 mesi, p-value 0,007 e 0,009 rispettivamente). Il numero di b/tsDMARDs precedentemente effettuati si è dimostrato indipendentemente associato alle categorie di remissione, mentre coloro che non raggiungevano mai la remissione presentavano una storia farmacologica con meno cycling (p-value =0,002), un dato probabilmente da mettere in relazione ad una applicazione meno rigorosa dell'approccio T2T.
Conclusioni. In questa casistica monocentrica, la persistenza nel tempo dello stato di remissione è associata maggiormente alla presenza di comorbidità piuttosto che alla durata di malattia e al numero di b/tsDMARDs precedentemente effettuati.

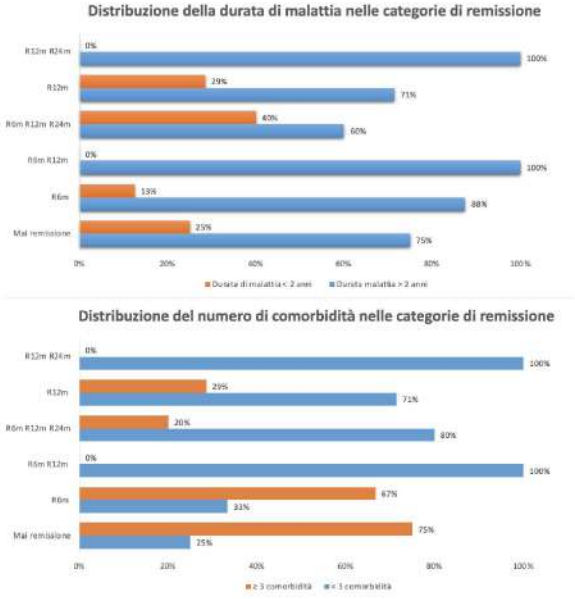


Figura 1. Pazienti b/tsDMARDs naïve.
R6m = remissione a 6 mesi, poi persa; R6m R12m = remissione a 6 e 12 mesi, poi persa; R6m R12m R24m = remissione mantenuta da 6 a 24 mesi (fine periodo di osservazione); R12m = remissione ottenuta a 12 mesi, poi persa; R12 m R24m = remissione ottenuta a 12 mesi e mantenuta fino a 24 mesi (fine periodo di osservazione).

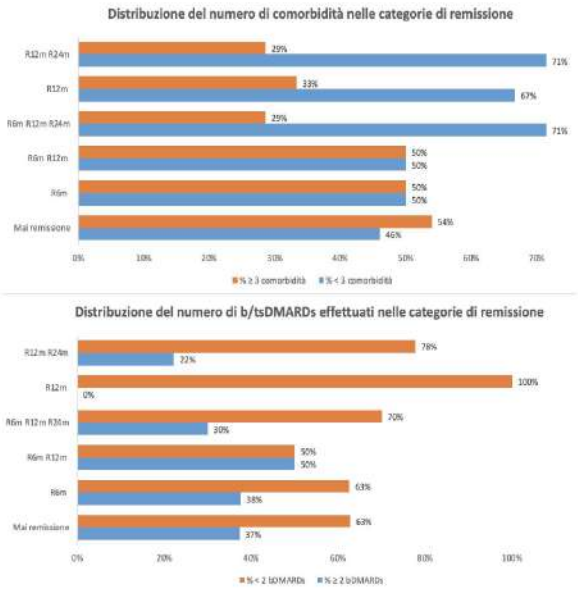


Figura 2. Pazienti che hanno avviato successivo b/tsDMARD.
R6m = remissione a 6 mesi, poi persa; R6m R12m = remissione a 6 e 12 mesi, poi persa; R6m R12m R24m = remissione mantenuta da 6 a 24 mesi (fine periodo di osservazione); R12m = remissione ottenuta a 12 mesi, poi persa; R12 m R24m = remissione ottenuta a 12 mesi e mantenuta fino a 24 mesi (fine periodo di osservazione).

EFFICACIA REAL LIFEDELLA TERAPIA CON JAK INIBITORI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE CON PARTICOLARE FOCUS SULLA POPOLAZIONE OVER 65: RISULTATO DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO ITALIANO

PO:07:129

Ianniello A., Nucera V.
Ambulatorio e DH Reumatologico ASLNO, Novara

Scopo del lavoro. I JAKinibitori (JAKi) sono la classe di farmaci che più recentemente ha ampliato le possibilità di trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa. Sono rappresentati da quattro farmaci: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib.
La recente nota informativa AIFA ha richiamato l'attenzione sulla sicurezza dei JAKi nella popolazione over 65 anni. L'obiettivo primario del nostro studio era di valutare il tasso di discontinuazione nella popolazione over 65 anni e obiettivo secondario di valutare la sicurezza, in particolare di baricitinib numericamente più presente nella nostra casistica.
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto dati clinici, terapeutici e demografici di pazienti affetti da AR trattati con JAKi (baricitinib in particolare) tra febbraio 2018 e giugno 2023 con valutazioni cliniche, secondo il paradigma del T2T, ogni 3-4 mesi.
È stata eseguita un'analisi univariata e sono state elaborate curve di sopravvivenza in trattamento secondo Kaplan-Meier.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 74 pazienti, di cui 28 over 65 anni (37.3%). L'età media era di 60.4 anni ±9.6 anni, con una media di di 52.4 anni nel gruppo under 65 e di 76.1 nel gruppo over 65. La media di durata di terapia nel gruppo over 65 era di 1032 giorni per tutti i JAKi, di 1118 giorni per i pazienti in terapia con baricitinib.
I pazienti over 65 in terapia con baricitinib erano 23 (31.1% del totale dei pazienti), di cui 11 over 75, range di età tra 65 e 92 anni. Di questi il 78.2% presentava una malattia erosiva, il 78.2% una positività Ratest, il 73.9% positività ACPA, il 69.5% doppia positività Ratest/ACPA. Il numero di bio nave era pari al 52.1%, la media delle Linee Biologiche era pari ad 1.9. I pazienti in monoterapia erano l'82.6%, mentre il 17.4 era in terapia di associazione con MTX. Il 60.1% assumeva baricitinib 2 mg/die, il 39.1% 4 mg/die.
Il 26.0% assumeva steroidi con dosaggio medio di prednisone di 3.6 mg/die. per quanto riguarda le comorbidità 5 pazienti erano dislipidemici (21.1%), 10 affetti da ipertensione arteriosa (43.4%), nessun paziente fumatore. Non era presente malattia CV, VTE o PE in anamnesi.
Nessun caso di di MACE, VTE e Malignacies nella popolazione over 65 nel periodo di osservazione. La discontinuazione nel gruppo over 65 è stata pari a 0.
Conclusioni. Dalla nostra esperienza di real life è emerso che i JAKi presentano un buon profilo di sicurezza ed efficacia. Nessun paziente della popolazione over 65 ha discontinuato durante il periodo di osservazione per perdita di efficacia o insorgenza di eventi avversi.
Alla luce della recente nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco, i pazienti over 65 sono stati edotti sui possibili rischi associati al trattamento ma nessuno di loro ha sospeso la terapia.

PERFORMANCE IN REAL-LIFE DEI CRITERI DI REMISSIONE BOOLEAN 2.0 NELL' ARTRITE REUMATOIDE - ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:07:130

Giudice L. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Cavalli S. [1,2], Posio C. [2], Suardi I. [1,2], Carrea G. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Amati A. [1,2], Scotti I. [2], Maioli G. [1,2], Favalli E.G. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. La revisione ACR/EULAR dei criteri di remissione dell'Artrite Reumatoide (AR) del 2022 ha dimostrato, utilizzando dati da 4 trials randomizzati controllati, come l'utilizzo di un criterio di remissione Boolean2.0 (PGA ≤2, TJC ≤1, SJC ≤1, PCR ≤1 mg/dL) aumenti il numero di pazienti che raggiungono la remissione e aumenti la concordanza tra paziente in remissione Booleana e remissione secondo il Simplified Disease Activity Index (SDAI). Scopo del lavoro è la valutazione della performance e della concordanza tra remissione SDAI, remissione Boolean e Boolean2.0 in una popolazione real-life, monocentrica di pazienti affetti da AR.

Materiali e metodi. In questo studio real-life cross sectional sono stati arruolati 610 pazienti adulti, consecutivi, affetti da AR e in terapia con b/tsDMARDs. I dati demografici, clinici e clinimetrici di ciascun paziente sono stati raccolti dai referti ambulatoriali. In particolare, sono stati raccolti i valori di SDAI e il raggiungimento o meno di remissione Boolean e Boolean2.0 per ciascun paziente. Il grado di concordanza tra remissione Boolean, Boolean2.0 e remissione SDAI è stato calcolato con Kappa di Cohen. Infine, è stata calcolata la concordanza tra le definizioni di remissione nei pazienti refrattari a ≥2 b/tsDMARDs con diverso meccanismo d'azione.

Risultati. Nella nostra corte, 294 pazienti (48.5%) risultavano in remissione SDAI. 184 (30.4%) raggiungevano la remissione Boolean, 266 (43.9%) soddisfacevano i criteri per remissione Boolean2.0 (Figura 2). La concordanza percentuale tra remissione Boolean e remissione SDAI risultava di 79.9%, con Kappa =0,59. La concordanza tra remissione SDAI e remissione Boolean2.0 risultava di 90.4%, con Kappa =0,84. Nella nostra popolazione sono stati individuati 104 pazienti refrattari. Di questi, 25 (24%) risultava in remissione SDAI, 15 (14.4%) in remissione Boolean e 19 (18.3%) in remissione Boolean2.0. I valori Kappa tra remissione SDAI e remissione Boolean e Boolean2.0 erano pari a 0,69 e 0,83, rispettivamente (Figura 1).

Conclusioni. I nostri dati dimostrano come il 48,5% dei pazienti affetti da AR risultino in remissione secondo il punteggio SDAI. Sebbene il tasso di remissione diminuisca al 30,2% utilizzando un criterio stringente come la remissione Boolean, un adeguamento della stessa a Boolean2.0 incrementa la concordanza con la remissione SDAI. Inoltre, sebbene nei pazienti refrattari le frequenze di pazienti in remissione siano inferiori, il grado di concordanza con remissione SDAI e quindi la performance della remissione Boolean2.0 si dimostra costante anche in questa fetta di popolazione.

Figura 1. Tassi di remissione

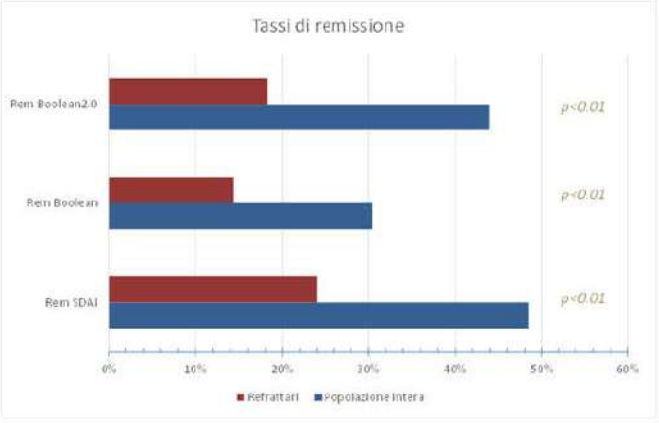


Figura 2 Descrittive.

N° totale di pazienti	610
Donne	507 (83,1%)
Età Mediana [IQR]	59 [50-67]
Durata Malattia (anni) Mediana [IQR]	14 [9-23]
Sieropositivi	387 (66,6%)
Artrosi	296 (48,8%)
Fibromialgia	55 (9%)
Charlson Comorbidity Index mediana [IQR]	2 [1-3]
Prima Linea b/tsDMARDs	609 (99,8%)
csDMARDs	307 (50,5%)
Uso di corticosteroidi	214 (35,25)
Refrattari a ≥2 meccanismi	104 (17,1%)
N° remissione SDAI	294 (48,5%)
N° remissione Boolean	184 (30,2%)
N° remissione Boolean2.0	267 (43,8%)
Near remission Boolean	276 (45,2%)
Near remission Boolean2.0	202 (33,1%)

OCCULT HBV INFECTION IN PATIENTS WITH RA AND CRYOGLOBULEMIC VASCULITIS

PO:07:131

Fiorilli V. [1], Spinelli F.R. [1], Visentini M. [2], Cinti L. [3], Roberto P. [3], Basili S. [2], Antonelli G. [3], Casato M. [2], Conti F. [1]
[1]Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari-Reumatologiche, Roma; [2]Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma;
[3]Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Molecolare, Roma

Introduction. Mixed cryoglobulinemia (MC) is a nonmalignant clonal disorder of B lymphocytes producing antibodies with rheumatoid factor activity, able to form immune complexes that precipitate at low temperature and produce a systemic small-vessels vasculitis. More than 80% of MC cases is determined by chronic HCV infection, probably through chronic antigenic stimulation that leads to enhanced proliferation and facilitates the development of oncogenic mutations. Less frequently, MC is caused by HBsAgpos chronic HBV infection, though the mechanisms underlying this subset are less clear, or can develop in association to Sjogren's syndrome. Almost 10% of MC cases are not associated to any of these aetiologies and are therefore defined 'essential'. Recent studies suggest that occult HBV infection (characterized by the persistence in hepatocytes and lymphoid cells of viral covalently closed circular DNA, cccDNA), which probably develops in the majority of prior infections (HBsAgneg/HBcAbpos), could cause hepatocarcinoma and lymphoproliferative disorders.
Aim of the study. In this study we investigated the prevalence of prior HBV infection in RA patients compared with patients with mixed cryoglobulinemia.
Design of the study. We retrospectively collected data on the prevalence of prior HBV infection [defined as anti-HBc antibody (HBcAb) positivity in HBsAgneg patients] in patients with MC, rheumatoid arthritis patients and miscellaneous patients. Patients' data were extracted from the clinical charts and classified in a blinded fashion. Groups were stratified according to birth's year, since it was considered more representative of epidemiological variations regarding HBV serological status than age at diagnosis. Data were analyzed through multivariate logistic regression adjusted for birth year. Analyzed variables were birth year, gender and HBcAb serological status.
Results. We collected data of 39 consecutive patients with MC, 133 with RA and 428 with miscellaneous conditions. Prevalence of HBV prior infection was 31% among MC patients, 12.8% in RA patients and 13% in miscellaneous patients. Odds ratio (OR) and confidence interval (CI) relative to isolated HBcAb positivity among CM patients were 2.456 (CI 0.9984-5.873; p=0.0451) compared to RA patients and 3.282 (1.491 to 6.942; p=0.0023) compared to miscellaneous patients.
Conclusions. Despite the significantly lower odds compared with MC, more than 10% of RA patients have an occult HBV infection. Considering the risk of developing crioglobulinemic vasculitis and lymphoproliferative disorders, a careful assessment and monitoring of HBV infection is highly recommended even in RA patients.

VALUTAZIONE DEI POTENZIALI PREDITTORI DI RISPOSTA A 12 MESI AL TRATTAMENTO CON JAK INIBITORI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:07:132

Fadda M., Ortalli N., Angius F., Corradini D., Caria P.E., Congia M., Chessa E., Floris A., Piga M., Cauli A.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Identificare i predittori del raggiungimento della remissione a 12 mesi in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) in trattamento con JAK inibitori (JAK-i).

Materiali e metodi. È stata retrospettivamente valutata una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR (diagnosi in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010) ed in trattamento da almeno 12 mesi con JAK-i. Per ogni paziente sono state raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche all'inizio del trattamento, quali età, sesso, durata di malattia, linea biologica, associazione con steroide e/o cs-DMARDs, positività per fattore reumatoide e/o anti-CCP, tender e swollen joint count, VES, PCR, Disease Activity Score 28 (DAS28). È stato valutato come outcome il raggiungimento a 12 mesi della remissione secondo criteri EULAR (DAS28 <2.6). Le diverse variabili demografiche e cliniche registrate al basale sono state analizzate come potenziali predittori di raggiungimento della remissione tramite la costruzione di modelli di regressione logistica uni- e multivariata.

Risultati. Sono stati reclutati complessivamente 81 pazienti (19.5% maschi) con età media di 60 anni (±13.8) e durata media di malattia di 15.8 anni (±10.9). A 12 mesi dall'inizio del trattamento il 42.7% dei soggetti aveva ottenuto la remissione di malattia.

All'analisi univariata sono risultati significativamente associati al raggiungimento della remissione, la durata di malattia (p 0.04) e i valori di DAS 28 al basale (p 0.012). Non sono, invece, state riscontrate significative associazioni con caratteristiche demografiche (età e sesso) e cliniche (positività a fattore reumatoide e/o anti-CCP, associazione con steroidi e/o cs-DMARDs, linea terapeutica). All'analisi multivariata si è confermata come unica significativa associazione la remissione a 12 mesi con i valori di DAS28 di malattia (OR 0.66, p <0.001).

Conclusioni. Lo studio ha messo in evidenza una maggiore probabilità di raggiungere la remissione di malattia nei pazienti con bassa attività di malattia all'inizio del trattamento. Lo studio non ha evidenziato un impatto significativo della linea terapeutica di utilizzo del JAK-i sulla probabilità di raggiungimento della remissione a 12 mesi.

Tabella analisi uni e multivariata dei predittori di remissione di malattia a 12 mesi

	Analisi univariata			Analisi multivariata	
	Remissione (n=37)	Non Remissione (n=44)	P	OR (95%ci)	p
Età	59.5 (±12.5)	60.5 (±15.0)	0.756		
Maschi, n (%)	8 (21.6%)	8 (18.2%)	0.699		
Durata malattia	13.1 (±9.5)	18.2 (±11.7)	0.04	--	--
FR +	24 (72.7%)	30 (76.9%)	0.682		
Anti- CCP +	20 (74.1%)	23 (62.2%)	0.316		
PCR basale	7.5 (±12.4)	10.7 (±15.7)	0.315		
VES basale	27.5 (±27.9)	45.5 (±30.5)	0.09		
Steroide	21 (56.8%)	29 (72.5%)	0.148		
csDMARDs	17 (45.9%)	21 (47.7%)	0.873		
DAS28 basale	3.92 (±1.2)	4.6 (±1.2)	0.012	0.66 (0.44-0.99)	<0.001
Bio-NAIVE	4 (10.8%)	5 (11.4%)	0.8937		
I o II Linea	18 (48.6%)	16 (36.4%)	0.264		

PO:08:134 - PO:08:152 SESSIONI POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (IV)

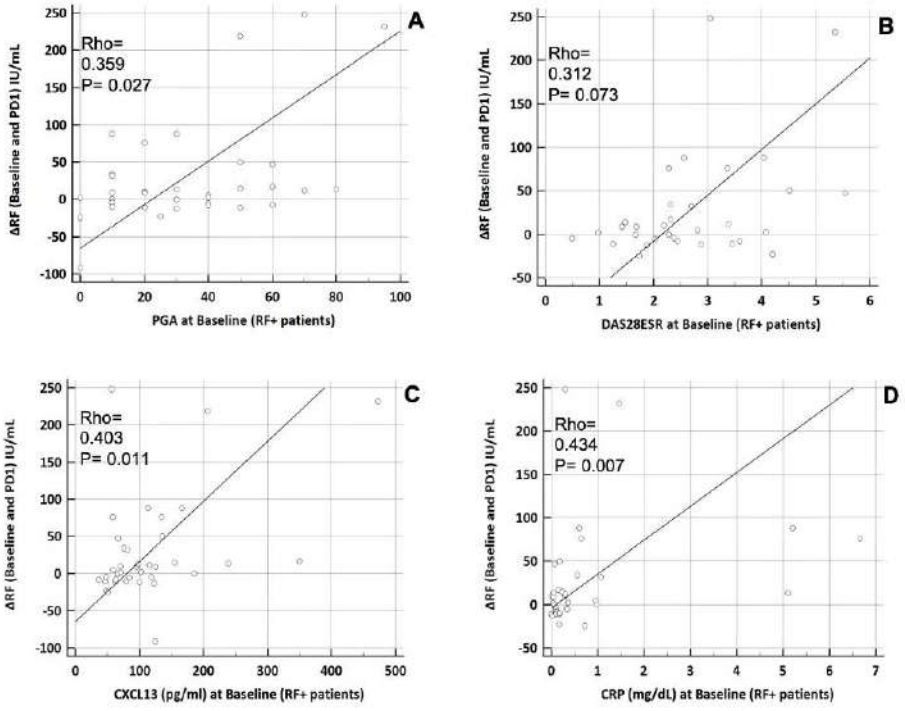
IMPACT OF BNT162B2 VACCINATION ON AUTOANTIBODY RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH ESTABLISHED DISEASE

PO:08:134

Ferracane G., Bozzalla Cassione E., Luvaro T., Xoxi B., De Stefano L., Bugatti S., Montecucco C., Manzo A.
Rheumatology Division, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Backround. Autoantibody responses can be theoretically maintained by different mechanisms, including persistent antigen-driven activation of B cells, long-lived plasma cells and polyclonal bystander activation of memory cells. The actual impact of these mechanisms in human established disease remains only partially defined.
Objectives. To investigate the impact of BNT162b2 vaccination (as a model for controlled induction of an adaptive immune response to a non-self antigen in humans) on ACPA and RF titre dynamics in rheumatoid arthritis patients.
Methods. Fifty-eight ACPA positive and/or RF positive RA patients with established disease under treatment with b/tsDMARDs were included in the study. All patients had no evidence of previous SARS-CoV-2 infection, as indicated by clinical history and serological testing at baseline and received two doses of the BNT162b2 vaccine at a three weeks interval. Serum samples were collected at the time of the first BNT162b2 dose (baseline - BL), after three weeks at the time of the second dose (post dose 1 - PD1) and after three further weeks (post dose 2 - PD2). At each time points, ACPA, RF and SARS-CoV-2 anti-spike protein antibody titres were measured. Autoantibody analysis were restricted to patients displaying vaccination response.
Results. As expected, a significant change (P<0.05, Friedman test) in anti-spike antibody was already observed at PD1 with a total of 25 (43,1%) patients displaying early seroconversion. Anti-spike antibody titers were further increased at PD2 with an expected response of 100% based on the pre-selection criteria of the study population. No significant changes were observed for ACPA titer in the whole population and in ACPA positive patients at any time-point comparisons (baseline to PD1, PD1 to PD2 and baseline to PD2) with no cases of positive seroconversion. Similar results were obtained for RF titers. No significant correlations were observed at individual patient level between changes in autoantibody titers of ACPA or RF and changes in BNT162b2 mRNA vaccine serological response when comparing baseline with PD1 and baseline with PD2 (Figure 1).
Conclusions. ACPA and RF systemic levels in DMARD-treated established RA do not appear influenced by adaptive immune response to independent antigens in vivo.

Figure 1. Correlation analysis between delta RF (baseline and post-dose 1) and:
A) Baseline PGA; B) baseline DAS28-ESR; C) baseline CXCL13; D)



GESTIONE DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TERAPIA CON JAK-INIBITORI IN CONSIDERAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI EMA: UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:08:135

Benanti G. [1,2], Tomelleri A. [1,2], Cariddi A. [2], Nannipieri S. [1,2], Boffini N. [2], Farina N. [2], Calvisi S.L. [2], Baldissera E. [2], Dagna L. [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) raccomanda che i JAK-i siano utilizzati nei pazienti di età maggiore di 65 anni o in quelli ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e di cancro solo se non disponibili alternative adeguate, suggerendo cautela nell'utilizzo in pazienti con fattori di rischio per tromboembolismo venoso (VTE). Lo scopo di questo studio è valutare l'impatto delle raccomandazioni EMA sulla gestione dei pazienti affetti da artrite già in trattamento con JAK-i.

Metodi. Abbiamo raccolto i dati demografici e clinici, le terapie precedenti e l'anamnesi relativa a MACE, VTE e tumori in pazienti con artrite seguiti presso il nostro Centro. In occasione della visita di follow-up tra dicembre 2022 e marzo 2023, il reumatologo curante ha discusso con ciascun paziente l'opportunità di mantenere o interrompere il trattamento con JAK-i sulla base delle raccomandazioni EMA. Sono quindi stati registrati in modo prospettico la decisione finale, i motivi di tale decisione e se la decisione è stata presa principalmente da medico o paziente. I pazienti che hanno sostituito il JAK-i sono stati rivalutati tra aprile e maggio 2023 per determinare la risposta al nuovo farmaco.

Risultati. Sono stati valutati 223 pazienti (Tabella I). In 100 pazienti (45%), il JAK-i è stato iniziato come trattamento di prima linea, mentre in 123 pazienti (55%) è stato iniziato dopo il fallimento di almeno 1 bDMARD. Dopo la visita di follow-up, il JAK-i è stato interrotto in 29 (13%) pazienti (Tabella II). In tutti i casi, paziente e reumatologo hanno condiviso la decisione. L'età media di questi pazienti era 66±11 anni e 17 (59%) avevano più di 65 anni. In 3 pazienti (10%), la decisione è stata presa principalmente dal paziente, a causa di preoccupazioni relative al rischio di MACE o neoplasia. In 26 pazienti (90%), il reumatologo è stato il primo a proporre una modifica terapeutica. In 22 pazienti (76%) vi era almeno un fattore di rischio cardiovascolare. In 12 pazienti (41%) la decisione di sospendere il JAK-i è stata presa perché il farmaco era ritenuto inefficace dal curante (attività di malattia moderata/elevata). Pertanto, tra i pazienti che rispondevano adeguatamente al JAK-i, 17/211 (8%) hanno cambiato terapia. Dopo il cambio di farmaco, 22/29 pazienti (76%) sono stati rivalutati. Di questi 22, in 9 (41%) la nuova terapia è stata sospesa (in 7 casi per peggioramento di malattia, in 2 casi per reazione allergica). Di questi 9, in 5 (56%), reumatologo e paziente hanno concordato di reintrodurre un JAK-i.

Conclusioni. I pazienti con artrite sono generalmente fiduciosi nel continuare ad assumere un JAK-i dopo essere stati adeguatamente informati sulle raccomandazioni EMA. Nel momento in cui si sospende un JAK-i, bisogna tenere in considerazione il rischio di riattivazione di malattia.

Donne, n (%)	163 (73.1)
Età, anni ± DS	60 ± 12.8
Malattia, n (%)	
Artrite reumatoide	210 (94.2)
Artrite psoriasica	11 (4.9)
Polimialgia reumatica/RS3PE	1 (0.5)
Artrite idiopatica giovanile	1 (0.5)
Durata di malattia (mesi), media ± DS	142 ± 106.2
JAK-inibitore, n (%)	
Baricitinib	55 (24.7)
Filgotinib	78 (35.0)
Tofacitinib	20 (9.0)
Upadacitinib	70 (31.4)
Durata terapia con JAK-i (mesi), media ± DS	30.1 ± 18.3
Terapia concomitante con glucocorticoidi, n (%)	34 (15.2)
Dose equivalente di prednisone, mg die, media ± DS	5 ± 2.3
csDMARD concomitante, n (%)	102 (46.0)
Metotrexate	64 (28.7)
Leflunomide	24 (10.9)
Sulfasalazina	1 (0.5)
Idrossiclorochina	13 (5.8)
Numero di bDMARDs pregressi, media ± DS	2 ± 1.3
Fattori di rischio, n (%)	
Età ≥ 65 anni	79 (35.4)
Fumo	73 (32.8)
Ipertensione arteriosa	64 (28.7)
Dislipidemia	81 (36.3)
Obesità	30 (13.4)
Diabete mellito	24 (10.8)
Coronaropatia cronica	5 (2.2)
Pregressi eventi cardiovascolari, n (%)	
Sindrome coronarica acuta	1 (0.5)
Stroke/TIA	1 (0.5)
Tromboembolismo venoso	3 (1.4)
Storia pregressa di neoplasia	12 (5.4)

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con malattia reumatica in terapia con JAK-i visitati tra dicembre 2022 e marzo 2023.

Sesso, età	Malattia	Durata (mesi)	Numero di bDMARD precedenti	JAK-i	Durata terapia JAK-i (mesi)	csDMARD concomitante	Fattori di rischio oncologici	Fattori di rischio CV	Fattori di rischio per trombosi venosa	Pregressa/attuale neoplasia	Pregressa MACE	Pregressa trombosi venosa	Attività malattia (DAS28)	Persona che ha guidato la decisione	Terapia dopo stop JAKi	Attività di malattia alla rivalutazione (DAS28)	Modifica terapia (se si, farmaco)
Uomo, 28	APS, 10	3	UPA, 15 mg	6	-	No	No	No	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	CZP	Remissione	No
Donna, 74	AR, 147	1	BARI, 4 mg	42	MTX	No	Dislipidemia	No	No	No	No	No	Remissione	Paziente	ABA MTX	Remissione	No
Donna, 64	AR, 323	1	FIL, 200 mg	6	MTX	No	Dislipidemia Diabete	No	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	ETN MTX	HDA	SI FIL 200 mg
Donna, 56	AR, 139	6	UPA, 15 mg	31	MTX	No	Ipertensione	No	Melanoma	No	No	No	MDA	Reumatologo	TCZ MTX	MDA	SI ABA, MTX
Donna, 67	APS, 311	5	UPA, 15 mg	19	MTX	Fumo	Ipertensione Fumo	Fumo	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	ETN MTX	LDA	No
Uomo, 72	AR 176	1	FIL, 200 mg	3	LFN	Fumo	Dislipidemia Diabete	Fumo	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	ETN LFN	LDA	No
Donna, 80	AR 275	3	FIL, 200 mg	8	LFN	Fumo	No	No	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	ETN LFN	LDA	No
Donna, 56	AR 92	1	BARI, 4 mg	43	-	No	Dislipidemia Ipertensione Coronaropatia	No	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	ETN	Non disponibile	Non disponibile
Donna, 59	AR 93	2	FIL, 200 mg	49	MTX	No	Dislipidemia	No	No	No	No	No	Remissione	Paziente	SARI MTX	Recidiva	SI FIL 200, MTX
Donna, 70	AR 251	1	BARI, 4 mg	16	HCQ	Fumo	No	No	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	HCQ	LDA	No
Donna, 77	AR 116	0	BARI, 2 mg	53	-	No	No	No	Tumore Ovaio	No	No	No	Remissione	Reumatologo	LFN	Remissione	No
Donna, 76	AR 64	0	TOFA, 5 mg bid	47	-	No	Dislipidemia Ipertensione	No	No	No	No	No	LDA	Paziente	MTX	MDA	SI TCZ, MTX
Uomo, 62	AR 96	1	FIL, 200 mg	10	MTX	Fumo	Fumo Obesità Dislipidemia Diabete	Fumo Obesità	No	No	No	No	HDA	Reumatologo	MTX	LDA	No
Uomo, 74	AR 181	6	FIL, 200 mg	48	MTX	Fumo	Fumo Dislipidemia Diabete Ipertensione	Fumo	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	ETN MTX	HDA	SI, TCZ, MTX
Donna, 70	AR 204	0	FIL, 100 mg	19	-	No	Ipertensione	No	No	No	No	No	HDA	Reumatologo	TCZ	HDA	SI UPA
Donna, 80	AR 92	0	BARI, 4 mg	58	-	No	No	No	Tumore mammella	No	No	No	Remissione	Reumatologo	ETN	MDA	SI BARI 4 mg
Donna, 62	AR 80	1	FIL, 200 mg	56	MTX	No	No	No	No	No	No	TVP	LDA	Reumatologo	ETN MTX	LDA (reazione allergica)	SI TCZ, MTX
Donna, 81	AR 24	1	UPA, 15 mg	4	MTX	Fumo	Fumo Dislipidemia Ipertensione Coronaropatia	Fumo	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	ETN MTX	LDA	No
Donna, 80	AR 97	0	TOFA, 5 mg bid	54	MTX	-	Obesità Dislipidemia Ipertensione	Obesità	No	No	No	No	Remissione	Reumatologo	MTX	LDA	No
Donna, 70	AAR 157	1	BARI, 4 mg	17	LFN	Fumo	Fumo Dislipidemia Ipertensione	Fumo	MDS	No	No	No	MDA	Reumatologo	TCZ LFN	Non disponibile	Non disponibile
Donna, 81	RS3PE 20	0	FIL, 100 mg	11	MTX	No	Diabete	No	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	TCZ MTX	LDA	No
Uomo , 67	AR 109	3	BARI, 2 mg	60	MTX	Fumo	Fumo	Fumo	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	TCZ MTX	LDA	No
Donna, 57	AR 158	2	FIL, 200 mg	49	SSZ	Fumo Familiarità per neoplasia	Fumo Dislipidemia Ipertensione	Fumo	No	No	No	No	LDA	Reumatologo	TCZ SSZ	Non disponibile	Non disponibile
Uomo, 66	AR 55	0	UPA, 15 mg	26	-	Fumo	Fumo Dislipidemia	Fumo	No	No	No	No	Remissione	Reumatologo	ETN	LDA (reazione allergica)	SI UPA
Donna, 58	AR 146	2	UPA, 15 mg	10	-	No	No	No	No	No	No	TVP	MDA	Reumatologo	ADA	Non disponibile	Non disponibile
Donna, 59	AR 92	1	FIL, 200 mg	21	MTX	Fumo	Fumo Diabete	Fumo	No	No	No	No	MDA	Reumatologo	ABA MTX	Non disponibile	Non disponibile
Donna, 53	AR, 84	1	BARI 2mg	26	-	-	Dislipidemia, Ipertensione, Diabete	-	-	-	-	-	LDA	Reumatologo	TCZ	Non disponibile	Non disponibile
Donna, 73	AR, 133	0	BARI 2mg	54	1	-	Dislipidemia, Ipertensione, Diabete	-	-	-	-	-	LDA	Reumatologo	MTX	Non disponibile	Non disponibile
Donna 63	AR, 337	2	UPA, 15 mg	18	-	Fumo	Fumo, Dislipidemia, Ipertensione	Fumo	Tumore Mammella	-	-	Remission	Reumatologo	TCZ	Non disponibile	Non disponibile	

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e storia clinica dettagliata dei pazienti con malattie reumatiche che hanno interrotto un JAK-i tra dicembre 2022 e marzo 2023. Vengono inoltre riportati i fattori che hanno guidato la decisione finale e la successiva gestione.

A NEW POTENTIAL CIRCULATING BIOMARKER IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE T2 FAMILY EXTRACELLULAR RIBONUCLEASES (RNASET2) PO:08:136

Angeli F. [1], Piantoni S. [1], Caporali A. [1], Passari M. [2], Scutera S. [3], Salvi V. [2], Schioppa T. [2], Sparti R. [3], Sozio F. [2], Tiberio L. [2], Bosisio D. [2], Acquati F. [4], Sozzani S. [5], Musso T. [3], Del Prete A. [2], Andreoli L. [1]

[1]Reumatology and Clinical Immunology, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili of Brescia; [2]Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia; [3]Department of Public Health and Pediatric Sciences, University of Turin; [4]Department of Biotechnologies and Life Sciences, University of Insubria, Varese; [5]Laboratory Affiliated to Istituto Pasteur Italia-Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza University of Rome

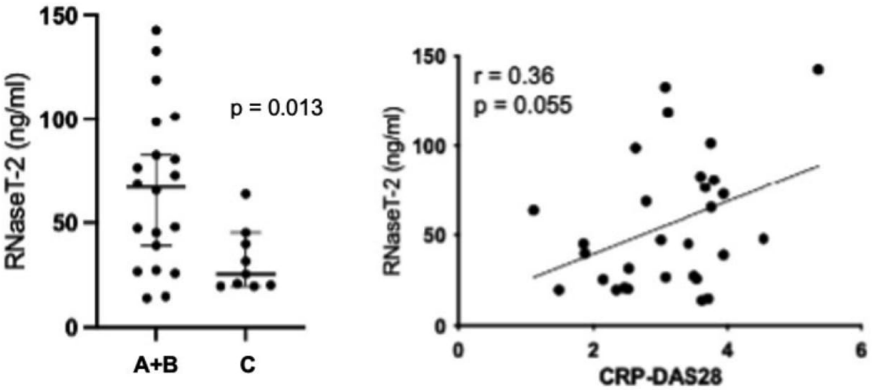
Background and objectives. Circulating biomarkers with diagnostic and prognostic value in early Rheumatoid Arthritis (RA) are still an unmet need, especially for the subgroup of seronegative RA [e.g., negative for anti-citrullinated peptides autoantibodies (ACPA) and/or rheumatoid factors (RF)]. In a recent gene-based genome-wide association analysis (GWAS) study, RNASET2 was identified as a potential susceptibility gene (Zhu et al. PLOSone 2016). Furthermore, the extracellular ribonuclease RNASET2 was demonstrated to be involved in the regulation of several immune processes (Acquati et al. Frontiers Immunol 2019).

To analyse RNASET2 serum levels in a cohort of RA patients upon their disease activity, in comparison with healthy controls (HC).

Methods. Forty consecutive patients with RA (25% female, 55% seropositive) with a median age (25th-75th percentile) of 55 (45.25-68) and a CRP-DAS28 index of 3.09 (2.50-3.70), and 25 sex and age-matched HC were enrolled in the study. RNASET2 serum levels were assessed through a commercial hELISA test (Fine Test WuHan Fine Biotech Co., China).

Results. Serum levels of RNASET2 were higher in RA patients than in HC [29.42 (17.73-69.82) vs 18.15 (12.15-28.35) ng/mL; p=0.001]. Among patients with RA, there were no differences between RNASET2 levels in seropositive or seronegative ones [33.14 (16.79-74.89) vs 29.01 (17.83-39.85) ng/mL; p=0.308] (Fig. 1). Furthermore, there were no differences in RNASET2 serum levels between patients in treatment with corticosteroids or not [42.09 (18.11-78.78) vs 23.42 (18.29-43.87) ng/mL; p=0.239]. RNASET2 serum levels were significantly different across 3 groups of RA patients identified upon the CRP-DAS28 score (high plus moderate disease activity - group A; low disease activity - group B; remission - group C) (p=0.024). RNaseT2 levels were higher in both group A and B as compared to group C [56.73 (30.22-79.67) - 83.72 (52.68-113.89) vs 25.43 (20.15-39.85) ng/mL; p=0.005 and p=0.007, respectively]. No difference was found between group A and B. When combining groups A and B, RNASET2 levels were significantly higher than in group C [67.14 (36.07-86.68) vs 25.43 (20.15-39.85) ng/mL; p=0.013] (Figure 1, left panel). No significant correlation was found between RNASET2 serum levels and CRP-DAS28 (r=0.36; p=0.055) (Figure 1, right panel).

Conclusions. Despite the need of confirmation of these results in larger cohorts of patients, this is the first demonstration of the potential value of circulating serum levels of RNASET2 as diagnostic biomarker in RA. In addition, its reduction seems to be related to the remission phase of the disease.



INTERIM UPDATE ON BASELINE CHARACTERISTICS AND EFFECTIVENESS FROM A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) TREATED WITH FILGOTINIB (FILOSOPHY)

PO:08:137

Caporali R.F. [1], Avouac J. [2], Bevers K. [3], Burmester G. [4], de Bray T.T. [5], De Leonardis F. [6], Harris K. [7], Betteridge N. [8], Yuste S.R. [9], Verschueren P. [10], Zignani M. [6], Galloway J. [11]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [2]Rheumatology, Department, Hôpital Cochin, AP-HP Centre - Université Paris Cité, France; [3]Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen, The Netherlands; [4]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany; [5]Biostatistics, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [6]Medical Affairs, Galapagos GmbH, Basel, Switzerland; [7]Medical Affairs, Galapagos NV, Mechelen, Belgium; [8]Neil Betteridge Associates, London, United Kingdom; [9]Department of Rheumatology, University Hospital Complex of Pontevedra, Spain; [10]Department of Rheumatology, University Hospital Leuven and KU Leuven, Belgium; [11]Centre for Rheumatic Diseases, King's College London, United Kingdom

Objectives. Filgotinib (FIL) is a preferential oral JAK1 inhibitor for the treatment of RA. Efficacy of FIL has been demonstrated in clinical trials. To assess effectiveness in a real-world setting, a phase 4 study of FIL (FILOSOPHY) in patients with RA is ongoing. Objective of the update was to report baseline characteristics and interim efficacy data (up to 6 months) in the first 480 patients treated in FILOSOPHY.

Materials and methods. FILOSOPHY is a prospective, observational study, in which approximately 1500 adults with moderate to severe active RA, who are prescribed FIL for the first time and in accordance with the product label, will be enrolled. We report interim baseline demographics, disease characteristics, prior treatments, and reasons for starting FIL. We assessed disease activity at baseline, and Months 1, 3 and 6, via CDAI and DAS28-CRP and two electronically collected PRO measures at baseline, Week 1-4, and Months 3 and 6: pain (using VAS) and fatigue (via FACIT-F). The proportion of patients with MCID in FACIT-F (≥4.0 change from baseline) and VAS pain (≤-10 mm change from baseline) at Month 6 was assessed. A repeated measurements model was used to estimate the least squares (LS) mean change from baseline in CDAI and FACIT-F.

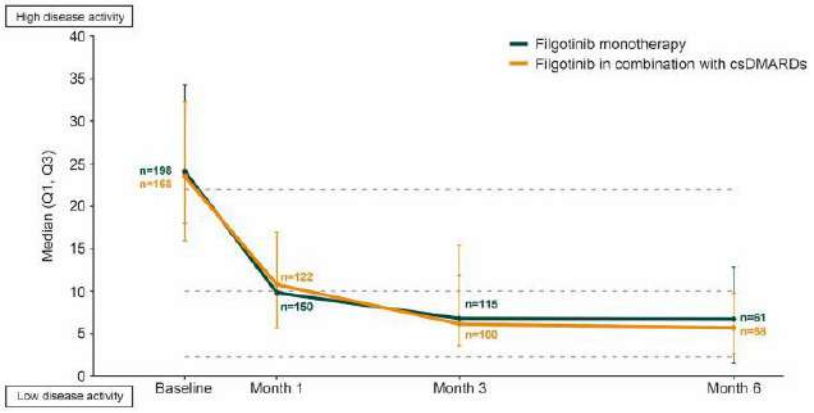
Results. Of the 480 treated patients by June 2022, 73.1% were female, mean (standard deviation [SD]) age was 57.6 (11.5) years, RA duration was 10.4 (9.4) years, BMI was 27.6 (5.7) kg/m^2, 28 tender joint count was 8.6 (6.9), and 28 swollen joint count was 5.6 (5.2). 45.2% of patients were positive for rheumatoid factor and/or anti-citrullinated peptide antibody. Over half of patients (57.5%) had received prior biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs; Table) and 18.3% prior targeted synthetic DMARDs. FIL was started due to inadequate response (36.3%), loss of response (50.6%) or intolerance (non-allergic) (7.7%) to previous treatment (other reasons/missing data accounted for 5.4% of patients). Most patients (91.9%) received FIL 200 mg; 8.1% received FIL 100 mg (Table). FIL monotherapy was taken by 52.9% of patients, while 45.6% received FIL in combination with conventional synthetic DMARDs. Improvements from baseline to Month 6

Table. Demographics, prior and current treatments

	Total N=480 n (%)
Age ≥65 years	148 (30.8)
Former/current smoker*	167 (34.8)
Prior treatments	
≥1 csDMARD	434 (90.4)
≥1 bDMARD	276 (57.5)
≥1 tsDMARD	88 (18.3)
Glucocorticoids for RA	310 (64.6)
FIL dose at study start	
200 mg	441 (91.9)†
100 mg	39 (8.1)‡
Treatment at study start	
FIL monotherapy	254 (52.9)
With glucocorticoids for RA	104 (21.7)
FIL in combination with csDMARD	219 (45.6)
FIL in combination with methotrexate	182 (37.9)
With glucocorticoids for RA	88 (18.3)
FIL in combination with other csDMARD	37 (7.7)
With glucocorticoids for RA	12 (2.5)

(b/cs/ts)DMARD, (biologic/conventional synthetic/targeted synthetic) disease-modifying antirheumatic drug; SD, standard deviation.
*Data missing for 110 patients (22.9%).
†Median age 57 years.
‡Median age 73 years.

Figure. Progression of disease activity (as measured by CDAI) over time



CDAI, Clinical Disease Activity Index; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; Q, Quartile.
Dashed lines indicate CDAI scores of 2.8, 10 and 22.

were observed in CDAI (LS mean change [standard error; SE]: -15.8 [1.0]; Figure shows median CDAI over time) and DAS28-CRP (LS mean change [SE]: -1.8 [0.1]). Improvements from baseline to Month 6 were observed for PROs; at Month 6, 54.2% and 65.0% of patients had an MCID from baseline in FACIT-F and VAS pain, respectively.

Conclusions. Preliminary 6-month data indicate rapid improvements with FIL treatment, which were seen as early as 4 weeks for disease activity and as early as 1 week for pain and fatigue. Similar effects were seen with FIL monotherapy and combination therapy. Long-term follow-up is needed.

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR EVENTS, MALIGNANCY AND THROMBOEMBOLIC EVENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK INHIBITORS: PREVALENCE IN A REAL-LIFE MONOCENTRIC COHORT

PO:08:138

Occhipinti I., Giovannini L., Cacioppo S., Agarinis R., De Marchi G., Sacco S., Di Poi E., Zabotti A., De Vita S., Quartuccio L.
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Objectives. This study aims to describe a monocentric experience of JAKi treatment in difficult-to-treat RA patients in a real-life setting, focusing on the prevalence of risk factors.
Methods. Patients diagnosed with difficult-to-treat RA (3) and treated with JAKi were retrospectively enrolled from May 2017 to April 2023. We evaluated the risk assessment according to the 2022 update of the recommendation to describe a real-life experience in the use of JAKi. In details we evaluated: age (over 65 years), smoking status, cardiovascular risk factors (such as diabetes, obesity, hypertension), risk factors for malignancy (current or previous history of malignancy), risk factors for thromboembolic events (history of myocardial infarction or heart failure, cancer, inherited blood clotting disorders or a history of blood clots, as well as patients taking combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, undergoing major surgery or immobile).
Results. 226 RA patients treated with JAKi were included in our study. 137 underwent pJAK treatment, and 89 underwent sJAK treatment. 188 JAKi treatments were started in female patients, 144 in cases positive for rheumatoid factor, and 131 for anti-citrullinated protein antibody. 104/226 JAKi treatments were started in patients over 65 (46.0%), 18 were current smokers (8%), 86 presented cardiovascular risk factors (38.1%), 23 showed risk factors for malignancy (10.2%) and 18 risk factors for thromboembolic events (8%). More details are reported in Table 1. At least 2 risk factors were reported in 34,1% of the population, and 10,2% presented at least 3 risk factors.
Conclusion. RA patients on JAKi in a real-life setting show a high prevalence of EMA risk, due to a possible selection of a longstanding and refractory disease. Further studies are needed to define the RA sub-populations who could benefit from an early JAKi treatment.

REFERENCES

1. Choy EH. Rheumatology (Oxford). 2019 Jun 1; 58 (6): 953-962.
2. Smolen JS et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 3-18.
3. Nagy G et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 31-35.

Table 1.	pJAKi (n=137)	sJAKi (n=89)
Age over 65 years, n (%)	66 (48,2%)	38 (42,7%)
Current smoking, n (%)	10 (7,3%)	8 (9%)
Major cardiovascular disease, n (%)	49 (35,8%)	37 (41,6%)
Previous malignancy, n (%)	16 (11,7%)	7 (7,9%)
Previous thromboembolic event, thrombophilia, n (%)	11 (8%)	7 (7,9%)

Table 1. Prevalence of risk factors among pJAKi and s JAKi.

IMPACT OF UPADACITINIB VERSUS ABATACEPT ON INDIVIDUAL DISEASE OUTCOMES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSES TO BIOLOGIC DMARDS

PO:08:139

Van Vollenhoven R. [1], Rubbert-Roth A. [2], Hall S. [3], Xavier R.M. [4], Shmagel A. [5], Song Y. [5], Anyanwu S.I. [5], Morello F. [6], Strand V. [7]
[1]Amsterdam Rheumatology and Immunology CentRheumatology and Immunology, Amsterdam, The Netherlands; [2]Division of Rheumatology, Cantonal Clinic St. Gallen, Switzerland; [3]Emeritus Research and Monash University, Rheumatology, Melbourne, Australia; [4]Departamento de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; [5]AbbVie, Chicago, USA; [6]Abbvie Italy, Rome; [7]Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University, Palo Alto, USA

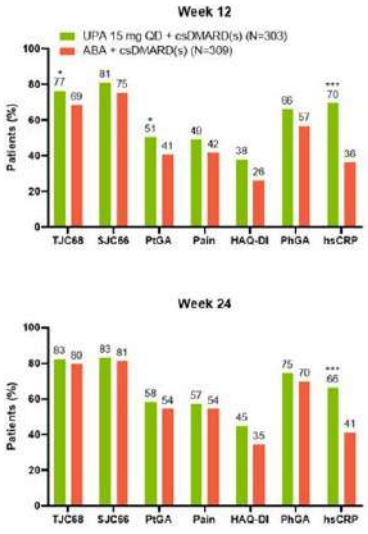
Background. The phase 3 SELECT-CHOICE trial of patients with rheumatoid arthritis (RA) and inadequate response to biologic DMARD(s) (bDMARD-IR) demonstrated superiority of the JAK inhibitor upadacitinib (UPA) vs abatacept (ABA) in mean change from baseline (BL) in DAS28(CRP) and in the proportion achieving DAS28(CRP) <2.6 at week (wk) 12, with higher incidence of serious adverse events reported in the UPA treatment group.
Objective. Evaluating impact of UPA vs ABA on individual components of composite measures of disease activity.
Methods. In SELECT-CHOICE, double-blind phase 3 trial, bDMARD-IR patients were randomly assigned to UPA 15 mg once daily or ABA, each with background csDMARDs, for 24 wks. For this post hoc analysis, the proportions of patients achieving improvement from BL through wk 24 in ACR core variables (including SJC, TJC, Patient Global Assessment [PtGA], Physician Global Assessment [PhGA], pain, HAQ-DI, and hsCRP) and Boolean remission criteria were evaluated. Differences in the cumulative distributions of CDAI, DAS28(hsCRP), SDAI, and ACR-n (the lowest of percent change in TJC, and in SJC, or median of the other 5 ACR components) were determined using the Kolmogorov-Smirnov test and are reported as observed. For all other variables, non-responder imputation was applied for missing data. Nominal P values are provided.
Results. 616 bDMARD-IR patients with moderate-severe RA were randomized in SELECT-CHOICE (UPA 15 mg, n=303; ABA, n=309). BL demographic and disease characteristics were comparable between treatment groups, with a mean disease duration of 12 years and mean CDAI of 39.6. At wk 12, more patients receiving UPA vs ABA achieved ≥50% improvements from BL in TJC68, PtGA, and hsCRP, with comparable proportions observed between UPA and ABA for the remaining ACR components (Figure). At wk 24, similar proportions of patients receiving UPA and ABA achieved ≥50% improvements in all but the hsCRP component. Overall, 15% and 26% of patients on UPA compared with 6% and 15% on ABA demonstrated ≥50% improvements across ACR components at wks 12 and 24. At wks 12- 24, Boolean remission was achieved by 6% and 14% of patients on UPA vs 2% and 10% of patients on ABA, respectively; the proportion of patients in both treatment groups achieving the individual Boolean components were also reported (Table). While comparable at BL, cumulative distributions of CDAI, SDAI, DAS28(hsCRP), and ACR-n were improved on UPA vs ABA at wk 12 (all nominal P <0.05); differences persisted for most measures at wk 24.
Conclusions. In this post hoc analysis of bDMARD-IR RA patients, improvements in disease measures reported for both UPA and ABA through 24 weeks, with numeric differences noted for several components. Nominally higher Boolean remission and its components were observed for UPA over ABA.

Table: Proportions of Patients Achieving Boolean Remission and Its Components at Week 12 and 24 (NRI)

	Week 12		Week 24	
n (%)	UPA 15 mg (N=303)	ABA (N=309)	UPA 15 mg (N=303)	ABA (N=309)
Boolean Remission	19 (6)***	5 (2)	42 (14)*	30 (10)
PtGA ≤10	54 (18)***	29 (9)	80 (26)*	66 (21)
TJC ≤1	89 (29)***	64 (21)	134 (44)*	115 (37)
SJC ≤1	127 (42)**	106 (34)	169 (56)*	152 (49)
hsCRP ≤1 mg/dL	257 (85)***	209 (68)	244 (81)***	199 (64)

Nominal ***P <.001, **P <.01, *P <.05 for UPA vs ABA. ABA, abatacept; PtGA, Patient's Global Assessment of disease severity; UPA, upadacitinib.

Figure. Proportions of Patients Receiving UPA vs ABA Who Achieved at Least 50% Improvement From Baseline in Each of the ACR Components at Week 12 and 24 (NRI)



Nominal ***P <.001, **P <.01, *P <.05 for UPA vs ABA. P values were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel test, with adjustment for the main stratification factor of previous failed biologic DMARD. ABA, abatacept; ACR, American College of Rheumatology; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire–Disability Index; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; NRI, non-responder imputation; PhGA, Physician's Global Assessment of disease severity; PtGA, Patient's Global Assessment of disease severity; QD, daily; SJC66, swollen joint count based on 66 joints; TJC68, Tender Joint Count based on 68 joints; UPA, upadacitinib.

REFERENCES

1. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med 2020; 383: 1511-21.

UPADACITINIB IN THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL-WORLD PRACTICE: PATIENT CHARACTERISTICS AND TREATMENT PATTERNS FROM AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY

PO:08:140

Östör A. [1], Feist E. [2], Sidiropoulos P. [3], Avouac J. [4], Rebella M. [5], Namas R. [6], Frediani B. [7], Hsieh S.-C. [8], Attar S. [9], Gao T. [10], Morello F. [11], Lagunes-Galindo I. [12], Shaw T. [13]

[1]Cabrini Hospital, Monash University & Emeritus Research, Melbourne, Australia; [2]Helios Department of Rheumatology and Clinical Rheumatology, Vogelsang-Gommern, Germany; [3]Faculty of Medicine, University of Crete, Greece; [4]Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, AP HP. Centre Université Paris Cité, Paris, France; [5]Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; [6]Medical Subspecialties Institute, Division of Rheumatology at Cleveland Clinic, Abu Dhabi, UAE; [7]Santa Maria alle Scotte General Hospital, Siena; [8]National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; [9]King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia; [10]Data and Statistical Sciences, AbbVie Inc., Chicago, USA; [11]Abbvie Inc, Rome; [12]Global Medical Affairs, AbbVie Inc., Chicao, USA; [13]Abbvie Ltd, Maidenhead, United Kingdom

Background/Purpose. The oral Janus kinase inhibitor (JAKi) upadacitinib (UPA) has demonstrated consistent efficacy and safety, both as monotherapy and in combination with conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), in the SELECT clinical trials in patients with moderate-to-severe RA.[1–6] However, less is known about the effectiveness of UPA in real-world settings. UPHOLD (NCT04497597) is a multicountry, prospective, non-interventional, open-label, observational co-

Figure 1. UPHOLD study design

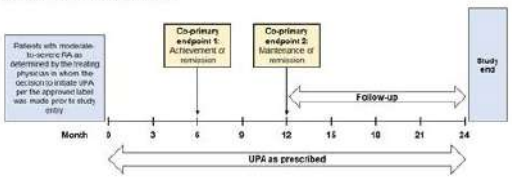


Table 1. Demographics and key baseline disease characteristics[a]

Parameter, mean (SD)[b]	Patients (N=1,734)
Female, n (%)	N=1,716 1366 (79.6)
Age, years	N=1,716 57.0 (12.8)
Race, White, n (%)	N=1,713 1195 (69.8)
BMI, kg/m²	N=1,642 27.0 (5.5)
BMI, n (%)	N=1,642
<25 kg/m²	657 (40.0)
≥25 kg/m²	985 (60.0)
Smoking status, n (%)	N=1,694
Current smoker	314 (18.5)
Former smoker	354 (20.9)
Never smoker	1,026 (60.6)
Vaccination status, n (%)	N=1,734
Varicella-zoster	85 (4.9)
Seasonal influenza	362 (20.9)
Streptococcus pneumoniae	350 (20.2)
≥1 dose of SARS-CoV-2	855 (49.3)
Other	141 (8.1)
Duration of RA diagnosis, years	N=1,706 11.4 (19.2)
≥1 extra-articular manifestation of RA, n (%)	N=1,285 148 (11.5)
Presence of erosions on X-ray, n (%)	N=1,707 710 (41.6)
RF positive, n (%)	N=1,126 775 (68.8)
ACPA positive, n (%)	N=931 591 (63.5)
Type of prior RA therapy, n (%)[c]	N=1,697
csDMARDs	
1	568 (33.5)
2	399 (23.5)
≥3	252 (14.8)
bDMARDs	
1	372 (21.9)
2	290 (17.1)
≥3	297 (17.5)
tsDMARDs (JAKi)s	
1	258 (15.2)
2	19 (1.1)
≥3	3 (0.2)
GCs	
1	299 (17.6)
2	33 (1.9)
≥3	26 (1.5)
Other	
1	55 (3.2)
2	6 (0.4)
≥3	0
Concomitant GCs, n (%)	598 (34.5)
Most common concomitant csDMARDs, n (%)	
MTX	443 (25.5)
Leflunomide	104 (6.0)
Hydroxychloroquine	86 (5.0)
Chloroquine	4 (0.2)
Azathioprine	3 (0.2)
SJC28	N=1,594 5.5 (5.1)
TJC28	N=1,594 8.0 (6.4)
DAS28-CRP	N=1,129 4.5 (1.3)
DAS28-ESR	N=993 4.8 (1.4)
SDAI	N=1,084 27.1 (14.2)
CDAI	N=1,202 25.6 (12.8)
Patient's global assessment of pain over last week	N=1,298 6.2 (2.3)
Morning stiffness over past week	N=1,295 5.7 (2.8)
PtGA (VAS 0–100)	N=1,255 58.3 (25.1)
PhGA (NRS 0–10)	N=1,510 5.7 (2.3)
HAQ-DI over past week	N=1,273 1.3 (0.7)
FACIT-F over past week	N=1,293 28.6 (11.4)
TBQ	N=1,244 31.0 (27.7)

[a]Data are accurate as of May 11, 2022.

[b]Unless otherwise specified.

[c]Patients may have received >1 prior RA therapy and be counted more than once.

ESR, Erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Il Therapy – Fatigue; NRS, numeric rating scale; PhGA, Physician's Global Assessme disease activity; PtGA, Patient's Global Assessment of disease activity; SDAI, Simpli Disease Activity Index; SJC28, swollen joint count in 28 joints; TBQ, Treatment Burd Questionnaire; TJC28, tender joint count in 28 joints; tsDMARD, targeted synthetic D VAS, visual analog scale.

hort study designed to assess the effectiveness of UPA in the achievement of treatment targets and maintenance of response in patients with moderate-to-severe RA treated in real-world settings. This evaluation of baseline data from UPHOLD aims to provide insights into the types of patients in whom UPA treatment is initiated in everyday clinical practice.

Methods. Patients included in UPHOLD are aged more than 18 years with moderate-to-severe RA, as determined by the treating physician by whom the decision to initiate UPA, either as monotherapy or in combination with csDMARDs, was made prior to study entry. Patients were permitted to receive concomitant antirheumatic treatments (glucocorticoids [GCs], analgesics including NSAIDs). The study co-primary endpoints are the achievement of remission at 6 months following UPA initiation and maintenance of remission at 12 months (Figure 1). Descriptive data are reported for the overall population.

Results. In total, 1,734 patients were enrolled in 19 countries across Europe, the Middle East, Latin America, and Asia-Pacific. Mean age was 57.0 years, 79.6% of patients were female, and mean disease duration was 11.4 years (Table 1). Overall, 68.8% of patients were RF positive and 63.5% ACPA positive. Mean (standard deviation [SD]) Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score in 28 joints with CRP (DAS28-CRP), and HAQ Disability Index (HAQ-DI) over the past week were 25.6 (12.8), 4.5 (1.3), and 1.3 (0.7), respectively. Prior biologic DMARD (bDMARD) use was reported in 56.5% of patients, most of whom had received >1 therapy, and prior JAKi use was reported in 16.5% of patients. Overall, 34.2% of patients received UPA in combination with a csDMARD, the most common of which was MTX (74.7% of these patients). There were 34.5% of patients receiving concomitant GCs.

Conclusion. Based on this descriptive analysis, patients initiating UPA treatment in real-world settings have long disease duration and moderate-to-high disease activity. Just over half of patients have a history of bDMARD exposure; and around one-third of patients receive UPA in combination with a csDMARD, most commonly MTX.

REFERENCES

1. Burmester GR, et al. Lancet. 2018; 391: 2503-12.
2. Smolen JS, et al. Lancet. 2019; 393: 2303-11.
3. Fleischmann R, et al. RMD Open. 2022; 8(1): e002012.
4. Genovese MC, et al. Lancet. 2018; 391: 2513-24.
5. van Vollenhoven R, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 1607-20.
6. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 1511-21.

GESTIONE AMBULATORIALE NELLA REAL LIFE DEL PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO DI II LINEA: VALUTAZIONE DI UN PROGETTO DI POTENZIAMENTO DELL'ENGAGEMENT

PO:08:142

Zaccara E. [1], Lurati A.M. [2], Castelnovo L. [1], Tamburello A. [1], Faggioli P. [1]
[1]U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Legnano; [2]U.O.C. Reumatologia Ospedale Fornaroli, Magenta

Questo studio si propone di valutare gli effetti del potenziamento dell'engagement e dell'empowerment del paziente con artrite reumatoide moderata-severa stabilizzata attraverso un programma di educazione terapeutica assistenziale. Nel contesto di questo programma, ai pazienti è stata offerta una nuova modalità di monitoraggio che consiste in interviste telefoniche condotte da personale infermieristico specializzato. Per condurre lo studio, è stato selezionato un campione di pazienti provenienti dalla Real Life dell'Ospedale di Legnano (ASST Ovest Milanese) nella provincia di Milano.Il supporto telefonico consisteva in colloqui di 5-10 minuti che coprivano le condizioni generali del paziente, il monitoraggio dell'aderenza alla terapia e consigli pratici per la gestione quotidiana della malattia. Su richiesta, veniva fornito materiale didattico in forma scritta o online. L'infermiere responsabile delle chiamate era sempre lo stesso nel corso del tempo ed era formato sulle specifiche dell'artrite reumatoide. Le chiamate inizialmente erano mensili, poi diventavano trimestrali o semestrali. I pazienti arruolati facevano parte di una popolazione già inserita nel sistema di controllo ambulatoriale reumatologico ultraspecialistico presso l'ASST Ovest milanese, in particolare presso l'Ospedale di Legnano.

In questo studio, sono stati analizzati 47 pazienti con artrite reumatoide moderata-severa provenienti dal nostro ambulatorio ultraspecialistico dedicato alla terapia biotecnologica.

– Gruppo A: 23 pazienti inclusi nel progetto di monitoraggio telefonico con la stessa terapia biotecnologica.
– Gruppo B: 24 pazienti in terapia biotecnologica (orale o sottocutanea) senza supporto telefonico (gruppo di controllo).

Sono state valutate le seguenti caratteristiche nella popolazione di studio: dati epidemiologici, durata della malattia e durata della terapia biotecnologica, Condizioni mentali (MHI-5), Livello di disabilità (HAQ), Attività della malattia secondo parametri clinimetrici (PGA, GH, DAS28, DAS28(PCR)). Sono stati somministrati questionari specifici ad analizzare l'engagement e l'empowerment del paziente.

I gruppi A e B non differivano significativamente in termini di età, durata della malattia, anni di terapia biotecnologica, HAQ, PGA, GH, DAS28VES e DAS28PCR ($p > 0.5$). Al termine del periodo di osservazione, si è osservata una significativa differenza dei domini di engagement e empowerment analizzati dai questionari a favore del gruppo A monitorato telefonicamente rispetto al gruppo B trattato con monitoraggio

Nonostante i limiti legati alla numerosità del campione e al metodo di valutazione non standardizzato, questo studio ha evidenziato un notevole livello di engagement tra i pazienti affetti da artrite reumatoide moderata-severa grazie a un servizio di educazione assistenziale terapeutica. Un supporto telefonico frequente da parte di personale specializzato, in combinazione con il monitoraggio ambulatoriale, ha dimostrato di migliorare la qualità della vita di questi pazienti, fornendo un supporto psicologico nella gestione della malattia e della disabilità, suggerendo quindi un maggiore coinvolgimento nel processo di cura.

CENTRAL SENSITIZATION HAS MAJOR IMPACT ON DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL DISABILITY AND FRAILTY IN PATIENTS WITH RA

PO:08:143

Farah S. [1], Spinelli F.R. [2], Quartuccio L. [3], Bazzani C. [4], Nacci F. [5], Fornaro M. [6], Iacono D. [7], Baldi C. [8], Perniola S. [9], Longhino S. [3], Lommano M.G. [1], Mangiafico M. [1], Pianesi I. [1], Di Carlo M. [1], Salaffi F. [1]

[1]Rheumatology Clinic, DISCLIMO, UNIVPM, Ospedale Carlo Urbani, Jesi; [2]Rheumatology Unit, Sapienza Università di Roma; [3]Division of Rheumatology, Academic Hospital Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Department of Medicine (DAME), Udine; [4]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; [5]S.O.D.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [6]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Bari; [7]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di precisione, Università degli Studi della Campania, Napoli; [8]Rheumatology Unit - Siena University Hospital, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Siena; [9]Division of Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Objective. Central sensitization (CS) assessed with Central Sensitization Inventory (CSI) is significantly associated with functional disability and frailty in patients with rheumatoid arthritis (RA). Frailty is common in RA and associated with hospitalization and mortality. Frailty in RA is dynamic and, for some, maybe ameliorated through controlling disease activity and functional disability.

Objective. our Aim was to investigate the prevalence of CS in patients with RA and its association with measures of disease activity, functional disability, and frailty.

Methods. We administered to all the subjects in the study the CS inventory (CSI), a questionnaire that has been used for the diagnosis of CS. Demographic and clinical characteristics were collected as well as measures of disease activity [RAID], functional disability [ROAD], and the Kihon Checklist (KCL) screening tool to identify community-dwelling adults vulnerable to frailty potentially at risk of becoming dependent. Patients with fibromyalgia were excluded from the study.

Results. Of the 192 included RA patients, mean CSI score was 36.7±15.5 and 36.5% scored >40, which indicates a high probability of CS. Mean CDAI score was 16.8±12.4 and mean RAID was 5.0±2.0. A CSI score >40 was significantly associated with higher RAID (mean 5.7 vs. 4.6; F-ratio 12.28; p=0.001), higher ROAD (mean 4.3 vs. 3.0; F-ratio 17.37; p <0.001) and higher Kihon score (mean 9.1 vs. 5.7; F-ratio 29.88; p <0.001).

Conclusion. CS is strongly related to patient-reported disease activity, functional disability, and frailty in patients with RA independently from other patient-and disease-related aspects. CS is an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritis. Therefore, special attention should be paid to RA patients, in whom the concomitant diagnosis of CS should be routinely ruled out.

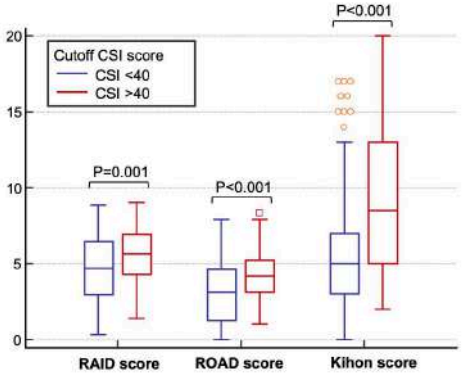


Figure 1. Disease activity (RAID score), functional disability (ROAD score) and frailty (Kihon score) in patient with CSI < 40 (n° 122) and CSI > 40 (n° 70).

IMPATTO DELL'ETÀ DI ESORDIO DI MALATTIA E DELLE COMORBIDITÀ NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE OVER 65: UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL

PO:08:144

Cavalli S. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Posio C. [2], Suardi I. [1,2], Giudice L. [1,2], Carrea G. [1,2], Di Taranto R. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) ad esordio senile (EORA), esordita a partire dai 65 anni, rappresenta una sfida in ambito terapeutico a causa delle possibili comorbidità e del rischio infettivo dei pazienti affetti. Il presente studio mira a confrontare pazienti con più di 65 anni affetti da EORA o da AR dell'adulto (AORA).
Materiali e metodi. In questo studio cross-sectional osservazionale sono stati reclutati pazienti consecutivi affetti da AR in terapia biologica. Ne sono state raccolte le caratteristiche cliniche, sierologiche, le comorbidità (anche mediante Charlson Comorbidity Index - CCI - ed Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis - ERS-RA) e i dati relativi alle terapie pregresse e attuali. Si è dunque effettuato un confronto dei pazienti con età ≥65 anni, stratificandoli in base all'età di esordio in EORA e AORA (rispettivamente ≥ e <65 anni). Per le variabili continue, è stato utilizzato il test di Mann-Whitney; per le binarie, il test del Chi quadro ed il test di Fisher (dove appropriato).
Risultati. Da una popolazione di 610 pazienti, di cui 23 (3.77%) EORA, sono stati selezionati 183 pazienti con almeno 65 anni di età (Tabella 1). Nel gruppo EORA sono state osservate: un'età anagrafica maggiore, una durata di malattia inferiore, un tempo al primo biologico inferiore, una preponderante modalità di esordio simil-polimialgico ed un CCI superiore, seppur clinicamente poco significativo (CCI <5). Non sono state identificate differenze statistiche in termini di infezioni ricorrenti, infezioni severe, sieropositività, singole comorbidità, HAQ, valore di SDAI, concomitante terapia con csDMARD e steroidi, meccanismo d'azione del bDMARD in atto e refrattarietà a due o più meccanismi d'azione (Tabella 2).
Conclusioni. A parità di terapia in atto, i pazienti EORA non sembrano avere un rischio infettivo o cardiovascolare maggiore dei pazienti AORA, nonostante un'età anagrafica maggiore nel nostro campione. Pertanto, il timore circa l'introduzione di terapie di seconda linea (sia per la potenza immunosoppressiva che per gli eventuali effetti in ambito cardiovascolare) potrebbe essere sovrastimato in questa popolazione. Considerando il valore di età cutoff ≥65 anni, solo il 3.77% del nostro campione viene classificato come EORA. Campioni più ampi sono necessari per confermare i risultati ottenuti. Da notare che circa l'80% dei pazienti in entrambi i gruppi ha dimostrato un rischio cardiovascolare aumentato (ERS-RA >10%), a sottolineare un impatto dell'età e della malattia infiammatoria articolare su di esso, che appare però indipendente dall'età di esordio. Infine, la più lunga durata di malattia e il più lungo tempo al primo biologico dei pazienti AORA è giustificata da un esordio in epoca più remota, quando la maggior parte dei bDMARD e tsDMARD non erano ancora disponibili.

Tabella 1

Caratteristiche del campione (N 183)	
Età, mediana (IQR)	72 (68-75)
Sesso F, N (%)	155 (84.7)
Sieropositività, N (%)	122 (66.7)
EORA, N (%)	23 (12.6)
Durata di malattia, anni, mediana (IQR)	18 (12-28)
Tempo al primo bDMARD, mesi, mediana (IQR)	72 (24.5-180)
Multirefrattari, N (%)	38 (20.8)
csDMARD associato, N (%)	88 (48.1)
Steroide associato, N (%)	62 (33.9)
Remissione SDAI, N (%)	86 (47)
SDAI, mediana (IQR)	3.835 (1.16 –6.08)
ERS-RA > 10%, N (%)	146 (79.8)

Tabella 2

	EORA (N 23)	AORA (N 160)	
Età, anni, mediana (IQR)	76 (74-81.5)	71 (68-75)	**p < 0.01**
Durata malattia, anni, mediana (IQR)	6 (4-8)	19 (13-29)	**p < 0.01**
Tempo al primo bDMARD, mesi, mediana (IQR)	24 (14.5-34.5)	84 (30-180)	**p < 0.01**
Multirefrattari, N (%)	1 (4.35)	37 (23.12)	p = 0.051
csDMARD associato, N (%)	12 (52.17)	76 (47.5)	p = 0.715
Steroide associato, N (%)	9 (39.13)	53 (33.12)	p = 0.598
Remissione SDAI, N (%)	15 (65.22)	72 (45)	p = 0.117
SDAI, mediana (IQR)	2.26 (1.98 - 7.02)	4 (1.11-6.09)	p = 0.794
CCI, mediana (IQR)	4 (3-5)	3 (3-4)	**p = 0.02**
ERS-RA >10%, N (%)	18 (78.26)	128 (80)	p = 0.787
Infezioni ricorrenti, N (%)	7 (30.43)	29 (18.12)	p = 0.169
Infezioni severe, N (%)	0 (0)	21 (13.12)	p = 0.08
Modalità d'esordio PMR like, N (%)	5 (21.7)	3 (1.9)	**p < 0.01**

SWOLLEN TO TENDER JOINT COUNT RATIO, TREATMENT RESPONSE INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:08:145

Caruso L., Garufi C., Mancuso S., Alessandri C., Ceccarelli F., Di Franco M., Gattamelata A., Iannuccelli C., Priori R., Riccieri V., Scrivo R., Truglia S., Spinelli F.R., Conti F.
Sapienza Università di Roma

Objective. The Swollen to Tender Joint Count Ratio (STR) is a score based on the 28 joints included in the Disease Activity Score 28 (DAS28) that can classified patients in low (STR <0.5), moderate (STR between 0.5 and 1.0) or high (STR >1.0) joint count ratio with higher number of tender joints indicating chronic pain rather than ongoing inflammation, mainly due to widespread pain. We aimed to evaluate the relationship between STR and the effect of Janus Kinase inhibitors (JAKi) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

Materials and methods. We enrolled patients diagnosed with RA according to ACR/EULAR 2010 classification criteria, starting a JAKi. At baseline we recorded demographic data, disease duration, autoantibodies positivity, number of previous csDMARDs and bDMARDs. At baseline and after 3, 6 and 12 months we recorded the number of tender and swollen joints, ESR and CRP; Patient Global Assessment (PGA), Physician Global Assessment (PhGA), and VAS pain. DAS28 was calculated at each visit. Statistical analysis was performed by GraphPad version 6.0.

Results. We enrolled 217 RA patients; demographic and clinical data at baseline are reported in Table I. We observed a significant, positive correlation between STR and positivity to Rheumatoid Factor and ACPA (p=004 e p=002). Baseline PhGA positively correlated with STR (p=0.015, r=0.18). During the follow-up, STR and disease activity decreased in (p <0.0001 for both, at all timepoints vs baseline) (Figure 1). The baseline STR score showed a positive association with DAS28 (p=0.028, r=0.239), at 12 months, showing that the higher STR at baseline, the higher is the disease activity after one year of treatment. The baseline STR predicted the 12 months response to treatment, according to EULAR response criteria (p=0.0004, r=0.29). Moreover, when stratifying patients according to the STR at baseline we found a significant positive relationship between STR and treatment target (remission/low disease activity) at all time points (p <0.0001 and r=1 at baseline, p=0.00007 and r=0.324 at 1 month, p=0.00003 and r=0.339 at 3 months, p=0.0002 at 6 months) but not at 12 months (p=0.069, r=0.199).

Conclusion. The results of this study showed that JAKi reduced STR and DAS28 in parallel, confirming the effect on inflammatory pain; RA patients with moderate or high STR at baseline were more likely to achieve EULAR response and remission/low disease activity during 12 months of treatments with JAK inhibitors.

Table 1. Clinical and demographic characteristics at baseline of enrolled patients

Clinical and demographic characteristics at baseline	Patients (n=217)
F:M	190: 27
Age (years), median (IQR)	5962 (18.75)
Disease duration (months) , median (IQR)	156 (144)
FR positivity, n (%)	95 (43.7)
ACPA positivity, n (%)	87 (40.1)
JAK-inhibitor, n (%)	
Baricitinib	116 (53.46)
Filgotinib	11 (5.07)
Upadacitinib	24 (11.06)
Tofacitinib	66 (30.41)
Number of previous bDMARDs, n (%)	
0	40 (21.74)
1	54 (29.35)
2	51 (27.72)
3	28 (15.22)
4	11 (5.98)

FR= Rheumatoid Factor; ACPA= Anti-citrullinated protein antibodies; DMARDs=Disease modifying antirheumatic drugs.

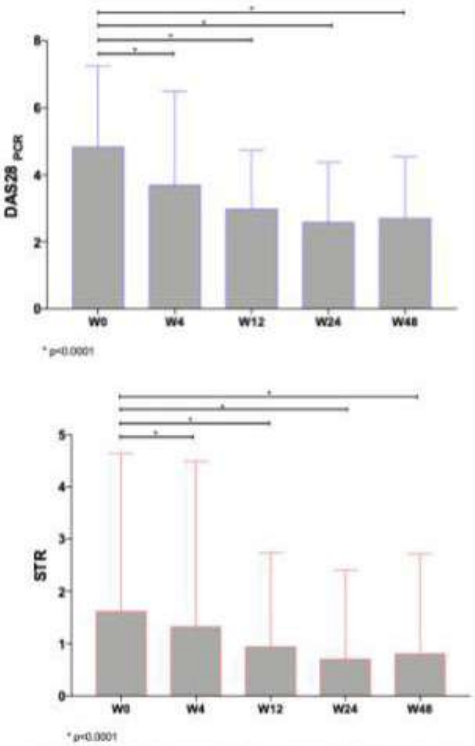


Figure 1. Decrease of DAS28 and STR index according to the different time-points.

CONCEPTUALIZING AN INTEGRATED PATIENT CARE MODEL IN DIGITAL HEALTHCARE IN RHEUMATOLOGY

PO:08:147

Bosio C., Filippi T., Pincelli A., Celano A., Graffigna G., Masella C.
EngageMinds HUB Consumer, Food & Health Engagement Research Center Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

Objectives. Digital technology offers useful supports to ensure integrated care of rheumatoid arthritis patients. However, the telemedicine services' supply in Italy still seems insufficient. It's important to choose the digital tool not only basing on clinical conditions but also on the level of patient engagement, i.e., the patient's psychological motivation for an active role in care and digital usage.

Materials and methods. The following research phases were executed:

1) literature review + 7 preparatory interviews with rheumatologists - to map existing digital health initiatives in rheumatology in Italy,
2) workshops and follow-up interviews (with 8 rheumatologists, 5 GPs and 7 nurses) to select scenarios to work on, to identify which digital tools to use
3) survey on 85 Italian rheumatologists to collect experiences and expectations about digitization of care in rheumatology.

Results. From the qualitative phases, emerges the appropriateness of PROMs (patient reported outcomes) for the follow-up of patients with rheumatoid arthritis, provided that: clinical data are used jointly; the application that collects PROMs is GDPR compliant and interoperable with the patient's medical record; the patients' request can be personalized for frequency and question types. Also emerges the usefulness of integrating PROMs with tools assessing the engagement level. The level of patient engagement, to be diagnosed with the PHE-S® (Patient Health Engagement Scale®) is useful for clinicians to understand the person's readiness to collaborate with the healthcare system and to identify the need for psychological support. The nurse is found to be the appropriate figure to manage the reading of PROMs and levels of patient engagement before the specialist visit. The survey shows the disposition of rheumatologists to use digital tools in their interaction with patients, although at present the most popular channels are traditional phone calls, emails, and messaging. Regarding telemedicine tools, teleconsultation is widely used in rheumatology: 1 out of 3 clinicians used it to reach the patient's GP, and more than 40% discussed their patients' problems with another specialist. The whole sample agrees on the increasing importance of teleconsultation in rheumatology patients' management. Teleconsultation in the last year has been adopted by almost half of the sample. A sign of openness toward digital use in rheumatology clearly emerges: if today 15% of clinicians attach little importance to the introduction of digital tools, 63% of them believe that in the next year we will see an increase in their use.

Conclusions. These results tell us how the combined use of PROMs and PHE-S® in the care process assumes crucial relevance in order to, on the one hand, ensure integrated patient management that considers both clinical and patient engagement, and to provide supportive and informative pathways that are tailored to the needs-medical and emotional-of the patient.

EFFECTS OF TOFACITINIB ON BONE TURNOVER MARKERS AND BONE MODULATORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:08:148

Adami G., Orsolini G., Benini C., Viapiana O., Gatti D., Fassio A., Rossini M.
U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona

Background and objectivecs. Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by both systemic and local bone loss, which is only partially linked to inflammation. It is unclear whether JAK inhibitors can attenuate bone loss in RA by modulating bone metabolism. The main objective of our study is to investigate the effects of tofacitinib on serum levels of bone turnover markers and modulators., Secondary objectives were to assess changes in hip, lumbar and hand bone mineral density (BMD), metacarpal index, bone erosions and to investigate the correlations between these parameters.
Methods. We conducted a prospective observational study on patients with active RA failure to biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) initiating treatment with tofacitinib. This study was approved by the University of Verona ethic committee (prot. WI232128). We measured at baseline and after 1, 2, 3, 6, 9 and 12 months: serum bone turnover markers (CTX, P1nP, bAP), bone modulators (Dkk-1, sclerostin, vitamin D, PTH, OPG and RANKL), BMD and radiographic parameters (Sharp van der Heijde score [SvdH], bone health index [BHI] and metacarpal index [MCI]).
Results. 30 patients were enrolled in the study of whom 21 completed the study through month 12. Tofacitinib was clinically effective by suppressing DAS28-CRP. Glucocorticoid daily dose significantly decreased from baseline. Sclerostin serum levels increased significantly during the study period, at the same time P1nP and bAP (markers of bone formation) decreased significantly. Other bone turnover markers and modulators, BMD, BHI, MCI and SvdH score did not significantly change.
Conclusion. Treatment with tofacitinib was associated with a significant increase in sclerostin serum levels and a parallel decrease in markers of bone formation. No significant systemic and local bone loss were observed during the year of treatment.
Research was supported by an unrestricted grant by Pfizer.
Changes were tested with mixed-effect model analysis for repeated measures (MMRM), p-values are adjusted for multiple comparisons using the Tukey's procedure.

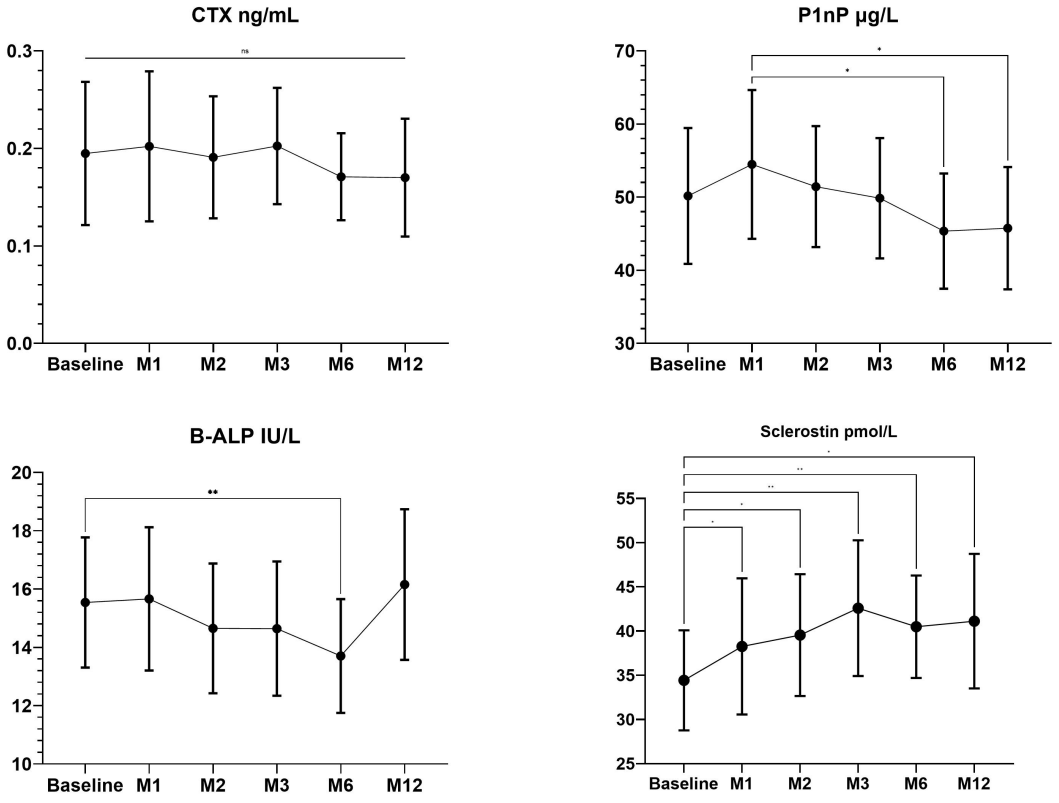


Figure 1 - Changes in bone turnover markers (BTMs) and bone modulators in the study period.

EFFICACY AND SAFETY OF FILGOTINIB IN PATIENTS WITH RA: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE IN A REAL LIFE SETTING

PO:08:149

Italiano G., Coscia M.
AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Background. Filgotinib is an oral Janus Kinase (JAK) inhibitor preferentially targeting JAK1, approved and used for the treatment of patients with RA who have failed or are intolerant to csDMARDs.
Objectives. Since most of the evidences on Filgotinib efficacy and safety come from clinical trials and little is reported from real world practice, we aimed at investigating the benefit /risk profile of Filgotinib in a real life setting at our centre.
Methods. We started using Filgotinib in October 2021. We collected overall data on 28 RA pts. We report 6 months data for all patients and 12 months data for 9 pts that we have been able to follow up for longer. Demographics and disease characteristics were collected at baseline as well as main measures of disease activity and clinical variables such as, CDAI, Vas pain and steroid doses which have been then recorded also at 6 and 12 months.
Results. 28 RA patients (11 male) with a mean RA duration of approximately 11.5 years were treated with Filgotinib 200 mg OD. All patients were seropositive. Mean BMI was 25.6. 24 out of 28 pts were on MTX at baseline, 5 pts were bDMARD naïve. Daily mean dose of concomitant steroid was 12.5 mg. All patients had comorbidities, mostly CV and metabolic.
Filgotinib treatment for 6 months determined a reduction vs BL of all the variables recorded: TJC dropped from 14 to 5, SJC from 5 to 1, CDAI from 32.1 to 12.5 Vas pain from 79 to 40, PhGA from 51 to 20, all mean values). Approximately 46% of patients were in REM or LDA according to CDAI. Mean dose of GC dropped from a mean of 12.5 mg/d to 0.89 mg/d.
In the 9 patients of whom we report data up to 12 months Filgotinib treatment showed sustained efficacy and a more pronounced decrease of measures assessed vs 6 months (TJC 1 vs 5, SJC 0 vs 1, CDAI 1.7 vs 12.5, Vas pain 8 vs 40, PGA 0 vs 20, all mean values). No AEs have been reported, no pts have withdrawn from Filgotinib treatment
Conclusion. In our single centre real world experience, Filgotinib 200 mg demonstrated to be a very effective therapeutic option for patients suffering from RA, showing strong efficacy by reducing signs and symptoms, allowing a great number of pts to achieve REM or LDA and also leading to a reduction of steroid use.
Filgotinib 200 mg was well tolerated. No safety signals were observed. Main limitation: small sample size analyzed.
More data are needed from the real world settings to fully elucidate the overall Filgotinib profile.

RAPIDITÀ DI RISPOSTA E MANTENIMENTO DELL'EFFICACIA NEI PAZIENTI TRATTATI CON JAK INIBITORI: VALUTAZIONE ECOGRAFICA

PO:08:150

Boffini N., Calvisi S.L., Baldissera E., Dagna L.
Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione. I JAK inibitori (JAKi) sono l'ultima classe di farmaci giunti a nostra disposizione per il trattamento dell'artrite reumatoide non responsiva alla terapia di prima linea. Attualmente abbiamo a disposizione 4 farmaci appartenenti a questa classe: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib e Filgotinib. Fin dall'inizio del loro utilizzo la percezione è stata quella di avere a disposizione una classe di farmaci dalla grande rapidità di azione ed è noto come la rapidità di risposta alla terapia sia un importante fattore prognostico del raggiungimento di una remissione di malattia rapida e stabile nel tempo. L'utilizzo dell'ecografia (US) si è dimostrata utile nel valutare la flogosi articolare clinica e sub-clinica e la risposta alla terapia nel monitoraggio dei pazienti affetti da AR.
Obiettivi: valutare la rapidità e la persistenza della risposta ecografica nei pazienti che iniziano una terapia con JAKi.
Metodi. Abbiamo arruolato pazienti afferenti agli ambulatori dell'Arthritis Clinic che abbiano iniziato una terapia con JAKi entro il giugno 2021. Sono stati esclusi dalla analisi i pazienti che non avessero un follow-up clinico di almeno 24 mesi e che non si siano sottoposti ai controlli ecografici previsti dal protocollo. Oltre all'esame clinico e alla raccolta dei dati anamnestici i pazienti sono stati studiati con US al basale (T0) e dopo 1, 3, 6, 12 e 24 mesi (T1-24) dall'inizio della terapia. Sono state esaminate le articolazioni del polso, MCF e IFP bilateralmente, andando ad analizzare la distensione della capsula articolare (GS) e l'intensità del segnale Power Doppler (PD) utilizzando lo score EULAR-OMERACT. Il valore totale per paziente è stato quindi ottenuto andando semplicemente a sommare i valori di GS e PD per ogni singola articolazione
Risultati. Abbiamo incluso nell'analisi 112 pazienti. L'analisi dei dati ecografici ha evidenziato una riduzione degli aspetti flogistici (intesi sia come valore di GS che di PD) statisticamente significativo già dopo il primo mese di terapia. Tale miglioramento si è peraltro mantenuto a al 3° mese e fino a 24 mesi, sebbene senza la significatività statistica. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative stratificando i pazienti per tipo di JAKi utilizzato.
Conclusioni. Lo studio eseguito, ci ha permesso di osservare il dato oggettivo della risposta ecografica precoce all'introduzione della terapia con JAKi, che si mantiene nel tempo fino a 24 mesi, peraltro confermando il dato clinico ottenuto con gli indicatori clinimetrici più utilizzati.

SICUREZZA DI UPADACITINB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E MALATTIA DEMIELINIZZANTE: CASE SERIES

PO:08:151

Arru F., Vesentini F., Salvato M., Gennaio I.A., Giollo A., Zen M., Doria A.
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Background. A causa dell'uso diffuso dei bDMARD nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), le segnalazioni di malattia demielinizzante iatrogena (ID) sono in aumento. Una disregolazione della via JAK/STAT è stata coinvolta nelle malattie neuroinfiammatorie. L'uso di tofacitinib e baricitinib ha mostrato risultati contraddittori riguardo la loro influenza sul decorso dell'ID. Ad oggi, non sono stati pubblicati report sull'uso di upadacitinib in AR e concomitante malattia demielinizzante (DD). Riportiamo una breve case series di due pazienti affetti da AR con ID/DD trattati con Upadacitinib, che non hanno mostrato progressione delle lesioni demielinizzanti a fronte di un efficace controllo della malattia articolare.
Caso n. 1. Un uomo di 45 anni, con diagnosi di AR sieropositiva nel 2012, trattato con MTX e golimumab (dal 2017), sviluppava nel gennaio 2020 parestesie e disestesie all'arto superiore destro.
La RM di novembre 2020 mostrava una lesione demielinizzante iperintensa in T2 del midollo cervicale con miglioramento post-contrasto a livello C4-C5. Golimumab veniva perciò sospeso a novembre 2020.
Tra le indagini eseguite (gennaio 2021) emergevano nel LCR una lieve elevazione delle proteine e rare bande oligoclonali. Veniva esclusa l'eziologia infettiva e gli anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG erano negativi. Le successive RM non mostravano nuove lesioni e i sintomi si risolvevano spontaneamente. Veniva formulata diagnosi di malattia demielinizzante scatenata da TNFi.
A febbraio 2022, a causa dell'attività di malattia, veniva iniziato il trattamento con Upadacitinib. L'ultima valutazione (aprile 2023) mostrava un buon controllo della malattia ed il paziente lamentava occasionali parestesie al braccio destro. L'ultima RM (marzo 2023) non mostrava nuove lesioni, nonostante la terapia in atto.
Caso n. 2. Il caso riguarda una donna di 56 anni, affetta da sclerosi multipla dal 2017, a cui veniva successivamente posta diagnosi di AR, a seguito della comparsa a novembre 2020 di poliartrite. Dopo un non soddisfacente trattamento con glucocorticoidi orali in monoterapia e successivamente con metotrexato e FANS, nel luglio 2022, a seguito di nuova riacutizzazione di malattia con severa poliartrite simmetrica ai polsi e alle piccole articolazioni delle mani, si intraprendeva terapia con Upadacitinib. Dal punto di vista neurologico, nonostante l'inizio della terapia con JAKi, la paziente non ha avuto una ricaduta dei sintomi neurologici e la sclerosi multipla si mantiene in remissione radiologica.
Conclusioni. Nei casi citati, Upadacitinib si è dimostrato sicuro sulle lesioni demielinizzanti ed efficace sull'AR. Studi su modelli animali di encefalomielite autoimmune mostrano che l'inibizione della via JAK/STAT ha prodotto una riduzione della gravità della malattia attraverso numerosi meccanismi, tra cui l'inibizione della differenziazione Th1 e Th17 e la riduzione delle citochine pro-infiammatorie. Inoltre, vi sono evidenze di una upregulation dell'espressione genica di STAT6 nei pazienti con SM rispetto ai controlli. Sono necessari ulteriori dati per chiarire la sicurezza di JAKi nelle malattie demielinizzanti preesistenti.

CRITERI DI NON RIMBORSABILITÀ AIFA DEI JAKIS IN ARTRITE REUMATOIDE E LORO IMPATTO SULLA PERSISTENZA DELLA TERAPIA: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

PO:08:152

Foti R., Taha M., Maranini B., Bortoluzzi A., Govoni M., Silvagni E.
U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara e A.O.U. S. Anna, Cona, Ferrara

Scopo dello studio. In marzo 2023 AIFA, recependo la raccomandazione del PRAC di EMA (EMA/586384/2022), ha condizionato la rimborsabilità dei JAK inibitori (JAKis) in artrite reumatoide (AR) all'assenza di determinati fattori di rischio (FdR) e al pregresso impiego di farmaci biotecnologici (TNFi e anti-IL6). Obiettivi di questo studio sono valutare la distribuzione dei nuovi criteri di non rimborsabilità AIFA in pazienti affetti da AR trattati con JAKis presso un centro reumatologico di III livello e valutare l'impatto della presenza di questi criteri sulla persistenza in terapia.

Materiali e metodi. Nel presente studio osservazionale retrospettivo monocentrico sono stati esaminati tutti i corsi di terapia dei pazienti con AR cui è stato prescritto un JAKi (01/12/2017-08/05/2023) utilizzando registri informatici e cartacei dei JAKis prescritti.

Sono state raccolte variabili cliniche, fra cui la presenza di FdR EMA al momento della prescrizione, pregresse terapie, data e motivazione dell'eventuale sospensione anticipata di terapia (inefficacia I o II, reazioni avverse, altro).

La persistenza in terapia è stata valutata utilizzando l'analisi di regressione di Cox univariata.

Risultati. Sono stati individuati 150 corsi di terapia, età media 58.1 anni (DS 16.3), durata media di malattia 18.6 anni (DS 10.9). In 49/150 (32.6%) il JAKi rappresentava il primo biotecnologico dopo csDMARDs.

In 103/150 (68.6%) non venivano rispettati i nuovi criteri di rimborsabilità AIFA al momento della prescrizione (Fig. 1), rispettivamente 13/103 (12.6%) senza FdR EMA ma naïve al trattamento con TNFi e 90/103 (87.3%) con FdR EMA e naïve al trattamento con TNFi o anti-IL6. Al momento dell'avvio del JAKi, 121/150 (80.6%) presentavano almeno 1 FdR EMA (età≥65 anni 56/150 (38%); fumo 55/150 (36.6%); rischio oncologico aumentato 28/150 (18.6%); FdR cardiovascolari 86/150 (57.3%)).

Una sospensione anticipata è avvenuta in 49/103 (47.5%) dei corsi non rimborsabili (Tab. 1), in particolare 6/13 (46.1%) dei corsi senza FdR e naïve al TNFi e 43/90 (47.7%) di quelli con FdR e naïve a TNFi o anti-IL6. Le reazioni avverse rappresentano il motivo principale della sospensione nei corsi non rimborsabili (57.1%).

Il soddisfacimento della condizione di non rimborsabilità AIFA non impatta in maniera significativa sul rischio di sospensione anticipata del JAKi (HR 0.94, IC95% 0.56-1.58), mentre la presenza di FdR si associa con un aumento non significativo di tale rischio (HR 1.55, IC95% 0.79-3.04). Tra i vari FdR, l'età ≥65 anni determina un aumento significativo del rischio di sospensione anticipata (HR 1.81, IC95% 1.12-2.93) (Fig. 2).

Conclusioni. In questa esperienza monocentrica, la maggior parte dei corsi di terapia non rispettava i nuovi criteri di rimborsabilità AIFA al momento dell'avvio di terapia con JAKi. In generale, la condizione di non rimborsabilità non aumenta il rischio di sospensione anticipata del JAKi, mentre, tra i vari FdR, l'età≥65 anni si associa invece all'aumento significativo di tale rischio.

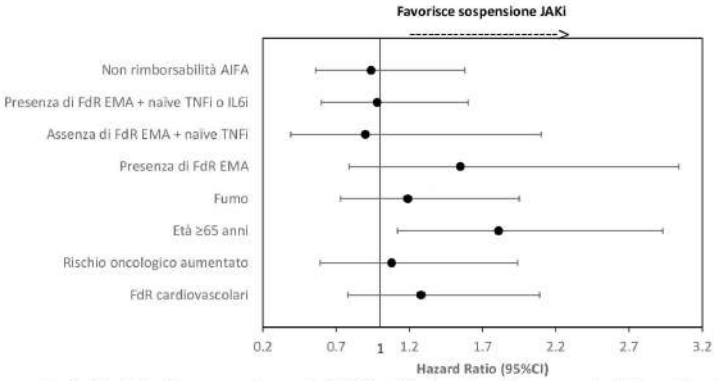


Fig.2: Rischio di sospensione dei JAKis riferito alle diverse variabili analizzate.

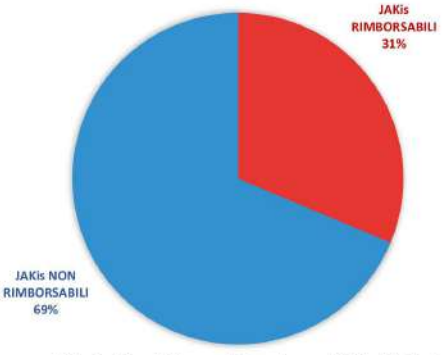


Fig.1: Condizione di rimborsabilità AIFA al momento dell'avvio dei JAKis.

MOTIVO SOSPENSIONE JAKi	CORSI NON RIMBORSABILI	CORSI RIMBORSABILI	TUTTI I CORSI
INEFFICACIA I	8 (16.3%)	4 (18.1%)	12 (16.9%)
INEFFICACIA II	10 (20.4%)	8 (36.3%)	18 (25.3%)
REAZIONI AVVERSE	28 (57.1%)	10 (45.4%)	38 (53.5%)
ALTRO	3 (6.1%)	0 (0%)	3 (4.2%)
TOTALE	49	22	71

Tab.1: Motivi di sospensione dei JAKis nei corsi di terapia rimborsabili e non.

PO:09:153 - PO:09:171 SESSIONI POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (V)

PERSISTENZA IN TERAPIA E SICUREZZA DI UPADACITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

PO:09:153

Celletti E. [1], Di Penta M. [1], Troiano F. [2], Sabatini E. [1], Cipollone F. [3]
[1]Servizio di Reumatologia, U.O.C. Clinica Medica, Ospedale SS Annunziata, Chieti; [2]Scuola di Specializzazione in Geriatria, Università degli Studi G. D'annunzio, Chieti; [3]Dipartimento di Medicina e Scienze dell'invecchiamento, Chieti

Scopo del lavoro. Upadacitinib (UPA) è un inibitore orale preferenziale per la Janus chinasi 1 (JAK1), indicato in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa, in pazienti con Artrite Psoriasica (PsA) attiva e in pazienti con Spondilite Anchilosante (SA) attiva. L'obiettivo del nostro studio era di valutare la persistenza in terapia con UPA dei pazienti con AR, PsA o SA trattati nel nostro Centro. Abbiamo inoltre valutato l'eventuale comparsa di reazioni avverse al farmaco (ADR, Adverse Drug Reaction).

Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati demografici e le principali comorbidità di tutti i pazienti con AR, PsA e SA trattati con UPA 15 mg/die nel nostro Centro da Novembre 2020 a Maggio 2023.

Risultati. 97 pazienti sono stati trattati con UPA nel nostro Centro, di cui 82 femmine (84.5%) e 15 maschi (15.5%) con età media di 57.7 anni. 57 pazienti (58.7%) erano affetti da AR e 40 pazienti (41.3%) erano affetti da PsA o SA.

66 pazienti (68%) avevano età <65 anni, mentre 31 paz (32%) avevano età ≥65 anni.

45 pazienti (46.3%) presentavano una o più comorbidità cardiovascolari tra ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito e pregressa MACE (Major Adverse Cardiac Event). In particolare, 28 pazienti (28.8%) ne presentavano una, 16 pazienti (16.5%) ne presentavano due e un paziente (1%) ne presentava tre (Figura 1). La comorbidità più frequente era l'ipertensione arteriosa (30.9%), seguita da dislipidemia (25.7%), diabete mellito (8.2%) e pregresso ictus ischemico (1%) (Figura 2). Tra i 31 pazienti di età ≥65 anni, 14 pazienti non presentavano comorbidità cardiovascolari, mentre 11 pazienti ne presentavano una e 6 pazienti ne presentavano due.

15 pazienti (15.4%) hanno sospeso il trattamento con UPA. Di questi, 10 pazienti hanno presentato una inefficacia primaria o secondaria, 4 hanno riferito intolleranza al farmaco e una paziente ha sospeso la terapia per volontà di gravidanza. Dei quattro pazienti che hanno presentato intolleranza alla terapia, uno ha sospeso il farmaco per riferita epigastralgia, uno per comparsa di ipertransaminasemia, uno per riferita sindrome vertiginosa e un paziente per comparsa di cefalea.

La persistenza in terapia con UPA è stata del 74.3% (Figura 3), con 44 pazienti (45.4%) in trattamento da più di 52 settimane (un anno) e 5 pazienti in trattamento da più di 104 settimane (due anni).

Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, l'elevata persistenza in terapia con UPA è una indicativa di come questo farmaco possa rappresentare un trattamento efficace e sicuro in pazienti con artrite (AR, PsA o SA) in fase attiva.

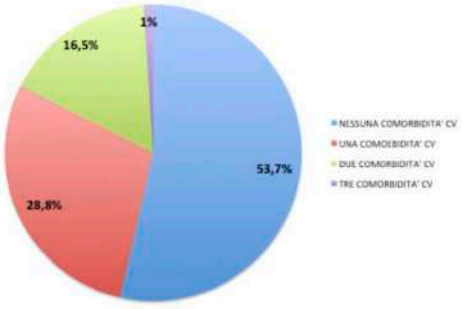


Figura 1.

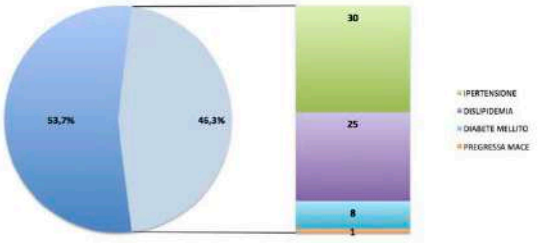


Figura 2.

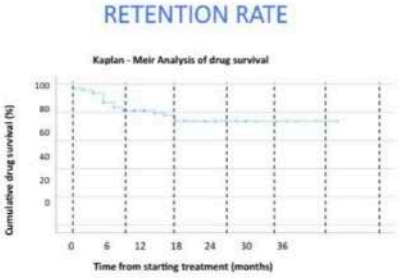


Figura 3.

THE ROLE OF AUTOANTIBODIES IN PREDICTING RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC AND BIOLOGIC/TARGET SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

PO:09:154

D'Onofrio B., Bellis E., Occhialini D., Bugatti S., Caporali R.F., Montecucco C.
S.C. Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. The management of rheumatoid arthritis (RA) has substantially improved during the last few decades. This was obtained thanks to early diagnosis and rapid institution of disease-modifying therapy, the adoption of a treat-to-target strategy and the availability of new molecules. Despite that, at present time, only a minority of patients can reach and sustain clinical remission. The presence of rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs) are associated with a worse disease course. However, their association with response to different therapies is still controversial.
Methods. We performed a systematic literature review. We elaborated two PICO questions (PICO1 and PICO2) to evaluate separately response to methotrexate (MTX) and biologic/target synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs) therapy according to the autoantibody status. We performed a MEDLINE via PubMed and Cochrane library including randomized controlled trials (RCTs), systematic literature reviews (SLRs) and metanalysis published in the last 10 years. Filters were applied in order to include English papers and patients aged >18 years only. We used different search strategies for the two different sources.
Results. For the PICO1 (role of RF and/or ACPAs in predicting response to MTX) we identified 416 records through database searching. After a screening process (duplicates removal, identification through titles, abstracts, and full texts) we selected 7 articles for our analysis. We found that seropositivity was associated with earlier and better response to MTX-based conventional treatment strategy in patients with early RA (LoE=2) and with a more evident reduction in structural progression (LoE=2).
For the PICO2 (role of RF and/or ACPAs in predicting response to b/tsDMARDs) we initially identified 670 papers. After a screening process, we included 16 articles for our analysis. We observed that seropositivity was associated with increased efficacy of non-tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) bDMARDs, especially rituximab (LoE=1). Moreover, we found that seropositivity was associated with a better response to abatacept (LoE=2) and might be associated with a better response to tocilizumab and tofacitinib (LoE=2).
Conclusions. Profiling RA patients through serological biomarkers might be useful to predict response to therapy. In particular, although RF and ACPA positivity is believed to be associated with bad prognosis tout-court, their presence might be predictive of a better clinical response both to conventional as well as non-TNFi biological DMARDs. These findings might help to select more tailored strategies to manage RA patients.

EVALUATION OF CIRCULATING LEVELS OF SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (SUPAR) IN A COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC ARTHRITIS

PO:09:155

Bizioli P. [1], Piantoni S. [1], Vezzoli M. [2], Caproli A. [1], Cavazzana I. [1], Garrafa E. [2,3], Franceschini F. [1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili and Uni, Brescia; [2]Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia; [3]Department of Laboratory Diagnostics, ASST Spedali Civili, Brescia

Background and objectives. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is the circulating form of a cell surface receptor which activates intracellular inflammatory pathways destroying extracellular matrix (Smith HW et al, Nat Rev Mol Cell Biol 2010). Its role as a biomarker of inflammation in chronic diseases is under investigation and recent research has shown that suPAR is more sensitive than acute phase reactants in identifying low-grade inflammation in rheumatoid arthritis (RA) (Manfredi M et al, J Pers Med 2023). An association of suPAR levels with the numbers of swollen joints (Pliyev BK at al., Inflammation 2010) and the presence of erosions (Toldi G at al., Clin Chem Lab Med 2013) in RA was also found. The aim of this study was to analyze the suPAR levels in patients with chronic arthritis under treatment.
Methods. Fourteen RA [male/female =13/1; median age (25°-75° percentile) =60 (52-69) years; 71% seropositive; CRP=5.78 (3.45-9.70) mg/L (normal value <5), CRP-28-joint Disease Activity Score (CRP-DAS28)=3.33 (2.40-4.23); 43% in a moderate/high disease activity], 12 PsA patients [male/female =9/3; median age=49 (44-54) years; 8% seropositive; CRP =2.25 (1.02-5.27) mg/L; CRP-DAS28=2.08 (1.82-2.47); 8% in a moderate/high disease activity] and 10 healthy controls (HC) [female/male=5/5; median age =49 (38-52)], were enrolled. EULAR criteria were used for the disease activity (< /=3.2, remission and low, >3.2 moderate and high). suPAR serum levels (ng/ml) were detected by a commercial kit (suPARnostic AUTO Flex ELISA, Viro Gates).
Results. suPAR was higher in RA patients than in HC [2.96 (2.47-4.08) vs 2.28 (2.19-2.43); p=0.030] and in PsA patients [vs 1.94 (1.73-2.83); p=0.046], while no differences were found among PsA and HC (p=0.821). In the whole cohort of patients and in RA, no differences were found in patients according with their seropositivity (p=0.180 and p=0.453, respectively) or with the presence of elevated CRP levels (p=0.097 and p=0.573, respectively). suPAR levels were not different in PsA patients when compared according with the presence of elevated CRP levels (p=0.373) or when compared with ACPA- RA patients' levels (p=0.529).
suPAR was positively correlated with CRP, if considering the entire cohort (r=0.41; p=0.039). Dividing
patients in two groups according with their disease activity, no differences were found. No correlation was found among its levels and CRP-DAS28 score in the entire cohort or in the subcohorts of RA and PsA patients.
Conclusion. suPAR levels are higher in RA when compared with those found in HC and PsA patients. In this cohort of RA patients under treatment we demonstrate its potential capability to underline the persistence of a chronic inflammatory state, which may influence their prognosis. On the contrary, we were not able to demonstrate its potential value as biomarker in PsA, where suPAR levels were not different from those found in HC or in seronegative RA.

FILGOTINIB È EFFICACE E SICURO NEI PAZIENTI AFFETTI DA AR DOPO FALLIMENTO DI MOLTEPLICI BDMARDS E JAK-INIBITORI: DATI DA UNO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:09:156

Arru F., Zen M., Salvato M., Visentini F., Del Ross T., Favaro M., Botsios K., Giollo A., Doria A.
Azienda Ospedale Università di Padova

Scopo del lavoro. Il JAK1-inibitore filgotinib è stato recentemente approvato nell'Artrite Reumatoide (AR); l'evidenza real-world su efficacia e sicurezza di qiesto farmaco sono limitati. L'obiettivo primario di questo studio è stato valutare efficacia e sicurezza di filgotinib nel trattamento dell'AR in un contesto real-world.

Metodi. In questo studio prospettico monocentrico si sono inclusi tutti i pazienti con AR (criteri ACR/EULAR 2010) monitorati regolarmente (ogni 2-6 mesi), trattati con filgotinib tra il 09/2021 e il 01/2023 presso il nostro centro. L'attività di malattia è stata misurata tramite gli indici DAS28-PCR, CDAI e SDAI. Durante il trattamento con filgotinib si sono raccolti anche dati riguardo: articolazioni dolenti (TJC), tumefatte (SJC), patients (Pt) and physician (Ph) global assessment (0-10), la proporzione di pazienti che ottenevano la remissione DAS28-PCR, l'utilizzo concomitante di csDMARDs e di glucocorticoidi (GC) e comorbidità. Si sono registrati gli eventi avversi (AE) e le interruzioni di trattamento.

Risultati. Sono stati arruolati 58 pazienti affetti da AR: 33 (62%) in monoterapia con filgotinib, 5 (9%) b/tsDMARD-naïve, 15 (26%) già trattati con ≥2 classi di bDMARDs (Multifailure, MF), 9 (17%) precedentemente trattati con JAK-inibitori (JAKi-exp). Il tempo medio±DS di follow-up è risultato 9±5 mesi, con 30 (52%) e 8 (14%) pazienti che superavano i 6 e i 12 mesi rispettivamente.

Nei pazienti con follow-up ≥ 6 mesi, si è avuto un significativo miglioramento di SJC e TJC, PtGA, PhGA e degli indici compositi di attività di malattia (Tab. 2). Diciassette pazienti (57%) hanno raggiunto la remissione DAS28-PCR.

Analizzando per sottogruppi, non si sono notate differenze statisticamente significative nella risposta DAS28-PCR dei pazienti MF, JAKi-exp o in monoterapia rispetto al resto della coorte (Tab. 3).

Tra i pazienti che hanno raggiunto un follow up di 12 mesi, le percentuali di remissione sono state mantenute (Tab. 2).

Durante la terapia con filgotinib c'è stata una tendenza alla riduzione sia degli utilizzatori di GC che nella dose media di GC (Tab. 2).

Complessivamente, 17 pazienti (29%) sono andati incontro a ≥1 AE, di cui 2 (3%) SAE (1 progressione di ILD, 1 decesso per polmonite). Sei pazienti (10%) hanno interrotto il filgotinib: 1 (2%) per inefficacia primaria, 5 (9%) per AE/SAE.

Conclusioni. Il trattamento real-world con filgotinib è risultato associato ad un miglioramento clinico e una bassa incidenza di AE. I pazienti MF e i JAKi-exp hanno beneficiato della terapia con filgotinib. In questa coorte di pazienti AR, con bassa prevalenza di comorbidità, è stato osservato un solo MACE, in paziente con elevato rischio cardiovascolare. Non si sono riscontrati eventi tromboembolici.

Tab1. Caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei pazienti AR trattati con filgotinib

N di pazienti	58
Età, aa	60 ± 12
Caucasici	47 (88%)
Sesso – femmina (%)	45 (84%)
BMI	23 ± 3
RF+ ACPA+ n(%)	38 (71%) 32 (60%)
Sintomi, durata, aa	18 ± 11
Charlson	3.33 ± 1.7
Erosioni n(%)	38 (71%)
Malattia extra-articolare n(%)	16 (30%)
Polmone n(%)	7 (13%)
Noduli reumatoidi n(%)	4 (8%)
Neuropatia periferica n(%)	2 (4%)
Oculare n(%)	4 (8%)
Cardiovascolare n(%)	1 (2%)

Tab2. Caratteristiche dei pazienti AR trattati con filgotinib: baseline, t6, t12

	Baseline	6 mesi	p- value (m0 vs m6)	12 mesi	p-value (m6 vs m12)
N di pazienti	30	30		8	
TJC, media ± SD	7 ± 6	4 ± 5	n.s.	1 ± 2	n.s.
SJC media ± SD	4 ± 4	2 ± 3	n.s.	1 ± 2	n.s.
PGA media ± SD	6 ± 3	4 ± 2	.003	3 ± 2	n.s.
PhGA media ± SD	6 ± 2	3 ± 2	<.001	2 ± 1	n.s.
CDAI, media±SD	22.5 ± 10.8	13.4 ± 11.1	.018	11.4 ± 8.5	n.s.
SDAI, media±SD	25 ± 11.9	16.2 ± 11.5	n.s	9.7 ± 4.4	n.s.
DAS28-CRP, media±SD	3.5 ± 1.3	2.6 ± 0.9	.003	2.2 ± 0.9	n.s.
Remissione DAS28-CRP n(%)	5 (17%)	17 (57%)	.0017	4 (50%)	n.s
Multifailure	2 (7%)	8 (27%)	.030	n.c.	/
Precedente JAK-i	1 (12.5%)	5 (32.5%)	n.s.	n.c.	/
Monoterapia	2 (11%)	10 (55%)	.0116	n.c.	/
GC, utilizzatori, n(%)	18 (60%)	14 (46%)	n.s.	3 (37%)	n.s.
GC, dose media ± SD (mg di prednisone equivalente)	6.2 ± 3.6	4.7 ± 2.5	n.s.	2.5 ± 0.5	n.s.

Tab3. Caratteristiche dei pazienti AR trattati con filgotinib. Confronto sottogruppi

	Media ± Differenze m0-m6	t-Student's test	% remissione m6	Fisher's exact test
Multifailure	1.57 ± 1.26	n.s	47	n.s.
NON multifailure	0.56 ± 1.38		60	
JAKi-Naive	0.77 ± 1.25	n.s	52	n.s.
JAKi-Experienced	1.45 ± 1.88		67	
Combo-terapia	1.14 ± 156	n.s	64	n.s.
Mono-terapia	0.81± 1.17		56	

ARTRITE REUMATOIDE AD ESORDIO SENILE (EORA): COME LA TRATTIAMO? L'ESPERIENZA DI UNA CORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:09:157

Amati A. [1,2], Cavalli S. [1,2], Cincinelli G. [1,2], Giudice L. [1,2], Maioli G. [2], Posio C. [2], Suardi I. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo dello studio. EORA (Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis) definisce l'Artrite Reumatoide (AR) che insorge dopo i 65 anni di età, rappresentando il 10-33% di tutti i casi di AR (1). È stato osservato (2) che i pazienti EORA sono trattati differentemente rispetto ai pazienti non-EORA, ritardando in particolare l'inizio di farmaci DMARDs a favore di un più prolungato tempo di trattamento con corticosteroidi. Scopo del lavoro è indagare una popolazione EORA per valutare differenze tra pazienti in terapia con farmaci targeted e non.
Materiali e metodi. Partendo da una coorte di pazienti in terapia con farmaci biologici presso il Nostro Centro, abbiamo confrontato la sottopopolazione di pazienti EORA in trattamento con bDMARDs (23/610, 3.8%) con 31 pazienti consecutivi in terapia con corticosteroidi o csDMARDs, per valutarne differenze anagrafiche, cliniche e dello stato di salute generale che potessero spiegare la differente scelta terapeutica.
Risultati. Le caratteristiche della popolazione EORA è riportata in tabella 1. In particolare, circa la metà dei pazienti (48%) sono sieropositivi per FR o ACPA. Il 50% dei pazienti è in trattamento con methotrexate, il 51% con corticosteroidi (di questi, il 23,3% a dosaggio di equivalente prednisonico maggiore di 5 mg/die). Le principali comorbidità associate a uso cronico di corticosteroidi, ovvero osteoporosi fratturosa, diabete mellito e ipertensione arteriosa, si sono riscontrate rispettivamente nel 20%, 9,3% e 57,4% dei pazienti. Il Charlson Comorbity Index (CCI) medio è di 3,85 e l'83,3% dei pazienti presenta un ERS-RA maggiore del 10%.
L'analisi di distribuzione dei casi ha dimostrato un'aumentata frequenza di pazienti che subiscono infezioni recidivanti tra quelli in terapia con b/tsDMARDs (p=0.03), mentre i pazienti con un pregresso episodio infettivo severo (che ha richiesto ospedalizzazione) sono più frequentemente in terapia con csDMARDs e/o corticosteroidi (p=0.03). I pazienti in terapia con b/tsDMARDs sono invece più frequentemente sieropositivi (p=0,01). I pazienti non in trattamento con farmaco biologico fanno più uso di farmaci analgesici (p<0,001), sebbene la distribuzione di patologie non infiammatorie associate a dolore cronico (artrosi, fibromialgia) non differisca tra i due gruppi di pazienti.
Conclusioni. Questi dati preliminari sembrano dimostrare che la sieropositività e pregressi eventi infettivi severi sono i principali driver di scelta per la terapia nel paziente EORA, e che i pazienti in trattamento con b/tsDMARDs soffrono più frequentemente di episodi infettivi ricorrenti, il che potrebbe spiegare la tendenza a trattare meno frequentemente questi pazienti con farmaci biologici. I pazienti in b/tsDMARDs fanno meno uso di farmaci analgesici.

BIBLIOGRAFIA

1. Villa-Blanco JI., Calvo-Alén J. Elderly Onset Rheumatoid Arthritis. Drugs Aging. 2009; 26: 739-50.
2. Innala L, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther. 2014; 16: R94.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione EORA (n = 54)

Età media di esordio (±DS)	72,28 anni (±6,41)
Durata media di malattia (±DS)	65 mesi (±52)
Età media attuale (±DS)	77,81 (±5,66)
Sesso F % (n)	68,5% (54)
Esordio simil-PMR % (n)	25,9% (54)
Positività FR-ACPA % (n)	48,1% (50)
Erosioni radiografiche % (n)	12,2% (41)
Infezioni severe % (n)	11,3% (54)
Infezioni ricorrenti % (n)	17% (54)
Osteoporosi fratturosa % (n)	20,4% (54)
Diabete Mellito % (n)	9,3% (54)
Dislipidemia % (n)	31,5% (54)
Ipertensione arteriosa % (n)	57,4% (54)
Chalson comorbidty index medio (±DS)	3,85 (±0,9)
ERS-RA >10% % (n)	83,3% (54)
SDAI medio (±DS)	4,89 (±2,2)
In terapia con metotrexate % (n)	50% (54)
In terapia con corticosteroidi % (n)	51,9% (54)
In terapia con equivalente prednisonico >5mg/die % (n)	14,8% (54)

NAILFOLD VIDEO CAPILLAROSCOPY FINDINGS IN RA: A PILOT STUDY IN A SAMPLE OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

PO:09:158

Vojinovic T. [1], Campitiello R. [1], Gerli V. [1], Gotelli E. [1], Pizzorni C. [1], Sulli A. [1], Smith V. [2], Cutolo M. [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova;
[2]Department of Internal Medicine and Department of Rheumatology, Ghent University (Hospital), Ghent, Belgium

Nailfold video capillaroscopy (NVC) is a reliable and highly sensitive method for evaluating the morphology of microcirculation. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by arthritis and a range of extra-articular organ involvement. Growing evidence suggests that altered microcirculation is an important contributor to the inflammatory reaction in RA and is involved in synovitis and systemic organ manifestations. The aim was to evaluate the microcirculation in adult RA patients by using NVC and identify morphological and quantifiable NVC parameters with possible correlations with clinical and laboratory findings.

NVC analysis was performed at baseline on 8 fingers of both hands of 25 RA patients diagnosed according to EULAR/ACR2010 criteria (mean age 68.57±13.47, mean disease duration 14.6±8.6 years). Different NVC parameters indicating microvascular damage, such as microvascular architecture, capillary morphology and loss of capillaries (linear/mm), were detected and investigated. The findings were categorized into "non-scleroderma" pattern ("normal" and "non-specific alterations") as well as "scleroderma" and "scleroderma-like" patterns. At the time of the analysis, all the patients were receiving low-dose glucocorticoids, NSAIDs and/or cDMARDs (see Table 1). Statistical analysis was performed by using nonparametric tests.

The cohort was female-dominated (84%), with the patient's mean age of 62.68±12.68 years at the time of NVC. Fifty-six percent of patients was seropositive, all of which were RF positive (100%) and 71.43% of them also presented anti-CCP positivity. Nine patients (36%) presented Raynaud phenomenon. Eighty-four percent of RA patients (84%), in addition to normal capillaries, presented a varying degree of microvascular nonspecific findings, like tortuosity, capillary crossing as well as some abnormal shapes (ramified capillaries). Remarkably, "Early" scleroderma NVC pattern was observed in 1 patient (4%), showing giant capillaries and microhaemorrhages. Two patients (8%) presented a "Scleroderma-like" capillaroscopic pattern with following features: dilatations, giant capillaries, microhaemorrhages, abnormal capillary shape with ramifications and reduced mean capillary number. NVC finding of "Early" scleroderma pattern and "Scleroderma-like" pattern in 3 patients (12%) suggested the coexistence of an overlap syndrome (most likely MCTD), also supported by clinical features and autoantibodies specificities. No specific RA NVC pattern was detectable. No statistically significant correlations were found between different NVC parameters and autoantibodies or RA-specific clinical features.

The results of presents study confirm in sample size that a specific NVC pattern is not detectable in RA, even in early RA patients. Specific NVC patterns, like "Early" scleroderma pattern and "scleroderma-like" pattern, suggest the presence of an overlap syndrome in those "RA patients". NVC analysis in RA or other autoimmune inflammatory diseases, can contribute to an earlier diagnosis and better definition of the disease, especially in the presence of complex clinical symptomatology (overlap syndromes).

Table 1. Demographic characteristics and clinical features of RA patients

	n. 25
Female/Male	21/4 (5.25:1)
Current age (years, mean±SD)	68.56 (13.47)
Age at diagnosis (years, mean±SD)	53.96 (14.48)
Seropositive RA	14 (56%)
FR +	14/14 (100%)
ACPA +	10/14 (71.43%)
ANA +	7 (28%)
ENA +	2 (8%)
Raynaud phenomenon	9 (12%)
NVC performed at diagnosis	5 (20%)
Therapy at NVC baseline	
NSAIDs	2 (8%)
glucocorticoids	19 (76%)
cDMARDs	19 (76%)

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs;
cDMARDs: conventional disease-modifying antirheumatic drugs.

RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) AND WILD TYPE (WT) JANUS KINASE (WT JAK) PRIMARY MYELOFIBROSIS CONTROLLED BY JAK 1/2 INHIBITOR AT RA DOSAGE

PO:09:159

Sisto A., Favoino E., Marziliano D., Tragni D., Perosa F.
Università degli Studi di Bari

Here, we describe a case of a 59 years old Caucasian woman with coexisting wt JAK Primary Myelofibrosis (PMF) and DMARDs-resistant RA, which was successfully treated with JAK1,2 inhibitor (JAKi). In 2010, the patient was found to have a persistent leukocytosis (ranging from 16.5x10^3/µl to 20.9 x10^3/µl). In 2013, a white blood cells (WBC) immune-phenotyping revealed an apparent clonal expansion of B lymphocyte (40%), but a bone marrow biopsy was inconclusive for malignancy. In 2019, the patient presented burning and cyanosis of the fingertips and sub-ungual hemorrhages. Laboratory tests showed a marked increase in platelets count (989x10^3/µl up to 1800 x10^3/µl) and WBC count (14.94x10^3/µl); anti-nuclear antibodies (ANA) 1/640, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (Ab) were found positive along with a reduced C4 complement levels. Anti-double-stranded (ds) DNA, anti-lupus anticoagulant, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-beta2-GPI Ab were all negative. Given the hematologic abnormalities, the bone marrow biopsy was repeated with molecular analysis, and the diagnosis of wt JAK PMF was made. The patient was successfully treated for one year with hydroxyurea, with an improvement of hematological parameters and a regression of fingertips burning. Then, interferon alfa (IFNalpha)-2b was added to her therapy as hydroxyurea-sparing regimen. After two months of treatment, the patient presented wrists and hands swelling and inflammatory arthralgia, and persistent-morning stiffness. To treat rheumatologic symptoms, prednisone and MTX were given. After three months MTX was discontinued because of unresponsiveness and intolerance, and IFNalpha-2b was switched to pegylated(p) IFNalpha-2a (May, 2021), in an unsuccessful attempt to relief joint symptoms. Then, the patient came to our observation (July, 2021) and, following a diagnosis of RA made according to ACR 2019 classification criteria, a DMARDs therapy was started. However, this therapy was withdrawn because of adverse effects and a worsening of the arthralgia, as assessed by disease activity clinimetric index (DAS28pcr, 5.69; CDAI, 31; SDAI, 32). In agreement with the oncohematologist, pIFNalpha-2a was interrupted and JAKi at RA dosage was started (June, 2022). At the third month-evaluation, a complete RA remission was achieved (DAS28, 1.38; CDAI, 0.3; SDAI, 0.4), with no relapse of PMF. After 9 months (June, 2023), the two diseases are still in remission. This case shows that two completely different diseases sustained by the same JAK pathway can be efficiently controlled by a single drug at RA dosage even in the presence of wt JAK. Also, the role of IFNalpha in triggering autoimmune disease up to its full blown clinical picture is remarked.

EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB IN TNFI-IR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS FROM THREE PHASE 3 CLINICAL TRIALS

PO:09:161

Fleischmann R. [1], Bessette L. [2], Sparks J. [3], Hall S. [4], Jain M. [5], Kakehasi A. [6], Song Y. [7], Meerwein S. [8], De Masi R. [7], Suboticki J. [7], Morello F. [9], Rubbert-Roth A. [10]

[1]Metroplex Clinical Research Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA; [2]Laval University, Quebec City, Canada; [3]Division of Rheumatology, Inflammation, and Immunity, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; [4]Monash University and Emeritus Research, Melbourne, Australia; [5]Great Lakes Clinical Trials, Chicago, USA; [6]Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; [7]AbbVie Inc, Chicago, USA; [8]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany; [9]Abbvie Italy, Rome; [10]Division of Rheumatology, Cantonal Clinic St Gallen, Switzerland

Background. For patients with RA who are refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), such as tumor necrosis factor inhibitors (TNFis), optimal disease control is less likely to be achieved with subsequent therapy.1 In line with recommendations from EULAR and ACR, switching to a treatment with a different mechanism of action is appropriate for these patients.

Objectives. To describe the efficacy and safety of upadacitinib (UPA) 15 mg once daily in patients with RA and an inadequate response or intolerance to TNFis (TNFi-IR).

Methods. A post hoc subgroup analysis was conducted in TNFi-IR patients who were treated with UPA 15 mg once daily in three Phase 3 clinical trials: SELECT-BEYOND,2 -CHOICE,3 and -COMPARE.4 For COMPARE, only patients treated with adalimumab and switched to UPA as rescue therapy were included. More than 20/50/70% improvement in ACR criteria, DAS28-CRP, Clinical Disease Activity Index, and Simple Disease Activity Index, as well as change from baseline in HAQ-DI and other patient-reported outcomes (PROs) were reported through 24 weeks. Non-responder imputation was used for all missing categorical outcomes; as observed (COMPARE) or multiple imputation (CHOICE, BEYOND) were used for missing continuous outcomes. Pooled safety results were presented as exposure-adjusted event rates (EAERs) with a cut-off of June 30, 2021.

Results. 568 TNFi-IR patients were included: 146 from BEYOND, 263 from CHOICE, and 159 from COMPARE. Mean duration since RA diagnosis was longer for BEYOND and CHOICE versus COMPARE; CV risk factors were common among this refractory population (Table). ACR20/50/70 and disease activity outcomes observed in the TNFi-IR population were generally consistent with the overall BEYOND2 and CHOICE3 bDMARD-IR populations, and consistent across the three studies in the TNFi-IR subgroups (Figure). Improvements in PROs including HAQ-DI, fatigue, pain, and morning stiffness over 24 weeks were observed (data not shown). Pooled safety results reporting 1574.8 PY of exposure in the TNFi-IR subgroup showed similar results to the overall BEYOND2 and CHOICE3 bDMARD-IR study populations, with EAERs of 3.1 events/100 PY for herpes zoster and 0.8 events/100 PY for adjudicated major adverse CV events and venous thromboembolism, and malignancy excluding non-melanoma skin cancer. The EAER of any AE leading to death was 1.4 events/100 PY.

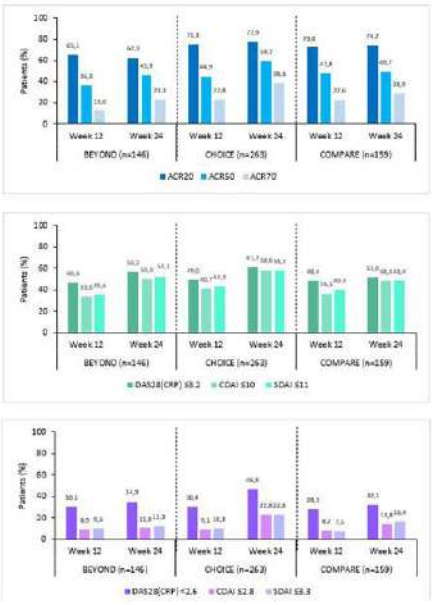
Conclusions. In this post hoc subgroup analysis, TNFi-IR patients treated with UPA 15 mg achieved clinically meaningful efficacy responses over 24 weeks, with safety consistent with the overall bDMARD-IR patient population in the Phase 3 program.

Table 1. Baseline characteristics of TNFi-IR patients treated with UPA 15 mg

n (%), unless specified	SELECT-BEYOND (n=146)	SELECT-CHOICE (n=263)	SELECT-COMPARE (ADA → UPA) (n=159)
Female	122 (83.6)	219 (83.3)	133 (83.6)
Mean (SD) age, years	56.6 (11.0)	55.5 (11.1)	53.9 (10.6)
Mean (SD) duration of RA diagnosis, years	13.2 (9.5)	12.5 (9.4)	8.2 (8.5)
Concomitant csDMARDs			
MTX alone	100 (70.4)	195 (74.1)	159 (100.0)
MTX and other csDMARDs	20 (14.1)	25 (9.5)	0
csDMARDs other than MTX	22 (15.5)	38 (14.4)	0
Concomitant oral steroids	73 (50.0)	140 (53.2)	98 (61.6)
1 prior bDMARD	68 (46.6)	172 (65.4)	142 (89.3)
2 prior bDMARDs	40 (27.4)	62 (23.6)	17 (10.7)[a]
≥3 prior bDMARDs	38 (26.0)	29 (11.0)	0
Failed ≥1 prior TNFi due to lack of efficacy[b]	131 (89.7)	223 (84.8)	159 (100.0)
History of VTE / CV event	3 (2.1) / 28 (19.2)	6 (2.3) / 20 (7.6)	4 (2.5) / 14 (8.8)
CV risk factors			
Hypertension	72 (49.3)	109 (41.4)	68 (42.8)
Diabetes mellitus	22 (15.1)	34 (12.9)	17 (10.7)
Smoking (current former past)	68 (46.6)	109 (41.5)	55 (34.6)
Elevated LDL-C (≥3.36 mmol/L)	38 (26.0)	52 (20.0)	48 (30.2)
Low HDL-C (≤1.55 mmol/L)	80 (54.8)	171 (65.0)	88 (55.3)

[a]These patients received one bDMARD before entry into SELECT-COMPARE.
[b]Remaining patients were intolerant to ≥1 prior TNFi.

Figure. ACR20/50/70 and disease activity outcomes of UPA 15 mg in TNFi-IR patients with RA



REFERENCES

1. Rendas-Baum R, et al. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R25.
2. Genovese C, et al. Lancet. 2018; 391: 2513-24.
3. Rubbert-Roth A, et al. NEJM. 2020; 383: 1511-21.
4. Fleischmann R, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1454-62.

MIGLIORAMENTO DELLA RESISTENZA INSULINICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E DIABETE MELLITO DI TIPO 2 TRATTATI CON TOFACITINIB, RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO CLINICO IN APERTO, PROSPETTICO, PROOF-OF-CONCEPT, A SINGOLO CENTRO

PO:09:162

Di Muzio C. [1], Di Cola I. [1], Ursini F. [2], Iagnocco A. [3], Giacomelli R. [4], Cipriani P. [1], Ruscitti P. [1]
[1]Università degli Studi de L'Aquila; [2]Alma Mater Studiorum Università di Bologna;
[3]Università degli Studi di Torino; [4]Università Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. I pazienti con artrite reumatoide (RA) hanno un aumentato rischio cardio-metabolico, il quale è associato a una aumentata frequenza di insulino-resistenza (IR) e diabete di tipo 2 (T2D). In maniera interessante, è stato suggerito che i meccanismi infiammatori della RA possano contribuire alle alterazioni del metabolismo glucidico dei pazienti. In questo contesto, recenti evidenze hanno suggerito che la deregolazione della via di segnalazione JAK/STAT possa concorrere alla disfunzione e alla distruzione delle cellule ß pancreatiche, favorendo lo sviluppo del T2D. Su queste basi, nel 2019, prima di recenti dati di sicurezza a questo proposito derivati dai trial clinici, abbiamo progettato uno studio clinico aperto, prospettico, proof-of-concept, per indagare il ruolo 'bidirezionale' del tofacitinib nel migliorare simultaneamente i parametri glicemici e quelli infiammatori nei pazienti affetti da RA e T2D.
Materiali e metodi. In questo studio clinico aperto, prospettico, proof-of-concept, sono stati consecutivamente inclusi i pazienti affetti da RA e T2D, afferenti al nostro centro, che sono stati trattati con tofacitinib. L'endpoint primario era la variazione dell'IR dopo il trattamento con tofacitinib, valutata mediante l'indice surrogato HOMA2-IR. Sono stati inoltre valutati gli indici di attività di malattia della RA e altri indicatori dell'omeostasi glucidica. In questa valutazione iniziale sono stati considerati i dati ottenuti a tre mesi di follow-up.
Risultati. In questa valutazione preliminare, 32 pazienti affetti da RA e T2D (donne 64,7%, età media di 66,9±7,6 anni) sono stati trattati con tofacitinib per almeno 3 mesi. Il 71,9% di loro era iperteso e il 34,4% era o era stato un fumatore attivo. Tofacitinib è stato somministrato insieme al methotrexate (MTX) nel 58,9% dei pazienti. Dopo 3 mesi, è stato osservato un miglioramento dei parametri clinici della RA, in particolare la riduzione della proteina C-reattiva (CRP) ($p < 0,05$), del DAS28-CRP ($p < 0,05$) e della VAS del dolore ($p < 0,05$). Parallelamente, abbiamo osservato una diminuzione significativa dell'HOMA2-IR ($p < 0,05$) in associazione a una tendenza al miglioramento della sensibilità insulinica valutata mediante l'HOMA2-ß. È stata anche osservata anche una riduzione non significativa dell'emoglobina glicosilata, sebbene sia necessario un follow-up più lungo per analizzare questo parametro. Il BMI non ha subito variazioni, escludendo quindi un possibile effetto anoressizzante del tofacitinib in questi pazienti. Non sono stati osservati particolari effetti collaterali.
Conclusioni. In conclusione, nonostante la natura preliminare ed esplorativa dei nostri risultati, l'inibizione della via JAK/STAT attraverso tofacitinib potrebbe avere un ruolo nella gestione dei pazienti affetti da RA e T2D. La presenza del T2D potrebbe potenzialmente identificare una sottopopolazione di pazienti con RA che necessita di specifiche strategie terapeutiche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi specificamente disegnati per andare a chiarire in maniera completa questi aspetti.

VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI CALPROTECTINA SIERICA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON ABATACEPT

PO:09:163

Caproli A. [1], Piantoni S. [1], Della Pina S.E.L. [1], Garrafa E. [2,3], Vezzoli M. [3], Cavazzana I. [1], Airò P. [1], Franceschini F. [1]
[1]ASST Spedali Civili di Brescia, Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia;
[2]ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio, Brescia;
[3]Università di Brescia, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Brescia

Scopo del lavoro. La ricerca di nuovi biomarcatori rappresenta un'esigenza per la gestione dei pazienti con artrite reumatoide (AR), in particolare per quelli con AR sieronegativa (assenza di fattore reumatoide e/o anticorpi anti-peptidi citrullinati) e per quelli che non presentano elevati livelli di markers infiammatori, quali la proteina C-reattiva (PCR). La calprotectina (CLP), una proteina prodotta da granulociti e monociti, regola funzioni cellulari e la produzione di fattori pro-infiammatori. Recenti studi hanno dimostrato che i livelli sinoviali di CLP sono elevati nei pazienti con AR e quelli sierici sono correlati con la gravità della sinovite (Wang Q, J Transl Int Med 2019). Abatacept (ABA), un inibitore della co-stimolazione linfocitaria, è in grado di interferire con la migrazione dei monociti nell'articolazione (Bonelli M, Arthritis Rheum 2013). Lo scopo del lavoro è quello di valutare i livelli sierici di CLP in pazienti con AR trattati con ABA, in assenza di studi sull'argomento.

Materiali e metodi. Quarantatré pazienti con AR trattati con ABA [84% donne, età mediana (intervallo interquartile) =61 (52-68) anni, 81% sieropositivi, 58% con elevati livelli di PCR, DAS28-PCR =4.57 (3.95-5.27)] sono stati arruolati. La risposta al trattamento è stata valutata dopo 6 mesi (T6) secondo criteri EULAR, e i livelli sierici di CLP (μg/ml) sono stati rilevati al basale (T0) e al T6, mediante kit ELISA (Quanta Flash Calprotectin assay, Werfen; cut-off value =4).

Risultati. CLP risulta aumentata al T0 nei pazienti con AR indipendentemente dalla loro sieropositività (p=0.502) o dai livelli di PCR (p=0.233). Dividendo i pazienti in accordo alla loro risposta al farmaco [67% responsivi (good+moderate) vs 33% non-responsivi] i livelli sierici di CLP non mostrano differenze significative né considerando l'intera coorte né solo coloro con normali livelli di PCR al T0, (p=0.334 e p=0.865, rispettivamente). Dopo trattamento con ABA, la CLP si riduceva in tutta la coorte [4.98 (3.04-7.88) vs 3.24 (2.20-5.72); p=0.004] e nel gruppo dei responsivi (p=0.034) ma anche in quello dei non-responsivi (p=0.039). Nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli di CLP e quelli di PCR al T0 o al T6, oppure tra questi e il DAS28-PCR al T0, né tra le variazioni T6-T0 di CLP e DAS28-PCR. Una correlazione significativa è stata riscontrata tra i livelli sierici di CLP e DAS28-PCR al T6 (r=0.3347; p=0.0348), non confermata dividendo i pazienti in base alla risposta al trattamento.

Conclusioni. I livelli sierici di CLP risultano aumentati nei pazienti con AR attiva. La correlazione tra la CLP e l'indice di attività di malattia al T6, ma non con la PCR, potrebbe rivelare un suo valore clinico indipendente dalla PCR, come dimostrato precedentemente. I livelli circolanti di CLP (proteina correlata alle cellule della linea mieloide) non hanno un valore predittivo di risposta ad ABA, agente prevalentemente attivo sui linfociti.

UTILIZZO DI INIBITORI DELLE JANUS CHINASI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DATI DI SICUREZZA IN REAL-LIFE IN UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:09:164

Bruschi E., Breda S., Lupi E., Rossi V., Ubiali T., Musaio L., Belotti Masserini A., Limonta M.
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. La terapia con inibitori delle Janus chinasi (JAKi) nell'artrite reumatoide (AR) rappresenta una valida opzione di trattamento alternativa ai bDMARDs. Dopo le raccomandazioni del comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali associati al loro utilizzo, sono sorti dei dubbi relativi al potenziale incremento del rischio cardiovascolare e oncologico.
Scopo dello studio è di valutare il profilo di sicurezza dei JAKi in un contesto di pratica clinica.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti (pz) con AR non responsiva a csDMARDs/bDMARDs in terapia con JAKi in monoterapia o associazione con csDMARDs. Sono state valutate variabili demografiche (genere, età), durata di malattia, abitudine al fumo, comorbidità, presenza di precedenti neoplasie o eventi cardiovascolari (CV) maggiori.
Risultati. Sono stati valutati 144 pz (103 donne - 72%; età media 61±11 anni, durata di malattia mediana 10 anni, IQR 5-17). 48 pz (33%) erano fumatori attivi/ex - fumatori da meno di 3 anni; 8 (5%) avevano avuto precedenti eventi CV maggiori e 11 (8%) pregresse neoplasie.
Le terapie erano così suddivise: 74 pz assumevano baricitinib, 21 filgotinib, 42 upadacitinib, 7 tofacitinib. La durata mediana di trattamento era di 14 mesi, IQR 3-23.
In 20 pz la terapia con JAKi è stata sospesa (2 pz in filgotinib, 2 in upadacitinib, 6 in tofacitinib, 10 in baricitinib). Le cause di interruzione del trattamento sono state: inefficacia (30% dei casi), elevato rischio CV secondo le raccomandazioni del PRAC (40%), elevato rischio oncologico (20%), perdita al follow up (10%). I pazienti con elevato rischio CV erano forti fumatori e affetti da ipertensione arteriosa e dislipidemia.
Nessun pz ha avuto un evento CV durante o in seguito a terapia con JAKi. Non abbiamo osservato neoplasie durante il follow up.
Conclusioni. Nella nostra pratica clinica, l'utilizzo dei JAKi si è dimostrato sicuro e ben tollerato. In accordo con le raccomandazioni del PRAC, la terapia con JAKi è stata interrotta nei pazienti con elevato rischio CV o oncologico, pur non avendo osservato nuovi eventi CV maggiori o neoplasie, anche nei pazienti considerati ad elevato rischio.

VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON JAK INIBITORI

PO:09:165

Bono E. [1], Chiei Gallo A. [1], Adinolfi A. [2], Casu C. [2], Di Cicco M. [2], Filippini D.A. [2], Gerardi M.C. [2], Longhi M. [2], Palermo B.L. [2], Schettino M. [2], Ughi N. [2], Verduci E. [2], Botta A. [1], Gagliardi C. [1], Segatto G. [1], Belloli L. [2], Epis O.M. [2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]U.O.C. Reumatologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La recente scheda prescrittiva AIFA per gli inibitori delle Janus Chinasi (JAKi) ha ulteriormente aumentato l'attenzione sulla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare (FRCV) nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR).
Lo scopo del lavoro è di valutare i principali FRCV e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR in terapia con JAKi anche alla luce dei pochi dati pubblicati che sembrano evidenziare un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con questi farmaci.
Materiali e metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva raccogliendo i dati anamnestici (clinici e terapeutici) di tutti i pazienti affetti da AR, afferenti al nostro centro, in trattamento tra gennaio 2017 e febbraio 2023 con JAKi (filgotinib, baricitinib, upadacitinib e tofacitinib). Sulla base del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sono stati presi in considerazione i seguenti FRCV: sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, colesterolemia (colesterolo totale e HDL) e pressione arteriosa sistolica.
Risultati. 108 pazienti sono stati inclusi nello studio, 16 sono stati esclusi per perdita al follow-up o sospensione del trattamento per inefficacia. La durata media del trattamento è stata di 22.64 mesi.
L'analisi dei fattori di rischio dei 92 pazienti (femmine 82,6%) tuttora in trattamento ha evidenziato:
– età >65 anni: 28.3% (n=26),
– BMI > o =24,99: 43.5% (n=40),
– tabagismo: 15.2% (n=14),
– diabete: 7.6% (n=7),
– ipertensione arteriosa: 26.1% (n=24),
– ipercolesterolemia: 54.3% (n=50).

Si osserva inoltre che i FRCV sono così distribuiti: il 14.1% (n=13) dei pazienti presenta almeno 4 FRCV, il 30.4% (n=28) 3 FRCV, il 4.3% (n=4) 2 FRCV, il 22.8% (n=21) 1 FRCV, mentre il 28.4% (n=26) dei pazienti non presenta alcun FRCV. Nel periodo di osservazione non si sono verificati eventi cardiovascolari.
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real-life, è emerso che, nonostante la presenza di diversi FRCV, nessun paziente affetto da AR in terapia con JAKi ha manifestato eventi cardiovascolari durante il periodo di osservazione sebbene di breve durata. Inoltre, risulta importante mettere in atto strategie come il counseling per intervenire sui FRCV modificabili (fumo, obesità etc.) che sono stati riscontrati in una considerevole percentuale di pazienti. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati e il rischio cardiovascolare associato a questi farmaci.

VARIAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE, MISURATO CON IL "FRAMINGHAM SCORE", NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, PRIMA E DOPO L'AVVIO DI TERAPIA CON ANTIJAK. STUDIO RETROSPETTIVO SULLA NOSTRA CASISTICA

PO:09:166

Belotti Masserini A., Bruschi E., Lupi E., Breda S., Ubiali T., Rossi V., Musaio L., Limonta M.
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo. Il rischio cardiovascolare (CV) è notoriamente incrementato nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). Scopo del presente studio è quello di valutare il rischio CV, misurato con il "Framingham Score - FS", in una popolazione di pazienti in terapia con antiJak.
Materiali e metodi. Abbiamo selezionato, dalla casistica dei nostri pazienti attualmente in terapia con antiJak, tutti i pazienti in trattamento al gennaio 2023 e che, al momento dell'avvio della terapia con antiJak, non fossero già in terapia per dislipidemia o diabete e con storie di pregressi aventi cardiovascolari maggiori. I pazienti arruolati sono stati 30 (23 F e 7 M) con età medi 62.8 anni, durata media di malattia 16.2 anni e durata media di terapia con antiJak 2.2 anni. Trattamenti: 21 baricitinib, 8 ubadacitinib, 1 tofacitinib.
Risultati. I valori medi del Colesterolo Totale (CT), prima e dopo il trattamento, sono stati rispettivamente 216 e 245 e quelli HDL 66 e 65. Non si sono osservate nuove diagnosi di: eventi CV maggiori o trombotici né nuove diagnosi di neoplasia, nel periodo di osservazione. Il FS è passato da un valore medio di 17,23 a 20,35. Lo studio statistico ha documentato che la variazione del FS risulta essere correlata, in modo statisticamente significativo, dalla durata di malattia (p 0,0001) e dalla variazione del CT (p 0,0002) mentre non risulta una correlazione con la durata della terapia (p 0,101). Quest'ultima risulta però correlata significativamente con la variazione del colesterolo (p 0,001)
Conclusioni. Dai dati raccolti, seppure con i limiti della esiguità della casistica, il FS risulta essere influenzato dalla durata di malattia e dalla variazione del CT. La durata della terapia non sembra influenzare la variazione del FS ma influenza in modo significativo i valori del CT.

STRATIFICARE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DELITTO O CASTIGO?

PO:09:167

Rossi E. [1], Bentivenga C. [2], Agnoletti D. [2,3], Bragagni A. [3], Baschino S. [3], Di Luca E. [3], Mulè R. [1], Trevisani M. [1], Vukatana G. [1], Degli Esposti D. [2], Bergossi F. [1], Furini F. [1], Fusconi M. [1], Cicero A.F. [2,3], Borghi C. [2,3], Reta M. [1]
[1]U.O.C di Medicina Interna ad indirizzo reumatologico AUSL IRCCS A.O.U. Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna;
[2]U.O. di Medicina Interna Cardiovascolare IRCCS A.O.U. Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna;
[3]U.O. di Medicina Interna Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Bologna

Scopo del lavoro. Le malattie cardiovascolari rappresentano la più importante causa di mortalità e morbilità nei pazienti con artrite reumatoide (AR). Il danno cardiovascolare (CV) è riconducibile sostanzialmente ad un duplice meccanismo legato ad una accelerata aterosclerosi secondaria all'infiammazione e alla compresenza di numerosi fattori di rischio classici (fumo, ipertensione, Ipercolesterolemia, etc). La pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AIx), spessore intima-media carotideo (C-IMT) sono metodiche non invasive che analizzano le proprietà strutturali e funzionali della parete vasale, la sua distensibilità e rigidità. Da alcuni anni l'armamentario terapeutico nella AR è stato arricchito da una nuova classe di farmaci, gli inibitori delle Janus chinasi (JAKi). Questi farmaci di sintesi ad azione intracellulare si sono dimostrati efficaci quanto i farmaci biotecnologici (bDMARDs) con vantaggio di una maggiore maneggevolezza e compliance. Tuttavia di recente sono emersi dubbi sulla loro sicurezza di impiego (eventi cardiovascolari, tromboembolismo, etc.) in specifiche categorie di pazienti con AR ad elevato rischio CV.
La stratificazione del rischio CV nella suddetta coorte di pazienti comparati con pazienti in trattamento con bDMARDs è stata eseguita c/o ambulatorio di Cardio-Reumatologia.
Materiali e metodi. Nel periodo aprile-giugno 2023, 25 pazienti con AR in terapia stabile da almeno 6 mesi con bDMARDs o JAKi sono stati valutati clinicamente nell'ambulatorio condiviso di Cardio-Reumatologia e sottoposti a indagini strumentali con elettrocardiogramma, ecocolordopplergrafia cardiaca, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e tonometria.
Risultati. L'attività di malattia sembra essere più bassa nei pazienti in terapia con JAKi rispetto ai bDMARDs; i parametri strumentali e segnatamente la PWV, AIx e C-IMT non mostrano differenze sostanziali nei due esigui gruppi.
Conclusioni. Sebbene il numero di pazienti arruolati ad oggi sia limitato e dunque senza poter trarre conclusioni definitive, i parametri strumentali non sembrano indicare un eccesso di rischio CV derivante dall'utilizzo dei JAKi rispetto ai bDMARDs.

EFFICACIA E SICUREZZA DI FILGOTINIB IN ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

PO:09:168

Di Penta M. [1], Celletti E. [1], Petruneva T. [2], Sabatini E. [1], Cipollone F. [3]
[1]Servizio di Reumatologia, Clinica Medica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti; [2]Scuola di Specializzazione in Geriatria, Università degli Studi G. D'annunzio, Chieti; [3]Dipartimento di Medicina e Scienze dell'invecchiamento, Chieti

Scopo del lavoro. Filgotinib (FIL) è un inibitore orale preferenziale per la Janus chinasi 1 (JAK1), indicato in pazienti con Artrite Reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa. Abbiamo analizzato le caratteristiche al basale e i dati di efficacia di tutti i pazienti con AR trattati con FIL nel nostro Centro.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati demografici, le comorbidità, le precedenti terapie, i parametri clinimetrici (DAS28-PCR, CDAI, SDAI) di tutti i pazienti con AR trattati con FIL 200 mg/die nel nostro Centro. I pazienti inclusi nell'analisi sono stati arruolati da Ottobre 2021 a Maggio 2023.
Risultati. 59 pazienti sono stati trattati con FIL nel nostro Centro, di cui 47 femmine (79.6%) e 12 maschi (20.4%) con età media di 60.1 anni e durata di malattia di circa 10.7 anni. 23 pazienti (39%) avevano un'età superiore a 65 anni e, di questi, 18 pazienti avevano una o più comorbidità cardiovascolari tra fumo (attivo o pregresso), ipertensione, diabete mellito, obesità. 35 pazienti erano trattati in monoterapia (59.3%) e 24 pazienti (40.7%) in terapia di combinazione con DMARDs convenzionali sintetici (metotrexate, leflunomide o sulfasalazina). 11 pazienti (18.6%) erano naive a farmaci bDMARDs/tsDMARDs, 34 pazienti (57.6%) erano stati trattati in precedenza con 1 o 2 bDMARDs/tsDMARDs, 14 pazienti (23.7%) erano stati trattati con 3 o più bDMARDs/tsDMARDs (Figura 2). 26 pazienti (44%) assumevano terapia corticosteroidea. Tutti i pazienti presentavano un'attività di malattia moderata o severa, con DAS28-PCR medio al baseline di 4.5±1.09, CDAI medio di 27.1±10.9, SDAI medio di 27.9±12.7. Dopo 12 settimane, i pazienti presentavano DAS28-PCR medio di 2.79±1.29, CDAI medio di 11.7±10.5 e SDAI medio di 11.9±10.5. Dopo 26 settimane, i pazienti presentavano DAS28-PCR medio di 2.86±1.31, CDAI medio di 11.8±12 e SDAI medio di 12.1±11.9. Dopo 52 settimane, i pazienti presentavano DAS28-PCR medio di 2.7±1.1, CDAI medio di 10.3±11.1 e SDAI medio di 11.1±10.8 (Figure 3 e 4). La percentuale di pazienti in trattamento con corticosteroide si è ridotta dal 44% al baseline al 32% a 3 mesi, 20.9% a 6 mesi e 16.6% a 12 mesi (Figura 5). Nel periodo di osservazione, 17 pazienti (28.8%) hanno discontinuato il trattamento, di cui 13 pazienti per inefficacia primaria o secondaria. Dei restanti quattro pazienti, un paziente ha sospeso il trattamento per infezioni urinarie recidivanti, un paziente per recidiva di herpes zoster, un paziente ha sospeso il trattamento per elevato rischio cardiovascolare e un paziente si è trasferito presso altro Centro.
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, FIL si è dimostrato un trattamento efficace e sicuro nel tempo in pazienti con AR in fase attiva.



Figura 1.

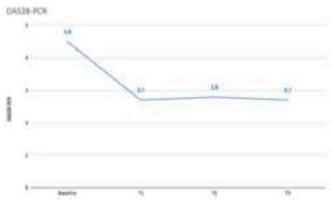


Figura 3.

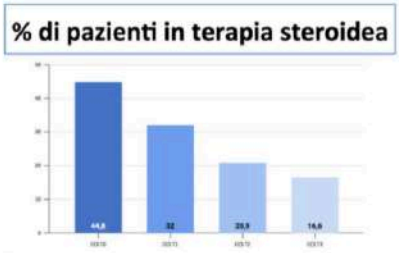


Figura 5.



Figura 2.

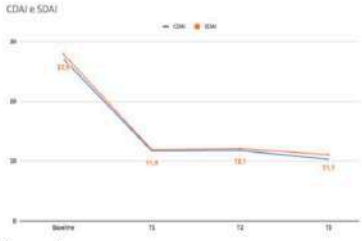


Figura 4.

SWITCH NON MEDICO DALL'ORIGINATOR AI BIOSIMILARI DI ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: DATI REAL-LIFE

PO:09:169

Cela E. [1], Minerba C. [1], Marini M. [2], Sensi F. [2], Prevete I. [2], Iuliano A. [2], Scirocco C. [2], Canofari C. [2], Bergamini A. [1], Chimenti M.S. [1], Sebastiani G.D. [2]

[1]Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma; [2]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Scopo dello studio. Etanercept (ETA), insieme alle altre molecole anti-TNFα, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico delle artriti infiammatorie. L'introduzione dei biosimilari (BS), tra cui SB4 e GP2015, rappresenta un importante risparmio economico, a condizione che i BS siano equivalenti al bio-originator (BO) in termini di efficacia e profilo di sicurezza e che non abbiano una maggiore immunogenicità rispetto al BO. Lo scopo dello studio è valutare la persistenza della terapia, la sicurezza e il profilo di tollerabilità dei BS di ETA, rispetto al BO.
Materiali e metodi. Studio retrospettivo sui pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (PsA) e Spondiloartrite (SpA), che hanno ricevuto almeno un mese di terapia con ETA tra gennaio 2004 e giugno 2022. Abbiamo analizzato i dati demografici, clinici ed eventuali terapie concomitanti con i farmaci antireumatici convenzionali sintetici (csDMARD) e glucocorticoidi orali (OGC), eventi avversi correlati alla terapia con ETA, sospensioni e switch non medico (SNM) dal BO ai BS di ETA.
Risultati. La nostra coorte includeva 64 pazienti (55% donne) con un'età media di 58.8±14.5 anni ed una durata media di malattia di circa 7 anni (78.9±111.3 mesi). Il 41% dei pazienti aveva una diagnosi di AR (50% FR+AntiCCP+, 15% FR+, 35% sieronegativi), 28% PsA e 31% SpA. La maggior parte della popolazione (76.5%) era bio-naïve, il 20% dei pazienti aveva assunto, senza beneficio, almeno un precedente farmaco biotecnologico e nel 23% almeno due differenti csDMARD. Il BO rappresentava in tutti i casi la prima linea di trattamento tra le molecole ETA, SB4 era somministrato come prima o seconda linea, GP2015 come seconda e terza linea (Tab. I). La terapia con il BO è stata sospesa dopo un periodo medio di 70.1±111.3 mesi: la maggior parte (81%) per SNM, 4 pazienti (4%) per eventi avversi (2 casi di infezioni respiratorie, 1 neurite ottica, 1 malattia coronarica acuta), il 5% per remissione. Dodici pazienti (31%) hanno sospeso SB4, assunto come seconda linea di terapia dopo SNM da BO, dopo un periodo di trattamento di circa 3 anni (31.8±12.8 mesi). Tale sospensione era dovuta ad ulteriore SNM a GP2015 nella metà dei casi (50%), 2 pazienti (17%) hanno avuto eventi avversi (1 infezioni respiratorie, 1 cancro della prostata), 1 paziente (8%) per remissione. Confrontando i pazienti in terapia con BO e SB4 in seconda linea il tasso di sospensione per perdita di efficacia risulta simile (5% vs 8%). Tutti i pazienti in trattamento con GP2015 sono ancora in follow-up con un periodo medio di terapia di 6.7±5.0 mesi alla fine dello studio.
Conclusioni. Per confermare i risultati positivi ottenuti sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine dello SNM dal BO ETA ai BS saranno necessari ulteriori studi condotti su coorti più numerose e con un lungo follow-up.

Tabella I: Linee di trattamento di ETA e terapie concomitanti

	BO	SB4	GP2015
I LINEA n=64	42 (65.6%)	22 (34.4%)	0
Monoterapia	30 (71.4%)	16 (72.7%)	/
OGC	9 (21.4%)	5 (22.7%)	/
PDN-eq (mg/die±DS)	4.4 ± 2.2	5 ± 0	/
II LINEA n=42	0	39 (92.8%)	3 (7.2%)
Monoterapia	/	33 (84.6%)	2 (66.6%)
OGC	/	9 (23.1%)	1 (33.3%)
PDN-eq (mg/die±DS)	/	4.4 ± 2.5	5 ± 0
III LINEA n=6	0	0	6 (100%)
Monoterapia	/	/	6 (100%)
OGC	/	/	0
PDN-eq (mg/die±DS)	/	/	0

COULD AGE OF TREATMENT INITIATION BE PREDICTIVE OF RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC AND BIOLOGIC/TARGET SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS? A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

PO:09:170

D'Onofrio B. [1], Bellis E. [1], Occhialini D. [1], Bugatti S. [1], Caporali R.F. [1], Montecucco C. [1]
[1]S.C. Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]SSDDU Reumatologia, Università di Torino, A.O. Mauriziano, Torino; [3]U.O.C. Medicina Interna Cesari Frugoni, Università di Bari Aldo Moro, Policlinico di Bari; [4]Unità di Reumatologia, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Background. Onset of rheumatoid arthritis (RA) peaks between 40 and 50 years but is described in all ages. Elderly and younger patients with RA exhibit some differences in terms of demographical data, clinical phenotype, and inflammatory burden. Moreover, different ages of presentation might influence prognosis. However, at present time, data regarding response to treatment according to age of disease-modifying therapy initiation are still controversial.

Methods. We performed a systematic literature review. We elaborated two PICO questions (PICO1 and PICO2) to evaluate separately response to methotrexate (MTX) and biologic/target synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs) therapy according to the age of therapy commencement. In line with literature findings, we established a cut-off of 65 years (age ≤ or >65). We performed a MEDLINE via PubMed and Cochrane library including randomized controlled trials (RCTs), systematic literature reviews (SLRs) and metanalysis published in the last 10 years. Filters were applied in order to include English papers and patients aged >18 years only. We used different search strategies for the two different sources.

Results. For the PICO1 (role of age - more or less than 65 years - in predicting response to MTX) we identified 840 records through database searching. After a screening process (duplicates removal, identification through titles, abstracts, and full texts) we selected 6 articles for our analysis. Despite stratification based on definite age cut-off was mostly unavailable, we found that age analysed as continuous variable did not affect response to MTX (LoE=2). For the PICO2 (role of age - more or less than 65 years - in predicting response b/tsDMARDs) we initially identified 1141 papers. After a screening process, we included 7 articles for our analysis. We found that age of golimumab start did not affect its efficacy in patients with RA under the same dosage of MTX. (LoE=2). Moreover, we observed that younger age, analysed as a continuous variable, was associated with a better response to etanercept and tocilizumab; however, information about MTX dosage was not available (LoE=2).

Conclusions. Elderly and younger patients with RA seem to show a similar response to anti-rheumatic therapy, both to conventional as well as some biologics. Thus, age of disease presentation should not influence treatment strategies.

CENTRAL SENSITIZATION IN RHEUMATOID ARTHRITS (COHORT) STUDY: PROTOCOL FOR A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

PO:09:171

Salaffi F. [1], Farah S. [1], Spinelli F.R. [2], Quartuccio L. [3], Lommano M.G. [1], Mangiafico M. [1], Di Carlo M. [1]
[1]Rheumatology Clinic, DISCLIMO, UNIVPM, Ospedale Carlo Urbani, Jesi; [2]Rheumatology Unit, Sapienza Università di Roma; [3]Division of Rheumatology, Academic Hospital Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Department of Medicine (DAME), Udine

Scopo del lavoro. Rheumatoid arthritis (RA) patients often experience pain, fatigue and disability. Even when the inflammatory disease has been controlled by treatment, central sensitization (CS) may still contribute to pain and burden of residual disease. The Central sensitizatiOn in rHeumatOid aRthriTs (COHORT) questionnaire, is designed to assess central pain mechanisms in RA and predict patient outcomes and treatment response. Investigating the mechanisms that link CS, pain, disease activity, physical function, frailty and work capacity in individuals with RA is a secondary goal.
Materiali e metodi. 192 adults with RA were enrolled. The COHORT questionnaire, demographic data, medical history, and patient reported outcome measures (PROMs) of traits associated with CS will be collected using validated questionnaires. An estimation of the CS of symptoms was made using the Central Sensitization Inventory (CSI). A cut-off point of 40 out of 100 indicates the presence of CS syndrome (CSS). Clinical assessment has been performed by applying the following disease activity indices: 28 joint counts for swollen and tender joints (SJC, TJC), evaluator and patient assessment of disease activity (EGA, PGA) by numerical rating scales (NRS). The Clinical Disease Activity Index (CDAI), was calculated using these variables.
Risultati. Stringent control of the signs and symptoms of inflammation was defined as CDAI <2.8 and by RA Impact of Disease (RAID) score defined as ≤3.0. The other questionnaires considered for clinical evaluation were the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD), the Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 Items (DASS-21), the Kihon Checklist (KCL) screening tool and the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire-RA (WPAI-RA). The ROAD index is a reliable, valid and responsive tool for measuring physical functioning in patients with RA, and is suitable for use in clinical trials and daily clinical practice. The DASS21 is a set of three self-report scales designed to measure the emotional states of depression, anxiety and stress. The KCL screening tool was employed to identify community-dwelling adults vulnerable to frailty potentially at risk of becoming dependent. It consists of questions that address the frailty markers, namely nutrition, mobility, activities, muscle strength, endurance, cognitive function, and mood. The WPAI-RA was used to evaluate patients' employment status.
Conclusioni. In a cohort of people with active RA, this study will evaluate a self-report COHORT questionnaire against psychophysical indices of central sensitization and PROMs of features linked with CS. The use of this tool in the clinical setting may allow the development of a mechanism-based stratification tool that will help provide people with RA who experience residual chronic pain with specific therapy, including non-pharmacological interventions, in addition to the basic immunosuppressive treatment for inflammatory synovial joint pain.

PO:10:172 - PO:10:186 SESSIONI POSTER

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

PROFILO IMMUNOLOGICO DI PAZIENTI CON ARTROSI DI GINOCCHIO PER PREDIRE LA RISPOSTA A UN TRATTAMENTO RIGENERATIVO

PO:10:172

Tonutti A. [1,2], Granata V. [3,4], Marrella V. [3,4], Sobacchi C. [3,4], Ragusa R. [2], Sconza C. [1,5], Rani N. [6], Di Matteo B. [1,7], Selmi C.F. [1,2], Ceribelli A. [1,2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Humanitas Research Hospital, Rozzano; [3]Human Genome and Biomedical Technologies Unit, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Humanitas Res Hospita, Rozzano; [4]Milan Unit, National Research Council Institute for Genetic and Biomedical Research CNR-IRGB, Milan; [5]Department of Rehabilitation and Functional Recovery, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humani, Rozzano; [6]Conservative Orthopaedic Surgery and Innovative Techniques, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna; [7]Division of Orthopedics, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humanitas Research Hospital, Rozzano

Scopo del lavoro. L'artrosi (OA, osteoartrite) è una patologia degenerative muscoloscheletrica con elevate prevalenza nella popolazione generale, ed è una delle cause principali di disabilità a livello mondiale. L' eziologia multifattoriale della OA contibuisce allo sviluppo di diversi fenotipi di malattia e oggi non esistono biomarcatori che possano predire la risposta individuale a trattamenti di medicina rigenerativa quali le infiltrazioni con derivati piastrinici autologhi (PRP). Lo scopo del lavoro è quello di definire il profilo immunologico su sangue periferico di pazienti con OA di ginocchio associando la presenza di un pattern citochino di stato infiammatorio versus meccanico per predire la risposta a una infiltrazione di PRP.
Materiali e metodi. 62 pazienti con OA di ginocchio di grado 2-3 sono stati arruolati secondo protocollo e norme stabilite dal Comitato Etico. Prima di una infiltrazione di ginocchio con PRP (nSTRIDE, Zimmer Biomet, USA) sono stati prelevati da ciascun paziente 30ml di sangue periferico per studiare: i) l'immunofenotipo attraverso analisi FACS multiparametrica per l'analisi di popolazioni cellulari dell'immunità innata e adattativa (CD3, CD4, CD8, Treg, CD19, CD14, CD56; cellule della memoria effettrici e centrali); ii) pathways infiammatori (WNT, IL1, pentraxina3- PTX3) mediante qPCR, ELISA e tecniche immunoenzimatiche. I pazienti sono stati osservati per un periodo di follow-up di 12 mesi dopo l'infiltrazione di PRP, per valutare quali avevano risposto alla procedura in base a criteri clinici e questionari dei pazienti, correlati allo specifico fenotipo di OA analizzato con i metodi descritti.

Risultati. Abbiamo arruolato 62 pazienti con OA di ginocchio (23 maschi, 39 femmine) trattati con una singola infiltrazione di PRP. Da ciascun paziente il campione di sangue ottenuto ha permesso di eseguire l'analisi di un pannello di 46 citochine mediante Multiplex, mostrando livelli elevati di RANTES, CD40L, PDGF ab-BB in un subset di pazienti. Inoltre sono stati identificati dei componenti attivi del pathway WNT (Wnt3A, Wnt5a; DKK; WISP1; WIF1; SFRP3) e IL-1 di cui alcuni svolgono un'azione anti infiammatoria. Mediante Luminex abbiamo misurato i livelli di PTX3 nella nostra coorte di pazienti OA e abbiamo visto valori più bassi rispetto a quanto riportato, forse per il diverso grado di severità di OA. Attraverso tecnica ELISA abbiamo misurato lo stato ossidativo dei pazienti arruolati, in particolare la presenza di prodotti di glicazione avanzata, HNE e DPP3, e abbiamo identificato un livello enzimatico significativamente ridotto di DPP3 nelle pazienti femmine vs maschi ($p<0.05$).
Conclusioni. Il nostro approccio immunologico per la caratterizzazione dell'OA di ginocchio ha la potenzialità di definire un fenotipo OA infiammatorio vs meccanico che possa essere predittivo di risposta all'infiltrazione di ginocchio con PRP.

Ringraziamenti. Grant number GR-2019-12370692 (Italian Ministry of Health).

BIBLIGRAFIA
Tonutti A, et al. Frontiers in Aging 2023.

DEVELOPMENT OF A PROVISIONAL SELF-REPORTED DEFINITION FOR ACUTE CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF A MULTICENTRE STUDY

PO:10:173

Zompa D. [1], Cipolletta E. [1], Moscioni E. [1], Maccarrone V. [1], Muto P. [2], Caira V. [3], Bruno C. [4], Rozza D. [5], Carrara G. [5], Zanetti A. [5], Filippucci E. [1]

[1]Polytechnic University of Marche, Department of Clinical and Molecular Sciences, Jesi; [2]Ospedale San Francesco di Paola, Rheumatology Unit, Cosenza; [3]Ospedale Ferrari Castrovillari, Rheumatology Unit, Cosenza; [4]Ospedale Pugliese-Ciaccio, Rheumatology Unit, Catanzaro; [5]Italian Society of Rheumatology, Epidemiology Research Unit, Milano

Background. Acute calcium pyrophosphate (CPP) crystal arthritis is a common clinical presentation of CPP deposition (CPPD) disease, and recurrent episodes occur in 25% of patients with CPPD disease 1. Although recent studies have evaluated the short-term efficacy of different drugs in acute CPP crystal arthritis 2-4, future studies would focus on reducing the frequency of these episodes in the long-term.

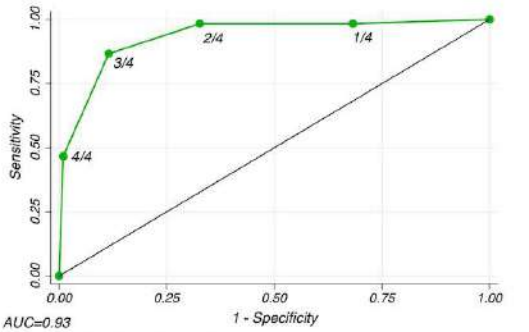
Objectives. To develop a patient-reported definition for acute CPP crystal arthritis in patients with CPPD disease.

Methods. Consecutive patients with a crystal-proven diagnosis of CPPD disease were enrolled in a cross-sectional study during routine inpatient and outpatient clinical care at five centres from France, Italy, and Spain. Patient-reported questions on the features of acute CPP crystal arthritis as per the OMERACT CPPD Working Group were evaluated by a rheumatologist 5. The opinion of a second expert rheumatologist was the gold standard. Synovial fluid (SF) leukocyte count >2,000 cells/mcl was the reference standard in a sensitivity analysis. Definitions based on the number of criteria independently associated with acute CPP crystal arthritis and classification and regression tree approaches were developed.

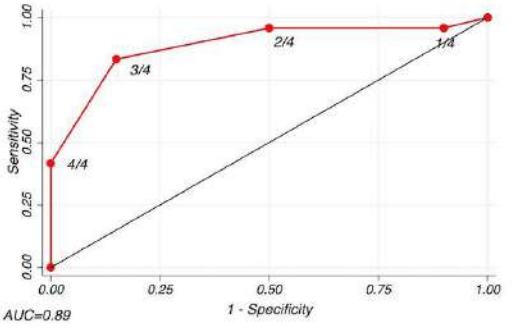
Results. Data for 164 patients with CPPD disease were included. Their mean age was 71.8 years (SD 10.7 years), 104 (63.4%) were female. At the time of the assessment, 60/164 (36.6%) participants had acute CPP crystal arthritis, 25 (15.2%) had chronic inflammatory CPP crystal arthritis and 79 (48.2%) OA+CPPD according to the experts. SF was available in 44/164 (26.8%) participants, and 24/44 (54.6%) had a leukocyte count >2,000 cells/mcl in the SF. Patient-reported warm joint, patient-reported swollen joint, time from the pain-onset to-peak-pain (<48 hours), and patient-reported acute CPP crystal inflammatory arthritis were independently associated with the reference standard in multivariate analysis (Table). The greatest discriminating power was noted for the presence of 3 or more of the above 4 criteria [sensitivity 86.7% (95%CI: 75.4%-94.1%) and specificity 88.5% (95%CI: 80.7%-93.9%)] in the main analysis. The sensitivity and specificity of this definition using the SF as the gold standard were 83.3% (62.6%-95.3%) and 85.0% (62.1%-96.8%) (Figure).

A classification tree identified patient-reported warm joint, followed by patient-reported inflammatory arthritis as the most informative variables for identifying acute CPP crystal arthritis [sensitivity 80.0% (95%CI:67.7%-89.2%) and specificity 90.4% (95%CI:83.0%-95.3%)].

Conclusion. Provisional self-reported definitions for acute CPP crystal arthritis in patients with CPPD were developed. The next step in the development of these criteria will be external validation.



Gold standard: opinion of expert rheumatologists (n=164)



Gold standard: Leukocytes' count >2000 cells/mcl in the synovial fluid (n=44)

Table. Diagnostic performance of variables considered for the definition of self-reported acute CPP crystal arthritis

	Univariable ROC analysis		Multivariable logistic regression analysis
Self-reported domains	**Sensitivity (%) (95%CI)**	**Specificity (%)(95%CI)**	**Adjusted OR (95%CI)**
Warm joint	81.7 (69.6-90.5)	76.9 (67.6-84.6)	11.2 (3.5-36.2)
Tender joint	78.3 (65.8-87.9)	38.5 (29.1-48.5)	1.0 (0.3-3.6)
Swollen joint	86.7 (75.4-94.1)	70.2 (60.4-78.8)	6.6 (2.1-20.9)
Inflammatory arthritis	83.3 (71.5-91.7)	73.1 (63.5- 81.3)	12.7 (3.8.42.6)
Health assessment questionnaire >0.4/3	83.3 (71.5-91.7)	20.2 (13.0-29.2)	1.4 (0.4-5.3)
Time from the pain-onset to-peak-pain (<48 hours)	78.3 (65.8-87.9)	66.4 (56.4-75.3)	6.8 (2.3-20.5)
Visual Analogue Scale for pain at rest >6/10	43.3 (30.6-56.88	74.0 (64.5-82.1)	0.5 (0.2-1.5)

REFERENCES

1 Yates KA, et al. J Rheumatol. 2020; 47: 1261-6.
2 Dumusc A, et al. Joint Bone Spine. 2021; 88: 105088.
3 www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128905.
4 Cipolletta E, et al. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38: 1001-7.
5 Fuller A, et al. Semin Arthritis Rheum. 2021; 51: 650-4.

DIAGNOSIS OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE BY ULTRASONOGRAPHY: HOW MANY AND WHICH SITES SHOULD BE SCANNED?

PO:10:174

Maccarrone V. [1], Cipolletta E. [1], Moscioni E. [1], Sirotti S. [2], Rozza D. [3], Zanetti A. [3], Carrara G. [3], Scirè C.A. [3], Zompa D. [1], Grassi W. [1], Filippou G. [2], Filippucci E. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Jesi;
[2]Department of Rheumatology, IRCCS Galeazzi, Sant Ambrogio Hospital, Milano;
[3]Epidemiology Unit, Italian Society of Rheumatology, Milano

Objective. To develop the optimal ultrasonographic (US) scanning protocol for the diagnosis of Calcium Pyrophosphate Deposition (CPPD) disease.

Methods. In this cross-sectional study, consecutive patients with a crystal-proven diagnosis of CPPD disease, and age-, sex-matched controls with rheumatic diseases and with a negative synovial fluid analysis were prospectively enrolled in two Italian Institutions. Four rheumatologists, blinded to patients' clinical details, performed US examinations using a standardised scanning protocol including 20 joints (shoulders, elbows, wrists, metacarpophalangeal joints from 2nd to 5th fingers, hips, knees, ankles). CPPD was identified as presence/absence, according to OMERACT definitions (Figure 1). The LASSO technique was used to select the most informative joints to be scanned. To assess the performance of these protocols, we compared the area under the ROC curves.

Results. 204 participants were enrolled: 102 with CPPD disease and 102 disease controls [age (mean +/- standard deviation (SD)) 71.3±12.0 vs 71.1±13.5 years, female: 62.8% vs 57.8%].

The median number of joints with US evidence of CPPD was 5 (interquartile range: 4-7) and 0 (interquartile range: 0-1) in patients with CPPD disease and controls, respectively (p<0.01). According to the LASSO technique, the knee (standardised LASSO coefficient: 6.66), the wrist (standardised LASSO coefficient: 3.49), and the hip (standardised LASSO coefficient: 2.20) were the most informative joints to be imaged by US followed by the metacarpophalangeal joints (standardised LASSO coefficient: 0.80), the shoulder (standardised LASSO coefficient: 0.62), the ankle (standardised LASSO coefficient: -0.24), and the elbow (standardised LASSO coefficient: 0.05) in the training set.

The detection of CPPD in equal or greater than 2 joints using a reduced scanning protocol (bilateral assessment of knees, wrists, and hips) showed a sensitivity of 96.7 (95%CI: 82.8-99.9) and a specificity of 100.0 (95%CI: 88.8-100.0) for the diagnosis of CPPD disease and had good feasibility [13.5 (5.8 SD) min].

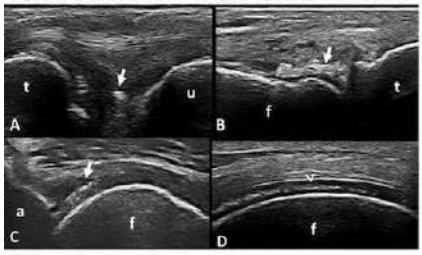
Figure 2 shows the variations in the US accuracy for the diagnosis of CPPD using different scanning protocols and cut-off values in the training and validation sets.

Figure 3 display the selected US scanning protocol for the diagnosis of CPPD.

The accuracy of the proposed US scanning protocol was not significantly improved by the inclusion of non-cartilaginous structures (i.e., tendons, joint recess, and ligaments) (p=0.71 in the training set and p=0.63 in the validation set). Also, the diagnostic accuracy of the six-joint scanning protocol was not influenced by any of the following covariates: age (p=0.92), BMI (p=0.32), disease duration (p=0.63), enrolment site (p=0.12), and sex (p=0.51).

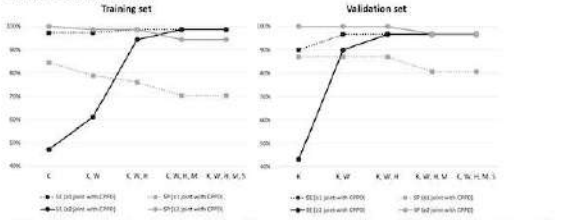
Conclusion. Bilateral US assessment of knees, wrists, and hips had excellent accuracy and good feasibility for the diagnosis of CPPD disease.

Figure 1 Representative pictures showing CPP crystal deposits in different anatomical targets.



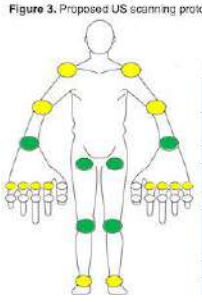
A: Wrist, longitudinal scan of the triangular fibrocartilage complex.
B: Knee, longitudinal scan of the lateral meniscus.
C: Hip, longitudinal scan of the acetabular fibrocartilage.
D: Knee, longitudinal scan of the medial femoral condyle's hyaline cartilage.
Arrows: CPP deposits at fibrocartilages, **arrowhead**: CPP deposits at hyaline cartilage level.

Figure 2. Variations in US accuracy for the diagnosis of CPPD using different scanning protocols and cut-off values in the training and validation sets.



CPPD: calcium pyrophosphate deposition, **H**: hips, **K**: knees, **M**: metacarpophalangeal joints, **S**: shoulders, **SE**: sensitivity **SP**: specificity, **W**: wrists.
Solid line: two or more joints with CPPD are required to diagnose patients as having CPPD disease.
Dotted line: one or more joints with CPPD are required to diagnose patients as having CPPD disease.
Please refer to Supplementary Tables S5 and S6 for further details.

Figure 3. Proposed US scanning protocol for the diagnosis of CPPD disease.



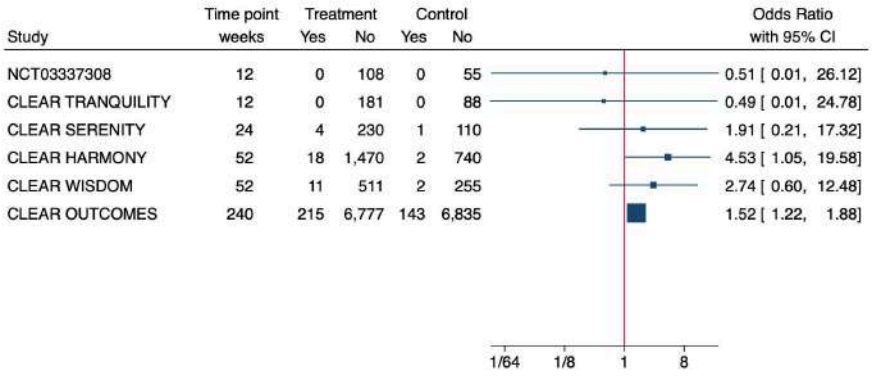
Bilateral assessment of:	
Knee	Meniscal fibrocartilage (medial and lateral)
	Hyaline cartilage of the femoral condyles
Hip	Acetabular fibrocartilage
	Hyaline cartilage of the femoral head
Wrist	Triangular fibrocartilage
Optionally, the following joints could be included in the scanning protocol from the most to the least informative one.	
MCP	MCP2-5 hyaline cartilage
Shoulder	Acromioclavicular fibrocartilage
	Glenoid fibrocartilage
	Hyaline cartilage of the humeral head
Ankle	Talar hyaline cartilage
Elbow	Humeral hyaline cartilage

LUCI ED OMBRE NELLA RELAZIONE TRA ACIDO BEMPEDOICO E GOTTA: RISULTATI DI UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:10:175

Altieri P., Campanozzi E., Bellisario F., Mariani F.M., Di Ruscio E., Alunno A., Carubbi F., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. L'acido bempedoico (AB) è il promettente capostipite della classe di inibitori dell'ATP-citrato-liasi capace di ridurre significativamente i livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) nei pazienti ipercolesterolemici intolleranti o con risposta inadeguata alle statine. Tuttavia, l'AB determina anche un incremento dei livelli sierici di acido urico (SUA) e alcuni studi controllati randomizzati e controllati (RCT) hanno descritto una maggiore incidenza di gotta nei pazienti trattati con AB. Scopo di questa revisione sistematica della letteratura è stato raccogliere le informazioni relative a SUA e gotta negli RCT sull'AB per chiarirne il profilo di sicurezza.
Materiali e metodi. È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in 7 banche dati a partire dalla loro creazione fino al 4 maggio 2023. Sono stati inclusi RCT che valutavano l'efficacia dell'AB in monoterapia o in combinazione con altri trattamenti ipolipemizzanti in pazienti con elevati livelli di colesterolo LDL. Due co-autori hanno selezionato gli articoli ed estratto i dati in modo indipendente risolvendo eventuali discrepanze mediante consenso.
Risultati. Da un totale di 745 referenze, abbiamo selezionato 6 RCT di fase 3 (N=17.975 pazienti, di cui 9.635 trattati con AB) e 9 RCT di fase 2 (N=362 pazienti, di cui 170 trattati con AB).
Studi di fase 3: Nessuno studio ha considerato la storia di gotta e/o di iperuricemia come criterio di esclusione né ha riportato informazioni sull'uso pregresso o attuale di terapie ipouricemizzanti, colchicina e abitudini alimentari. Due studi hanno specificato quanti pazienti hanno sviluppato iperuricemia durante il periodo di studio (AB: 4,9-11%; placebo: 1,9-5,6%), ma tale associazione è risultata significativa con l'AB in un solo studio (OR=2,0, IC 95% 1,8-2,3). Quattro RCT hanno riportato una maggiore incidenza di gotta nel gruppo di pazienti trattati con AB, tuttavia l'associazione era modesta e spesso non significativa (Figura 1). La mancanza di informazioni riguardo ai livelli di SUA all'arruolamento e/o alla fine del follow-up non ha permesso di quantificare l'entità dell'effetto di AB sui livelli di SUA.
Studi di fase 2: I dati relativi a SUA e gotta sono scarsi e inconclusivi.
Conclusioni. I dati estrapolati dagli RCT di fase 2 e 3 attualmente disponibili non consentono di confermare un'associazione chiara tra l'utilizzo di AB e la comparsa di gotta. È plausibile ipotizzare che una valutazione attenta dei livelli di SUA e della storia di gotta nei pazienti idonei al trattamento con AB e l'uso concomitante di farmaci ipouricemizzanti, possano essere utili per minimizzare il rischio di nuove diagnosi o recidive di gotta nei pazienti trattati con AB e facilitare il suo utilizzo nella pratica clinica.



THE NOMENCLATURE OF CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION (CPPD) DISEASE–RESULTS OF A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW FOR THE GOUT, HYPERURICEMIA AND CRYSTAL-ASSOCIATED DISEASE NETWORK (G-CAN) CPPD NOMENCLATURE PROJECT

PO:10:176

Sirotti S. [1], Jauffret C. [2], Cipolletta E. [3], Cirillo D. [4], Ingrao L. [4], Lucia A. [4], Adinolfi A. [5], Pireddu D. [4], Filippucci E. [3], Pascart T. [2], Tedeschi S. [6], Terkeltaub R. [7], Dalbeth N. [8], Filippou G. [1]

[1]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milan; [2]Saint-Philibert Hospital, Lille Catholic University, Lille, France; [3]Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona; [4]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [5]ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan; [6]Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; [7]Veterans Affairs San Diego Healthcare System, University of California, San Diego, USA; [8]Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand

Objectives. Despite prior attempts at standardising terminology of calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease (including the 2011 EULAR recommendations), many different terms are still used interchangeably to describe the disease, its elements, and its states. This confusing nomenclature has important implications for research and for patient care. The Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) has developed a CPPD Nomenclature Project which aims to achieve international consensus about the nomenclature of CPPD. In this first step of the project, the aim was to identify the definitions, the disease elements and the clinical states of CPPD and their corresponding labels in the scientific literature.

Materials and methods. A systematic literature search was performed in PubMed starting from 01/01/2000 to 31/01/2022. The search was restricted to studies on humans and in English language. Eight reviewers independently extracted terms related to disease definition, aetiology, pathogenesis, clinical presentation, imaging features and clinical states of CPPD. An a priori list of disease elements and clinical states was generated by the authors and further elements were added during data collection as appropriate. Labels for each identified disease element and clinical state were extracted and analysed to determine their frequency. An additional analysis was performed to evaluate the uptake of the 2011 EULAR recommendations on CPPD terminology after 2011.

Results. A total of 2392 articles were identified using the search criteria, 1028 articles were included. The complete list of evaluated elements is showed in Figure 1. There was great inconsistency in the terminology used for the disease, its elements and its states. The 3 most common labels used to identify the disease were "pseudogout", "calcium pyrophosphate deposition disease" and "chondrocalcinosis". The most common acronym used was "CPPD", mostly with the meaning of "calcium pyrophosphate deposition disease" or "calcium pyrophosphate deposition" (Figure 2). The 2 most commonly used labels describing "an episode of acute CPPD arthritis" were "pseudogout" (31%), and "acute calcium pyrophosphate crystal arthritis" (10%). For "more than one episode of acute CPPD arthritis", "recurrent pseudogout" (17%) or "recurrent arthritis" (10%) were the most used labels. "Chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis" (13%) and "pseudo-rheumatoid arthritis" (11%) were the most commonly used labels to describe "persistent inflammatory arthritis due to CPPD". The most used labels used to identify "osteoarthritis with evidence of CPPD" were "pseudo-osteoarthritis" (11%) and "calcium pyrophosphate crystal deposition with osteoarthritis" (9%).

Conclusions. These results demonstrate the variability and lack of precision in the labels used to describe CPPD disease. The next steps of the project will be to achieve agreement about CPPD disease nomenclature through a Delphi exercise and consensus meeting, and to develop an easily understandable common language definition to increase scientific understanding and awareness of this condition and to facilitate communication with patients.

Figure 1: List of definitions, disease elements and clinical states

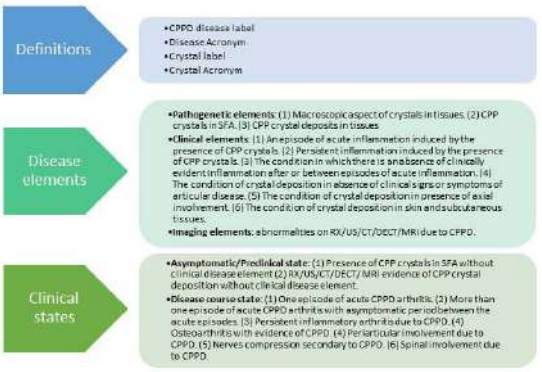


Figure 2: Example of labels extracted

Element	More frequent labels	Frequency
Disease label	**Pseudogout**	**43.4%**
	Calcium pyrophosphate deposition disease	22.3%
	Chondrocalcinosis	21.5%
	Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease	12.8%
	Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease	12.7%
	Other	57%
Acronym	**CPPD**	**63.9%**
	CC	8.4%
	CPDD	8.1%
	CPPDD	1.9%
	CPPD-CDD	1.6%
	Other	24%
Acronym meaning	**Calcium pyrophosphate deposition disease**	**24.1%**
	Calcium pyrophosphate deposition	16.1%
	Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease	7.1%
	Chondrocalcinosis	5.6%
	Calcium pyrophosphate crystal deposition	5%
	Other	47.3%

SINDROME DELLA SPALLA DI MILWAUKEE IN UNA DONNA ANZIANA CON EPISODI RICORRENTI DI ARTRITE ALLA SPALLA

PO:10:177

Di Sanzo L., Mastromanno L., Favretti M., Castellani C., Alessandri C., Scrivo R., Conti F.
Sapienza Università di Roma

La sindrome della spalla di Milwaukee (SSM) è un'artropatia destruente associata alla deposizione di cristalli di fosfato basico di calcio. La SSM interessa più spesso le donne anziane ed è caratterizzata da tumefazione e dolore articolare (più frequentemente a carico delle spalle) ed evidenza radiografica di severe alterazioni destruenti. La colorazione con il rosso di alizarina può aiutare a confermare la diagnosi all'esame del liquido sinoviale (LS). Descriviamo il caso di una donna anziana con SSM non riconosciuta in ambiente ortopedico.
Una donna di 93 anni veniva condotta al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per dolore e tumefazione della spalla destra. Riferiva di aver avuto nei mesi precedenti 7 episodi analoghi, tutti trattati da specialista ortopedico con artrocentesi evacuativa, senza che venisse mai eseguita analisi del LS. Le comorbilità della paziente includevano ipertensione arteriosa, iperuricemia, diverticolosi e osteoporosi. Negava abitudine tabagica, alcolica o traumi pregressi alla spalla destra.
All'esame obiettivo la spalla destra appariva tumefatta, calda e dolorabile, con limitazione funzionale alla mobilizzazione attiva e passiva. Venivano eseguiti diversi esami strumentali della spalla: radiografia (riduzione della rima articolare, geodi e calcificazioni peri-acromiali), ecografia (borsite subacromiale) e risonanza magnetica (cospicuo versamento articolare, rottura della cuffia dei rotatori ed assottigliamento della cartilagine). Veniva eseguita artrocentesi con aspirazione di 40 mL di LS sieroematico, in cui si contavano 12.000 leucociti, prevalentemente polimorfonucleati. Inoltre, veniva isolato S. epidermidis, considerato contaminante. Poiché non venivano identificati cristalli al microscopio a luce polarizzata, si procedeva con la colorazione con rosso di alizarina, che consentiva di dimostrare la presenza di cristalli di fosfato basico di calcio (Figura 1). Veniva posta diagnosi di SSM e si impostava terapia con glucocorticoidi a dosaggio medio per os e paracetamolo, con il solo miglioramento degli indici di flogosi. Per la scarsa risposta clinica al trattamento conservativo, un ortopedico proponeva intervento di artroprotesi inversa di spalla, a cui tuttavia la paziente rifiutava di sottoporsi.

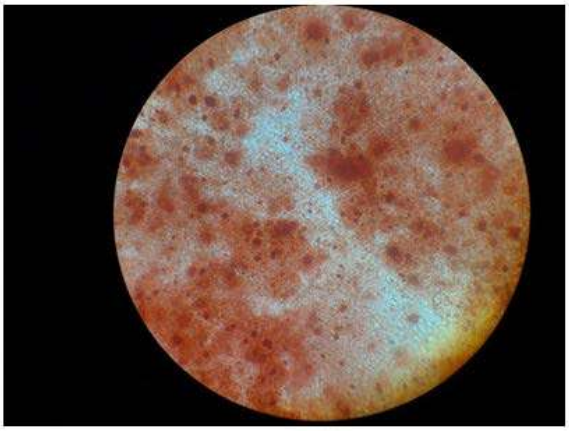


Figura 1. Cristalli di fosfato basico di calcio nel liquido sinoviale prelevato dalla spalla della paziente e colorato con il rosso di alizarina.

Il caso clinico di questa paziente sottolinea l'importanza di considerare l'artropatia da cristalli di fosfato basico di calcio come una potenziale causa di monoartrite in soggetti anziani. La diagnosi differenziale dovrebbe contemplare altre artriti da microcristalli o forme settiche. L'analisi del LS risulta spesso dirimente per sciogliere il dubbio diagnostico.

REAL LIFE EXPERIENCE SULL'UTILIZZO DI ANAKINRA IN PAZIENTI CON ARTROPATIA GOTTOSA

PO:10:178

Cabas N., Longhino S., Agarinis R., Giovannini I., Quartuccio L., Zabotti A.
Clinica di Reumatologia, azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale c/o università di Udine

Background. L'artrite gottosa è la forma più frequente di artropatia infiammatoria negli adulti.
Lo steroide, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina sono la prima linea di terapia in questi pazienti. In alcuni casi però queste terapie possono essere inefficaci o controindicate. È ben noto il ruolo dell'Interleuchina-1 (IL-1) nella patogenesi della gotta, tanto che Canakinumab è già approvato in Europa e in USA, ma l'elevato costo ne limita l'utilizzo.
Materiali e metodi. descrizione di una casistica monocentrica sull'utilizzo di Anakinra in 3 pazienti affetti da Artropatia Gottosa (Tabella 1).
Caso Clinico 1. Paziente di 66 anni, epato-trapiantato nel 2021 per cirrosi dismetabolica, in terapia con profilassi antirigetto con Tacrolimus 4 mg/die, Micofenolato Mofetile 1,5 mg/die, prednisone 5 mg/die. Si associava Insufficienza renale cronica (IRC) di grado moderato (GFR 30-40 ml/min). Da gennaio 2022 comparsa di poliartrite con elevazione di PCR (75 mg/l) associata ad alti livelli di acido urico (12 mg/dl). Avviava terapia ipouricemiazzante e si tentavano vari cicli con steroide anche ad alte dosi con solo parziale beneficio e recidiva al suo decalage. Avviava quindi Anakinra 100mg/die con netto beneficio già dopo 7 giorni. A +3 mesi il paziente era in completa remissione, in assenza di steroide.
Caso Clinico 2. Paziente di 75 anni, accesso in PS per poliartrite acuta associata a febbre, elevazione degli indici di flogosi (PCR 153 mg/l) e livelli di acido urico di 7.7 mg/dl. Eseguiva ecografia osteoarticolare che evidenziava diffusi depositi di urato monosodico. Veniva inizialmente trattato con FANS, poi sospesi per comparsa IRA su IRC e sostituiti con prednisone 20 mg con solo modesto beneficio. Vista però l'alta attività di malattia si decideva per avvio di Anakinra 100 mg/die ottenendo la remissione. Al mese +3 si tentava sospensione della terapia, assistendo però ad una recrudescenza della poliartrite ma nuovamente responsiva alla reintroduzione del farmaco.
Caso Clinico 3. Paziente di 46 anni, affetto da polidattilite. A marzo 2022 accedeva in visita anticipata per poliartrite associata a, PCR 15 mg/l e iperuricemia 12 mg/dl. Alla valutazione ecografica si osservavano diffusi depositi di UMS (Figura 1), si concludeva per artropatia cronica microcristallina cronica. Avviava quindi terapia steroidea e colchicina senza sostanziale beneficio per cui si decideva di avviare Anakinra 100 mg/die. Anche in questo caso osservavamo una remissione clinica del paziente già al mese +3 permettendo la sospensione dello steroide.
Conclusioni. Nella nostra real life experience, l'utilizzo di Anakinra in pazienti con artropatia gottosa di difficile gestione, si è dimostrato efficace e sicuro permettendo di raggiungere la remissione clinica al mese +3.

	Caso Clinico 1	Caso Clinico 2	Caso Clinico 3
Age, years	66	75	46
Sex, male	M	M	M
Comorbidity	- OLT - CKD	- CKD	- Ht - DM
Previous treatment	- GC	- NSAIDs - GC	- COL - MTX - ADA - ETA
Controindication to other therapy	- NSAIDs - COL - MTX	- COL - MTX	\
Concomitant medication	-TAC - MMF	\	- GC - MTX
GC at T0, mg	- 12.5	- 20	- 7,5
GC at T3, mg	\	\	- 2,5
CRP at T0, mg/l	75	153	14
CRP at T3, mg/l	2	0.96 mg/l	1.2 mg/l
Uric Acid at T0	12	7.7	12
Serum Urate at T3, mg/dl	5.3	3.4	6.4
ULT started	Febuxostat	Febuxostat	Febuxostat
TJC T0, n°	6	9	4
SJC T0, n°	5	8	5
Presence of Tophi	Yes	Yes	Yes
Adverse events	\	\	\
Remission at T3	Yes	Yes	Yes

Table 1. OLT: Orthotopic Liver Transplantation. CKD: chronic kidney disease. Ht: Hypertension. DM: diabetes mellitus. GC: glucocorticoid, prednisolone or equivalent. NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. COL: colchicine. MTX: methotrexate. ADA: adalimumab. ETA: etanercept. TAC: tacrolimus. MMF. mofetil micophenolate. PD: prednisolone. CRP: C-reactive protein. TJC: tender joints count. SJC: swollen joints count. T0: before to start Anakinra. T3: after 3 months of Anakinra therapy.



Figure 1. Polydactylitis pattern [A-B] and ultrasound (US) assessment of II right metacarpophalangeal joint with diffuse hyperechoic urate deposits (*), intense PD signal and double contour sign (arrow) [C-D]. Clinical and US reassessment after 4 months of Anakinra therapy with reduced digital swelling and no PD signal in II right metacarpophalangeal joint [E-F].

AZIONE DI UN CAMPO ELETTROMAGNETICO PULSATO (CEMP) NEL CONTRASTARE LO STRESS OSSIDATIVO NELLA OSTEOARTROSI

PO:10:179

Battisti E. [1], Albanese A. [1], Filippi F. [2]
[1]DSFTA - Università di Siena; [2]Fisiomed-Sanimed, Vicenza

Scopo del lavoro. L'osteoartrosi (OA) è una patologia cronica che colpisce la cartilagine articolare, caratterizzata da dolore cronico, rigidità e perdita della funzionalità articolare. La patogenesi è complessa, anche se recenti studi hanno dimostrato che elevati livelli di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) possono partecipare all'inizio e alla progressione dell'OA. Valutare i livelli di Stress Ossidativo e contrastarlo può consentire di ostacolare la catena patogenetica e limitare la progressione del danno. Inoltre, sfruttando le proprietà dei CEMP nel trattamento dell'OA si ottiene un effetto antalgico e antinfiammatorio. Questo lavoro ha lo scopo di valutare i livelli di perossidazione lipidica, glutatione e acido ascorbico in pazienti con OA della colonna, prima e dopo l'applicazione di un campo magnetico pulsato (CEMP) con dispositivi AMEL MEDICAL.
Materiali e metodi. Il campo elettromagnetico usato è un campo variabile i cui parametri (frequenza, intensità, forma d'onda) vengono modificati nel tempo, quindi tutti i codici possibili possono verificarsi durante una applicazione. Sono stati arruolati 20 pazienti affetti da OA della colonna e 20 soggetti sani come controlli e sono stati determinati i livelli plasmatici di acido ascorbico (AA), glutatione (GSH) e malondialdeide (MDA) (come indice di perossidazione lipidica) nei pazienti affetti da OA e nei controlli, prima dell'inizio del trattamento e alla fine del ciclo. Nei pazienti con OA rispetto al gruppo di controllo abbiamo riscontrato un aumento significativo del livello di MDA e una significativa diminuzione dei livelli di AA e GSH che supportano il ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi dell'OA. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un ciclo di 20 sedute giornaliere di 30 minuti ciascuna.
Risultati. Nel gruppo con OA dopo il trattamento con CEMP, rispetto ai controlli, l'analisi ha rivelato una significativa diminuzione nel plasma dei livelli di MDA e AA (rispettivamente $p < 0,05$ e $p < 0,01$); al contrario non vi è nessuna differenza significativa nei livelli di GSH, probabilmente dovuta all'effetto di risparmio di AA su GSH. La riduzione dei livelli di MDA potrebbe essere dovuta alla ridotta generazione di specie reattive dell'ossigeno e/o all'aumentata attività disintossicante mediata dal GSH. Inoltre è stato osservato un benefico effetto sintomatico in tutti i pazienti.
Conclusioni. La comprensione del preciso ruolo dello Stress Ossidativo nella fisiopatologia nell'osteoartrosi è un argomento di studio molto attuale sia dal punto di vista scientifico che clinico. Può avere ricadute immediate sull'atteggiamento terapeutico se vi è evidenza di un ruolo causale e patogenetico: in questo caso le reazioni ossidative devono essere opportunamente contrastate.
È ben conosciuto che l'esposizione a CEMP abbia una attività antiossidante e che i CEMP siano stati introdotti nel trattamento dell'artrosi e il nostro studio preliminare sembra confortare tali indicazioni. Indagini con casistica più ampia stimolano ad approfondire lo studio e sono necessari per confermare tali risultati.

L'EFFICACIA SUL DOLORE DELLE INFILTRAZIONI ECOGUIDATE DI ACIDO IALURONICO NELLA GESTIONE DELL'ARTROSI DELL'ANCA: UNO STUDIO SU 55 PAZIENTI

PO:10:180

Lurati A.M., Laria A., Marrazza M., Re K.A., Mazzocchi D., Faggioli P.
U.O.C. Reumatologia Ospedale Fornaroli, Magenta

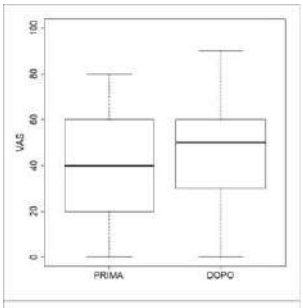
Introduzione. L'artrosi dell'anca è una condizione degenerativa cronica che colpisce le articolazioni dell'anca, causando dolore, rigidità e limitazioni funzionali. Tra le diverse opzioni di trattamento disponibili, le infiltrazioni ecoguidate di acido ialuronico sono diventate sempre più popolari. Questo articolo si propone di esaminare l'efficacia di tale terapia nella gestione del dolore in una coorte di 55 pazienti affetti da artrosi dell'anca, valutati mediante la scala VAS.
Metodologia. La coorte di pazienti inclusa nello studio era composta da 55 individui (35 donne, 20 uomini) di età compresa tra i 55 ei 75 anni, con diagnosi di artrosi primaria dell'anca confermata tramite Rx dedicata come di grado 3 secondo la scala di Kellgren. Ttutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una infiltrazione ecoguidata di acido ialuronico, secondo uno schema di trattamento standardizzato e secondo la tecnica di esecuzione Migliore-Tormenta. Le valutazioni del dolore sono state effettuate utilizzando la scala VAS (Visual Analog Scale) prima del trattamento, a intervalli di 6 settimane e al termine dello studio a 6 mesi.
Risultati. Dopo il trattamento con acido ialuronico, si è osservata una significativa riduzione del dolore nei pazienti della coorte. All'inizio dello studio, il punteggio medio del dolore sulla scala VAS era di 7,9 su 10. L'iniziale miglioramento a 6 settimane dei valori VAS è stato confermato all'endpoint di 6 mesi, il punteggio medio del dolore è diminuito a 3,2 su 10, rappresentando una riduzione del dolore del 59%. Inoltre, l'87% dei pazienti ha riportato una diminuzione del dolore superiore al 50% ($p < 0.01$).
Discussione. I risultati di questo studio indicano che le infiltrazioni ecoguidate di acido ialuronico sono efficaci nel ridurre il dolore associato all'artrosi dell'anca anche relativamente avanzata di grado 3. La scala VAS utilizzata per valutare il dolore fornisce una misurazione oggettiva della gravità del sintomo e dei cambiamenti nel tempo. La riduzione del punteggio medio del dolore del 59% indica un beneficio significativo nel sollievo del dolore per i pazienti trattati con l'acido ialuronico.
Conclusioni. Sulla base dei risultati ottenuti in questa coorte di pazienti valutati mediante la scala VAS per il dolore, le infiltrazioni ecoguidate di acido ialuronico rappresentano una valida opzione terapeutica per la gestione del dolore nell'artrosi dell'anca. Questo trattamento è in grado di fornire una significativa riduzione del dolore, migliorando così la qualità di vita dei pazienti affetti da questa condizione. Ulteriori studi con un numero più ampio di partecipanti e un follow-up a lungo termine sono necessari per confermare questi risultati preliminari e approfondire la durata dell'effetto di questo approccio terapeutico.

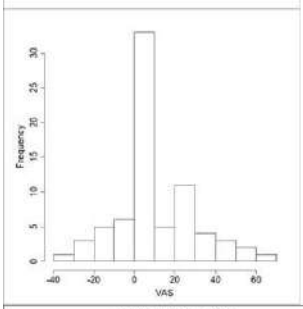
L'IMPATTO DEL LOCKDOWN DEL 2020 SUL DOLORE ARTROSICO: STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE SU UNA COORTE ITALIANA MONOCENTRICA

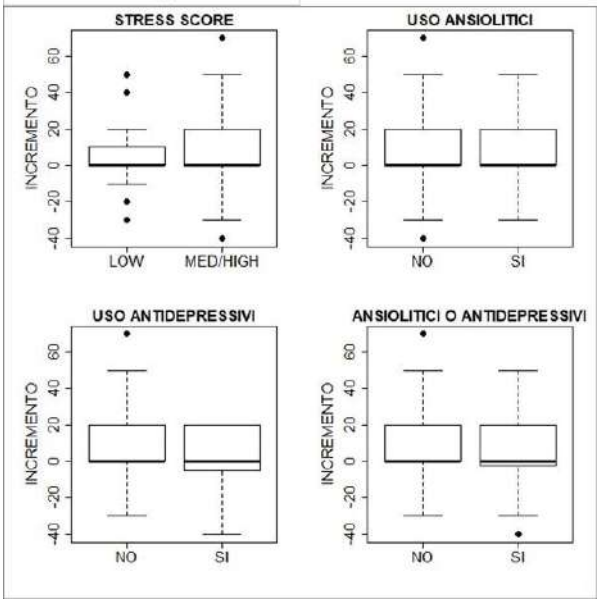
PO:10:181

Sette M. [1,2], Orsini F. [1,2], De Lucia O. [2], Cincinelli G. [1,2], Armentaro G. [2], Marano G. [3], Boracchi P. [3], Ingegnoli F. [1,2], Murgo A. [2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, U.O.C. Clinica Reumatologica, Milano; [3]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano

Scopo del lavoro. Il lockdown (LD) del 2020 dovuto all'emergenza sanitaria causata dalla pandemia da COVID-19 ha causato radicali cambiamenti nello stile di vita della popolazione con numerose conseguenze di salute sia mentale sia fisica. Scopo di questo studio era di valutare un eventuale impatto del LD sul dolore artrosico e la possibile influenza, in termini di variazione tra prima e dopo il LD, dei fattori che determinano la sua percezione.
Materiali e metodi. In questo studio retrospettivo osservazionale abbiamo incluso pazienti consecutivi maggiorenni affetti da artrosi primaria/secondaria lombare e di anca, spalla, mano, caviglia, gonartrosi e rizoartrosi. Da giugno a settembre 2020 abbiamo raccolto, con questionario auto-somministrato o telefonicamente, dati demografici, biometrici e riguardanti il loro dolore (tramite Visual Analogue Scale (VAS)), le ore di attività fisica settimanale (AFS), il peso corporeo (PC), l'utilizzo di farmaci (tra cui ansiolitici e antidepressivi) e il grado di stress percepito (usando la scala validata Perceived Stress Scale (PSS)) prima e durante il LD. I pazienti sono stati divisi in due gruppi sulla base dei punteggi di VAS pre-LD con cut-off arbitrari: VAS <40 mm (gruppo L) e VAS >40 mm (gruppo H). Dopo un'analisi descrittiva, in cui è emerso che la maggior parte dei pazienti assumeva ansiolitici e antidepressivi (19, 26%) e ha riportato un grado di stress moderato (36, 49%) durante il LD, per ciascun gruppo è stata valutata la differenza tra il periodo pre-LD e durante il LD di VAS dolore, PC, AFS tramite robusti modelli statistici di regressione.
Risultati. L'analisi condotta su 74 pazienti (F 55, 74%) ha evidenziato una relazione non trascurabile tra i punteggi VAS pre-LD e la variazione registrata dopo il LD con un grado variabilità non attribuibile solo ai punteggi pre-LD. Nessuna differenza significativa è emersa tra il PC pre-LD e quello durante il LD (p=0.1880), senza alcuna relazione tra la propensione ad aumentare o diminuire di peso e il PC basale (p=0.5270). Evidente è stata la riduzione di ore di AFS durante il LD ed è stata riscontrata una relazione tra i livelli di AFS pre- LD e la variazione osservata nel periodo in esame (p <0.0001), con una relazione significativa tra i livelli al baseline e la tendenza a ridurre o preservare l'AFS durante il LD (Wald test: p=0.0013).
Conclusioni. Questo studio ha evidenziato un impatto negativo del LD sulla percezione del dolore artrosico tramite una riduzione dell'AFS e un aumento del PC e dei livelli di stress, specie nei pazienti che avevano una VAS dolore basso-moderata pre-LD, che assumevano ansiolitici e antidepressivi e avevano un punteggio PSS moderato-alto. I risultati possono essere utili per ripensare a come gestire il dolore nei pazienti affetti da artrosi all'indomani della pandemia da COVID-19.







PREVALENZA DI COMORBIDITÀ NELLE ARTRITI DA MICROCRISTALLI PO:10:182

Oliviero F., Ramonda R., Bindoli S., Marin F., Baggio C., Doria A., Sfriso P.
U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Scopo dello studio. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare le comorbidità associate alle artropatie da microcristalli.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati demografici, le caratteristiche del liquido sinoviale (LS) e le comorbidità di una coorte di pazienti che, nell'arco di 6 anni, ha effettuato l'analisi del LS presso il laboratorio della nostra U.O. di Reumatologia e che aveva evidenziato la presenza di cristalli associata ad elevati livelli di infiammazione locale e imputabile ad artriti da microcristalli. È stata svolta un'analisi descrittiva dei dati e alcune indagini statistiche (Mann-Whitney e il test non parametrico di Spearman) per mettere a confronto i gruppi e studiare le correlazioni tra alcune variabili.
Risultati. Sono stati considerati due gruppi di pazienti con cristalli: gotta e pseudogotta. Il primo gruppo (87 pazienti) presentava un'età media di 65,48 (±13,87) anni con un numero di GB medio di 14482,76 (±15113,24) N/mm^3; le comorbidità prevalenti sono state l'iperuricemia (100%, conditio sine qua non dell'artropatia gottosa), ipertensione (67%), cardiopatia (37%) e dislipidemia (30%). Il gruppo della pseudogotta (202 pazienti) presentava un'età media di 75,25 (±11,62) anni con un numero di GB medio di 18059,41 (±15594,81) N/mm^3; le comorbidità prevalenti sono state l'ipertensione (73%), malattie gastrointestinali (58%), cardiopatia (45%), malattie del sistema nervoso centrale (37%) e dislipidemia (36%). Dall'analisi statistica è risultata un'associazione tra la pseudogotta e l'osteoporosi, le neoplasie e le malattie gastrointestinali, ma non è stato possibile escludere un loro legame con l'età dei pazienti. In nessun gruppo il N. di comorbidità totali correlava con il grado di infiammazione e solamente nel gruppo della pseudogotta il N. di comorbidità totali correlava con l'età.
Conclusioni. I risultati dell'analisi descrittiva mettono in evidenza importanti comorbidità soprattutto nel gruppo di pazienti con pseudogotta. Un'indagine più approfondita permetterà di escludere l'influenza di fattori confondenti.

IL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON ARTROSI MODULA LA RISPOSTA INFIAMMATORIA DI MONOCITI UMANI IN VITRO

PO:10:183

Baggio C., Damasco A.C., Favero M., Sfriso P., Doria A., Ramonda R., Oliviero F.
Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina, Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Il processo infiammatorio gioca un ruolo sempre più importante nella progressione dell'artrosi (OA) e nella sua cronicizzazione. È stato dimostrato che i cristalli di calcio aggravano gli indici clinici dell'OA e possono essere riscontrati anche in fasi precoci di malattia. Lo scopo di questo studio è stato investigare il potenziale infiammatorio del LS ottenuto da pazienti con OA in colture primarie di monociti umani.

Materiali e metodi. Il LS è stato raccolto da pazienti con OA diagnosticata secondo i criteri Kellgren-Lawrence e giunti all'ambulatorio di artrocentesi per la presenza di versamento articolare. Il LS è stato analizzato secondo metodica di routine con determinazione della conta totale e differenziale leucocitaria e ricerca di microcristalli. Le colture primarie di monociti sono state realizzate a partire da sangue periferico di soggetti volontari sani. Le cellule sono state quindi trattate con diverse percentuali di LS (5-10-15-20%) nei quali sono stati precedentemente dosate alcune citochine (IL-1, IL-8, CCL2), metalloproteasi (MMP-3) e fattori di crescita (VEGF). La risposta infiammatoria nei monociti è stata valutata attraverso la determinazione delle citochine a livello intra- ed extra-cellulare. Le cellule sono state conservate per studiarne l'espressione genica mentre i terreni condizionati verranno utilizzati per test di proliferazione cellulare.

Risultati. Sono stati raccolti 10 campioni di LS a carattere non infiammatorio di cui 5 con cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) (GB: 180±74,8 cell/mm^3, PMN: 2,8±1,6%) e 5 senza cristalli (GB: 100±0 cell/mm^3, PMN: 0±0%). Nonostante i livelli di citochine infiammatorie si siano rilevati molto bassi nel LS, preparazioni di terreno di coltura contenenti il 20% di LS hanno stimolato le cellule a produrre significative quantità di IL-1b e IL-8. I terreni condizionati hanno altresì indotto la migrazione cellulare di cellule mononucleate estratte dagli stessi prelievi di sangue.

Non sono state osservate differenze tra il potenziale infiammatorio dei LS con cristalli rispetto a quelli senza, almeno nei parametri finora considerati.

Conclusioni. Nonostante il carattere preliminare, questo lavoro dimostra come il LS di OA induce, indipendentemente dalla presenza di cristalli di calcio, una risposta infiammatoria importante in cellule mieloidi che potrebbe contribuire alla cronicizzazione del processo artrosico.

CHRONIC POLYARTICULAR TOPHACEOUS GOUT: A RARE CASE OF ARTHRITIS MUTILANS

PO:10:184

Cilona M.B. [1], Calvisi S.L. [2], Boffini N. [2], Baldissera E. [2], Cariddi A. [2], Farina N. [2], Tomelleri A. [1,2], Dagna L. [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare UNIRAR, Milano

Background. Arthritis mutilans, commonly associated with severe form of psoriatic arthritis and severe rheumatoid arthritis, is characterized by digital shortening with severe osteolysis of peripheral joints. Despite the growing knowledge of the destructive effect of urate deposition on bones, the association with chronic gout mutilans deformities is rarely reported.
Case summary. We present a case of a 74-years-old woman with history of longstanding and suboptimal treated polyarticular gouty arthritis, and hypersensitivity to allopurinol and febuxostat, exclusively treated with NSAIDs during the attacks. She was referred from the emergency ward to our Rheumatology clinic for assessment of acute onset of bilateral painful swelling of wrists, ankles and proximal interphalangeal joint of right index finger, fever and constitutional symptoms, few days after allopurinol and febuxostat therapy withdrawal for a diffuse skin allergic reaction. On articular examination there were digital deformities of both hands, swelling of both wrist joints and the right index finger was swollen with typical multiple tophaceous deposits. At Laboratory investigations reported: increased serum urate was increased (9.9 mg/dl), elevation of inflammatory markers, rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies were negative at serological assessment. Hand and wrist joints X-ray showed osteolysis of the intermediate and the distal phalanx of the right index and ring fingers and of the IV with subluxation of the proximal interphalangeal joint. She was initially treated with antibiotics and tapered intravenous methylprednisolone for suspected septic arthritis, and subsequently daily colchicine 0.5 mg with slow improvement of the acute arthritis. Aspirate from the tophi of the right index finger revealed numerous negatively birefringent needle-shaped crystals under polarized light, confirming gout diagnosis. She was discharged with daily low-dose prednisone 5 mg and continued colchicine 0.5 mg. At 1-month rheumatologic follow-up, inflammatory markers were within normal limits and serum uric acid was 7.7 mg/dl. She reported resolution of pain. On articular examination, there were only deforming damages without swelling and pain. The patient was referred to the Allergist due to past hypersensitivity reactions to urate lowering agents.
Conclusion. Arthritis mutilans with severe bone destruction and osteolytic lesions can occur as a rare complication of untreated chronic monosodium urate deposition. Acute arthritis with disruptive deformities, in a history of chronic gout arthritis should rise the suspicion of this complication. In case of contraindications to the use of urate lowering agents or refractory inflammatory arthritis to colchicine, anti-IL-1 therapy may be considered alone or in combination therapy to slow down disease progression and bone destruction.

VALUTAZIONE STRUMENTALE E CLINICA DEL DOLORE NEUROPATICO NELL'ARTROSI EROSIVA DELLA MANO

PO:10:185

Favero M. [1], Cacciavillani M. [2], Briani C. [3], Lorenzin M. [1], Cozzi G. [1], Scagnellato L. [1], Ometto F. [4], Vio S. [5], Oliviero F. [1], Doria A. [1], Ramonda R. [1]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova;
[2]CEMES, EMG Laboratory, Synlab Data Medica, Padova; [3]Dipartimento di Neuroscienze, U.O.C. di Neurologia, Padova;
[4]Azienda ULSS 6 Euganea, Padova; [5]U.O.C. di Radiologia, Ospedale Universitario di Padova

Scopo del lavoro. L'artrosi erosiva della mano (OAE) è una forma aggressiva di OA e una condizione gravemente disabilitante. I pazienti affetti da OAE lamentano frequentemente sintomi suggestivi di dolore neuropatico (DN) come formicolii, bruciore e sensazione di spilli. La presenza di DN correla con la severità della sintomatologia dolorosa, la funzionalità articolare, il benessere psicologico e l'assunzione di antidolorifici nei soggetti affetti da OA di ginocchio.
Lo scopo del presente studio è di valutare dal punto di vista clinico e strumentale la presenza di DN nei pazienti affetti da OAE e l'associazione con gli outcomes clinici.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti affetti da OAE sottoposti ad elettromiografia (EMG) agli arti superiori (AASS) e ecografia del nervo, in quanto presentavano sintomi correlabili alla presenza di DN. I seguenti dati clinici e laboratoristici sono stati raccolti: età, sesso, BMI, durata di malattia, VAS dolore, articolazioni dolenti e tumefatte, indici di flogosi. I pazienti hanno compilato questionari per valutare l'attività di malattia: AUSCAN e DREISER; e la presenza di DN: 6itemNPST, DN4, PAIN DETECT, NPSI. I dati sono stati espressi come mediana e differenza interquartile, mentre le correlazioni sono state valutate mediante test di Sperman (Graph Pad Prism 6.0). Valori $p<0,05$ sono stati considerati significativi.
Risultati. Dei 27 pazienti studiati, 6 non presentavano DN secondo il questionario 6-NPST, utilizzato come test di screening. Mentre dei 24 pazienti con DN (88,9%) inclusi nello studio (65 [69-62] anni; BMI 23,3 [27,7-21,5] Kg/m²; durata malattia 18 [24,5-13] anni), 3 hanno rifiutato di sottoporsi all'EMG AASS. L'EMG AASS è risultata nella norma in tutti paziente, ad eccezione di 3 che presentavano una sindrome del tunnel carpale. I pazienti presentavano VAS dolore elevata: 6 (7-5), nonostante presentassero poche articolazioni tumefatte 0 (1-0), mentre le articolazioni dolenti era 4 (6-2). Gli indici di infiammazione erano nella norma: VES 8,5 (12-5,8) mm/h e una PCR 1,5 (2-0,8) mg/L. I pazienti presentavano punteggi compatibili con DN probabile a tutti i questionari specifici utilizzati (6-NPST 2 [3-1], DN4 3 [4-2], PAIN DETECT 19 [23,5-17,5], NPSI 50 [54,5-40,5]). Il questionario 6NPST correlava con età (r 0,42, $p=0,04$), AUSCAN (r 0,55, $p<0,01$), DREISER (r 0,51, $p=0,02$). Il questionario DN4 correlava con PAIN DETECT (r 0,58, $p<0,01$). Il questionario PAIN DETECT correlava con DN4 (r 0,59, $p<0,01$), AUSCAN (r 0,61, $p<0,01$) e DREISER (r 0,5, $p=0,02$). Il questionario NPSI correlava con PAIN DETECT (r 0,66, $p=0,03$), AUSCAN (r 0,61, $p<0,01$) e DREISER (r 0,56, $p=0,01$).
Conclusioni. I pazienti con EOA presentano frequentemente DN confermato dai questionari specifici. La presenza di DN correlato con l'attività di malattia. L'EMG AASS nei pazienti con EOA che presentano DN è solitamente nei limiti.

IL QUADRO DELL' OSTEOARTROSI IN ITALIA: DATI AGGIORNATI DAL REGISTRO ESORT

PO:10:186

Al Khayyat S.G. [1], Frediani B. [1], Matucci Cerinic M. [2,3,4], Parisi S. [5], Murgo A. [6], De Lucia O. [6], Capocotta D. [7], Moretti A. [8], Ramonda R. [9], Fioravanti A. [1], Migliore A. [10]

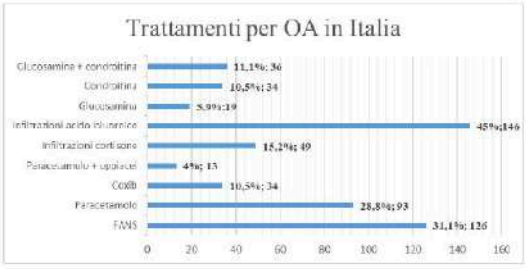
[1]Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia A.O.U.S., Siena; [2]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence, Scleroderma Unit, A.O., Firenze; [3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano; [4]Faculty of Medicine and Surgery of the Vita-Salute San Raffaele University, Milano; [5]Clinical Immunology and Allergy Unit, A.O. Ordine Mauriziano, Torino; [6]Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; [7]Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli; [8]Università degli Studi della Campania-Luigi Vanvitelli, Napoli; [9]Università degli Studi di Padova; [10]Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Scopo del lavoro. L'osteoartrosi (OA) è una condizione patologica dovuta alla degenerazione del lining cartilagineo articolare ed è tra le principali cause di dolore muscoloscheletrico. L' impairment cartilagineo si traduce in una sintomatologia dolorosa prevalentemente meccanica che porta ad un significativo scadimento della qualità di vita dei pazienti. In Italia milioni di individui sono affetti da tale condizione patologica con importanti ripercussioni socio-economiche per il Paese. Il registro ESORT è nato in seno alla Società Italiana di Reumatologia con l'obiettivo di puntualizzare la prevalenza del problema osteoartrosico nel nostro Paese, caratterizzare dal punto di vista clinico, laboratoristico e radiografico i vari fenotipi di osteoartrosi così da definire con puntualità l'entità del problema. Scopo di questo lavoro sarà quello di descrivere la prevalenza dell'osteoartrosi, dei suoi fenotipi sul territorio nazionale e di valutare quali trattamenti siano messi in atto per ridurre l'impatto socio-economico di tale patologia.

Materiali e metodi. Per questo studio sono stati utilizzati i dati presenti sul registro ESORT cui hanno aderito 8 centri reumatologici del territorio nazionale. Sono stati analizzati i dati inerenti il momento di arruolamento del paziente al basale e sono stati descritti: le caratteristiche demografiche, il body mass index (BMI), la prevalenza di interessamento articolare, la VAS, il tipo di trattamento in atto o iniziato al momento dell'arruolamento. Per l'analisi dei dati è stata utilizzata la statistica di tipo descrittivo.

Risultati. Sono stati arruolati 322 pazienti, 214 femmine e 104 maschi (2 di genere non specificato), età media 73,31±14,7 anni, BMI 26,2 (kg/m^2), 201 (62%) affetti da OA di ginocchio, 132 (40%) da OA dell'anca, 109 (38,2%) da OA del rachide, 113 (35 %) affetti da OA della mano, 53 (16,4%) da OA in altra sede. La VAS (0-100) al momento della prima visita era pari a 49,3±22,2, 126 (39,1%) pazienti erano trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), 34 (10,5%) con COX-2 inibitori (Coxib), 93 (28,8 %) con paracetamolo, 13 (4%) con paracetamolo e oppiacei. Inoltre, 146 (45%) pazienti venivano trattati con terapia infiltrativa con acido ialuronico (37 iniziavano, 11%) 49 (15,2%) erano sottoposti a terapia infiltrativa con cortisone (19 iniziavano, 5,9%), 19 (5,9%) assumevano glucosamina, 34 (10,5%) condroitina e 36 (11,1%) terapia combinata.





Conclusioni. L'OA di ginocchio, dell'anca, del rachide e della mano rappresentano le forme più diffuse di patologia nel nostro paese e impone il ricorso a FANS, Coxib e paracetamolo in più della metà dei pazienti. Il ricorso agli Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis è basso al momento dell'arruolamento se confrontato con le terapie infiltrative ed al ricorso a farmaci anti infiammatori/antidolorifici.

PO:11:187 - PO:11:206 SESSIONI POSTER

CASI DIFFICILI (I)

COINVOLGIMENTO ARTICOLARE DA AMILOIDOSI: IL RUOLO DIAGNOSTICO DELLA BIOPSIA SINOVIALE NEI CASI DIFFICULT TO TREAT

PO:11:187

Marrone S., Patrone M., Iandoli C., Parlati C., Marino V., Mauro D., Liakouli V., Pantano I., Pagliuca F., Ciccia F.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. L'amiloidosi è una condizione patologica eterogenea caratterizzata da deposizione di aggregati proteici fibrillari insolubili in diversi tessuti. L'80% delle amiloidosi sono primitive, il 10-20% sono associate a mieloma multiplo. Nel 2-5% dei casi vi è coinvolgimento articolare (prevalentemente nel sesso maschile) con deposito di amiloide a livello dei tessuti molli periarticolari e limitazione funzionale. Le articolazioni maggiormente coinvolte sono spalle, polsi, ginocchia e piccole articolazioni delle mani (1). Descriviamo un caso di artrite da amiloidosi in un paziente con artrite reumatoide difficult to treat.
Caso clinico. A Febbraio 2023 si ricoverava presso la nostra UOC di Reumatologia paziente maschio di 44 anni con storia di ex tossicodipendenza e pregressa infezione da HBV e HCV. Nel 2020 aveva ricevuto diagnosi di Artrite reumatoide sieronegativa sulla base di poliartrite di ginocchia, caviglie e polsi, trattata inizialmente con Metotressato, Idrossiclorochina e steroidi con parziale beneficio e successivamente con Etanercept e Filgotinib sospesi per inefficacia primaria. Al momento del ricovero presentava una malattia attiva con 11 articolazioni dolenti e 1 tumefatta. Agli esami ematochimici si evidenziava: VES 56 mm/h, PCR 3.87 mg/dL, FR negativo, ACPA negativi, al QPE ipergammaglobulinemia (3 g) con picco monoclonale, immunofissazione sierica e urinaria negativa ed assenza di catene k e l. Praticava consulenza ematologica che concludeva per la presenza di gammopatia di incerto significato. L'ecografia articolare confermava la presenza di sinovite doppler positiva dei polsi ed entesopatia calcifica del tendine rotuleo bilateralmente. Per la riferita lombalgia infiammatoria, si eseguiva Rx del rachide in toto che mostrava la presenza di sindesmofiti a ponte del tratto dorsale e lombare, oltre all'esecuzione di RX mani, polsi e ginocchia con evidenza di carpite a carico del polso destro e anchilosi bilaterale alle ginocchia. Il paziente veniva quindi dimesso con diagnosi di Spondiloartrite assiale e periferica e iniziava terapia con anti IL17 (Secukinumab) con beneficio. Si effettuava biopsia sinoviale del ginocchio destro, il cui referto mostrava "microscopici focolai di flogosi granulomatosa, con cellule giganti multinucleate attorno a materiale amorfo fibrillare". La colorazione istochimica Acid fast Bacilli per micobatteri è risultata negativa. La colorazione Rosso Congo ha evidenziato una positività con birifrangenza verde in luce polarizzata di incerto significato (reperto suggestivo di amiloidosi)" (Fig. 1).
Conclusioni. L'amiloidosi può manifestarsi con un'artrite infiammatoria che può mimare l'artrite reumatoide per cui la rivalutazione diagnostica è fondamentale nei casi di pazienti difficult to treat (2). Nel nostro caso, la biopsia sinoviale, sebbene non rappresenti una metodica standardizzata nella pratica clinica, ha avuto un ruolo diagnostico in quanto ha permesso di identificare la sostanza amorfa responsabile del processo infiammatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. M'bappé P, Grateau G. Osteo-articular manifestations of amyloidosis.
2. de Ruiter EA, et al. Amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis.

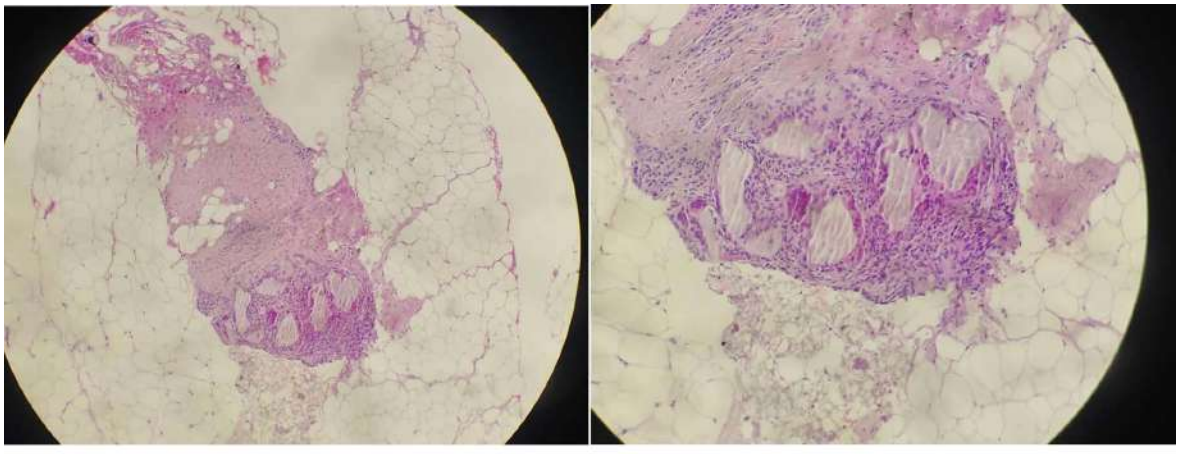


Fig. 1 Immagine istopatologica sinovia ginocchio destro

LEUCEMIA LINFOCITARIA GRANULARE A GRANDI CELLULE ASSOCIATA AD ARTRITE REUMATOIDE: CASO CLINICO

PO:11:188

Pettiti G., Giambalvo S., Goegan F., Romeo N.
S.S.D. Reumatologia, A.S.O. Santa Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. La leucemia linfocitaria granulare a grandi cellule (LGLL) è una rara malattia linfoproliferativa caratterizzata dall'espansione clonale delle cellule T-LGL o NK citotossiche. La neutropenia cronica isolata rappresenta il segno distintivo clinico della malattia, essendo presente fino all'80% dei casi. Questa patologia può essere associata a patologie autoimmuni quali LES ed Artrite Reumatoide (AR). Recenti acquisizioni nella comprensione della patogenesi della neutropenia in questi pazienti evidenziano come le mutazioni di STAT3 possano avere un ruolo rilevante. Presentiamo il caso di una paziente affetta da AR e LGLL trattata efficacemente con tofacitinib.
Materiali e metodi. Presentiamo il caso di una donna di 70 anni affetta da Artrite Reumatoide (AR) sieronegativa, ANA positività a medio titolo omogeneo e nucleolare. Esordio di malattia nel febbraio 1998 con coinvolgimento simmetrico di mani, polsi, coxofemorali e tibiotarsiche. Inefficacia delle terapie di fondo idrossiclorochina, ciclosporina e methotrexato (MTX). In luglio 2004 iniziato trattamento con Etanercept in associazione al MTX con netto beneficio poi sospeso nel gennaio 2010 in seguito a riscontro di meningioma temporo-parietale sx. Dal 2012 riacutizzazione della poliartrite: tentata sostituzione di MTX con leflunomide con parziale beneficio (periodiche riacutizzazioni infiammatorie articolari, dosaggio minimo efficace di steroide 7.5 mg di prednisone equivalente). Gennaio 2019 passaggio a Jak-inibitore (baricitinib), beneficio clinico non completo anche in relazione ad utilizzo discontinuo del farmaco per ricorrente neutropenia. Gennaio 2022 introdotto in terapia abatacept (carico ev 500 mg seguito da fl sc 125 mg/week): inefficacia clinica dopo 16 settimane di terapia e peggioramento della leucopenia (Neutrofili <500/ul). Eseguiva pertanto accertamenti in senso ematologico con diagnosi conclusiva di T-LGLL (large granular lymphocytic leukemia). Dopo valutazione collegiale e sulla base della letteratura, si concordava di intraprendere ad inizio settembre 2022 terapia con altro jak-inibitore (tofacitinib). Si assisteva a rapido miglioramento clinico della sintomatologia infiammatoria articolare, ad ematochimici non nuovi riscontri di neutropenia, ridotto steroide progressivamente fino a sospensione dopo circa 8 settimane di trattamento.
Risultati. Nel caso in oggetto la terapia con tofacitinib si è dimostrata efficace nel trattamento di un caso di AR associata a LGLL.
Conclusioni. La LGLL è spesso associata a malattie autoimmuni (15-40% dei casi), in particolare AR (11-36%) in presenza o meno di positività del fattore reumatoide. Farmaci immunosoppressori con dati di efficacia per LGLL sono il MTX, la ciclofosfamide, la ciclosporina, il rituximab e l'abatacept. L'inibizione di Jak/STAT3 può essere una valida opzione terapeutica nei pazienti con LGLL e AR. Nel caso descritto tofacitinib è risultato efficace nel trattamento di una paziente affetta da AR/LGLL con ottima risposta sia sul versante infiammatorio articolare sia sulle manifestazioni ematologiche (neutropenia).

RARO CASO DI CONDROCALCINOSI DIFFUSA AD AGGREGAZIONE FAMILIARE TRATTATA CON ANAKINRA

PO:11:190

Gerli V. [1,2], Hysa E. [1], Sulli A. [1], Pizzorni C. [1], Alessandri E. [1], Paolino S. [1], Cutolo M. [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]ASST G. PINI-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Introduzione. La malattia da deposizione di calcio pirofosfato rappresenta la quarta causa più comune di artrite dell'adulto. Tuttavia, la diagnosi è talora misconosciuta e la sua eziologia resta oscura, benché alcuni recenti studi su rare forme familiari abbiano fornito nuove informazioni patogenetiche (gene ANKH e della catena alpha-1 del collagene COL2A1). Il trattamento dell'artrite acuta prevede l'impiego di farmaci come colchicina, steroidi o antinfiammatori (FANS), ma considerata l'evidenza di un ruolo patogenetico dell'IL-1, si è ipotizzato che l'anakinra possa rappresentare una scelta terapeutica alternativa in casi specifici.
Case report. Donna di 46 anni con poliartralgie diffuse poco responsive ai FANS. Per l'insorgenza di gonartrite, eseguiva artrocentesi con riscontro di cristalli di pirofosfato di calcio ed evidenza radiografica di calcificazioni meniscali. Nel 2012 veniva posta diagnosi di artrite reattiva cronica da Ureaplasma Urealyticum trattata con methotrexate sospeso per intolleranza, salazopirina, sospesa per inefficacia e leflunomide in associazione a basse dosi di prednisone. Per ripetute artriti recidivanti veniva aggiunta colchicina. Successivamente iI quadro evolveva verso un interessamento flogistico polidistrettuale con evidenza radiografica di estese calcificazioni ai gomiti, alle piccole articolazioni delle mani, ai polsi e ai piedi (a carico delle fasce plantari e spina calcaneare). Nel 2017, per episodio di forte cefalea, eseguiva TC encefalo con riscontro di calcificazioni retiniche bilaterali. Approfondendo ulteriormente la storia anamnestica si riscontrava una pregressa diagnosi di condrocalcinosi al ginocchio anche nella madre, diffusa nella sorella ed infine un'entesite calcifica calcaneare e calcificazione della falce cerebrale nel padre. Venivano pertanto eseguiti test genetici, che tuttavia non evidenziavano mutazioni di TNFRSF11B, COL2A1 e ANKH. Si poneva quindi diagnosi di condrocalcinosi diffusa ad aggregazione familiare e, stante lo scarso controllo della malattia articolare e la mancata risposta ai farmaci di primo livello, si intraprendeva terapia con Anakinra 100 mg/die in regime off-label in associazione a colchicina e LFN con buona tollerabilità ed ottima risposta clinica, senza ulteriori riacutizzazioni artritiche e con raggiungimento di stabilità clinica tuttora mantenuta a distanza di 12 mesi dall'inizio della terapia.



Figura 1. *Immagine ecografica di versamento intrarticolare nel recesso sovrarotuleo del ginocchio con sinovite captante al color-doppler; all'interno sono apprezzabili depositi calcifici intrarticolari*

Conclusioni. Il caso clinico descritto può suggerire come l'impiego di Anakinra possa rappresentare una valida opzione terapeutica in soggetti affetti da condrocalcinosi, in particolare quando diffusa e con frequenti episodi artritici, non responsivi alla terapia di prima scelta. Un aspetto di grande interesse sarà l'osservazione a lungo termine della paziente, al fine di comprendere se tale trattamento sia in grado di bloccare o limitare anche l'accumulo di depositi di pirofosfato di calcio.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams CJ. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2021.
2. Doaré E. Rheumatol Ther, 2021.
3. Altomare A. Mol Biol Rep, 2021.

NEOPLASIA OSSEA MASCHERATA DA MONOARTRITE DI GOMITO PO:11:191

Frizzera F., Salvato M., Giollo A., Zen M., Doria A.
Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera di Padova

Scopo del lavoro. Descrivere l'associazione tra lesioni primitive dell'osso e sinovite reattiva attraverso l'analisi di un caso paradigmatico.
Metodo. Case report di una paziente con monoartrite di gomito non responsiva alla terapia con DMARDs.
Risultati. Una donna di 24 anni presentava da due anni dolore al gomito sinistro, più intenso al mattino, con frequenti risvegli notturni e rigidità mattutina, e limitazione nella flesso-estensione. La RMN evidenziava edema osseo a livello di metafisi distale dell'omero, radio e ulna, modesto versamento endoarticolare. Veniva trattata con FANS, terapie fisiche, neridronato, infiltrazioni intra-articolari con steroide e steroide per os a scalare, con scarso beneficio.
A Maggio 2022 giungeva alla nostra osservazione per persistenza dei sintomi. La PCR era 7.9 mg/L. Erano assenti il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-CCP, gli ANA, l'HLA-B27 come anche storia di lombalgia infiammatoria, uveite, psoriasi, malattie infiammatorie intestinali. Si poneva diagnosi di monoartrite indifferenziata e avviato il methotrexate fino a 20 mg/settimana con iniziale risposta clinica, tuttavia con necessità di assumere ogni giorno FANS.
A luglio 2022 l'ecografia evidenziava versamento endoarticolare 2+, ipertrofia sinoviale 2+, segnale PD 1+. Si associava quindi Etanercept 50 mg/settimana, sospeso per inefficacia primaria. A novembre 2022 veniva eseguita artrocentesi con prelievo di 6 cc di liquido non infiammatorio e senza caratteri di specificità (GB 200/mm^3 di cui 94% monociti). A dicembre 2022 veniva ripetuta una RMN con riscontro di versamento articolare e sinovite, diffuso edema della spongiosa a livello dell'omero distale dove si identificava piccola lesione litica di circa 2 cm (Figura A). All'RX si riscontrava una lesione tondeggiante radiotrasparente dell'omero distale di 17 mm x10 mm (Figura B), confermata alla TC (Figura C). Nel sospetto di lesione primitiva ossea, si dava indicazione a biopsia e poi ad asportazione della lesione. L'esame istopatologico concludeva per tessuto osseo trabecolare rimaneggiato con fibrosi midollare associato a ispessimento della matrice e osteonecrosi, associato a tessuto fibroadiposo e sinoviale iperplastico con flogosi linfoplasmacellulare, anche di tipo nodulare. Nei tre mesi successivi all'asportazione si assisteva a miglioramento clinico con riduzione del versamento e graduale ripristino del range di movimento. Si sospendeva pertanto la terapia di fondo senza variazioni cliniche. Rivalutando collegialmente il caso, l'osteonecrosi riscontrata alla biopsia risultava compatibile come esito della terapia immunosoppressiva somministrata, in quadro di possibile osteoma osteoide o osteoblastoma.
Conclusioni. Questo caso invita a considerare le lesioni primitive dell'osso nella diagnosi differenziale delle monoartriti, soprattutto in pazienti giovani e in sedi atipiche.

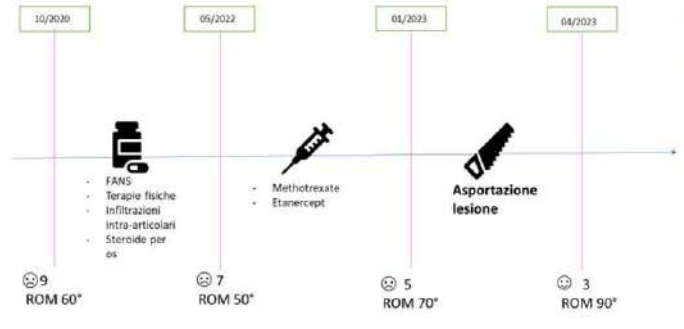


Figura A

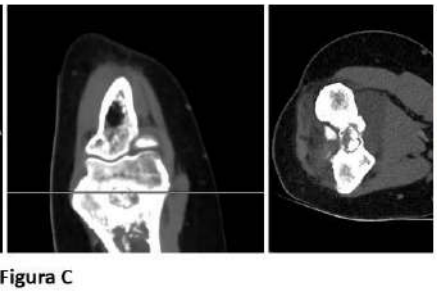


Figura C

Cause di monoartrite	
Traumi	
Infezioni	Gonococco
	Batteriche non gonococciche *(S. aureus)*
	Micobatteri e funghi
	Lyme disease
Malattie sistemiche	Spondiloartriti: ReA, PsA, IBD-related
	Sarcoidosi
	Artrite reumatoide
	Leucemie, sindromi mielodisplastiche
Artriti microcristalline	Gotta
	CPPD
Osteoartrosi	
Neoplasie	Lesioni ossee primitive maligne e benigne, metastasi



Figura B

OVERLAP DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE E MALATTIA IgG4-RELATA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E RUOLO TERAPEUTICO DEL RITUXIMAB

PO:11:192

Dichiara J., Ferracane G., Delvino P., Milanesi A., Monti S., Bugatti S., Montecucco C.
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) è una vasculite ANCA-associata con infiltrati tissutali eosinofili, granulomi extravascolari e vasculite necrotizzante dei piccoli/medi vasi. Manifestazioni cliniche e laboratoristiche sovrapponibili ad altre patologie possono complicare la diagnosi differenziale. La malattia IgG4-relata (IgG4-RD) è una condizione fibroinfiammatoria con aumento delle IgG4 sieriche, infiltrato tissutale linfoplasmacellulare IgG4+, fibrosi storiforme e flebite obliterante. Sebbene l'incremento dei livelli sierici di IgG4 sia spesso descritto in corso di EGPA, rare sono le segnalazioni di coesistenza delle due condizioni. Scopo del lavoro è descrivere un caso di EGPA associato a IgG4-RD.
Materiali e metodi. Uomo albanese di 51 anni. Esordio ad agosto 2022 con astenia, calo ponderale, sudorazioni notturne, ostruzione nasale bilaterale e addominalgie. Agli esami ematochimici: ipereosinofilia (WBC 34.390, E 15.530/mm3), IgE totali sieriche 2602 KU/I, negativi su sangue periferico e midollare i riarrangiamenti per sindrome ipereosinofila di origine clonale, aumento della PCR (4.7 mg/dl), negatività degli ANCA ma spiccata ipergammaglobulinemia policlonale con netto incremento delle IgG4 sieriche (23.826 mg/l), C3 e C4 non consumati, BNP 299 pg/ml, TNI 247 ng/l, non alterati gli enzimi bilio-pancreatici. Negativi l'esame coproparassitologico e le sierologie per toxocara, trichinella e strongyloides. Al massiccio facciale sinusite polipoide dei seni frontali, sfenoidale e mascellari (ad E.I.: infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare e sparsi eosinofili); a TC torace infiltrati peribronchiali a vetro smerigliato e ispessimento dei setti intralobulari a distribuzione centro-lobulare (eseguito BAL: negativo per patogeni specifici); ad ECD transtoracico alterazione della tessitura miocardica (FE 53%) senza discinesie e ispessimento parietale apicale. A successiva RMN cardiaca, quadro di miocardite distale con fibrosi endomiocardica e trombosi apicale. A RMN addome globale tumefazione del pancreas con dilatazione del dotto pancreatico principale (fino a 6.5 mm) e ispessimento parietale a manicotto del dotto coledoco. Non segni di coinvolgimento renale né di neuropatia periferica.
Risultati. Dato il quadro clinico, laboratoristico e strumentale si poneva diagnosi di sindrome overlap tra EGPA ad interessamento ORL, polmonare e miocardico e IgG4-RD con coinvolgimento bilio-pancreatico. Avviata terapia di induzione con boli di metilprednisolone (1 g/die per 3 giorni, poi prednisone 80 mg/die), a seguire rituximab (375 mg/m2/settimana per 4 settimane), con beneficio clinico, normalizzazione della conta eosinofila e delle IgG4 sieriche, oltre a miglioramento dell'edema miocardico, risoluzione della trombosi endocavitaria e regressione dei reperti flogistici bilio-pancreatici.
Conclusioni. La coesistenza di EGPA e IgG4-RD potrebbe sottendere una patogenesi comune, al momento solo ipotizzata e meritevole di approfondimento. In questo caso, l'impiego del rituximab si è rivelato efficace nel controllo clinico, laboratoristico e strumentale di malattia, permettendo una pronta riduzione della terapia steroidea.

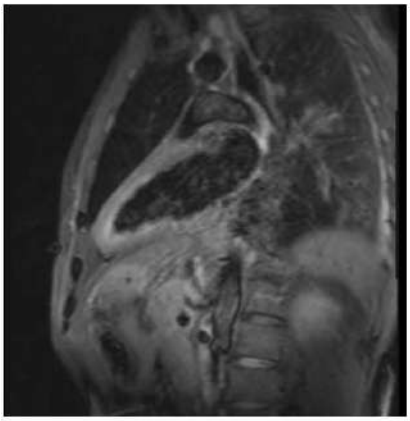


Figura 1: scansione di RMN cardiaca



Figura 2: scansione di RMN addome

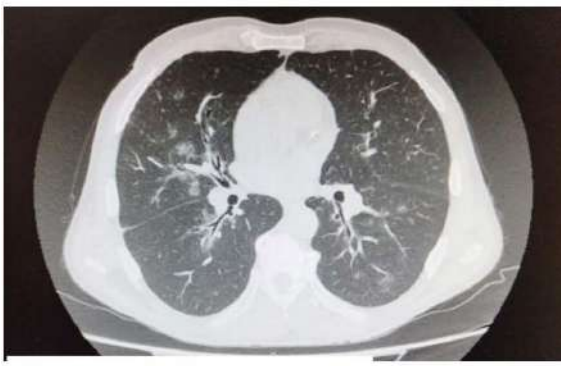


Figura 3: scansioni di TC torace

UN CASO DI TUMEFAZIONE DOLOROSA A LIVELLO STERNALE IN PAZIENTE CON ARTROPATIA PSORIASICA RIVELATASI LOCALIZZAZIONE DI MIELOMA MULTIPLO

PO:11:193

Del Frate G. [1], Occhipinti L. [2], Zoratti R. [1], Quartuccio L. [2]
[1]S.O.C. Medicina Palmanova, Presidio Ospedaliero Palmanova-Latisana, ASUFC, Palmanova;
[2]Clinica di Reumatologia, ASUFC, Udine

Background. Le manifestazioni articolari come epifenomeno di altre patologie sistemiche (onco-ematologiche, infettive) rappresentano una sfida diagnostica per il Reumatologo, che il più delle volte è il primo specialista a intercettare il paziente con sintomi articolari.
Caso clinico. D.D., una paziente di 65 anni, psoriasica, che da anni presentava artralgie dalle caratteristiche prevalentemente meccaniche a spalle, gomiti, ginocchia e piccole articolazioni di mani e piedi responsive a FANS, veniva indirizzata all'attenzione del reumatologo per peggioramento delle note artralgie e comparsa di tumefazione dolente a livello condrosternale destro tre mesi prima, nel sospetto di artrite di condrosternali. Il dolore era anche notturno e responsivo ai FANS. Non storia di dolore lombare infiammatorio, uveite, IBD, lesioni cutanee pustolose, eritema nodoso, non febbre né sintomi costituzionali. Obiettivamente presente tumefazione tesoelastica a livello sternale non dolorabile alla palpazione, dolorabilità all'inserzione CBB destro e legamento ileolombare destro, deformità alla IFD, psoriasi cuoio capelluto e onicopatia psoriasica. Gli ematochimici evidenziavo PCR 3 mg/L, negatività di ANA, FR, CCP. Date le relative discrete condizioni generali, in accordo con la paziente, si procedeva a indagare con esami strumentali suddetta tumefazione prima di impostare ulteriori terapie nel sospetto di impegno articolare in psoriasi. Veniva quindi eseguita ecografia mirata che mostrava lesione disomogeneamente ipoecogena, lobata, con spot vascolari e non evidenziabile piano corticale osseo. Eseguita TAC che descriveva formazione ossea solida captante MdC. Veniva eseguita biopsia, quadro istologico coerente con neoplasia plasmacellulare con restrizione monotipica lambda (preferenzialmente mieloma). Veniva avviato steroide con regressione della tumefazione a livello sternale e risoluzione delle artralgie. Attualmente la paziente è in trattamento con steroide, bortezomib, talidomide e daratumumab; non ha più eseguito controlli reumatologici per l'attuale priorità del quadro ematologico.
Conclusioni. Il caso presentato vuole essere un punto di discussione per due argomenti: da un lato, le articolazioni della parete toracica anteriore (sternoclaveari e condrosternali) hanno una diagnosi differenziale variegata: localizzazione meno frequente di spondiloartriti a interessamento assiale, sarcoidosi, artrite settica, osteoartrosi; localizzazione di malattie rare come la sindrome SAPHO, la malattia di Sonozaki e la sindrome di Tietze. Dall'altro, la connessione tra disordini autoimmuni ed ematologici, vedasi il rischio linfoproliferativo aumentato in malattie come la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide o nella malattia celiaca e l'importanza di escludere patologie ematologiche prima di avviare terapie immunosoppressive.

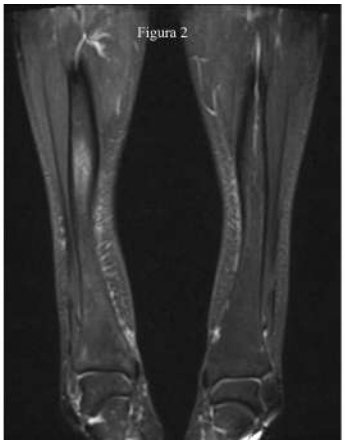
"ATIPICA AL QUADRATO": DESCRIZIONE DI UN CASO DI FRATTURA ATIPICA ASSOCIATA A TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI A LIVELLO DELLA DIAFISI TIBIALE

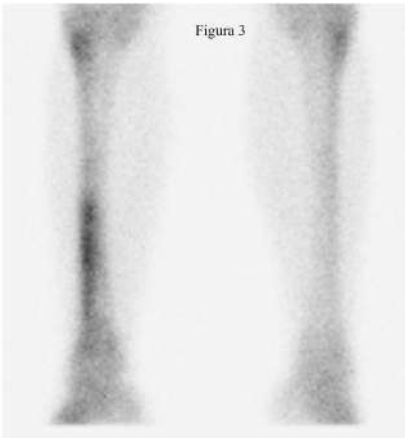
PO:11:195

Orsini F. [1,2], Crotti C. [3], Zucchi F. [3], Caporali R.F. [1,2], Varenna M.
[1]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST-G. Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
[3]U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST-G. Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. I bisfosfonati (BPs) rappresentano la pietra miliare nel trattamento dell'osteoporosi, con un consolidato e favorevole profilo rischio/beneficio. In rari casi, in corso di lunga durata di terapia, sono state segnalate fratture atraumatiche o legate a traumi minori, definite come atipiche, a livello di segmenti scheletrici sottoposti a carico, il più delle volte a livello della diafisi femorale.
Lo scopo del nostro studio è descrivere il caso di una paziente, in terapia con Alendronato (ALN), che ha sviluppato una frattura atipica a livello della diafisi tibiale, di cui finora sono descritti solo 5 casi.
Materiali e motodi. Descriviamo il caso di una donna di 76 anni in trattamento con ALN da 12 anni, che ha sviluppato una frattura atipica a livello della diafisi tibiale.
Risultati. La paziente di 76 anni giungeva alla nostra attenzione per la comparsa sine trauma di dolore ingravescente in corrispondenza della tibia destra. Su indicazione del curante, la paziente assumeva paracetamolo a dosaggio pieno e FANS senza beneficio, per cui si rivolgeva al Pronto Soccorso dove veniva eseguito un esame RX refertato come normale.
Da circa 12 anni, per riscontro di cedimento somatico D10 (T-score lombare -3.1; neck femorale -2.4, femore tot -2.2) seguiva con ALN 70 mg/settimana + colecalciferolo 5600 U.I. con buona aderenza.
Alla nostra prima valutazione la paziente riferiva la comparsa da oltre un mese, al III medio della gamba destra, di un impegno doloroso inizialmente solo al carico e successivamente anche a riposo.
L'esame obiettivo mostrava un lieve aumento del termotatto locale nella sede dolorabile. La cute era tuttavia indenne.
Si richiedevano esami di laboratorio comprendenti creatininemia, calcemia, fosforemia, calciuria e fosfaturia/24 ore, fosfatasi alcalina, 25OH D3 e CTX risultati nella norma.
Veniva richiesta una TC della tibia che refertava una circoscritta area di slaminamento endostale della corticale mediale al passaggio tra III prossimale e III medio (Figura 1). Sulla base del riscontro TC, veniva richiesta una scintigrafia ossea (Figura 2) che mostrava un'ipercaptazione a carico della diafisi tibiale destra sia nelle fasi precoci, che in fase tardiva ossea. In assenza di una chiara interpretazione diagnostica, veniva eseguita una RMN della gamba destra (Figura 3), i cui rilievi sono risultati compatibili con i postumi di una linea di frattura in fase riparativa.
Conclusioni. La nostra esperienza clinica sottolinea la possibilità di comparsa di fratture atipiche in corso di terapia con BPs anche in segmenti scheletrici differenti dalla diafisi femorale, consentendo di ottimizzare l'iter diagnostico-terapeutico.


Figura 1


Figura 2

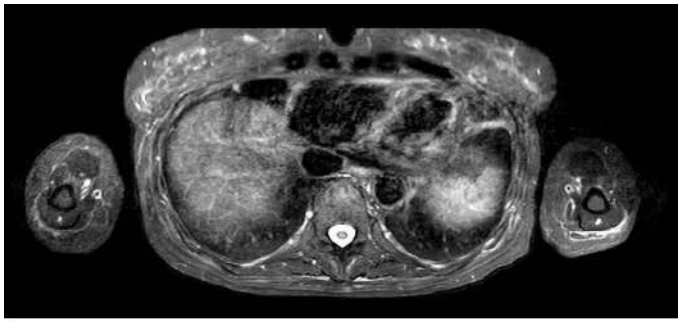

Figura 3

FASCITE EOSINOFILA E SCLERODERMIA, UN CASO DI DIFFICILE INQUADRAMENTO

PO:11:196

Cabassi C. [1], Testoni S. [1], Dardani L. [2], Galli E. [2], Salvarani C. [2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio, Modena e Reggio Emilia; [2]Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. La fascite eosinofila rientra nei disordini 'Scleroderma-like' in quanto condivide con la sclerosi sistemica (SSc) aspetti clinici quali ispessimento e sclerosi cutanea. La diagnosi differenziale risulta fondamentale in quanto prognosi e terapia delle due patologie sono differenti: lo steroide ad alte dosi è la prima linea terapeutica nella fascite eosinofila mentre è controindicato nella SSc.
Materiali e metodi. Si descrive il caso clinico della paziente V.Z. di anni 72 ricoverata nel luglio 2022. In anamnesi presentava ipereosinofilia fluttuante e MGUS IgG-Lambda. A gennaio 2022 dopo la terza dose di vaccino per Coronavirus comparivano orticaria ed edemi migranti a labbra, caviglie, polsi, palpebre con successiva comparsa di ispessimento sottocutaneo al versante flessorio delle braccia. Si associava disfagia, xerostomia e fenomeno di Raynaud a II-III raggio mano destra. La paziente presentava microstomia, cheilite angolare, cute diffusamente plicabile con aspetti di consistenza duro-lignea ad avambraccia e collo, cute "a buccia d'arancia" alle braccia.
Risultati. Agli esami bioumorali si confermava ipereosinofilia periferica, lieve rialzo della PCR, immunoblot positivo debole per Ab anti-fibrillarina (correlati a SSc con maggior rischio di ipertensione polmonare e miosite). Nel sospetto di forma paraneoplastica veniva eseguita PET/TC che escludeva tale ipotesi. Gli esami strumentali eseguiti evidenziavano dismotilità esofagea ai due terzi inferiori con inalazione al bronco destro; la gastroscopia con biopsia escludeva sospetto di esofagite eosinofila. La spirometria evidenziava lieve deficit restrittivo, non emergevano segni di coinvolgimento interstiziale alla HRTC e l'ecocardiografia escludeva coinvolgimento delle sezioni destre o segni di ipertensione polmonare. Veniva eseguita biopsia profonda di cute e sottocute all'avambraccio con esito istologico compatibile ma non specifico per fascite eosinofila. Veniva effettuata una Risonanza Magnetica a braccia e avambraccia (Fig. 1) che documentava la presenza di fenomeni flogistico-edematosi a carico di fasce muscolari superficiali e profonde.
Conclusioni. I reperti clinici, laboratoristici e strumentali erano suggestivi per fascite eosinofila, soddisfacendo i criteri diagnostici Pinal-Fernandez 2014: ispessimento sottocutaneo simmetrico con risparmio del derma superficiale, ipereosinofilia periferica, 'Groove sign' (Fig. 2), iperintensità della fascia alla RM. Veniva esclusa la diagnosi di sclerosi sistemica per assenza di coinvolgimento delle estremità distali, oltre che di impegno sistemico. La PET risultava negativa per fascite e per secondarismi, in discrepanza con la RM che nel nostro caso è stata il gold standard diagnostico. La debole positività per Ab anti fibrillarina era in questo caso di significato aspecifico. È stata pertanto impostata terapia con prednisone ad alte dosi con lento décalage e Metotrexato. Al follow up si evinceva iniziale miglioramento del quadro; dopo 9 mesi, alla riduzione sotto i 12,5 mg di prednisone ricompariva rigidità cutanea e limitazione funzionale pertanto si associava Micofenolato Mofetile a scopo steroido-risparmiatore.



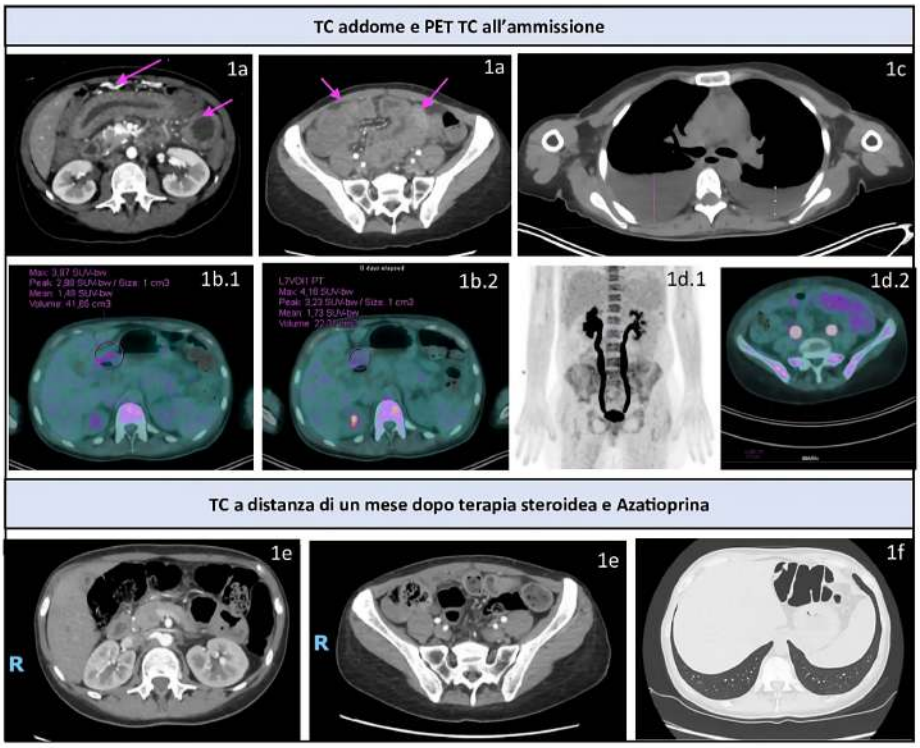


SINDROME DA DISMOTILITÀ DEI MUSCOLI VISCERALI IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ASSOCIATA A POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTI RIBONUCLEOPROTEINA (RNP) E ANTI SM

PO:11:197

Scriffignano S. [1], Perrotta F.M. [1], Ricci M. [2], Carabellese B. [2], Lubrano E. [1]
[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute V. Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso;
[2]Unità di Medicina Nucleare, Ospedale Cardarelli, Campobasso

Introduzione. La sindrome da dismotilità dei muscoli viscerali è una rara manifestazione clinica, descritta in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), caratterizzata da enterite lupica, idroureteronefrosi, con o senza dilatazione delle vie biliari. Nella maggior parte dei casi si manifesta con un quadro clinico di sub-occlusione intestinale.
Caso clinico. A Marzo 2023 arrivava alla nostra osservazione per dolore addominale e ripetuti episodi di vomito (da tre mesi), paziente (F) di anni 36, con nota diagnosi di LES dal 2017. Infatti, la storia clinica della paziente era iniziata 6 anni fa, quando fu formulata diagnosi di LES sulla base di pericardite, artralgie, sindrome nefrosica, ANA +, anti-dsDNA + e riduzione di C3 e C4. Nel corso del tempo la paziente ha assunto prednisone, idrossiclorochina e micofenolato mofetile, con risoluzione del quadro clinico. Nel 2018 il quadro si è complicato con l'insorgenza di un'artrite settica di ginocchio, che ha richiesto la sospensione del micofenolato mofetile; dal 2019 e fino all'inizio del 2023 la paziente ha mantenuto remissione clinica assumendo basse dosi di steroide e idrossiclorochina.
All'ammissione presso la nostra unità, era presente: addome globoso, dolente alla palpazione profonda, suono timpanico alla percussione, peristalsi assente all'auscultazione ed ottusità



1a) Esame TC dell'addome: ispessimento diffuso delle parenti intestinali, segnalato nell'immagine a livello dell'intestino tenue e del colon discendente.
1b) Esame PET/TC con [18F]FDG standard e tardiva (a 120 minuti). Iperfissazione del tracciante in ambito duodenale nell'acquisizione standard (1b.1) (SUVmax 3.87) che incrementa nell'acquisizione tardiva (1b.2)(SUVmax 4.16).
1c) versamento pleurico bibasale, > a destra
1d.1) Porzione dell' immagine MIP (Maximum Intensity Projection) dell'esame PET/CT con [18F] FDG. Da notare la dilatazione degli ureteri bilateralmente.**1d.2)** TC di coregistrazione a basso dosaggio dell'esame PET/TC. Ureteri dilatati: uretere destro (diametro trasverso massimo 1.71 cm)
1e) Esame TC addome: ridotto l'ispessimento parietale a livello del colon e dell' intestino tenue (dopo 1 mese di terapia); distensione fecale ed aerea del colon trasverso.
1f) Esame TC torace: risoluzione del versamento pleurico

polmonare bi-basale. Alla TC con mdc e alla PET-TC con [18F] FDG total-body si riscontrava diffuso ispessimento parietale dell'intestino (immagine 1a), area di iperfissazione del tracciante a livello del duodeno (immagine 1b), e quadro di sierosite generalizzato: versamento periepatico, perisplenico, pericardico, peritoneale e pleurico (immagine 1c). Veniva inoltre segnalata severa dilatazione degli ureteri bilateralmente e in minor misura delle pelvi renali (immagine 1d).
Agli esami ematochimici: ANA+ 1:2560, anti RNP + (81 U.A./ml) e Sm+ (186.5 U.A/ml), C3= 40 mg/dl, C4= 6 mg/dl, leucopenia (GB:1500/uL, N.900/uL e L.250/uL), anemia microcitica ipocromica (Hb 8.7 g/dl). Creatinina ed esame delle urine non mostravano alterazioni patologiche. È stata praticata terapia con metilprednisolone e.v. 500 mg/die per tre giorni consecutivi, successivamente prednisone per os (dosaggio iniziale 0.5 mg/kg/die) e Azatioprina 2 mg/kg/die.
Dopo 2 giorni dalla prima infusione di metilprednisolone l'addome della paziente era meno globoso con iniziale ripresa della peristalsi, risoluzione del dolore addominale e nessun episodio di vomito.
Dopo un mese dall'inizio della terapia, la paziente non presentava sintomi GI, e all'esame TC di controllo l'ispessimento parietale intestinale era notevolmente ridotto (immagine 1e), con contestuale normalizzazione del diametro degli ureteri. Inoltre, il quadro ematologico ha mostrato netto miglioramento: GB 3920 (N 2940, L670), Hb10.7 g/dl.
Conclusioni. Questo caso descrive una rara manifestazione di LES, la sindrome da dismotilità dei muscoli viscerali (variante incompleta), associata a positività degli anti RNP e Sm, sierosite e coinvolgimento ematologico, con una buona risposta alla terapia con Metilprednisolone e Azatioprina.

BIBLIOGRAFIA
Chen Y.Q., et al. Rheumatol Int. 2012; 32: 1701-1703.

UN RARO CASO DI GLOMERULONEFRITE FIBRILLARE ASSOCIATO A SCLEROSI SISTEMICA: CASE REPORT

PO:11:198

Riccio F. [1], Milone A. [1], Irace R. [1], Massa A. [2], D'Angiò P. [3], Gigliotti A. [3], Ciccia F. [1]
[1]U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]UOC di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli [3]U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. Maria SS. Addolorata, Eboli

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento renale in corso di Sclerosi sistemica è una manifestazione poco frequente e tardiva. Per tale motivo presentiamo il caso clinico di paziente affetta da SSc con glomerulonefrite fibrillare, la cui prima manifestazione di malattia è stata rappresentata dal riscontro occasionale di proteinuria nelle 24 ore elevata.
Materiali e metodi. Giungeva alla nostra attenzione a Novembre 2022 paziente donna di 48 anni per un quadro clinico caratterizzato da artralgie miste e astenia ingravescente. In anamnesi, ipertensione arteriosa di grado lieve in trattamento farmacologico. Gli esami ematochimici evidenziavano incremento dei valori degli indici di flogosi, del CPK e dell'LDH. Alla visita successiva, risultavano dolenti 6/68 articolazioni, mentre gli esami richiesti evidenziavano ANA positività (1:2560, pattern centromerico), anticorpi anti-CENP A ad alto titolo, anticorpi anti-dsDNA negativi, creatinina 1.63 mg/dl, azotemia 63 mg/dl, CPK 320 mg/dl. All'esame urine vi era la presenza di proteine al valore di 30 mg/dl, con numerose emazie all'esame del sedimento, mentre la proteinuria nelle 24 ore risultava pari a 1.077 g. Pertanto, si programmava biopsia renale, il cui esame istologico evidenziava "glomeruli con aspetto ischemico con flocculo retratto e membrane raggrinzite, talora di dimensioni aumentate come da ipertrofia compensatoria; diffusa espansione della matrice mesangiale ed incremento della cellularità mesangiale e focolai proliferativi endo- ed extra-capillari; membrane basali glomerulari di spessore nei limiti e capsule di Bowman talora fratturate con infiltrati infiammatori peri-glomerulari; tubuli talora dilatati. A carico dei vasi ialinosi di grado moderato, ispessimento miointimale come da degenerazione mucoide, determinante restringimento ed obliterazione dei lumi. All'IF positività glomerulare per IgA, IgG, C3, lambda. All'IC CD3+, CD68+, CD8+, rari CD138+. Assenti CD20. Immunoistochimica positiva per DNAJB8" (Fig. 1 e 2). Si concludeva quindi per un quadro di glomerulonefrite fibrillare, manifestazione estremamente rara in corso di connettivite. Veniva praticata inoltre HRTC del torace, che evidenziava un quadro iniziale di interstiziopatia.
Risultati. In considerazione del quadro laboratoristico e strumentale, si poneva diagnosi di SSc sine scleroderma e si impostava, in accordo con i colleghi nefrologi, terapia con Micofenolato mofetile e ACE-inibitore. Per rialzo dei valori di CPK ed LDH e la presenza di mialgie diffuse è stato praticato prelievo per blot miositi, risultato negativo.
Conclusioni. In considerazione del raro riscontro di glomerulonefrite in corso di SSc, e in particolare di questo quadro istologico, sarà necessario uno stretto follow-up per valutare l'efficacia terapeutica del MMF e considerare l'eventuale introduzione di Rituximab, il cui utilizzo è riportato in alcuni casi di glomerulonefrite fibrillare.

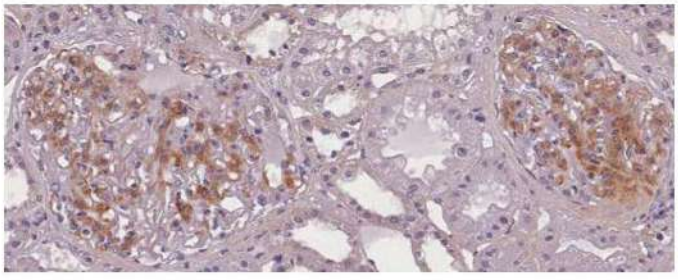


Fig. 1: immunoistochimica positiva per DNAJB9.



Fig. 2: "patch" di atrofia con infiltrato infiammatorio; ispessimento medio-intimale che talora determina restringimento ed obliterazione dei lumi.

L'ASSOCIAZIONE TRA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SARCOIDOSI PO:11:199

Nano A., Manfré V., Guella S., De Marchi G., Sacco S., Di Poi E., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine, ASUFC, Udine

Background. La Sarcoidosi è una patologia multisistemica granulomatosa a genesi sconosciuta, la cui diagnosi viene posta escludendo altre patologie ad interessamento sistemico, tra cui le connettiviti. Nonostante l'associazione tra LES e Sarcoidosi sia sempre stata considerata estremamente rara, pare che l'incidenza della Sarcoidosi nei pazienti affetti da LES possa essere più elevata di quanto rilevato finora, supportando l'idea che tali affezioni possano condividere alcuni processi immunopatologici comuni.
Caso clinico. Qui presentiamo il caso clinico di S.P., paziente di 53 anni, affetta dall'età di 25 anni da LES ad impegno cutaneo (rash malare, vasculite cutanea, effluvium capillorum), costituzionale (astenia, febbricola, artralgie) e sierositico. Dal punto di vista laboratoristico si segnala: ipocomplementemia, ANA 1:5120 omogeneo, positività di anti-DNA, anti-Ro60, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ku, anti-centromero, ANCA (Elisa negativo), LAC. Negli anni sono stati impiegati ciclosporina, ciclofosfamide, idrossiclorochina, methotrexate e steroidi a cicli; all'età di 40 anni sospendeva terapia antireumatica di fondo per sostanziale benessere.
A inizio 2023 insorgeva toracoalgia respirofasica dorsale e anteriore, inizialmente bilaterale, successivamente riferita all'emicostato sinistro per cui si sottoponeva la paziente a TC torace con evidenza di tromboembolia di modesta entità a carico di un ramo arterioso polmonare sub segmentario del lobo inferiore destro perciò avviava terapia anticoagulante. Inoltre, venivano riscontrate alterazioni parenchimali centro-lobulari a vetro smerigliato, ispessimento reticolare e linfadenopatie ilari e mediastiniche globose talora confluenti; si eseguiva BAL con TBNA e TBB a cui seguiva diagnosi di sarcoidosi: incremento del rapporto CD4/CD8 e linfocitosi pari al 48% al BAL, evidenza di processo granulomatoso non necrotizzante simil-sarcoideo alla TBNA e TBB, lieve incremento dei valori sierici di ACE.
Contestualmente si registrava un incremento della creatinina (sino a 1.32 mg/dL) e proteinuria (massimo 3 g/die) per cui veniva effettuata una biopsia renale che evidenziava un quadro di nefrite lupica di classe II, con glomerulosclerosi focale globale e segmentale e parziali semilune fibrose. La paziente veniva trattata con 3 boli da 500 mg/die di metilprednisolone, seguiti da prednisone orale a scalare e Micofenolato Mofetile, sino alla dose di 2 g/die, con beneficio a livello renale: riduzione della creatinina (0.99 mg/dL) e proteinuria inferiore al grammo/die.
Conclusione. Tale caso evidenzia come, nonostante l'associazione tra Sarcoidosi e LES sia tutt'ora considerata rara, tali entità possono coesistere, con delle conseguenti implicazioni sia di tipo diagnostico che terapeutico. È importante inquadrare adeguatamente entrambe le patologie e stratificare i pazienti in base alle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e di imaging, al fine di poter impostare un trattamento che possa essere efficace per entrambe le patologie.

BIBLIOGRAFIA
1. Prieto-Peña D, et al. Acta Reumatol Port. 2021.

UN CASO DI EGPA CON GRAVE COINVOLGIMENTO INTESTINALE ALL'ESORDIO ED OTTIMA RISPOSTA A LUNGO TERMINE A MEPOLIZUMAB+METHOTREXATE

PO:11:200

Miceli M.C., Bursi R., Provenzano G.
U.O.S.D. Reumatologia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Introduzione. La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) è caratterizzata da ipereosinofilia, asma, coinvolgimento multiorgano e presenza di vasculite necrotizzante dei vasi di medio-piccolo calibro (1); ANCA-positiva nel 30-40%, coinvolge il tratto gastrointestinale (GI) in circa il 30% dei casi (2). Riportiamo un caso di EGPA con esordio GI e ottima risposta a terapia di mantenimento con Mepolizumab + methotrexate (MTX).

Descrizione del caso. Uomo di 37 anni con storia di poliposi nasale ed asma allergico, esordiva con calo ponderale di circa 8Kg in 3 mesi, febbricola, linfoadenopatia e diarrea: durante un primo ricovero veniva riscontrata ipereosinofilia (6600/mmc) e lieve versamento pericardico; ANCA-negativi, elettroneurografia nella norma, venivano escluse patologie di natura linfoproliferativa e parassitarie. Veniva trattato con prednisone 0,5mg/kg endovena a scalare, con riduzione degli eosinofili (770/mmc) e risoluzione di diarrea e versamento pericardico.
Dopo circa due mesi, ricomparsa di diarrea con dolore addominale post-prandiale, nausea e presenza di orticaria vasculitica (con ulcere cutanee): agli esami ipereosinofilia (10210/mmc), PCR 52 mg/l, LDH 742 U/l, funzione renale normale. L'angio-TC escludeva la presenza di vasculite dei vasi addominali e non mostrava addensamenti polmonari. L'esofagogastroduodenoscopia mostrava gastro-duodenite erosiva e la colonscopia, ulcerazioni aftoidi, dall'ileo al retto, con mucosa a pattern vascolare regolare, non compatibili con malattia parassitaria nè con malattia infiammatoria cronica intestinale. Le biopsie della mucosa intestinale evidenziavano inoltre, intenso infiltrato linfogranulocitario neutrofilo ed eosinofilo e necrosi fibrinoide. Confermata la diagnosi di EPGA, venivano somministrati boli di prednisone 1 mg/kg, seguiti da ciclofosfamide per os, per circa un anno; a seguire azatioprina che, per comparsa di asma e rinite, veniva sostituita con methotrexate 15 mg/week con riduzione degli eosinofili <1000/mmc, miglioramento dei sintomi respiratori e remissione intestinale. Dopo circa 4 anni, comparsa di riacutizzazioni asmatiche con necessità di dosi crescenti di steroide (fino a prednisone 25 mg/die) e broncodilatatori. Dopo valutazione pneumologica, veniva intrapresa terapia con Mepolizumab 100 mg/4week+methotexate 15 mg/wk ottenendo rapido decalage e sospensione dello steroide nell'arco di 3mesi e completa remissione dell'asma e dei disturbi GI in meno di 1 anno.

Discussione. Il coinvolgimento GI rappresenta un fattore prognostico negativo in EGPA, è infrequente all'esordio ed è caratterizzato dal severo calo ponderale (2). Nel nostro caso, le indagini endoscopiche con biopsie hanno consentito di escludere infezioni intestinali e malattie infiammatorie croniche ed il tipico reperto bioptico di raggiungere una diagnosi di certezza. Ciò ha consentito un rapido avvio della terapia immunosoppressiva. Mepolizumab ha inoltre ha consentito il rapido tapering dello steroide e la remissione ad 1 anno di una severa forma di EGPA.

BIBLIOGRAFIA

1. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum. 2013 Jan; 65 (1): 1-11.
2. Li R, et al. Front Immunol. 2023 Jan 12; 13: 1099722.

UN CASO DI SINDROME DI TJALMA DI DIFFICILE DIAGNOSI ED OTTIMA RISPOSTA AL MICOFENOLATO

PO:11:201

Miceli M.C., Provenzano G.
U.O.S.D. Reumatologia, Azienda ospedaliera ospedali riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Introduzione. La sindrome di Tjalma (ST), anche conosciuta come sindrome di pseudo-pseudo-Meigs, è una rara manifestazione clinica di lupus eritematoso sistemico (LES), caratterizzata dalla presenza di ascite, generalmente associata a versamento pleurico, con incremento del CA 125 in assenza di neoplasia ovarica (1, 2). Riportiamo un caso di ST in una paziente con storia di LES, insorta tre mesi dopo l'asportazione di teratoma ovarico, responsivo alla terapia con micofenolato, (MMF) con follow up a lungo termine.
Descrizione del caso. Donna venuta alla nostra osservazione all'età di 33 anni e diagnosi di LES ad iniziale interessamento prevalentemente articolare, positività ANA, anti-ds-DNA e anti-Sm, responsiva alla terapia con idrossiclorochina (HC). Due anni dopo comparsa di proteinuria (>1.5 g/24 h) e diagnosi istologica di glomerulonefrite (GMN) classe II, per cui veniva aggiunta terapia con prednisone (PDN) 1 mg/kg/die (dose iniziale) e MFM 1 g/die con ottima risposta. Quattro anni dopo venivano sospesi steroide e MFM per remissione persistente della GMN e proseguita HC. Pochi mesi dopo riscontro occasionale di neoplasia ovarica ed asportazione laparoscopica con diagnosi istologica di teratoma cistico maturo. Tre mesi dopo l'intervento, comparsa di ascite massiva e minimo versamento pleuro-pericardico (senza compromissione emodinamica o segni di pericardite costrittiva), associato a riduzione di C3 e C4. L'esame del liquido ascitico mostrava un trasudato, assenza di cellule atipiche. Il CA125 era pari a 4xN, ecografia addome e TC total-body escludevano la presenza di recidive del teratoma o di nuove neoplasie. Vi era una ripresa delle artralgie, proteinemia e proteinuria erano nella norma, non vi erano segni di riattivazione della GMN. Veniva posta diagnosi di ST e ripresa terapia con PDN (dose iniziale 0,5 mg/kg) e MMF (1.5 g/die), in associazione a HC. Nei primi mesi fu necessario praticare frequenti paracentesi evacuative. Entro un anno vi è stata la completa risoluzione dell'ascite (e normalizzazione del CA125). Da due anni la paziente è in remissione stabile ed in atto è in terapia con MMF 1g/die, PDN 2.5 mg/die, HC 200 mg/die.
Discussione. L'ascite massiva è una condizione rara in corso di LES senza altre complicanze. Può essere secondaria a sierosite, sindrome nefrosica, pericardite costrittiva, enteropatia protido-disperdente, sindrome di Budd-Chiari. Nella diagnosi differenziale vanno anche considerate la sindrome di Meigs e pseudo-Meigs (associate a neoplasie ovariche). Nel caso descritto la ST ha rappresentato una sfida diagnostica particolarmente complessa per la comparsa in fase di remissione del LES e poco tempo dopo la asportazione di un teratoma ovarico. Il quadro complessivo ha consentito l'esclusione di una genesi neoplastica dell'ascite e il trattamento immunosoppressivo la risoluzione della sintomatologia, con remissione a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Tjalma WA, et al. Gynecol Oncol. 2005; 97: 288-291.
2. Wang JD, et al. World J Clin Cases. 2022 Sep 16; 10 (26): 9447-9453.

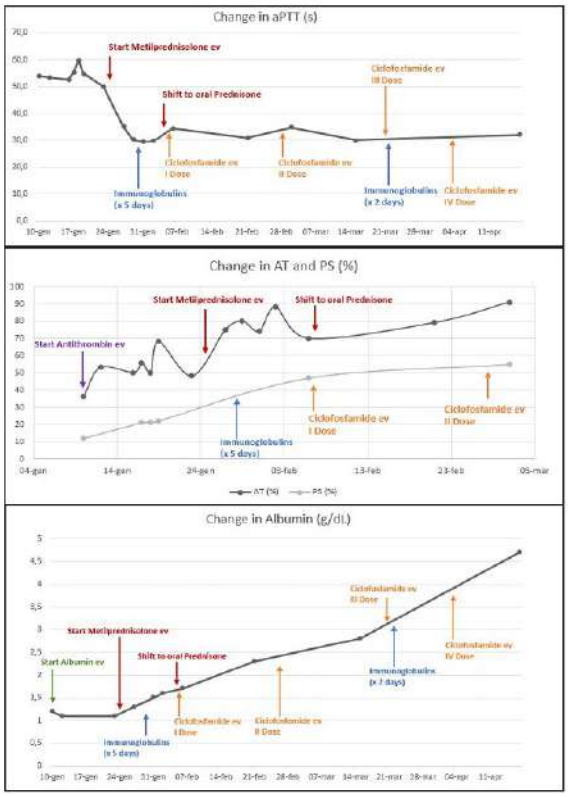
DESCRIZIONE E GESTIONE DI UN CASO CLINICO COMPLESSO DI PAZIENTE CON LES ASSOCIATO A SINDROME DA AUMENTATA PERMEABILITÀ CAPILLARE SISTEMICA

PO:11:202

La Ferrara R., Petricca L., Fiore S., Cristiano F., Nucci M., Boni V., Rizzuti P., Farina G., Zoli A., D'Agostino M.A.
Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli, Roma

Scopo del lavoro. La Sindrome da aumentata Permeabilità Capillare Sistemica (SCLS) è una malattia rara caratterizzata dalla triade edema sistemico, ipoalbuminemia ed emoconcentrazione. L'aumentata permeabilità dell'endotelio capillare determina fuoriuscita di proteine e deplezione del volume intravascolare. La SCLS può essere idiopatica o secondaria a neoplasie ematologiche, farmaci antineoplastici e infezioni virali. Sono stati segnalati casi associati a malattie autoimmuni.
Materiali e metodi. Descrizione di un caso clinico complesso di SCLS associato a Lupus eritematoso sistemico (LES).
Caso clinico. Donna di 33 anni, giunta a ricovero dal Pronto Soccorso per dolore addominale, dispnea associati ad ascite, edema degli arti inferiori e periorbitale. Alla TC, riscontro di versamento pleurico bilaterale, ascite, due formazioni espansive annessiali, linfoadenopatie multiple e ispessimento peritoneale. Sottoposta a ovariectomia destra, linfoadenectomia e biopsia peritoneale con esclusione istologica di patologia neoplastica ma verosimile flogosi aspecifica. L'analisi del liquido ascitico era compatibile con trasudato. Agli esami di laboratorio si documentavano severa ipoprotidemia e ipoalbuminemia, aPTT allungato con valori normali di PT-INR, incremento della VES/RCP. Nel sospetto di una sierosite autoimmune, è stato eseguito il pannello anticorpale che ha mostrato la positività degli ANA (titolo 1:1280, pattern finemente punteggiato). Questi ultimi hanno permesso, considerato anche la rilevazione di marcato consumo di complemento (C3), il versamento pleuro-pericardico e il riscontro di proteinuria nelle 24 ore di 800 mg/L, di effettuare diagnosi di LES. Alla biopsia renale riscontro istologico di glomerulonefrite mesangioproliferativa. Per insorgenza di trombosi arteriosa agli arti inferiori è stata sottoposta a tromboembolectomia e terapia anticoagulante. Gli esami di coagulazione hanno rilevato riduzione dell'antitrombina III e della proteina S, con proteina C normale, ridotta attività di diversi fattori della coagulazione dipendenti e non dalla vitamina K. In considerazione di un INR e di una funzionalità epatica nella norma veniva esclusa una iposintesi epatica. Escludendo dunque una ipoprotidemia ingiustificata esclusivamente da una sindrome nefrosica e da un'enteropatia protido-disperdente (esami endoscopici negativi per lesioni e biopsie negative per flogosi acuta), veniva posta diagnosi di sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare e somministrati steroide ed immunoglobuline ev (400 mg/kg/di per 5 giorni) con successivo graduale miglioramento del quadro clinico e degli esami di laboratorio. Per il trattamento del LES, è stata iniziata anche terapia con ciclofosfamide, proseguita fino a un totale di 6 gr con ulteriore miglioramento clinico e progressiva normalizzazione dei parametri laboratoristici durante il follow-up ambulatoriale (Figura 1).

Figura 1



Conclusioni. La SCLS è una patologia rara la cui diagnosi risulta complessa e di esclusione. Un ritardo diagnostico e terapeutico può comportare l'insorgenza di complicanze gravi come osservato nel nostro case report, quali lo stato anasarcatico e trombofilico con elevato rischio di mortalità.

LA SINDROME DA INSENSIBILITÀ AGLI ANDROGENI (AIS) O SINDROME DI MORRIS. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI OSTEOPOROSI SECONDARIA A IPOGONADISMO

PO:11:203

Giorgio F., Fracassi E., Piccinelli A., Pistillo F., Rossini M.
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Esposizione di un caso clinico di osteoporosi secondaria ad una rara forma di ipogonadismo dovuto all'insensibilità recettoriale agli androgeni.
Materiali e metodi. Presentazione di un caso di AIS attraverso l'analisi della documentazione sanitaria della paziente, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Donna di 27 anni, origine caucasica.
In anamnesi: S. di Morris (cariotipo XY, agenesia di utero, tube e ovaie, vagina a fondo cieco, caratteri sessuali femminili) diagnosticata nel 2013 per amenorrea primaria, e per la quale la paziente veniva sottoposta nel 2018 ad intervento di orchiectomia bilaterale per rimozione dei testicoli ritenuti in fossa otturatoria interna, da allora in terapia con Progynova 2 mg (estradiolo valerato); ipotiroidismo subclinico non autoimmune, renella, familiarità per diabete e dislipidemia (padre).
Veniva inviata per valutazione osteometabolica presso la nostra U.O.C. Asintomatica. Pregressa frattura di ginocchio destro per trauma sportivo. Familiarità per osteoporosi (madre) non per fratture porotiche maggiori. Buon introito di calcio con la dieta. Fumatrice attiva (10 sigarette/die), consumo di alcol occasionale. Peso 76 kg, altezza 172 cm.
Agli esami ematochimici mostrava valori di calcio e fosfato nei limiti, ALP 84 U/L con GGT nella norma, una lieve carenza vitaminica D con valori di PTH nella norma, TSH in range cosi come emocromo, creatinina, e protidogramma. DHEAS 100 ug/dl, delta4 androstenedione 10,8 nmol/L, estradiolo 273 pmol/L, testosterone 74 ng/L, FSH 10,8 UI/L, LH 9,25 UI/L.
Veniva eseguita densitometria ossea di controllo che mostrava quadro di riduzione della densità minerale ossea rispetto ai controlli per sesso ed età con Z-score L1-L4 -2.1; Z-score neck -1.5 total hip -0,8 (T-score L1-L4 -2.2; T-score neck -1.6 total hip -0,8).
In considerazione della concomitante TOS e della mancata indicazione ad avvio di terapia antiriassorbitiva si consigliava supplementazione vitaminica D, un breve carico per il primo mese di Colecalciferolo 10.000 UI 30 gtt/die in considerazione della lieve carenza, proseguendo poi con 35 gtt/settimana di mantenimento, raccomandando alla paziente controlli densitometrici ogni 18-24 mesi.
Conclusioni. La sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS) o S. di Morris è una malattia rara, tuttavia dimostra, come del resto le altre forme di ipogonadismo, chiaramente l'importanza non solo degli estrogeni, ma anche degli androgeni nel raggiungimento del picco di massa ossea e il loro ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi dell'osso.

DERMATOMIOSITE E TUBERCOLOSI LINFONODALE: CASO CLINICO DI DIFFICILE DIAGNOSI

PO:11:204

Fiorentini E., Cometi L., Bartoli F., Torracchi S., De Luca R., Bernardini P., Blagojevic J., Guiducci S.
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione. La dermatomiosite (DM) appartiene alle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) ed è caratterizzata da manifestazioni muscolari, cutanee e possibile coinvolgimento multiorgano. Le infezioni sono un importante fattore di rischio ambientale (1), ed in letteratura sono riportati casi di associazione tra DM e tubercolosi (TBC).
Case report. Descriviamo il caso di una donna di 27 anni che manifestava eritema cutaneo ed eritema eliotropo, papule di Gottron, astenia, disfagia e calo ponderale di circa 11kg in 2 mesi. Agli esami ematici presentava anemia microcitica, rialzo di CPK 199 U/L (26-192) aldolasi 17 UI/L (0,1-7,6) LDH 719 U/L (135-214), ANA 1:320, anti-SSARo60 e anti-TIF-1gamma positivi, configurando un quadro di DM per cui iniziava terapia con Deltacortene. In regime di ricovero veniva sottoposta a TC collo-torace-addome, con riscontro di linfoadenomegalia marcata e diffusa in multiple sedi con forte sospetto per patologia linfoproliferativa. Il test Quantiferon era positivo ma l'analisi istologica e citologica su biopsia linfonodale non orientavano chiaramente né per patologia infettiva né per patologia linfoproliferativa. Per peggioramento delle condizioni cliniche generali, con alto sospetto clinico per TBC, veniva impostata quadruplice terapia antitubercolare empirica e ripetuta la fibrobroncoscopia con agobiopsia, con riscontro di PCR su biopsia linfonodale positiva per M. Tuberculosis resistente alla rifampicina. Veniva impostata terapia antibiotica specifica e, per il peggioramento delle mialgie, terapia con IVIg 2 g/kg/mese (20 g/die per 3 giorni consecutivi). Dopo 6 mesi di terapia si assisteva a notevole miglioramento clinico e normalizzazione dei parametri di laboratorio (CPK 64, aldolasi 5.6 e LDH 200 U/L). Una TC torace-addome dopo 9 mesi mostrava marcata riduzione dimensionale e numerica delle linfoadenopatie. La paziente attualmente si mantiene in miglioramento clinico, ha completato la terapia per TBC (12 mesi totali) ed ha potuto iniziare Plaquenil come terapia di mantenimento.
Discussione. Nel management delle IIM è fondamentale lo screening per la ricerca di neoplasie associate (2). Talvolta tali esami possono evidenziare delle infezioni che, oltre ad essere un possibile fattore eziopatogenetico, complicano il decorso di malattia. Nei pazienti con PM/DM la prevalenza di infezioni è tra il 25% ed il 33% dei casi (3). Quando è controindicata la terapia immunosoppressiva, le IVIg sono una valida opzione terapeutica, che porta a miglioramento clinico e strumentale della malattia (4).
Conclusioni. Nella gestione delle IIM di nuova diagnosi è possibile riscontrare alterazioni che richiedono una diagnosi differenziale non sempre facile: ad esempio, ancora oggi, la diagnosi di certezza di TBC può essere difficoltosa, come avvenuto nel nostro caso. È necessario quindi porvi particolare attenzione, viste le importanti ripercussioni sulle opzioni terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Lundberg, I. E. et al. Nat Rev Dis Primers, 2021.
2. Schmidt, J. J Neuromuscul Dis. 2018.
3. Marie, I. et al. Semin Arthritis Rheum, 2011.
4. Luzi, G. et al. Clinical Immunology. 2007.

MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE DELL'IPOFOSFATASIA DELL'ADULTO: UNA SFIDA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA PER IL REUMATOLOGO

PO:11:205

Depascale R., Davanzo F., Ienna L., Giollo A., Doria A.
Dipartimento di Medicina DIMED, Unità di Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. L'ipofosfatasia (HPP) è un raro difetto mendeliano del metabolismo dominato da una ridotta attività tissutale dell'enzima fosfatasi alcalina (TNSALP). Il quadro clinico, che può insorgere a qualsiasi età a seconda del tipo di mutazione, si caratterizza per manifestazioni prevalentemente ossee, con alterazioni della mineralizzazione ed un quadro di fragilità ossea. Tuttavia, le manifestazioni muscolo-scheletriche dell'ipofosfatasia sono molto varie, tra cui la condrocalcinosi e la miopatia. In tal senso l'ipofosfatasia può mimare diverse patologie infiammatorie reumatiche, ritardandone sia la diagnosi che la potenziale terapia.
Materiali e metodi. In questo lavoro riportiamo un caso di ipofosfatasia dell'adulto inizialmente misdiagnosticato come miopatia e spondiloartrite.
Risultati. Un uomo di 82 anni giungeva alla nostra attenzione per una lunga storia di mialgie e difficoltà nella deambulazione con rialzo degli indici di miocitolisi (300-1000 UI/L). Negli anni aveva eseguito una biopsia muscolare del vasto laterale sinistro con evidenza di prevalenti di fibre di tipo II, fibre con splitting e atrofia di singole fibre con rari vacuoli in alcune fibre atrofiche, non aumento del connettivo o aspetti infiammatori. L'EMG e ENG confermavano un danno miopatico. Eseguiva inoltre diversi accertamenti con l'esclusione di miopatie metaboliche o mitocondriali. Dal punto di vista sieroimmunologico tutto il profilo autoimmunitario (ANA, ENA, anticorpi miosite specifici e associati) era risultato negativo. Veniva posta una diagnosi di miopatia non infiammatoria. Il paziente presentava successivamente episodi ricorrenti di artrite del ginocchio e caviglia destra. Alle radiografie si riscontrava una entesopatia calcifica, osteoartrosi e fenomeni di tipo osteoproduttivo, oltre a calcificazioni intra e periarticolari (immagini 1 e 2). Veniva dunque posta una diagnosi di spondiloartrite ed intrapresa terapia con metilprednisolone 4-8 mg/die, e methotrexato 15 mg/sett, senza, tuttavia, miglioramento delle mialgie o riduzione degli enzimi muscolari.
Il paziente giungeva alla nostra osservazione in seguito a plurime fratture vertebrali (T7-T10-L2) (immagine 3) dopo una caduta non testimoniata. Si notavano quindi dei livelli persistentemente bassi della fosfatasi alcalina (ALP), in particolare dell'isoenzima osseo (BALP), confermati anche dai prelievi eseguiti negli anni precedenti. Si poneva quindi il sospetto clinico di una ipofosfatasia dell'adulto sulla base dei numerosi indizi clinici compatibili (fratture, dolore cronico, difficoltà di deambulazione, miopatia, condrocalcinosi, ALP bassa) Abbiamo infine effettuato per conferma la ricerca delle mutazioni del gene ALPL, di cui siamo ancora in attesa di referto ufficiale.
Conclusioni. La valutazione del metabolismo osseo può essere cruciale nella diagnosi differenziale delle miopatie e delle artriti infiammatorie, soprattutto in caso di scarsa risposta alle terapie di fondo.



Immagine 1



Immagine 2

Le immagini 1 (Rx caviglia dx) e 2 (Rx bacino e sacroiliache) mostrano un quadro di polientesopatia, artrosi e calcificazioni sia che intra che periarticolari, queste ultime particolarmente esuberanti in prossimità del malleolo mediale dx.



Immagine 3

La proiezione latero-laterale della colonna dorso-lombare mostra osteopenia diffusa, crolli vertebrali a carico di T10 ed L2 in associazione ad un quadro di iperostosi della colonna toracica (DISH)

INSORGENZA DI VASCULITE DEI GROSSI VASI DOPO INFEZIONE DA SARSCOV2: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:11:206

Vojinovic T., Lalli F., Lercara A., Alessandri E., Pizzorni C., Sulli A., Paolino S., Cutolo M.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova

Introduzione. L'arterite a cellule giganti (GCA) è una forma di vasculite dei grossi e medi vasi, che tipicamente insorge dopo i 50 anni ed è principalmente caratterizzata da cefalea, febbre e malessere (Weyand CM et al. Engl J Med 2014). Febbre di origine sconosciuta (FUO) può essere causata da patologie sistemiche autoimmuni come presentazione inusuale in condizioni più o meno comuni e la diagnosi è spesso clinica (Betrains A et al. Semin Arthritis Rheum 2022).
Case report. Uomo di 54 anni dializzato per glomerulosclerosi focale in lista di trapianto, con frequenti anemizzazioni in pregressa GAVE e versamento pericardico, ha sviluppato a marzo 2022, a distanza di circa 2 mesi dall'infezione SarsCov2, febbre ricorrente (fino 39°C) dapprima con brivido poi senza brivido responsiva al Paracetamolo. Inoltre, negava ulteriore sintomatologia. In tale occasione veniva riscontrato persistente e spiccato rialzo degli indici di flogosi (PCR 58 mg/L) con ecocardio e PET negativi, mentre TC torace mostrava addensamenti a vetro smerigliato bilateralmente (>dx) e TC addome riscontrava colelitiasi e lieve splenomegalia. Valutazione infettivologica aveva escluso ipotesi infettiva (sierologia per batteri, virus e miceti negativa; multipla terapia antibiotica senza beneficio) così come quella ematologica ha escluso natura neoplastica (BOM e citogenetica negativi) nonostante la presenza di granulomi a livello midollare e riscontro di alterazioni displastiche alla BOM. Si segnala inoltre presenza di linfopenia T CD3+ e B CD19+, ANA >1:640 con pattern speckled, ACE di 63 U/L e beta2 microglobulina di 67,7 mg/l.
Alla visita di giugno 2022 veniva esclusa una patologia di nostra competenza. Successivamente, il paziente veniva rivalutato a marzo 2023 per persistente rialzo degli indici di flogosi (VES 72, PCR 44 mg/l), comparsa di cordoni vascolari duri ma non dolenti in sede temporale bilaterale (negava cefalea, amaurosi fugax o claudicatio masseterina) (Figura 1 e 2) e riferita disartria occasionale di recente insorgenza. Eseguiva nuova PET (persistenza di moderata fissazione in ambito osteomidollare allo scheletro assile ed al terzo prossimale dell'appendicolare e disomogenea captazione in sede gastrica di significato flogistico; presenza di versamento in sede periepatica, perisplenica e pelvica, non FDG-attivo), angio-RM vasi intracranici (ipoplasia P1 di destra, arteria celebrale posteriore destra di tipo embrionale; aspecifica gliosi in sede sottocorticale frontale destra) e RM encefalo (nella norma). Nonostante l'indicazione specialistica, il paziente non ha eseguito la biopsia temporale. Alla luce dal nuovo quadro clinico ed accertamenti strumentali veniva posta diagnosi di vasculite gigantocellulare e avviata terapia glucocorticosteroidea ad alto dosaggio con ottima risposta (risoluzione della febbre e riduzione della flogosi sistemica).
Conclusioni. Il nostro case report di GCA si differenzia da altri casi per la sua presentazione atipica e permette di rivalutare possibili manifestazioni di GCA come unico sintomo di esordio. Diagnosi tempestiva è fondamentale per prevenire complicanze irreversibili avviando la terapia mirata.



PO:12:207 - PO:12:225 SESSIONI POSTER

CASI DIFFICILI (II)

TRATTAMENTO CON BRODALUMAB DI UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME SAPHO MULTIRESISTENTE

PO:12:207

D'Ignazio E., Trovato E., Baldi C., Bardelli M., Cantarini L., Frediani B., Gentileschi S.
Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. La sindrome synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) è una malattia rara ad eziologia sconosciuta caratterizzata da diverse manifestazioni quali sinovite periferica, impegno infiammatorio sterno-claveare, acne, psoriasi pustolosa palmoplantare, iperostosi, osteite e sacroileite. Brodalumab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio il recettore dell'interleuchina-17 (IL-17RA).
Il nostro scopo è la descrizione di un caso di sindrome SAPHO multiresistente ai trattamenti biotecnogici.
Materiali e metodi. Raccolta retrospettiva dei dati demografici, clinici e terapeutici di un paziente con sindrome SAPHO e grave pustolosi palmo-plantare (PPP) multifailure a diversi trattamenti di secondo livello, trattato con successo con brodalumab.
Risultati. Il paziente, di anni 38 e di sesso maschile, afferiva al nostro centro nel 2016 presentando un quadro di spondiloartrite HLAB27 negativa ed uveiti anteriori ricorrenti. Le opportune valutazioni clinico-bioumorali evidenziavano tubercolosi latente, per cui veniva impostato dapprima un trattamento profilattico con isoniazide ed in seguito terapia con adalimumab e metotressato, con un eccellente controllo della sintomatologia. Dopo 36 mesi di sostanziale remissione si assisteva alla comparsa di impegno infiammatorio delle articolazioni sternoclaveari e di quelle costosternali (reperto confermato dall'esame scintigrafico), di acne localizzata a tronco e volto e di severa e invalidante PPP. Si poneva dunque diagnosi di sindrome SAPHO e si impostava trattamento di fondo con Infliximab 5 mg/kg endovena ogni 8 settimane. Questa terapia permetteva una remissione parziale sul piano articolare, ma non sul piano cutaneo (permanevano acne e PPP). Si tentava un incremento posologico dell'infliximab e la co-somministrazione di apremilast, senza rilevante beneficio clinico. Data la persistenza di attività di malattia, soprattutto sul piano cutaneo, veniva somministrato secukinumab al dosaggio di 300mg ogni 28 giorni. Questo trattamento consentiva il mantenimento della remissione articolare ma portava un miglioramento soltanto parziale delle lesioni cutanee, con persistenza di lesioni acneiche e una PPP invalidante. Brodalumab è un inibitore recettoriale dell'IL-17 che ha già dimostrato efficacia in pazienti affetti da psoriasi pustolosa e PPP severa non-responder agli inibitori dell'IL-17A. Questa maggiore efficacia potrebbe essere attribuibile all'inibizione di più isoforme dell'IL-17 (A, C, E, F) ottenuta con il blocco di IL-17RA. Per tale ragione, si sceglieva di introdurre brodalumab al dosaggio di 210mg ogni 14 giorni.



Dopo 3 mesi di trattamento si assisteva ad una completa risoluzione dell'acne e della PPP, nonché al mantenimento della remissione articolare. Tale quadro di inattività, dopo 15 mesi di trattamento continuativo, è tuttora mantenuto.
Conclusioni. La SAPHO è una sindrome complessa per il cui trattamento può rendersi necessario un approccio multidisciplinare. Il blocco del recettore dell'IL-17 operato da brodalumab sembra essere una valida opzione terapeutica nei soggetti affetti da SAPHO refrattaria al trattamento con inibitori del TNF-alfa e dell'IL-17A.

LA SINDROME VEXAS NEL WORK UP DELLA FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA

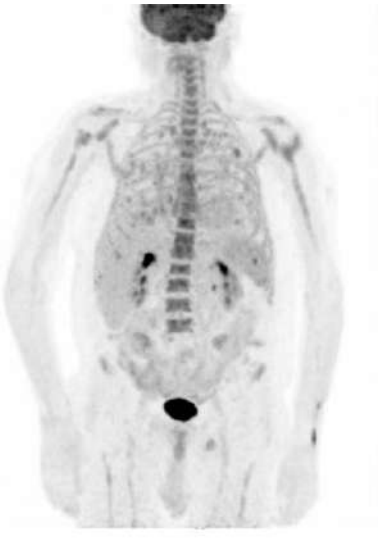
PO:12:208

Cuzzocrea F. [1,2], Milanesi A. [2,3], Guadalupi E. [1,2], Guerini M. [1,2], Sorace D. [1,2], Delvino P. [1,2,3], Bugatti S. [1,2], Bogliolo L. [1], Montecucco C. [1,2]
[1]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Division of Rheumatology, Pavia; [2]Università di Pavia, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pavia; [3]Università di Pavia, PhD in Experimental Medicine, Pavia

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS (vacuoli, enzima E1, X-linked, autoinfiammatoria, somatica) è una malattia monogenica dell'adulto, di recente scoperta, caratterizzata da diverse manifestazioni cliniche (ematologiche, dermatologiche, reumatologiche…) importanti da riconoscere per una corretta diagnosi differenziale. Colpisce preferenzialmente uomini di età superiore a 50 anni.
Materiali e metodi. S.P. è un uomo di 81 anni. Da circa un anno soffre di episodi febbrili ricorrenti con tosse e dispnea, associati a fenomeno di Raynaud. Una TC torace mostra addensamenti polmonari e aree a ground glass, per cui viene trattato con cicli di antibiotici e cortisone, da cui inizialmente trae beneficio; tuttavia, alla riduzione della posologia steroidea, la sintomatologia recidiva. Nel sospetto di interstiziopatia autoimmune, viene sottoposto ad accertamenti reumatologici.
Risultati. Gli esami mostrano un'anemia macrocitica, neutropenia (nadir 700/uL), linfopenia (nadir 600/uL), PCR 15,7 2mg/dl, VES 85 mm/h, PCT negativa, positività del Fattore Reumatoide ad alto titolo, ANA 1:160 citoplasmatico e 1:80 finemente punteggiato, mentre la restante autoimmunità è negativa. I numerosi test microbiologici, a eccezione di una escreatocoltura positiva per K. Pneumoniae multisensibile e C. albicans e di un'urinocoltura con E. faecium colonizzante, risultano tutti negativi. Nell'ambito dello screening paraneoplastico, si effettua una PET che mostra ipercaptazione al midollo osseo. Nel sospetto di sindrome mielodisplastica, viene effettuata una biopsia osteomidollare, la quale riscontra aplasia midollare (reperto verosimilmente conseguente a pregressa radioterapia per carcinoma prostatico); al citomorfologico la serie granulopoietica è raramente caratterizzata da vacuoli citoplasmatici. Compare inoltre un rash eritemato-papulare al tronco e agli arti; alla biopsia si osserva infiltrato infiammatorio del derma superficiale, a pattern perivascolare e periannessiale, costituito in prevalenza da linfociti T CD3+ con alcuni istiocito-macrofagi e alcuni neutrofili.
Escluse cause infettive e oncologiche, vengono effettuate ricerche per mutazioni genetiche sul campione di midollo osseo: FISH per MDS negativa, presente invece la mutazione somatica di UBA1 p.M41V (c.A121G). Si pone pertanto diagnosi di VEXAS e si prosegue la terapia steroidea 25 mg/die.
Conclusioni. Il riconoscimento della sindrome VEXAS ha dato la possibilità di diagnosticare correttamente quadri clinici che in precedenza sarebbero stati erroneamente imputati a malattie reumatologiche e destinati a trattamenti inefficaci. Nelle coorti finora studiate, raramente sono stati riscontrati casi oltre gli 80 anni di età; nella coorte del nostro Centro, S.P. è l'unico paziente con più di 80 anni. La sindrome VEXAS è tuttavia una diagnosi da considerare nel work-up delle FUO, anche superato questo cut-off epidemiologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Beck D. et al., Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease, NEJM.
2. Al-Hakim A. et al. S. An update on VEXAS syndrome. Expert Rev Clin Immunol.
3. Sterling D. et al. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. J Am Acad Dermatol.





TERAPIA SEQUENZIALE CON GUSELKUMAB E SECUKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA "DIFFICULT TO TREAT PSA"

PO:12:209

Cacioppo S., Longhino S., Giovannini I., Quartuccio L., De Vita S., Zabotti A.
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia di una terapia sequenziale con IL-23 inibitore e IL-17 inibitore in pazienti con artrite psoriasica (PsA) difficult-to-treat1.
Materiale e metodi. descrizione di due pazienti affetti da PsA attiva sul versante articolare e cutaneo nonostante le pregresse terapie biologiche (TNF inibitore, IL-17 inibitori, IL-23 inibitori, IL-12/23 inibitori).
Caso clinico 1. Uomo di 54 anni, senza comorbilità di rilievo. Affetto da psoriasi severa dall'età di 20 anni. Tre anni più tardi esordio di artrite periferica e assiale ad alta attività con precoce comparsa di anchilosi a mani e rachide cervicale. In passato, trattato dapprima con sintetici convenzionali (Methotrexate, Ciclosporina), poi con Infliximab in monoterapia ed in associazione con Methotrexate, sospesi per inefficacia secondaria. Tra il 2016 e il 2017 trattato con Secukinumab e Ustekinumab, sospesi per scarso controllo cutaneo. Nel 2018 avviato Ixekizumab, dopo iniziale beneficio, sospeso a 9 mesi per riattivazione di psoriasi e artrite. Tra il 2019 e il 2022, dopo un breve e scarso tentativo con Guselkumab, ripercorsa la via degli anti-TNF con Golimumab e Certolizumab, con miglioramento solo sul piano articolare. Da agosto 2022 avviata terapia sequenziale con Guselkumab e Secukinumab. A 6 mesi, completa remissione sul piano articolare, con riduzione del DAPSA da 24 a 4, e netto miglioramento cutaneo, con riduzione del PASI da 32 a 7. Non si segnalano effetti avversi.
Caso clinico 2. Donna di 31 anni, fumatrice. Esordio di malattia nel 2018 con dolore sterno claveare, sciatica mozza e pustolosi palmo-plantare. Alle indagini, elevazione della PCR e RMN positiva a livello dorsale, sternale e di sacro-iliache (SI). Dopo la diagnosi, stante l'importante attività di malattia, avviata terapia con Infliximab e Methotrexate, sospesi dopo 4 mesi per inefficacia primaria. Da fine 2018, tentato secondo anti-TNF (Adalimumab), senza beneficio. Nel 2019 avviato Secukinumab, sospeso nel 2021 per perdita di efficacia sul piano articolare e sostituito con Ixekizumab. Dopo iniziale beneficio artro-cutaneo, repentino peggioramento clinico su entrambi i versanti, RMN positiva per edema attivo e persistente rialzo della PCR. Da dicembre 2021 avviato Guselkumab e Salazopirina, con beneficio sul quadro cutaneo ma non adeguato controllo articolare. Per tale motivo, da agosto 2022 avviata terapia sequenziale con Guselkumab e Secukinumab con lento ma progressivo beneficio clinico e netta riduzione dell'edema osseo alla RMN di rachide e SI. A 6 mesi, beneficio cutaneo del 90% e articolare del 70%. Si segnalano frequenti infezioni delle alte vie respiratorie e candidosi orale ricorrente.
Conclusioni. La terapia sequenziale con farmaci biologici inibitori dell'IL23 e IL17 potrebbe rappresentare una soluzione in pazienti con PsA difficult-to-treat, che non riescono a raggiungere un adeguato controllo di malattia. Il rischio infettivo va attentamente valutato in corso di terapia sequenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Simon D. et al. Ann Rheum Dis 2022 May 5; annrheumdis-2022-222415.

A CASE OF VEXAS SYNDROME ASSOCIATED WITH MULTIPLE POSITIVE AUTOANTIBODIES

PO:12:210

Rodolfi S. [1,2], Tonutti A. [1,2], Nappi E. [1,2], Renna D. [1], Bagnoli F. [1], Todisco G. [1], Stella C. [1,2], Cecconi M. [1,2], Della Porta M. [1,2], Selmi C.F. [1,2], De Santis M. [1,2]
[1]Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; [2]Humanitas University, Pieve Emanuele

Background. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) syndrome is a newly described severe autoinflammatory hematological disease caused by mosaic somatic mutation of UBA1 gene in myeloid cells. Clinical manifestations include fever, chondritis, lymphadenopathy, skin lesions, macrocytic anemia, and multiorgan involvement. Cases of VEXAS syndrome associated with ANCA-associated vasculitis have been described; however, no other rheumatologic disease has been associated to VEXAS syndrome so far.
Objectives. We report the case of a 65-yo man with UBA1 mutation manifesting with fever, serositis, erythema nodosum, keratoconjunctivitis, and ear chondritis with positive antinuclear antibodies (ANA), antiSSA, rheumatoid factor (RF), anticitrullinated protein (ACPA) antibodies.
Methods. Case report. Results. In 2021 the patient was hospitalized for pleural effusion. He underwent thoracoscopy and pleural biopsy, negative for neoplasia and infectious aetiologies, including M.tubercolosis (though IGRA test was positive). Serologic workup revealed positivity for ANA, antiSSA, RF, and ACPA. The patient, however, did not display signs or symptoms referable to arthritis or connective tissue diseases. He was managed with systemic glucocorticoids with complete remission. Notably, the patient refused tuberculosis prophylaxis. During the following months, he experienced flares of erythema nodosum which waned after subsequent glucocorticoid course. Recently, he developed fever, worsening fatigue, erythema nodosum, ear chondritis, and keratoconjunctivitis. He was hospitalized and lab tests showed pancytopenia (neutrophils 1900/mm3, lymphocytes 500/mm^3, hemoglobin 6.1 g/dL with MCV 102 fL, platelets 94000/mm^3) and hyperferritinemia (>7500 ng/mL); autoantibodies were confirmed positive. Whole-body CT scan revealed generalized lymphadenopathy, multiple micro-nodular lesions in liver and spleen, tree-in-bud lung lesions, and pleural effusion. Bone marrow examination was negative for haematological malignancies and hemophagocytosis, while showing presence of vacuoles in the cytoplasm of myeloid and erythroid cells. DNA sequencing analysis revealed UBA1 mutation leading to the diagnosis of VEXAS syndrome. Microbiologic molecular tests and cultures on blood, urine, and lymphnode specimens were performed. Meanwhile, the patient was managed with broad-spectrum antibiotics and systemic glucocorticoids (1 mg/Kg iv). However, he quickly developed septic shock and multiorgan failure refractory to intensive care management, eventually resulting in death. PCR analysis on blood culture revealed positivity for Koch bacillus, thereby revealing disseminated M.tubercolosis infection as the ultimate cause of death.
Conclusions. We here present the first known case of VEXAS syndrome with positive ANA, anti-SSA, RF, and ACPA. Autoantibody positivity should not exclude VEXAS syndrome diagnosis, especially in presence of clinical features suggestive of autoinflammatory disease. Further studies on prevalence of autoantibodies and on the possible role of myeloid-restricted UBA1 mutation in break of tolerance in VEXAS syndrome should be sought.

INSORGENZA DI AMILOIDOSI AL AD INTERESSAMENTO CARDIACO IN PAZIENTE CON STORIA DI MIELOMA "SMOLDERING" E GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE

PO:12:211

Volpe P., Verardi L., Finucci A., Raspa A.C., Zicolella R., Gabini M.
U.O.C. Reumatologia P.O. Spirito Santo, Pescara

Introduzione. La granulomatosi con poliangioite è una vasculite ANCA-associata, caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa necrotizzante, che colpisce vasi di piccolo e medio calibro, principalmente a livello di reni e vie aeree.
Il mieloma asintomatico (smoldering) è una neoplasia plasmacellulare senza danno d'organo, con elevato rischio di progressione a mieloma multiplo sintomatico.
L'amiloidosi sistemica da catene leggere delle immunoglobuline (AL) è caratterizzata da una varietà di sintomi, per lo più aspecifici, soprattutto all'esordio; può associarsi a malattie linfoproliferative, in particolare mieloma multiplo (anche in forma presintomatica) e malattie infettive o infiammatorie sistemiche croniche. Il clone anomalo di plasmacellule produce una quantità eccessiva di catene leggere, che depositandosi in vari organi (soprattutto cuore), causano danno e ne ostacolano la funzione.
Caso clinico. Paziente di sesso femminile di anni 49, seguita presso il nostro Centro per granulomatosi con poliangioite (diagnosi 2008) ad interessamento delle vie aeree (seni paranasali; trachea, con stenosi cicatriziale alta e tracheomalacia sottoposta a rimozione di III e IV anello tracheale; polmoni), in terapia di mantenimento per persistente stabilità con Rituximab 500 mg semestrale. Inoltre, in follow up ematologico per mieloma smoldering (diagnosi 2013 di mieloma multiplo asintomatico IgG lambda).
A Marzo 2023, la paziente riferiva calo ponderale di 10 kg in 3 mesi, associato a inappetenza, nausea, astenia, mialgie arti inferiori, sensazione di oppressione toracica.
Una recente PET TC non risultava dimostrativa per lesioni eteroproliferative.
Da febbraio tachicardia sinusale persistente.
A esami ematici: nella norma assetto tiroideo e CPK, troponina I hs 60 pg/mL, BNP 272 pg/mL, mioglobina 65.5 ng/mL.
A ECG holter: FC media 106 bpm (max 142 -min 72), rare BESV e BEV. A ecocardio Vs di normali dimensioni e spessori, FE 63%.
Alla TC torace piccole aree di iperdensità a vetro smerigliato con diffuso ispessimento dell'interstizio broncovascolare, di natura flogistico-disventilatoria.
Si richiedeva RMN cardiaca, con riscontro di quadro sospetto per amiloidosi cardiaca.
A maggio effettuato aspirato di grasso periombelicale non rilevata birifrangenza giallo verde dopo colorazione rosso Congo.
A giugno ulteriore calo ponderale; troponina I hs 117 pg/mL, BNP 633 pg/mL. Ripetuto ecocardio, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con aspetto granular sparkling. Si inviava la paziente presso Centro Amiloidosi sistemiche, Policlinico San Matteo (Pavia); l'analisi proteomica del campione di tessuto adiposo sottocutaneo periombelicale rilevava amyloid proteome signature, compatibile con deposizione di amiloide di tipo AL lambda.
Veniva posta diagnosi di amiloidosi AL ad interessamento cardiaco, con programma ematologico di avvio a terapia con daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone.
Conclusioni. Abbiamo descritto un caso clinico complesso, caratterizzato da associazione di più patologie rilevanti, sottolineandone l'aspecificità all'esordio dell'evoluzione clinica. Tale condizione risulta impattante su adeguato follow up clinico e terapeutico.

CONNETTIVITE MISTA, LINFOMA A GRANDI CELLULE B, INFEZIONE DA SARS-COV 2: ENTITA' SEPARATE O INTERCONNESSE?

PO:12:212

Leone F., Peluso G., Bosello S.L., Cerasuolo P.G., Di Murro S., Masnata R., Zoli A., D'Agostino M.A.
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La connettivite mista è stata recentemente riconosciuta come patologia a sé stante, caratterizzata da manifestazioni cliniche di Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi Sistemica, Polimiosite e Artrite Reumatoide in "overlap", in associazione ad anticorpi anti-RNP ad alto titolo (1).
Caso clinico. Riportiamo il caso di un uomo di 61 anni, la cui storia clinica è esordita all'età di 53 anni con comparsa di artromialgie e marcato rialzo degli enzimi muscolari.
Agli esami di laboratorio veniva riscontrata positività di ANA (1:1280), anti-SSA, anti-Jo1 e anti-RNP. Alla capillaroscopia si evidenziava scleroderma pattern tipo early. Veniva posta diagnosi di polimiosite e iniziata terapia steroidea in associazione a immunoglobuline ev, con completa risoluzione del danno muscolare. Dopo circa 2 mesi, per riscontro di linfoma a grandi cellule B (01/2015) su biopsia linfonodale, la diagnosi veniva riformulata in polimiosite secondaria a linfoma. Il paziente veniva sottoposto a CT (R-CHOP: Rituximab ciclofosfamide, adriamicina, vincristina, prednisone) con raggiungimento della remissione completa, mantenuta per circa sei anni (09/2021), quando contraeva infezione da Sars-Cov 2, decorsa in maniera paucisintomatica e con successiva insorgenza di tosse stizzosa, dispnea per sforzi lievi e infine conclamata insufficienza respiratoria con necessità di ossigenoterapia 24/24 h. Alla TC del torace emergeva un quadro di fibrosi polmonare a pattern NSIP con caratteristiche progressive. Per tale quadro polmonare, rapidamente progressivo, e per comparsa di importante acrocianosi agli arti inferiori e superiori, stavolta in assenza di coinvolgimento muscolare, il paziente giungeva alla nostra attenzione. Agli esami si confermava la precedente autoimmunità; si riscontrava inoltre consumo del complemento, positività del fattore reumatoide ad altro titolo (in assenza di crioglobulinemia) e sclerodattilia. Pertanto, si poneva indicazione ad intraprendere terapia antifibrotica (Nintendanib), vasodilatativa (Prostacicline di sintesi) ed eventuale terapia B depletiva.
Conclusioni. Nonostante sia emerso da alcuni "case report" il potenziale rischio che la terapia corticosteroidea in corso di connettivite mista possa facilitare lo sviluppo di linfoma (2, 3), il riscontro quasi simultaneo delle due condizioni nel caso descritto rende lecito pensare che esse rappresentino un continuum.
In secondo luogo, possiamo ipotizzare che la perturbazione dell'omeostasi immunopatogenetica dovuta, in questo caso, come in altri lavori descritti (4), all'infezione da SARS-Cov-2, abbia determinato una ripresa ed un aggravamento di malattia. In ultima analisi, lo stesso evento infettivo potrebbe essere stato responsabile del netto viraggio fenotipico osservato in questo paziente (iniziale danno muscolare, poi danno cutaneo, vascolare e polmonare).

BIBLIOGRAFIA

1. Alves MR, Isenberg DA. Clin Exp Med. 2020 May; 20 (2): 159-66.
2. Fujiwara H, et al. Intern Med. 2006; 45 (5): 297-301.
3. Frayha RA, et al. Br J Rheumatol. 1985 Feb; 24 (1): 70-3. doi: 10.1093/rheumatology/24.1.70. PMID: 3872150.
4. Kobak S. Curr Rheumatol Rev. 2021; 17 (2): 141-52.

SINDROME VEXAS: UNA EMERGENTE PATOLOGIA DI DIFFICILE DIAGNOSI PO:12:213

Fiorenza A. [1], Rovera G. [1], Valente G. [1], Pavanelli M.C. [1], Re R. [1], Salvarani C. [2], Vitetta R. [1]
[1]P.O. Sant'Andrea, Vercelli; [2]Azienda USL - IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinfammatory, Somatic) è recentemente descritta come malattia autoinfiammatoria con esordio in età adulta, causata da mutazioni somatiche nei precursori delle cellule della linea mieloide, nel gene codificante l'enzima 1 (UBA1). Quadro clinico eterogeneo che può mimare diverse entità coesistenti con disturbi ematologici, in particolare sindrome mielodisplasica (MDS). Si caratterizza per la presenza di cellule progenitrici mieloidi ed eritroidi vacuolate alla biopsia del midollo osseo (BOM)

Materiali e metodi. Riportiamo il caso di un 78nne, valutato per febbre persistente, calo ponderale, astenia marcata, incremento indici di flogosi, severa anemia e declino funzione renale. Rapido peggioramento delle condizioni cliniche. Escluse cause infettivologiche/neoplastiche. Sospettata malattia ematologica non confermata dalle indagini.

Risultati. Riferita perdita di peso 10 kg in 3 mesi, febbre 38-40°C, malessere generale.

Non uso di droghe/alcool o esposizione a sostanze tossiche. Storia famigliare non significativa. Iperteso in terapia. PCR 12 mg/dL (normale <0,05 mg/dL), VES 116 mm/h, ferritina 2121 ng/ml (39,9–465 ng/ml). Hb7,3 g/dL, MCV 88 fL, conta leucocitaria (WBC) di 6870 cellule/µL con formula conservata, poi 3700 cell/µL. Conta piastrinica 121.000/µ poi 33.000/ µL. T-Bil 3,55 mg/dL, D-Bil 2.84 mg/dL, GGT 382 U/). Autoimmunità negativa. All'elettroforesi sieroproteica (SPEP) gamma 32%, con BJ positiva 0.17 g/24 ore. BOM: 'midollo normocellulato con plasmocitosi midollare policlonale. Citofluorimetria su SP: ipocromia eritrocitaria, serie mieloide con iposegmantazione nucleare, rari mielociti. Non blasti/immaturi. Alterazioni immunofenotipiche a carico dei monociti'; con esclusione di malattia ematologica. Normali i reperti alla TC torace addome cranio. TC-PET total body ed endoscopie gastrointestinali nella norma.

Revisione dei vetrini dell'aspirato midollare con richiesta di ricerca di vacuoli citoplasmatici linea mieloide: risultato positivo (Fig. 1) Sospettata VEXAS richiesta ricerca mutazione UBA1: non varianti patogene 'comuni'. Non possibilità di eseguire approfondimenti per esigua quantità di DNA.

Durante la degenza positivizzazione della procalcitonina (PCT) 5.4 mcg/L (normali <0.5). Terapia empirica antibiotica/antimicotica di combinazione (indagini negative per malattie infettive) e prednisone (1 mg/kg/day), senza risposta e con rapido peggioramento, fino all'exitus per sopraggiunta sepsi.

Conclusioni. Il nostro caso sottolinea la necessità di considerare la VEXAS, per la quale non vi sono criteri, quando presenti segni di infiammazione sistemica, manifestazioni eterogenee con componenti ematologiche ed infettivologiche dubbie, non responsive ai trattamenti - escluse diagnosi alternative.

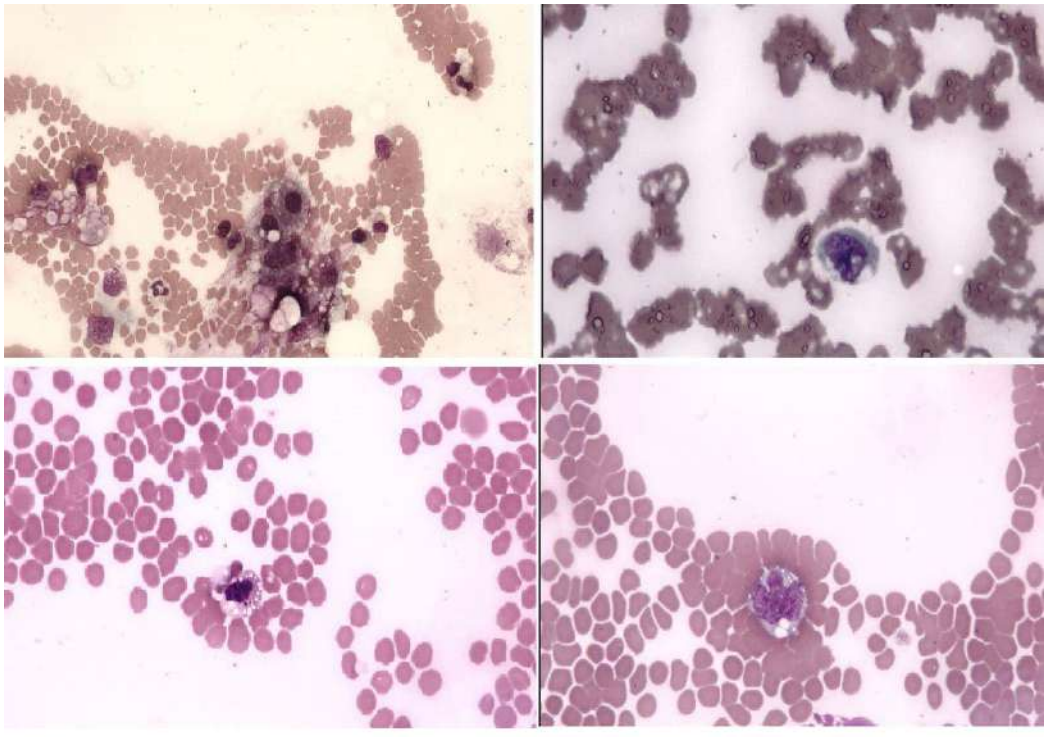


Fig.1. Aspirato di midollo osseo che mostra displasia e vacuolizzazione citoplasmatica di cellule precursori eritroidi e mieloidi

UN CASO DI AMILOIDOSI RENALE IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE MISCONOSCIUTA, CON OTTIMA RISPOSTA AL TOCILIZUMAB

PO:12:214

Bursi R., Miceli M.C., Provenzano G.
U.O.S.D. Reumatologia, A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello, Palermo

Introduzione. L'amiloidosi AA (AAA) ad interessamento renale con progressivo deterioramento funzionale è una possibile complicanza in corso di artrite reumatoide (AR). Descriviamo un caso di AA renale in corso di AR misconosciuta, trattato con tocilizumab (TCZ), con rapida risposta e stabile recupero della funzione renale.
Caso clinico. Donna di 61 anni in follow up nefrologico per insufficienza renale cronica progressiva e diagnosi istologica di AA (espansione mesangiale da accumulo di materiale amorfo, PAS negativo, positivo alla colorazione Rosso Congo, presente altresì nei vasi di piccolo e medio calibro e nell'interstizio). Data l'associazione di febbricola serotina, astenia e persistente incremento della PCR, veniva posta diagnosi di AAA ed inviata per valutazione reumatologica per completare l'iter diagnostico. L'approfondimento reumatologico evidenziava storia di artralgie infiammatorie alle piccole articolazioni di mani e polsi, in assenza di tumefazione obiettivabile. Alla valutazione ecografica, riscontro di sinovite poli-articolare con segnale power-Doppler positivo. Agli esami ematochimici si evidenziavano: anemia (9.8 g/dl), aumento di PCR (14.8 mg/dl), insufficienza renale stadio III KDOQI con lieve microematuria e lieve proteinuria (300 mg/dl), positività del fattore reumatoide, aumento della siero amiloide (SAA) (47.2 mg/L); Rx torace e PET total-body negative. Veniva eseguita anche biopsia del grasso peri-ombelicale. Il quadro complessivo ci ha indotto a formulare diagnosi di AA renale in corso di artrite reumatoide. Veniva iniziata terapia con TCZ con rapida normalizzazione della PCR, della SAA e progressiva remissione del quadro articolare e renale che rimane stabile a distanza di 5 anni.
Conclusioni. AAA è una complicanza di varie malattie infiammatorie croniche ed il controllo della flogosi sistemica rappresenta l'elemento cardine del trattamento. Al fine di ottimizzare la scelta terapeutica, è essenziale identificare la patologia cronica sottostante. Studi bioptici hanno dimostrato che l'incidenza di AAA in corso di AR varia a seconda delle casistiche dal 12 al 21%. Tra i principali fattori predisponenti vi sono lunga durata di malattia e persistente incremento degli indici di flogosi. Nel caso descritto, la valutazione del reumatologo ha consentito di identificare una patologia reumatologica misconosciuta alla base dell'AA. Alcuni reports hanno evidenziato che TCZ, grazie all'azione selettiva di inibizione di Il-6, cruciale per la produzione di SAA, possa interrompere la produzione di amiloide, permettendo un progressivo miglioramento della funzionalità renale in pazienti con AR. Il decorso favorevole della nostra paziente conferma l'efficacia di tale farmaco per questa complicanza in corso di AR (1, 2).

BIBLIOGRAFIA

1. Fukuda, M. et al. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports. Clin. Nephrol. 2021; 95, 54-61.
2. Kovács, A. et al. Successful Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Renal AA Amyloidosis with Tocilizumab. Isr. Med. Assoc. J. IMAJ. 2020; 22: 455-57.

UN RARO CASO DI SINDROME DI ERDHEIM-CHESTER PO:12:216

Rella V., Rotondo C., D'Onofrio F., Capuano B., Barile R., Erroi F., Cantatore F.P., Corrado A.
Ospedali Riuniti, Foggia

Scopo del lavoro. La Sindrome di Erdheim-Chester è una rara forma di istiocitosi non a cellule di Langherans, causata da una mutazione somatica negli istiociti attivante il pathway MAPK o, in misura minore, PI3K/AKT. È caratterizzata da infiltrati fibroinfiammatori a coinvolgimento sistemico e prognosi sfavorevole.
Metodi. In questo case-report viene presentato un caso di Sindrome di Erdheim-Chester.
Risultati. Ad aprile 2023 si ricoverava presso il nostro centro una donna di 53 anni, con pregressa diagnosi di Osteomielite Cronica Multifocale Ricorrente (irregolare addensamento strutturale e diffusa iperdensità simmetrici delle tibie alla TC, ipercaptanti alla scintigrafia ossea e alla PET e biopsia ossea con infiltrato istiocitario interlamellare) e dal 2022 episodi ripetuti di urosepsi con riscontro di tessuto denso circondante a manicotto l'aorta toracica, fino all'arco aortico cranialmente e all'aorta addominale prossimale caudalmente captante alla PET (sottoposto a biopsia: tessuto fibroso, assenza di granulomi), diffuso ispessimento delle fasce pararenali inglobante i reni con idronefrosi (posizionati stent ureterali), grossolana formazione espansiva extra-assiale parafalciale con disomogenei segnale ed enhancement descritta come meningiomatosi, diffusa alterazione di segnale del ponte e dei peduncoli cerebellari medi con parziale estensione agli emisferi cerebellari e incremento dell'uptake in corrispondenza del tronco encefalico alla PET. Alla Angio-TC encefalo-torace-addome con mdc e studio cardio-sincronizzato: ispessimenti della grande falce cerebrale e in corrispondenza della fossa cranica posteriore a disomogenei densità ed enhancement definiti come pachimeningite ipertrofica; ispessimento circonferenziale con minimo enhancement delle pareti dell'aorta toracica dalla giunzione sino-tubulare a tutto l'arco, aorta toracica discendente e aorta addominale fino all'emergenza delle arterie renali ed ulteriore ispessimento a carico dell'origine di tripode celiaco, arteria mesenterica superiore e arterie renali e dell'arteria anonima, arteria carotide comune e succlavia sinistra in corrispondenza dell'emergenza e lungo il loro decorso fino alle principali diramazioni; confermato l'addensamento con infiltrazione del tessuto adiposo peri e pararenale. I reperti descritti deponevano per Sindrome di Erdheim-Chester per cui veniva eseguita ricerca di mutazioni genetiche su biopsia del tessuto fibroso. Nel contempo, era stata avviata terapia corticosteroidea ad alto dosaggio, con attento monitoraggio clinico-bioumorale dato l'elevato rischio infettivo.
Conclusioni. La Sindrome di Erdheim-Chester è una patologia rara di pertinenza emato-reumatologica e con recente crescente interesse per l'aumento drastico dei casi. La varietà di manifestazioni cliniche all'esordio, le numerose diagnosi differenziali e il coinvolgimento multiorgano spesso determinano un ritardo diagnostico che compromette notevolmente l'outcome dei pazienti. La ricerca di mutazioni genetiche permette di instaurare protocolli terapeutici mirati che migliorano notevolmente la sopravvivenza dei pazienti.

UN CAMALEONTE TRA LE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE: UN INCONTRO CON LA GRANDE IMITATRICE

PO:12:217

Martinelli E., Marrone S., Pantano I., Ciccia F., Mauro D.
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. Numerose condizioni possono mimare le patologie reumatologiche, la cui diagnosi accurata e tempestiva è un'ardua sfida (1). Presentiamo il caso di un paziente i cui iniziali sintomi di un'arterite gigantocellulare (GCA), hanno poi svelato un intricato intreccio di indizi, fino ad una diagnosi completamente diversa.

Caso clinico. Giungeva presso la nostra Unità Operativa di Reumatologia paziente maschio, di 58 anni per amaurosi ricorrente, sintomi costituzionali, episodi di oligoartrite e rialzo degli indici infiammatori.

Precedentemente seguito presso altri centri, il paziente riceveva diagnosi di polimialgia reumatica nel 2020 sulla base di cervicalgia infiammatoria, limitazione funzionale del cingolo scapolare e artralgie periferiche, rialzo della VES >80 mm/h e ottima risposta alla terapia steroidea. Tuttavia, a maggio 2022, per la comparsa di oligoartrite veniva diagnosticata una spondiloartrite indifferenziata. Inizialmente trattato con csDMARDs (sospesi per intolleranza), iniziava terapia con Adalimumab. Successivamente si riscontrava un nuovo rialzo degli indici di flogosi e ricomparsa della sintomatologia.

A dicembre 2022, il paziente presentava il primo episodio di amaurosi all'occhio sinistro. Venivano escluse patologie demielinizzanti e la GCA, inizialmente sospettata per l'assenza di altri sintomi e per la negatività dell'ecografia delle arterie temporali. Ad aprile 2023, insorgeva un nuovo episodio di amaurosi all'occhio destro con evidenza alla RM di neurite ottica ed edema della papilla. Veniva reintrodotta la terapia corticosteroidea ad alte dosi, con solo parziale miglioramento dei sintomi oculari. A maggio 2023, compariva dermatite desquamativa palmo-plantare e si aveva un peggioramento del coinvolgimento oculare con panuveite e retinite.

L'eterogeneità dei sintomi e la presenza di lesioni cutanee sollevavano il sospetto di una possibile infezione da treponema pallidum. I test treponemici e non treponemici su siero e liquor (RPR e FTA-AB) risultavano positivi ad alto titolo, confermando la diagnosi di neurosifilide. Veniva somministrata terapia con Ceftriaxone e.v. per 14 giorni e sospesa la terapia steroidea.

Dopo il trattamento, si osservava un netto miglioramento del quadro oftalmico e dei sintomi associati, in assenza di rialzo degli indici infiammatori o ricomparsa di artrite e sintomi costituzionali.

Conclusioni. Il caso illustra l'importanza di una scrupolosa diagnosi differenziale e di una valutazione approfondita delle condizioni che possano mimare patologie reumatologiche, in particolare le vasculiti. La sifilide è considerata da sempre la grande imitatrice, e pertanto è fondamentale un'accurata diagnosi differenziale per poterla riconoscere e trattare tempestivamente (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Maningding E, et al. Mimics of vasculitis.
2. Çakmak SK, et. al. Syphilis: A great imitator.

SINOVITE E OSTEOMIELITE DI POLSO DA MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE E CLOSTRIDIUM PERFRINGENS IN UN PAZIENTE CON PREGRESSA DIAGNOSI DI NEUROSARCOIDOSI

PO:12:218

Trignani G. [1], Amati A. [1], Manara M. [1], Murgo A. [2], Gerosa M. [1], Caporali R.F. [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Esposizione di un caso di monoartrite di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico, in paziente con pregressa diagnosi di neurosarcoidosi.
Materali e metodi. Descrizione del caso clinico basata sulla revisione della documentazione clinica del paziente
Risultati. Si presenta il caso di un uomo di 61 anni giunto alla nostra attenzione per tumefazione al polso destro persistente da 17 mesi, comparsa a seguito di intervento di neurolisi del nervo mediano. In anamnesi, storia di uveite bilaterale (2000) trattata con corticosteroidi per os e diagnosi di Morbo di Crohn confermata istologicamente (2000). Nel 2002, insorgenza di crisi comiziali tonico-cloniche e focali-motorie alla mano destra; alla RMN encefalo, riscontro di lesione espansiva occupante spazio interessante insula, lobo temporale sinistro, capsula esterna medialmente e putamen con edema perilesionale e intenso e irregolare enhancement post-contrasto (non veniva effettuata biopsia per elevato rischio chirurgico). È stato quindi intrapreso un trattamento empirico con corticosteroidi ev seguito da un miglioramento radiologico con scomparsa delle alterazioni sopradescritte. Nel 2008, tuttavia, insorgevano febbricola e astenia; veniva ripetuta una RMN encefalo con evidenza di multiple aree di segnale alterato disposte simmetricamente nei peduncoli cerebrali, tegmento mesencefalico, ipotalami, commissura anteriore, tegmenti pontino e fasci corticospinali; a livello del chiasma ottico enhancement nodulare compatibile con lesione granulomatosa o istiocitosica. Al fundus oculi, evidenza di granuloma peripapillare nell'occhio sinsitro. Veniva posta diagnosi di neurosarcoidosi e consigliata terapia con Methotrexate 20 mg/settimana, Azatioprina 100 mg/die e Deltacortene 25 mg/die, che il paziente continuava ad assumere al momento del ricovero presso la nostra struttura (2023). Durante la degenza in reparto, si conducevano indagini di approfondimento. L'RMN al polso destro mostrava tenosinovite di estensori e flessori del carpo ed edema osseo (Figura). Allo studio TC evidenza di erosioni ossee in sede epifisaria ulnare e basi metacarpali (Figura). Sono stati eseguiti tamponi ossei e sinoviali con riscontro di C. perfringens all'esame colturale. Dalle biopsie effettuate su sinovia superficiale, profonda e ulna distale, evidenza di granulomi epitelioidei non necrotizzanti ed esame colturale positivo per M. intracellulare. Veniva pertanto sospesa la terapia immunosoppressiva e impostata terapia anti-micobatterica. A distanza di un mese, persisteva la tumefazione con estensione a 1/3 distale dell'avambraccio destro. Attualmente il paziente è in terapia con Azitromicina, Rifampicina, Moxifloxacina, Deltacortene 25 mg e Azatioprina 100 mg/die. Non ha avuto recidive neurologiche. Resta in attesa di toilette chirurgica del polso destro e di esecuzione PET.
Conclusioni. Il caso presenta una notevole complessità per la presenza di lesioni granulomatose multiple di potenziale diversa eziopatogenesi ed evidenzia la necessità di una caratterizzazione istologica per un corretto approccio diagnostico e terapeutico.

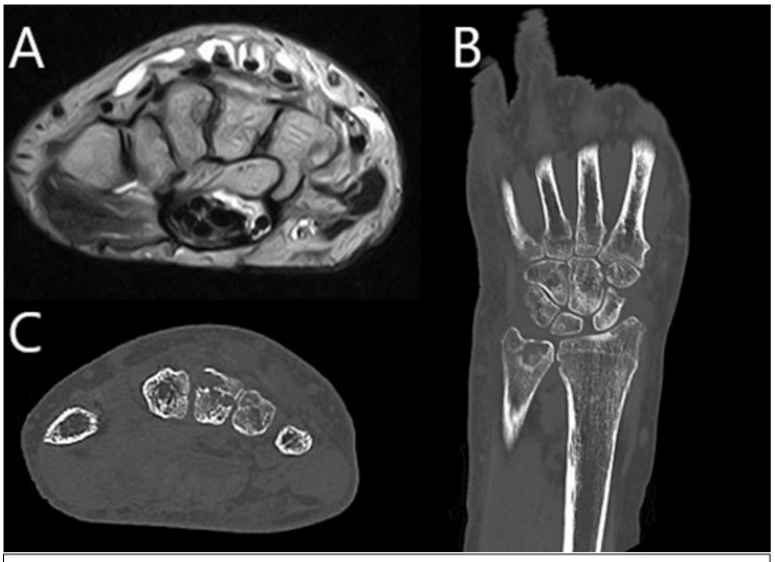
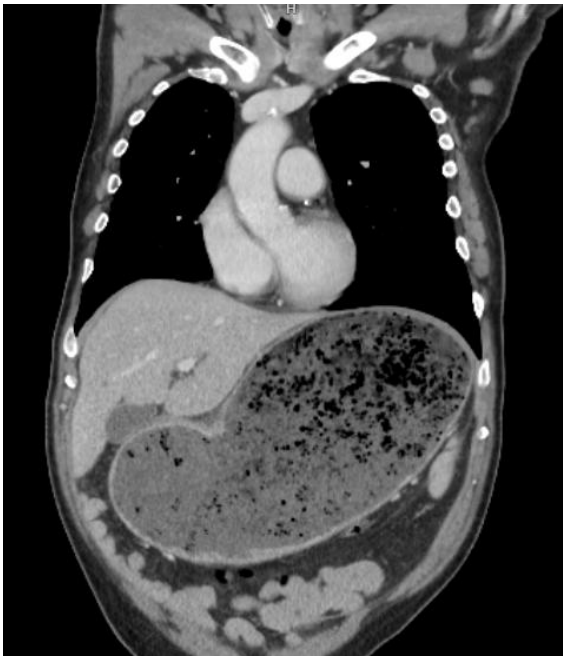


Figura. A) RMN polso destro. Tenosinovite ubiquitaria con marcata distensione fluida delle guaine tendinee a carico dei tendini estensori e flessori del polso. B-C) TC polso destro. Diffusa alterazione del trofismo osseo estesa prevalentemente alle basi metatarsali, al carpo e alla regione meta-epifisaria radio-ulnare. Interruzione dei profili corticali, come per erosione, con perdita di sostanza ossea più evidente alle basi del II e III metacarpo (C) e in sede epifisaria ulnare; in quest'ultima, presenza di componente calcifica amorfa al suo interno (B).

UN RARO CASO DI MALATTIA DA IgG4 AD INTERESSAMENTO GASTRICO PO:12:219

Picco L. [1], Orsaria M. [2], Digito F. [2]
[1]A.S.F.O., Pordenone, [2]A.S.U.F.C., Udine, [3] A.S.U.F.C., San Daniele del Friuli

Introduzione. La malattia da IgG4 (IgG4RD) è un disordine fibro-infiammatorio in grado di colpire in maniera simultanea o metacrona vari distretti corporei (1).
Scopo del lavoro. Descrizione di un caso clinico di IgG4RD ad impegno gastrico.
Descrizione. Riportiamo il caso di un maschio caucasico di 62 anni, con anamnesi muta valutato per calo ponderale, dispepsia e progressiva anemizzazione. Alla EGDS riscontro di dilatazione del lume esofageo e della cavità gastrica occupata da materiale alimentare e di vasta ulcera angolare infiltrante, negativo il campionamento bioptico. Alla TC addome si evidenziava distensione e replezione gastrica (immagine), un grossolano ispessimento della regione antro-pilorica con demarcazione iperdensa della mucosa e lume non riconoscibile e multipli linfonodi patologici lungo la piccola curva gastrica. Un secondo tentativo bioptico per via endoscopica risultava infruttuoso per la quantità di ingesti presenti a livello gastrico. Alla luce del quadro del calo ponderale nonché della difficoltà ad alimentarsi per il difficile svuotamento gastrico il paziente veniva sottoposto a gastrectomia subtotale e ricostruzione sec Roux. All'esame istologico era evidente un'ampia ulcerazione con sottostante estesa fibrosi di parete a tutto spessore con proliferazione fibroblastica storiforme e densi infiltrati costituiti da linfociti, numerose plasmacellule e granulociti eosinofili, comprendenti noduli linfoidi e venulite. L'infiltrato linfocitario era misto comprendente linfociti B e T e numerose plasmacellule positive per IgG4, focalmente più di 50 per campo ad alto ingrandimento e con rapporto IgG4/IgG pari o superiore al 40%. Il dosaggio sierico delle IgG4 risultava nella norma. Mediante imaging veniva esclusa la presenza di altro coinvolgimento d'organo. La PET TC a distanza di due mesi e 12 mesi dall'intervento non mostrava captazioni patologiche, l'esofagogastroscopia a distanza di sei mesi dall'intervento dimostrava regolari esiti chirurgici con mucosa macroscopicamente indenne. Il campionamento bioptico random risultava compatibile con flogosi cronica inattiva.
Conclusioni. La IgG4RD può manifestarsi raramente con un interessamento isolato a carico di un singolo organo o apparato e pertanto va considerata tra le possibili diagnosi differenziali anche di lesione gastrica isolata, soprattutto perché le lesioni di questo tipo sono difficili da diagnosticare per via endoscopica e la diagnosi di solito avviene sul materiale ottenuto dopo resezione chirurgica nel sospetto di neoplasia gastrica.



BIBILOGRAFIA
1. Stone JH. N Engl J Med. 2012.
2. Sawada H. J Gastroenterol Hepatol. 2022.

UN CASO COMPLESSO DI SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE E MANAGEMENT TERAPEUTICO

PO:12:220

Rizzo M.T., Occhipinti L., Treppo E., Castagnaviz E., Guiotto A., Agarinis R., Di Poi E., Sacco S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia, Udine

Introduzione. Lo scleromixedema è una rara patologia sistemica caratterizzata da un'eruzione cutanea relativamente improvvisa di numerose papule e placche ravvicinate, cerose e compatte che interessano prevalentemente la testa, il collo, il tronco e il versante dorsale delle estremità, sullo sfondo di una cute ispessita, edematosa, eritematosa con aspetto sclerodermoide. Spesso vi è l'associazione con una gammopatia monoclonale ed è assente una tireopatia. È distintiva la presenza di una triade all'istologia cutanea: presenza di mucina dermica, proliferazione di fibroblasti e fibrosi. È comune l'interessamento sistemico con sviluppo di complicanze cardiovascolari, gastrointestinali, polmonari, muscoloscheletriche, renali o del sistema nervoso.
Caso clinico. L.G, uomo di 49 anni, fumatore attivo e precedentemente in buona salute, giunge alla nostra attenzione ad agosto 2022 per comparsa da ottobre 2021 di fenomeno di Raynaud, sclerosi cutanea e rigidità agli AASS associati a disfagia per cibi solidi e dispnea da sforzo. Alla nostra valutazione si obiettivava: severa sclerosi cutanea (mRSS 43) a coinvolgere prevalentemente il volto con microstomia e microchelia e gli AASS con mani ad artiglio ed eritema diffuso al tronco e agli AAII in sede prossimale. Nei limiti l'obiettività cardiotoracoaddominale. Per riscontro di una gammapatia monoclonale tipo lambda con proteinuria di Bence Jones veniva eseguita BOM con conferma di gammapatia monoclonale a significato incerto (MGUS).
Nel sospetto di scleromixedema veniva eseguita una prima biopsia cutanea risultata non diagnostica (lesioni sclerodermatosiche scleroderma-like). In DD veniva esclusa la sclerosi sistemica progressiva (autoimmunità negativa; capillaroscopia non patologica; non coinvolgimento sistemico (ecocardiografia, prove di funzionalità respiratorie, RX pasto baritato e manometria nei limiti)); esclusa l'amiloidosi (negativa la ricerca di amiloide su grasso periombelicale); escluse le forme paraneoplastiche (TC collo-torace-addome, EGDS e markers tumorali negativi); esclusa POEMS (assenza di polineuropatia e valori di VEGF nei limiti). Si poneva diagnosi di sclerosi cutanea diffusa associata a MGUS e veniva avviata terapia con ciclofosfamide (CMF) (1). Alla dose cumulativa di CMF 6g non vi è stato alcun miglioramento dal punto di vista cutaneo.
Nel forte sospetto di scleromixedema veniva eseguita una seconda biopsia cutanea: "... aspetti di attivazione fibroblastica ... depositi di mucina dermica ... scleromixedema con istologia simil dermatite interstiziale granulomatosa". Confermata la diagnosi si avviava quindi trattamento con IVIg secondo schema 2 g/kg divisi in 5 giorni ogni 4 settimane (2, 3).
Conclusione. Il caso proposto mostra come una corretta e attenta diagnosi differenziale, che preveda anche la ripetizione di indagini diagnostiche quali la biopsia cutanea se non dirimenti, sia fondamentale per giungere ad una diagnosi di certezza e ad un ottimale management clinico e terapeutico del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Volkmann ER. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2015.
2. Haber R. International Journal of Dermatology. 2020.
3. Kulczycki A. British Journal of Dermatology. 2003.

UN RARO CASO DI INCREMENTO SINTOMATICO DELLA CREATINA CHINASI INDOTTO DA JAK INIBITORI

PO:12:221

Mariani F.M., Di Ruscio E., Altieri P., Alunno A., Carubbi F., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Il profilo di sicurezza di baricitinib (BARI), un inibitore della Janus chinasi ampiamente usato per la terapia dell'artrite reumatoide (AR), include l'aumento asintomatico di cratinina chinasi (CK) e di lipoproteine a bassa densità (LDL) ed alta densità (HDL) (1). Ad oggi sono stati descritti solo 2 casi di aumento sintomatico di CK nella letteratura post-marketing di BARI.

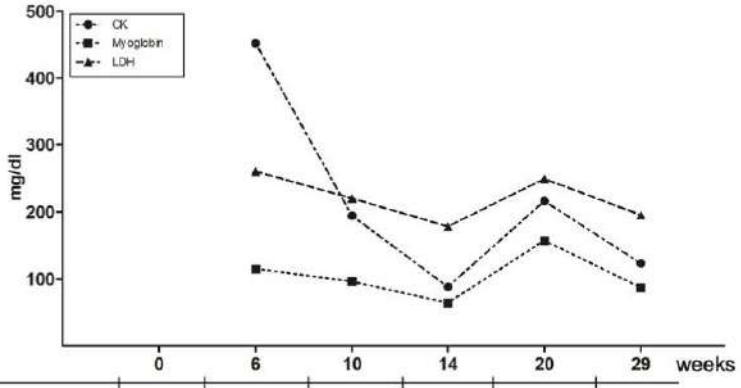
Materiali e metodi. N/A

Risultati. Nel novembre 2021 giungeva alla nostra osservazione una donna caucasica obesa (indice di massa corporea (BMI) =31,2) di 68 anni con pregressa diagnosi di AR sieronegativa (1992) trattata nel corso degli anni con diversi farmaci di fondo convenzionali sintetici e biologici (idrossiclorochina, sulfasalazina, metotressato, adalimumab, infliximab, etanercept ed abatacept) sospesi o per inefficacia o per intolleranza. Alla prima valutazione clinica e nonostante terapia con leflunomide e glucocorticoidi (GC), la malattia era scarsamente controllata (DAS28 calcolato con proteina C reattiva (PCR) 5.42). Pertanto, abbiamo aggiunto al trattamento baricitinib 4 mg/die riducendo gradualmente i GC ed assistendo, in 6 settimane, ad un significativo miglioramento clinico e sierologico (DAS28-PCR 1,96). Contestualmente, tuttavia, la paziente riportava l'insorgenza di mialgie diffuse e gli esami ematochimici (EE) documentavano livelli di CK e mioglobina sopra il limite di norma. Risultavano incrementati anche il colesterolo totale, LDL, HDL e i trigliceridi (Figura 1). Quindi, abbiamo interrotto il trattamento con BARI con conseguente normalizzazione degli EE e scomparsa delle mialgie in 4 settimane. Abbiamo quindi reintrodotto BARI alla stessa dose (considerando il BMI della paziente) e il ripresentarsi dello stesso quadro clinico e laboratoristico dopo sei settimane ha rafforzato la plausibilità di una relazione causa-effetto con l'assunzione del farmaco. Alla sospensione definitiva di BARI, i valori degli EE sono tornati rapidamente entro i limiti normali e le mialgie sono scomparse. Attualmente, la paziente è in terapia con sarilumab, considerato la migliore opzione terapeutica in base al quadro clinico e ai fallimenti terapeutici precedenti, e tale trattamento ha permesso di raggiungere un buon controllo clinico a fronte di un'eccellente tolleranza.

Conclusioni. Un aumento sintomatico della CK secondario ad assunzione di BARI è stato riportato in meno del 5% dei pazienti arruolati negli studi clinici randomizzati e controllati in AR e questo è il terzo caso di aumento sintomatico della CK descritto nella letteratura post-marketing di BARI (2). I meccanismi alla base di tale evento avverso non sono ancora stati chiariti.

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 335-43.
2. Anjara P, et al. Clin Rheumatol. 2020; 39: 613-14.



	0	6	10	14	20	29
Total cholesterol mg/dl	157	253	206	192	255	218
LDL-c mg/dl	78	117	-	113	161	180
HDL-c mg/dl	46	42	-	56	64	38
TG mg/dl	163	245	192	115	149	280

TROMBOSI VENOSA DEI SENI CEREBRALI (TVSC) SECONDARIA A FLOGOSI DA ARTRITE REUMATOIDE (AR) O A VACCINAZIONE ANTI SARS CoV-2? DESCRIZIONE DI UN RARO CASO CLINICO AD EZIOPATOGENESI CONTROVERSA

PO:12:222

Morandi V., Maggiore F., Cuzzocrea F., De Stefano L., Montecucco C., Bobbio Pallavicini F.
IRCCS Policilinico San Matteo e Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. La TVSC è un rarissimo effetto collaterale descritto dopo vaccinazione anti SARS COV2. Negli eventi tromboembolici post-vaccino il 49% presenta piastrinopenia, sono descritti anche casi con piastrine nella norma e anticorpi anti PF4 negativi dopo vaccino Comirnaty (1). È noto inoltre che la TVSC sia anche correlata a flogosi e a patologie autoimmuni attive (2).
Materiali e metodi. Presentiamo un caso di TVSC in paziente affetta da AR sieropositiva la cui eziopatogenesi è stata oggetto di dibattito: flogosi-indotta in malattia infiammatoria cronica o da vaccinazione con Comirnaty con tempistiche correlabili?
Risultati. Donna di 47 anni, anamnesi muta per fattori di rischio ed eventi trombotici, anemia ferro-carenziale per metrorragie con piastrinosi relata. Diagnosi di AR nel 2014, trattata con idrossiclorochina e prednisone poi sospeso per persistente remissione clinica e di imaging. Nel febbraio 2021 cefalea nucale sinistra ingravescente e febbre 7 giorni dopo il secondo richiamo di Comirnaty. A TAC encefalo: trombosi venosa del seno venoso sigmoidale trasverso sinistro esteso fino alla vena giugulare interna, confermata tramite angio-RMN. All'emocromo piastrine 308 000/ul e Hb 9.9 g/dl, MCV 76 fl, non effettuati indici di flogosi, saturazione della transferrina 6%, anticorpi anti-PF4 negativi, per questo inizialmente esclusa l'eziologia vaccinale. Negativi screening trombofilico e gli anticorpi anti-PL. Avviata terapia con dabigatran e richiesta valutazione reumatologica nel dubbio di TVSC indotta da flogosi AR relata: conta articolare negativa, esame obiettivo nella norma, VAS dolore 0, DAS28PCR 1,46 (remissione). Ad angio- RMN di controllo a due settimane (Pannello 1) parziale ricanalizzazione e ad angio-RMN a 12 mesi (Pannello 2) stabilizzazione e consolidamento del quadro. Stante la persistente remissione clinica dell'artrite dopo rivalutazione reumatologica e consulto multidisciplinare dapprima non si procedeva a terzo richiamo vaccinale e successivamente si optava per sospensione di dabigatran dopo 12 mesi di terapia anticoagulante.
Conclusioni. Il raro evento trombotico descritto in donna <50 anni in assenza di fattori di rischio trombofilici essendo temporalmente strettamente correlato con la II somministrazione di Comirnaty non permette di escludere un trigger vaccinale. La normalità della conta piastrinica rispetto alle casistiche riportate in letteratura può essere da un lato mimetizzata dalla piastrinosi conseguente all'anemia ferro carenziale, dall'altro da attribuirsi al diverso meccanismo trombogeno del Comirnaty rispetto a Vaxevira (3), che sembra stimolare direttamente la cascata infiammatoria senza consumo piastrinico in assenza di anti PF4. Un quadro flogistico secondario a patologie autoimmuni potrebbe avere un meccanismo simile, nel nostro caso però l'artrite era in persistente remissione. Seppur raro il caso descritto è emblematico nella diagnosi differenziale delle eziologie della TVSC e nella criticità gestionale di ulteriori richiami vaccinali.

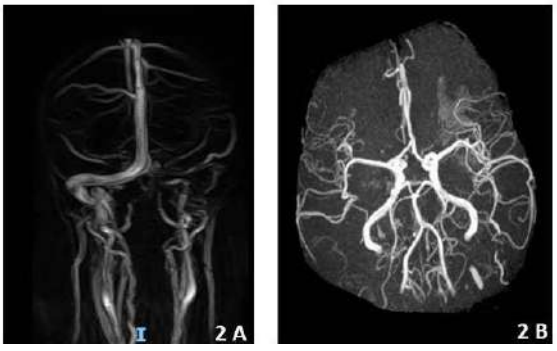
BIBLIOGRAFIA

1. PMID 32305286.
2. PIMD 35444662.
3. PMID 35136010.

Pannello 1: angioRMN - *Maximum intensity projection (MIP)* a due settimane dall'evento con solo parziale ricanalizzazione. 1 A – coronale; 1 B – trasversale.



Pannello 2: angioRMN – *Maximum intensity projection (MIP)* a un anno dall'evento con consolidamento del quadro e formazione di circoli collaterali. 2 A- coronale, 2B -trasversale.



CASO CLINICO: ARTRITE COME MANIFESTAZIONE DI AMILOIDOSI PO:12:223

Vallifuoco G., Bardelli M., Selvi E., Frediani B.
U.O.C. Reumatologia, Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. La frequenza dell'artropatia amiloide è stimata tra il 2 e il 5%. Il quadro clinico può assomigliare all'artrite reumatoide in quanto può presentarsi come un'artrite simmetrica dei polsi e delle piccole articolazioni delle mani. La diagnosi di amiloidosi è istologica ed è consigliabile sempre indagare la presenza di mieloma multiplo (MM) come causa primaria.
Materiali e metodi. Si riporta il caso clinico di un paziente affetto da poliartrite simmetrica sieronegativa, non erosiva causata da amiloidosi secondaria a MM.
Risultati. Paziente uomo di 55 anni, con anamnesi patologica remota e famigliare muta, si presenta nel nostro Centro per dolorabilità e tumefazione a livello delle mani e dei polsi. Nel sospetto di un'artrite il paziente esegue esami ematici di routine, fattore reumatoide, anticorpi anti-proteine cicliche citrullinate ed esami strumentali; viene così posta diagnosi di artrite sieronegativa. Il paziente esegue terapia con metotrexate e adalimumab per circa un anno senza beneficio clinico e al controllo ambulatoriale presenta tumefazione di nuova insorgenza ai gomiti e alle ginocchia, con contratture in flessione delle dita delle mani. Gli esami ematochimici mostrano aumento di VES e PCR, anemia normocitica normocromica, ipercalcemia, ipercreatininemia e picco monoclonale all'elettroforesi delle proteine; eseguita artrocentesi del ginocchio sinistro che ha mostrato i caratteri di flogosi, in assenza di cristalli. Visto il quadro clinico si decide di indirizzare il paziente dall'ematologo, che dopo esami ematici di secondo livello, un RX sistemico dello scheletro che mostrava diffuse lesioni osteolitiche e una biopsia del midollo osseo, ha posto diagnosi di MM. Si sospende così la terapia con farmaco biologico, si esegue inoltre un'ecografia articolare che mette in evidenza ipertrofia delle strutture sinoviali e nel sospetto di amiloidosi secondaria a MM si esegue la biopsia del grasso periombelicale che risulta negativa al Rosso Congo. Per valutare al meglio la patologia articolare è stata eseguita anche una biopsia sinoviale del ginocchio sinistro, che ha mostrato infiltrato mononucleare lieve e diffuso con un aumento della vascolarizzazione. La colorazione rosso Congo ha mostrato depositi rossi delle pareti vascolari, debolmente birifrangenti alla microscopia polarizzata, ma fortemente fluorescenti al microscopio a fluorescenza, indicativi di depositi di amiloide. Alla luce dei dati clinici ed istopatologici è stata posta diagnosi di artropatia associata ad amiloidosi secondaria a MM, e il paziente è attualmente in terapia con bortezomib e desametasone.
Conclusione. In presenza di una poliartrite simmetrica sieronegativa non erosiva, tra le possibili diagnosi differenziali valutare l'insorgenza di un'artropatia associata ad amiloidosi, secondaria a MM. Inoltre, il nostro caso ha sottolineato l'importanza della microscopia a fluorescenza nel rivelare depositi di amiloide poiché la microscopia polarizzata potrebbe fornire falsi negativi, in particolare in presenza di piccole quantità di amiloide.

MANAGEMENT OF PREGNANCY IN A PATIENT WITH SJÖGREN'S SYNDROME AND POLIABORTIVITY

PO:12:224

Santangeli R. [1], Montozzi G. [1], Gamba L. [1], Salvucci S. [1], Cocco C. [1], Fioretti P. [1], Curina L. [1], Manfredi L. [2], Moroncini G. [1,2]
[1]Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università politecnica delle Marche, Ancona; Clinica Medica, Dipartimenti di Medicina Interna, A.O.U.M., Ancona

Purpose. Autoimmune disorders may interfere with reproductive function, causing a negative outcome of pregnancy. This impact is well established for systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS), instead pregnancy outcome data in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS) are limited. The most known and severe complication is congenital heart block (CHB), due to the transplacental passage of anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB1.
Methods. We present the case of a pSS woman with an history of poliabortivity, in which the pregnancy management in collaboration with the gynecologists obtained a good outcome.
Results. A 28-year-old woman was referred to our department for the suspicion of autoimmune disease after repeated miscarriages. Her clinical history was notable for 3 abortions, two of which in the first weeks of pregnancy and one at the eighth month, complicated by pre-eclampsia and ended with a cesarean section. She and her husband were cousins and only in the last pregnancy she took aspirin. Blood tests revealed deficit of protein S, mutation (A1298C) of MTHFR in homozygosis, presence of ANA 1/160, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, while antibodies anti-dsDNA and anti-phospholipid were negative. At the first medical evaluation she referred only diffuse joint pain. A repeat immunological screening confirmed the previous data and blood tests revealed hypergammaglobulinemia and normal levels of complement fractions. A salivary glands ultrasound showed signs of chronic sialadenitis, so a diagnosis of pSS was made. After one month she became pregnant and combination therapy with hydroxychloroquine, low-dose aspirin and prophylactic-dose heparin was started, initially associated to low-dose steroid treatment, gradually tapered until suspension. At the fifteenth gestational week, she developed herpes zoster with unilateral dermatomal rash; treatment with acyclovir was prescribed and she recovered without consequences. From the eighteenth to the twenty-sixth gestational week an echocardiography of fetal heart was performed every week without evidence of CHB. Patient was followed in collaboration with gynecologists, she remained stable and fetus grew regularly. At the thirty-sixth week she discontinued aspirin, then a cesarean section was performed at the thirty-ninth week and she continued with prophylactic-dose heparin during puerperium. Hydroxychloroquine was continued for all the time without clinical symptoms.
Conclusions. Women with autoimmune disorders are often young, so a preconceptional counselling is mandatory, with a close monitoring during pregnancy and postpartum to control disease activity and to exclude obstetrical complications, with gynecologist collaboration. For pSS there are still inconclusive data: we need more studies to better known how this disease affects pregnancy and conversely how pSS can be influenced during the gestational and post - partum period.

REFERENCES

1. Sikarin U. et al Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis Clin Rheumatol. 2016; 35: 1949-55.

PUFFY HANDS E SCLEROSI CUTANEA, UNA DIAGNOSI CERTA? PO:12:225

Lucia A. [1], Pellegrino G. [2], Sarzi-Puttini P. [2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano

Introduzione. Si definisce spettro sclerodermico quel gruppo di patologie caratterizzate da ispessimento cutaneo localizzato o diffuso e spesso disfunzioni degli organi interni. La sclerosi sistemica in ambito reumatologico è sicuramente quella maggiormente conosciuta, sebbene spesso la diagnosi può non risultare semplice.
Caso clinico. Una donna di 63 anni affetta da tiroidite autoimmune e dislipidemia a febbraio 2023 si recava in visita reumatologica per ispessimento ed arrossamento cutaneo diffusi lievemente al volto e con diffusione circonferenziale agli arti superiori e inferiori, più evidente a questi ultimi, e con risparmio delle estremità e del tronco/dorso. La paziente riferiva accesso in PS per episodio di artrite a carico delle articolazioni di mani e piedi pochi giorni prima, trattato con FANS con parziale beneficio, che persisteva alla valutazione ambulatoriale. Agli esami ematochimici, ipereosinofilia e modesto innalzamento di creatinina (0.9) e TSH (8.5). Indici infiammatori negativi; glicemia, CPK e indici di funzionalità e stasi epatica nei limiti. Obiettività cardio-polmonare nei limiti. Non linfoadenomegalie. Si richiedevano pertanto: dosaggio autoanticorpale (ANA 1:640 speckled; anti-ENA, anticorpi miosite-specifici, FR e a-CCP negativi; complemento conservato; lieve rialzo dell'aldolasi), capillaroscopia periungueale (alterazioni aspecifiche); PFR e RMN gamba sn nei limiti, con tenue iperintensità aspecifica del sottocute all'RMN. Lo screening atto a escludere eventuali patologie neoplastiche risultava negativo. Si poneva pertanto sospetto di scleromixedema, si somministrava terapia corticosteroidea (PDN 25 mg) e successivo decalage, con beneficio pressocché immediato sulla sintomatologia. Introdotto inoltre, previo screening infettivologico, metothrexate.
Discussione. Il quadro clinico, contestualmente agli esami ematochimici/strumentali e alla buona risposta allo steroide, può essere suggestivo per una patologia del cosiddetto scleroderma spectrum disorder. Da un punto di vista clinico, la condizione della paziente poteva suggerire una diagnosi di fascite eosinofila, ipotesi non supportata dall'RMN che non mostrava alterazioni in alcuna fascia muscolare. Allo stesso tempo, non si è esclusa la possibilità di un quadro paraneoplastico; tuttavia la paziente non presentava né sintomi, né fattori di rischio per neoplasie, inoltre agli esami strumentali non si sono evidenziati alterazioni compatibili con tale ipotesi, né avrebbe risposto così bene alla terapia glucocorticoidea. Alla valutazione anamnestica abbiamo escluso inoltre l'assunzione da parte della paziente di sostanze che potessero provocare un simile effetto (cocaina, olio di colza, vitamina K/B12…). In ultima analisi, la morfea pansclerotica o generalizzata sembrano essere poco probabili: la prima per il risparmio del tronco e la seconda per il minimo coinvolgimento del volto, situazioni entrambe atipiche in tali condizioni.
Conclusioni. Il caso clinico trattato, seppur di non univoca interpretazione, potrebbe essere compatibile con scleredema o scleromixedema, sebbene siano opportuni ulteriori esami di approfondimento per meglio chiarire il quadro generale.

PO:13:226 - PO:13:243 SESSIONI POSTER

DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA, L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

INFLUENCE OF PREGABALIN-DULOXETINE COMBINATION TREATMENT ON TRAJECTORIES OF PATIENT-RELATED OUTCOMES IN FIBROMYALGIA: PAIN INTENSITY, EMOTIONAL DISTRESS AND PHYSICAL DISABILITY

PO:13:227

Salaffi F. [1], Farah S. [1], Sarzi-Puttini P. [2], Giustozzi A. [1], Bianchi B. [1], Lommano G. [1], Di Carlo M. [1]
[1]Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Jesi;
[2]Rheumatology Unit, IRCCS Galeazzi-Sant Ambrogio Hospital, ASST, Milan State University School of Medicine, Milano

Objective. Symptoms of fibromyalgia (FM) fluctuate and vary in severity between patients treated with pregabalin-duloxetine combination for 24 months. This study aims (1) to identify groups of symptom trajectories and compare their baseline features and (2) to explore clinically relevant factors, characterizing trajectories that can be useful for identifying individuals at risk and potential targets for intervention.

Methods. Cross-sectional design with 77 patients with FM, treated with pregabalin-duloxetine combination for 24-months. The mean age was 40 years, and 72 were women (93.5%). Symptom severity was assessed by the revised version of the Fibromyalgia-Impact Questionnaire (FIQR), the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), the modified Fibromyalgia Assessment Scale (FAS 2019mod), and the Polysymptomatic Distress Scale (PDS) at three timepoints over 24 months. The Pain catastrophizing scale (PCS) was used to measure chronic pain catastrophizing and the Pain Detect Questionnaire to evaluate neuropatic component. A change of 30% or more from baseline was considered clinically important and the proportion meeting this criterion was reported for each instrument. Logistic regression was used to find out which factors were most likely to be linked to outcome. All tests were two-sided, with a level of 0.05 used to determine statistical significance.

Results. Three distinct symptom severity trajectories in this exploratory investigation, with 22 patients (28.6%) were classified as 'markedly improved' 16 patients (20.8%) as 'slightly/moderately improved', and 39 patients (50.6%) as 'not improved.'. A majority reported medication use for pain (71.4% at baseline, 79.2% at follow-up). Levels of change of the FIQR for the three groups were respectively -51.9% (95% CI -59.1% to -44.8%); -18,3% (95% CI -21.2% to -15.3%) e 11.1% (95% CI 2.9% to 19.3%) (Ht=63.7; p<0.000!), while those recorded for the FAS 2019mod were -46.6% (95% CI -54.0% to -39.3%); -23,5% (95% CI -33.1% to -13.9%) and -12.0% (95% CI -18.2% to -5.8%) (Ht=34.9; p<0.000!), and for the PDS were -41.8% (95% CI -53.9% to -29.8%); -13,2% (95% CI -36.8% to -10.4%) and 11.1% (-7.5% to 29.7%) (Ht=23.3; p<0.000!). There were no differences in baseline characteristics between the three groups. The pain catastrophizing helplessness domain score was the factor most significantly associated (Wald coefficient: 2.94; p=0.04) with persistence of disease severity in FM patients.

Conclusion. During the research period, we found one group of FM patients who improved significantly, one group who improved marginally, and one group who did not improve. Pain catastrophizing helplessness domain score was the factor most significantly associated with the persistence of disease severity in FM patients. Overall, our findings have implications for health policy and emphasize the significance of identifying high-risk FM patients by monitoring pain catastrophism as an indicator of persistence and severity disease.

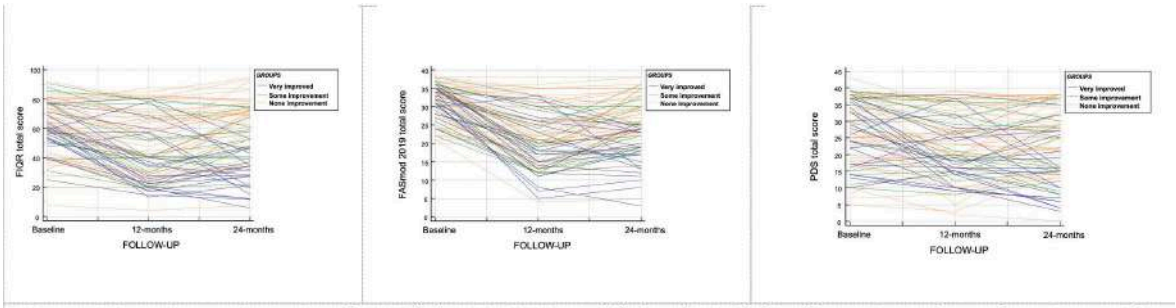


Figure 1. Severity trajectories of FIQR (a), FAS 2019 mod (b) and PDS (c) in the entire cohort of patients with fibromyalgia (77 patients).

SYMPTOMS OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN FIBROMYALGIA BY THE COMPASS-31 QUESTIONNAIRE

PO:13:228

Salaffi F., Farah S., Bianchi B., Giustozzi A., Lommano M.G., Di Carlo M.
Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Jesi

Objective. Autonomic dysfunction is a known complication of fibromyalgia (FS) that can affect vascular tone, gastrointestinal (GI) motility, heart rate, and blood pressure control. The Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS-31) is a different validated method to recognize dysautonomia. The main objective of our study was to investigate symptoms of autonomic dysfunction in FM patients by means of COMPASS-31. A secondary objective was to define whether there is a correlation between COMPASS-31 and Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) scores in FM patients.
Methods. 50 women with FM (mean age 56.25 sd 11.9) were consecutively recruited during routine clinical visits at the Rheumatology Clinic of the Università Politecnica delle Marche, 'Carlo Urbani' Hospital, Jesi (Ancona), Italy and asked to complete the Italian version of the COMPASS-31 questionnaire, a validated tool to assess symptoms of autonomic dysfunction. The COMPASS-31 questionnaire is a self-rating questionnaire evaluating six domains of autonomic function: orthostatic intolerance, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, bladder, and pupillomotor domains. It has already been reported as a useful tool for the evaluation of autonomic dysfunction in various neurologic diseases such as multiple sclerosis, polyneuropathy, and FM. To determine the relationship between COMPASS-31 score and FIQR results, we performed Spearman's correlation analysis. The Kruskal-Wallis test by ranks method was used for testing difference among severity FM levels. The data were analysed using the MedCalc® version 19.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).
Results. The median COMPASS-31 score in this cohort was 40,69 (95% CI for the median 32,7071 to 47,3711). The majority of FM patients gave affirmative answers to questions related to orthostatic, digestive, sleep, sudomotor, or mucosal dysfunction. Table 1 and Figure 1 outlines the main results of our study. There was a significant correlation between COMPASS-31 and FIQR scores (Spearman r=0.593, P<0.0001). There was also a significant relationship between FIQR disease severity and autonomic symptom burden (Kruskal-Wallis test 16.334; p=0.0026).
Conclusion. This study confirms that non-pain autonomic dysfunction symptoms occur in FM and can be assessed with the COMPASS-31. There is a correlation between a questionnaire that measures FM severity (FIQR) and an autonomic dysfunction questionnaire (COMPASS-31). Such correlation suggests that autonomic dysfunction is inherent to FM. The COMPASS-31 could be used as a sensitive and convenient screening tool, especially for the differentiation between FM severity levels.

	Mean	Median	SD	25 - 75 Percentiles
GASTROINTESTINAL	9.617	9.375	3.4518	6.696 to 12.500
ORTHOSTATIC	18.917	20.000	12.5067	12.000 to 28.000
PUPILLOMOTOR	2.882	3.000	0.9905	2.333 to 3.667
SECRETOMOTOR	7.321	8.571	3.3616	6.429 to 8.571
VASOMOTOR	1.615	1.250	1.7139	0.000 to 3.333
URINARY	2.176	1.111	1.9711	1.111 to 3.333
Total COMPASS-31	42.5274	40.6905	16.9532	28.5913 to 54.4107

Table 1. COMPASS-31 questionnaire scores and subdomain scores in FM.

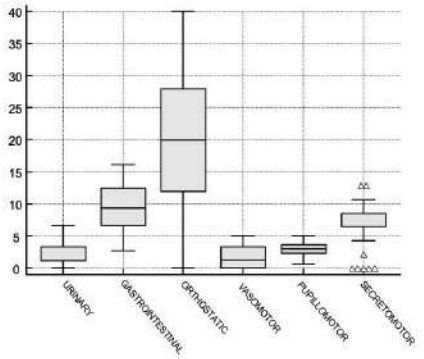


Figure 1. COMPASS-31 questionnaire domain scores in 50 women with fibromyalgia.

THE PRINCIPAL COMPONENTS OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN FIBROMYALGIA ASSESSED BY THE COMPOSITE AUTONOMIC SYMPTOM SCORE (COMPASS 31)

PO:13:229

Salaffi F., Farah S., Giustozzi A., Bianchi B., Lommano M.G., Di Carlo M.
Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Jesi

Objective. Known complications of fibromyalgia (FM) include autonomic dysfunction, which can affect vascular tone, gastrointestinal (GI) motility, urinary bladder dysfunction, and blood pressure control. In all six domains of the Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS 31) instrument, FM patients have been found to have higher scores than matched controls. To examine the principal components of the Italian version (1) of the autonomic COMPASS 31 domain scores in FM patients in order to gain a deeper understanding of the fundamental dimensions of dysautonomia in this disorder.

Methods. The scores for the FM autonomic domain were analyzed utilizing a varimax orthogonal rotation with decomposition based on the correlation matrix and a threshold of greater than one for the eigenvalues.

Results. Over 62 percent of the total variance was accounted for by six mutually orthogonal principal components (Table I). The first was related to pupillomotor dysfunction, the second to orthostatic intolerance, the third to gastrointestinal intolerance (GI), the fourth to urinary bladder domains, the fifth to vasomotor dysfunction, and the sixth to secretomotor dysfunction (Table I).

Conclusion. This study confirmed the six-dimensional nature of autonomic dysfunction in FM patients. These results may aid in elucidating the etiology of this complex and difficult-to-treat disorder by elucidating the internal structure of the FM dysautonomia data.

	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings			Rotation Sums of Squared Loadings		
Component	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	6.071	19.584	19.584	6.071	19.584	19.584	3.840	12.387	12.387
2	3.647	11.764	31.348	3.647	11.764	31.348	3.491	11.261	23.648
3	2.978	9.607	40.956	2.978	9.607	40.956	3.283	10.589	34.237
4	2.711	8.744	49.700	2.711	8.744	49.700	3.270	10.547	44.784
5	2.051	6.617	56.317	2.051	6.617	56.317	3.232	10.426	55.211
6	1.888	6.090	62.407	1.888	6.090	62.407	2.231	7.196	62.407

CHINESIOFOBIA: MANIFESTAZIONE DI MALATTIA O OSTACOLO ALLA CURA?

PO:13:230

Calabrese G. [1], Capacci A. [1], Rubortone P. [1], Rizzuti P. [1], Zoli A. [1], Ortolan A. [1], D'Agostino M.A. [1,2]
[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background e obiettivi. La fibromialgia è una patologia cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso associato a diversi sintomi quali fatigue, disturbi del sonno e alterazioni neurocognitive. La diagnosi è clinica e il trattamento multidisciplinare: attività fisica regolare, controllo del peso, counseling psicologici e terapie farmacologiche.
Lo scopo del lavoro è valutare la presenza della chinesiofobia in pazienti affetti da fibromialgia e la correlazione con la catastrofizzazione del dolore e la severità di malattia.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 45 pazienti consecutivi affetti da fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology del 2016 afferenti presso l'ambulatorio dedicato del nostro Centro tra Gennaio e Aprile 2023. Per ciascuno sono stati raccolti i dati demografici, clinici e le strategie terapeutiche farmacologiche e non, in atto. La presenza della chinesiofobia è stata indagata con il Tampa Scale of Kinesiofobia (TSK), la tendenza alla catastrofizzazione con il Pain Catastrophizing Scale (PCS), mentre i livelli di gravità di malattia con il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), il Polysymptomatic Distress Scale (PDS) e il modified Fibromyalgia Assessment Status (FASmod).
È stata eseguita un'analisi descrittiva con il test di Fisher, del Chi quadro e di Mann-Whitney per confrontare le variabili qualitative e quantitative tra i pazienti con un punteggio di TSK totale ≥37 e <37. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi con p-values <0.05. In seguito è stata condotta un'analisi di correlazione di Pearson tra la variabile FIQR totale e le variabili TSK e PCS come punteggio globale e nei loro domini.
Risultati. I pazienti con chinesiofobia (TSK ≥37) presentano: età più elevata, maggiore prescrizione di antidepressivi e miorilassanti e minore pratica di attività fisica. La chinesiofobia è inoltre associata ad una maggiore severità di fibromialgia, in termini di FIQR (totale, subset physical function, overall impact e symptoms), PDS e FASmode e, di catastrofizzazione del dolore.
Un aumento del FIQR totale risulta correlato sia con un incremento dei valori dello score totale TSK (r=0.68) che PCS (r=0.64), inclusi i loro sottodomini.

Variabile	TSK≥37	TSK<37	P-value
Totale pazienti	17	28	
Femmine	17 (100)	26 (92.8)	0.26
Istruzione (laurea)	2 (11.7)	11 (39.2)	0.09
Sposati/conviventi	11 (68.7)	15 (71.4)	0.55
Gravidanza	**13 (76.5)**	**8 (33.3)**	**0.006**
Aborti	4 (23.5)	6 (25)	0.91
Antidepressivi	**10 (58.8)**	**8 (28.6)**	**0.045**
Anticonvulsivanti	6 (35.3)	7 (25)	0.46
Miorilassanti	**10 (58.8)**	**8 (28.6)**	**0.045**
Cannabis	1 (5.9)	1 (3.6)	0.71
Oppioidi	3 (17.7)	2 (7.1)	0.28
Estroprogestinici	0 (0)	4 (14.3)	0.10
Antidolorifici	7 (41.2)	9 (32.1)	0.54
Vitamina D	11 (64.7)	14 (50.0)	0.34
Attività fisica aerobica	**0**	**6 (21.4)**	**0.040**
Età	**51.0±13.1**	**45.7±11.8**	**0.030**
BMI	28.0±9.0	24.5±4.0	0.23
FIQR totale	**85.2±11.5**	**56.8±22.6**	**<0.0001**
FIQR physical function	**25.3±4.1**	**15.7±8.7**	**0.0001**
FIQR overall impact	**16.8±3.0**	**9.8±5.9**	**<0.0001**
FIQR symptoms	**43.2±6.0**	**31.3±10.4**	**<0.0001**
PDS	**25.4±4.1**	**19.7±5.8**	**0.001**
FAS MOD	**32.5±5.4**	**26.0±8.2**	**0.007**
PCS ruminazione	**17.6±1.8**	**10.2±4.5**	**<0.0001**
PCS magnificazione	**6.3±1.3**	**2.3±2.1**	**<0.0001**
PCS impotenza	**19.7±3.4**	**10.6±5.6**	**<0.0001**
PCS totale	**43.6±5.7**	**23.1±10.8**	**<0.0001**

Conclusioni. I risultati dimostrano l'elevata prevalenza di chinesiofobia in pazienti affetti da fibromialgia, in particolare in quelli con forma severa e con la tendenza alla catastrofizzazione del dolore.
Considerando l'importanza di un approccio multidisciplinare dove l'attività fisica risulta parte integrante delle strategie terapeutiche, la chinesiofobia rappresenta un importante ostacolo alle cure tale da compromettere l'andamento della malattia rendendola più aggressiva. Anche la catastrofizzazione con le credenze sull'incontrollabilità del proprio pensiero sul dolore, della possibilità che peggiori e con l'impotenza che ne deriva, contribuisce a un aumento della disabilità in questi pazienti.

USO DELLA TVNS COME NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SINDROME FIBROMIALGICA: STUDIO PILOTA

PO:13:231

Dolcini G., Favretti M., Franculli D., Gioia C., De Vita A., Iannuccelli C., Conti F., Di Franco M.
Università degli Studi La Sapienza, Roma

Obiettivi. La sindrome fibromialgica (FMS) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso persistente da almeno 3 mesi. Frequenti e variabili nei singoli pazienti sono sintomi sistemici come astenia, facile affaticabilità, disturbi del sonno, alterazioni cognitive. L'eziologia della sindrome fibromialgica non è ancora pienamente compresa; tuttavia, i dati rivelano che tra le cause di questa sindrome potrebbe avere un ruolo la disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo (SNA). La stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS) è una tecnica di medicina bioelettronica non invasiva che utilizza stimoli elettrici per incrementare l'attività del SNA. Vi sono prove crescenti che la tVNS possa essere utilizzata per modulare la nocicezione, il tono dell'umore e la qualità del sonno. Obiettivo di questo studio pilota è verificare l'efficacia dell'uso della stimolazione vagale transcutanea nei pazienti FMS nel ridurre l'attività di malattia e nel migliorare la qualità del sonno.

Pazienti e metodi. Sono stati reclutati pazienti affetti da FMS (diagnosi conforme ai criteri ACR/EULAR 2016), tra i 18 e 65 anni, in terapia farmacologica stabile da almeno 3 mesi. La nostra coorte è stata sottoposta a trattamento con tVNS tramite PARASYM Device kit a livello del trago dell'orecchio esterno: tale trattamento è consistito in una stimolazione di 30 minuti, 5 volte a settimana per 4 settimane consecutive. L'attività di malattia è stata valutata tramite gli indici clinimetrici (VAS, FIQR, SSS, WPI), mentre la qualità del sonno è stata valutata tramite PSQI; i questionari sono stati somministrati all'inizio, dopo 2 settimane, e al termine del trattamento.

Risultati. 18 pazienti hanno partecipato allo studio, e 17 pazienti hanno completato il trattamento. Dopo 2 settimane dall' inizio della stimolazione, si riscontrava una riduzione precoce sia dei valori del WPI (p 0.002) che del valore totale del FIQR (0.04). Dopo 4 settimane dall' inizio della stimolazione, i pazienti ottenevano valori significativamente minori rispetto al basale nei punteggi del FIQR, sia totale (p<0.001) che nelle singole componenti di Funzione Fisica (p 0.004), Stato di Salute Generale (p 0.001) e Sintomi (p<0.001), dell'SSS (p 0.001) e del WPI (p 0.002); presentavano inoltre una riduzione significativa dei livelli dello PSQI (p<0.001). Non si riscontravano invece variazioni significative della VAS dolore né a 2 né a 4 settimane di trattamento (Tab. I).

	Rango della media	Z score	*p-value*§
VAS dolore			
Baseline - 2 settimane	2.33 - 2.03	0.306	ns
Baseline - 4 settimane	2.33 – 1.64	0.694	ns
FIQ impatto generale			
Baseline - 2 settimane	2.64 – 1.92	0.722	ns
Baseline - 4 settimane	2.64 – 1.44	1.194	**0.001**
FIQ sintomi			
Baseline - 2 settimane	2.72 – 2.03	0.694	ns
Baseline - 4 settimane	2.72 – 1-25	1.472	< **0.001**
	Differenza della media (IC 95%)		*p-value*§
FIQ totale			
Baseline-2 settimane	8.39 (0.10, 16.68)		**0.04**
Baseline-4 settimane	17.0 (9.11, 24.89)		< **0.001**
FIQ funzione fisica			
Baseline-2 settimane	1.99 (-0.73, 4.72)		ns
Baseline-4 settimane	4.03 (1.24, 6.83)		**0.004**
WPI			
Baseline-2 settimane	3.77 (1.30, 6.24)		**0.002**
Baseline-4 settimane	4.77 (1.78, 7.77)		**0.002**
SSS			
Baseline-2 settimane	0.83 (-0.34, 2.01)		ns
Baseline-4 settimane	2.11 (0.80, 3.41)		**0.001**
PSQI			
Baseline-2 settimane	1.16 (-0.45, 2.79)		ns
Baseline-4 settimane	3.94 (2.23, 5.65)		< **0.001**

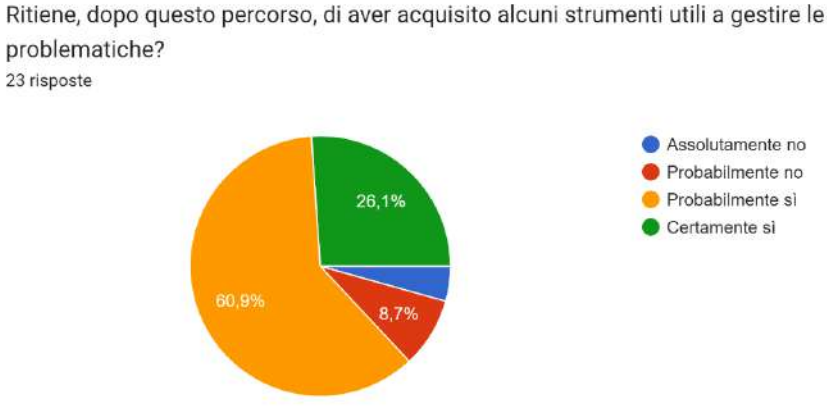
Conclusioni. Il trattamento con tVNS ha dimostrato di poter ridurre l'attività di malattia e migliorare la qualità del sonno nella nostra coorte di pazienti; non vi sono state invece differenze significative nei livelli di dolore diffuso percepito. Tali benefici sono stati riscontrati sia dopo 2 settimane (statisticamente significativi per WPI e FIQR totale) che dopo 4 settimane. Altri studi sono necessari per confermare tali risultati su un campione più ampio e che includa un gruppo di controllo.

CICLO DI INCONTRI PSICO-EDUCAZIONALI NELLA SINDROME FIBROMIALGICA

PO:13:232

Franculli D., Foti M., Favretti M., Dolci G., Gioia C., De Vita A., Di Franco M., Iannuccelli C.
Sapienza, Università di Roma

Scopo. Nel paziente affetto da Fibromialgia (FM) la componente psicologica è di primaria importanza. Particolare attenzione va posta al sovraccarico psico-emozionale, rispetto alle capacità di resilienza e strategie di coping. Scopo del lavoro è stato introdurre all'approccio psicoterapeutico mediante degli incontri psico-educazionali, focalizzando il tema della percezione e protezione del proprio confine emotivo e fornendo strategie comportamentali più efficaci.
Metodi. Lo studio ha coinvolto 28 pazienti, 24 donne e 4 uomini, di età compresa fra i 28 e i 64 anni.
I pazienti sono stati divisi in gruppi di 4-7 individui ciascuno. Ogni gruppo ha svolto 6 incontri psico-educazionali, a cadenza settimanale, della durata di 90 minuti, agevolati da una psicologa-psicoterapeuta di formazione sistemico-relazionale. Ad ogni paziente, all'inizio e alla fine del fine del percorso, sono stati somministrati dei test per valutare la sintomatologia fibromialgica (rFIQ), il catastrofismo (PCS), l'ansia (Zung-Ansia), la depressione (Zung-Depressione), la vulnerabilità allo stress (SVS), la resilienza (Resilienza) e l'insonnia (Insonnia index). I valori registrati all'inizio e alla fine del percorso sono stati confrontati mediante test dei segni per ranghi di Wilcoxon.
A conclusione è stato sottoposto anche un questionario di valutazione complessiva del percorso psico-educazionale.
Risultati. Non sono emerse differenze statisticamente significative nei valori dei test psicometrici fra l'inizio e la conclusione del percorso.
Dal questionario finale è emerso che la maggior parte percepisce un sovraccarico psico-emozionale (87%) e si sente incompreso (96%), ha valutato positivamente l'esperienza (70%), ritiene che la condivisione sia stata utile (95%), che l'approccio psico-educazionale abbia apportato degli elementi di novità nelle proprie strategie di coping (87%), che metter in pratica tali strategie sia vantaggioso (90%), fra cui essere in grado di percepire il proprio confine e porre dei limiti (65%). Infine, il 91% ritiene che la psicoterapia possa far parte della terapia della FM, la consiglierebbe ad un conoscente affetto dalla stessa sindrome e sarebbe interessato ad intraprendere un percorso di incontri più lungo.
Conclusioni. Il limitato numero di incontri non era prevedibilmente sufficiente ad ottenere una variazione significativa dei test psicometrici. La psicoterapia implica periodi più lunghi, solitamente un rapporto individuale e costi spesso proibitivi. Ciò non toglie che l'approccio psicoterapico è però spesso irrinunciabile per i pazienti con FM.
Scopo principale di questo studio, perseguito tramite un approccio psico-educazionale, è stato la focalizzazione della tendenza al sovraccarico psico-emotivo. Da qui, si è affrontato il tema del confine, della sua protezione e del vantaggio che scaturisce dal porre dei limiti. Dopo il ciclo di incontri, la maggior parte dei pazienti ha preso coscienza della tendenza al sovraccarico emotivo e ha messo in atto strategie nuove per sviluppare una migliore consapevolezza dei propri confini, porre dei limiti e gestire le problematiche emotive in una chiave più vantaggiosa.



DISTURBI DELLA NUTRIZIONE E DELL' ALIMENTAZIONE IN FIBROMIALGIA, UN BINOMIO ATTUALE CHE NECESSITÀ DI TERAPIE INTEGRATE

PO:13:234

Capacci A. [1], Calabrese G. [1], Rubortone P. [1], Zoli A. [1], Rizzuti P. [1], Ortolan A. [1], D'Agostino M.A. [1,2]
[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

Background. La Fibromialgia (FM) è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso e spesso è associata a alterazioni psichiatriche. Lo spettro delle manifestazioni varia da sintomi moderati a forme severe.
Scopo. Lo scopo dello studio è investigare la prevalenza dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, di alterazioni dell'immagine corporea e di sintomi psichiatrici in un campione di pazienti affetti da Fibromialgia.
Metodi. Studio trasversale condotto nel periodo dicembre 2021-dicembre 2022 che ha arruolato 45 pazienti consecutivi affetti da FM secondo i criteri ACR (1), afferenti all'ambulatorio dedicato del nostro centro. Per ogni paziente sono stati raccolti le manifestazioni cliniche, le caratteristiche demografiche, la durata dei sintomi, il livello d'istruzione, lo stile di vita, i parametri clinici, e i PROs quali: l'Italian-Fibromyalgia impact questionnaire (FIQR), il Widespread Pain Index (WPI) e la Symptom Severity Scale (SSS) (2), inoltre sono stati sottoposti a una valutazione psico-patologica attraverso i seguenti strumenti di valutazione psicometrica : Eating Attitude test a 26 Item (EAT 26), il Body Uneasiness Test (BUT), la Self Report Symptom Inventory-Revised (SCL- 90). Per ogni paziente è stato registrato il concomitante schema terapeutico in atto al momento dell'arruolamento.
Le variabili categoriali e continue sono state confrontate con statistica descrittiva (Chi quadro/test di Fisher e test di Mann-Whitney) tra pazienti con EAT 26≤20 e EAT 26 >20. Successivamente sono state calcolate le correlazioni di Pearson tra la severità della fibromialgia (misurata con il FIQR) e i questionari EAT 26, BUT e SCL-90. Valori di p <0.05 sono stati considerati come significativi.
Risultati. Nella popolazione di pazienti con fibromialgia e disturbo alimentare (EAT 26>20), rispetto a quelli con EAT 26 ≤20, abbiamo notato una maggiore BMI, una maggiore severità dei sintomi fibromialgici e maggiori punteggi di BUT e SCL-90 (Tabella). La severità della fibromialgia aveva una correlazione scarsa con EAT 60 e BUT (r=0.22 e r=0.30), ma piuttosto elevata con SCl-90 (r=0.71).
Conclusioni. I risultati dello studio dimostrano l'elevata prevalenza dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione nei pazienti affetti da fibromialgia, in particolare in quelli affetti da fibromialgia più severa. Inoltre questi pazienti presentano una elevata prevalenza di disturbi dell'immagine corporea e di altri sintomi psichiatrici. Questi dati, seppur il campione in esame è ancora esiguo sottolineano l'importanza della necessità di una diagnosi precoce di tali disturbi al fine di stabilire un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento dello psichiatra e dello psicologo.

Tabella. Caratteristiche basali della popolazione di pazienti con fibromialgia con e senza disturbi della nutrizione e dell'alimentazione

Variabile	EAT26>=20	EAT26<=20	P value
Totali pazienti	35	10	
femmine	33 (94.3)	10 (100)	0.44
Istruzione (laurea)	11 (31.4)	2 (20)	0.27
Sposati/conviventi	19 (63.3)	7 (100)	0.30
gravidanza	18 (58.1)	3 (30)	0.12
aborti	7 (22.6)	3 (30)	0.63
Anti depressivi	16 (45.7)	2 (20)	0.14
Anti convulsivanti	10 (28.5)	3 (30)	0.93
Mio rilassanti	16 (45.7)	2 (20)	0.14
Cannabis	1 (2.9)	1(10)	0.33
Oppioidi	3 (8.6)	2 (20)	0.31
Estro progestinici	3 (8.6)	1 (10)	0.89
Anti dolorifici	11 (31.4)	5 (50)	0.28
Vit D	17 (48.6)	8 (80)	0.08
Attività fiica aerobica	5 (14.3)	1 (10)	0.72
Età	49.1±10.9	42.8±16.3	0.23
BMI	**26.8±6.9**	**22.6±3.7**	**0.040**
FIQR totale	71.3±22.0	54.7±25.4	0.052
FIQR fisical function	20.2±8.6	16.2±8.6	0.15
FIQR over all impact	13.2 ±5.9	9.8±6.1	0.12
FIQR sintoms	**37.9±9.5**	**28.6±11.7**	**0.015**
WPI tot	12.9±4.5	10.6±4.5	0.14
SSS tot	**10.0±2.2**	**7.8±1.7**	**0.005**
WPI SSS	**22.9±5.5**	**18.4±6.0**	**0.017**
FAS MoD	29.4±7.1	25,6±9.7	0.22
BUT global severity	**1.7±1.2**	**0.7±1.1**	**0.002**
BUT WP	**2.2±1.3**	**0.8±1.0**	**0.003**
BUT BIC	**2.2±1.4**	**0.9±1.2**	**0.008**
BUT A	**1.4±1.3**	**0.5±1.3**	**0.020**
BUT CSM	**1.1±0.9**	**0.5±0.8**	**0.022**
BUT D	**1.3±1.2**	**0.4±1.1**	**0.003**
SCL 90 punt tot	**159.1±6.2**	**95.5±91.3**	**0.008**
SCL 90 somatizzazione	2.6±0.8	2.0±1.0	0.14
SCL 90 ossessività	**2.2±1.0**	**1.2±1.2**	**0.009**
SCL 90 sensibilità interpersonale	**1.4±0.9**	**0.7±1**	**0.010**
SCL 90 depressione	**2.2±0.9**	**1.3±1.2**	**0.012**
SCL 90 ansia	**1.9±1.0**	**1.0±1.2**	**0.012**
SCL 90 ostilità	**1.1±0.6**	**0.7±0.98**	**0.028**
SCL 90 ansia fobica	**1.2±1.1**	**0.5±1.1**	**0.031**
SCL 90 ideazione paranoidea	**1.5±0.9**	**0.6±1.0**	**0.005**
SCL 90 psicoticismo	0.7±0.6	0.5±1.0	0.06

BIBLIOGRAFIA

1. Wolf F. et al. Arthritis Rheum. 1990.
2. Salaffi F. et al. Clin Exp Rheumatol. 2018.

DONNE E UOMINI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: DIFFERENZE CLINICHE MA UNMET NEEDS CONDIVISI

PO:13:236

Laurino E. [1], Alia C. [2], Fattorini F. [1], Diomedi M. [1], Cardelli C. [1], Barsotti S. [3], Carli L. [1], Mosca M. [1]
[1]A.O.U.P., Università di Pisa; [2]Dipartimento di Neuroscienze, CNR, Pisa; [3]A.O.U.P., Università di Pisa

Scopo del lavoro. È noto che le connettiviti sistemiche (CTD) siano più frequenti nel sesso femminile. In letteratura, tuttavia, ci sono solo pochi studi che hanno indagato le differenze di genere nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII). Scopo dello studio è quello di indagare le differenze di genere nel fenotipo di malattia, nel profilo anticorpale, nel trattamento e nella qualità di vita (QoL) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da MII.
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente la nostra coorte di pazienti con diagnosi di MII secondo i criteri EULAR/ACR 2017, seguiti presso l'ambulatorio specialistico dedicato. Abbiamo raccolto dalle cartelle ambulatoriali i dati epidemiologici e clinici. La QoL è stata indagata tramite Patient Reported Outcomes (PROs): Short Form 36 (SF36), Hospitality Anxiety and Depression Scale (HADS), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT) e Work Productivity and Impairment Activity Index (WPAI). Per l'analisi statistica, sono stati eseguiti i test Mann-Whitney, T-Test, Chi-square e Fischer (p-value significativo se <0.05) ed un'analisi multivariata con un modello di regressione lineare.
Risultati. Abbiamo arruolato 176 pazienti (di cui 66.5% donne), con età media alla diagnosi di 58.8±15.4 anni ed una durata media di malattia di 9.4 ±6.9 anni. Nessuna differenza significativa legata al genere è emersa circa subset clinico o impegno d'organo. Gli anticorpi anti-OJ sono risultati più frequenti negli uomini (p=0.05); la sindrome sicca è risultata prevalente nelle donne (p=0.008). Fra le comorbidità, dall'analisi univariata è emersa una maggior frequenza nelle femmine di osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (p=0.004), fibromialgia (FM) (p=0.02) e disfunzioni tiroidee (p=0.00002), in particolare, tiroidite (p=0.01), gozzo multinodulare (p=0.002) e ipotiroidismo (p=0.04). La iperuricemia (HU) è risultata più frequente negli uomini (p=0.04). La QoL è stata valutata in 88 (50%) pazienti e nel sesso femminile ha mostrato valori significativamente peggiori per l'item dolore corporeo dell'SF36 e per la FACIT (entrambi p=0.04). L'analisi multivariata ha confermato la significatività di tutte le variabili cliniche (p<0.03); i parametri di QoL invece hanno perso significatività se corretti per la presenza di FM.
Conclusioni. I nostri dati evidenziano come le donne presentino meno frequentemente rispetto agli uomini sia positività per anti-OJ che HU. Al contrario, risultano significativamente più affette da disfunzioni tiroidee, sindrome sicca, FM, OP e fratture da fragilità. È interessante notare come, in seguito a correzione per la presenza di FM, non emerga una differenza significativa fra i due sessi per quanto concerne la QoL, dato inatteso, che sottolinea come le MII compromettano in maniera significativa anche la sfera funzionale e quella emotiva degli uomini. Tali risultati possono aiutare i reumatologi nel differenziare l'assessment delle comorbidità in base al genere e sottolineano come l'ottimizzazione di QoL e WA rappresentino un unmet need dei pazienti con MII, indipendentemente dal genere.

MANAGEMENT OF WOMEN OF CHILDBEARING AGE AFFECTED BY RHEUMATOLOGICAL DISEASES: REAL-LIFE DATA FROM ITALY

PO:13:238

Carrea G. [1], Gerosa M. [1], Mosca M. [2], Padovan M. [3], Paolino S. [4], Anelli M.G. [5], Ramonda R. [6], Nalli C. [7], Rovere Querini P. [8], De Carolis S. [9], Bellis E. [10], D'Angelo S. [11], Fusaro E. [12], Chimenti M.S. [13], Santo L. [14], Gabini M. [15], Pazzola G. [16], Serale F. [17,18], Montecucco C. [19], Conti F. [20], Caporali R.F. [1]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Clinical Rheumatology Unit, ASST G. Pini-CTO, Milano; [2]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [3]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara; [4]Academic Division of Clinical Rheumatology, DIMI, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, University of Genoa; [5]Rheumatology Unit, DETO, University of Bari; [6]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, Padova University Hospital, Padova; [7]Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili, University of Brescia; [8]Division of Immunology, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [9]Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [10]Academic Rheumatology Centre, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, A.O. Mauriziano, Torino; [11]Rheumatology Institute of Lucania and Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza; [12]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [13]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma; [14]Rheumatology Service, DSS4 Barletta; [15]U.O.C. Reumatologia, Presidio Ospedaliero Santo Spirito, Pescara; [16]Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; [17]Unit of Rheumatology, S. Croce E Carle Hospital, Cuneo; [18]Rheumatology Service, ASL CN 1, Cuneo; [19]Rheumatology Department, University of Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [20]Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, University of Rome La Sapienza, Roma

Objectives. To collect data about family planning in a real life setting in Italy, in a large cohort of women of reproductive age, affected by rheumatological diseases.

Methods. Eighteen Italian centers participated to the study.

The study consisted in recording on a digital platform data collected during medical consultation related to disease, disease activity, therapy and comorbidities. In addition, data about family planning were collected through 19 questions given during the examination.

The enrollment of patients took place in two periods (December 2021 - March 2022, October - December 2022) for a total of 6 months

Results. We collected data from 560 patients aged from 18 to 48 years. 80% of patients were younger than 40 years.

Most patients were affected by rheumatoid arthritis (26%) and systemic lupus erythematosus (21%), and in a smaller percentage by other forms of inflammatory arthritis or connective tissue diseases (CTDs) (Figure 1).

The counselling wasn't scheduled on a regular basis in most cases (51%), while in 7% it was quarterly or three-monthly and in 6% every two months.

In 22% of cases, counselling was conducted in collaboration with another specialist, mainly represented by a gynecologist.

Most women were sexually active, only 19% of them reported difficulties in having intercourse.

Comparing patients affected by inflammatory arthritis versus patients affected by CTDs, we observed a higher percentage of women reporting difficulties in the former group (24% vs 14%).

Of 250 patients (44.6%) that declared to avoid a pregnancy, 58 (23%) did not use any method of contraception.

The most used contraceptive was the barrier method, followed by estro-progestinic therapy that was used by 21% of patients affected by inflammatory arthritis, and by 15% of patients with CTDs (Figure 2).

Most women were aware of the impact of rheumatic disease on pregnancy (72%) and to a lesser extent of the impact on the delivery and the newborn (53%). The effects of drug therapy on pregnancy were known in 74% patients, while less women were aware of the effect on the newborn during the perinatal period (59%) and the first months or years of life (40%).

Overall, family planning was influenced by rheumatic disease in 62% of patients and by drug therapy in 57%.

Conclusion. This study demonstrates that a high percentage of patients are aware about the impact of rheumatological diseases on family planning, although there is a heterogeneity in the counselling service between different centers.

However, we need to improve our abilities to make patients understand the importance of an effective contraception, especially in patients that are taking drugs incompatibles with pregnancy. We also should pay more attention in informing patients about the effects of drug therapy on newborns.

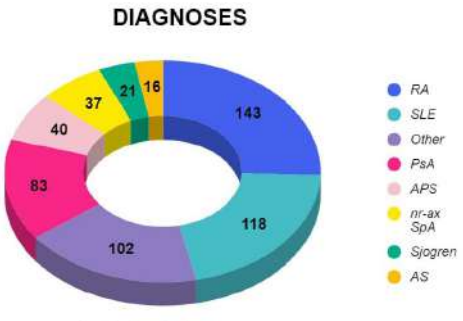


Figure 1. Number of patients by diagnosis

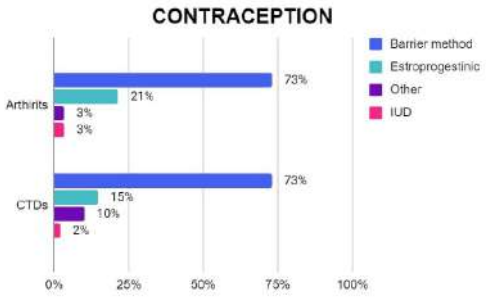


Figure 2. Contraceptive methods in the two groups of patients: arthritis and CTDs

DIFFERENZE DI GENERE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: FOCUS SULLA VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO CUTANEO

PO:13:240

Cardelli C. [1,2], Signorini V. [1], Trentin F. [1], Zucchi D. [1,2], Elefante E. [1], Ferro F. [1], Carli L. [1], Stagnaro C. [1], Cascarano G. [1], Gualtieri L. [1], Valevich A. [1], Maffi M. [1], Schilirò D. [1], Monaco G. [1], Tani C. [1], Mosca M. [1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento cutaneo è uno dei più frequenti in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e, sebbene non sia una manifestazione life-threatening, può compromettere significativamente la qualità di vita (QdV) di chi ne è affetto. Ancora oggi l'impegno cutaneo costituisce spesso una sfida diagnostico-terapeutica per il reumatologo, che non può prescindere dal considerare la prospettiva del paziente nell'ottica di garantire la migliore qualità di cura. Scopo del lavoro è stato valutare l'impatto dell'impegno cutaneo sulla QdV del paziente e indagarne possibili differenze in base al genere e l'eventuale correlazione con la valutazione clinica delle lesioni cutanee da parte del medico.
Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico monocentrico su pazienti adulti consecutivi affetti da LES (criteri ACR 1997) in presenza di lesioni cutanee attive. A ogni valutazione sono stati raccolti dati demografici e clinico-laboratoristici. L'attività di malattia e l'accumulo di danno sono stati valutati mediante SLEDAI-2K e SLICC-DI. La valutazione clinica delle lesioni cutanee è stata effettuata da un reumatologo esperto utilizzando il Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI), mentre l'impatto di tali lesioni sulla QdV del paziente è stato valutato mediante autosomministrazione del questionario Skindex-16, contestualmente alla compilazione di altri Patient Reported Outcomes (PROs) generici e malattia-specifici (SF36, FACIT-F, HADS, LIT, SLAQ). Per il confronto tra gruppi è stato utilizzato il test di Mann-Whitney, per l'analisi di correlazione il coefficiente di Spearman.

Risultati. Abbiamo incluso 87 valutazioni in 58 pazienti con LES e lesioni cutanee attive. Le caratteristiche della coorte sono riportate in tabella. Il punteggio CLASI relativo all'attività è risultato significativamente maggiore nei pazienti anti-dsDNA+ (p=0.025), quello relativo al danno nei pazienti anti-SSA/SSB+ (p=0.001) e con CCLE (p<0.001 vs ACLE). Il CLASI non differiva significativamente tra i due sessi. I punteggi mediani di Skindex-16 sono risultati significativamente più elevati nel sesso femminile (symptoms 50.0 vs 20.8, p=0.024; emotions 71.4 vs 40.5, p=0.017; functioning 36.7 vs 10.0, p=0.023) e nei pazienti con positività per anti-dsDNA (symptoms 70.8 vs 37.5, p=0.039; functioning 71.2 vs 26.7, p=0.024); non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione a etnia, positività per anticorpi anti-SSA/SSB e tipologia di impegno cutaneo. È emersa una modesta correlazione positiva tra CLASI attività (ma non CLASI danno) e tutti i domini dello Skindex-16 (symptoms rs=0.255, p=0.021; emotions rs=0.271, p=0.014; functioning rs=0.269, p=0.014): se differenziata in base al sesso, tale correlazione si conferma soltanto nel sesso femminile, con una forza maggiore (rs>0.320, p<0.008). Non sono emerse correlazioni significative tra CLASI e altri PROs.
Conclusioni. L'impegno cutaneo attivo si conferma gravemente impattante sulla QdV dei pazienti con LES, soprattutto se di sesso femminile, sottolineando la necessità di ottimizzarne la gestione anche attraverso un maggior coinvolgimento del paziente nel percorso di cura.

Tabella 1: caratteristiche della coorte

N° pazienti	58
Femmine	51 (87.9%)
Età[1] [anni]	46 (35-55)
Durata di malattia[1] [anni]	11 (7-19)
Etnia: Caucasica / Asiatica / Afro-Americana	54 (93.1%) / 3 (5.2%) / 1 (1.7%)
Impegno d'organo *[cumulativo / attivo*]*	
Mucocutaneo	58 (100%) / 87 (100%)
Ematologico	21 (36.2%) / 8 (9.2%)
Renale	7 (12.1%) / 2 (2.3%)
Articolare	33 (56.9%) / 11 (12.6%)
Sierositico	2 (3.4%) / 0
Neuropsichiatrico	3 (5.2%) / 0
Sottotipo cute: cronico (CCLE) / subacuto (SCLE) / acuto (ACLE)	28 (48.3%) / 8 (13.8%) / 22 (37.9%)
Anti-SSA/SSB	26 (44.8%)
Anti-dsDNA *	25 (28.7%)
SLEDAI-2K[1] *	4 (2-6)
SLICC-DI[1] *	0 (0-1)
CLASI attività[1] *	5 (3-8)
CLASI danno[1] *	1 (0-7)
Skindex-16 symptoms[1] *	50.0 (16.7-83.3)
Skindex-16 emotions[1] *	58.6 (33.3-95.2)
Skindex-16 functioning[1] *	33.3 (10.0-84.2)

[1] Mediana (IQR)
* dati su 87 valutazioni

CONTRACCEZIONE IN DONNE CON MALATTIE REUMATOLOGICHE IMMUNO-MEDIATE

PO:13:241

Gagliardi C. [1], Gerardi M.C. [1], Giacobbe E. [1], Benedetti S. [2], Di Raimondo G. [2], Barichello M. [3], Ascione A. [4], Ughi N. [1], Adinolfi A. [1], Belloli L. [1], Casu C. [1], Di Cicco M. [1], Filippini D.A. [1], Longhi M. [1], Palermo B. [1], Schettino M. [1], Segatto G. [1], Verduci E. [1], Epis O.M. [1]

[1]S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ginecologia e Ostetricia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]S.S.D. Psicologia Clinica, ASST Grande Ospedale Niguarda, Milano; [4]S.C. Urologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Indagare l'utilizzo della contraccezione in pazienti in età fertile con malattie reumatologiche immuno-mediate e migliorare il livello di consapevolezza e informazione di tali pazienti riguardo alla propria salute riproduttiva e alla pianificazione familiare.

Materiali e metodi. Da gennaio 2023, nell'ambito delle attività di un ambulatorio di Counseling sulla salute riproduttiva, è stato somministrato un questionario sulla salute riproduttiva (sessualità, contraccezione, fertilità, gravidanza e allattamento) a pazienti consecutivi con malattia immuno-mediata di età compresa tra 18 e 50 anni. Sono state analizzate una domanda mirata ad indagare la necessità percepita di informazioni sulla salute riproduttiva nell'ambito di un counseling svolto da reumatologi dedicati e le risposte al questionario sulla contraccezione nelle donne.

Risultati. Da gennaio a maggio 2023, 201 pazienti hanno compilato il questionario: 117 donne (58,2%) e 84 uomini (41,8%), età media 41,3 anni e durata media della malattia 9 anni. L'utilizzo dei diversi metodi contraccettivi nelle donne con malattie reumatologiche immuno-mediate è descritto nella Tabella 1. Tra le 117 donne, 24 (11,9%) erano in trattamento con farmaci incompatibili con la gravidanza (20 metotrexato, 4 micofenolato mofetile): 9 /24 (37,5%) hanno riportato di assumere regolarmente terapia contraccettiva (3 pillola estroprogestinica, 3 dispositivo intrauterino, 2 pillola progestinica, 1 altro), 5/24 (20,8%) hanno riportato di non assumere alcuna terapia contraccettiva ma di utilizzare metodi contraccettivi di barriera regolarmente, 10/24 (41,7%) hanno riportato di non adottare alcun metodo contraccettivo. 35/117 (29,9%) donne hanno espresso la necessità di ricevere informazioni sulla salute riproduttiva nell'ambito di un counseling. Tra le 24 donne trattate con farmaci teratogeni, solo 9 (37,5%) hanno richiesto di effettuare il counseling sulla salute riproduttiva.

Conclusioni. L'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci costituisce un problema rilevante per le donne con malattia reumatologica immuno-mediata, in particolare se il trattamento in corso comprende farmaci teratogeni. La nostra esperienza ha mostrato che i reumatologi dovrebbero prestare attenzione all'utilizzo della contraccezione nelle pazienti in età fertile. La contraccezione e la pianificazione familiare dovrebbero essere affrontate in maniera tempestiva ed efficace in tutte le pazienti e verificate regolarmente durante il follow-up, al fine di ottimizzare la gestione delle nostre pazienti e preservare il più possibile la salute materno-fetale.

	Total (N=117)	AP (N=14)	AR (N=48)	LES (N=15)	SpA (N=14)	Vas (N=10)	Altro (N=15)	Dati mancanti (N=1)
Nessun contraccettivo	49 (41,8%)	6 (42,9%)	23 (47,9%)	6 (40%)	5 (35,7%)	6 (60%)	3 (20%)	0 (0%)
Metodo di barriera	41 (35%)	6 (42,9%)	17 (35,4%)	7 (46,7%)	3 (21,4%)	3 (30%)	5 (33,3%)	0 (0%)
Pillola estroprogestinica	13 (11,1%)	2 (14,3%)	4 (8,3%)	1 (6,7%)	3 (21,4%)	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)
Dispositivo intrauterino	9 (7,7%)	0 (0%)	5 (10,4%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Pillola progestinica	4 (3,4%)	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
Cerotto transdermico estrogenico	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cerotto transdermico estroprogestinico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Other	3 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
Missing data	4 (3,4%)	1 (7,1%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (100%)

Tabella 1. Metodi contraccettivi utilizzati nelle donne con malattie reumatologiche immuno-mediate
AP=Artrite Psoriasica; AR=Artrite Reumatoide; LES=Lupus Eritematoso Sistemico; SpA=Spondiloartrite; Vas=Vasculite.
Altro: artrite idiopatica giovanile, connettivite indifferenziata, crioglobulinemia, malattia di Still, sclerosi sistemica, sindrome da antifosfolipidi, sindrome da antisintetasi, sindrome di Sjogren.

PMA NELLE MALATTIE REUMATICHE: DATI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

PO:13:242

Ruffilli F. [1], Padovan M. [1], Morano D. [2], Cirilli F. [1], De Vito M. [1], Govoni M. [1]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia delle tecniche di procreazione medicalmente assistica (PMA) nelle pazienti con malattie reumatiche e l'outcome gravidico.
Materiali e metodi. Sono state analizzate le pazienti seguite presso la nostra unità di reumatologia sottoposte a PMA. I dati anamnestici, clinici e di laboratorio sono stati inseriti all'interno di un registro, assieme ai dati relativi alla PMA e alla gravidanza.
Risultati. La popolazione è costituita da 12 donne con infertilità (femminile, maschile, mista o idiopatica) affette da malattia reumatica: lupus eritematoso sistemico (5), connettivite indifferenziata (2), sindrome di Sjogren (1), artrite reumatoide (2), artrite psoriasica (1) e spondilite anchilosante (1). In 5 pazienti è presente una concomitante malattia ginecologica condizionante la fertilità e in 3 donne è stata riscontrata una ridotta riserva ovarica. In 9 casi è stato eseguito un counselling pre-gravidico.

DATI DEMOGRAFICI	N
LES	5
UCTD	2
SSj	1
AR	2
PsA	1
SA	1
Popolazione totale	**12**
Età alla diagnosi (anni, media)	24.7
INFERTILITÀ	**N**
Infertilità femminile	4
Infertilità maschile	1
Infertilità mista	2
Infertilità idiopatica	5
COMORBIDITÀ	**N (%)**
Trombofilia congenita	3 (25%)
Mutazione del fattore II	2
Mutazione del fattore V di Leiden	1
Fattori di rischio cardio-vascolare	3 (25%)
Malattia ginecologica	5 (41.7%)
Endometriosi	3
PCOS	2
Ridotta riserva ovarica	3 (25%)
Altra malattia autoimmune	6 (50%)
Tiroidite autoimmune	5
Celiachia	1

CARATTERISTICHE DELLA GRAVIDANZA			
	Cicli PMA N	**Efficacia N (%) ***	**Aborti spontanei N**
PMA omologa	**27**	**8 (29.6%)**	**3**
Tecniche di I livello	5	0	0
FIVET	15	6 (40%)	2
ICSI	7	2 (28.6%)	1
PMA eterologa	**9**	**6 (66.7%)**	**1**
PMA totali	**36**	**14 (38.9%)**	**4**
	Cicli PMA N	**Efficacia N (%) ***	**Gravidanze naturali N**
Infertilità femminile	13	7 (53.8%)	1
Infertilità maschile	4	1 (25%)	0
Infertilità mista	6	3 (50%)	1
Infertilità idiopatica	13	3 (23.1%)	3
LES	14	7 (50%)	1
UCTD	6	4 (66.7%)	1
SSj	4	0	1
AR	7	2 (28.6%)	0
PsA	3	1 (33.3%)	1
SA	2	0	1
COMPLICANZE E OUTCOME	**N**		
Flare di malattia durante la gravidanza	**2**		
Flare articolare	2 (1 AR, 1 LES)		
Flare cutaneo	1 (LES)		
Flare renale	1 (LES)		
Sindrome da iperstimolazione ovarica	**1**		
Complicanze materne durante la gravidanza e il parto	**5**		
Diabete gestazionale	1		
Ipertensione arteriosa	2		
Ipotiroidismo	1		
Emorragia massiva	1		
Complicanze fetali e neonatali	**3**		
Sindrome malformativa	1		
Anidramnios e ridotta crescita fetale	1		
PROM	1		

LES: lupus eritematoso sistemico; UCTD: connettivite indifferenziata; SSj: sindrome di Sjogren; AR: artrite reumatoide; PsA: artrite psoriasica; SA: spondilite anchilosante; PCOS: sindrome dell'ovaio policistico; PMA: procreazione medicalmente assistita; IUI: inseminazione intrauterina; FIVET: fecondazione in vitro con embryo transfer; ICSI: inseminazione intracitoplasmatica di spermatozoo; PROM: rottura prematura delle membrane.

**Esito complessivo: gravidanza conclusa con il parto, gravidanza in corso o gravidanza conclusa con aborto spontaneo.*

Sono stati effettuati 36 cicli totali di PMA: 27 procedure omologhe e 8 eterologhe; tra le prime, 22 di secondo livello, di cui 15 fecondazioni in vitro con embryo transfer (FIVET) e 7 inseminazioni intracitoplsmatiche di spermatozoi (ICSI). La media è stata di 3 cicli per paziente (range 1-5).
Sono state registrate 14 gravidanze ottenute con PMA e 5 gravidanze naturali dopo precedenti tentativi di PMA. Tra le prime, 7 gravidanze sono concluse con il parto, 3 gravidanze sono ancora in corso, mentre 4 sono esitate in aborto spontaneo. Non ci sono state gravidanze gemellari. Tutte le donne hanno ricevuto tromboprofilassi durante la stimolazione ovarica e/o la gravidanza, a seconda del protocollo di stimolazione utilizzato e della patologia di base. La PMA è risultata efficace nel 29,6% delle procedure omologhe e nel 66,7% di quelle eterologhe, con un tasso di successo globale del 38,9%. In queste gravidanze sono state riportate una o più complicanze gravidiche in 3 casi (21.4%): diabete gestazionale (1), ipertensione arteriosa (2) e ipotiroidismo (1). Una donna ha sviluppato una sindrome da iperstimolazione ovarica e in una paziente è insorta un'emorragia massiva post-partum. Il 14,3% delle gravidanze è stata complicata da flare di malattia con necessità di potenziamento terapeutico: 1 riacutizzazione di artrite reumatoide e 1 flare di LES con manifestazioni cutanee e articolari e incremento della proteinuria. Ci sono stati 3 casi di complicanze fetali o neonatali.
Conclusioni. L'adozione di tecniche di PMA nelle donne infertili con malattie reumatiche è in aumento e il loro utilizzo è consentito, purché la patologia sia in buon controllo e non sia presente disfunzione d'organo. Nonostante il limite posto dall'esiguità del campione, i nostri dati appaiono in linea con quanto riportato in letteratura e rappresentano un ulteriore elemento a sostegno dell'efficacia e sicurezza di tali procedure nelle pazienti affette da malattie reumatiche.

ANALISI DELLA SICUREZZA E DELL'EFFICACIA DEI BIOSIMILARI ANTI-TNF ALFA IN GRAVIDANZA: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:13:243

Gozzoli G.I., Fontana G., Lini D., Nalli C., Andreoli L., Tincani A., Franceschini F.
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo dello studio. I biosimilari anti-TNF alfa (aTNF-B) rappresentano ad oggi un'opzione terapeutica ampiamente disponibile in reumatologia, tuttavia le evidenze in gravidanza rispetto agli originators sono scarse. La letteratura è limitata a due studi osservazionali condotti da Scott et al. (1) e Kolar et al. (2), in cui sono state incluse, rispettivamente, 18 e 20 pazienti e da cui non sembrano emergere outcomes materno-fetali sfavorevoli. Scopo di questo studio prospettico è quello di analizzare la sicurezza e l'efficacia degli aTNF-B in una coorte monocentrica di pazienti trattate in gravidanza con lo stesso schema d'uso degli originators.
Materiali e metodi. Sono state arruolate 9 pazienti in terapia con aTNF-B durante la gravidanza. Due gravidanze, di cui una gemellare, sono tutt'ora in corso e quindi escluse dall'analisi. Sono stati raccolti dati su comorbilità, eventi avversi, flare di malattia, complicanze ostetriche e neonatali.
Risultati. Tutte le gravidanze sono state spontanee e 6 pazienti erano primipare. Tutte le pazienti erano in remissione clinica al concepimento e già in trattamento con aTNF-B [durata mediana di terapia 4,5anni (3,25-13,25)], ad eccezione di una che aveva sospeso la terapia biologica per remissione prolungata della malattia. Durante la gravidanza si sono verificati due flare in pazienti con diagnosi di artrite: il primo durante il I trimestre nella donna che aveva interrotto nel preconcezionale la terapia, il secondo dopo sospensione di etanercept nel III trimestre. Nel primo caso è stato reintrodotto etanercept e in ambedue i casi è stata associata terapia con corticosteroidi a dosaggio minore di 10mg/die. Un terzo flare si è verificato nel III trimestre in una donna con diagnosi di Behçet e MICI, per la quale la sospensione di adalimumab è avvenuta alla ventesima settimana gestazionale. Analizzando le complicanze ostetriche, 2 donne, entrambe in trattamento con corticosteroidi orali, e di cui un sovrappeso, hanno sviluppato diabete gestazionale. Sei pazienti hanno partorito a termine, la paziente affetta da artrite idiopatica giovanile che aveva manifestato un flare in gravidanza ha partorito a 35 settimane un neonato piccolo per età gestazionale (2060 g). Non si sono verificate ulteriori complicanze ostetriche o neonatali. Infine, 6 donne hanno reintrodotto la terapia con aTNF-B entro 6 mesi dal parto e solo una ha presentato artralgie nel postpartum. Le caratteristiche delle pazienti sono riassunte nelle Tabelle 1 e 2.
Conclusioni. Questo studio, seppur limitato dalla numerosità del campione, ha dimostrato la sicurezza dell'uso degli aTNF-B in gravidanza. Inoltre, nella nostra coorte, l'assenza di terapia nel preconcezionale e la sua interruzione in corso di gravidanza sembrano associarsi ad un aumentato rischio di flare della malattia di base. Appare quindi consigliabile non sospendere la terapia con aTNF-B nel preconcezionale ed evitarne l'interruzione precoce durante la gravidanza, al fine di ottenere un miglior controllo della patologia.

Tabella 1: Caratteristiche delle 7 pazienti che hanno terminato la gravidanza.

	n	%
Età [mediana (IQR)]	33 (29.0 - 35.0)	
Etnia		
Caucasica	6	86%
Sud americana	1	14%
Patologia reumatologica		
Malattia di Behçet	3	43%
Artrite psoriasica	2	29%
Artrite idiopatica giovanile	1	14%
Artrite reumatoide	1	14%
Autoimmunità		
ANA[1]	1	14%
ENA[2]	1 (RNP 5x3)	14%
aPL[3]	0	0%
aTG[4]/aTPO[5]	0	0%
Anni dalla diagnosi [mediana (IQR)]	8.5 (7.0 - 11.75)	
Comorbilità		
Asma	1	14%
MICI[6]	1	14%
Obesità (Body Mass Index >30)	1	14%
Pregressa TBC	1	14%
Psoriasi	1	14%
Herpes genitale	1	14%
aTNF-B		
Adalimumab (originator nel trimestre di gravidanza)	4	57%
Etanercept (originator nel III trimestre di gravidanza)	3	43%
Settimana gestazionale di interruzione del aTNF-B [mediana (IQR)]	25 (20.0 - 34.0)	
Altra terapia effettuata durante la gravidanza		
Corticosteroidi orali (≤10 mg/die)	4	57%
Ciclosporina	1	14%
Eparina a basso peso molecolare, dosaggio profilattico	1	14%
Acido acetilsalicilico	4	57%
Aciclovir	1	14%
Levotiroxina	1	14%
Flare in gravidanza	3	43%
Complicanze gestazionali	3	43%
Aborto	0	0%
Diabete gestazionale	2	29%
Parto pretermine e neonato SGA[7]	1	14%
Settimana gestazionale al parto [mediana (IQR)]	38 (37.0 - 39.0)	
Tipo di parto		
Vaginale spontaneo	6	86%
Cesareo elettivo	1	14%
Peso neonatale, g [mediana (IQR)]	3140 (2667.5 - 3580)	
Allattamento al seno	4	57%
Aplastia	1	14%
Reintroduzione aTNF-B dopo il parto	6	86%
Nuove terapie introdotte nel post partum		
Methotrexate	1	14%
Corticosteroidi orali	1	14%

(1) ANA: antinuclear antibodies; (2) ENA: extractable nuclear antigen antibodies; (3) aPL: antiphospholipid antibodies; (4) aTG: anti-thyroglobulin antibodies; (5) aTPO: anti-thyroid peroxidase antibodies; (6) MICI: malattia infiammatoria cronica intestinale; (7) SGA: small for gestational age.

Tabella 2: Descrizione clinica delle 7 pazienti che hanno terminato la gravidanza.

	Età (anni)	Patologia reumatologica	Comorbilità	ANA positività	ENA positività	aPL positività	aTNF-B	Altra terapia in gravidanza	Settimana gestazionale di interruzione dell'aTNF-B	Flare di malattia in gravidanza (trimestre di gestazione)	Complicanze ostetriche	Complicanze neonatali	Flare di malattia nel post-partum
1	31	Malattia di Behçet	HSV-2[1] genitale ricorrente	no	no	no	Ada limumab	Prednisone Ciclosporina ASA[2] Aciclovir	25	no	Diabete gestazionale	no	no
2	38	Malattia di Behçet	Psoriasi	no	no	no	Ada limumab	ASA Levotiroxina	34	no	no	no	no
3	28	Artrite psoriasica	-	no	no	no	Ada limumab	-	20	no	no	no	no
4	29	Malattia di Behçet	MICI[3] Sovrappeso (BMI[4] 28)	no	si (RNP 5x3)	no	Ada limumab	Prednisone ASA EBPM[5]	20	si (terzo trimestre)	Diabete gestazionale	no	no
5	40	Artrite reumatoide sieronegativa	Asma bronchiale Pregressa TBC	no	no	no	Etanercept	ASA	34	no	no	no	Artralgie
6	33	Artrite idiopatica giovanile	si (1:160, pattern punteggiato)	no	no	no	Etanercept	Prednisone	32	si (terzo trimestre)	Parto pretermine (35 SG[6]) Neonato SGA[7]	no	no
7	39	Artrite psoriasica	Obesità (BMI 38.3)	no	no	no	Etanercept Infliximab alla 12 SG	Prednisone	34	si (primo trimestre)	no Taglio cesareo elettivo	no	no

(1) HSV-2: herpes simplex virus 2
(2) ASA: acido acetilsalicilico
(3) MICI: malattia infiammatoria cronica intestinale
(4) BMI: eparina a basso peso molecolare, dosaggio profilattico
(5) SG: settimana gestazionale
(6) SGA: small for gestational age
(7) BMI: body mass index

Bibliografia:

1. Scott IC, Parker H, McCartney S, Hanson P, Williams D, Gilroy I. Outcomes following biosimilar TNF inhibitor use for inflammatory-mediated immune disorders in pregnancy. Obstetric Medicine. 2022;15(2):104-107. doi:10.1177/1753495X211028779
2. Kolar M, Bortlik M, Duricova D, et al. Pregnancy outcomes in women with IBD treated with biosimilar infliximab. Gastroent Hepatol. 2018;72(1):20-6. doi: 10.14735/amgh201820

PO:14:244 - PO:14:262 SESSIONI POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (I)

L'IL-16 È ABBONDANTEMENTE ESPRESSA DALLE POPOLAZIONI LINFOIDI E MIELOIDI NELLA NEFRITE LUPICA: APPROCCIO IHC-OMICS A RISOLUZIONE SPAZIALE

PO:14:244

Celia A.I. [1], Yang X. [2], Minsky H. [3], Malvica S. [2], Alessandri C. [1], Conti F. [1], Petri M. [3], Medicine Partnership T.A. [4], Rosenberg A. [2], Fava A. [3]
[1]Reumatologia, Università La Sapienza di Roma; [2]Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; [3]Rheumatology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; [4]Multiple affiliations, Multiple cities

Scopo del lavoro. Nell'ambito delle recenti scoperte dell'Accelerating medicine partnership (USA) è emerso che l'IL-16 è la proteina urinaria più fortemente correlata con l'attività istologica nella nefrite lupica (NL), seguita da prodotti di degranulazione dei neutrofili come il PR3. L'IL-16 è una chemochina pro-infiammatoria che lega CD4 e CD9, i quali risultano essere espressi anche da cellule mieloidi. IL-16 è inoltre un mediatore chiave nella lesione renale da ischemia-riperfusione. In aggiunta, i polimorfismi IL-16 comportano un rischio maggiore di SLE (OR 3.3-10.4), suggerendo un potenziale ruolo causale. La nostra ipotesi è che l'IL-16 amplifichi criticamente la risposta immunitaria nella NL proliferativa, attirando così popolazioni mieloidi che possono contribuire al danno renale.
Gli obiettivi del nostro studio sono:
– identificare le cellule IL-16+ nel tessuto renale di pazienti affetti da NL, definirne il loro immunofenotipo ed esplora-

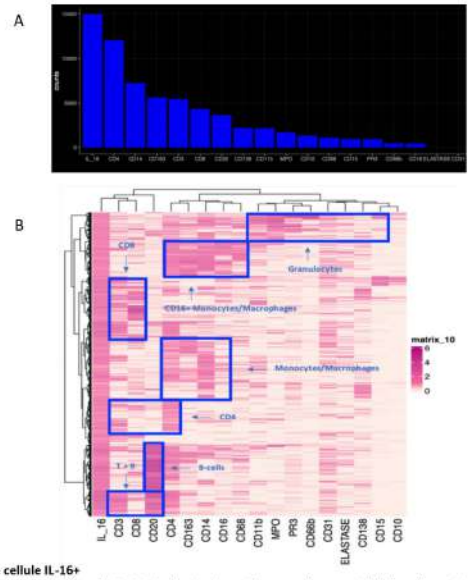


Figura 1. Fenotipo delle cellule IL-16+
(A) Co-espressione dei marcatori nelle celle IL-16+. I valori indicano il numero (conteggio) delle celle positive. (B) Heatmap che mostra l'eterogeneità della coespressione dei vari marcatori a livello di singola cellula IL-16+. Dati ottenuti da una biopsia renale rappresentativa (nefrite lupina di classe IV, indice di attività NIH 8/24, indice di cronicità 6/12).

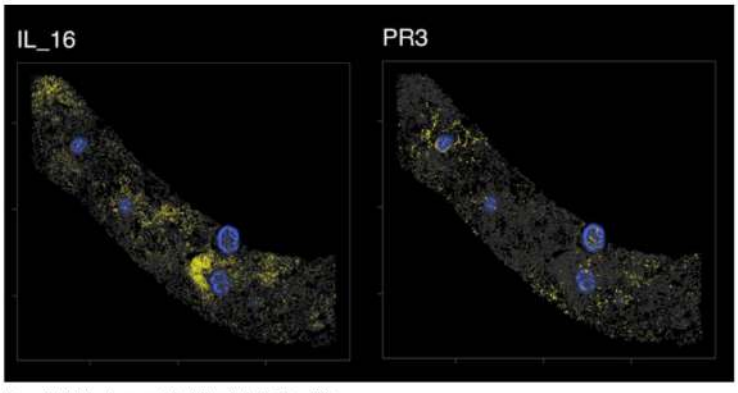


Figura 2. Distribuzione spaziale delle cellule IL-16+ e PR3+
Mappatura dettagliata delle cellule IL-16 e PR3+ (in giallo); glomeruli in blu. Non si evidenzia relazione spaziale tra le cellule IL16+ e PR3+. Dati ottenuti da una biopsia renale rappresentativa (nefrite lupica di classe IV, indice di attività NIH 8/24, indice di cronicità 6/12).

re la presenza di cellule PR3+ nella stessa area di tessuto al fine di ottenere informazioni sulla relazione spaziale tra le due popolazioni.

Materiali e metodi. Abbiamo eseguito immunoistochimica seriale (sIHC) 20-plex su una biopsia renale di NL (ISN/ RPS classe IV) per identificare le cellule IL-16+ e PR3+ e valutare l'espressione di più marcatori di lineage cellulare. Abbiamo utilizzato Indica HALO per eseguire l'analisi delle immagini, inclusa la deconvolution, la segmentazione cellulare, l'annotazione glomerulare e l'istologia quantitativa.

RISULTATI. In totale sono stati analizzati 95.619 elementi cellulari presenti nel campione. Abbiamo osservato un abbondante infiltrato di IL-16+, principalmente nel tubulointerstizio. Molteplici tipi di cellule immunitarie che infiltrano i reni risultano produrre IL-16. La co-espressione dei marcatori di lineage da parte delle cellule IL-16+ è riassunta dalla figura 1A. La figura 1B mostra l'eterogeneità dei marcatori coespressi a livello delle singole cellule IL-16+. La maggior parte delle cellule IL-16+ esprime anche CD4, un ligando per IL-16. La figura 2 illustra la distribuzione tissutale delle cellule IL-16+ e PR3+ mostrando come IL-16+ e PR3+ non siano correlate spazialmente.

Conclusioni. Le cellule IL-16+ infiltrano abbondantemente il tessuto renale analizzato. IL-16 è prodotta dalla maggior parte dei tipi di cellule immunitarie, comprese le cellule linfoidi e mieloidi. La mancanza di relazione spaziale tra le cellule IL16+ e PR3+ non suggerisse una possibile attività di chemiotassi evidente. Tuttavia, il rilascio di IL-16 da più tipi di cellule immunitarie può supportare ed amplificare il processo infiammatorio nella NL.

MODIFICHE DELL'ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DURANTE GLI ULTIMI 10 ANNI: ANALISI DI CONFRONTO DI DUE COORTI MULTICENTRICHE DELL'EARLY LUPUS PROJECT

PO:14:245

Chessa E. [1], Sebastiani G.D. [2], Prevete I. [2], Iannone F. [3], Coladonato L. [3], Govoni M. [4], Bortoluzzi A. [4], Mosca M. [5], Tani C. [5], Franceschini F. [6], Fredi M. [6], Doria A. [7], Iaccarino L. [7], Conti F. [8], Spinelli F.R. [8], Bellisai F. [9], Garcia-Gonzalez E. [9], Conigliaro P. [10], Fasano S. [11], Gerosa M. [12], Guiducci S. [13], Giacomelli R. [14], Scarpato S. [15], Emmi G. [16], Cipriani P. [17], Rozza D. [18], Carrara G. [18], Sciré C.A. [18], Cauli A. [1,19], Piga M. [1,19]

[1]A.O.U. Cagliari - Policlinico Duilio Casula, Monserrato; [2]U.O.C. Reumatologia Osp San Camillo Forlanini; Roma, [3]Sezione di Reumatologia, Università di Bari; [4]U.O. e Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara; [5]U.O. Reumatologia, Universita di Pisa; [6]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, Universita di Brescia; [7]Rheumatology Unit, University of Padova; [8]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; [9]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [10]Department of Medicina dei Sistemi, Rheumatology, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [11]Deparment of Precision Medicine Napoli, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [12]Clinical Rheumatology Unit Milano, ASST Gaetano Pini, Milano; [13]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence; [14]Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Bio-Medico, Roma; [15]Rheumatology, Ospedale M. Scarlato, Scafati; [16]Università di Firenze; [17]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [18]Centro Studi SIR (Società Italiana di Reumatologia), Milano; [19]A.O.U. Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Confrontare le caratteristiche cliniche, sierologiche e terapeutiche di due coorti multicentriche di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) di recente diagnosi, arruolate negli ultimi 10 anni.

Materiali e metodi

Pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997), con una durata di malattia inferiore ai 12 mesi, sono stati arruolati consecutivamente in 2 studi multicentrici, dal 2012 al 2018 nella coorte Early 1.0, e dal 2020 nella Early 2.0. Sono stati raccolti al basale, a 6 e a 12 mesi i dati demografici, clinimetrici (ECLAM), di danno (Slicc Damage Index), clinici (nomenclatura BILAG), sierologici, terapeutici (dose basale e cumulativa di prednisone, immunosoppressori tradizionali e biologici), e delle comorbidità (tabagismo, diabete, dislipidemia, ipertensione, neoplasie, tubercolosi, osteoporosi). L'analisi statistica è di tipo descrittivo, con valori di P significativi se <0,05.

Risultati. Sono stati arruolati 281 pazienti nella coorte Early 1.0 e 101 nella Early 2.0, rispettivamente 86,8% e 84,0% donne, età media 37,5+-14,3 e 35,9+-12,1 anni, senza differenze significative negli intervalli di tempo da esordio e diagnosi. Al basale, nella coorte Early 2.0 sono stati più frequento i sintomi generali di malattia (26,1% vs 60%, p<0,001), l'impegno mucocutaneo (50,5% vs 72,0%, p<0,001), muscoloscheletrico (62,3% vs 76%, p=0,018) e ematologico (42.0% vs 59.0%, p=0,005), con una quantità media di globuli bianchi (p=0,014) e dislipidemia (p=0,02) inferiore (vedi tabella). La dose giornaliera di prednisone nella coorte Early 2.0 è risultata più elevata (10,0 (5,0–20,0) vs 12,0 (6,0-25,0) mg, p=0,003), con maggior utilizzo di idrossiclorochina (65,7% vs 77,3%, p=0,046), rituximab (0,4% vs 3,1%, p=0,055) e belimumab (2,2% vs 7,2%, p=0,046), e minor impiego di ciclofosfamide (8,6% vs 2,1%, p=0,05). Riguardo l'utilizzo dei glucocorticoidi orali, la dose giornaliera di prednisone è risultata maggiormente elevata nella coorte Early 2.0 in tutti i tempi di osservazione, probabilmente per effetto della differente prevalenza di alcuni domini di interessamento clinico tra le due coorti.

Tabella 1. Coorte 1.0 vs Coorte 2.0: distribuzione delle caratteristiche significative al baseline, a 6 e a 12 mesi di follow up

Caratteristiche al basale	Early 1.0 N=281	Early 2.0 N=101	P-value
Donne, n(%)	243 (86,8%)	84 (84,0%)	0,602
Età, media(DS)	37,5 (14,3)	35,9 (12,1)	0,512
Tempo da diagnosi (mesi), mediana(IQR)	1,1 (0,0 - 4,5)	1,1 (0,0 - 5,6)	0,589
Dislipidemia, n(%)	36 (12,9%)	4 (4,0%)	**0,02**
Leucociti, mediana(IQR)	5,3 (3,8 - 7,5)	4,6 (3,6 - 5,7)	**0,014**
Ulcere orali, n(%)	38 (13,7%)	27 (26,7%)	**<0,001**
BILAG costituzionale, n(%)	101 (36.1%)	60 (60.0%)	**<0.001**
BILAG mucocutaneo, n(%)	142 (50.5%)	72 (72.0%)	**<0.001**
BILAG muscoloscheletrico, n(%)	175 (62.3%)	76 (76.0%)	**0.018**
BILAG ematologico, n(%)	118 (42.0%)	59 (59.0%)	**0.005**
PDN dose (mg/die), mediana(IQR)	10,0 (5,0 - 20,0)	12,0 (6,0 - 25,0)	**0,003**
Idrossiclorochina, n(%)	184 (65,7%)	75 (77,3%)	**0,046**
Ciclofosfamide, n(%)	24 (8,6%)	2 (2,1%)	**0,05**
Rituximab, n(%)	1 (0,4%)	3 (3,1%)	**0,055**
Belimumab, n(%)	6 (2,2%)	7 (7,2%)	**0,046**
Follow up 6 mesi	N=242 (86,1%)	N=76 (75,2%)	
BILAG mucocutaneo, n(%)	54 (22,3%)	25 (35,7%)	**0,034**
BILAG muscoloscheletrico, n(%)	52 (21,4%)	25 (35,7%)	**0,022**
PDN dose 6 mesi(mg/die), mediana(IQR)	7,3 (4,1 – 14,5)	7,5 (5,0 – 11,2)	0,812
Follow up 12 mesi	N=225 (80,1%)	N=51 (50,5%)	
BILAG muscoloscheletrico, n(%)	45 (19,9%)	17 (35,4%)	**0,032**
PDN dose 12 mesi (mg/die), mediana(IQR)	4,9 (3,8 – 8,2)	7,5 (5,0 – 13,4)	**0,005**

Legenda: DS: Deviazione standard; IQR: Range interquartile; PDN: Prednisone.

Conclusioni. L'analisi del confronto tra le 2 coorti rivela differenze nell'approccio terapeutico del paziente early LES, con un aumento dell'impiego di idrossiclorochina e farmaci biologici e una riduzione della ciclofosfamide nella coorte Early 2.0. Nella stessa coorte si è anche osservato un maggior utilizzo di prednisone giornaliero. L'estensione della numerosità campionaria della coorte 2.0 potrà aiutare a determinare i fattori implicati nel differente approccio terapeutico e l'influenza di quest'ultimo sull'outcome a breve e lungo termine delle coorti in esame.

ASSOCIATION STUDY BETWEEN THE FUNCTIONAL VARIANT OF THE TNFSF13B GENE AND THE CLINICAL COURSE OF LUPUS NEPHRITIS IN A MONOCENTRIC COHORT

PO:14:246

Pireddu M.P. [1], **Rizzo G.** [1], **Congiu F.** [1], **Pitzalis M.** [2], **Chessa E.** [1], **Floris A.** [1], **Ciccia F.** [2], **Cauli A.** [1], **Piga M.** [1]
[1]Unità Operativa Complessa Reumatologia A.O.U. Policlinico di Monserrato; [2]Istituto Ricerca Genetica Biomedica, Sassari

Background. The attainment of complete Response (CR) or alternatively partial Response (PR), and prevention of flare are the main goals of Lupus Nephritis (LN) treatment. A functional variant of the TNFSF13B gene (BAFFvar) has been identified that is associated with increased soluble BAFF, increased production of autoantibodies, and increased risk of developing SLE (Steri M, et al. NEJM 2017). Recently, BAFF-var was also found to be associated with an increased risk of developing flare. The aim of this study is to evaluate the association of BAFFvar with the achievement of CR or PR and the risk of renal flare in patients with LN.

Methods. Data from a monocentric cohort of patients with LN recruited with the following inclusion criteria were retrospectively analysed:

a) diagnosis according to the ACR/EULAR 2019 and/or SLICC 2012 and/or ACR 1997;
b) renal onset assessment with 24 hours proteinuria (PrU24h), urinary sediment, serologic and renal histology according to ISN/RPN Lupus Nephritis Classification;
c) genotyping for BAFFvar;
d) evaluation for development of chronic kidney disease (CKD), and end-stage-renal disease.

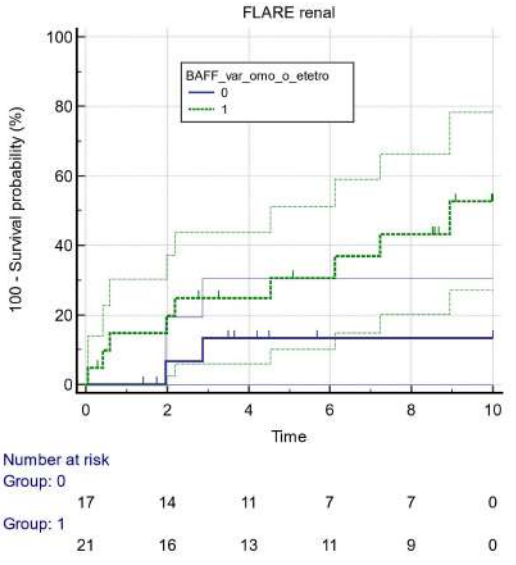
The definition of CR, PR and renal flares subcategorized as nephritic and nephrotic are reported in the table below. Kaplan-Meier curves and multiple Cox-regression models were built to analyse the association between BAFFvar (hetero- or homozygosity) and occurrence of renal flares, CR, PR, CKD, and ESRD. Demographic, clinic, serologic data, past and ongoing treatment were also recorded and used as covariates.

Results. Data from 38 patients were analysed, of whom 33 (86.8%) were female, with a mean age at diagnosis of 35 years (±16.7) and 61.9% have a proliferative lupus nephritis class III or IV. The mean follow-up for patient was 5.95 years. Nineteen (50%) received cyclophosphamide and 18 (47.3%) received mycophenolate, 18 (47.3%) received methylprednisolone pulses, 9 (23.6%) belimumab and 3 (7.8%) rituximab. The phenotypic frequency of BAFFvar was 63.6% (21) of which 18.1% (6) were in homozygosity. The number of patients with flares during follow-up was 11 (33.3%), of which 8 (24.2%) had at least 2 flares. The achievement of PR was 91.9% and the prevalence of CR 81% during follow-up. The BAFFvar was independently associated with the risk of renal flare (OR 9.33; 95%CI 1.76 to 49.5; p=0.0088; figure 1), but showed no association with the achievement of CR and PR. At the end of follow-up, 10 (26.3%) patients had CKD, and 1 (2.6%) patient evolved into ESRD; no association with BAFF-var was found.

Conclusions. BAFFvar is associated with an increased risk of renal flares in patients with lupus nephritis but it is not associated with the achievement of PR and CR as well as long-term outcomes. Further studies are needed to determine the effect of belimumab treatment in patients with BAFFvar and lupus nephritis.

Table 1. Outcome definition

Complete response (CR): proteinuria <500 mg/24 h and serum creatinine within 10% of baseline values.
Partial response (PR): ≥50% reduction in proteinuria to subnephrotic levels and serum creatinine within 10% of baseline values.
Nephritic flare: increase in glomerular haematuria by ≥10 RBCs/hpf with or without a decrease in eGFR by ≥10%, irrespective of changes in proteinuria.
Nephrotic flare: reproducible doubling of proteinuria to >1000 mg/24 h if a complete response had been previously achieved or reproducible doubling of proteinuria to ≥2000 mg/24 h if a partial response has been previously achieved.
Stage 3–4 chronic kidney disease (CKD): eGFR 15–60 mL/min/1.73 m2 for more than 3 months, and end-stage renal disease (ESRD) as eGFR < 15 mL/min/1.73 m2 or initiation of renal replacement therapy



FATTORI DI RISCHIO PER OSPEDALIZZAZIONE NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES). QUAL È LA POSTA IN GIOCO NEL PRIMO ANNO DI MALATTIA?

PO:14:247

Schilirò D., Trentin F., Signorini V., Elefante E., Stagnaro C., Carli L., Ferro F., Zucchi D., Maffi M., Gualtieri L., Valevich A., Cascarano G., Tani C., Mosca M.
Università degli Studi di Pisa

Sono stati descritti numerosi fattori di rischio per ospedalizzazione nei pazienti con LES; tuttavia, è meno noto come e quanto l'espressione di malattia nei primi anni dalla diagnosi possa impattare sull'outcome o predire il corso della malattia. Questo lavoro ha lo scopo di individuare, tra le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e demografiche, dei fattori di rischio precoci per ospedalizzazione nel LES.
Analisi osservazionale retrospettiva in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES, in regolare follow-up. Sono stati raccolti dati demografici, manifestazioni cliniche, numero di ricoveri, flares di malattia e terapie. Di queste ultime, in particolare, numero e tipo di immunosoppressori (IS), dosi giornaliere e cumulative di glucocorticoidi (GC) a 1 e a 5 anni di follow-up. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2K score, al basale, a 1 e a 5 anni di follow-up, il danno d'organo mediante l'indice SLICC/ACR (SDI), lo stato di malattia come Lupus Low Disease Activity (LLDAS) senza PGA. Il test T di Student e il test del χ^2 sono stati utilizzati per stimare l'associazione tra almeno un ricovero entro il quinto anno di malattia e le caratteristiche cliniche.
Su 422 pazienti caucasici affetti da LES e regolarmente seguiti nel nostro centro (87% donne, età media 47±13,2 anni, durata del follow-up 10,5±9,3 anni) 263 (62%) hanno avuto almeno un ricovero per attività di malattia o per complicanze malattia-correlate entro cinque anni dall'esordio. È stato riscontrato un tasso di incidenza di ospedalizzazione simile a cinque anni dall'esordio e all'ultima visita (rispettivamente 0,19 e 0,21 anni-paziente). Le caratteristiche dei pazienti ospedalizzati a 5 anni rispetto a quelli non ospedalizzati sono riportate nella Tabella 1. L'insorgenza della malattia con nefrite o sintomi costituzionali (febbre, linfoadenopatie) e il non essere in LLDAS a un anno sono stati significativamente associati al ricovero entro cinque anni ($p<0,01$). Inoltre, il numero di IS, la dose cumulativa di GC a 1 e 5 anni e la SDI a 5 anni sono risultati significativamente associati ai ricoveri ($p<0,01$). Non sono state trovate correlazioni tra età all'esordio di malattia, sesso, ritardo diagnostico, altre manifestazioni cliniche di esordio, SDI a 1 anno e rischio di ospedalizzazione nel tempo.
I ricoveri per attività di malattia e per le sue complicanze sono frequenti nei pazienti affetti da LES, non solo nei primi anni dall'esordio clinico. Un fenotipo di Lupus più severo, e trattamenti più aggressivi all'esordio sono associati a un rischio più elevato di futuri ricoveri; essere in LLDAS entro un anno dall'insorgenza della malattia sembra avere, invece, un significato protettivo. I nostri dati suggeriscono che l'espressione della malattia entro il primo anno dalla diagnosi potrebbe essere cruciale per prevedere il decorso del LES nel tempo e per stratificare i pazienti a rischio maggiore di malattia severa.

Tabella 1, Caratteristiche della coorte

	Overall	Pazienti ospedalizzati a 5 anni dall'esordio	Pazienti non ospedalizzati	P value
Sesso femminile (%)	87,4	87.0	89.1	0.5
Età all'esordio (media, ds)	29.1±11.8	28.7±12.2	29.9±11.2	0.3
Ritardo diagnostico (anni, media ds)	2.2±4.2	1.9±0.9	2.6±1.6	0.08
Impegno renale all'esordio (%)	14.9	90.4	9.5	**<0.01**
Impegno sierositico all'esordio (%)	8.0	76.4	23.5	0.08
Impegno costituzionale all'esordio (%)	20.6	75.8	24.1	**<0.05**
Impegno cutaneo all'esordio (%)	39.5	37.0	44.5	0.2
Impegno articolare all'esordio (%)	55.4	51.9	62.4	0.036
Non LLDAS entro il primo anno (%)	30.6	78.5	21.4	**<0.01**
Dose cum. GC a 1 anno (g, media, ds)	2.9±2.4	3.7±2.6	1.6±1.4	**<0.01**
Dose cum. GC a 5 anni (g, media, ds)	9.2±6.3	10.8±6.5	6.3±4.7	**<0.01**
Numero di flares a 5 anni (media, ds)	0.5±0.9	0.7±1.0	0.2±0.6	**<0.01**
Numero di IS a 1 anno (media, ds)	0.7±0.8	0.9±0.8	0.3±0.5	**<0.01**
Numero di IS a 5 anni (media, ds)	1.0±1.2	1.3±1.3	0.4±0.7	**<0.01**
SLICC-DI a 1 anno >0 (%)	6.8%	11.2%	6.7%	0.1
SLICC-DI a 5 anni >0 (%)	11.1%	21.4%	9.1%	**<0.01**

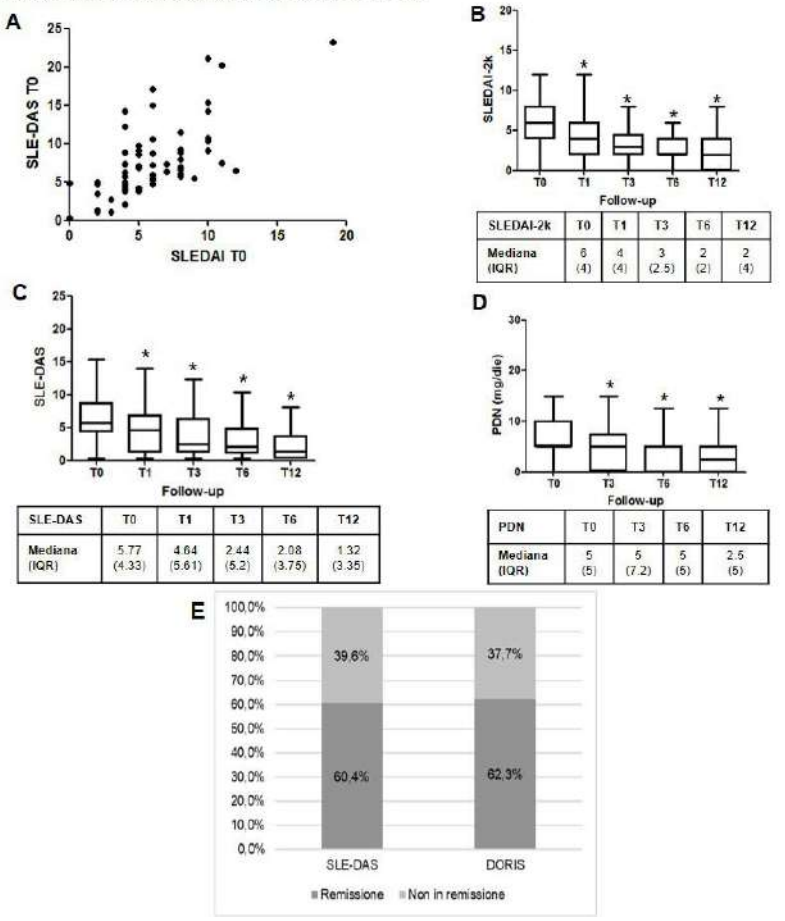
APPLICAZIONE DELLO SLE-DAS NELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA DEL BELIMUMAB SOTTOCUTE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:14:248

Picciariello L., Ceccarelli F., Natalucci F., Ciancarella C., Moretti V., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La validazione di un indice di attività riproducibile e sensibile è una sfida nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) per la notevole eterogeneità clinico-laboratoristica, come confermato dall'elevato numero di indici proposti, fra cui lo SLE-DAS (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Tale indice ha dimostrato una migliore performance rispetto allo SLEDAI-2k nella valutazione longitudinale, trattandosi di uno score globale continuo.
Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'applicazione dello SLE-DAS in una coorte di pazienti trattati con belimumab (BLM) sottocute (sc). L'efficacia di tale farmaco è stata dimostrata in numerosi studi osservazionali, ma prevalentemente in pazienti trattati per via endovenosa.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti con LES (criteri ACR 1997) che da marzo 2019 hanno ricevuto trattamento con BLM (200 mg sc/settimana). Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati demografici, clinico-laboratoristici e terapeutici, incluso il dosaggio giornaliero di prednisone (PDN). Al basale (T0) e dopo 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) e 12 mesi (T12) sono stati registrati SLEDAI-2k, SLE-DAS e PGA. Infine, è stato valutato il raggiungimento di uno stato di remissione in accordo con SLE-DAS (SLE-DAS ≤2.08+PDN ≤5mg/die) e definizione DORIS (SLEDAI-2k clinico=0+PGA<0.5+ idrossiclorochina, PDN ≤5mg/die e/o dose stabile di immunosoppressori).
Risultati. Abbiamo valutato 86 pazienti (M/F 5/81, età mediana 48 anni [IQR 17.5], durata mediana di malattia 166 mesi [IQR 216]). Al T0 si registravano valori mediani di SLEDAI-2k e SLE-DAS di 6 (IQR 4) e 5.77 (IQR 4.33) rispettivamente, che correlavano significativamente (r=0.719, IC 95% 0.586-0.815, p<0.0001; figura 1A).

Figura 1. Analisi di correlazione con test di Spearman tra SLEDAI e SLE-DAS a T0 (*r=0.719, p<0.0001*) (A). Box and whisker plots relativi ai valori di SLEDAI-2k (B), SLE-DAS (C) e dosaggio giornaliero di PDN (D) e loro modifiche nel follow-up (test di Wilcoxon; * *p<0.0001*). Grafico a colonne in pila relativo allo stato di remissione secondo SLE-DAS e secondo DORIS a T12 (E).



SLEDAI-2k	T0	T1	T3	T6	T12
Mediana (IQR)	6 (4)	4 (4)	3 (2.5)	2 (2)	2 (4)

SLE-DAS	T0	T1	T3	T6	T12
Mediana (IQR)	5.77 (4.33)	4.64 (5.61)	2.44 (5.2)	2.08 (3.75)	1.32 (3.35)

PDN	T0	T3	T6	T12
Mediana (IQR)	5 (5)	5 (7.2)	5 (5)	2.5 (5)

La durata mediana del trattamento è risultata di 14 mesi (IQR 20). Durante il follow-up si evidenziava una riduzione significativa dei valori di SLEDAI-2k e SLE-DAS già dopo 1 mese ($p<0.0001$) che si manteneva anche nelle valutazioni successive ($p<0.0001$, figura 1B e 1C). Parallelamente, si riduceva il dosaggio di PDN ($p<0.0001$; Figura 1D).

L'analisi mediante curva ROC ha mostrato a T12 una migliore performance delle variazioni dello SLE-DAS rispetto allo SLEDAI-2k nel raggiungimento di PGA≤0.5 (AUC=0.7, IC 95% 0.5-0.81 versus AUC=0.6, IC 95% 0.48-0.88), pur in assenza di una differenza significativa.

A T12, si raggiungeva uno stato di remissione nel 60.4% dei pazienti in accordo con la definizione SLE-DAS e nel 62.3% in accordo con quella DORIS (Figura 1E). Fra le due definizioni di remissione si evidenziava una concordanza pari all'84% con un K di Cohen pari a 0.6.

Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano l'efficacia del BLM anche nella formulazione sottocutanea in un contesto di real-life. Di rilievo l'applicazione dell'indice di attività SLE-DAS, che mostrerebbe una migliore performance rispetto allo SLEDAI-2k in termini di AUC. Il confronto fra la definizione di remissione secondo lo SLE-DAS e quella proposta dal gruppo DORIS ha mostrato una buona concordanza.

MATERNAL-FETAL OUTCOMES OF PREGNANT WOMEN WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: EFFICACY AND SAFETY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN TWO TERTIARY CARE CENTER IN NORTH OF ITALY

PO:14:249

Cilona M.B. [1], Canti V. [1], Valsecchi P. [1], Calligaro A. [2], Tonello M. [2], Quaranta L. [1], Vanni V.S. [1], Pasi F. [1], Papaleo E. [1], Doria A. [2], Rovere-Querini P. [1]
[1]IRCCS Ospedale San Raffaele and Vita-Salute San Raffaele, Milano;
[2]Departement of Medicine-DIMED Rheumatology Unit, Padova

Background. Systemic autoimmune disorders which frequently affect women of childbearing age, have been shown to affect fertility. Some medical disorders, like arthritis, may not speci,,mm fically preclude the use of assisted reproductive technologies (ARTs). Contrarily, patients with connective tissue disorders (CTD), particularly those with antiphospholipid antibody syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE), require more specialist care and tailored therapy for ARTs and pregnancy. This study aims to assess the response to ARTs in patients with SADs, both in terms of the underlying disease's reactivation and the effectiveness of the ARTs.
Methods. Between January 2010 and February 2023, 87 SAD patients (77/87 referred to the Polyabortivity Outpatient Clinics at our centre and 10/87 were referred to a second centre rheumatology outpatients clinic) underwent 152 ART cycles (140 from our centre and 12 from the second centre). Information regarding ART technique and obstetrical outcome was retrospectively gathered.
Results. 39/152 (26%) stimulations were performed in patients with APS, 19/152 (12%) in SLE patients, 20/152 (13%) in patients with undifferentiated CTD, 13/152 (8%) patients had rheumatoid arthritis (RA), 8/152 (5%) psoriatic arthritis (PsA), 4/152 (3%) autoimmune thrombocytopenia, 20/152 (13%) Sjogren's Syndrome (SS), 5/152 (4%) Systemic Sclerosis (SSc) and 24/152 (16%) multiple positivity for antiphospholipid antibodies (aPL) without clinical history of APS. Patients were receiving low dose aspirin (LDA) alone in 61/152 (40%) and LDA+LMWH in 40/152 (26%) of the stimulations. Aside from that, hydroxychloroquine (HCQ) was given in 52/152 cases (34%) as well as 24/152 cases (16%) of steroid therapy and 13/152 cases (9%) of immunosuppressive medication. We observed 79/152 (52%) beta-hCG negative pregnancies, 24/152 (16%) losses before the 10th week of pregnancy, 3/152 (2%) miscarriages after the 10th week of pregnancy, 40/152 (26%) full-term births and 3/152 (2%) preterm births (3/152 (2%) still-developing pregnancies). We saw a reactivation of the underlying autoimmune disease in only two pregnancies: in one patient with PsA, the peripheral arthritis worsened, necessitating more steroid therapy soon after delivery, and in another patient with SLE, the lupus nephritis developed at conception necessitated immunosuppressive therapy.
Conclusions. In 150/152 (99%) cycles, ARTs did not result in illness flares. A live newborn was delivered in 43/152 (24%) of the cycles. Additionally, there was no discernible difference in the results of ARTs between women with and without SADs (data from ESHRE report 2021). Our findings support the use of ARTs in SADs patients with effective underlying illness management. Future prospective trials on bigger cohorts of SAD patients may offer more accurate information on the results and safety of ARTs.

LUPUS100.ORG - UN CAMBIO DI PASSO NELL'ACCESSO A INFORMAZIONI DI QUALITÀ PER PAZIENTI CON IL LUPUS

PO:14:250

Marchiori F. [1], Canzona A. [2], Rava D. [2], Ramirez G.A. [3], Sciascia S. [4], Karakikl-Mitsakou Z. [1], Cornet A. [1]
[1]Lupus Europe, Brussels, Belgium; [2]Gruppo LES Italiano, Roma; [3]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [4]San Giovanni Bosco, Torino

Scopo del lavoro. L'educazione del paziente attraverso l'accesso ad informazioni di qualità è di fondamentale importanza per l'autogestione delle condizioni croniche, il miglioramento del dialogo medico-paziente e l'aderenza alle terapie. A questo scopo, i pazienti dovrebbero poter consultare con facilità strumenti di informazione redatti nella propria lingua e con termini a loro accessibili. Tuttavia, nell'ambito del lupus eritematoso sistemico (LES), il reperimento di informazioni di qualità è reso difficile dalla scarsità di risorse informative dedicate e di processi di validazione dei contenuti che rendano tali informazioni coerenti con lo stato dell'arte della letteratura scientifica. Il progetto francese 'Lupus en 100 questions', sviluppato da esperti di lupus della FAI2R (filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares), ha costituito un esempio di iniziativa volta a rispondere a questi bisogni insoddisfatti. L'estensione di tale progetto in ambito europeo potrebbe migliorare significativamente la qualità della formazione scientifica disponibile per un ampio numero pazienti affetti da LES.
Materiali e metodi. Sotto l'egida della Rete Europea di Riferimento (ERN) ReCONNET, Lupus Europe e i medici del gruppo di lavoro sul LES di ReCONNET hanno sviluppato un sito web multilingue, basato sui contenuti del progetto 'Lupus en 100 questions' e finalizzato a rispondere alle principali domande dei pazienti sul LES. L'elenco delle domande è stato adattato ad una platea internazionale, le risposte sono state controllate, verificate e tradotte in diverse lingue europee da pazienti di Lupus Europe e medici specializzati nella cura del LES. La traduzione e verifica della versione italiana è stata curata da pazienti del Gruppo LES Italiano e da medici esperti di LES. Parallelamente, è stato istituito un processo di raccolta di commenti e suggerimenti, in modo che i contenuti possano essere aggiornati con continuità utilizzando il metodo Delphi all'interno del gruppo di lavoro ERN ReCONNET SLE, mantenendo sincronizzate tutte le versioni linguistiche.
Risultati. Il sito web lupus100.org fornisce gratuitamente informazioni di qualità sul lupus a pazienti, familiari, medici e studenti. La sua caratteristica multilingue permette a tutte le persone in Europa di avere accesso a informazioni verificate nella propria lingua, con termini accessibili ai pazienti. Lupus100.org, in lingua inglese, è stato inizialmente lanciato nell'ottobre 2022 in occasione dell'European Lupus Meeting, il lancio ufficiale nelle prime undici lingue europee è avvenuto in occasione della giornata mondiale del lupus il 10 maggio di quest'anno.
Conclusioni. Lupus100.org è un nuovo strumento in grado di fornire informazioni sul lupus affidabili e fruibili dal 95% dei pazienti europei nella propria lingua, alimentando così la formazione e l'empowerment dei pazienti stessi.
Ora le sfide sono:

a) massimizzarne la diffusione facendo in modo che tutti i pazienti e i medici siano a conoscenza dell'iniziativa e
b) garantire che le informazioni disponibili su sito lupus100 siano sempre aggiornate.

PROFILO DEL PAZIENTE AFFETTO DA LES CANDIDATO A TERAPIA CON IMMUNOSOPPRESSORE NON BIOLOGICO O BIOLOGICO: ANALISI CROSS-SECTIONAL DELLO STUDIO LIRE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

PO:14:251

Rozza D., Marangoni A., Carrara G., Conti F., Doria A., Garaffoni C., Govoni M., Landolfi G., Silvagni E., Zanetti A., Sciré C.A., Sebastiani G.D., Bortoluzzi A.
Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo dello studio. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è il paradigma delle malattie autoimmuni sistemiche in cui la scelta del tipo di trattamento immunosoppressivo non biologico (INB) e/o biologico (IB) non è standardizzata e può dipendere dalle manifestazioni predominanti della malattia, dall'età del paziente, dalla possibilità di concepimento e dal profilo di safety. La presente analisi si è posta come obiettivo valutare 1) il fenotipo clinico correlato all'inizio di INB o IB; 2) le interazioni di altre variabili quali attività di malattia, comorbidità e ospedalizzazioni nell'inizio di ciascun INB o IB.
Materiali e metodi. I pazienti affetti da LES di età ≥16 anni sono stati reclutati consecutivamente in uno studio prospettico multicentrico confrontando due coorti: pazienti che iniziavano INB e pazienti che iniziavano IB. Sono stati definiti fenotipi clinici correlati alle manifestazioni prevalenti di malattia in accordo ai domini BILAG e SLEDAI. È stata inoltre valutata l'interazione con l'attività di malattia, le comorbidità (Charlson Comorbidity Index, malattia cardiovascolare; diabete; malattia epatica; malattia polmonare, neoplasie) e il numero di ospedalizzazioni. Per stimare l'associazione della propensione all'inizio di un trattamento con il fenotipo clinico sono stati utilizzati dei modelli di regressione logistica univariabile e multivariabile. Per correggere il FWER (Family-wise error rate) dovuto ai test multipli sui coefficienti, è stata utilizzata la correzione di Simes-Hochberg.
Risultati. Sono stati arruolati 308 pazienti, 179 in INB e 129 in IB. In tabella 1 sono illustrate le associazioni tra NBI e BI e profilo fenotipico clinico del paziente. Considerando la direzione e la magnitudine dell'effetto tenendo conto dell'interazione con l'attività di malattia, le comorbidità e il numero di ospedalizzazioni abbiamo osservato che la presenza di uno SLEDAI più elevato si associa a una più bassa probabilità di avvio di azatioprina (OR=0,23; p<0.001), contrariamente a belimumab (BEL, OR=2,116; p=0.019). Tale associazione rimane confermata anche considerando l'interazione con le comorbidità. Per il fenotipo clinico renale, è risultata confermata l'associazione positiva con l'avvio di terapia con micofenolato, mentre in presenza di comorbidità non è stata confermata quella con ciclofosfamide (CYC) e rituximab (RTX). Considerando il fenotipo muscoloscheletrico, risulta confermata l'associazione positiva con metotrexate (MTX), mentre per BEL viene persa la significatività in caso di presenza di un numero di ospedalizzazioni >1. In presenza di comorbidità non viene confermata l'associazione tra fenotipo mucocutaneo e trattamento con BEL.
Conclusioni. Nella casistica in esame i fenotipi clinici guidano la scelta della terapia con INB o IB. La scelta terapeutica nelle manifestazioni renali del LES risulta influenzata dalla presenza di comorbidità, in particolare per l'avvio di CYC e RTX. La presenza di comorbidità impatta negativamente sulla scelta di avviare di BEL nel fenotipo mucocutaneo.

Farmaco	Fenotipo clinico	Odds	Odds IC (2.5%-97.5%)	P-value
Micofenolato	Renale	4.089	(2.197-7.868)	<0.001
	Muscoloscheletrico	0.444	(0.234-0.818)	0.011
Azatioprina	Muscoloscheletrico	0.474	(0.231-0.936)	0.035
Ciclofosfamide	Renale	3.615	(1.112-13.796)	0.039
Ciclosporina	Vascolare	6.643	(2.136-19.018)	0.001
	Ematologico	2.826	(1.081-7.625)	0.034
Methotrexate	Renale	0.396	(0.173-0.824)	0.019
	Muscoloscheletrico	4.943	(2.326-11.795)	<0.001
Belimumab	Muscoloscheletrico	1.928	(1.234-3.034)	0.004
	Mucocutaneo	1.615	(1.034-2.530)	0.036
Rituximab	Renale	2.611	(1.090-6.524)	0.033

Tab. 1 Predisposizione al trattamento dei diversi fenotipi clinici, analisi univariata

Nella tabella vengono riportati unicamente i risultati statisticamente significativi dell'analisi univariata condotta per i diversi fenotipi clinici di malattia e il trattamento con i diversi INB e IB. Non è stato possibile stimare la predisposizione al trattamento per il farmaco leflunomide.

CARATTERISTICHE CLINICO-EPIDEMIOLOGICHE DEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS) E CON LA FORMA SIERONEGATIVA (SN-APS)

PO:14:252

Rapino L. [1], Mancuso S. [1], Recalchi S. [2], Capozzi A. [2], Riitano G. [2], Ceccarelli F. [1], Spinelli F.R. [1], Truglia S. [1], Alessandri C. [1], Misasi R. [2], Sorice M. [2], Conti F. [1]

[1]*Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza, Roma;*
[2]*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma*

Scopo del lavoro. La definizione di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) sieronegativa (SN-APS) prevede la presenza di manifestazioni cliniche suggestive di APS e la negatività degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) previsti dai criteri classificativi. Ad oggi, non è chiaro se questi pazienti presentino caratteristiche clinico-epidemiologiche differenti rispetto all'APS. Pertanto, scopo del presente lavoro è stato confrontare il profilo clinico-epidemiologico di una coorte monocentrica di pazienti con APS con una coorte di pazienti con SN-APS positivi per anticorpi antifosfolipidi extra-criterio.

Materiali e metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente dati clinico-demografici di pazienti monocentrici con diagnosi di APS secondo i più recenti criteri classificativi e pazienti con SN-APS, risultati positivi in due occasioni a distanza di almeno 12 settimane per almeno uno dei seguenti aPL extra criterio: anti-cardiolipina IgG rilevati con metodica TLC immunostaining e anti-cardiolipina/vimentina IgG in ELISA. Per confrontare la prevalenza delle caratteristiche cliniche e demografiche tra le due coorti è stato utilizzato il test del Chi quadro e di Fisher per le variabili dicotomiche e il test t di Student e di U-Mann Whitney per le variabili continue.

Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 285 pazienti, di cui 171 con diagnosi di APS e 114 con SN-APS. Dei 114 con SN-APS 67/114 (58,8%) sono risultati positivi ad almeno un test extra criterio in 2 occasioni a distanza di almeno 12 settimane. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei 171 pazienti APS e dei 67 pazienti SN-APS positivi per aPL extra-criterio sono riportate in tabella 1; la prevalenza degli anticorpi antifosfolipidi è mostrata in tabella 2. In particolare, il sesso femminile è risultato maggiormente rappresentato nei pazienti con SN-APS (88% vs 73%; p=0,013), mentre i pazienti con APS presentavano un'età maggiore (53 vs 39 anni; p<0,001) e una più lunga durata di malattia (108 vs 71 mesi; p<0,001).
Riguardo le caratteristiche cliniche, nelle pazienti con SN-APS era più frequente la forma ostetrica (58% vs 34%; p=0,002) e nello specifico la presenza di poliabortività (39% vs 12%; p<0,001). Le manifestazioni trombotiche sono risultate più frequenti nei pazienti con APS (82% vs 60%; p<0,001), nello specifico la prevalenza degli eventi venosi (54% vs 39%; p=0,031).
Infine, la prevalenza di ipercolesterolemia era maggiore nel gruppo APS (25% vs 8%; p=0,002), mentre le due popolazioni non differivano per i restanti fattori di rischio cardiovascolare esaminati.

Conclusioni. Nel presente studio, la principale differenza emersa è stata una maggiore prevalenza della forma ostetrica nella SN-APS rispetto all'APS, così come variabili ad essa associate: sesso femminile e età inferiore alla diagnosi. In pazienti con sospetta APS ma persistentemente negativi alla ricerca degli aPL inclusi nei criteri classificativi, la valutazione degli aPL extra-criterio potrebbe essere determinante per le scelte terapeutiche.

Tabella 1 *Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti con APS e SN-APS*

	APS	SN-APS	
	n=171 (%)	*n=67 (%)*	*p value*
Femmine	125 (73,1)	59 (88,1)	0,013
Età (anni)	53 (43-61)	39 (34-49)	<0,001
Durata di malattia (mesi)	108 (60-228)	71 (36-113,5)	<0,001
APS primaria	117 (68,4)	44 (65,7)	0,683
Patologia ostetrica	42 (33,6)	34 (57,6)	0,002
Poliabortività	15 (12)	23 (39)	<0,001
Morte fetale	25 (20)	15 (25,4)	0,405
Nascita pretermine	6 (4,8)	4 (6,8)	0,729
Patologia trombotica	140 (81,9)	40 (59,7)	<0,001
Trombosi arteriosa	64 (37,4)	22 (32,8)	0,507
Ictus cerebri	38 (22,2)	9 (13,4)	0,126
Trombosi venosa	93 (54,4)	26 (38,8)	0,031
Trombosi ricorrenti	35 (20,5)	19 (28,4)	0,191
Trombotica + ostetrica	13 (10,4)	7 (11,9)	0,766
Livedo reticularis	30 (17,5)	12 (17,9)	0,947
Emicrania	30 (17,5)	17 (25,4)	0,172
Lesioni sostanza bianca SNC	7 (4,1)	2 (3,0)	1
Epilessia	8 (4,7)	5 (7,5)	0,526
Fumo	39 (22,8)	13 (19,4)	0,568
Ipertensione	56 (32,7)	14 (20,9)	0,071
Ipercolesterolemia	43 (25,1)	5 (7,5)	0,002
Diabete Mellito	6 (3,5)	1 (1,5)	0,677
Iperomocisteinemia	15 (8,8)	3 (4,5)	0,260
Fattore V Leiden	8 (4,7)	0 (0,0)	0,110
Estroprogestinici	14 (11,2)	6 (10,2)	0,834

Tabella 2 *Prevalenza degli anticorpi antifosfolipidi nelle due coorti*

	APS		SN-APS
	n=171 (%)		*n=67 (%)*
Anti-cardiolipina IgG/IgM	100 (58,5)	Anti-cardiolipina IgG (TLC)	55 (82,1)
Anti-beta2 glicoproteina1 IgG/IgM	61 (35,7)	Anti-cardiolipina/vimentina IgG	24 (35,8)
Lupus anticoagulant	31 (18,1)	Duplice positività	15 (22,4)
Triplice positività	8 (4,7)		

PREVALENZA E CONSEGUENZE AVVERSE DELLA DIAGNOSI RITARDATA O ERRATA DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI TROMBOTICA: STUDIO OSSERVAZIONALE DI COORTE

PO:14:253

Calligaro A. [1], Tonello M. [1], Del Ross T. [1], Favaro M. [1], Zen M. [1], Hoxha A. [2], Ruffatti A. [1], Doria A. [1]
[1]Dipartimento di Medicina DIMED, Università-Ospedale di Padova, U.O.C. Reumatologia, Padova;
[2]Dipartimento di Medicina DIMED, Ospedale di Padova, U.O.C. Medicina Generale ad indirizzo Trombotico ed Emorragico, Padova

Scopo del lavoro. Valutare la frequenza e le conseguenze avverse associate alla diagnosi errata o ritardata di sindrome da anticorpi antifosfolipidi trombotica (TAPS) in un gruppo di pazienti seguiti prospetticamente.
Metodi. Tra il Luglio 1999 e il Novembre 2022 nell'Unità Operativa di Reumatologia, sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da TAPS diagnosticata sulla base dei criteri di classificazione di Sapporo o di Sidney, a seconda del periodo di arruolamento. Il gruppo di studio era composto da pazienti che ricevevano, all'esordio di malattia, una diagnosi ritardata o una diagnosi errata di TAPS. Il gruppo di controllo comprendeva pazienti la cui diagnosi veniva formulata tempestivamente e in modo corretto.
Risultati. Sono stati arruolati con diagnosi di TAPS 189 pazienti: 138 donne (73.0%) e 51 uomini (27.0%) con età media 46.0 anni ±13.9 DS. Il gruppo di studio era composto di 28 (14.8%) pazienti in 15 dei quali (7.9%) la diagnosi di TAPS era ritardata, mentre in 13 (6.9%) era errata. Il gruppo di controllo comprendeva 161 pazienti (85.2%). Nel gruppo di studio prevaleva significativamente il sesso maschile (p=0.0195). L'impegno vascolare e il profilo anticorpale all'esordio non mostravano una significativa differenza tra i due gruppi. Sia nei pazienti con diagnosi ritardata che in quelli con diagnosi errata vi era una più alta frequenza di errori diagnostici tra il 1999 e il 2010 (60.0% e 84.6%, rispettivamente) rispetto al periodo 2011-2022 (40.0% e 15.4%, rispettivamente); in entrambi vi era inoltre un numero elevato di casi non testati per anticorpi antifosfolipidi (66.7% e 30.8%, rispettivamente) e un lungo periodo di tempo prima della diagnosi corretta (7.1 e 7.5 anni, rispettivamente). Il ritardo diagnostico era significativamente prevalente nella forma primaria di TAPS (p=0.0349), mentre la diagnosi errata prevaleva significativamente nella secondaria (p=0.0349). Le principali diagnosi errate erano lupus eritematoso sistemico in 6 casi (46.1%) e malattie cardiovascolari in 4 (30.8%). Vi era una percentuale significativamente più elevata di severe conseguenze avverse (disabilità permanente o morte) nei soggetti con diagnosi errata rispetto a quelli con ritardo diagnostico (p=0.0238).
Conclusioni. Questo studio dimostra che, sebbene con il passare del tempo siano migliorate le conoscenze della TAPS, i ritardi diagnostici e le diagnosi errate continuano ad essere associate a conseguenze avverse anche severe.

ANTICORPI ANTIFOSFATIDILSERINA/PROTROMBINA IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO DI FOLLOW-UP A PIÙ DI CINQUE ANNI

PO:14:254

Calabrese C. [1], Cavallo L. [1,2], Ramirez G.A. [1,2], Moroni L. [1,2], Canti V. [3], Rovere Querini P. [2,3], Bozzolo E.P. [1], Dagna L. [1,2]
[1]Unità di Immunologia, Reumatologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [3]Medicina Generale ad Indirizzo Specialistico e della Continuità Assistenziale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione. Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia multiorgano gravata da significativa morbilità cardiovascolare e neuropsichiatrica. Le evidenze a sostegno del ruolo patogenetico e dell'utilità diagnostica e prognostica degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) "canonici" (anticardiolipina, antibeta2glicoproteina I, oltre alla positività per anticoagulante lupico) in questo contesto sono consolidate, mentre sono disponibili meno conoscenze circa l'utilità additiva di nuove specificità anticorpali come gli antifosfatidilserina/protrombina (aPSPT).
Obiettivi. Valutare il valore prognostico potenziale degli aPSPT circa l'incidenza di eventi trombotici, manifestazioni neuropsichiatriche (NPSLE) e/o trombocitopenia e l'accumulo di danno LES-correlato nel medio termine.
Metodi. Studio prospettico su 131 pazienti precedentemente arruolati tramite studio cross-sezionale e testati per aPSPT tramite ELISA, valutando nuovi eventi trombotici arteriosi o venosi, manifestazioni neuropsichiatriche o trombocitopeniche. La diagnosi di NPSLE è stata eseguita utilizzando l'algoritmo della Società Italiana di Reumatologia (SIR). Il danno cronico è stato stimato attraverso lo SLE International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SDI).
Risultati. Un paziente è morto subito dopo l'avvio dello studio e due pazienti sono stati persi durante il follow-up. 128 dei 131 pazienti sono stati valutati per un follow-up medio superiore a 76 mesi (70-82). Di questi, 50 (39%) avevano aPSPT. In particolare, 15/128 avevano solo aPSPT, 55/128 avevano uno o più aPL canonici con/senza aPSPT e 58/128 non avevano aPSPT o altri aPL (4xneg). 50 pazienti all'avvio dello studio stavano già assumendo antiaggreganti e/o anticoagulanti (31/50 con aPSPT). Sono stati registrati 8 nuovi eventi trombotici, 9 nuovi eventi neuropsichiatrici, 13 nuovi eventi di trombocitopenia e 69 progressioni di malattia in termini di SDI. Non è stata riscontrata una correlazione significativa tra presenza di aPSPT e insorgenza di fenomeni trombotici, a prescindere dalla terapia in atto. La progressione dello SDI risultava più elevata nei pazienti aPSPT positivi (69%) che nei negativi (47%) ma non c'era differenza significativa tra pazienti con solo aPSPT e 4xneg. I nuovi eventi di trombocitopenia sono stati più frequenti nel gruppo dei pazienti con solo aPSPT (20%) che nei 4xneg (9%), a prescindere della terapia in atto. Nei pazienti con aPSPT sono stati registrati il doppio di nuove manifestazioni neuropsichiatriche (10%) rispetto ai pazienti 4xneg (5%). Tra i pazienti non in trattamento anticoagulante/antiaggregante, i pazienti con solo aPSPT avevano un più alto tasso di NPSLE (18%) rispetto ai 4xneg (4%) con trend appena al di sotto della significatività statistica (p=0.067 alla regressione di Cox).
Conclusioni. Nonostante il mancato raggiungimento di significatività statistica, questi dati consolidano l'associazione precedentemente riscontrata tra aPSPT, NPSLE e trombocitopenia e suggeriscono un possibile valore prognostico degli aPSPT indipendentemente dalla presenza di altri aPL o di terapia antiaggregante/anticoagulante.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E COINVOLGIMENTO MUSCOLO-SCHELETRICO: QUALE RUOLO PER L'ECOGRAFIA OSTEOARTICOLARE?

PO:14:255

Amati A. [1,2], Iannone C. [1,2], Argolini L.M. [2], Magi I. [1], Di Taranto R. [1,2], Artusi C. [2], De Lucia O. [2], Gerosa M. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo dello studio. I pazienti affetti da LES possono sperimentare una grande varietà di manifestazioni articolari, che vanno dalle artralgie isolate fino all'artrite erosiva o all'artropatia di Jaccoud(1). Scopo dello studio è quello di valutare il ruolo dell'ultrasonografia nell'individuazione della malattia muscolo-scheletrica in forma subclinica, e la possibile associazione con le diverse caratteristiche di malattia.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 64 pazienti consecutivi affetti da LES seguiti presso la nostra Lupus Clinic. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi a seconda del tipo di interessamento muscolo-scheletrico: GRUPPO 1: 22 pazienti senza interessamento muscolo-scheletrico pregresso o attuale; GRUPPO 2: 21 pazienti con artralgie senza segni obiettivi di sinovite; GRUPPO 3: 21 pazienti con interessamento muscolo-scheletrico obiettivabile. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecografia osteoarticolare esplorando 26 sedi bilateralmente: MCF II-V, IFP II-V, polso, gomito, spalla, ginocchio, tendine d'Achille.
Le immagini sono state valutate in scala di grigi (GS) e con Power Doppler (PD) secondo le definizioni dell'OMERACT EULAR Score System. È stata definita per ogni paziente la presenza di artrite ecograficamente evidente qualora vi fosse almeno 1 articolazione con score GS>/=1 e PD>/=1.
Risultati. Le caratteristiche dei pazienti sono elencate in tabella 1. In 7 pazienti del GRUPPO 1+2 (16,3%) è stato possibile riscontrare artrite subclinica all'ecografia, in particolare in 3 (6,9%) del gruppo 1 e in 4 (9,3%) del GRUPPO 2. Nel GRUPPO 1+2 si è potuta rilevare, tra i pazienti con e senza artrite subclinica, una differenza statisticamente significativa nell'età media al momento dell'ecografia (rispettivamente 50,92±10,56 e 40,43±10,40, p=0,019) e nell'età media alla diagnosi (38,50±10,18 e 25,95±9,71, p=0,004). Si sono confermati fattori predittivi di artrite subclinica un'età maggiore alla diagnosi (OR=1,518, p=0,049) e al momento dell'ecografia (OR=1,336, p=0,018). La presenza di artrite subclinica si associa positivamente con valori di C3 normali (p=0,015). All'interno del GRUPPO 1 i 3 pazienti con artrite presentavano valore medio di PCR maggiore rispetto a quello dei restanti 19 pazienti (0,8 mg/dl e 0,1 mg/dl rispettivamente), sebbene la differenza non fosse significativa (p=0,241).
Conclusioni. Si conferma la sensibilità dell'ecografia nel riscontrare flogosi articolare subclinica in pazienti affetti da LES. I risultati devono indurre a considerare la presenza di artrite anche in pazienti senza consumo del complemento. La correlazione tra età e artrite subclinica suggerisce da un lato che la flogosi sinoviale possa svilupparsi anche in fasi più avanzate di malattia, dall'altro rende necessario escludere il possibile bias della presenza di patologia osteoartrosica.

Tabella 1: dati demografici, clinici e laboratoristici dei pazienti.

Caratteristiche	Gruppo 1 N=22	Gruppo 2 N=21	Gruppo 3 N=21		TOTALE N=64
			Jaccoud	Artrite	
Età alla diagnosi, media anni (DS)	28,05 (11,14)	28,04 (10,64)	33,66 (12,22)		29,92 (11,48)
			31,61 (12,47)	36,39 (12,04)	
Età al momento dell'ecografia, media anni (DS)	42,5 (8,95)	41,74 (13,06)	49,50 (10,39)		44,55 (11,29)
			50,34 (7,85)	48,39 (13,50)	
Durata di malattia, media anni (DS)	14,39 (10,30)	13,70 (11,30)	15,84 (10,75)		14,64 (11,76)
			18,73 (11,80)	11,99 (8,25)	
Interessamento mucocutaneo (*ever*), N (%)	12 (54,5)	17 (77,3)	14 (66,7)		43 (62,3)
			8 (66,7)	6 (75)	
Interessamento costituzionale (ever), N (%)	11 (50)	9 (40,9)	12 (57,1)		32 (46,4)
			8 (66,7)	4 (44,4)	
Interessamento ematologico (*ever*), N (%)	2 (9,1)	3 (13,6)	6 (28,6)		11 (15,9)
			5	3 (33,3)	
Interessamento renale (*ever*), N (%)	9 (40,9)	6 (27,3)	11 (52,4)		26 (37,7)
			8 (66,7)	3 (33,3)	
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (*ever*), N (%)	3 (13,6)	1 (4,5)	2 (9,5)		6 (8,7)
			0 (0)	2 (22,2)	
Caratteristiche cliniche al momento dell'ecografia					
SLEDAI-2k, score (DS)	2,05 (1,27)	1,24 (1,02)	3,71 (3,35)		2,32 (2,18)
			2,91 (2,31)	4,77 (4,29)	
DAS 28 (PCR), score (DS)	8,62 (3,15)	1,54 (0,72)	2,54 (1,16)		4,30 (2,55)
			2,37 (1,36)	2,76 (0,85)	
SDAI, score (DS)	1,65 (1,47)	2,78 (1,57)	9,08 (6,33)		4,46 (3,62)
			8,4 (7,47)	9,97 (4,67)	
Anti-dsDNA, N (%)	11 (50)	15 (68,2)	11(52,4)		37 (53,6)
			7 (58,3)	4 (44,4)	
ANA, N (%)	18 (81,8)	16 (72,7)	15 (71,4)		49 (71)
			8 (66,7)	7 (77,7)	
ENA, N (%)	11 (50)	10 (45,5)	12 (57,1)		33 (47,8)
			8 (66,7)	4 (44,4)	
FR, N (%)	0 (0)	3 (13,6)	0 (0)		3 (4,3)
VES, media (DS)	17,91 (10,33)	19,41 (15,66)	23,38 (21,25)		20,25 (16,23)
			23,75 (22,9)	22,89 (20,17)	
PCR (mg/dl), media (DS)	0,22 (0,12)	1,87 (0,97)	1,18 (1,08)		1,08 (0,20)
			1,25 (0,44)	1,08 (0,19)	
C3 e/o C4 ridotto, N (%)	21 (95,4)	14 (66,6)	12 (57,1)		47 (73,4)
			9 (75)	3 (33,3)	
Idrossiclorochina, N (%)	16 (72,7)	16 (72,7)	14 (66,7)		46 (71,9)
			8 (66,7)	6 (66,6)	
Methotrexate, N (%)	1 (4,5)	0 (0)	2 (9,5)		3 (4,7)
			1 (8,3)	1 (11,1)	

BIBLIOGRAFIA

1. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med. 172, ITC81-ITC96 (2020).

HISTOLOGICAL RENAL FEATURES AND CYTOKINES ASSESSMENT AS POSSIBLE BIOMARKERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS

PO:14:256

Varriano V. [1], Di Mario C. [2], Paglionico A. [1], Petricca L. [3], Gigante M.R. [3], Tolusso B. [2], Gremese E. [1,2]
[1]Division of Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome;
[2]Immunology Research Core Facility, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome;
[3]Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome

Purpose. The study aim is to identify a multipanel biomarkers matrix, from histological to molecular level, to improve stratification and management of lupus nephritis (LN).
Methods. 45 SLE patients (age: 40.5±11.0 years) at disease onset or at flare were enrolled. 6 patients with LN in persistent remission (R-LN) (age: 43.5±11.9 years) were included as controls. 28 patients with LN underwent renal biopsy, while 15 patients had non-renal SLE (NR-SLE). Laboratory, immunological and disease activity data were collected at baseline and then at 6(T6) and 12(T12) months. Renal biopsies were evaluated according to ISN/RPS classification; active interstitial infiltrate (II) was assessed using the BANFF score. Serum level of BAFF, IL-2, IL-6, IL-17 and IFN-alpha were assayed by ELLA panel at each timepoint.
Results. Considering LN cohort, 66% of patients displayed proliferative LN, 71.8% had II>5%. Performing univariate analysis for each renal outcome, focusing on histology, a significant association between higher activity index and worse prognosis in terms of remission at T12 (p=0,04), proteinuria and renal damage development (p= 0,04 and p= 0,03 respectively) was observed. Furthermore LN patients with II>5% were less likely to achieve early remission (p= 0,04) together with those with antiphospholipid antibody (ApL) positivity (p=0,05).
The analysis of cytokines revealed that serum levels of IL-6 were significantly higher in SLE active patients as compared to controls (LN vs R-LN, p=0.02; NR-SLE vs R-LN, p=0.02), whereas IFN-alpha levels were significantly increased only in LN patients (LN vs R-LN, p=0.01).
Serum levels of IL-6 in LN patients positively correlated with disease activity index (R=0.819; p<0.001), negatively with C3 (R=-0.608; p=0.003) and C4 (R=-0.675; p=0.01) and they were associated with histological severity, being significantly higher in patients with II>5% (p=0.01) and positively correlating with activity index (R=0.695; p=0.01).
The evaluation of cytokines in relation to outcomes revealed that NR-SLE patients who achieved remission had baseline higher level of IL-2 than active patients (0.6±0.2 vs 0.1±0.1, p=0.01). Finally, LN patients with higher levels of IL-6 during the follow-up were less likely to reach remission (3.7±1.8 vs 2.1±1.4, p=0.02) as well as those with higher levelS of IL-17 (3.4±8.0 vs 0.9±0.3, p=0.01). Higher baseline levels of IL-17 were observed in patients who developed persistent proteinuria than those who did not (2.3±2.3 vs 0.7±0.5, p=0.02).
Conclusion. II>5%, higher disease activity index and Apl+ represent in our study the strongest predictors of worse renal outcome, among traditional parameters. Higher IL-6 and IL-17 levels, emerge as negative prognostic factor suggesting a possible role as biomarkers of more aggressive LN. IL-2 seems to have a protective role in extra renal disease.

COAGULATION PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND HEALTHY PREGNANT CONTROLS, BOTH WITH AND WITHOUT PREECLAMPSIA

PO:14:258

Lini D. [1], Gunnarson I. [2], Hourani Soutari N.M. [3], Lalic-Cosic S. [4], Mc Nicholas A. [2], Charieti R. [5,6], Bremme K. [7], Franceschini F. [1], Svenungsson E. [2], Andreoli L. [1], Antovic A. [2]

[1]ASST Spedali Civili of Brescia and University of Brescia, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Brescia; [2]Karolinska Institutet and Rheumatology and University Hospital, Division of Rheumatology, Stockholm, Sweden; [3]Karolinska Institutet & Clinical Chemistry, Karolinska University Hospital, Dprt Molecular Medicine & Surgery, Stockholm, Sweden; [4]University of Belgrade, Department of Medical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia; [5]Karolinska Institutet, Department of Medicine Solna, Stockholm, Sweden; [6]Karolinska University Hospital, Department of Hematology, Stockholm, Sweden; [7]Karolinska Institutet, Department of Women's and Children's Health, Stockholm, Sweden

Purpose. Women living with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are at increased risk of pregnancy complications, including preeclampsia (PE). Placental dysfunction is the key pathogenic event, but underlying mechanisms are largely unknown. This study aimed to investigate global-coagulation-assays inpregnant SLE patients in relation to PE, antiphospholipid antibody (aPL) status, and the use of antithrombotic prophylaxis.

Methods. SLE-patients were sampled during the third trimester of gestation for coagulation assays: overall coagulation potential (OCP); overall-haemostatic-potential (OHP); overall-fibrinolysis-potential (OFP), fibrinogen and D-dimer. Pregnant healthy controls (HC) with/without PE were also analysed.

Results. Twenty-two consecutive pregnant SLE-patients, 80 pregnant HC without PE, and 42 pregnant HC with PE were collected. Disease characteristics, pregnancy features, and coagulation parameters are reported in Table 1. No thrombotic/major bleeding events occurred in both SLE-patients and HC. No differences across groups were found for fibrinogen and D-dimer levels. All SLE-patients received prophylaxis with low-dose-acetylsalicylic acid (LDASA). Among 8 SLE-patients treated also with low-molecular-weight-heparin (LMWH), OCP, OHP, and OFP were undetectable in 1 SLE+PE and 1 SLE without PE, both with triple aPL-positivity and on therapeutic-dosage. Regarding aPL-status, 6 out of 7 aPL-positivepatients received LMWH: undetectable values were observed only in the 2 previously mentioned patients on therapeutic-dosage, while the other 4 patients were on prophylactic-dosage. The only patient who did not receive LMWH (LDASA only), was triple aPL positive and displayed similar parameters to aPL negative patients. PE occurred in 4 SLE-patients (18.2%); 3 of them were on LMWH (1 full, 2 prophylactic-dosage). SLE+PE displayed significantly lower OCP and OFP, but not OHP, as compared to SLE without PE.

Conclusions. Coagulation parameters were altered in SLE pregnancy compared to HC-pregnancy, regardless of PE. LMWH is expected to reduce the values of OCP, OHP, and OFP to undetectable levels, but this phenomenon was not observed in all SLE patients treated with similar prophylactic-dosages, suggesting that the response to LMWH can be variable among SLE pregnant patients. We could not assess any possibleinterference related to aPL-positive, due to concomitant treatment with LMWH in most of these patients. Larger and longitudinal studies across trimesters of gestation will clarify whether coagulation parameters are useful to monitor treatment effects and improve the management of SLE-pregnancy.

	Pregnant SLE patients (n=22)	Pregnant SLE without PE (n=18)	Pregnant SLE with PE (n=4)	Pregnant SLE patients without LMWH therapy (n=14)	Pregnant SLE patients with LMWH therapy (n=8)	Pregnant HC without PE (n=80)	Pregnant HC with PE (N=42)
Age, years	32.5±3.6	32.1±3.4	34.5±4.8	32.6±4.2	32.4±4.2	30.1±4.9	31.2±6.6
BMI, kg/m²	22.7±2.6	22.5±2.4	23.7±3.4[a]	23.3±2.4	21.7±2.7	25.8±2.9	30.1±5.7[a]
Disease duration, years	10.7±7.9	9.8±7.2	15±10.4	10.9±9.3	10.5±4.8	NA	NA
Gestational age at delivery, weeks	38.5±1.6	38.7±1.8	37.6±0.4[b]	38.7±1.8	38.2±1.4	39.3 ± 1.5	38.1±3.7[b]
Lupus nephritis, n (%)	6 (27.3)	4 (22.2)	2 (50)	5 (35.7)	1 (12.5)	NA	NA
APS, n (%)	1 (4.5)	0	1 (25)	0	1 (12.5)	NA	NA
aPL carrier, n (%)	7 (31.8)	5 (27.8)[c]	2 (50)[d]	2 (14.3)	5 (62.5)	2 (2.5)[c]	0[d]
Disease flare during pregnancy, n (%)	5 (22.7)	4 (22.2)	1 (25)	2 (14.3)	3 (37.5)	NA	NA
Preeclampsia, n (%)	4 (18.2)	0	4 (100)	2 (14.3)	2 (25)	0	42 (100)
LDASA only, n (%)	14 (63.6)	12 (66.7)*	2 (50)[f]	14 (100)	0	0*	0[f]
LMWH only, n (%)	0	0	0	0	0	0	0
LDASA + LMWH, n (%)	8 (36.4)	6 (33.3) 5*; 1#	2 (50) 0*; 2#	0	8 (100)	0	2 (4.8)
Oral Glucocorticoids, n (%)	8 (36.4)	5 (27.8)	3 (75)	3 (21.4)	5 (62.5)	NA	NA
Hydroxychloroquine, n (%)	19 (86.4)	15 (83.3)	4 (100)	11 (78.6)	8 (100)	NA	NA
Other immunosuppressants, n (%)	7 (31.8)	6 (33.3)	2 (50)	4 (28.6)	3 (37.5)	NA	NA
Fibrinogen (g/L)	4.9±1	4.8±0.9	5.5±1.5	4.7±0,9	5.2±1.2	4.6±1.2	5.0±1.0
D-dimer (mg/L FEU)	1.5±0.5	1.5±0.6	1.1±0.3	1.5±0.5	1.4±0.6	1.4±0.5	1.6±0.8
OCP (Abs-sum)	368.9±135.8	394.6±116[d,h]	253.6±176.4[g]	427.2±50.7[i]	298.9±173[j]	242.2±36.1[h]	231.6±40.6
OHP (Abs-sum)	187.4±83.8	196.5±80.4	146.4±99.1	204.4±64.8	166.9±102	173.1±46.0	195.2±36.7
OFP %	44.7±18.6	47.8±16.9[l]	30.9±22.2[m]	53±10.1[n]	34.8±21.9[n]	29.2±12.4[l]	15.3±9.2[m]

Table 1: Characteristics and coagulation parameters of SLE patients and HC. Continuous variables are expressed as mean±SD. [g, i, l, n]=p<0.05; [a, b, c, d, e, f, h, m]=p<0.01. (*) Prophylactic dose; (#) Anticoagulant dose. Abbreviations: aPL: antiphospholipid antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; LDASA: low dose acetylsalicylic acid; LMWH: low molecular weight heparin; NA: not applicable; OCP: overall coagulation potential; OFP: overall fibrinolysis potential; OHP: overall haemostatic potential.

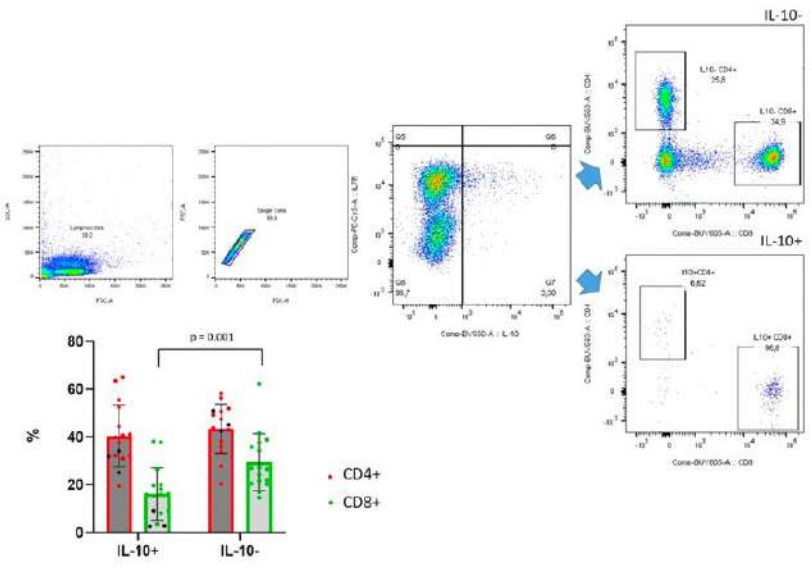
IL RUOLO DELLE CELLULE SECERNENTI IL-10 NELLA PATOGENESI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES): UN PASSO AVANTI

PO:14:259

Iannone C. [1], Gerosa M. [1,2], Vasco C. [2,3], Argolini L.M. [1], Pulvirenti N. [2,3], Carrea G. [1,2], Suardi I. [1,2], Caporali R.F. [1,2], Geginat J. [2,3]
[1]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano;
[2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[3]Istituto Nazionale di Genetica Molecolare Romeo ed Enrica Invernizzi (INGM), Milano

Introduzione. Il lupus eritematoso sistemico (LES) presenta estrema eterogeneità clinica e una patogenesi complessa. Una migliore conoscenza dei fattori che influenzano lo sviluppo di diversi fenotipi clinici potrebbe identificare nuovi biomarcatori e possibili bersagli terapeutici per gestire i vari sottotipi di malattia. IL-10 ha due effetti opposti: inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie, ma può anche stimolare la proliferazione e differenziazione dei linfociti B. Pertanto, le cellule T helper follicolari ed extrafollicolari IL-10 secernenti potrebbero svolgere un ruolo nella patogenesi del LES. Nei pazienti con LES è stato descritto un aumento della frequenza di cellule T helper extrafollicolari CCR6+, soprattutto nei pazienti con malattia attiva. Le cellule T helper B CRR6+ producono IL-10 e inducono spontaneamente IgG nei pazienti con LES, compreso l'autoanticorpo patogeno anti-dsDNA.
Obiettivi. Valutare il ruolo delle cellule secernenti IL-10 nella patogenesi del LES ed evidenziare le differenze nell'espressione di queste cellule in diversi stadi di malattia e fenotipi clinici.
Metodi. Abbiamo arruolato pazienti con LES seguiti nella nostra Lupus Clinic. Ogni soggetto era idoneo se al momento della visita presentava un punteggio SLEDAI-2k >/= 4 o aveva una durata di malattia <12 mesi. Sono stati inclusi 16 pazienti, sottoposti a un prelievo venoso di sangue intero, dal quale sono state isolate le cellule mononucleari periferiche e analizzate al citofluorimetro. La frequenza percentuale delle cellule produttrici di IL-10 sul totale dei linfociti è stata misurata in due condizioni: ex vivo e dopo stimolazione con PMA e ionomicina.
Risultati. 4 pazienti presentavano spontaneamente alti livelli di IL-10 ex vivo, mentre i restanti pazienti producevano IL-10 solo in seguito a stimolazione. Suddividendo la popolazione in base all'attività di malattia abbiamo osservato che i pazienti con SLEDAI >/= 4 mostravano livelli di IL-10 significativamente più elevati. Per valutare quali cellule fossero responsabili della produzione di IL-10, abbiamo analizzato la percentuale di cellule CD4 e CD8 in due popolazioni di linfociti, quelle che esprimevano IL-10 e quelle che non la esprimevano (Fig. 1). Le cellule spontaneamente secernenti IL-10 erano principalmente cellule T helper CD4+ che esprimevano alti livelli di CCR6, CXCR5 e IL-7R.
Conclusioni. È noto che l'IL-10 è prodotta dalle cellule B e dai monociti, ma questa, a nostra conoscenza, è la prima evidenza che le cellule T producono spontaneamente IL-10 nel LES. I livelli di IL-10 erano più elevati nella malattia attiva e prodotti principalmente dalle cellule T helper, suggerendo che essa possa stimolare le cellule B autoreattive a produrre autoanticorpi patogeni: la produzione ex vivo di IL-10 da parte delle cellule T helper B in pazienti selezionati suggerisce che esse possano essere attivate da autoantigeni e contribuiscano alla produzione aberrante di autoanticorpi. Ulteriori analisi sono necessarie per caratterizzare meglio i linfociti che producono spontaneamente IL-10 in questi pazienti.

Fig1: CD4 and CD8 cells in IL10+ and IL10- T Cells



L'IMMUNOFENOTIPO B CELLULARE RIFLETTE L'ESPRESSIONE DEL COINVOLGIMENTO RENALE NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:14:260

Di Mario C. [1], Varriano V. [2], Paglionico A. [2], Perniola S. [2], Bruno D. [3], Tolusso B. [1], Gremese E. [2]
[1]Immunology Research Core Facility - GsteP - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma;
[2]U.O.S.D. Immunologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma;
[3]Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro. Attualmente nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES), non ci sono biomarcatori che riflettano l'attività di malattia e la sua evoluzione per indirizzare i pazienti verso una terapia personalizzata. Scopo del lavoro è stato quello di individuare possibili biomarcatori associati all'attivazione dei subset B cellulari e all'attività di malattia, con attenzione ai pazienti con nefrite lupica.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 99 LES, 76 con nefrite lupica attiva (NL-LES) (30 all'esordio del LES (Early NL-LES) e 46 con nefrite lupica esordita dopo la diagnosi di LES (Long NL-LES)) e 23 con coinvolgimento non renale (NR-LES). Per ogni paziente, sono stati raccolti i dati clinico-demografici, laboratoristici e l'attività di malattia (SLEDAI-2K) al basale, a 6 e 12 mesi di follow-up. Ad ogni tempo è stato effettuato lo studio su sangue periferico dell'immunofenotipo B di memoria mediante citofluorimetria, basata sull'espressione di CD19, IgD, CD38 e CD27 e la valutazione di citochine chiave nell'attivazione B mediante metodica ELISA (es. BAFF e IL6). Trentasette controlli sani sono stati inclusi nello studio.
Risultati. All'analisi dei subset B, l'intera coorte di pazienti LES mostrava rispetto ai controlli una più bassa percentuale di CD19+ (8.7±6.8% vs 10.5±3.5%; p=0.002) e di IgD+CD27+ (10.7±13.7% vs 15.3±8.0%; p<0.01) ed una più alta percentuale di B di memoria doppio negative (IgD-CD27-: 10.3±8.3% vs 4.1±1.9%; p<0.01) e di plasmablasti (CD27+CD38+: 6.1±7.9% vs 1.0±0.5%; p<0.01). Nei pazienti con LES, la percentuale di CD19+ correlava inversamente con i livelli plasmatici di BAFF (R=-0.322; p=0.01). Stratificando in base al coinvolgimento d'organo, i pazienti NL-LES e i NR-LES presentavano una minor percentuale di IgD+CD27+ e plasmacellule e alti livelli IgD-CD27- rispetto ai controlli [(CD19+: NL-LES:9.1±7.4% vs 10.5±4.6%; p=0.005; NR-LES: 7.7±4.6%; p=0.008) (IgD+CD27+: NL-LES 10.4±14.9% vs 15.3±8.0%; p<0.001; NR-LES: 11.8±8.6%; p=0.006) (CD27+CD38+: NL-LES 7.5±8.4% vs 0.9±0.5%; p<0.001; NR-LES: 1.6±2.2%; p=0.001) (IgD-CD27-: NL-LES 10.6±8.5% vs 4.1±1.9%; p<0.001; NR-LES: 9.6±7.3%; p=0.006)]. Sulla base dell'esordio dei sintomi renali, si evidenziava nei Long LN-LES una più bassa percentuale di CD19+ e di IgD+CD27+ rispetto ai controlli (8.6±6.5% vs 10.5±3.5%; p=0.004 and 9.7±6.9% vs 15.3±8.0%;p=0.001,rispettivamente) e alti livelli di IgD-CD27-(12.1±8.4%) rispetto agli Early NL-LES (8.3±8.3%; p=0.027), ai NR-LES (9.6±7.3%; p=0.001) e ai controlli (4.1±1.9%; p<0.001). Inoltre una correlazione diretta è stata osservata tra i livelli sierici di IL-6 e lo SLEDAI nei pazienti Long NL-LES (r=0.380; p=0,004).
Conclusioni. Lo studio delle cellule B, insieme alla valutazione delle citochine coinvolte nei loro meccanismi di attivazione, potrebbe essere un punto di partenza per identificare e stratificare i pazienti con NL. In particolare, è emerso che livelli più elevati di cellule IgD-CD27- osservati nei pazienti in cui si verifica un impegno renale dopo l'insorgenza di LES rafforzano il dato che tale popolazione cellulare rappresenti un sottoinsieme di memoria caratteristico delle condizioni di iperattivazione del sistema immunitario.

INFECTIOUS EVENTS AND INITIAL SELENA-SLEDAI POSITIVELY CORRELATE WITH AN INCREASED RISK OF FLARES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

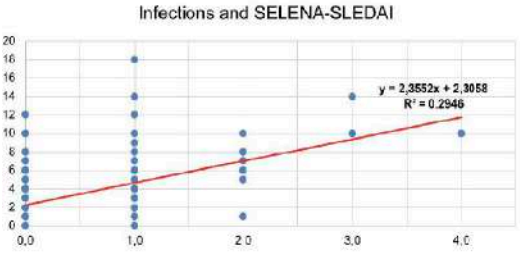
PO:14:261

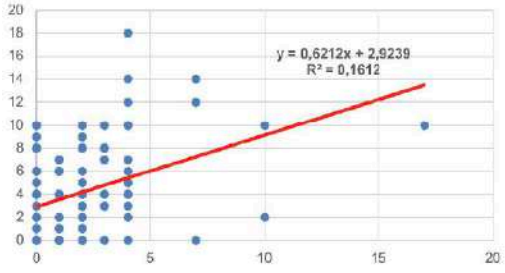
Borrelli R., Rashidy N., Quinternetto A., Vitali I., Mazzola M., Saracco E., Meli F., Badiu I., Nicola S., Lo Sardo L., Corradi F., Brussino L.
S.C.D.U. Immunologia e Allergologia, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

Background. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder which displays a great variability in terms of clinical and immunological presentation. The risk of infections in adult patients with SLE is higher when compared to the general population; however, only few studies have hitherto tried to assess a direct correlation between infectious events, initial disease activity and a possible increase of the Safety of Estrogen in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) in patients with SLE.
Methods. A monocentric retrospective study was performed by using real-world data; one hundred forty-two patients (N=142) were enrolled and evaluated as per exclusion criteria. Patients with non-adherence to treatment were also excluded as to avoid possible biases. An assessment of their infectious events was performed, namely the moderate-to-severe infections, as well as their disease activity at the time of diagnosis; subsequently, they were compared with a potential increase in disease activity allegedly occurred in the following 6-to-12 months by using the SELENA-SLEDAI.
Simple linear regressions were used to calculate the correlation between each parameter and the SELENA-SLEDAI with a 95% confidence interval (CI); lastly, a multiple linear regression was performed to assess the global correlation with both parameters.
Results. One hundred and twenty-three (n=123) patients met the inclusion criteria (Fig. 1); among these, 86.99% were female (107 patients) and 13.01% (16 patients) were male.
The simple linear regression between infectious events and SELENA-SLEDAI showed a R^2=29.46% ($p<0.0001$, $y=2.3552x+2.3058$, fig. 2); a weaker regression was observed with the initial disease activity as its R^2 was 16.12% ($p=0.006$, $y=0.6212x+2.9239$, fig. 3). Lastly, a multiple linear regression was performed as it showed a R^2 of 38.68% ($p=0.0001$, $y=2.0998x1+0.4788x2+1.5901$, fig.).
Conclusions. In this preliminary study, real-life data proved to be essential in assessing the impact of both infections and initial disease activity on the risk of flares among patients affected by Systemic Lupus Erythematosus; the former proved to have a noticeable correlation with an increase of SELENA-SLEDAI in the 6-to-12 months after the event; on the other hand, the initial disease activity showed a less meaningful, albeit significant, association with an heightened disease activity as well as flares.
This study has some limitations (limited number of enrolled patients, different definition of infective events) which need further evaluations to be properly assessed).

Fig 1. Exclusion criteria

Active malignancies or chemotherapy in the last 2 years, usage of prednisone equivalents ≥7.5 mg a day, non stable psychological disorders, age under 18 or over 85, diagnosis of immunodeficiency, HIV, major surgeries right before and/or after infective events, decompensated diabetes, urinary tracts abnormalities, substance abuse, misdiagnosis





IL COINVOLGIMENTO POLMONARE NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO MULTICENTRICO

PO:14:262

Argolini L.M. [1], Scotti I. [1], Artusi C. [1], Pellico M.R. [2], Ramirez G.A. [3], Moroni L. [3], Bozzolo E.P. [3], Cavallo L. [3], Dagna L. [3], Gerosa M. [1,2], Caporali R.F. [1,2]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, Lupus Clinic, Dipartimento di Clinica Reumatologica, Milano;
[2]Università di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[3]IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano

Scopo del lavoro. Sebbene diversi studi riportino un'alta incidenza di manifestazioni polmonari nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES), il coinvolgimento polmonare è spesso sottovalutato nella pratica clinica.
Obiettivo del lavoro è stato determinare, in una grande coorte di pazienti, la prevalenza e l'impatto clinico delle diverse manifestazioni polmonari, la loro associazione con il profilo autoanticorpale e descrivere l'efficacia di diversi approcci terapeutici nei diversi contesti clinici.
Materiali e metodi. Lo studio ha incluso pazienti affetti da LES secondo i criteri classificativi ARA del 1997 o EULAR/ACR del 2019 seguiti presso la Lupus Clinic dei centri coinvolti. Sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche di malattia, profilo anticorpale, manifestazioni polmonari, danno cumulativo e trattamento. Le manifestazioni polmonari considerate erano: pleurite, polmonite lupica, interstiziopatia polmonare (ILD), emorragia alveolare, embolia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e "shrinking lung".
Risultati. Dei 471 pazienti affetti da LES inclusi nella valutazione, 79 (17%) presentavano almeno una manifestazione polmonare. Le caratteristiche e la distribuzione del coinvolgimento polmonare sono riportate nella tabella. La più comune è risultata la pleurite, che si è manifestata all'esordio della malattia nella maggior parte dei casi (56%). La residenza dei pazienti (aree urbane vs aree rurali) non sembra aver influenzato il rischio di complicanze respiratorie. Nel 61% dei pazienti si è osservato un aumento di almeno 1 punto dell'indice di danno SLICC (SDI) dopo la comparsa del coinvolgimento polmonare. Tutti i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi. La valutazione dell'efficacia della terapia immunosoppressiva è stata condizionata dal tipo di coinvolgimento: solo la metà dei pazienti con pleurite ha ricevuto immunosoppressione, principalmente azatioprina, con il 100% di miglioramento, mentre l'80% dei casi di ILD ha ricevuto immunosoppressione, prevalentemente micofenolato mofetile, con un tasso di risposta del 50%.
Il confronto dei dati dei pazienti con interessamento polmonare, rispetto ai pazienti senza, ha mostrato un'età mediana significativamente più bassa all'esordio della malattia (p=0.002), una maggiore frequenza di sesso maschile (18% vs 9%; p=0.07), coinvolgimento articolare (p=0.02) e sintomi costituzionali (p=0.02). Nessuna differenza è stata osservata nel profilo anticorpale.
Conclusioni. Il nostro studio conferma che, oltre al noto interessamento sierositico, anche ILD può verificarsi con una frequenza rilevante e solo nella metà dei casi risponde alla terapia immunosoppressiva. L'età mediana più bassa all'esordio della malattia di questi pazienti può essere probabilmente attribuibile all'alta prevalenza di pleurite come sintomo di presentazione. Coerentemente con l'osservazione di un aumento della morbidità nei pazienti con malattia respiratoria, le categorie a maggior rischio di malattia grave, come i maschi e i pazienti ad esordio precoce, sono risultati più rappresentati nel gruppo di pazienti con coinvolgimento polmonare.

Tabella 1. Caratteriste demografiche e di malattia della coorte di pazienti affetti da LES

Caratteristiche cliniche e demografiche		**N tot pazienti = 471**
Femmine, n (%)	65 (83)	
Età alla diagnosi, mediana (IQR)	29 (22 – 39)	
Durata di malattia, anni, media ±DS	19 ± 12	
Incremento SDI n (%); >1 n (%)	48 (61.5); 26 (33)	
Coinvolgimento polmonare		**N tot pazienti = 79**
	N (%)	**Terapia immunosoppressiva, %**
Pleurite	61 (78)	49
Polmonite lupica	4 (5)	100
ILD	15 (19)	80
Ipertensione polmonare	6 (8)	50
Embolia polmonare	4 (5)	50
Shrinking lung	1 (1)	100
Alveolite emorragica	4 (5)	100

PO:15:263 - PO:15:281 SESSIONI POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (II)

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE TERAPIE ANTI-COVID-19 NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO CASO-CONTROLLO MULTICENTRICO

PO:15:264

Ramirez G.A. [1], Gerosa M. [3,4], Arroyo-Sánchez D. [1,5,6], Asperti C. [1,2], Argolini L.M. [3], Gallina G. [1,2], Bellocchi C. [4,7], Cornalba M. [3,4], Scotti I. [4], Suardi I. [3,4], Beretta L. [4,7], Moroni L. [1,2], Bozzolo E.P. [1], Caporali R.F. [3,4], Dagna L. [1,2]

[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute, Milano; [3]ASST Pini CTO, Milano; [4]Università di Milano; [5]Dipartimento di Immunologia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain: [6]Instituto de Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; [7]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Scopo del lavoro. SARS-CoV-2 si è diffuso su scala globale, determinando un aumento della morbilità e del rischio di mortalità nella popolazione generale. Sebbene l'introduzione di vaccinazioni efficaci, la ripetuta esposizione al virus e l'evoluzione delle varianti virali abbiano potenziato la risposta immune al virus e ridotto la virulenza della malattia associata a SARS-CoV-2 (COVID-19), il rischio di morbilità acuta e cronica conseguente a COVID-19 resta potenzialmente più elevato per le persone affette da malattie del sistema immunitario. L'efficacia e la sicurezza di antivirali e anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 di recente sviluppo restano poco definite in questi pazienti. Per tali ragioni abbiamo disegnato uno studio caso-controllo focalizzandoci sul lupus eritematoso sistemico (LES) come paradigma di malattia immuno-mediata.

Materiali e metodi. Abbiamo identificato pazienti con LES e COVID-19 trattati con antivirali e/o anticorpi monoclonali da febbraio 2020 a dicembre 2022 all'interno di una coorte di tre centri di centri di riferimento e li abbiamo confrontati in un rapporto 1:2 con pazienti abbinati per età, sesso, estensione e durata del LES con storia di COVID-19 non trattato. Sono stati raccolti dati sulla presentazione, sul decorso (incluso il tempo alla clearance virale) e sulle sequele di COVID-19, insieme a dati sulle terapie in corso per il LES e sul decorso del LES a partire dall'insorgenza del COVID-19. La gravità del COVID-19 alla presentazione è stata quantificata attraverso una scala analogica in cinque punti. I dati sono espressi come mediana (intervallo interquartile) se non diversamente specificato.

Risultati. Nei tre anni di osservazione il 39% dei pazienti ha sviluppato il COVID-19 almeno una volta. Ventuno pazienti (19 donne) sono stati trattati con antivirali (n=15) o anticorpi monoclonali (n=6). A confronto con i 42 soggetti di controllo, tali pazienti presentavano livelli più elevati di attività di malattia [SLEDAI-2K=4 (1-5) vs 0 (0-2); p=0.009], una tendenza a un maggiore danno cronico [SDI=1 (0-4) vs 0 (0-2); p=0.060] e assumevano dosi più alte di prednisone [5 (0-10) mg vs 0 (0-3) mg; p=0.002]. A parità di copertura vaccinale, i pazienti trattati presentavano un COVID-19 più grave dei controlli ma non dimostravano differenze in termini di decorso a breve e lungo termine (Tabella 1), incluso lo sviluppo di riacutizzazioni di LES. Due pazienti hanno riportato eventi avversi lievi con anticorpi monoclonali (crampi muscolari, dolore toracico a risoluzione spontanea); un paziente ha sviluppato un rash cutaneo pruriginoso e sintomi gastroenterici con nirmatrelvir/ritonavir.

Conclusioni. Il COVID-19 ha avuto un decorso favorevole nei pazienti trattati con antivirali/anticorpi, nonostante una presentazione più grave e un rischio più elevato di deterioramento dovuto all'attività di malattia e alle terapie. Il trattamento con farmaci mirati per il COVID-19 è stato generalmente ben tollerato.

Tabella 1: presentazione e decorso del COVID-19

	Trattati (n=21)	Non Trattati (n=42)
Numero di dosi di vaccino:	3 (2-3)	3 (2-3)
Tempo dall'ultima somministrazione del vaccino (giorni):	150 (60-195)	120 (41-210)
Caratteristiche del COVID-19		
Classe OMS all'esordio:	1 (1-1)**	0 (0-1)
Sintomi alla presentazione		
Dispnea: n(%)	5 (24)	3 (7)
Febbre: n(%)	13 (62)	25 (60)
Sintomi delle vie respiratorie superiori: n(%)	19 (90)	35 (83)
Sintomi GI: n(%)	1 (5)	2 (5)
Polmonite: n(%)	3 (14)	3 (7)
Decorso del COVID-19		
Tempo alla risoluzione dei sintomi (giorni)	5 (4-8)	7 (3-7)
Tempo alla clearance virale (giorni)	10 (7-14)	10 (7-14)
Qualsiasi complicanza: n(%)	1 (5)	6 (14)
Ricoveri: n(%)	1 (5)	0 (0)
Long-COVID: n(%)	4 (19)	6 (14)
Morti: n(%)	0 (0)	1 (3)
Follow-up del LES post-COVID-19		
Riacutizzazioni: n(%)	2 (10)	4 (10)

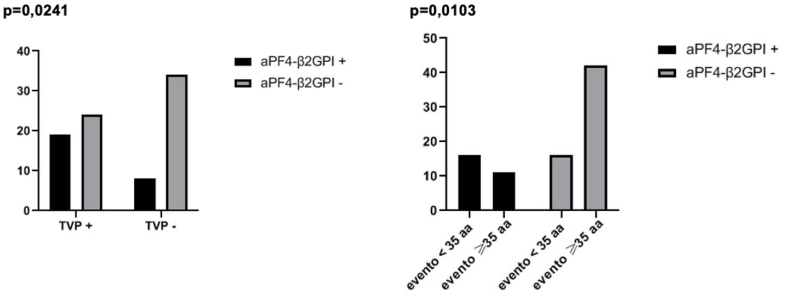
COMPLESSO BETA2GPIOX-PF4: UN ANTIGENE COMUNE NEI PAZIENTI AFFETTI TROMBOCITOPENIA TROMBOTICA IMMUNITARIA INDOTTA DA VACCINO CHADOX1 E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

PO:15:265

Ucci F.M., Villani F., Capozzi A., Truglia S., De Michele M., Rapino L., Mancuso S., Tripodi G., Manganelli V., Riitano G., Magnanimi C., Sorice M., Conti F., Alessandri C.
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Il fattore piastrinico 4 (PF4) è una proteina cationica espressa dalle piastrine attivate che possiede un'elevata affinità per le proteine anioniche come l'eparina. La formazione di anticorpi contro il complesso PF4-eparina è centrale nella trombosi trombocitopenica indotta da eparina (HIT). Recentemente, è stata descritta una trombocitopenia trombotica immunitaria molto simile alla HIT ed indotta da vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (VITT). In quest'ultima, sono stati descritti autoanticorpi diretti contro un complesso PF4-proteina anche in assenza di esposizione all'eparina.
Alcuni studi hanno dimostrato somiglianze strutturali tra l'eparina e la forma ossidata di β2 glicoproteina I (β2GPIox). In particolare, è stato dimostrato che il tetramero di PF4 può interagire con le regioni cariche negativamente dei domini della β2GPI, favorendone la dimerizzazione, evento cruciale nell'attivazione piastrinica e nelle manifestazioni trombotiche tipiche della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS).
Pertanto, lo scopo di questo studio è stato dimostrare la reattività anticorpale nei confronti del complesso antigenico β2GPIox-PF4 nei pazienti affetti da VITT e APS.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 3 pazienti con VITT e 87 pazienti con diagnosi di APS. Come controlli sono stati inclusi 20 pazienti con trombosi associata a covid-19 e 43 controlli sani di età e sesso paragonabili. Gli anticorpi diretti verso il complesso β2GPIox-PF4 sono stati valutati tramite test immunoenzimatico ELISA home made. La specificità del legame è stata verificata con esperimenti di inibizione competitiva del legame di PF4 con β2GPIox. Sono state, poi, analizzate eventuali associazioni con le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti arruolati nello studio.
Risultati. Gli anticorpi anti-β2GPIox-PF4 sono stati rilevati in tutti i pazienti con VITT (100%) e in 27 pazienti con APS (31%). Nessuno dei pazienti con trombosi in corso di covid-19 e dei controlli sani è risultato positivo. Nei pazienti con APS è emersa un'associazione significativa tra la positività degli anticorpi anti-β2GPIox-PF4 e lo sviluppo di trombosi venosa profonda (p=0.0241), ma non di eventi trombotici arteriosi o ostetrici. È, inoltre, emersa un'associazione significativa con lo sviluppo di tutti gli eventi trombotici prima dei 35 anni (p=0.0103). Infine, la positività degli anticorpi anti-β2GPIox-PF4 è risultata associarsi a quella degli anticorpi anti-β2GPI (p=0.0322), ma non alla positività degli anticorpi anticardiolipina o del LAC (Figura 1).
Conclusione. I risultati di questo studio dimostrano la presenza di autoanticorpi diretti contro il complesso β2GPIox-PF4 in pazienti con VITT e APS. Questi anticorpi potrebbero essere associati a un maggior rischio di sviluppare eventi trombotici soprattutto nella popolazione giovane, al di sotto dei 35 anni. Inoltre, l'assenza di anticorpi anti-β2GPIox-PF4 nei pazienti con trombosi in corso di covid-19 suggerisce che il meccanismo trombotico alla base della VITT sia diverso da quello coinvolto nel Covid-19, ma potrebbe mimare quello dell'APS.

	β2GPIox-PF4 +	β2GPIox-PF4 -
Sesso (F:M)	18:9	44:14
Età (media, IC)	53.01 (47.66 – 58.37)	53.63 (50,12 - 57,14)
Età al primo evento trombotico (media, IC)	39.77 (34.24 – 45.29)	40.38 (36,71 - 44,05)
aPS primaria (%)	59.3 %	72%
TVP (%)	70.4%	41.3%
Ictus (%)	25.9%	29.3%
IMA (%)	7.4%	10.3%
Abortività (%)	38.9%	38.6%
β2GPI + (%)	74.1%	46.6%
aCL + (%)	81.5%	67.2%
LAC + (%)	55.6%	43.1%
Triplice positività (%)	37%	22.4%



VALUTAZIONE ECOGRAFICA DI MANO E POLSO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE DELLA SINOVITE/ TENOSINOVITE CON I MARKER DI MALATTIA

PO:15:266

Cere A. [1], Ferrari G. [1], Gotelli E. [1], Picasso R. [2], Hysa E. [1], Pistoia F. [3], Lercara A. [1], Negrini S. [5], Martinoli C. [2,4], Sulli A. [1], Cutolo M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]IRCCS, Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [3]Department of Experimental Medicine (DIMES), University of Genova; [4]Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genova; [5]Unit of Internal Medicine, Clinical Immunology and Translational Medicine, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Scopo del lavoro. Il lupus sistemico eritematoso (LES) è una malattia autoimmune con coinvolgimento multiorgano. Le manifestazioni muscolo-scheletriche sono frequenti e possono includere una forma di artrite non-erosiva non-deformante. Considerando la variabilità di presentazione dei sintomi muscolo-scheletrici, l'ecografia può essere un esame dirimente nella caratterizzazione del coinvolgimento articolare.
Lo studio si propone di individuare la presenza di sinovite/tenosinovite di polso e mano in pazienti LES e di correlare i reperti ecografici con l'obiettività, i marker infiammatori e il profilo auto-anticorpale.
Materiali e metodi. Quaranta pazienti consecutivi con diagnosi di LES secondo i criteri EULAR/ACR 2019 sono stati arruolati. In 23 pazienti (57.5%) è stato riscontrato anamnesticamente un coinvolgimento articolare e in 2 di questi un'artropatia di Jaccoud. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ecografico (con sonda lineare ad alta frequenza) con valutazione delle articolazioni radio-carpiche (RC), medio-carpiche, carpo-metacarpali, metacarpofalangee (MCF), tendini estensori e flessori del polso. La presenza di versamento articolare (VA), sinovite e tenosinovite (TS) è stata definita seguendo le linee guida OMERACT. Sono stati valutati e correlati con i reperti ecografici i livelli sierici di complemento (C3/C4), proteina C reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES), profilo auto-anticorpale (anti-dsDNA/Smith/La/Ro/RNP, anti-fosfolipidi) e l'esame obiettivo. L'analisi statistica è stata effettuata tramite test non-parametrici.
Risultati. Di 16 soggetti (42.5%) con reperti ecografici patologici, 5 pazienti (12%) presentavano VA e 11 (27.5%) sinovite (3 sinoviti articolari, 5 TS e 3 con entrambe) (Figura 1a-b-c). La sinovite coinvolgeva 5 RC, 1 MCF, 5 tendini estensori, 5 tendini flessori. All'esame obiettivo tutte e 5 le articolazioni RC erano state correttamente individuate come infiammate, mentre non sono stati rilevati reperti obiettivi corrispettivi per le TS. Diciassette pazienti presentavano ipocomplementemia C3 e/o C4, che è risultata correlare con la presenza di sinovite (rispettivamente p=0.017 e p=0,002). Non sono state individuate correlazioni tra i reperti ecografici e i marker infiammatori o il profilo auto-anticorpale (20 pazienti con anti-dsDNA, 17 anti-La, 6 anti-Ro, 6 anti-RNP, 6 anti-cardiolipina, 6 anti-beta2-glicoproteinaI, 4 anti-Smith).

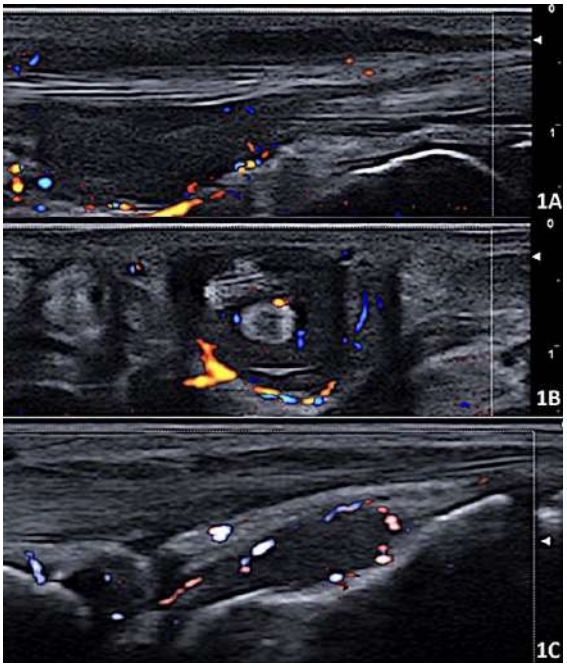


Figura 1A/1B - Scansione palmare longitudinale e trasversale di un tendine flessore. Immagine di tenosinovite in paziente con LES. 1C. Scansione longitudinale dorsale mediana del polso. Immagine di sinovite con segnale Doppler positivo in paziente con LES.

Conclusioni. Circa la metà dei pazienti con LES presentavano reperti ecografici patologici, non specifici (VA) o specifici (sinovite) e la sinovite è risultata correlare con bassi livelli sierici di C3 e C4.
L'esame ecografico è uno strumento affidabile per lo studio del coinvolgimento articolare nel LES e risulta potenzialmente utile nella ricerca delle manifestazioni muscolo-scheletriche difficili da rilevare all'esame obiettivo, come le TS. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati.

ASSOCIATION BETWEEN CIRCULATING LEVELS OF TNF/TNFR SUPERFAMILY FACTORS AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID RELATED SYNDROMES

PO:15:267

Bertocchi S. [1,2], Pedretti E. [1,2], Lowin T. [3], Caproli A. [1,2], Regola F. [1,2], Tincani A. [1,2], Franceschini F. [1,2], Piantoni S. [1,2], Andreoli L. [1,2], Pongratz G. [4,5]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili of Brescia; [2]Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [3]University Hospital Düsseldorf, Department of Rheumatology and Hiller Research Center for Rheumatology, Düsseldorf, Germany; [4]Center for Rheumatologic Rehabilitation, Asklepios Clinic, Bad Abbach, Germany; [5]University of Regensburg, Germany

Aim of the study. B-cell tolerance checkpoint defects are part of the pathomechanism in humoral autoimmune disorders, such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antiphospholipid Syndrome (APS) (Yanaba K, et al. Immunol Rev. 2008). In APS, despite the strong evidence of antibody mediated pathogenesis (aPL), specific B cell phenotype abnormalities, and the development of the disease in patients with inborn errors of immunity involving B cell ontogeny, data on the use of therapies directed toward B cells are still lacking and anticoagulation remains the corner stone of management (Dieudonné Y, et al. Autoimmun Rev. 2021).

The aim of this study was to measure serum levels of TNF/TNFR superfamily factors which are involved in B-cell homeostasis, looking for differences among diseases.

Materials and methods. Two hundred and twenty-seven patients [75 SLE, 62 SLE+aPL, 36 SLE+APS and 54 primary APS (PAPS)] were enrolled. The dosage was performed by high-sensitivity ELISA. Data are expressed in median (pg/ml or ng/ml for sBCMA) P values inferior or equal to 0.05 were considered statistically significant (*).

Results. Clinical and demographic data of patients are described in table 1. Patients' serological levels of BAFF (B-cell activating factor), APRIL (a proliferation-inducing ligand), sBCMA (serological B cell maturation antigen), sTACI (serological transmembrane activator and CAML-interactor), sCD40L (serological CD40 ligand) and TWEAK [tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis] are described in table 2.

Table 1. Clinical and demographic features of patients

	SLE (n=75)	PAPS (n=54)	SLE+APS (n=36)	SLE+aPL (n=62)	p
Demographic Features					
Women	74 (98.7%)	42 (77.8%)	33 (91.7%)	59 (95.2%)	<0.001*
Age (years)	42 (26-61)	49 (33-65)	50 (32-65)	40 (25-65)	0.050
Disease duration (years)	9 (2-30)	12 (2-27)	14.5 (8-30)	11 (2-32)	0.084
SLEDAI-2K score	2 (0-6)	N.A.	2 (0-6)	2 (0-6)	N.A.
Laboratory parameters					
Anti-double strand DNA antibodies +	45 (83.3%)	16 (30.8%)	18 (69.2%)	26 (70.3%)	< 0.001*
Anti cardiolipin antibodies +	5 (9.3%)	35 (67.3%)	17 (65.4%)	22 (59.5%)	< 0.001*
Anti-beta2-glicoprotein-I antibodies +	6 (11.1%)	37 (71.2%)	15 (57.7%)	18 (48.6%)	< 0.001*
Lupus Anticoagulant (LAC) +	4 (7.4%)	33 (63.5%)	22 (84.6%)	11 (29.7%)	< 0.001*
Treatment					
Dosage of Prednisone (mg/week)	22.5 (0-88)	0 (0-0)	20 (0-44)	25 (0-153)	<0.001*
Use of Hydroxychloroquine	42 (77.8%)	28 (53.8%)	14 (53.8%)	31 (83.8%)	0.003*
Use of Immunosuppressants (AZA, MTX, MMF, CYS-A)	24 (44.4%)	2 (3.8%)	13 (50%)	17 (45.9%)	< 0.001*
Belimumab	0	N.A.	0	0	N.A.

SLEDAI 2K score: The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, AZA: azathioprine, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil, CYS-A: cyclosporine A. N.A: not applicable
*Significant p value

Table 2: Circulating levels of TNF/TNFR superfamily factors

	SLE	PAPS	SLE+APS	SLE+aPL	p
APRIL (pg/ml)	4563.53	3424.06*	3142.60	5080.33	0.004*
BAFF (pg/ml)	316.61	483.31*	615.87*	359.26	<0.001*
sCD40L (pg/ml)	1355.97	691.96*	1023.00	985.42*	0.008*
TWEAK (pg/ml)	2477.49	2171.18	1683.09*	2454.60	0.021*
sBCMA (ng/ml)	11891.15	14632.88	10372.41	14991.55	ns
sTACI (pg/ml)	357.37	486.43	424.00	450.51	ns

ns = not significant
*Significant p value

In a linear regression model including sBCMA, sTACI, BAFF, sCD40L and TWEAK as predictors, only sBCMA was associated positively with IgG anticardiolipin (p=0.003) and IgG antibeta2-glycoprotein I (p<0.001).

In second approach a linear regression model was built, including diagnoses as predictor for respective TNFF member and potential cofounders BMI, gender, CRP, leukocyte levels, hormonal status, and prednisone (mg/week). Levels of BAFF, sBCMA and sCD40L were clearly associated with the underlying diagnosis [predicted values for BAFF in SLE, SLE+aPL, SLE+APS, PAPS: 778.18 (p=0.007), 637.40 (p=0.035), 946.16 (p=0.002), 919.63 (p=0.005); for sBCMA: 9068.08 (p=0.004), 10655.50 (p=0.001), 8806.06 (p=0.009), 12131.52 (p=0.001); for sCD40L: 2464.84 (p<0.001), 2025.37 (p=0.001), 2018.68 (p=0.001), 1943.45 (p=0.002)]. TWEAK was not associated with diagnosis or any of the other variables included in this model. APRIL was only associated with the diagnosis of SLE [3017.76 (p=0.016)] and SLE+APL [3531.74 (p=0.007)].

Conclusions. Our study showed an association of TNF-family members with underlying diagnosis, which underscores the contribution of TNF-family members to pathogenesis. On the other hand, TNF-family members are also directly associated to certain anti-phospholipid antibodies with a significant positive association of the plasma cell activation marker sBCMA with IgG anticardiolipin and IgG antibeta2-glycoprotein I antibodies. Taken together, our results reinforcing the possible use of anti-B cell therapies in antiphospholipid related syndromes.

EVALUATION OF CHANGES IN SLE PATIENTS' PHENOTYPE AT DISEASE ONSET IN THE LAST FORTY YEARS: PRELIMINARY DATA OF A SINGLE CENTER EXPERIENCE

PO:15:268

Barison C., Della Pina S.E.L., Tedeschi M., Mai C., Orlandi C., Nalli C., Fredi M., Franceschini F.
Università degli Studi di Brescia

Purpose. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease associated with a high degree of variability at onset, related also to age (1) and sex (2). At the early stages patients may present typical symptoms or nonspecific findings which makes SLE diagnosis challenging, in fact it is estimated that time between onset of symptoms and SLE diagnosis is about 24 months (3).
The aim of this study was to assess whether there has been any changes in clinical manifestations or in epidemiology at SLE onset over the last forty years.
Materials and methods. We retrospectively examined 125 medical charts of patients affected by SLE, who reached our Lupus Clinic from June 1973 to November 2019 and currently in follow up. We divided this cohort, according to the year of SLE diagnosis, in 4 groups: '70-'89, '90-'99, 2000-2009, 2010-2020. Qualitative variables were compared with Chi-Squared or Fisher's exact test, quantitative variables with one-way Anova or Mann-Whitney test.
Results. Our cohort consists of 119 (95,2%) females and 6 (4,8%) males; the mean age of onset is 30,62 (±12,91) and the mean age of diagnosis is 31,95 (±12,95). Mean age of onset, and consequently mean age of diagnosis, has significantly increased in different groups (p-value =0,0011) (Figure 1). In details, the greatest statistical difference (p-value=0,0006) is observed comparing the '70-'89 group and the 2010-2020 group, where the mean age of onset increased from 22,86 (±6,33) years to 35,59 (±14,11). Comparisons between the 2010-2020 group and the '90-'99 and 2000-2009 decades were also statistically significant (p-value=0,0107 and 0,0172, respectively). We observed a decreasing trend in the mean diagnostic delay between the 4 groups, from 28,25 (±52,26) months in the decade '70-'89 to 11,6 (±18,89) in the decade 2010-2020, although there was no statistical significance (p-value=0,5015). Concerning the clinical presentation at onset, the most frequent symptoms observed were musculoskeletal (78,23%) and mucocutaneous (70,97%). No statistical differences were found comparing the 4 groups in terms of clinical phenotype. However, the rates of mucocutaneous and renal manifestations are decreasing as the decades progress.
Conclusions. In this preliminary cohort we observed a progressive increase in the mean age at the onset of SLE over the years. However, this increase does not deviate from the mean age range defined in the literature (1). In these data, there are no significant clinical differences at the onset in the various decades and, according to the literature, the most common initial manifestations of SLE are confirmed to be musculoskeletal and mucocutaneous. This preliminary data will be reconsidered with the inclusion of the whole cohort of SLE patients.

REFERENCES

1. Sassi Rh, et al. Clin Rheumatol. 2017.
2. Wars, et al. Cardiol Rev. 2022.
3. Kapsala, et al. Clinical and Experimental Rheumatology. 2023.

		Years of diagnosis				
	TOTAL (n=125)	**'70-'89 (n=16)**	**'90-'99 (n=19)**	**2000-2009 (n=32)**	**2010-2020 (n=58)**	**p-value**
Females, N (%)	119 (95,2)	15 (93,75)	18 (94,74)	32 (100)	54 (93,1)	0,5214
Males, N (%)	6 (4,8)	1 (6,25)	1 (5,26)	0 (0)	4 (6,9)	0,5214
Mean age of onset (Std. Dev.)	30,62 (12,91)	22,86 (6,33)	26,42 (10,29)	28 (11,17)	35,59 (14,11)	**0,0011**[1]
Mean age of diagnosis (Std. Dev)	31,95 (12,95)	25,19 (6,15)	28,47 (10,27)	29,09 (11,30)	36,53 (14,47)	**0,0050**[2]
Mean diagnostic delay, months (Std. Dev)	15,83 (32,54)	28,25 (52,26)	24,21 (48,13)	12 (22,06)	11,6 (18,89)	0,9164
		Clinical manifestations at onset				
	TOTAL (n=124)[3]	**'70-'89 (n=16)**	**'90-'99 (n=18)**[3]	**2000-2009 (n=32)**	**2010-2020 (n=58)**	**p-value**
Mucocutaneous, N (%)	88 (70,97)	14 (87,50)	15 (83,33)	21 (65,62)	38 (65,52)	0,1920
Musculoskeletal, N (%)	97 (78,23)	14 (87,50)	15 (83,33)	22 (68,75)	46 (79,31)	0,2540
Constitutional symptoms, N (%)	73 (58,87)	11 (68,75)	10 (55,55)	18 (56,25)	34 (58,62)	0,8449
Renal, N (%)	26 (20,97)	5 (31,25)	5 (26,32)	9 (28,12)	7 (12,07)	0,1521
Cardio-pulmonary, N (%)	8 (6,45)	0 (0)	1 (5,26)	2 (6,25)	5 (8,62)	0,6635
Neurological, N (%)	6 (4,84)	0 (0)	0 (0)	4 (12,50)	2 (3,45)	0,1091

[1] a significant difference was found among the groups. Comparing individual group each other there is a significant difference between "2010-2020" compared to all the other groups: 2010-2020 vs '70- '89 (p= 0.0006), 2010-2020 vs '90- '99 (p=0.0107), 2010-2020 vs 2000-2009 (p=0.0172).
[2] 2010-2020 vs '70- '89 (p=0.0025), 2010-2020 vs '90- '99 (p=0.0277), 2010-2020 vs 2000-2009 (p=0.0137).
[3] missing onset data for 1 patient

FILGOTINIB IN UN PAZIENTE CON RHUPUS

PO:15:269

Barile R., Rotondo C., Colia R., Angiola M., Corrado A., Cantatore F.P.
Policlinico Riuniti Foggia

Scopo del lavoro. La sindrome da overlap tra lupus eritematoso sistemico (LES) e artrite reumatoide (AR) (LES-AR SO), definita da alcuni Rhupus, è una malattia in cui le caratteristiche dell'AR e del LES compaiono nello stesso paziente. Nonostante la mancanza di consenso sulla definizione di Rhupus e sul suo posto nello spettro dell'autoimmunità, un numero crescente di studi punta sempre più verso una vera sovrapposizione tra AR e LES. Non vi sono linee guida per la gestione terapeutica congiunta della LES-AR SO. Sono, in corso studi sull'efficacia di farmaci approvati per l'AR nel LES tra i quali spiccano i JAKi (tofacitinib, baricitinib e in minor riscontro upadacitinib) nel LES. Non esistono, dati sul filgotinib, per cui il trattamento della LES-AR SO si basa sull'esperienza clinica.
Metodi. In questo case-report viene presentato un caso di LES-AR SO con buona risposta clinica, di entrambe le patologie, alla terapia con filgotinib.
Risultati. Paziente con diagnosi di LES esordito nel 2011 con poliartralgie, fotofobia, astenia, toracoalgie, ANA positività 1:1280 pattern granulare, presenza ENAs (SSA e SSB), anti-DNA 100 U/ml, RA test 61 U/ml e C4 ridotto. Il paziente presentava notevole attività di malattia sia LES che AR (SLEDAI: 12 e DAS28 VES: 5.7) e negli anni è risultato non reponder a diversi protocolli terapeutici (idrossiclorochina 400 mg/die per 5 gg a settimana in associazione con prednisone (a dosaggio variabile mai inferiore a 7,5 mg/die) a cui è stato aggiunto methotrexate 15 mg/wk sostituito successivamente con azatioprina). Ad aprile 2019 iniziava terapia con Belimumab in associazione a prednisone (25 mg/die) con beneficio (SLEDAI 8), ma senza riuscire ad effettuare il tapering steroideo. A febbraio 2020 veniva sospeso belimumab per comparsa di ulcere purulente recidivanti agli arti inferiori e ai gomiti. Da allora fino ottobre 2022 il paziente ha eseguito diversi accessi in pronto soccorso per recidive d'infezione dei tessuti molli e per riacutizzazione dell'artrite. A dicembre 2022 per il persistere dell'elevata attività di malattia sia del LES che dell'AR iniziava terapia d'associazione idrossiclorochina 400 mg/die per 5 giorni, filgotinib 200 mg/die e prednisone 25 mg/die. A 3 mesi di follow-up riscontro di buona risposta su DAS28 VES: 2.57 e su SLEDAI: 2. È stato possibile: ridurre il prednisone a 5 mg/die e azzerare gli accessi in pronto soccorso del paziente. Trend di miglioramento osservato anche al follow-up a 6 mesi, con una ulteriore riduzione della dose di prednisone a 2,5 mg/die.
Conclusioni. La maggiore preferenzialità sul JAK 1 del filgotinib ha conferito in questo caso clinico un profilo di sicurezza elevato in un paziente con infezione dei tessuti molli recidivante. Ha, inoltre, confermato la rapida efficacia nell'AR e la scarsa interazione con altri farmaci nel paziente politrattato. Si vuole, inoltre sottolineare la possibile efficacia clinica del filgotinib nel LES, considerato il notevole miglioramento dello SLEDAI e la possibilità del tapering steroideo osservato.

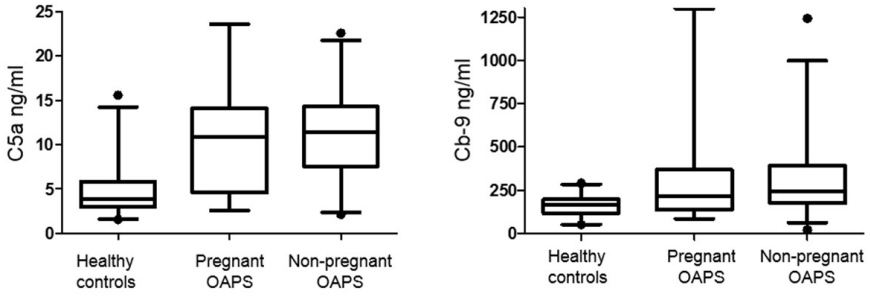
HIGH COMPLEMENT ACTIVATION PRODUCTS CHARACTERIZE PATIENTS WITH QUIESCENT OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

PO:15:270

Zen M., Tonello M., Favaro M., Vesentini F., Del Ross T., Arru F., Calligaro A., Gennaio I.A., Ruffatti A., Doria A.
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Aims. Complement activation is considered one of the mechanisms by which antiphospholipid antibodies (aPLs) can induce thrombosis. Our aims were to measure complement activation products in patients with antiphospholipid antibody syndrome (APS) with pregnancy morbidity alone (obstetric APS, OAPS) in a quiescent phase of the disease (i.e. out of pregnancy) and to compare these levels in patients vs. healthy controls. Moreover, to assess complement activation during pregnancy in patients with APS (both primary thrombotic APS - TAPS - and OAPS) and to compare it with the levels observed in healthy controls and quiescent OAPS patients.
Materials and methods. Consecutive patients fulfilling the Sydney criteria for APS between 2008 and 2021, and healthy non-pregnant age-matched female subjects were enrolled. Plasma C5a and C5b-9 levels were assessed by commercially available ELISA assays. For measuring complement activation in the quiescent phase of the disease, samples were collected at least 2 years after delivery from OAPS patients. Complement activation during pregnancy was assessed by sampling patients with TAPS or OAPS during their first trimester of pregnancy. Patients with other systemic autoimmune diseases were excluded. Non-parametric Mann-Whitney test and Spearman's rank coefficient were applied.
Results. Thirty-seven OAPS patients with quiescent disease, 17 pregnant patients with TAPS or OAPS, and 23 healthy subjects were studied. Median C5a and C5b-9 levels were significantly higher in quiescent OAPS patients than in non-pregnant healthy controls (Figure 1): C5a ng/ml 11.4 (IQR 7.6-14.3) vs. 3.93 (3.04-5.85), p<0.001; C5b-9 ng/ml 243.4 (175.7-391.6) vs. 165.4 (117.5-197.3), p=0.001. Pregnant TAPS/OAPS patients displayed significantly higher plasma levels of C5a and C5b-9 vs. healthy controls: C5a ng/ml 10.84 (IQR 4.59-14.12), p=0.003; C5b-9 ng/ml 216.9 (137.0-367.7), p=0.05. On the other hand, similar C5a and C5b-9 levels were observed in pregnant vs. non pregnant quiescent APS patients (C5a p=0.47, and C5b-9 p=0.61, respectively). Among OAPS with quiescent disease, C5b-9 levels correlated with the number of aPL positive tests (Spearman's correlation p=0.02), while no correlation with age and aPL titles was found.
Conclusions. A persistent activation of the complement cascade characterizes patients with OAPS, also in phases of quiescent disease. Pregnancy may represent the "second hit" in this predisposing milieu, which can trigger aPL-mediated thrombosis and placental inflammation. C5a and C5b-9 levels, which are markers of complement activation, correlated with the number of positive aPL tests, a known risk factor for morbidity in APS. This preliminary finding supports the potentiality of immunomodulatory interventions in OAPS.

Figure 1. C5a and C5b-9 plasma levels in healthy subjects and patients with obstetric APS in pregnancy and in a quiescent phase of the disease.



OSPEDALIZZAZIONI PER FLARE SEVERO DI MALATTIA IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES): ESPERIENZA MONOCENTRICA

PO:15:271

Schilirò D., Elefante E., Gualtieri L., Stagnaro C., Signorini V., Zucchi D., Cardelli C., Carli L., Ferro F.,
Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche dei ricoveri per flare di malattia in pazienti con LES, seguiti in un centro di riferimento.
Metodi. Analisi retrospettiva dei dati relativi ai ricoveri per flare di malattia negli ultimi 10 anni, in una coorte monocentrica di pazienti con LES. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e relativi alla terapia e all'outcome a 6 e a 12 mesi dal ricovero. Per ogni paziente sono stati valutati l'attività di malattia mediante il SELENA-SLEDAI score, il danno d'organo attraverso lo SLICC-DI, e sono state applicate le definizioni di bassa attività di malattia (LLDAS) e remissione (DORIS). Sono stati esclusi i ricoveri per altre cause (infezione, comorbidità o rivalutazione di malattia non attiva).
Risultati. Su circa 450 pazienti con LES in follow-up, sono stati inclusi i dati relativi a 87 ricoveri per flare di malattia in 78 pazienti. Al momento del ricovero l'età e la durata media di malattia sono risultate rispettivamente di 42.5±12.3 anni e di 10.2±8.7 anni. Nel 16.6% (13/78) dei pazienti il ricovero ha rappresentato l'esordio della malattia. La durata media dei ricoveri è risultata essere di 14.8±10.1 giorni. I pazienti presentavano un'attività severa di malattia con uno SLEDAI mediano di 12 (IQR 8-17.7), e con manifestazioni attive più frequenti di tipo costituzionale (58.6%), renali (49.4%) ed ematologiche (43.7%).
Il 52% (46/87) dei flare sono stati trattati con terapia steroidea in bolo endovenosa, e nel 77% dei casi (67/87) è stato deciso di aggiungere o modificare la terapia immunosoppressiva. Il farmaco più frequentemente introdotto è stato il Micofenolato Mofetile (28/87), seguito da farmaci B-depletivi (11/87 Rituximab e 11/87 Belimumab), Ciclofosfamide (10/87) e Methotrexate (10/87).
Nel corso del follow-up a 6 e 12 mesi dal ricovero nel 50% circa dei flare era stato raggiunto il target della LLDAS; a un anno un terzo circa dei pazienti risultava in remissione.
Si è verificato un nuovo flare di malattia rispettivamente a 6 e a 12 mesi nel 6.8% (6/87) e nel 13,7% (12/87) dei casi, e nel 10% (9/87) si è verificato un aumento dello SLICC a un anno di follow-up. (Tabella 1).
Conclusioni. In un'ampia coorte monocentrica di pazienti con LES, circa il 20% in 10 anni ha necessitato di un ricovero per flare severo, in particolare in presenza di manifestazioni febbrili, renali ed ematologiche. A un anno di follow-up il target della LLDAS è stato raggiunto nel 50% dei casi, ma solo in un terzo è stata raggiunta la remissione, e nel 10% si è assistito ad un accumulo di danno d'organo ad un anno dal ricovero. In quanto malattia complessa e multi-sistemica il LES può richiedere la necessità di un elevato carico assistenziale e la disponibilità di risorse sanitarie nella sua gestione.

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti e dati clinici

Dati demografici e clinici	
Età (anni, media ± ds)	42,5 ± 12,3
Sesso F n (%)	65/78 (83%)
Etnia Caucasica n (%)	71/78 (91%)
Durata malattia al ricovero (anni, media ± ds)	10.2± 8.7
Attività di malattia al ricovero	
SLEDAI al ricovero, mediana (IQR)	12 (IQR 8-17.7)
Articolare	27/87 (31%)
Mucocutaneo	32/87 (36.8%)
Renale	43/87 (49.4%)
Sierosite	18/87 (20.7%)
Ematologico	38/87 (43.7%)
Costituzionale (febbre, linfoadenomegalie)	51/87 (58.6%)
Terapie del flare	
Glucocorticoidi (GCs) boli	46/87 (52%)
Micofenolato Mofetile	28/87 (32%)
Rituximab	11/87 (12.6%)
Belimumab	11/87 (12.6%)
Ciclofosfamide	10/87 (11%)
Methotrexate	10/87 (11%)
Azatioprina	5/87 (5.7%)
Inibitori della calcineurina (Tacrolimus; Ciclosporina)	3/87; 3/87 (3.4%)
Leflunomide	1/87 (1%)

Follow-up a 6 e 12 mesi	
GCs dose giornaliera a 6 mesi, (mg/die di 6MP, media ± ds)	10 ± 29
SLEDAI a 6 mesi, mediana (IQR)	4 (1-7)
LLDAS a 6 mesi n (%)	40/87 (46%)
Remissione a 6 mesi n (%)	21/87 (24%)
Nuovo flare a 6 mesi n (%)	6/87 (6.8%)
GCs dose giornaliera a 12 mesi, (mg/die di 6MP, media ± ds)	5.4±5.6
SLEDAI a 12 mesi, mediana (IQR)	4 (2-6)
LLDAS a 12 mesi n (%)	43/87 (49.4%)
Remissione a T 12 n (%)	28/87 (32.2%)
Nuovo flare a 12 mesi, n (%)	12/87 (13,7%)

ASSOCIATION BETWEEN THE TNFS13B GENE VARIANT AND RISK OF FLARE IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS TREATED WITH BELIMUMAB

PO:15:272

Rizzo G., Congiu F., Pireddu M.P., Chessa E., Congia M., Angioni M.M., Naitza M., Floris A., Cauli A., Piga M.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Aim of the study. Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) have a clinical course characterized by flares that are often unpredictable. Recently, a functional variant (BAFFvar) of the TNFS13B gene has been identified as associated with the risk of SLE, an increased risk of flare, and higher levels of soluble B-cell stimulating factor (BAFF). Belimumab is a biologic drug inhibiting BAFF approved for the treatment of SLE. The aim of the study is to evaluate the association of BAFFvar with the risk of flare in patients receiving Belimumab.

Materials and methods. We conducted a retrospective observational study on a monocentric cohort of SLE patients recruited on the basis of the following inclusion criteria:

a) diagnosis in accordance with ACR/EULAR 2019 and/or SLICC 2012 and/or ACR 1997 criteria;
b) genotyping for BAFFvar;
c) treatment with Belimumab.

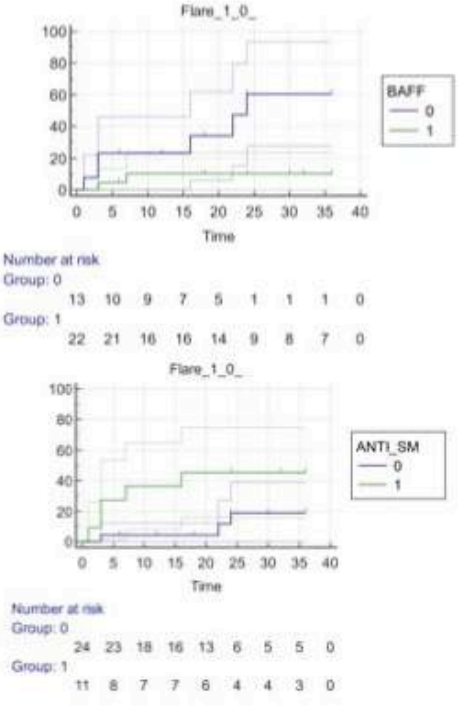
At the start of treatment with Belimumab demographic variables, clinical manifestations, serological profile, and concomitant therapy were assessed. During an observation period of 36 months, flares defined according to the need for modifications of concomitant therapy were recorded. Cox regression models were used to identify baseline factors associated with future flare development. Values of $p<0.05$ were considered significant.

Results. Thirty-five patients were included in the study of which 13 (37%) had the wild-type variant of the BAFF gene and 22 (63%) had BAFFvar; 32 (91.4%) patients were female; the mean duration of disease pre-Belimumab therapy and mean age were 12.8 (±10.9) years and 41.4 (±13.4) years, respectively. No statistically significant differences were identified in the BAFFwt compared to BAFFvar patient group (see table). Out of 35 patients, 8 had at least one flare during the 36-month follow-up, for a total of 12 flares. Patients with BAFFvar had a flare rate of 9.1% (2/22) while BAFFwt carriers had a flare rate of 46.1% (6/13) ($p=0.032$).

Multivariate analysis demonstrated the independent predictive effect of BAFFvar (HR 0.13; CI 95% 0.03-0.67; $p=0.014$) and anti-Sm (HR 4.5; CI 95% 1.1-19.0; $p=0.040$) in the risk of flare at 36 months in patients treated with Belimumab (see figure). There was no correlation with the remaining variables assessed at enrollment including concomitant therapy ongoing at the start of treatment with Belimumab.

Conclusions. BAFFvar patients treated with Belimumab had a lower risk of flare than BAFFwt patients, showing an opposite trend to what was demonstrated in patients in conventional therapy. A better understanding of this association could allow a personalization of biological treatment in SLE patients according to a precision medicine perspective.

Features	BAFFwt group	BAFFvar group
Patients	13	22
Female	12 (92,3%)	20 (90,9 %)
Age (mean,S.D.)	42 (11,5)	41 (13,5)
Disease duration before Belimumab (mean,S.D.)	11 (7,62)	14 (10,9)
SEROLOGIC FEATURES		
Anti-dsDNA	13 (100%)	21 (95,4%)
Anti-SM	4 (30,8%)	7 (31,8%)
Anti-SSA	8 (61,5%)	10 (45,4%)
Anti-SSB	2 (15,4%)	1 (4,5%)
Anti-U1RNP	6 (46,1%)	10 (45,4%)
C3 (mean,S.D.)	11 (5)	9 (5,6)
C4 (mean,S.D.)	76 (21)	67 (18,7)
Anti-dsDNA (mean,S.D.)	188 (326)	129,1 (181,8)
CONCOMITANT MEDICATIONS		
Immunosuppressants	11 (85%)	21 (95%)
Hydroxychloroquine	10 (76,9%)	16 (72,7%)
Prednisone, mg/die	10,3 (8,06)	11,8 (9,31)
CLINICAL FEATURES		
Mucocutaneous	11 (84,6%)	17 (77,3 %)
Renal	4 (30,8%)	6 (27,3%)
Haematological	2 (15,4%)	5 (22,7%)
Articular	8 (61,5%)	8 (36,4%)
Costituzional	9 (69,2%)	14 (63,6%)



EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL BELIMUMAB NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO MONOCENTRICO

PO:15:273

Riccio F. [1], Annunziata M. [1], Brancaccio M. [1], Marchesano M.L. [1], Milone A. [1], Parlati C. [1], Patrone M. [1], Mauro D. [1], Fasano S. [2], Ciccia F. [1], Cuomo G. [1]
[1]U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Vanvitelli, Napoli;
[2]U.O. di Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Scopo del lavoro. Nel corso degli ultimi anni, è stata valutata l'efficacia di diversi farmaci biologici per il trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico. Gli unici ad essere stati approvati sono il Belimumab e, più recentemente, l'Anifrolumab. È ormai comprovata l'efficacia del Belimumab nel ridurre i flares e il danno d'organo (1). Analizzeremo l'efficacia di questo farmaco nel ridurre l'attività di malattia dopo 3 e 6 mesi di terapia.
Materiali e metodi. È stata analizzata una coorte di 73 pazienti afferenti alla Lupus Clinic della nostra Unità Operativa tra il 2014 e il 2022, in terapia con Belimumab per via sottocutanea o endovenosa. Il 69% dei pazienti assumeva anche un altro DMARD (azatioprina, MMF, ciclofosfamide, MTX), mentre il 75% assumeva anche idrossiclorochina. Sono stati valutati i parametri clinici ed epidemiologici al basale e dopo 3 e 6 mesi dall'inizio di assunzione del farmaco, mettendo in particolar modo in evidenza i valori di Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), complemento (C3 e C4), anticorpi anti-dsDNA e proteinuria nelle 24 ore e il dosaggio di steroide in terapia. Sono inoltre stati analizzati gli eventi avversi.
Risultati. Tra i pazienti arruolati il 94% era di sesso femminile. L'età media dei pazienti era di 41±13.1 anni, mediana 39 (range 15-83). La durata media di malattia era di 15.2±9 anni, mediana 14 (range 3-37). Il dosaggio medio di steroide (equivalente di prednisone) era pari a 9.3±5.7 mg/die, mediana 10 (range 0-25) e il punteggio SLEDAI-2K medio era pari a 7.3±3.7, mediana 8 (range 0-16). Il 32.8% dei pazienti presentava interessamento renale, il 27.74% artrite, il 39% manifestazioni muco-cutanee, l'8% sierosite, il 32.8% alterazioni ematologiche e il 2.73% manifestazioni neuropsichiatriche. Il 7.6% dei pazienti presentava ipocomplementemia. I valori medi di anticorpi anti-dsDNA erano pari a 113.5±153 IU/mL, mediana 79 (range 0-1000).
Nella tabella 1 vengono riportati i valori relativi ai pazienti al tempo T0, T3 e T6. I dati evidenziano una riduzione statisticamente significativa dei valori di SLEDAI-2K, complemento, anticorpi anti-dsDNA, proteinuria nelle 24 ore e dosaggio medio di steroide già nei primi mesi di assunzione del farmaco. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto riguarda i valori di VES, PCR, emoglobina e creatinina. Gli eventi avversi registrati sono stati reazioni allergiche (3 casi), herpes zoster (3 casi), micosi cutanee (2 casi), leucopenia (1 caso).
Conclusioni. Il Belimumab è efficace nel ridurre l'attività di malattia e il dosaggio medio equivalente di prednisone già dopo 3 e 6 mesi di assunzione, agendo sulle diverse manifestazioni di malattia, compreso il coinvolgimento renale ed in particolare la proteinuria, a fronte di rari eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cureus. 2022 Jun 13; 14 (6): e25887.

Dati relativi ai pazienti	T0	T3	T6	p-value
SLEDAI-2K Media±DS Mediana (range)	73 pz. 7.3±3.7 8 (0-16)	54 pz. 3.9±3.4 4 (0-16)	52 pz. 4.3±3.7 4 (0-15)	p<0.001
Anticorpi anti-dsDNA (IU/mL) Media±DS Mediana (range)	68 pz. 113.5±153 79 (0-1000)	55 pz. 48±49 40 (0-167)	47 pz. 62.4±106 35 (0-666,9)	p=0.0048
C3 (mg/dl) Media±DS Mediana (range)	71 pz. 85.6±25 87 (41-150)	55 pz. 93.3±34 95 (1-153)	45 pz. 104±35 98 (36-188)	p=0.0079
C4 (mg/dl) Media±DS Mediana (range)	70 pz. 14.2±10 11 (1-45)	55 pz. 18.5±13 14 (1.5-56)	41 pz. 23.4±16.7 21 (2-86)	p=0.0016
Proteinuria (g/24h) Media±DS Mediana (range)	37 pz. 0.6±0,4 0.4 (0.05-1,5)	37 pz. 0.39±0.2 0.39 (0.02-1)	25 pz. 0.3±0.2 0.3 (0.02-0.86)	p=0.013
Dosaggio eq. di PDN (mg/die) Media±DS Mediana (range)	73 pz. 9.3±5.7 10 (0-25)	57 pz. 7.5±6.7 5 (0-25)	51 pz. 7.1±7.2 5 (0-25)	p=0.0058

Tabella 1: caratteristiche dei pazienti al tempo 0 e dopo 3 e 6 mesi dall'inizio di assunzione di Belimumab.

UNSUPERVISED MACHINE-LEARNING ALGORITHM FOR THE IDENTIFICATION OF CLINICAL PHENOTYPES ACROSS PATIENTS INITIATING BELIMUMAB IN THE LUPUS ITALIAN REGISTRY (LIRE) OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

PO:15:274

Gatto M. [1], Venerito V. [2], Rozza D. [3,4], Landolfi G. [3], Scirè C.A. [3,5], Sebastiani G.D. [6], Conti F. [7], Doria A. [8]
[1]Unit of Rheumatology, Dept of Clinical and Biological Sciences, University of Turin; [2]Unit of Rheumatology, University of Bari; [3]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milan; [4]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Monza; [5]School of Medicine, University of Milano-Bicocca, Milan; [6]U.O.C. Reumatologia, A.O. San Camillo- Forlanini, Rome; [7]Unit of Rheumatology, Sapienza University of Rome, A.O.U. Policlinico Umberto I, Rome; [8]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova

Aims of the study. Belimumab is increasingly used as add-on therapy in refractory systemic lupus erythematosus (SLE). While clinical features driving eligibility may be shared, the heterogeneity of patients undergoing belimumab was not thoroughly investigated. Unsupervised machine learning allows cluster profiling through unbiased assessment of multiple variables in the model. In this study we aimed at exploring clusters defined by clinical and/or laboratory features across patients initiating belimumab due to refractory SLE, and to investigate possible relationships with clinical outcome at different timepoints.

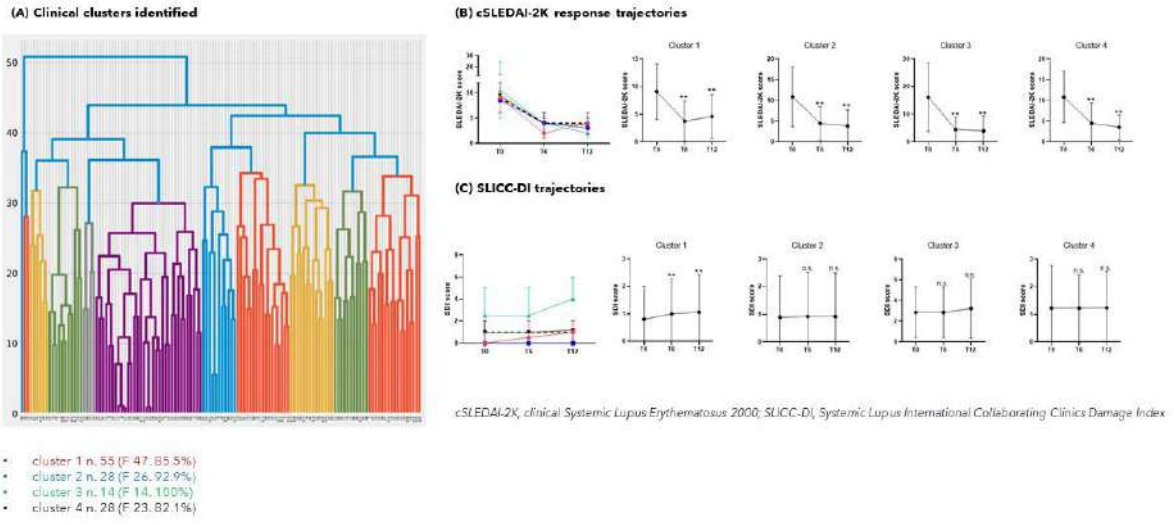
Methods. We analyzed data from the Italian multicentric SLE database (LIRE - Lupus Italian REgistry) encompassing prospectively collected records of patients commencing a novel treatment due to refractory SLE. We selected patients initiating belimumab. Multiple Factor Analysis for Mixed Data (FAMD) was employed to differentiate patient clusters. To define the number of clusters, Hierarchical Clustering on Principal Components was performed using Ward's criterion and a Euclidian distance metric on the selected FAMD principal components. Inter-cluster inertia gain was used to determine the optimal division level.

Disease activity was measured by SLE-disease activity index (SLEDAI-2K), damage by the SLICC damage index (SDI). Clinical response was defined as clinical (c)SLEDAI-2K=0 and was evaluated at 6 and 12 months (T6 and T12). Logistic regression analysis was performed to assess clustering effect on response rates. Significance was set at 5%.

Results. Hierarchical clustering identified five principal components recapitulating 4 main clusters from 125 SLE patients initiating belimumab (Figure 1A). Cluster 2 (n=28) included patients with renal involvement and enhanced complement consumption while Cluster 3 (n=14) exhibited activity in neuropsychiatric and cardiovascular domains. Cluster 3 displayed the highest baseline SDI (p=0.006) enriched in neurological and cardiovascular items (p<0.001), and the lowest baseline hydroxychloroquine intake (78.6% vs 95.2%, p=0.05). Cluster 4 (n=28) gathered patients with haematological abnormalities, while Cluster 1 (n=55) included patients showing no identifiable disease pattern yet entailing a lower SDI.

Response trajectories throughout T6 and T12 were comparable across clusters, with Cluster 2 showing a numerically higher proportion of cSLEDAI-2K responders at T12 (70.8% vs. 52.3%, p=0.082) (Figure 1B). Clustering did not predict clinical response. SDI at T6 and T12 was significantly greater in Cluster 3 (p<0.01 for both), yet damage accrued significantly within Cluster 1 throughout month 12 (0 (0-2) vs 1 (1-2), p<0.001) (Figure 1C).

Conclusions. Unsupervised clustering highlighted the clinical heterogeneity of patients candidate to belimumab due to refractory SLE. Although clustering did not clearly predict clinical outcome in this cohort, a greater response rate seems likely in patients with active serology and renal involvement. Combining expert judgement with machine learning may enable optimized eligibility and prediction of response upon belimumab treatment.



RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL MICROVASCULAR IMPAIRMENT, SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK ASSESSED THROUGH THE QRISK3 SCORE IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COHORT

PO:15:275

Ferrigno S. [1], Conigliaro P. [1], Rizza S. [2], Longo S. [2], Nesi C. [3], Carlucci F. [3], Bergamini A. [1], Mancino R. [3], Nucci C. [3], Federici M. [2], Chimenti M.S. [1], Cesareo M. [3]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Rome;
[2]Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Rome,
[3]Ophtalmology, Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome Tor Vergata, Rome

Objectives. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients have higher cardiovascular (CV) risk compared to the general population and are characterized by a process of accelerated atherosclerosis; intima-media thickness (IMT), a marker of subclinical atherosclerosis, resulted to be higher in SLE compared to healthy controls (HC). The QRESEARCH risk estimator version 3 (QRISK3) score has been recently validated, showing a better accuracy in predicting CV risk in SLE compared to the traditional Framingham risk score.
Retinal microvascular impairment detected through optical coherence tomography angiography (OCTA) was investigated as a marker of systemic vascular involvement in SLE. A correlation between IMT and reduced retinal microvascularity has been detected in systemic diseases, such as arterial hypertension and diabetes.
Aim of the study was to evaluate the relationship between retinal vascular impairment and IMT in SLE.

Materials and methods. Cross-sectional study recruiting SLE and HC. Demographic and clinical data of the study population were collected, including sex, age, smoking habit, BMI, systolic and diastolic blood pressure, disease duration, C3 and C4 levels, anti-dsDNA antibody positivuty, anti-phospholipid antibody positivity ever, disease activity and disease damage evaluated through the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) score and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index respectively, prednisone (current treatment and cumulative dose), hydroxychloroquine (current treatment and cumulative dose), fasting glucose, glycosylated hemoglobin, cholesterol and triglycerides levels, APO-B levels, triglycerides-glucose (TyG) index. CV risk in SLE was evaluated both through the traditional Framingham and the QRISK3 scores. Both groups underwent an OCTA and a carotid ultrasound with IMT assessment.

Table 1. Clinical, biochemical, anthropometrics characteristics of the study population

	SLE (n=43)	HCs (n= 34)	p
Age, years	51.6±14.5	51±10.3	0.731
Sex (female)	39 (90.7)	29 (85.2)	0.216
Disease duration, months	193.9±135.3	NA	NP
C3, mg/dl	95.3±21	NA	NP
C4, mg/dl	20.5±8.7	NA	NP
Anti-dsDNA abs (positivity)	9 (21)	NA	NP
Anti-phospholipid abs (positivity ever)	15 (34.8)	NA	NP
SLEDAI-2K	2.7±2.4	NA	NP
SLICC-DI	1.4±1.4	NA	NP
Nephritis (yes)	19 (44)	NA	NP
PDN (yes)	26 (60.4)	NA	NP
PDN cumulative dose, g	20.2±18.3	NA	NP
HCQ (yes)	10 (23.2)	NA	NP
HCQ cumulative dose, g	1099.5±950.5	NA	NP
Smoker (active or former)	12 (28)	10 (29.4)	0.522
BMI	24.9±4.6	24.3±3.7	0.438
Systolic BP, mmHg	116.5±14.5	116±15.9	0.664
Diastolic BP, mmHg	71.2±11.3	67.5±15.8	0.125
Fasting glucose, mg/dl	88±24.6	90.6±8.6	0.409
HbA1c, mmol/mol	36.7±6.3	34.5±7.3	0.105
Total cholesterol mg/dl	186.4±44.6	191.9±25.4	0.429
HDL cholesterol, mg/dl	58.3±21.4	60.6±11.1	0.693
LDL cholesterol, mg/dl	105.4±38.9	117.2±27.5	0.056
Triglycerides, mg/dl	105.3±46.2	84.5±46.4	**0.019**
APO-B	93±27	97.6±21.6	0.272
TyG index	8.3±0.5	8.1±0.5	**0.035**
Framingham score	9.9±6.5	6.9±5.4	**0.008**
QRISK3 score	11.5±8.0	NA	NP
IMT, mm	5.717±1.355	5.78±1.152	0.789
Superficial whole en-face VD,%	50.1±5.6	53.0±2.3	**<0.001**
Superficial fovea VD,%	21.3±9.5	22.6±7.3	0.691
Fovea thickness (∝m)	255.3±21.5	257.9±23.4	0.516
Superficial parafovea density, %	53.6±4.9	71.0±27.5	0.118
Parafovea thickness (∝m)	317.9±23.6	320.5±19.4	0.508
Deep whole en-face VD, %	55.4±7.0	58.6±5.4	**0.005**
Deep fovea VD, %	39.2±8.2	41.1±7.8	0.184
Deep parafovea VD, %	59.0±5.0	60.7±4.6	**0.046**
FAZ (mm^2)	0.26±0.10	0.25±0.10	0.607
FAZ perimeter (mm)	1.94±0.41	1.93±0.43	0.828

Data are shown as numbers (%) or means ± SD. NA: not applicable. NP: not performed. SLE: Systemic Lupus Erythematosus, HCs: Healthy Controls; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; PDN: Prednisone; HCQ: hydroxychloroquine; BMI: Body Mass Index; HbA1c: glycated hemoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; APO-B: apolipoprotein-B; TyG: triglycerides-glucose; QRISK3: QRESEARCH risk estimator version 3; IMT: intima medial thickness; VD: vessel density; FAZ: fovea avascular zone.

Table 2. Univariate and multivariate analysis models for deep whole en face density

	Univariate β coefficient (CI 95%)	p	Multivariate β coefficient (CI 95%)*	p
Age, years	-0.167(-0.264/-0.071)	**0.001**	n.p.	
Sex (female)	5.466 (0.571/10.360)	**0.029**	n.p.	
Disease duration, months	-0.063 (-0.455/0.329)	0.746	n.p.	
Anti-dsDNA abs (positivity)	-1.490 (-5.454/2.473)	0.456	n.p.	
Anti-phospholipid abs (positivity ever)	3.606 (0.000/7.150)	0.061	n.p.	
SLEDAI-2K	-0.466 (-1.094/.163)	0.144	n.p.	
SLICC-DI	-1.432 (-2.434/-0.430)	**0.006**	-0.632 (-1.694/0.431)	0.240
Nephritis (yes)	-2.860 (-5.808/0.087)	0.057	n.p.	
PDN (yes)	-1.269 (-4.250/1.711)	0.399	n.p.	
PDN (cumulative dose, g)	-0.021 (-0.116/0.074)	0.658	n.p.	
HCQ (yes)	0.700 (-3.571/4.971)	0.745	n.p.	
HCQ (cumulative dose, g)	0.000 (-0.001/0.002)	0.740	n.p.	
Smoker (active or former)	2.040 (-1.307/5.387)	0.229	n.p.	
BMI	-0.274 (-0.589/0.041)	0.087	n.p.	
Systolic BP (mmHg)	-0.131(-0.231/-0.031)	**0.011**	-0.060 (-0.162/0.041)	0.237
Diastolic BP (mmHg)	-0.112 (-0.241/0.017)	0.088	n.p.	
Fasting glucose (mg/dl)	0.028 (-0.041/0.097)	0.420	n.p.	
HbA1c (mmol/mol)	-0.063 (-0.455/0.329)	0.746	n.p.	
Total cholesterol (mg/dl)	0.032 (-0.006/0.071)	0.100	n.p.	
HDL cholesterol (mg/dl)	-0.034 (-0.114/0.046)	0.394	n.p.	
Triglycerides (mg/dl)	0.002 (-0.038/0.041)	0.938	n.p.	
APO-B (mg/dl)	0.072 (0.011/0.133)	**0.021**	0.058 (-0.001/0.117)	0.079
TyG index	-3.930 (-7.668/-0.193)	0.535	n.p.	
Framingham score	-1.068 (-4.496/2.361)	0.100	n.p.	
QRISK3 score	-0.342 (-0.515/-0.168)	**<0.001**	-0.199 (-0.411/0.012)	**0.049**
Intima Medial Thickness (mm)	-0.012 (-0.023/-0.002)	**0.027**	-0.007 (-0.028/-0.001)	**0.039**

*Model adjusted for sex and age. N.p. indicates analysis not performed.
SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; HCQ: hydroxychloroquine; PDN: prednisone; BMI: body mass index; BP: blood pressure; HbA1c: glycated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; APO-B: apolipoprotein-B; TyG: triglycerides-glucose; QRISK3: QRESEARCH risk estimator version 3; IMT: intima medial thickness.

Statistical analysis was accomplished using Pearson/Spearman, t-test/Mann-Whitney or chi-square test when appropriate. Univariate regression analysis was performed, variables with statistical significance were tested in an age and sex-corrected multivariate regression model.

Results. Fourthy-three SLE and thirty-four HC were enrolled. Table 1 shows clinical, biochemical and anthropometric parameters of the two cohorts. SLE patients showed higher triglycerides, TyG index and Framingham risk score compared to HC. At OCTA patients exhibited reduced superficial and deep whole retinal vessel density (VD) and a reduced deep parafovea VD (Table 1).

According to SLE univariate analysis, deep whole en face VD showed a negative correlation with IMT, age, female sex, systolic blood pressure, APO-B, QRISK3 score and SLICC damage index (Table 2). Multivariate analysis adjusted for age and sex confirmed QRISK3 score and IMT to be independent risk factors for a reduced retinal VD (Table 2).

Conclusions. SLE patients showed a lower retinal VD and higher CV risk indicators compared to HC. Among SLE, QRISK3 score and IMT resulted to be independent risk factors for retinal vascular impairment, suggesting a role of OCTA in evaluating preclinical CV involvement in SLE.

PERSISTENCE OF RENAL-EXTRARENAL REMISSION AND EFFECT ON RISK OF SLE FLARES AND OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

PO:15:276

Depascale R. [1], Gatto M. [2], Frontini G. [3], Calatroni M. [4], Quaglini S. [5], Cruciani C. [1], Reggiani F. [4], Trezzi B. [6], Iaccarino L. [1], Zen M. [1], Sinico R.A. [4], Moroni G. [4], Doria A. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; [2]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Biological Science, University of Turin and Turin Mauriziano Hospital, Torino; [3]Nephrology and Dialysis Unit, San Paolo Hospital, Milan; [4]Nephrology and Dialysis Division IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano; [5]Department of Electrical, Computer and Biomedical Engineering, University of Pavia; [6]Nephrology Unit, IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori, Monza

Objectives. To investigate the effect of maintained or interrupted renal-extrarenal clinical remission on the risk of SLE flares and CKD development in LN.

Methods. We conducted a retrospective cohort study on biopsy-proven LN patients in whom we evaluated:

1) the probability of achieving and maintaining renal-extrarenal clinical remission;
2) the impact of renal- extrarenal clinical remission on the risk of SLE flares and CKD development (defined as serum creatinine >1.0 mg/dl with eGFR <60ml/min/1.73 m^2 and inactive urinary sediment, confirmed by at least three determinations for at least 3 months);
3) the predictors of renal-extrarenal clinical remission.

Renal-extrarenal clinical remission was defined as serum creatinine <1 mg/dl, eGFR>60ml/min/1.73 m^2, proteinuria <0.5 g/24 h and cSLEDAI=0 lasting for at least one year. Time to renal-extrarenal clinical remission, the likelihood of its maintenance and the risk of SLE flares were estimated through Cox regression.

Results. 303 patients were included in the study. Over a 14.8-year-follow-up, 46 patients never achieved while 257 achieved remission after a median of 1.44 (0.69-3.58) years from initial therapy for LN. In 142 out of 257 patients, remission ended after a median of 3.6 (2.30-5.90) years due to SLE flares. 115 patients maintained an uninterrupted remission for 9.5 (5.8-14.5) years. At multivariate analysis, age >40 years (OR95%CI: 1.017 (1.005-1.028); p=0.004), hydroxychloroquine use (OR95%CI:1.384 (1.109-1.661); p=0.021), absence of arterial hypertension (OR95%CI: 0.699 (0.425-0.975); p=0.011) were independent predictors of renal-extrarenal clinical remission. CKD occurred in 56% of patients who had never reached renal-extrarenal clinical remission, in 21.8% of those who lost remission due to SLE flares and in none of those who maintained remission permanently (p<0.0001). Five, 10 and 15 years after the beginning of renal-extrarenal clinical remission 63%, 47% and 38% of patients respectively were still in remission. After the 15th year from the renal-extrarenal clinical remission, no patient developed flares and remission persisted without interruption until the end of the observation. No achievement or loss of renal-extrarenal clinical remission due to SLE flares were associated with CKD development.

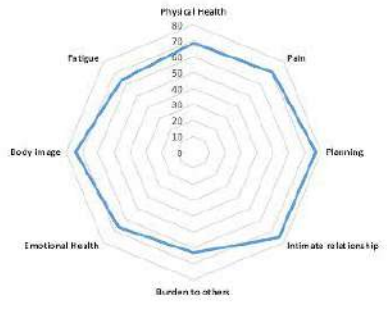
Conclusion. Older age, hydroxychloroquine use, absence of arterial hypertension predict remission among LN patients upon initial therapy. The longer the remission, the higher the chance of it persisting uninterrupted, and the lower the risk of SLE flares and of CKD.

CHRONIC DAMAGE, FIBROMYALGIA AND MOOD DISORDERS ARE THE MAIN DETERMINANTS OF WORSE QUALITY OF LIFE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS

PO:15:277

Ciancarella C., Ceccarelli F., Pirone C., Natalucci F., Massari C., Picciariello L., Spinelli F.R., Alessandri C., Conti F.
Lupus Clinic, Department of Clinical Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Roma

Purpose of the work. As suggested by the EULAR recommendations, a comprehensive management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients should include the evaluation of disease activity, chronic damage and quality of life (QoL). QoL is significantly impaired in SLE patients, even in those achieving a state of remission, suggesting the possible contribution of other factors. Thus, the aim of the present study has been to analyze QoL in a SLE cohort and to evaluate the possible influence of disease activity, chronic damage, and comorbidities, such as fibromyalgia and mood disorders.
Methods. In the present analysis we included consecutive SLE patients diagnosed according to the 2019 ACR/EULAR criteria. Clinical, laboratory and therapeutical data were collected. Disease activity was assessed by SLEDAI-2k, while chronic damage by the SLICC Damage Index (SDI). The diagnosis of fibromyalgia was made in accordance with the ACR criteria (2016). At the time of the enrollment, all patients completed the following questionnaires: LupusQoL to assess quality of life and HADS for anxiety and depression.
Results. Our analysis included 237 SLE patients. They were mainly female (92.4%), with a median age of 46 years (IQR 19.5) and a median disease duration of 156.8 months (IQR 180.6). At the time of enrollment, we found a mean SLEDAI-2k of 1.7 (DS 2.4) and a mean SDI value of 0.8 (DS 1.3); 104 patients (43.9%) had chronic damage (SDI≥ 1). Patients diagnosed with fibromyalgia were 69 (29.1%). The HADS questionnaire identified a condition of anxiety and depression in 112 (47.3%) and 94 (39.7%) patients, respectively. Figure 1A represents the scores of the single items included in the LupusQoL, highlighting how the most compromised domain was "burden to others". We found a significant correlation between patients age and some LupusQoL domains, specifically physical health, pain, planning, intimate relationship and fatigue ($p<0.0001$). Patients with SDI≥1 showed lower quality of life than patients without chronic damage, as demonstrated by significantly lower values in all items of the LupusQoL ($p<0.01$) (Figure 1B). Furthermore, significantly lower values in all the LupusQoL domains were observed in patients with fibromyalgia, anxiety and depression, in comparison to those patients without these manifestations ($p<0.0001$). No association was demonstrated between QoL and disease activity. Finally, the logistic regression analysis confirmed that chronic damage, fibromyalgia and mood disorders were the main determinants of worse quality of life in our cohort.
Conclusions. The present study demonstrated the influence of different factors in the quality of life of SLE patients. In particular, the presence of chronic damage, concomitant fibromyalgia and mood disorders resulted the main determinants of worse QoL. This evidence reinforces the need for prevention of chronic damage and for the treatment of mood disorders, as part of comprehensive patient care.



LupusQoL items	Mean (DS)
Physical Health	68.5 (26.4)
Pain	70.6 (27.9)
Planning	76.9 (28.9)
Intimate relationship	75.8 (31.1)
Burden to others	63.2 (31)
Emotional Health	66.7 (26.5)
Body image	73.9 (27.8)
Fatigue	63.9 (27.5)

Figure 1A

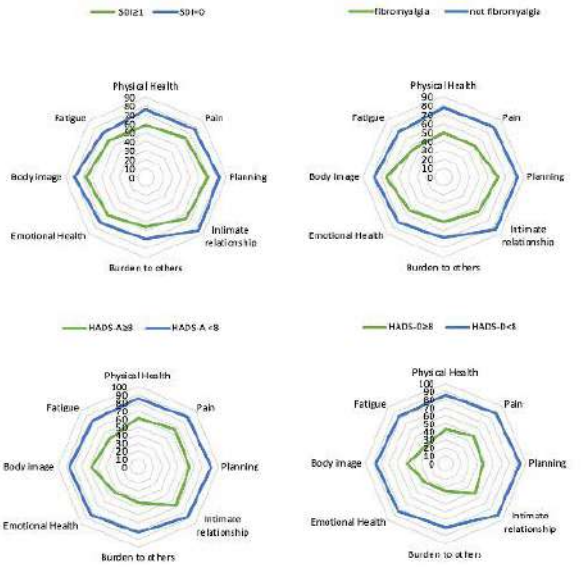


Figure 1B

CORRELAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-C1Q, COINVOLGIMENTO D'ORGANO E AUTOIMMUNITÀ NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

PO:15:278

Berlengiero V. [1], D'Alessandro R. [1], Marotta M.G. [2], Bellisai F. [1], Selvi E. [1], Bacarelli M.R. [1], Garcia Gonzalez E. [1], Porcelli B. [2], Frediani B. [1]
[1]Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena;
[2]Università degli Studi di Siena, Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Siena

Scopo del lavoro. Valutare la correlazione tra i valori degli anticorpi anti-C1q (Ab-anti-C1q), il coinvolgimento d'organo e l'autoimmunità in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Materiali e metodi. Sono stati valutati pazienti afferenti al nostro ambulatorio connettiviti in un arco temporale di 6 mesi. Sono stati valutati i seguenti parametri: età, sesso, coinvolgimento d'organo, anticorpi anti-antigeni intracellulari (ANA) in immunofluorescenza indiretta (IFI), anticorpi anti-DNA nativo (Ab anti-dsDNA) in IFI e in fluoroimmunoenzimatica (FEIA), Ab-anti-C1q con ELISA, Ab anti-nucleosomi con ELISA, complemento C3 e C4 in immunoturbidimetria. I pazienti erano tutti in terapia immunosoppressiva. L'analisi statistica veniva condotta con il software Jamovi. La correlazione tra le variabili veniva valutata con il test di Spearman, la verifica delle ipotesi con il test esatto di Fisher.
Risultati. Gli ANA sono risultati positivi in 23/24 (95,8%) pazienti (14 pattern omogeneo, 8 granulare e 1 omogeneo e granulare); 15/24 (62,5%) erano positivi agli Ab anti-dsDNA in IFI; 16/24 (66,7%) erano positivi agli Ab anti-dsDNA in FEIA (49±63,7); 5/24 (20,8%) erano positivi agli Ab anti-C1q (7,9±9,4); 22/24 (91,7%) erano positivi agli Ab anti-nucleosomi (79,1±63,4). Il C3 era ridotto in 13/24 pazienti (54,2%), C4 ridotto in 8/24 pazienti (33,3%). Il valore medio di C3 e C4 è risultato rispettivamente di 92,5±33,4 e 13,7±7,4 mg/dl. Una correlazione positiva statisticamente significativa veniva evidenziata tra Ab anti-C1q e Ab anti-dsDNA (rho di Spearman =0,652 p<0,001) e tra C3 e C4 (rho di Spearman= 0,728 p <0,001). Un trend negativo è stato evidenziato tra Ab anti-dsDNA, C3 (rho di Spearman =-0,455 p<0,05) e C4 (rho di Spearman =-0,527 p<0,01) e tra Ab anti-nucleosomi e C3 (rho di Spearman =-0,499 p<0,05). Si è osservata una forte correlazione tra la positività degli anti-dsDNA e degli anti-C1q (p value= 0,013). Non è emersa alcuna differenza in termini di positività agli Ab anti-C1q tra i pazienti affetti o non affetti da nefrite lupica (NL) (p = 1,000).
Conclusioni. Gli Ab-anti-C1q erano rilevabili in soggetti con Ab anti-dsDNA positivi, con i quali correlavano in maniera statisticamente significativa, indipendentemente dalla presenza di NL. Pertanto, sia gli Ab-anti-C1q che gli Ab anti-dsDNA possono essere ritenuti validi marcatori di attività di malattia in pazienti con LES, nonostante tali risultati debbano essere confermati da ulteriori studi con più ampia casistica.

ESPERIENZA MONOCENTRICA SULL'UTILIZZO DI MEPACRINA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON INTERESSAMENTO CUTANEO E ARTICOLARE

PO:15:279

Rizzo M., Silvagni E., Bortoluzzi A., Govoni M.
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Cona (FE)

Scopo del lavoro. Descrivere l'esperienza della nostra Lupus Clinic nell'utilizzo della mepacrina come opzione terapeutica nel LES a prevalente espressività cutanea e articolare.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in pazienti affetti da LES con prevalente interessamento cutaneo e/o articolare trattati con mepacrina (MPC) in monoterapia o in combinazione con altri farmaci tra il 2013 e il 2023. I dati sono stati raccolti al tempo dell'ultima visita e sono state ricavate informazioni demografiche (Tabella 1) e cliniche (Tabella 2). Gli effetti della terapia sono stati valutati in termini di SLEDAI totale e item cutaneo dello SLEDAI.
Risultati. Abbiamo identificato 20 pazienti trattati con MPC, di cui 18 presentavano interessamento cutaneo e 9 interessamento articolare, con due casi di interessamento esclusivamente articolare. Tutti erano stati trattati precedentemente con idrossiclorochina (HCQ), con 9 reazioni avverse (4 reazioni cutanee, 3 episodi di tossicità retinica, 1 episodio di tossicità epatica e 1 episodio di intolleranza gastrointestinale). L'avvio di MPC è stato motivato in 15 casi dalla necessità di controllare la componente cutanea, in 5 casi per instaurare una terapia di fondo, in 1 caso per entrambe le motivazioni. Nel 40% dei casi la MPC è stata utilizzata in monoterapia, nel 40% in associazione con HCQ, mentre nel restante 20% è stata utilizzata una terapia di associazione con più farmaci. Dopo 12 mesi di terapia, la media dello SLEDAI è passata da 3,95 (±2,99 SD) a 2,69 (±1,9 SD), con una riduzione statisticamente significativa (p=0,02). Inoltre, al T0 il rash era presente nell'80% dei pazienti, mentre al T12 si obiettivava interessamento cutaneo nel 30% dei casi, con una riduzione statisticamente significativa dell'item cutaneo dello SLEDAI (p=0,004).
Nel 20% dei casi si è assistito ad un'inefficacia a 12 mesi, con SLEDAI costante o aumentato. Si è assistito a 6 riacutizzazioni di malattia, dopo una media di 28 mesi (±22 SD) e otto pazienti hanno cominciato una nuova terapia alla MPC dopo un intervallo che varia da 6 a 36 mesi (21±22 mesi SD). MPC è stata sospesa nel 50% dei casi, tra cui 2 casi per reazione avversa (un episodio di epatotossicità e una reazione cutanea lichenoide), 2 per desiderio di gravidanza, 1 per remissione completa (con successiva riacutizzazione cutanea) e 6 per risposta insoddisfacente, dopo un tempo medio pari a 42 (±41 SD) mesi. Si è assistito inoltre a quattro episodi di colorazione giallastra della cute.
Conclusioni. Nonostante il piccolo campione, si è assistito ad un miglioramento dopo l'introduzione di MPC in terapia, a fronte di un buon profilo di sicurezza. Mepacrina può essere un valido sostituto in caso di intolleranza di HCQ oppure può essere valutata prima di un eventuale upgrade terapeutico immunosoppressivo.

Tabella 1

Descrizione della popolazione	n.	%
Donne	19	95
Uomini	1	5
Fumatori	4	22,2
Ex fumatori	5	27,7
Dipendenza da steroide	10	55,4
Età media alla diagnosi (± SD)	31,05 (± 13,5)	
Età media all'avvio di MPC (± SD)	46,25 (± 11,6)	

Tabella 2

Manifestazioni cliniche	n.	%
Lupus cutaneo subacuto	10	62,5
Lupus cutaneo discoide	2	12,5
SCLE + LED	3	18,75
Chillblain + SCLE	1	6,25
Artrite	9	45

Tabella 3

Cause di sospensione MPC	n.	%
Numero di sospensioni	10/20	50
Reazioni avverse	2	20
Desiderio di gravidanza	2	20
Risposta insoddisfacente	6	60

EFFICACY AND SAFETY OF MRNA ANTI SARS-CoV2 VACCINATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: A REAL LIFE CELLULAR AND HUMORAL RESPONSE STUDY

PO:15:280

Ferraioli M. [1], Prevete I. [2], Chimenti M.S. [1], De Marco L. [1], Meschi S. [3], Mariotti D. [3], Aiello A. [4], Vanini V. [4], Cuzzi G. [4], Salmi A. [4], Maggi F. [3], Goletti D. [4], Sebastiani G.D. [2]

[1]*U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Policlinico di Roma Tor Vergata, Roma;*
[2]*U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma;*
[3]*U.O.C. Laboratorio di Virologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani - IRCCS, Roma;*
[4]*U.O.S.D. Laboratorio di Ricerca Traslazionale, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani - IRCCS, Roma*

Aim of the study. COVID-19 pandemic and vaccination strategy had a notable impact on Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients; questions raised regarding therapies discontinuation and their possible interaction with vaccines efficacy. Hence, vaccines monitoring of safety and efficacy are necessary, with interest to immune responses' quality.

This study aims to evaluate - after a full mRNA vaccination cycle (3 doses) - vaccine's:

1) immune-response in SLE related to immune-suppressive therapies;
2) safety profile.

Materials and method. Retrospective-prospective study on

	pre-T0	T0	T1	T2	p pre-T0 vs T0	p pre-T0 vs T1	p pre-T0 vs T2	p T0 vs T1	p T0 vs T2	p T1 vs T2
Number of patients			51	28						
Females, n(%)			45 (88.2)	24(85.7)						
Age, m±SD			50.3±12.2							
BMI, m±SD			24.4±4.3							
Sars-CoV-2 infection, n(%)			13 (25.4)	6(21.4)						
Vaccination										
3 doses, n(%)			51 (100)	28(100)						
4 doses, n(%)			0	6(21.4)						
Therapies										
Hidroxicloroquine, n(%)	39(76.4)	39(76.4)	37 (72.5)	21(72.4)	0.9	0.6	0.9	0.8	0.9	0.9
Methotrexate, n(%)	3(5.8)	3(5.8)	3 (5.8)	2(6.8)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Micophenolate, n(%)	11(21.5)	10(19.6)	6 (11.7)	4(13.7)	0.9	0.2	0.5	0.4	0.7	0.7
Azathioprine, n(%)	4(7.8)	4(7.8)	4 (7.8)	2(6.8)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Belimumab, n(%)	6(11.7)	7(13.7)	5 (9.8)	3(10.3)	0.7	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9
Ciclosporine, n(%)	0(0)	0(0)	1 (1.9)	0(0)	0.9	0.3	0.9	0.9	0.9	0.9
Prednisone, n(%)	22(43.1)	25(49)	19 (37.2)	13(44.8)	0.5	0.5	0.8	0.3	0.9	0.4
Prednisone dose, m±SD	1.8±2.3	2.3±2.8	4.5±3.1	2.5±4.9	0.06	0.8	0.8	0.3	0.4	0.6
Groups according to therapy										
HCQ, n(%)	25(49)	26(50.9)	28(54.9)	13(44.8)	0.9	0.6	0.9	0.8	0.9	0.4
HCQ+IS, n(%)	14(27.4)	14(27.4)	15(29.4)	10(34.4)	0.9	0.9	**0.005**	0.9	**0.02**	0.6
IS, n(%)	6(11.7)	5(9.8)	3(5.8)	2(6.8)	0.9	0.4	0.7	0.7	0.7	0.9
Nt, n(%)	6(11.7)	6(11.7)	7(13.7)	4(13.7)	0.9	0.9	0.7	0.9	0.7	0.9
Laboratory and clinimetry										
White Cells count ,x1000/µl	5.9±3.1	5.5±2.3	6±3.5	6.7±3.3	**0.01**	0.3	0.2	0.3	**0.04**	0.5
Neutrofils ,x1000/µl	3.5±2.1	3.3±1.6	3.5±1.9	3.8±2.3	0.1	0.8	0.3	0.3	0.05	0.9
Lymphocites ,x1000/µl	1.6±0.7	1.5±0.6	1.9±2	1.7±1.1	**0.03**	0.6	0.4	**0.03**	0.1	0.3
C3, mg/dl, m±SD	96.5±26.8	95.3±21.4	104±22.7	103.4±21.3	0.09	0.3	0.7	**0.03**	0.1	0.7
ipo C3, n(%)	10(19.6)	17(33.3)	10(0.1)	6(20.6)	0.1	0.9	0.9	0.1	0.3	0.9
C4, mg/dl, m±SD	19.8±8.8	19.7±7.9	24±12.9	21.1±6.6	0.8	**0.02**	**<0.0001**	**0.02**	**<0.0001**	**<0.0001**
ipo C4, n(%)	4(7.8)	1(1.9)	3(5.8)	4(13.7)	0.3	0.9	0.4	0.6	**0.05**	0.2
ESR, ml/h, m±SD	17.6±10.2	16.3±11.3	17.6±13.4	18.7±14.4	0.2	0.4	0.5	0.7	0.3	0.7
CRP, mg/dl, m±SD	0.5±0.9	0.5±0.8	0.2±0.2	0.8±1.9	0.4	**0.02**	0.5	0.1	0.5	0.5
ANA +, n(%)	36(70.5)	36(70.5)	43(84.3)	16(55.1)	0.9	0.1	0.3	0.1	0.3	**0.01**
anti-dsDNA+, n(%)	12(23.5)	11(21.5)	7(13.7)	7(24.1)	0.9	0.3	0.9	0.4	0.7	0.2
PGA, m±SD	0.2±0.6	0.2±0.6	0.5±0.9	0.5±0.8	0.9	0.1	0.1	0.09	0.4	0.8
SELENA-SLEDAI, m±SD	1.5±2.5	2±3.5	2±3.6	2±2.7	0.1	0.6	0.08	0.7	0.1	0.8

Table 1. Patient's demographics, ongoing therapies, clinical and laboratoristic characteristics according to evaluation timepoints.
Pre-T0: last clinical assessment prior to the 1st dose of anti-Sars-CoV2 mRNA vaccination; T0: 3rd dose; T1: 6 monsth after 3rd dose; T2: 12 months after 3rd dose.
HCQ: patients only in therapy with Hydroxychloroquine; IS: patients only in therapy with immunosuppressors; HCQ+IS: patients in therapy with Hydroxychloroquine +1 or more immunosuppressors; NT: patients not in therapy.

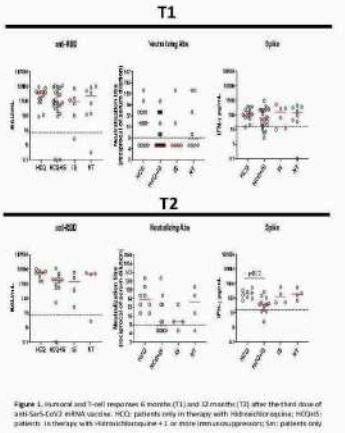


Figure 1. Humoral and T-cell responses 6 months (T1) and 12 months (T2) after the third dose of anti-Sars-CoV2 mRNA vaccine. HCQ: patients only in therapy with Hidroxichloroquine; HCQ+IS: patients in therapy with Hidroxichloroquine +1 or more immunosuppressors; Sm: patients only

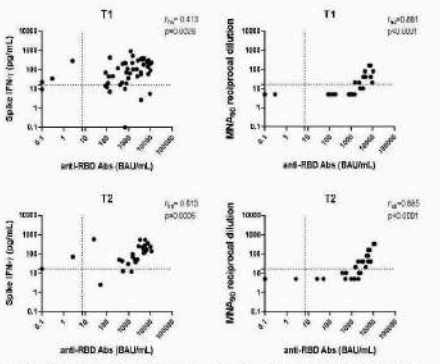


Figure 2. Antibody response correlation to both IFN-γ levels and neutralization titers. T1: 6 monsth after 3rd dose; T2: 12 months after 3rd dose.

consecutively enrolled SLE outpatients - aged >18 - <70 years - conducted at tertiary care hospital's Lupus clinic, between March - July 2022, namely 6 months after 3rd mRNA anti-COVID-19 vaccine dose (T1). Demographic, clinical and laboratory data and breakthrough SARS-CoV-2 infections were collected according to the last clinical assessment before the 1st dose (pre-T0), at 3rd dose (T0) and 12 months (T2) after it (Tab. 1). At T1 vaccine-related adverse events were registered and at T1/2 a blood withdrawal performed to assess humoral [IgG antibodies (Ab) anti-viral-peptides N and S)] and cell (T cell)-specific immune response (Tab. 2). Patients were compared based on time-points and according to therapies: only hydroxichlorochine (HCQ), only immune-suppressors (IS), HCQ + one or more IS (HCQ+IS), no therapy (Nt).

Results. 51 patients (F=88.2%, mean age 50.3±12.2 years) were enrolled of which 28 (85.7%) at T2 (Tab. 1). No statistical differences emerged comparing ongoing therapies (Tab. 1) at the 4 time-points, except for the higher number of patients in the HCQ+IS group at T2 vs pre-T0 and T0 (both p<.02). Additional differences are reported (Tab. 1): White Blood Cells, Lymphocytes, C3, C4, CRP and ANA (all, p<.04). Regarding the disease activity, SLEDAI and PGA values did not differ during the time of observation, while only 7 (13.7%) patients experienced a disease flare. About adverse events (Tab. 1), only minor symptoms were reported with no life-threating events.

No significant differences emerged regarding quantitative levels of Ab or T-cell response at T1 and T2 or among the various groups, except for the higher T-cell specific response in HCQ vs HCQ+IS groups (p=.012).

Interestingly, neutralizing Ab titers associated with ongoing therapies; moreover neutralizing Ab responders number significantly increased overtime (Fig. 1). Lastly, T cell response correlates significantly both with Ab response and with neutralizing response at T1 and T2 (Fig. 2).

Conclusion. This study demonstrates a persistence of both the humoral and cellular response 6 and 12 months after a complete mRNA vaccination cycle in immune-suppressed SLE patients. Among the limits we include the small sample size and the inevitable inclusion of patients who received an additional IV dose.

PO:16:282 - PO:16:299 SESSIONI POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (III)

LUPUS IN FABULA: QUANDO LA NECROSI AVASCOLARE OSSEA COMPLICA LA STORIA

PO:16:282

Agugliaro F. [1], Virzì G. [2], Giardina A. [2], Corrao S. [1,2]
Università degli Studi di Palermo; [2]ARNAS Civico di Cristina Benfratelli - U.O.C. di Medicina Interna IGR, Palermo

La necrosi avascolare ossea (AVN) è una complicanza muscolo-scheletrica associata al LES, è più comune nei giovani, la sua incidenza oscilla tra il 3-30% (1). Le sedi più comuni sono la testa del femore, piatto tibiale e la testa omerale. Diversi sono i fattori di rischio individuati in pazienti con LES, La terapia con i glucocorticoidi è stata riportata come uno dei principali, seguita da storia di trauma, disturbi della coagulazione, alterazioni della funzionalità renale, infezioni (2). Una precedente meta-analisi ha mostrato un aumento significativo del rischio di AVN in pazienti con LES ad elevata attività di malattia (3).

L.T.G. giovane donna di 17 anni, affetta da sindrome depressiva associata a disturbo di personalità di tipo schizoide con atteggiamenti autolesionistici, nel 2021 in occasione di ricovero per Sindrome nefrosica veniva posta diagnosi di LES, da allora in terapia con Micofenolato Mofetile e steroide, con beneficio clinico-laboratoristico, seguita in stretto follow-up ambulatoriale; da Marzo 2022 in washout steroideo(SLEDAI-2K 0). A Luglio 2022 si obiettivava allo studio RMN del piede destro, eseguito per deficit deambulatorio in recente trauma con RX negativo, quadro compatibile con algodistrofia, trattata con Neridronato con iniziale beneficio clinico. A Novembre 2022 ricovero per febbre (T max 38°C), otalgia ed impotenza funzionale al piede destro (RX negative), avviava terapia antibiotica empirica e profilassi tromboembolica.

Il laboratorio eseguito all'ingresso documentava segni di attività infiammatoria (Tabella 1, SLEDAI-2K 5), negative le indagini microbiologiche eseguite (emocolture, urinocolture, coprocolture, multiplex test, quantiferon TB Gold, sierologie per CMV, EBV, parvovirus). Alla RMN del piede destro si documentava necrosi ossea ("area ovalariforme nel corpo del calcagno, al terzo distale della tibia del DT max rispettivamente di 4.3 cm e 6.4 cm… altra area estesa in sede astragalica…", Fig. 1 e 2). Si procedeva con biopsia ossea per indagine microbiologica (Colturale e PCR BK negativi) ed istologica (compatibile con necrosi avascolare). La paziente ha tratto beneficio dalla terapia con alendronato a giorni alterni, dalla camera iperbarica, magnetoterapia e dai cicli di fisiochinesiterapia con successiva ripresa della deambulazione assistita.

Conclusioni. La necrosi avascolare ossea è una complicanza del LES, spesso non diagnosticata e misconosciuta, talvolta asintomatica. La diagnosi precoce appare spesso difficile, è comune in particolare nei pazienti giovani e l'attività di malattia è un noto fattore di rischio indipendente.

Tabella 1

Hb	8.5 gr/dL
WBC	9.900/uL
PLT	330.000/uL
VES	77 mm/h
PCR	26.3 mg/dL
C3	9 mg/dl
C4	112 mg/dl
ANA	+
AntidsDNA	+

Fig.1-2



BIBLIOGRAFIA

1. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum. 2002; 32: 94-124.
2. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y and Gershwin ME: Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum. 32: 94-124, 2002.
3. Zhang K, Zheng Y, Jia J, Ding J, Wu Z. Systemic lupus erythematosus patients with high disease activity are associated with accelerated incidence of osteonecrosis: A systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 37: 5-11, 2018.

TRATTAMENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON JAK-INIBITORI. DESCRIZIONE DI SEI PAZIENTI DA UNA COORTE MONOCENTRICA PO:16:283

Gallina G. [1,2], Ramirez G.A. [1,2], Bozzolo E.P. [1], Moroni L. [1,2], Dagna L. [1,2]
[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. I trial clinici disponibili riguardo l'utilizzo di JAK-inibitori (JAKi) in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) hanno dato risultati incoraggianti, ma discordanti. Lo scopo di questo studio è valutare efficacia e sicurezza dei JAKi in pazienti affetti da LES nella real-life.
Materiali e metodi. Presentiamo gli outcome clinici di 6 pazienti con diagnosi di LES e incompleto controllo di malattia nonostante terapia standard, in cui è stato utilizzato almeno un JAKi.
Risultati. Tutte le pazienti presentavano una forma overlap con artrite reumatoide. Le restanti caratteristiche sono riportate in Tabella 1.
In tutti i casi, il JAKi è stato introdotto per poliartrite ed è stato utilizzato baricitinib come primo JAKi, mentre in 2 pazienti è stato utilizzato filgotinib in seconda linea.
In una sola paziente si associavano manifestazioni cutanee gravi.
Quattro pazienti su 6 hanno ottenuto una risposta clinica completa con baricitinib in tempo mediano di 2 mesi.
La paziente con manifestazioni cutanee ha ottenuto beneficio sul versante articolare, ma non su quello cutaneo.
Riguardo il profilo di sicurezza, durante la terapia con baricitinib si sono presentati alcuni effetti avversi, in particolare ematologici (1 caso di neutropenia G2 e 1 caso di sindrome emofagocitica LES-correlata) e di incremento degli enzimi muscolari.
Il farmaco è stato sospeso in 4 pazienti su 6 (3 per effetti avversi e 1 per inefficacia).
Due pazienti, di cui una inizialmente refrattaria al primo JAKi, hanno iniziato filgotinib dopo sospensione di baricitinib e in entrambe si è ottenuta risposta clinica completa.
Nessun effetto avverso è stato al momento riscontrato durante terapia con filgotinib (Tabella 2).
In nessun caso si è osservata negativizzazione degli anticorpi anti-dsDNA in corso di terapia con JAKi.
Conclusioni. Tutte le pazienti hanno avuto beneficio sulle manifestazioni articolari dopo terapia con JAKi, mentre non è stato osservato beneficio sulle manifestazioni cutanee di una paziente, che è stata successivamente trattata con altre classi di farmaci.
Quattro pazienti sono attualmente ancora in terapia.
I dati ricavati da questo case series suggeriscono un potenziale ruolo benefico dei JAKi sulle manifestazioni articolari da LES, sebbene con rischio di possibili effetti avversi ematologici o muscolari, anche se in nessun caso questi eventi si sono dimostrati sicuramente correlati ai farmaci.
Gli effetti avversi ematologici riscontrati con baricitinib potrebbero essere correlati con l'inibizione di JAK2, rispetto alla selettività di filgotinib per JAK1, ma la casistica al momento è troppo ridotta per poter trarre conclusioni definitive in merito.

Tabella 1. *Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al baseline, al T0 (prima di inizio JAKi) e al T1 (ultimo follow-up durante terapia con JAKi)*

	Baseline	T0	T1
Tot pazienti	6		
Sesso F	6		
Età, anni (mediana)	44		
Durata LES, anni (mediana)	11		
Sierologia			
Anti-dsDNA	6	3	3
Complemento consumato	5	1	1
Manifestazioni cliniche da esordio LES			
Articolari	6		
Mucocutanee	3		
Ematologiche	2		
Sierosite	1		
Nefrite	1		
Manifestazioni per cui introdotto JAKi			
Articolari		6	0
Mucocutanee		1	1

Tabella 2. *Confronto di efficacia e sicurezza tra baricitinib e filgotinib*

	Baricitinib	Filgotinib
Tot pazienti	6	2
Efficacia (%)	4 (66.7%)	2 (100%)
Tempo di efficacia, mesi (mediana)	2	1.5
Effetti avversi (%)	3 (50%)	0
Ematologici	2 (33.3%)	0
Muscolari	1 (16.7%)	0
Sospensione (%)	4 (66.7%)	0
Durata terapia, mesi (mediana)	13	6.5

EVALUATION OF SF-36 QUESTIONNAIRE PERFORMANCE IN A COHORT OF SLE PATIENTS IN CLINICAL REMISSION

PO:16:285

Orlandi C., Salvi M., Fredi M., Franceschini F.
Università degli Studi di Brescia

Purpose. Clinical remission is the main target of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) therapy because it has been shown to be associated with a better outcome (1), however the impact of this condition on the quality of life of the patient is unclear. The purpose of the study is to evaluate the quality of life of patients with SLE in clinical remission through patient reported outcomes (PRO) to establish which are the perturbing factors.
Materials and methods. The present study enrolled 106 adult patients with a diagnosis of SLE, followed at a single rheumatological center from March 2021 to July 2021 and who, at the time of evaluation, resulted in clinical remission on corticosteroids (cSLEDAI=0, corticosteroid less than or equal to 5 mg/day, stable dose of immunosuppressants). Demographic, clinical and immunological data, information relating to organ damage (SLICC-SDI) and disease activity (SLEDAI-2K) were collected from medical records. The Health related Quality of Life (HRQoL) was evaluated by SF-36, a questionnaire that investigates 8 areas related to physical and mental health.
Results. The study found that out of the total 106 patients, the ratio of women to men was 7:1. The median age at study enrollment was 48 years and the median duration of the disease was 227 months. In addition, 48.1% of patients in clinical remission were also off corticosteroids and 18.9% were in complete remission [2]. In a subsequent analysis, the results of the SF-36 questionnaire were compared by gender, age, disease duration, BMI, SLICC index score, anxiolytic and/or antidepressant therapy, corticosteroid intake, duration of clinical remission and the presence or absence of a depressive condition based on the Zung test result (Figure 1).
The comparison of the results by gender, disease duration, SLICC score and the presence of persistent clinical remission (cSLEDAI=0 for at least 5 years) did not reveal many significant findings, however, a longer disease was associated with worse physical performance.
The results were also compared by BMI, taking the limit of obesity grade I (BMI equal to or greater than 30 kg/m^2) as cut-off, and it was found that there was a statistically significant difference only in physical health.
The cohort was then compared by median age, Zung depression questionnaire score, corticosteroid and antidepressant/anxiolytic therapy intake and the lowest results were obtained in basically in all domains by older patients, the patients who were taking corticosteroid and/or antidepressant/anxiolytic therapy and the patients who scored high in the Zung test.
Conclusions. Age, depressive condition, antidepressant and/or anxiolytic therapy and corticosteroids intake are the factors that most compromise the quality of life, especially in domains related to physical health.

REFERENCES

1. Nossent, et al. Lupus. 2010,
2. Zen, et al. Ann. Rheum. Dis. 2015,

	PA	RP	BP	GH	VT	AS	RE	MH	OPH	OMH
Gender										
F (93, 88%)	79,7	64,6	70,3	52,8	58,2	74,1	66,9	70,0	45,0	46,1
M (13, 12%)	81,5	75,0	76,5	47,4	65,4	73,9	69,1	76,0	45,8	47,9
P value	0,48	0,81	0,92	0,16	0,96	0,74	0,88	0,65	0,49	0,99
Age (years)										
≥ 48 (56, 53%)	70,8	52,4	63,1	47,5	53,7	68,1	58,2	66,7	41,1	44,5
<48 (50, 47%)	89,1	79,3	79,1	56,7	64,6	80,1	76,2	74,7	49,0	48,1
P value	*	**0,0007**	**0,0023**	0,062	**0,0052**	**0,0052**	**0,024**	**0,019**	**0,0003**	0,069
Disease duration (months)										
≥ 227 (53, 50%)	75,8	58,2	68,8	50,8	56,4	73,4	65,9	70,2	43,0	46,2
<227 (53, 50%)	84,1	73,6	73,4	53,4	61,8	74,9	68,5	71,2	47,1	46,4
P value	**0,043**	**0,037**	0,33	0,66	0,20	0,62	0,67	0,93	**0,040**	0,94
BMI										
≥ 30 (12, 11%)	67,5	37,5	66,5	42,2	50,8	68,5	52,7	65,1	39,5	44,6
<30 (94, 89%)	81,6	69,6	71,7	53,4	60,2	74,8	69,1	71,4	45,8	46,5
P value	0,073	**0,012**	0,41	0,095	0,15	0,28	0,21	0,16	0,059	0,50
SLICC										
≥ 1 (57, 54%)	74,0	62,3	71,1	51,0	59,1	74,2	69,6	69,6	43,6	47,1
< 1 (49, 46%)	86,6	69,9	71,1	53,3	59,2	74,0	64,5	72,0	46,8	45,4
P value	**0,012**	0,38	0,98	0,74	0,84	0,95	0,45	0,58	0,16	0,48
Antidepressant/anxiolytic therapy										
Yes (26, 25%)	70,2	47,9	58,0	40,4	49,0	65,4	55,4	61,5	39,8	42,8
No (80, 75%)	82,9	71,3	75,0	55,6	62,2	76,7	70,7	73,5	46,7	47,4
P value	**0,012**	**0,0078**	**0,010**	**0,0041**	**0,0075**	**0,028**	0,081	**0,0062**	**0,0016**	**0,038**
Zung score										
≥ 34,5 (52, 49%)	67,9	46,6	57,7	42,5	47,0	61,6	48,6	61,2	40,1	40,8
< 34,5 (54, 51%)	91,9	84,8	84,7	61,4	71,1	86,9	85,5	80,3	50,0	51,8
P value	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Clinical remission										
Off CS (51, 48%)	86,4	74,0	79,4	57,4	62,5	79,4	78,1	72,8	47,8	48,1
On CS (55, 52%)	74,2	58,6	63,7	47,4	56,2	69,4	57,4	68,8	42,6	44,7
P value	**0,019**	0,086	**0,0032**	**0,044**	0,11	**0,036**	**0,011**	0,24	**0,031**	0,080
Duration of clinical remission (years)										
≥ 5 (57, 54%)	81,7	67,3	70,2	51,5	57,4	73,7	69,5	69,9	45,4	45,9
< 5 (49, 46%)	78,0	64,3	72,1	52,8	61,1	74,6	64,5	71,6	44,7	46,8
P value	0,47	0,86	0,46	0,93	0,43	0,97	0,39	0,79	0,97	0,98

This table shows the average results for each of the eight areas of the SF-36 distinguished by the criteria that were investigated. PA = Physical activity; RP = Role limitations due to Physical health; BP = Bodily pain; GH = General health perceptions; VT = Vitality; SF = Social Functioning; RE = Role limitations due to emotional problems; MH = Mental Health; OPH = Overall Physical Health Score; OMH = Overall Mental Health Score.

* P value = < 0.0001

PREVALENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO TARDIVO E MOLTO TARDIVO

PO:16:286

Gennaio I.A. [1], Zen M. [1], Vesentini F. [1], Arru F. [1], Iaccarino L. [1], Gatto M. [2], Larosa M. [1], Fuzzi E. [3], Doria A. [1]
[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università di Padova;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [3]Unità di Reumatologia, Istituto Karolinska, Solna, Sweden

Scopo del lavoro. Analisi della prevalenza e delle caratteristiche cliniche dei pazienti con LES ad esordio tardivo e confronto degli outcome con il LES ad esordio precoce.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo utilizzando dati raccolti dalla nostra coorte di 516 pazienti con LES (criteri ACR), seguiti tra il 2008 e il 2022. I pazienti con più di 50 o più di 60 anni all'esordio del LES sono stati definiti rispettivamente ad esordio tardivo e molto tardivo. I dati demografici e anamnestici sono stati ricavati dalle cartelle cliniche. Le variabili valutate all'ultimo follow-up nel 2022 erano lo SLEDAI-2K, la dose giornaliera di prednisone, l'indice di danno SLICC (SDI) e la bassa attività di malattia (secondo la definizione LLDAS). La mortalità precoce, entro 10 anni dalla diagnosi, è stata valutata nei pazienti con diagnosi di LES negli ultimi 15 anni.
Risultati. Su un totale di 516 pazienti con LES, 38 (7.4%) erano ad esordio tardivo: età media±DS alla diagnosi 56.5±5.7 anni (50-72), 78% femmine. Di questi, 10 (2%) erano ad esordio molto tardivo: età media±DS alla diagnosi 65±4.0 anni (60-72), 60% femmine. Rispetto ai pazienti con LES ad esordio precoce, quelli con esordio tardivo presentavano più frequentemente un impegno cutaneo e una positività degli anticorpi antiSSA/SSB (tabella). Non sono state riscontrate differenze significative nelle manifestazioni gravi, compreso il coinvolgimento renale e neuropsichiatrico. La stessa tendenza è stata riscontrata nei pazienti con LES ad esordio molto tardivo. Di conseguenza, l'impiego di farmaci immunosoppressori e biologici è risultato simile (tabella). All'ultimo follow-up, lo SLEDAI-2K era più basso nei pazienti con LES ad esordio tardivo (1±2 vs 2±3, p=0.01), mentre la percentuale di pazienti in terapia con glucocorticoidi (21% vs 37%) e con bassa attività di malattia (84% vs 74%) era simile a quella osservata nei pazienti con LES ad esordio precoce. Tuttavia, è stato riscontrato un punteggio SDI più alto nei pazienti con LES ad esordio tardivo (2, 0-8) rispetto a quelli ad esordio precoce (1, 0-10, p=0.004) ma, dopo aver escluso gli elementi possibilmente correlati all'invecchiamento (cataratta, osteoporosi, basso GFR, tumori maligni), la differenza non era più significativa. Tra i 165 pazienti con diagnosi di LES negli ultimi 15 anni, la mortalità è risultata simile nel LES ad esordio tardivo e in quello ad esordio precoce, sebbene i decessi avvenuti entro 10 anni dalla diagnosi (2 casi) si sono verificati esclusivamente nel LES ad esordio precoce.

Table

	Late onset SLE (N=38)	Early onset SLE (N=478)	P value
Skin rash	13 (34.2)	262 (54.8)	0.027
Alopecia	3 (7.8)	60 (12.5)	n.s.
Cutaneous vascu-litis	1 (2.6)	45 (9.4)	n.s.
Arthritis	23 (61)	353 (73.8)	n.s.
Leukopenia	17 (44.7)	191 (40)	n.s.
Thrombocitopenia	11 (29.9)	86 (18)	n.s.
Serositis	8 (21)	91 (19)	n.s.
Lupus nephritis	16 (42.1)	258 (54)	n.s.
Neuro-SLE	8 (21)	81 (16.9)	n.s.
Anti-dsDNA Abs	25 (66)	335 (70)	n.s.
Anti-SSA /SSB Abs	23 (61)	201 (42)	0.044
Anti-U1RNP Abs	9 (23.6)	129 (27)	n.s.
Antiphospholipid Abs	13 (34.2)	138 (28.9)	n.s.
Immunosuppressents ever	23 (61)	339 (71)	n.s.
MMF	13 (34.2)	210 (44)	
CYC	4 (10.5)	103 (21.5)	
AZA	6 (15.7)	143 (29.9)	
MTX	8 (15.7)	87 (18.1)	
Belimumab	6 (16)	75 (15.7)	
Rituximab	3 (7.8)	39 (8.2)	
HCQ ever	35 (92)	454 (95)	n.s.

Conclusioni. L'esordio del LES in età avanzata avviene raramente, ma non sembra essere associato ad un andamento più benigno della malattia. Poichè anche nel LES ad esordio tardivo possono verificarsi manifestazioni gravi, questi pazienti meritano un follow-up regolare.

UTILITÀ DEL THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) DELL'ACIDO MICOFENOLICO NEL MONITORAGGIO DELL'ADEGUATEZZA TERAPEUTICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITI SISTEMICHE E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:16:287

Fazzi B. [1], Longhino S. [1], Lo Re F. [2], Angelini J. [2], Fabro C. [1], Cacioppo S. [1], De Marchi G. [1], Zabotti A. [1], De Vita S. [1], Quartuccio L. [1]
[1]Clinica Reumatologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, DAME, ASUFC, Udine;
[2]Istituto di Farmacologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine

Introduzione. Il micofenolato mofetile (MMF) è un farmaco largamente utilizzato per il trattamento delle connettiviti sistemiche, tra cui il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Attualmente MMF si somministra secondo schemi posologici ben definiti, diversi a seconda della patologia, tuttavia non sempre risulta ben tollerato, rendendosi frequentemente necessaria una riduzione della dose. Tale riduzione potrebbe determinare uno scarso controllo di malattia, inducendo il clinico ad una precoce sospensione di una terapia potenzialmente efficace.
L'obiettivo dello studio è valutare se un approccio terapeutico basato sul Therapeutic Drug Monitoring (TDM) del MMF possa essere migliore di un approccio tradizionale a dosi fisse, analizzando eventuali correlazioni tra TDM del MMF, posologia in atto e funzione renale nei pazienti con CTD e LES, nonché tra TDM del MMF e livelli di C3 inteso come surrogato di attività di malattia nel sottogruppo LES.
Materiale e metodi. Sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da CTD in terapia con MMF a dose stabilizzata afferenti ad un singolo centro reumatologico e per ciascuno sono stati raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici e riguardanti la terapia assunta. Nel sangue di ciascun paziente sono stati dosati i livelli di concentrazione ematica pre-dose dell'acido micofenolico (MPA-C0, metabolita attivo di MMF), la sua dose libera (MPAC0-free) e la sua frazione libera (MPA-C0-Ff%). Sono state successivamente eseguite analisi statistiche di correlazione tra variabili tramite i test di Spearman/Pearson e di confronto tra gruppi tramite il test di Fischer o il T-test/Mann-Whitney.
Risultati. Sono stati inclusi 16 pazienti con CTD (overall) di cui 8 LES. L'età media era 47.18±14.5; la distribuzione F:M era di 13:3. Non sono state osservate correlazioni significative tra MPA-C0 e posologia di MMF (r=0,299, p=0,252); si è osservata invece correlazione significativa inversa tra MPA-C0 Ff% ed eGFR secondo CKD-EPI (r=-0,703; p=0,002), sia per gli overall che nel sottogruppo LES.
Nel sottogruppo LES non vi è correlazione significativa tra MPA-C0 e livelli di C3 (p=0.035), tuttavia una maggiore dose di MPA-C0 e C0-free caratterizza pazienti con livelli di C3 normali rispetto ai C3 ridotti (p=0,029).
Discussione. Il TDM è uno strumento utile nell'impostazione e monitoraggio della terapia con MMF in CTD e LES in quanto ne permette una migliore personalizzazione in base alle caratteristiche di ciascun paziente. Tale approccio può potenzialmente ridurre effetti collaterali e garantire un ottimale controllo di terapia, aumentando anche la retention rate del farmaco. Nel LES, inoltre, una migliore ottimizzazione dei valori di MPA in circolo potrebbe determinare anche un miglior controllo di attività sierologica di malattia.

EVALUATION OF CHANGES IN SLE PATIENTS' DISEASE ACTIVITY, DAMAGE AND THERAPY AT DIAGNOSIS AND DURING FOLLOW UP IN THE LAST FORTY YEARS: PRELIMINARY DATA OF A SINGLE CENTER EXPERIENCE

PO:16:288

Della Pina S.E.L. [1], Barison C. [1], Orlandi C. [1], Tedeschi M. [2], Mai C. [2], Nalli C. [3], Fredi M. [1], Franceschini F. [1]
[1]Spedali Civili di Brescia - Università degli Studi di Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia; [3]Spedali Civili di Brescia

Purpose. In Systemic Lupus Erythematosus (SLE) early diagnosis and therapeutic advances have led to improve outcomes, however increased morbidity and mortality remain. Persistent low disease activity and/or remission have been associated with reduced long-term organ damage. Glucocorticoids (GCs) as cause of damage have been established and treat-to-target recommendations advocate the use of the lowest GC dosage needed for the shortest duration and, if possible, its withdrawal. A GC-sparing effect has been demonstrated for several immunosuppressive agents. The aim of this study was to evaluate the changes in SLE patients' assessment and therapy at diagnosis and during the f-up.

Methods. Medical records of 125 patients diagnosed with SLE between 1970 to 2019 and followed up at our Lupus Clinic were reviewed. Patients were divided into 4 groups based on the year of diagnosis: 1970-'89, 1990-'99, 2000-'09, 2010-'19. Disease activity, cumulative organ damage and remission were recorded according to validated indices such as SLEDAI-2K, SLEDAS, SLICC, LLDAS and DORIS at the time of diagnosis (T0) and at 1 (T1), 5 (T2) and 10 (T3) years after the diagnosis. GCs (both in absolute terms and daily dosage), hydroxychloroquine (HCQ) and DMARDS use were also evaluated.
Categorical variables were reported as proportion and/or percentage and compared using Chi-Squared or Fisher's exact

	Diagnosis 1970-89 (n=16, 12,8%)	Diagnosis 1990-99 (n=19, 15,2%)	Diagnosis 2000-09 (n=32, 25,6%)	Diagnosis 2010-19 (n=58, 46,4%)	p value
Assessment at diagnosis (T0)					
SLEDAI	9,5 (±6,5)	7,7 (±3,9)	7,6 (±3,9)	9 (±5,3)	0,0877
SLEDAS	10 (±6,8)	8,6 (±7,8)	12,5 (±12)	11,4 (±8,7)	0,0036
SLICC	0 (±0)	0 (±0,2)	0 (±0,2)	0 (±0,2)	0,7575
GCs	12/16 (75%)	16/19 (84,21%)	28/32 (87,5%)	53/57 (92,98%)	0,2471
GCs mg/day	32 (±34,8)	40,5 (±35,8)	25,7 (±18,3)	45,9 (±141,9)	0,8460
HCQ n	5/16 (31,25%)	9/19 (47,37%)	22/32 (68,75%)	42/57 (73,68%)	**0,0060**
DMARDS	7/16 (43,75 %)	8/19 (42,11%)	13/32 (40,63%)	20/57 (35,09%)	0,8810
Assessment 1 year after diagnosis (T2)					
SLEDAI	4 (±2,8)	3 (±1,7)	3,7 (±2,8)	3,9 (±3)	0,8833
SLEDAS	8,9 (±6,3)	1,4 (±0,6)	2,7 (±3,2)	4,1 (±5,7)	0,0523
SLICC	0 (±0,4)	0 (±0,2)	0 (±0,3)	0,1 (±0,3)	0,9210
LLDAS	1/8 (12,5%)	5/12 (41,67%)	5/25 (20%)	14/48 (37,50%)	0,2342
DORIS	1/8 (12,5%)	4/12 (33,33%)	5/25 (20%)	15/48 (31,25%)	0,5300
GCs	12/15 (80%)	15/17 (88,24%)	27/29 (93,10%)	53/57 (92,98%)	0,4397
GCs mg/day	16,7 (±13,3)	13,3 (±7,6)	15,3 (±11,7)	15,7 (±10,7)	0,6361
HCQ n	5/15 (33,33%)	7/17 (41,18%)	21/29 (72,41%)	48/56 (85,71%)	**< 0.0001**
DMARDS	7/14 (50%)	7/17 (41,18%)	16/28 (57,14%)	34/58 (58,62%)	0,6195
Assessment 5 years after diagnosis (T2)					
SLEDAI	4,1 (±3,7)	2,5 (±1,3)	2,7 (±1,6)	3,1 (±2,1)	**0,0036**
SLEDAS	2,8 (±2,1)	2,9 (±3,5)	1,7 (±2,3)	2,9 (±6,1)	0,2324
SLICC	0 (±0,2)	0,2 (±0,3)	0 (±0,3)	0,3 (±0,5)	0,1950
LLDAS	1/11 (9,09%)	6/15 (40%)	16/25 (64%)	40/54 (90,74%)	**< 0.0001**
DORIS	1/11 (9,09%)	3/15 (20%)	14/25 (56%)	44/54 (81,48%)	**< 0.0001**
GCs	11/14 (78,57 %)	16/18 (88,89%)	26/30 (86,67%)	40/56 (71,43%)	0,2580
GCs mg/day	17,3 (±14,3)	9,3 (±6)	5,2 (±2,6)	4,9 (±6,2)	**< 0.0001**
HCQ n	4/14 (28,57%)	10/17 (58,82%)	22/30 (73,33%)	49/56 (87,5%)	**< 0.0001**
DMARDS	6/15 (40%)	8/17 (47,06%)	18/30 (60%)	39/56 (69,64%)	0,1185
Assessment 10 years after diagnosis (T3)					
SLEDAI	3,9 (±2,6)	3,2 (±2,8)	2,6 (±2,6)	2,3 (±2,8)	0,0782
SLEDAS	3,8 (±4,3)	1,6 (±1,213)	2,1 (±2,6)	2,3 (±3,9)	0,3322
SLICC	0,4 (±0,5)	0,4 (±0,8)	0,1 (±0,3)	0,4 (±0,5)	0,1553
LLDAS	9/13 (69,08%)	11/15 (73,33%)	23/30 (73,33%)	44/51 (78,19%)	**0,0455**
DORIS	1/13 (7,69%)	9/15 (60%)	21/30 (70%)	22/32 (70,97%)	**0,0005**
GCs	14/16 (87,5%)	13/18 (72,22%)	23/31 (74,19%)	17/32 (53,13%)	0,0780
GCs mg/day	10,1 (±6,7)	6,9 (±2,4)	6,5 (±8,4)	0,4 (±0,5)	**0,0092**
HCQ n	7/16 (43,75%)	10/19 (52,63%)	25/31 (80,65%)	28/32 (87,5%)	**0,0022**
DMARDS	9/16 (56,25%)	6/19 (31,58%)	18/31 (58,06%)	25/32 (78,13%)	**0,0127**

Quantitative variables were compared using the t-test or non-parametric Mann Whitney test. Categorical variables were compared using contingency tables and P value was calculated with Chi-Square or Fisher exact test, as appropriate. P values <0.05 were considered statistically significant.

Table 1: assessment and treatment of patients divided by the 4 diagnostic decades at T0,T1,T2,T3

test, continuous variables were expressed as mean (±standard deviation) values and compared with one-way Anova or Mann-Whitney test. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Disease assessment and treatment divided by decades of diagnosis and during f-up are described in Table 1. At the time of diagnosis, no changes were found in either indices of disease activity or damage, nor in the therapies except for the early use of HCQ: from less than 50% before 1999, to more than 70% of patients diagnosed in the following decades (p=0.0069). As for disease activity, a variation in the decades appears at T2, with a reduction in SLEDAI (p=0.0120) and a higher number of patients reaching LLDAS (p<0.0001) and DORIS (p<0.0001); similar results persisted at T3 for both LLDAS (p=0.0053) and DORIS (p=0.0005). As for the use of GCs, a reduction in GCs daily dose was observed at T2 and T3 (p<0.0001 and p<0.0092 respectively) but not in the absolute number of patients treated at all the time points. In patients with a more recent diagnosis, an increased use of HCQ was also observed during f-up (p<0.0001 for T2 and p=0.0022 for T3) and for DMARDS an increased use was observed from T3 (p=0.0127).

Conclusion. Our preliminary data reflect the therapeutic improvements of the past decades characterized by use of lower doses of GCs, increased use of HCQ and DMARDS and faster achievement of LLDAS and DORIS in patients with SLE.

PREDITTORI DI LLDAS E REMISSIONE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON NEFRO-LES: ANALISI RETROSPETTIVA

PO:16:289

Cirilli F., Garaffoni C., Galoppini G., Silvagni E., Govoni M., Bortoluzzi A.
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara

Scopo del Lavoro. La nefrite lupica rientra tra le manifestazioni d'organo più gravi in corso di lupus eritematoso sistemico (LES), con un tasso di progressione a malattia renale terminale tra il 4.3 e il 10.1%. L'obiettivo del presente studio consiste nella valutazione:

1) della percentuale di raggiungimento di lupus low disease activity state (LLDAS) e remissione (REM) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES con interessamento renale;
2) l'analisi dei predittori di LLDAS, REM e insufficienza renale di stadio ≥3.

Metodi. Studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, in cui sono stati arruolati i pazienti con diagnosi di LES dal 1977, con interessamento renale documentato tramite biopsia renale. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e laboratoristici dal momento del coinvolgimento renale di malattia fino all'ultima visita ambulatoriale disponibile. Lo stadio di malattia renale cronica (MRC) è definito come eGFR (formula CDK-EPI) ≤60 mL/min/m^2; le definizioni di LLDAS e REM fanno riferimento rispettivamente a Franklyn K. et al (Ann. Rheum. Dis., 2016) e van Vollenhoven RF (Lupus Sci.Med.,2021).

Risultati. Sono stati inclusi 87 pazienti, 42 con glomerulonefrite proliferativa e 20 membranosa (Tabella 1). Durante il follow up, la remissione clinica è stata raggiunta in 63/83 (75.9%) pazienti, mentre la LLDAS è stata ottenuta in 73/85 (85.9%) pazienti, con una latenza media tra la diagnosi bioptica e il raggiungimento dell'outcome di remissione o LLDAS di 8.46 (±8.67) e 8.33 (±8.96) mesi, rispettivamente. L'analisi univariata ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra maggiore SLEDAI-2K e mancato raggiungimento di LLDAS (OR 0.88, p 0.049), ma non di remissione (OR 0.90, p 0.065). Parallelamente, l'occorrenza di almeno un flare renale (proteinurico o nefritico) nel corso del follow up si è associata a minore probabilità di raggiungere la LLDAS (OR 0.17, p 0.01), ma non la remissione (OR 0.29, p 0.05). Predittori di MRC di stadio ≥3 sono risultati la latenza maggiore tra diagnosi di nefro-LES e il raggiungimento della LLDAS (OR 1.08, p 0.02) o REM (OR 1.09, p 0.01), nonché il valore di SDI (OR 1.82, p 0.02), mentre l'impiego di idrossiclorochina ha un effetto protettivo (OR 0.26, p 0.02). Stratificando gli stessi outcome per classe istologica, non emergono differenze significative tra forme proliferative e membranose.

Conclusioni. Nella nostra coorte più alti valori di SLEDAI-2K e l'occorrenza di flare renali si associano a una minore probabilità di risposta alla terapia. La correlazione significativa tra minore SLEDAI-2K/numero di flare renali ed LLDAS, non osservata invece per il raggiungimento della remissione, può essere parzialmente spiegata dai dati mancanti nella nostra coorte. Un maggiore SDI e una maggiore latenza nel raggiungimento dello stato di REM/LLDAS si identificano come possibili marcatori di deterioramento della funzione renale, mentre l'utilizzo di idrossiclorochina sembrerebbe prevenirne lo sviluppo.

Tabella 1

Caratteristiche alla diagnosi di nefro-LES	Totale n = 87	Proliferative n = 42	Membranose n = 20
Genere femminile , n (%)	82 (94)	38 (90)	20 (100)
Età, (media ± DS)	33 (13)	30 (11)	30 (11)
Durata di malattia (anni), (media ± DS)	4.6 (8.0)	3.6 (6.7)	3.1 (6.8)
Etnia, n (%)			
Caucasica, n (%)	82 (94)	38 (90)	19 (95)
Afroamericana, n (%)	3 (3.4)	2 (4.8)	1 (5)
Altre, n (%)	2 (2.3)	2 (4.8)	0
Peso (kg), (media ± DS)	67 (16)	70 (18)	67 (14)
Altezza (cm), (media ± DS)	164 (7)	164 (8)	164 (7)
Fumatore, n (%)	39 (46)	17 (41)	9 (45)
Creatinina, (media ± DS)	1.08 (1.07)	1.10 (1.09)	0.74 (0.19)
Proteinuria in range nefrosico, n (%)	10 (16)	6 (21)	1 (5)
Positività anti-dsDNA, n (%)	69 (80)	38 (90)	13 (65)
Score SLEDAI-2K, (media ± DS)	9 (4)	10 (5)	8 (2)
Score SLICC-SDI, (media ± DS)	1 (1)	0 (1)	0 (1)
Terapie alla diagnosi di nefro-LES			
Micofenolato Mofetile			
già in corso / iniziato, n (%)	5 (6) / 22 (27)	2 (5) / 18 (46)	0 / 3 (17)
Idrossiclorochina			
già in corso / iniziato, n (%)	38 (46) / 9 (11)	18 (46) / 3 (8)	8 (44) / 1 (6)
Azatioprina			
già in corso / iniziato, n (%)	7 (8) / 9 (10)	3 (8) / 1 (2)	3 (16) / 3(16)
Ciclofosfamide			
già in corso / iniziato, n (%)	3 (3) / 26 (30)	2 (5) / 16 (39)	2 (10) / 4 (20)
Corticosteroidi (compresi boli)			
già in corso / iniziato, n (%)	52 (61) / 25 (29)	26 (63) / 16 (38)	11 (58) / 8 (42)
Rituximab			
già in corso / iniziato, n (%)	0 / 1 (3)	0 / 1 (3)	0
ACE inibitore			
già in corso / iniziato, n (%)	15 (18) / 9 (11)	7 (17) / 4 (10)	4 (22) / 1 (6)
Statine			
già in corso / iniziato, n (%)	4 (5) / 0	1(3) / 0	1 (6) / 0

RELATIONSHIP BETWEEN COMPLEMENT LEVELS, SEROLOGICAL PROFILES AND PROTEINURIA IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

PO:16:290

Borrelli R., Rashidy N., Vitali I., Quinternetto A., Mazzola M., Badiu I., Corradi F., Nicola S., Brussino L.
S.C.D.U. Immunologia e Allergologia, Mauriziano Hospital, Turin

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder characterized by a variety of both signs and symptoms; it mainly affects women of childbearing age, with an estimated prevalence of 24/100,000 people in Europe and North America. Proteinuria is a frequent symptom of SLE which can vary from 22% to 67% among the patients.
Systemic Lupus Erythematosus is often described as an antibodies-driven disease as its clinical manifestations are usually associated with the presence of specific antibodies; however, reduced levels of complement have also been associated with an increased level of disease thus improving the risk of renal involvement
Methods. In this retrospective study, 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus were used to classify patients with SLE.
Serological profiles, namely Antinuclear antibodies - ANA, anti dsDNA, anti-Ro/SS-A, anti La/SS-B, and anti-Sm were collected along with medical records of clinical manifestations; in addition, correlations with complement levels were investigated as to determine possible relationships.
Patients were considered to have incident proteinuria if two or more measurements of elevated urine protein (protein to creatinine ratio >0.5 or 24-hour urine collection >500 mg) were detected at least 30 days apart and within 180 days.
To establish associations between autoantibodies and proteinuria, χ^2 or Fisher's exact tests were utilised. The odds ratio (OR) and its 95% confidence intervals (CI) were calculated and a only a p -value less or equal to 0.01 was considered significant as no correction for multiple testing was performed.
Results. Ne-hundred and twenty-seven patients (n=127, mean age 53.43±14.02) were enrolled in this study. Among their serological and clinical profiles, anti dsDNA antibodies were found to be statistically significant for proteinuria (OR 3.13, CI 95% 1.24; 7.92, p=0.008).
A strong association was also discovered between anti-Ro antibodies and proteinuria, but only in the cohort of patients who also tested positive for anti dsDNA; in fact, this association appeared to be related with a sevenfold increased risk for patients in case of double positivity (OR 7.13, CI 95% 1.39; 36.66, p=0.010).
Low complement levels were noticed to be statistically significant for the development of proteinuria as well (OR 3.40, CI 95% 1.39; 8.31, p=0.007).
However, no correlation was found between anti-Ro/SSB, anti-Sm antibodies or peculiar patterns of ANA and the presence of proteinuria.
Conclusions. In our study, proteinuria was found to be associated with the presence of low levels of complement and with the presence of anti dsDNA antibodies; the latter showed to be strongly associated with proteinuria with a risk that became even more relevant if associated with anti-Ro/SSA. However. In our cohort, none of the other antibodies proved to be associated with its development. Further studies might be required to properly assess such correlations.

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON MICOFENOLATO MOFETILE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:16:291

Milone A. [1], Parlati C. [1], Patrone M. [1], Riccio F. [1], Annunziata M. [1], Brancaccio M. [1], Marchesano M.L. [1], Fasano S. [2], Mauro D. [1], Ciccia F. [1], Cuomo G. [1]
[1]*U.O. Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;*
[2]*U.O. Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli*

Scopo del lavoro. Valutare la presenza di fattori predittivi di risposta al trattamento con con Micofenolato Mofetile in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, attraverso un'analisi retrospettiva dei dati di una coorte monocentrica.
Materiali e metodi. Sono stati valutati i dati clinici-epidemiologici di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico in trattamento con Micofenolato Mofetile. L'efficacia del trattamento a 3 e 6 mesi dall'inizio ella terapia è stata valutata utilizzando come parametro lo SLEDAI-2K. Sono stati analizzati età, sesso, BMI, durata di malattia, valore di VES e positività degli anti-ds DNA prima di iniziare il trattamento, in relazione allo SLEDAI-2k a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia con Micofenolato Mofetile. Tale analisi ha permesso di valutare l'eventuale presenza di fattori predittivi di risposta nei primi mesi di terapia, attraverso l'utilizzo delll'indice di correlazione R per ranghi di Spearman.
Risultati. Abbiamo analizzato i dati di 74 pazienti in trattamento con Micofenolato Mofetile nella nostra coorte, composta da: 67 femmine (90.54 %), 7 maschi (9.45 %); età media 43 anni (± 9.7), mediana 43.5 (21-69). Le manifestazioni cliniche per le quali hanno iniziato il trattamento sono state: manifestazioni renali, mucocutanee, ematologiche, neuropsichiatriche, articolari, sierositiche *e sintomi sistemici*. La durata media di malattia è 16.4 anni (±10), mediana 14 (1-40). Il valore dello SLEDAI-2K a T0 era 10.5 (±4.2), mediana 10.5 (2-24); a T3 6.9 (±3.1), mediana 7.5 (0-16); a T6 4.3 (±3), mediana 4 (0-16). L'analisi retrospettiva dei dati ha dimostrato una maggior risposta al trattamento nei pazienti che presentavano all'inizio della terapia un BMI minore, tale dato risulta essere statisticamente significativo a 3 mesi di trattamento e tende alla significatività a 6 mesi.
Una maggiore durata di malattia è associata ad una risposta al trattamento che è direttamente proporzionale ad essa; tale dato si conferma statisticamente significativo sia a 3 che a 6 mesi dall'inizio del trattamento. Inoltre, maggiori livelli di VES e positività degli anti-ds DNA alla diagnosi sono associati ad una maggiore riduzione dello SLEDAI-2K a tre mesi dall'inizio del trattamento, effetto non confermato a 6 mesi. La riduzione dello SLEDAI-2K non correla con l'età e con il sesso dei pazienti Tabella 1.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da LES, minore valore del BMI, maggiori valori di VES e positività degli anti-ds DNA all'inizio del trattamento, durata di malattia, sono associati ad una maggior riduzione dello SLEDAI-2K a tre mesi dall'inizio della terapia con Micofenolato Mofetile. Tali fattori predittivi di risposta dimostrano una veloce efficacia del trattamento nei mesi di terapia nei pazienti con tali caratteristiche. Conoscere le caratteristiche cliniche e/o i biomarcatori ci permette di predire l'outcome dei pazienti.

Correlazione tra i parametri considerati all'inizio del trattamento e lo SLEDAI-2K A 3 mesi dall'inizio del trattamento.

(Indice di correlazione R per ranghi di Spearman)

Parametri	Coefficiente di correlazione	95% CI	P value
BMI	-0.22	-0.45 to 0.03	0.05
Durata di malattia	0.22	-0.02 to 0.4	0.06
VES	0.38	0.14 to 0.58	0.018
Anti-ds DNA	0.24	-0.009 to 0.46	0.0056

Tab 1.

COINVOLGIMENTO NEUROPSICHIATRICO IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UN CASO DI ENCEFALITE LIMBICA

PO:16:292

Mastropaolo F., Bixio R., Rotta D., Orsolini G., Viapiana O., Rossini M.
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso clinico di una paziente affetta da lupus eritematoso sistemico (LES), con interessamento neuropsichiatrico (NPSLE), manifestazione potenzialmente misconosciuta e con ampie diagnosi differenziali.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti e analizzati documenti clinici e indagini strumentali della paziente.
Risultati. Si presenta il caso di una ragazza di 18 anni con LES insorto nei primi mesi del 2020 con febbre serotina e astenia. In anamnesi patologica remota la paziente presentava un precedente episodio di lipotimia dopo esposizione al sole, con riscontro di linfopenia occasionale. All'esordio della sintomatologia la paziente veniva valutata dai Colleghi Ematologi e Infettivologi con esclusione di patologia di pertinenza tramite indagini laboratoristiche e strumentali. Veniva pertanto inviata a valutazione reumatologica e in tale occasione si riscontrava positività ANA 1:1280 pattern omogeneo, anti-SSA Ro50 e Ro62 e anti-dsDNA ad alto titolo (665 CU), complemento consumato e citopenia trilineare. Posta diagnosi di lupus eritematoso sistemico, la paziente intraprendeva terapia con steroide e idrossiclorochina. Alcune settimane dopo, per persistenza di febbre e astenia marcata, la paziente si recava in Pronto Soccorso per timore di aver contratto infezione da covid-19. In tale occasione si presentava fortemente ansiosa e verbalizzava ideazioni autolesive, si decideva pertanto il ricovero nel reparto di Psichiatria nel sospetto di NPSLE. Durante la degenza eseguiva nuovamente approfondimenti volti ad escludere un'eziologia infettiva con contestuale riscontro di aumento dei trigliceridi e ferritina; nel sospetto di una sindrome da attivazione macrofagica veniva avviata terapia con metilprednisolone ev ed eseguita BOM, risultata poi negativa. Per persistenza del quadro di agitazione veniva impostata terapia sedativa a dosaggio crescente. La paziente eseguiva infine una RMN encefalo con mdc che evidenziava un quadro compatibile con encefalite limbica in fase subacuta-cronica. Esclusa una possibile genesi neoplastica ed eseguita la ricerca per anticorpi anti-antigeni neuronali con esito negativo, si impostava terapia immunosoppressiva con Rituximab (375 mg/m^2 x 4 infusioni) e a seguire Ciclofosfamide (protocollo Euro-Lupus) per mancata risposta clinica, con azatioprina come mantenimento associata a steroide. Dall' induzione all'ultimo follow-up (30 mesi) la paziente ha mostrato progressivo miglioramento clinico, laboratoristico e strumentale fino alla remissione e alla sospensione dello steroide.
Conclusioni. Il caso presentato è esemplificativo delle difficoltà del percorso diagnostico di NPSLE. L'encefalite limbica associata a LES è un'entità rara che deve essere considerata in caso di alterazioni comportamentali in pazienti con diagnosi recente e nessuna storia di patologia neuropsichiatrica o altri fattori di rischio.

ANIFROLUMAB NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO REFRATTARIO: REPORT DI DUE CASI CLINICI

PO:16:293

Fasano S. [1], Riccio F. [2], Patrone M. [2], Mauro D. [2], Tirri R. [2], Cuomo G. [2], Tirri E. [1], Ciccia F. [2]
[1]U.O. Reumatologia, Ospedale S. Giovanni Bosco - Ospedale del Mare, Napoli;
[2]U.O. Reumatologia, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Anifrolumab è un anticorpo monoclonale contro il recettore dell'interferone di tipo I recentemente approvato dall'EMA come terapia aggiuntiva per il trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Presentiamo due casi clinici di pazienti con LES refrattario significativamente migliorato con anifrolumab.

Risultati.

Caso 1. La paziente 1 (Figura 1) è una donna di 43 anni con storia di lunga data di lupus discoide e alopecia cicatriziale cronica. Tale manifestazione cutanea era risultata refrattaria negli anni a vari trattamenti (glucocorticoidi topici ed orali, Ciclosporina, Metotressato, Azatioprina, Belimumab e Idrossiclorochina).

Anifrolumab è stato avviato ad ottobre 2022 e ha dato risultati rapidi con miglioramento delle lesioni cutanee e dell'alopecia. Infatti, il suo CLASI-A è diminuito da 14 a 5 dopo la prima infusione e l'effetto è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento (T0=14, T4=5, T8=0). Il suo punteggio SLEDAI-2K è diminuito da 6 a 2 in 4 settimane.

Caso 2. La paziente 2 è una donna di 41 anni con storia di artrite cronicamente attiva, nonostante l'uso di glucocorticoidi ad alte dosi, antimalarici, immunosoppressori (Metotrexato) e biologici (belimumab). L'esordio della patologia risale al 2016 quando si manifestavano artrite, acrocianosi, sierosite (pericardite) ed impegno ematologico (piastrinopenia) associati a positività di anticorpi anti-SS-A e antifosfolipidi. Nell'agosto 2022 la paziente presentava poliartrite di mani e polsi per cui è stato avviato il trattamento con anifrolumab in combinazione con metotrexato 15 mg/settimana e prednisone 10 mg/die. Durante il follow-up, è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo dell'artrite (con assenza di articolazioni dolenti e tumefatte in 12 settimane), dell'attività di malattia globale (SLEDAI-2K da 7 a 2 in 12 settimane), e della qualità della vita (punteggio Lupus Impact Tracker da 65 a 25 in 36 settimane) per cui la paziente ha ridotto e poi sospeso lo steroide.

Conclusioni. In un contesto di real-life, il trattamento con anifrolumab è stato ben tollerato e ha dimostrato un rapido miglioramento delle manifestazioni articolari e cutanee risultate refrattarie ad altri immunosoppressori. In particolare, l'alopecia che si verifica nel contesto del LES può essere difficile da trattare, specialmente nei casi che sono progrediti fino alla cicatrizzazione. Sorprendentemente, l'effetto di anifrolumab è stato rapido e si è mantenuto nel tempo e le pazienti non hanno manifestato alcuna riacutizzazione della malattia.



Figura 1 - Cuoio capelluto della paziente 1 al basale e dopo 12 settimane.

BIBLIOGRAFIA

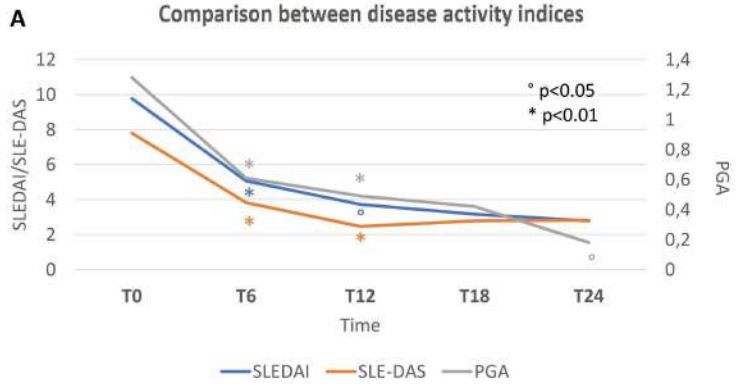
1. Morand E, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 211-21
2. Merrill JT, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 75-6.

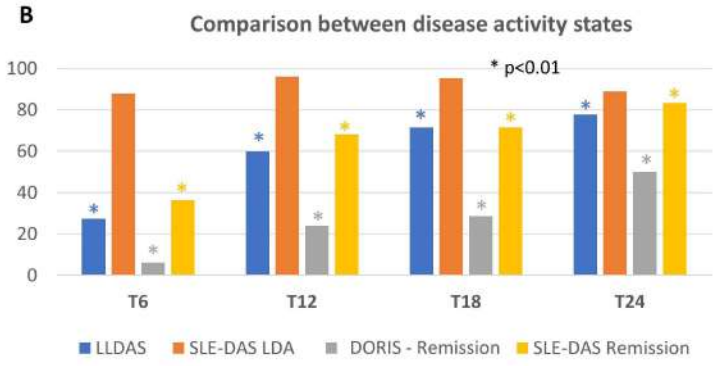
COMPARISON OF DIFFERENT INDICES OF DISEASE ACTIVITY IN THE DEFINITION OF LOW DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL REMISSION IN A MONOCENTRIC COHORT OF SLE PATIENTS RECEIVING BELIMUMAB

PO:16:294

Congiu F., Rizzo G., Pireddu M.P., Chessa E., Congia M., Angioni M.M., Naitza M., Floris A., Piga M., Cauli A.
Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Aim of the study. There is no agreement on which is the most accurate index in assessing disease activity in SLE patients. Recently, a new tool called SLE-DAS has been validated for the assessment of disease activity and for the definition of low disease activity and clinical remission. The aim of the study is to compare SLE-DAS with SLEDAI and PGA in a cohort of patients treated with belimumab.
Methods. We conducted a retrospective observational study on a monocentric cohort of SLE patients classified according to ACR/EULAR 2019 and/or SLICC 2012 and/or ACR 1997 criteria. Disease activity was assessed every 6 months for a 24-month observation period with PGA, SLEDAI-2K and SLE-DAS. Disease activity status was assessed with LLDAS, SLE-DAS LDA, Doris Clinical Remission, and SLE-DAS CR.
Results. A total of 35 patients were included in the study: 32 (91.4%) of patients were female and the mean age of the cohort was 41.4 (12.6) years. The mean SLE-DAS, SLEDAI and PGA at baseline were 7.8 (4.1), 9.8 (4.1) and 1.3 (0.5) respectively. The comparison between SLE-DAS and SLEDAI in correlation with PGA, considered as a gold standard measure, showed a sufficient correlation (r=0.54; CI 95% 0.40 to 0.65; p<0.001) for SLE-DAS and a good correlation (r=0.62; CI 95% 0.50 to 0.71; p<0.001) for SLEDAI. During the follow-up, the trend of disease activity, calculated with the 3 indices, showed a comparable trend over time. In particular, the reduction in disease activity was statistically significant between T0 and T6 and between T6 and T12, with the only exception for PGA which showed a further statistically significant reduction between T12 and T18, although not from a clinical point of view, as the differences were within the clinical remission interval (<0.5) (see figure A). Comparing the definitions of LLDAS with SLE-DAS-LDA and those of CR with SLE-DAS-CR, it resulted that the trend of achieving SLE-DAS-LDA did not show significant differences as more than 90% of patients reached this target already from T6 (see figure B).
Conclusions. In this monocentric cohort, the 3 different indices of disease activity were comparable in assessing response to belimumab treatment, as there was no statistically significant difference in their use.
However, in the definition of low disease activity, SLE-DAS, compared with the other validated definitions, was not as useful, since the proportion of patients in SLE-DAS-LDA showed no significant change during follow-up. A better understanding of the efficacy of the different indices in describing the disease activity status could direct the clinician towards a more appropriate choice.





MANIFESTAZIONI INUSUALI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

PO:16:295

Gentile M., Patti G.D., Pavlych V., Cipriani P., Ruscitti P.
Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, L'Aquila

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune eterogenea nella sua espressione clinica. Questo studio è stato realizzato per descrivere e caratterizzare le manifestazioni inusuali nella coorte di pazienti affetti da LES afferenti alla nostra Clinica Reumatologica. Inoltre, sono stati ricercati possibili fattori predittivi della presenza di tali manifestazioni.
Materiali e metodi. Sono state valutate retrospettivamente le caratteristiche cliniche di pazienti con LES afferenti nel nostro centro negli ultimi dieci anni. La patologia è stata codificata secondo i criteri ACR 1997, SLICC-12 o EULAR/ACR 2019. È stata effettuata la valutazione della presenza di manifestazioni inusuali, intese come una sintomatologia rara e/o peculiare, per la quale non si riconosceva altra causa se non la patologia di base. È stata effettuata una comparazione tra pazienti con e senza tali manifestazioni e, attraverso un'analisi di regressione logistica, sono stati derivati possibili fattori clinici predittivi della presenza di manifestazioni inusuali.
Risultati. Il nostro campione di 55 pazienti con LES si componeva di 44 femmine (80%) e 11 maschi (20%). L'età media al momento della diagnosi era di 40.2 anni. La durata della malattia è 15.9 anni (1-44), calcolata dal primo sintomo della patologia fino al momento della valutazione. Tutti questi pazienti presentavano positività per ANA, 15 (28.8%) positività per anti-dsDNA e 17 (41.5%) ipocomplementemia. Di questi pazienti, 23 (41,8%) presentavano almeno una manifestazione inusuale: 8 pazienti hanno manifestato coinvolgimento inusuale del sistema nervoso (malattia di Devic, neurite ottica retrobulbare, psicosi), 7 dell'apparato respiratorio (polmonite linfocitaria, interstiziopatia polmonare) 4 cardiovascolare (arresto cardiaco all'esordio, trombosi intracardiaca, pancardite), 2 osteoarticolare (artropatia di Jaccoud, infarti ossei), 1 gastrointestinale (colecistite alitiasica), 1 mucocutaneo (ulcere) e 1 ematologico (MAS). Tutti i pazienti con manifestazioni peculiari sono stati trattati con terapia corticosteroidea ad alti dosaggi in associazione a micofenolato mofetile, belimumab, oppure rituximab. Tra essi, una percentuale significativamente maggiore rispetto agli altri presentava disordini neurologici (16 pazienti, 30.2%, p=0.027), anemia (9 pazienti, 17.7%, p=0.018) ed ipocomplementemia (12 pazienti, 29.3%, p=0.03). L'analisi di regressione multivariata ha mostrato che le manifestazioni neurologiche (OR: 5.35, IC95%: 1.06-27.04, p=0.042) e l'ipocomplementemia (OR:7.56, IC95%: 1.44-39.72, p=0.017) risultavano essere fattori predittivi della presenza di manifestazioni inusuali.
Conclusioni. In questo studio retrospettivo sono state descritte le manifestazioni cliniche inusuali dei pazienti con LES afferenti al nostro centro. Di essi sono state valutate le caratteristiche cliniche e il possibile valore predittivo di queste ultime per la presenza manifestazioni peculiari. Le manifestazioni neurologiche e l'ipocomplementemia risultavano essere fattori predittivi della presenza di manifestazioni inusuali.

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI INSORTA IN CORSO DI TERAPIA CON TOCILIZUMAB IN UN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE. PROFILO DI SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'ASSOCIAZIONE DI BARICITINIB CON WARFARIN NELLA SINDROME DA OVERLAP ARTRITE REUMATOIDE E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

PO:16:296

Coviello F.E., Rotondo C., D'Onofrio F., Sciacca S., Capuano B., Nardella L., Casciaro J., Firenze I., Corrado A., Cantatore F.P.
Policlinico Riuniti Foggia

Scopo del lavoro. Il rischio trombo-embolico (TE) è stato evidenziato nella terapia con anti TNF-alfa e più recentemente nella terapia con Jak-inibitori, non è invece mai descritto nella terapia con anti-citochinici nei pazienti con artrite reumatoide (AR). Casi di comparsa di sindrome da anticorpi-antifosfolipidi (APS) sono stati evidenziati sporadicamente in corso di trattamento con Infliximab, Adalimumab, Etanercept e Certolizumab in pazienti con AR, verosimilmente legati all'effetto protrombotico degli antiTNF-alfa in pazienti predisposti (1, 2, 3). La stessa frequenza non è documentata in relazione all'utilizzo di farmaci contro altre citochine proinfiammatorie, quali l'IL-6.
Metodi. Si presenta il caso di un paziente affetto da Artrite reumatoide che ha sviluppato sindrome da APS esordita con infarto splenico in corso di terapia con Tocilizumab e che successivamente, trattato con Baricitinib in associazione a terapia con Warfarin, non ha presentato ulteriori eventi trombo-embolici.
Risultati. Paziente affetto da AR, seguito presso il nostro centro dal 2003, inizialmente trattato con Methotrexate (dosaggio variabile tra 5 mg e 15 mg/sett), sospeso dopo circa 3 anni per perdita di efficacia. Dal 2006 al 2013 ha effettuato terapia con Infliximab e successivamente con Rituximab, entrambi sospesi per perdita di efficacia. Dal 2013 iniziava terapia con Tocilizumab 8 mg/kg al mese. Ad agosto 2018 si verificava infarto splenico con riscontro di tripla positività di studio LAC, ACL, antiB2GPI. Veniva fatta diagnosi di APS e si impostava terapia con Methotrexate 15mg/sett e Baricitinib 4 mg/die in associazione a Warfarin secondo INR (target 2.5-3.5); in associazione a cortisonico, con progressivo tapering e successiva sospensione nel 2020 per beneficio clinico. Il paziente nel follow-up di 3 anni non ha manifestato altri segni o sintomi associati a APS.
Conclusioni. Il caso clinico in studio dimostrerebbe la possibile insorgenza di APS anche in corso di terapia con molecole diverse dagli anti TNF-alfa. Inoltre la terapia con Baricinib associato ad anticoagulante orale potrebbe suggerire l'ipotesi di relativa sicurezza, in relazione a condizioni protrombotiche, del JAK inhibitor se associato ad adeguata terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFIA

1. Hemmati I et al. Adalimumab-associated antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol. 2013 Jul; 32 (7): 1095-8.
2. Nosbaum A, et al Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. Eur J Dermatol 2007: 17 (6): 546-7.
3. Venerito V et al. Splenic Infarction as Only Manifestation of Antiphospholipid Syndrome in a Patient With Rheumatoid Arthritis. J Clin Rheumatol. 2020 Aug; 26 (5): e102.

OSTEOPOROSI IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO PO:16:298

Marchesano M.L., Milone A., Parlati C., Patrone M., Riccio F., Annunziata M., Brancaccio M., Citarella A., Ciccia F., Cuomo G.
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Introduzione. I pazienti con lupus eritematoso sistemico hanno un incrementato rischio di sviluppare osteoporosi. Diversi fattori come l'infiammazione cronica, il trattamento con glucocorticoidi, il deficit di vitamina D, possono incidere sul rischio di sviluppare l'osteoporosi.
Obiettivo. Valutare la prevalenza dell'osteoporosi in pazienti di lupus eritematoso sistemico affidandoci alla raccolta dati di una inception cohort di un ambulatorio specialistico di lupus clinic.
Risultati. Abbiamo considerato gli ultimi 100 pazienti della nostra casistica. Dei 100 pazienti 30 avevano una osteoporosi conclamata, 12 dei quali avevano nella storia clinica una o più fratture vertebrali. Le caratteristiche dei 30 pazienti sono riportate di seguito: 29 Femmine, con una età media 62,8±9.4 e una mediana 62.5 (36-80). 15 avevano come comorbidità una dislipidemia, 9 avevano un interessamento renale, in 22 pazienti era stata registrata una VES media 23.3± 22 con una mediana 15 (2-81); infine lo SLEDAI-2K era di 1,4±1.8; mediana 0 (0-6).
Conclusioni. L'osteoporosi è presente nel 30% dei 100 pazienti campione della nostra casistica, tale percentuale si accorda con altre casistiche pubblicate. Il limite del nostro studio è l'età avanzata dei pazienti campione della valutazione. L'obiettivo futuro è valutare i fattori prognostici di rischio nello sviluppo dell'osteoporosi.

A THERAPEUTIC CHALLENGE OF A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME

PO:16:299

Montozzi G. [1], Santangeli R. [1], Gamba L. [1], Cocco C. [1], Fioretti P. [1], Manfredi L. [2], Moroncini G. [1,2]
[1]Internal Medicine Residency Program, Università Politecnica delle Marche, Ancona;
[2]Clinica Medica, Internal Medicine Department, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona

Purpose. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex disease, often associated to other auto - immune disorders.
We describe the management of a renal flare in a patient with SLE and antiphospholipid syndrome.
Methods. A 54-years-old man was referred to our department after years without any follow-up. SLE was diagnosed thirty years ago with renal (no data available about kidney biopsy) and articular involvement, treated with steroid. In his past medical history: atrial fibrillation, aortic valvular replacement with biological valve, mitral plastic, kidney chronic failure, epilepsy. He is regularly treated with oral anticoagulant (apixaban), beta-blockers, prednisone, hydroxychloroquine and antiepileptic. We perfomed a laboratoristic evaluation with evidence of ANA, anti-dsDNA, LAC, cardiolipin and beta2-glycoprotein antibodies positivity, low count of platelet and a proteinuria of 4.6 g/24 hours. A brain magnetic resonance showed vascular leukoencephalopathy.
Results. After a multidisciplinary reunion, we decided that a renal biopsy was not sure due to anticoagulation therapy and to low count of platelet.
We immediately started a pharmacological treatment with high dose of steroids (methylprednisolone 500 mg for three days, and then 0.5 mg/kg/day with a gradual tapering) associated to mycophenolate mofetile (2 gr/day) and belimumab (200 mg/week).
After some days, patient presented hemoptysis. Anticoagulant treatment was interrupted and a chest CT-scan revealed pulmonary thickening secondary to bleeding. Negative a broncoscopy and an otorhinolaryngological evaluation.
Hemoptysis resolved spontaneously and after one week, we decided to reintroduce anticoagulant therapy with warfarin, with discontinuation of apixaban, for treatment of antiphosfolipid syndrome other than anamnestic atrial fibrillation.
Renal flare was responsive to the pharmacological treatment and after one month, proteinuria was 0.5 g/24 hours, but a close follow-up was performed in order to control disease activity.
Conclusion. We have described a challenging case of a renal flare in SLE, where comorbidities made the choice of any treatment very difficult.

PO:17:300 - PO:17:312 SESSIONI POSTER

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO, MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

NUOVA MUTAZIONE DEL GENE TNFRSF1A ASSOCIATA A SINDROME TRAPS: DESCRIZIONE DEI PRIMI DUE CASI

PO:17:301

Castagnaviz E., Fazzi B., De Marchi G., Zabotti A., Sacco S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia Udine

Scopo del lavoro. La sindrome TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) è una malattia autosomica dominante caratterizzata da esordio usualmente infantile e attacchi di febbre elevata, dolore addominale diffuso con nausea e vomito, ostruzione intestinale, pseudocellulite e mialgia localizzata. È stato dimostrato che il gene TNFRSF1A, che codifica per il recettore tipo 1 del fattore di necrosi tumorale (TNFR1) e si ritiene coinvolto nella risposta infiammatoria attraverso l'attivazione del fattore nucleare KB, è responsabile della febbre ricorrente autosomica dominante designata con l'acronimo TRAPS.
Lo scopo del lavoro è presentare due casi clinici di sindrome TRAPS associati a una mutazione del gene TNFRS1A ancora non identificata come correlata alla malattia autoinfiammatoria.
Materiali e metodi. Descrizione di due casi clinici di malattia autoinfiammatoria con mutazione TNFRSF1A c625+10A>G trattati con Anakinra.
Caso 1. Donna di 50 anni, affetta da glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I (esordio nel 1992) in lista trapianto, epilessia mioclonica, che dal 2012 ha manifestato episodi febbrili di circa 7 giorni a cadenza mensile, con puntate fino a 40°C associate ad algie dorsali e mialgie. Inoltre erano presenti anche manifestazioni simil-petecchiali alle guance, avambracci e in sede perimalleolare. La paziente manteneva livelli di PCR elevati (14 mg/L) anche in assenza di febbre e livelli incrementati di SAA. Non aveva tratto beneficio clinico dalla colchicina ex adiuvantibus. È stata studiata per il profilo genetico con riscontro della mutazione TNFRSF1A c625+10A>G in omozigosi. Si poneva quindi diagnosi di malattia autoinfiammatoria e veniva avviata terapia con Anakinra 100 mg/die. Si assisteva a una rapida risoluzione del quadro febbrile e articolare.
Caso 2. Un uomo di 29 anni che giungeva in visita per episodi febbrili ricorrenti con brivido scuotente associati ad artrite periferica. Agli esami ematici si evidenziava un rialzo degli indici di flogosi con normocomplementemia e assenza di autoanticorpi. La ricerca inoltre per sieroamiloide risultava negativa. Si avviava terapia con colchicina con persistenza dei sintomi. Nel sospetto di malattia autoinfiammatoria si eseguivano quindi i test genetici con riscontro di mutazione di TNFSFR1A c.625 10 A>G in eterozigosi. Si avviava quindi anakinra 100 mg/die con progressiva risoluzione dei sintomi e normalizzazione degli indici flogistici.
Conclusioni. Ad oggi la diagnosi di malattia autoinfiammatoria risulta ancora complessa e si avvale di indagini genetiche in costante studio e aggiornamento. Il ruolo della mutazione c625+10A>G di TNFSFR1A in questo setting non è ancora noto. È stata invece documentata l'associazione di tale mutazione con la sclerosi multipla e con una maggiore reattività dei monociti a produrre TNFalfa (1, 2). Alla luce dei due casi presentati è possibile ipotizzarne anche un ruolo nella sindrome TRAPS.

BIBLIOGRAFIA

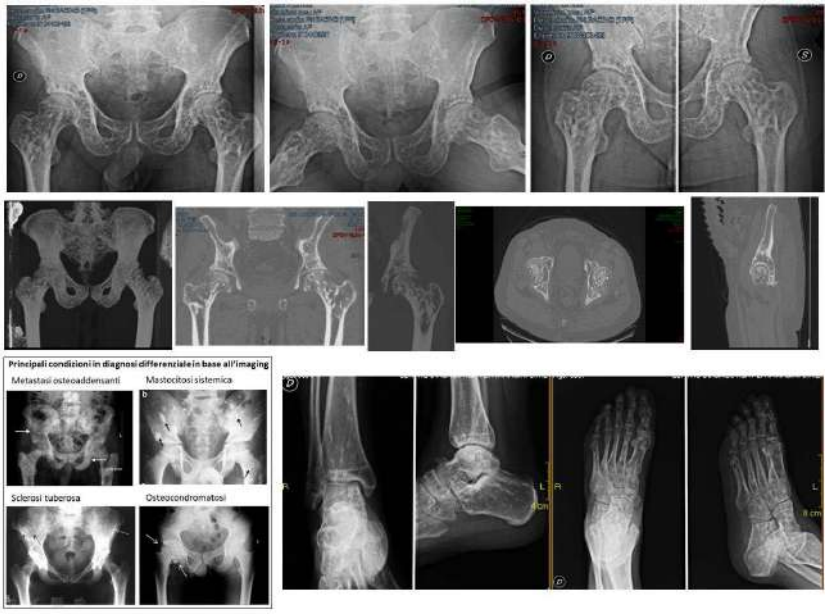
1. Ottoboni L, et al. Neurology. 2013; 26; 81 (22): 1891-9.
2. Gregory AP, et al. Nature. 2012; 488 (7412): 508-511.

RUOLO DELL'IMAGING NELLA DEFINIZIONE DI UNA COXOPATIA: UN CASO CLINICO DI OSTEOPOICHILOSI

PO:17:302

Grimaldi A., Muratore M., Costanza D., Quarta L., Ricciardi M.R., Quarta E.
U.O. Reumatologia Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di osteopoichilosi (OPK), attraverso documentazione di imaging e revisione della letteratura.
Background. L'OPK è una rara displasia ossea ereditaria, dovuta ad una mutazione del gene LEMD3, caratterizzata da anormalità nel processo di maturazione dell'osso endocondrale che porta alla formazione delle trabecole lungo le linee di stress ed espressa da multiple aree iperostosiche preferenzialmente localizzate nelle sedi ossee periarticolari; generalmente è asintomatica.
Caso clinico. Paziente di anni 75, giunto per graduale insorgenza,6 mesi prima, di algie di tipo infiammatorio e tumefazione polso e gomito dx, persistenti, con rigidità mattutina protratta a livello delle mani; riferiva anche, da circa 3 anni, moderata sintomatologia dolorosa arti inferiori, di tipo meccanico, non ben definita topograficamente, prevalente a livello coxofemorale.
Recava Rx/TC bacino, in cui erano evidenti multiple lesioni ossee sclerotiche, rotondeggianti/ovalari, di alcuni mm 1 cm, in sede coxofemorale (con estensione a collo femorale e trocanteri), a livello sinfisi pubica, branche ischiopubiche, articolazioni sacroiliache. Lesioni simili erano evidenti in più sedi anche in Rx piede e caviglia dx.Vi era inoltre documentazione di ulteriori indagini, quali dosaggio markers neoplastici e fosfatasi alcalina(normali), 99mTc-Scintigrafia ossea t.b. e FDG-PET/CT (non aumentato uptake).
Sulla scorta della letteratura, è stato dato rilievo, ai fini diagnostici, a determinati aspetti dell'imaging che hanno consentito la caratterizzazione tra alcune condizioni accomunate dalla presenza di lesioni ossee sclerotiche, quali metastasi osteoaddensanti, OPK, mastocitosi sistemica, sclerosi tuberosa, osteocondromatosi; in particolare, la distribuzione simmetrica periarticolare, l'omogeneità dimensionale ed i margini ben definiti delle lesioni, senza rilievo di zona transizionale, di erosioni/ispessimento corticali o reazioni periostali e di uptake nella scintigrafia hanno portato alla diagnosi di OPK. Caratteristiche anche la predominante localizzazione meta-epifisaria nello scheletro appendicolare e la disposizione delle lesioni parallelamente al disegno trabecolare, apprezzabile in alcune sedi nei radiogrammi recati.
Il quadro clinico, corredato dei dati di aumento indici di flogosi e dei reperti nell'ecografia di mani/polsi e gomito dx di sinovite essudativa, ha orientato per la diagnosi di poliartrite cronica ad esordio senile in paziente con OPK; il dolore coxofemorale ed agli arti inferiori è stato ritenuto multifattoriale (impingment femoroacetabolare, radicolopatia cronica L5), non potendosi escludere che anche la displasia ossea abbia potuto concorrervi.
Conclusioni. Tra le cause di lesioni ossee sclerotiche è da considerare l'OPK, sebbene di raro riscontro;la diagnosi è agevolata quando i caratteristici reperti di imaging siano riscontrati occasionalmente in soggetti altrimenti sani, mentre in presenza di dolore, come nel nostro paziente o di sintomi di malattia sistemica si rendono spesso necessarie indagini di II livello, tra cui, in particolare, la scintigrafia ossea. La principale condizione da considerare nella diagnosi differenziale è rappresentata dalle metastasi osteoaddensanti.



LEVATA DENSITÀ MINERALE OSSEA SISTEMICA IN PAZIENTE CON OSTEOPATIA STRIATA CON SCLEROSI CRANICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:17:304

Mauric E. [1,2], Dichiara J. [1,2], Bottazzi F. [1,2], De Amici M. [3], Cavagna L. [1,2], Montecucco C. [1,2], Bogliolo L. [1]
[1]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; [2]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [3]Laboratory Immuno-Allergology of Clinical Chemistry, Foundation IRCCS Policlinic San Matteo, Pavia

Introduzione. L'osteopatia striata con sclerosi cranica (OS-CS) è una rara displasia scheletrica caratterizzata da striature longitudinali sulle metafisi delle ossa lunghe e sclerosi delle ossa craniofacciali per cui sono descritti pochissimi casi in letteratura. Si associa a mutazioni del gene AMER1, un repressore del segnale WNT, sul cromosoma X. La trasmissione è autosomica dominante per cui nel maschio più spesso letale. Tuttavia, il quadro clinico è molto variabile, da lievi segni scheletrici, sino a coinvolgimento multi-sistemico d'organo 1.
Caso Clinico. Uomo, di 52 anni, giunto alla nostra attenzione per riscontro di elevati valori di densità minerale ossea alla DXA: T-score V + 2,7 (BMD 1.392 g/cm^2) e T-score F +3.2 (BMD 1,524 gr/cm^2), Z score V +3,1, F +5.0, TBS 1,548. Clinicamente sviluppo normale, non deficit cognitivi, né malformazioni cranio-faciali, se non bozze frontali ed allargamento della radice del naso (Figura 1). Anamnesticamente lieve scoliosi, non fratture maggiori né minori, a 30 anni intervento all'orecchio sx con posizionamento di protesi per ipoacusia. All'età di 37 anni nascita di una figlia con deficit cognitivo e fisico, sottoposta a regolare follow-up otorino per ipoacusia e a fisioterapia per severa scoliosi. Venivano eseguiti esami ematochimici del metabolismo osseo (Tabella 1) ed effettuate Rx con riscontro di caratteristiche striature longitudinali sulle metafisi delle ossa lunghe, compatibili con una osteopatia striata (Figura 2) e sclerosi della base del cranio. Sono in corso indagini genetiche per conferma diagnostica.

Discussione. L'OS-CS è generalmente diagnosticata nei primi anni di vita per la presenza delle più comuni manifestazioni cliniche (macrocefalia, palatoschisi e sordità) associate all'osteopatia. Le striature metafisarie sono più comuni nei maschi che presentano un mosaico per una variante patogena di AMER1 (1). Sono state identificate numerose mutazioni e nei casi più lieve la diagnosi può essere tardiva con conseguente aumentato rischio di trasmissione ereditaria in assenza di adeguato counseling genetico (2). L'aumento della BMD e la normalità degli esami ematochimici di I e II livello (compresi TGF e OPG, con esclusione di difetti della via di segnalazione del TGF e della via RANK-RANKL-OPG) in un giovane adulto deve indurre a considerare tale possibilità nell'ambito della diagnosi differenziale di rare malattie genetiche osteoaddensanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Heikoop D, Brick L, Chitayat D, et al. The phenotypic spectrum of AMER1-related osteopathia striata with cranial sclerosis: The first Canadian cohort. Am J Med Genet A. 2021 Dec; 185 (12): 3793-3803. doi: 10.1002/ajmg.a.62452.
2. Gear R, Savarirayan R. Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis. 2021 Apr 15 [updated 2023 Mar 30]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews®.

Tabella 1 esami ematochimici osteometabolici

Fosfatasi alcalina totale	43 UI/L (vn 46-170)
Fosfatasi alcalina ossea	10,4 UI/L (vn 5,5-24.60)
Calcemia	9,5 ml/dl (vn 8,6-10,3)
Fosfatemia	3.2 mg/dl (vn 2,8-4,4)
PTH	72 pg/ml (vn 12 – 72)
triptasi	7.91 (vn<11,4)
PSA	In range
25OH vit D	20 ng/ml (vn 30-100)
Telopeptide c-terminale	0.686 (in range)
GH	0.59 ng/ml (<3)
IGF – 1	146 ng/ml (87-238)
IFI sierica	negativa
IgA, IgG, IgM	In range
TGF beta 1	20415 pg/ml (vn 18289-63416)
OPG	5,33 pmol/l (1.8-6.40)

Figura 1 bozze frontali



Figura 2 RX metafisi femore e tibiale destra

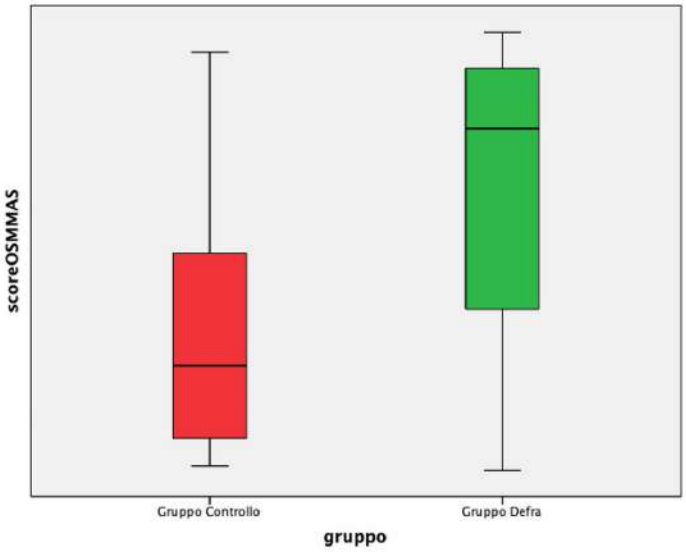


MINDFULNESS DEL RISCHIO DI FRATTURA IN OSTEOPOROSI E ADERENZA TERAPEUTICA

PO:17:305

Lurati A.M., Laria A., Re K.A., Mazzocchi D., Marrazza M., Faggioli P.
U.O.C. Reumatologia Ospedale Fornaroli, Magenta

Il presente studio longitudinale ha avuto come obiettivo valutare se la consapevolezza del rischio individuale di frattura, calcolato tramite l'algoritmo DeFRA, potesse migliorare l'aderenza e la persistenza al trattamento anti-fratturativo in una popolazione italiana di donne affette da osteoporosi e, allo stesso tempo, ridurre il rischio stesso di frattura nel tempo.
Nel periodo compreso tra il 2018 e il 2019, sono state reclutate per questo studio longitudinale 309 donne in menopausa con diagnosi di osteoporosi (età media di 75 anni ±4.8) a cui era stata prescritta per la prima volta una terapia antiriassorbitiva orale. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi: il gruppo A (134 soggetti), in cui le pazienti sono state gestite secondo la pratica clinica standard, e il gruppo B (175 soggetti), in cui alle pazienti è stata fornita la carta di rischio di frattura calcolata tramite l'algoritmo DeFRA. Dopo 18 mesi, durante la visita di follow-up, alle pazienti è stata eseguita una nuova scansione densitometrica DXA, è stato ricalcolato il rischio di frattura tramite l'algoritmo DeFRA e sono state somministrate loro un questionario sull'aderenza alla terapia (OS-MMAS, Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale), opportunamente tradotto in italiano. Le pazienti con un punteggio OS-MMAS inferiore a 6 sono state categorizzate come 'bassa aderenza', mentre quelle con un punteggio pari o superiore a 6 come 'alta aderenza'. Successivamente, sono state valutate eventuali differenze significative nella percentuale di pazienti con 'bassa aderenza' o 'alta aderenza' nei due gruppi.
Delle 309 pazienti arruolate all'inizio dello studio, tutte si sono presentate per la valutazione di controllo a 18 mesi. L'età media nel Gruppo A era di 75 anni ±4.7, mentre nel Gruppo B era di 74.7±4.7 ($p>0.05$). Al baseline, il valore medio di DeFRA era di 26.7 nel Gruppo A e di 26.8 nel Gruppo B ($p>0.05$), mentre al controllo i valori erano rispettivamente di 27.4 e 25.6 ($p<0.01$). La media dello score OS-MMAS era significativamente più bassa nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (8.25±2.85 vs 4.95±2.75, $p<0.001$). Inoltre, è emersa una correlazione tra un punteggio migliore di OS-MMAS e un miglioramento nel tempo del rischio fratturativo DeFRA, ricalcolato alla visita di follow-up sulla base dei dati di controllo DXA (Rho di Spearman -3.95, $p<0.001$).
Sebbene questi dati siano preliminari e limitati dalle dimensioni ridotte del campione analizzato, suggeriscono che un maggiore livello di consapevolezza da parte del paziente riguardo al proprio rischio di frattura, ottenuto fornendo informazioni dettagliate sul risultato dell'algoritmo DeFRA durante la valutazione iniziale, possa essere associato a una maggiore aderenza a lungo termine alla terapia suggerita e, soprattutto, a una riduzione del rischio di frattura nel corso del tempo.



POTENZIALITÀ DELLA REMS NELLA VALUTAZIONE DELLA BMD A LIVELLO DEL RACHIDE LOMBARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI

PO:17:306

Mondillo C. [1], Versienti A. [1], Manasse G. [1], Carlino I. [1], Al Refaie A. [1], Tomai Pitinca M.D. [1], Cameli P. [2], Bargagli E. [2], Gonnelli S. [1], Caffarelli C. [1]
[1]U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro. La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica multi sistemica granulomatosa. I dati sui valori della densità minerale ossea (BMD) nei pazienti affetti da sarcoidosi sono contrastanti sebbene presentino un aumentato rischio fratturativo, soprattutto a livello vertebrale. A tutt'oggi scarsi sono i dati che riguardano la presenza di osteartrosi (OA) in questi pazienti. Recentemente è stato introdotto e clinicamente validato un nuovo approccio ecografico per la diagnosi di osteoporosi, definito Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) in grado di eliminare gli artefatti legati alla patologia artrosica. Scopo dello studio è stato quello valutare la BMD a livello del rachide lombare con metodica REMS in pazienti affetti da sarcoidosi.
Materiali e metodi. Sono stati studiati 100 pazienti (35 maschi e 65 femmine) con un'età media di 59.5±10.5 anni affetti da sarcoidosi. In tutti i pazienti abbiamo misurato la BMD a livello lombare e a livello femorale con metodica DXA e con metodica REMS. La presenza di fratture vertebrali e di OA è stata valutata dalle radiografie del Rachide Dorso-Lombo-Sacrale, dalle radiografie del Torace in proiezione Latero-Laterale e dalla TC Torace. Il grado di severità dell'OA è stata calcolata valutando la riduzione dello spessore del disco intervertebrale e la degenerazione artrosica delle faccette articolari da T4/T5 a L1/L2 utilizzando una scala semi-quantitativa: 0=normale, 1=lieve/moderata e 2=severa (1).
Risultati. Abbiamo rilevato una buona correlazione tra i valori della BMD valutata con metodica DXA e con metodica REMS a livello del collo femorale ($r=0.66$, $p<0.001$) e del femore totale ($r=0.74$, $p<0.001$), mentre a livello del rachide lombare i valori erano al limite della significatività statistica ($r=0.24$, $p<0.06$). Abbiamo osservato che 35 pazienti avevano riportato fratture; in particolare 18 pazienti risultavano avere le fratture maggiori da fragilità localizzate a livello del rachide, del polso, dell'omero prossimale e del femore. Anche in questo caso i valori di BMD con metodica DXA e con metodica REMS sono risultati ridotti nei pazienti con fratture raggiungendo la significatività statistica nei soggetti con fratture da fragilità. Suddividendo i pazienti in base alla gravità del quadro di OA i valori di BMD lombare risultavano aumentati nei pazienti con un quadro di severa OA, mentre i valori di BMD con metodica REMS presentano una tendenza inversa con valori ridotti nei pazienti con OA più severa.
Conclusioni. I nostri dati confermano la validità della metodica REMS nella valutazione della BMD nei pazienti affetti da sarcoidosi. Nei soggetti che presentano un quadro di OA a livello del rachide lombare in cui la valutazione con metodica DXA determina una sovrastima della stessa BMD, la metodica REMS essendo in grado di escludere i più comuni artefatti a livello del rachide lombare potrebbe rappresentare un utile approccio diagnostico per valutazione dello stato osseo.

PREVENIRE È MEGLIO CHE CURARE? STUDIO MONOCENTRICO, RANDOMIZZATO, IN APERTO, A GRUPPI PARALLELI DI PREVENZIONE DELLA REAZIONE DI FASE ACUTA POST-TERAPIA INFUSIVA CON BISFOSFONATI

PO:17:307

Di Taranto R. [1,2], Crotti C. [3], Amati A. [1,2], Orsini F. [1,2], Zucchi F. [3], Caporali R.F. [1,2], Varenna M. [3]
[1]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST - G. Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
[3]U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST - G. Pini-CTO, Milano

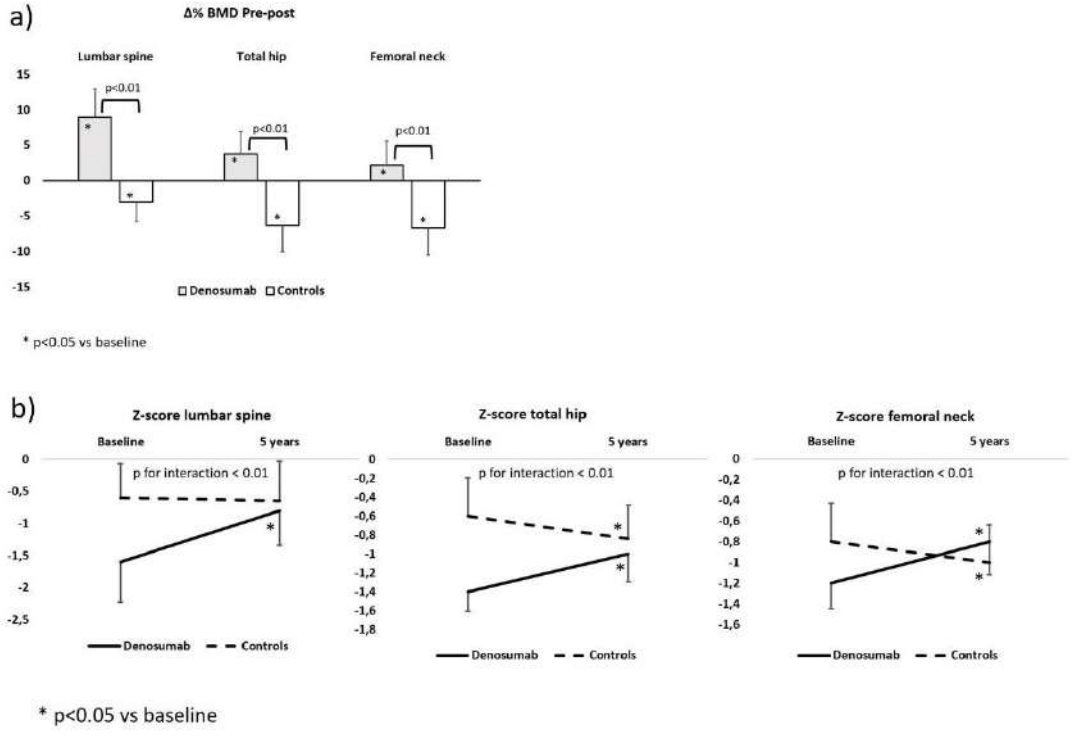
Scopo del lavoro. La reazione di fase acuta (RFA) è una reazione infiammatoria transitoria caratterizzata da astenia, malessere generale, artromialgie e, raramente, febbre che può comparire dopo esposizione ad amino-bisfosfonati (n-BP); insorge prevalentemente 24-36 h dall'esposizione a n-BP e solitamente si risolve in 2-4 giorni. Prevenire la RFA migliora la tolleranza e la compliancead n-BP. In questo studio monocentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, abbiamo esaminato l'efficacia di 6-metilprednisolone (6MP) e paracetamolo (PAR) vs placebo (PBO) nel ridurre incidenza e gravità della RFA.
Materiali e metodi. Da 3/2022 ad 4/2023 sono stati reclutati pazienti in tre gruppi di profilassi: 6MP 4mg BID per 3 giorni, PAR 1g BID per 3 giorni e PBO BID per 3 giorni. La RFA è stata valutata come l'incremento della temperatura corporea (>37.5°C), la presenza di sindrome artromialgica (AM, artralgia, mialgia, toracalgia, artrite) e di sintomi sistemici (SS, astenia, cefalea e nausea) attraverso una scala variabile tra 0=assenza e 3=severo. I confronti sono stati eseguiti con il test T e il test chi-quadro. La regressione logistica è stata utilizzata per analizzare i fattori protettivi e predittivi dell'insorgenza di RFA.
Risultati. Sono stati arruolati 127 pazienti naive ad n-BP endovena (IV n-BP) (età media 58,0±14,2, 71,7% donne). Le indicazioni al trattamento erano osteoporosi (18,9%), malattia di Paget (5,5%) e algodistrofia (75,6%). I 3 gruppi di randomizzazione erano così ripartiti: 39 pazienti in 6MP (30,7%), 39 in PAR (30,7%) e 49 in PBO (38,6%). 23 pazienti sono stati trattati con zoledronato (ZOL) 5 mg (18,1%) e 104 con neridronato (NER) 100 mg secondo gli schemi approvati per l'indicazione (81,9%). 10,2% pazienti erano stati trattati con BP orale, il 14,2% era in terapia cronica con statine. Il 70,9% aveva 25OH vitamina D3 (25OHD3)>20 ng/ml (valori mediani 28 ng/ml (20,1-36,0).
L'analisi univariata ha dimostrato l'efficacia di 6MP nell'evitare un peggioramento di AM>2 e l'insorgenza di APR (p=0,017 e p=0,020, rispettivamente), ma non la febbre (p=n.s.), a differenza di PAR e PBO. 6MP si è dimostrato superiore rispetto a PAR (p=0.055 e p=0.059) e a PBO (p=0.021 e p=0.026) nel prevenire AM>2 e l'insorgenza RFA.
L'uso di statine, la precedente esposizione a BP orali e normali valori di 25OHD3 non mostravano efficacia preventiva per RFA, AM>2 e febbre.
L'uso di 6MP si associa ad una più modesta riduzione dei valori di HAQ post IV n-BP (p<0.001), a differenza di PAR e PBO.
Conclusioni. La profilassi con 6MP ha dimostrato di ridurre l'incidenza di RFA e della AM secondaria a IV n-BP con minor impatto sulla qualità di vita dei pazienti espresso tramite HAQ. La precedente esposizione a BPs orali, normali livelli di 25OHD3, la supplementazione di 25OHD3 non hanno mostrato un ruolo preventivo sulla comparsa di RFA.

BMD CHANGES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH DENOSUMAB: A QUASI-EXPERIMENTAL EXPLORATIVE STUDY

PO:17:308

Pollastri F. [1], Andreola S. [2], Gatti D. [1], Gatti M. [1], Gambaro G. [2], Rossini M. [1], Viapiana O. [1], Bixio R. [1], Adami G. [1], Fassio A. [1]
[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]Nephrology Unit, University of Verona

Purpose. Denosumab is a monoclonal antibody without safety limitations in subjects with impaired kidney function, however data in kidney transplant recipients (KTR) are still scarce. We investigated the effects on bone mineral density (BMD) of five years of denosumab treatment in KTR subjects and compared them to a matched untreated cohort.
Methods. We longitudinally followed KTR subjects who started treatment with denosumab. We also
included a sex and age-matched control arm of untreated KTR subjects. Clinical and biochemical data were recorded, and a DXA scan was performed at baseline and after five years at the lumbar spine, total hip and femoral neck for both groups; BMD data expressed as absolute values, T-scores and Z-scores were recorded as well. One-way ANOVA was used to test for baseline differences between the two arms at baseline, chi-squared was adopted for proportions. One-way ANOVA for repeated measurements was used to analyse BMD changes over time in the two arms, and mixed-design ANOVA was used to test for differences in the BMD changes over time between the two groups. Written informed consent was obtained from all participants included (protocol 1483 CESC).
Results. 23 kidney transplant recipients were enrolled, as well as 23 age and sex-matched controls. The baseline characteristics of the two samples are reported in table I. Significant baseline differences were observed for BMI and BMD. The changes in BMD after five years of observation are depicted in figure 1. The treated arm showed a significant increase in BMD at all sites, whereas the control arm showed a significant decrease, at all sites. The Z-score in the treated arm significantly increased, while it decreased at the femoral neck and total hip in the untreated group. The between-groups p for interaction for denosumab treatment was statistically significant at all sites. No significant differences over time in serum creatinine were documented for both groups.
Conclusions. In KTR subjects, denosumab is associated with a significant increase in BMD at all sites. In the untreated population, a significant decrease was shown; this decline was greater than what expected for aging, especially at the femoral sites.



OSTEOPOROSI ASSOCIATA A GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO: DESCRIZIONE DI QUATTRO CASI CLINICI CON ANALISI QUALITATIVA DELL'OSSO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:17:309

Maggiore F., Morandi V., Montecucco C., Bogliolo L.
IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. L'osteoporosi (OP) associata a gravidanza e allattamento è una patologia rara per cui non esistono linee guida formali sulla gestione che implica, peraltro, scelte importanti come sospendere l'allattamento (1). Dati recenti suggeriscono un ruolo di rilievo della valutazione qualitativa dell'osso e una maggior efficacia di teriparatide rispetto ai bifosfonati e alla sola terapia conservativa con calcio e vitamina D2. Scopo del lavoro è riportare gli aspetti qualitativi del tessuto osseo tramite Trabecular Bone Score (TBS) in 4 casi di OP gravidica diagnosticati presso il nostro centro.
Materiali e metodi. Per ogni paziente abbiamo eseguito una densitometria con metodica a doppi raggi X (DXA) alla diagnosi, valutando lo Z-score femorale e lombare e il TBS. Una accurata anamnesi ed esami di primo e secondo livello sono stati effettuati per valutare eventuali fattori di rischio noti ed escludere altre cause di osteoporosi secondaria. Tutte le pazienti sono state trattate con teriparatide, come da più recenti dati di efficacia della letteratura (2).
Risultati. I dati densitometrici e anamnestici di ogni paziente sono riportati nella tabella I. La densità minerale ossea (BMD) di tutte le pazienti è risultata non compatibile con l'atteso, con uno Z-score femorale in media di -2.52 e lombare di -3.92. Il TBS ha mostrato una microarchitettura degradata o parzialmente degradata in tre casi su 4. Tutte le pazienti avevano un basso Indice di resilienza e mostravano multiple fratture in sede dorso-lombare. Tre su 4 avevano familiarità per OP. Gli esami osteometabolici risultavano nella norma (Tabella 2), nessuna aveva patologie o terapie a rischio di OP, ma 3 su 4 avevano avuto periodi di amenorrea della durata di 6-10 mesi durante l'età adolescenziale e nessuna aveva iniziato la vitamina D all'inizio della gravidanza. Tutte hanno sospeso l'allattamento una volta posta la diagnosi e avviato teriparatide.
Conclusioni. Il TBS può aiutare a comprendere gli aspetti qualitativi dell'osso nelle pazienti con osteoporosi gravidica ed essere un valido strumento complementare alla valutazione della BMD. In accordo coi pochi dati presenti in letteratura risulta degradato, così come lo Z-score si presenta non compatibile con l'atteso per età e sesso. La presenza in 3 casi su 4 di episodi di amenorrea durante l'adolescenza potrebbe costituire un fattore di rischio per un ridotto raggiungimento del picco di massa ossea e lo sviluppo di osteoporosi gravidica. In letteratura sono evidenziati possibili fattori di rischio, come la familiarità, presente anche in 3 su 4 delle nostre pazienti, e pregresse fratture da osteoporosi. Ulteriori studi sono necessari per indagare i fattori predisponenti e standardizzare indagini preventive nelle pazienti a rischio per poter ottimizzare l'approccio terapeutico (3) nell'ottica di un massimo recupero quantitativo e qualitativo dell'osso.

BIBLIOGRAFIA
1. PMID. 33620518.
2. PMID. 34132853.
3. PMID. 37175006.

Tabella 1: analisi densitometriche e storia anamnestica delle pazienti

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Z score lombare (BMD g/cm2)	-3,6 (0,642)	-4.2 (0,590)	-3,4 (0.687)	-4,3 (0,577)
Z score collo femorale (BMD g/cm2)	-2,4 (0.559)	-3,2 (0,490)	-2,1 (0.627)	-2,1 (0,619)
TBS	1,361	1,234	1,256	1,138
Resilience Bone Index	Basso	Basso	Basso	Estremamente basso
Numero di fratture	7	5	6	5
Sintomatica	Si	No	Si	Si
Numero di gravidanza	2	1	2	2
Post partum (mese)	Si (3° mese)	Si (3° mese)	Si (3° mese)	No
Durante la gravidanza (trimestre)	No	No	No	Si (3°)
BMI	19	18	24,9	22
Fumo	No	No	No	No
Familiarità	Si	Si	No	Si
Storia di amenorrea in mesi	7	10	0	6
Supplementazione di colecalciferolo in gravidanza	No	No	No	No
Terapia steroidea	No	No	No	No
allattamento (mesi)	Si (6)	Si (18)	Si (6)	No

Tabella 2: esami osteometabolici di I e II livello

Analisi di laboratoro	Valori medi su 4 pazienti
Colecalciferolo ng/ml	34.86
PTH pg/ml	34
Fosfatasi alcalina totale U/L	93
Calcemia mg/dl	9.29
Fosfatemia mg/dl	3.6
Telopeptide C terminale ng/ml	0.711
Calciuria delle 24 ore mg/24h	178
Fosfaturia delle 24 ore mg/ 24h	683
Ferritina ng/ml	32,25
Creatinina mg/dl	0,61
Albumina g/dl	4.14
Gammaglobuline g/dl	1.03
Triptasi sieriche ug/ml	3.72
Anti-transglutaminasi UI/ml	<0.1

LA TECNOLOGIA REMS PER MONITORARE LA SALUTE OSSEA IN SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO

PO:17:310

Pisani P. [1], Lombardi F.A. [1], Cianferotti L. [2], Muratore M. [3], Di Paola M. [1], Casciaro E. [1], Conversano F. [1], Casciaro S. [1]
[1]Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce; [2]Unità delle Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, Dip. Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università di Firenze; [3]ASL-LE, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro. Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo essenziale per il normale sviluppo scheletrico e il normale metabolismo osseo negli adulti, portando ad effetti dannosi sulle strutture ossee negli stati di disfunzione tiroidea. Sebbene i ricercatori nell'ultimo secolo hanno focalizzato l'attenzione sugli effetti della tireotossicosi (ipertiroidismo), inclusa la patologia subclinica, in quanto queste condizioni cliniche influenzano il metabolismo osseo con conseguente diminuzione della densità minerale ossea (BMD) e aumento del rischio di fratture, causando un importante causa di osteoporosi secondaria, specialmente nelle donne in post-menopausa; poche evidenze documentano l'impatto dell'ipotiroidismo clinico o subclinico sul metabolismo osseo. Nonostante si verifichi una riduzione del turnover osseo (sia del riassorbimento osseo che dell'attività osteoblastica), con conseguente aumento della mineralizzazione ossea, non è stata dimostrata una relazione tra l'ipotiroidismo i valori di BMD e il rischio di frattura. A tal proposito lo scopo del lavoro è stato valutare la BMD in pazienti con e senza ipotiroidismo, utilizzando la tecnologia non ionizzante REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry), al fine di determinare una possibile correlazione tra la patologia e la perdita di BMD e il rischio di frattura.

Materiali e metodi. Un gruppo di 49 donne caucasiche affette da ipotiroidismo (Gruppo A) è stato confrontato con un gruppo controllo (Gruppo B) di donne sane, di pari etnia, età e BMI. In entrambi i gruppi è stata misurata la BMD del rachide lombare, utilizzando la tecnologia REMS. Successivamente, è stato condotto un t-test per valutare le differenze di BMD tra i due gruppi.

Risultati. L'età media e la deviazione standard (SD) risultano pari a 65,1±9,8 (Gruppo A) e 64,9±10 (Gruppo B). La media ±SD del valore di BMI per i due gruppi erano pari a 24,6±3,4 (Gruppo A) e 24,7±3,5 (Gruppo B). La BMD del rachide lombare è risultata significativamente ridotta nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (0,805 g/cm^2 ±0,061 vs. 0,825 g/cm^2 ±0,076, p=0,21).

Conclusioni. È stata dimostrata una riduzione netta dei valori di BMD misurati con REMS, in donne con ipotiroidismo rispetto ai controlli. Sulla base di quanto detto, la tecnologia REMS, grazie alla sua precisione e accuratezza diagnostica, potrebbe migliorare nella pratica clinica, il timing e l'efficienza dei programmi di cura e follow-up nei pazienti affetti da ipotiroidismo.

COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS): REAL-LIFE DATA IN A SINGLE RHEUMATOLOGY CENTRE

PO:17:311

Economou A. [1], Blagojevic J. [1], Coccia C. [1], Bernardini P. [1], Nacci F. [1], Fiori G. [1], Bartoli F. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]
[1]Division of Rheumatology, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence;
[2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milan

Backround. The Complex Regional Pain Syndrome (CRPS, type I and II), also known as Sudeck's Syndrome or Algodistrophy, is a multi-symptomatic loco-regional syndrome, characterized by joint swelling, functional impotence, and continuous pain that occur in a distal extremity usually following trauma or surgery. This clinical condition is often underdiagnosed and not properly treated.The aim of our study was to assess the management of CRPS in everyday clinical practice in a tertiary care centre.

Methods. We retrospectively evaluated 50 patients with diagnosis of CRPS referred to our Rheumatology Unit. Clinical signs and symptoms and treatment were recorded. The results of imaging techiques, such as Ultrasounds, X-rays, Chest Tomography, and Magnetic resonance imaging were also collected. We considered clinical remission as VAS score < 3 and regression of symptomatology.

Results. Among the population examinated, 45 patients had CRPS type I (90%) and only in 5 patients was made diagnosis of CRPS type II. The affected sites were hands (62%), wrists (10%), hips (4%), ankles (12%), and feet (12%). Diagnosis was principally made by rheumatologists (54%) and orthopaedic surgeons (16%). The mean diagnostic delay was 80±56.95 days.

Intravenous (IV) Nerindronate (400 mg) was used as a single bisphosphonate treatment in 21 patients (42%), preceded by Clodronate in 12 patients (24%), or followed by Neridronate intramuscolar in 4 cases (8%), due to a persistence of symptoms.

Except in one case, all the patients treated with Neridronate IV achieved clinical remission within 3 months of the end of the therapy.

Conclusions. Our real life data show that there is still a significant diagnostic delay in CRPS. A greater awareness of this disease is needed among all physicians, in consideration of the greater effectiveness of intravenous Nerindronate in the early stages of the disease.

USO DELLA TECNOLOGIA REMS NELLA GESTIONE DI UN COMPLESSO CASO DI OSTEOPOROSI POST-GRAVIDICA

PO:17:312

Lombardi F.A. [1], Pisani P. [1], Conversano F. [1], Muratore M. [2], Di Paola M. [1], Casciaro S. [1]
[1]Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce; [2]ASL-LE, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro. L'osteoporosi associata alla gravidanza e all'allattamento è caratterizzata da perdita di massa ossea con conseguenti fratture vertebrali e/o femorali, principalmente nell'ultimo trimestre e durante l'allattamento. In queste condizioni la riduzione di BMD è temporanea e dopo lo svezzamento di solito rientra nelle condizioni normali. Riguardando donne in gravidanza, il problema è spesso sottovalutato e sottodiagnosticato, soprattutto a causa delle metodologie attualmente in uso per la valutazione della BMD che sfruttano radiazioni ionizzanti che possono compromettere la salute del feto. A tal proposito, la valutazione dello stato di salute ossea mediante la tecnologia non ionizzante REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry) potrebbe garantire diagnosi precoce in gravidanza, prevenendo il danno osseo e migliorando lo stato di salute della donna.
Materiali e metodi. Una donna di 33 anni, sana e senza disturbi noti, ha riferito di soffrire di forti dolori alla schiena, a seguito del primo parto. A causa dei persistenti dolori, sono stati eseguiti esami ematochimici e diagnostici (RM e raggi X) che hanno rivelato elevati livelli sierici di velocità di eritrosedimentazione (VES 56 mm/h) e di fosfatasi alcalina (ALP 349 U/i), nonché collassi vertebrali multipli (D4, D7, D9-D12, L1-L5), pertanto è stato consigliato alla paziente di eseguire un esame densitometrico. Tale esame svolto con DXA ha rilevato valori di T-score pari a -2.5 e -2.3, rispettivamente per rachide lombare e femore prossimale. Successivamente è stato consultato il reparto di Reumatologia dell'Osp. A. Galateo di San Cesario di Lecce, che sulla base della storia clinica ha formulato la diagnosi di osteoporosi post-gravidica. La paziente è stata quindi trattata con teriparatide per due anni, al termine dei quali è tornata in struttura per valutare la possibilità di una seconda gravidanza. Il follow-up è stato eseguito su femore e colonna utilizzando due tecnologie diagnostiche la classica DXA e la tecnologia REMS.
Risultati. Entrambe le tecniche hanno riscontrato un aumento dei valori di BMD su entrambi i siti per effetto del trattamento farmacologico. DXA: T-score di -0.3 colonna e -1.7 femore; REMS: T-score -1.1 colonna e -1.9 femore. REMS ha rivelato un valore di BMD significativamente più basso al rachide lombare rispetto a DXA, la quale risente della ben nota influenza delle fratture vertebrali sulle misurazioni della BMD.
Conclusioni. Questo studio conferma l'importanza di follow-up rigorosi dello stato di salute ossea in giovani donne in gravidanza. Difatti, il monitoraggio durante e dopo il parto potrebbe individuare precocemente condizioni patologiche. A tal proposito la tecnologia REMS può rappresentare un approccio efficace per la valutazione e il monitoraggio dello stato di salute ossea in tutto il percorso materno (gestazione e post-partum) salvaguardando la madre e il feto e prevenendo il rischio di fratture, specialmente in presenza di comorbilità quali diabete gestazionale e ipotiroidismo.

PO:18:313 - PO:18:331 SESSIONI POSTER

MALATTIE RARE (I)

ASSOCIATION BETWEEN IgG4-RELATED DISEASE AND HISTORY OF MALIGNANCY

PO:18:313

Keller Sarmiento L. [1], Viapiana N. [1,2], Batani V. [1,2], Lanzillotta M. [1,2], Mahajne J. [1,2], Dagna L. [1,2], Della Torre E. [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;
[2]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Aims. The incidence of tumors in patients with autoimmune disorders is increased compared to the general population suggesting a pathogenic relationship between cancer and autoimmunity. The association between cancer and IgG4-RD is poorly understood. The aims of this study are:

1) to investigate the prevalence of malignancies among IgG4-RD patients,
2) to describe epidemiological and clinical characteristics of patients with IgG4-RD and cancer,
3) to analyze the timing of the onset of cancers compared with the onset of IgG4-RD.

Methods. Two hundred and ten patients with operative diagnosis of IgG4-RD were included. The following variables were analyzed: mean age at IgG4-RD diagnosis, gender, mean follow-up c/o our center, ACR/EULAR score, familiar history of cancer, clusters of disease phenotype, personal history of malignancy and serum IgG4 levels. Among IgG4-RD patients with a history of malignancy the following variables were also studied: histotype of tumor, mean age at the diagnosis of the tumor, time from IgG4-RD onset to tumor onset or vice versa. These data were then compared (stratified for age) with data from Italian registries accessible from the Global Cancer Observatory (GCO) of the World Health Organization.

Results. Thirty seven of the 210 patients (16%) were diagnosed with a malignancy (48 malignancies in total) before or after the onset of IgG4-RD. The mean age at malignancy diagnosis was 62.9 years. 83% of cancers were solid, and 17% hematologic. Cluster 1 (pancreatic/biliary) was positively correlated with a history of cancer, while cluster 3 (head and neck) was negatively correlated with a history of cancer. Twenty nine of the 210 patients (13.7%) were diagnosed with malignancy (32 malignancies) before the onset of IgG4-RD. Malignancy was diagnosed an average of 10.5 years prior to the diagnosis of IgG4-RD. During the follow-up, a new malignancy was diagnosed in 16 patients after a median of 2.8 years from IgG4-RD diagnosis. No patients developed cancer in the same site involved by IgG4-RD. Only one patient died of cancer. In order to compare our cohort with the Italian population, we limited our analysis to patients with cancer diagnosed between 2015 and 2020. Based on Italian population estimates (with a duration-limited prevalence of 5 years) the standardized index ratio (SIR) for malignancy among IgG4-RD patients was 2.25 higher than the general Italian population. In particular, the SIR was 2.39 higher for males [$p = 0.029$] and 1.15 higher for females [$p>0.05$].

Conclusions. Our retrospective study suggests that the prevalence of cancer in patients with IgG4-RD is increased compared to the general population. In particular, male patients with IgG4-RD have a higher risk of developing cancers compared to the general population and to female patients.

VEXAS: DIFFERENT UBA1 MUTATIONS MAY EXPRESS VARIABLE PHENOTYPES AND RESPONSE TO THERAPY. ARE JAK INHIBITORS A PROMISING TREATMENT OPTION?

PO:18:314

Bindoli S. [1], Baggio C. [1], Padoan R. [1], Bertoldo E. [2,3], Bixio R. [3], Fassio A. [3], Doria A. [1], Sfriso P. [1]
[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Padova;
[2]General Medicine Unit, Mater Salutis Hospital, Legnago; [3]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Aim of the study. VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked Autoinflammatory Syndrome) is a novel described autoinflammatory disorder caused by somatic mutations in the UBA-1 gene (Xp11.3). In our work, our aim is to

1) identify VEXAS phenotypes and relate them with the different UBA1 mutations,
2) understand if Janus-Kinase Inhibitors (JAK-I) are an efficient option for treating VEXAS.

Materials and methods. Eight male patients (mean age 75±7,2 years) with suspected VEXAS were collected from two tertiary referral Centres and one peripheral Hospital between September 2022 and May 2023. Based on a long history (months to years) of recurrent inflammation, the patients were previously diagnosed with other rheumatological conditions or classified as undifferentiated systemic recurrent fever and received several therapy lines (including immunosuppressants and anti-cytokines) with scarce effectiveness. After collecting blood samples, a genetic analysis was carried out through a next-generation sequencing (NGS) based panel of 69 genes (SureSelect All Exon V6-Agilent). Furthermore, peripheral blood smears were collected, and bone marrow biopsies (BMB) were performed to detect underlying haematological conditions.

Results. The manifestations exhibited by the patients were evocative of a systemic inflammatory syndrome, given pyrexia, recurrent polychondritis, and variable vasculitic, musculo-skeletal and dermatological features, suggesting a clinical spectrum of VEXAS organ involvement. At laboratory exams all the patients expressed macrocytic anaemia, increase in C-reactive protein, ferritin or serum amyloid A; NGS analysis showed the pathogenetic variants (c.121A>C) p.Met41Leu in three subjects, (c.122 C>T) p.Met41Thr in two, and (c.121 A >G) p.Met41Val in one, in the UBA1 gene, exon3. c.118-1G>C in exon 2 (acceptor splice site recognition), and the intronic variant c.118-2A>G were also detected in two subjects. BMB carried out in 4 patients revealed dyserythropoietic aspects and vacuolization in myeloid and erythroid precursors, and in two cases a low-grade myelodysplastic syndrome was observed. Furthermore, cytological analysis confirmed vacuolization and the presence of banded and segmented neutrophils with aspects of karyopyknosis. Three patients with more severe systemic manifestations were treated with JAK inhibitors (2 filgotinib, 1 upadacitinib), while the others received glucocorticoids and/or methotrexate with a discrete disease control.

Conclusions. UBA1 mutations may be responsible for different phenotypes and disease severity. The JAK-I treatment strategy was rarely used, despite several case series reporting the efficacy of selective JAK-1/2 ruxolitinib and JAK-1 upadacitinib. In our cohort, despite limited, the response to JAK-I was remarkable, although a death occurred during upadacitinib due to an infection, but after an excellent response on VEXAS features. Larger cohorts are necessary to confirm the efficacy of JAK-I and to stratify patients according to the different phenotypes and UBA1 mutations.

FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF PYRIN AND CYTOLOGICAL EVALUATION OF LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH R202Q MEFV VARIATION

PO:18:315

Baggio C., Sara B., Guidea I., Doria A., Oliviero F., Sfriso P.
Università degli Studi di Padova - DIMED, Padova

Aim of the study. Familiar Mediterranean Fever (FMF) is caused by mutations in the MEFV gene, which encodes for Pyrin. Although genetic testing is widely implemented for FMF diagnosis, the interpretation of genetic results is often challenging. The consequences of MEFV mutations on inflammasome activation are still poorly understood, and most variants recorded in the Infevers database are classified as variants of unknown pathogenic significance. Therefore, the objective of this project was to investigate the clinical significance of R202Q MEFV gene alteration through a functional characterisation of this variant. Furthermore, we performed a cytologic evaluation of leukocytes to assess the presence of genomic instability, cell death rate, and abnormal neutrophilic subsets (PMN, polymorphonuclear).
Materials and methods. Primary monocytes were isolated from 15 patients with R202Q alteration along with 6 patients with FMF and 12 healthy donors (HD). Primary monocytes were seeded into 96-well plates at 200 × 103 cells/well, in RPMI 1640 supplemented with 10% FBS. Monocytes were incubated in the presence of LPS (10 ng/ml) or LPS + UCN-01 (12.5 μM). They were also pre-treated with colchicine (1 μM) to assess its anti-inflammatory effect. Finally, we evaluated the levels of IL-1β in the supernatants by ELISA. May Grunwald-Giemsa staining was used for studying cellular morphology and to perform a cytogenic evaluation of leucocytes in air-dried blood smears from patients (n FMF=10, n R2020Q=17) and HD (n 16).
Results. In our experimental conditions, we found no significant differences between the levels of IL-1β (% vs basal) in monocytes treated with LPS + UCN-01 from patients with R202Q variation (45.5±13.6) and HD (31.0±6.3). In sharp contrast, monocytes from FMF patients released moderate to high levels of IL-1β, leading to an average level 7-fold higher (215.3±87.7) than the average level in the supernatant of HD monocytes. Colchicine treatment reduced the levels of IL-1β about 20-fold in monocytes from FMF patients treated with LPS+UCN-01. Conversely, in patients with R202Q and HD, colchicine treatment reduced IL-1β release only about 5-fold. Levels of IL-1β (% vs basal) released from monocytes stimulated only with LPS was higher in R202Q patients (1.3±0.3) than HD (3.9±0.4) ($p<0.001$). Finally, we found that immature PMN (band and hyposegmented PMN) were higher in blood from FMF and R202Q patients than in HD ($p<0.01$). In addition, we found a higher percentage of PMN with micronuclei in R202Q patients than in HD ($p<0.001$).
Conclusions. Patients with R202Q may have a different pyrin function abnormality than that found in FMF patients. This study could guide early clinical decisions and management of patients with R202Q variation.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS BETWEEN TNF INHIBITORS AND APREMILAST IN REDUCING ORAL APHTOSIS OF BEHCET'S DISEASE

PO:18:317

Morrone M. [1], Venerito V. [1], Caporali R.F. [2], Cantarini L. [3], Emmi G. [4], Espinosa G. [5], Mosca M. [6], Cauli A. [7], Talarico R. [6], Piga M. [7], Sota J. [3], Floris A. [7], Fabiani C. [3], Lledo-Ibanez G.M. [5], Di Cianni F. [6], Argolini L.M. [2], Mattioli I. [4], Iannone F. [1], Lopalco G. [1]

[1]Università degli Studi di Bari A. Moro, Bari; [2]Università degli Studi di Milano; [3]Università degli Studi di Siena; [4]Università degli Studi di Firenze; [5]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, Spain; [6]Università degli Studi di Pisa; [7]Unità Operativa Complessa di Reumatologia A.O.U. Policlinico di Monserrato

Objective. Bipolar aphtosis are the most recurring clinical features of Behcet's disease (BD) and colchicine should be used first for the treatment and prevention of ulcers relapse. In contrast, TNF-alfa inhibitors (TNFi) are helpful in refractory cases, leading to a prompt improvement of mucosal lesions. In recent times, the phosphodiesterase-4 inhibitor apremilast was evaluated in two RCTs showing a remarkable improvement of oral ulcers compared to placebo. Moreover, several observational studies also explored the effectiveness of apremilast in BD patients with mucosal ulcers.

To date, there are no comparative data about the effectiveness between TNFi and apremilast in mucocutaneous involvement of BD. The present study aims to compare the effectiveness between TNFi and apremilast on oral ulcers of BD.

Methods. Data on patients classified as BD (according to International Criteria for BD and International Study Group criteria) who underwent apremilast or TNFi due to refractory oral ulcers from March 2017 to January 2022 in 7 tertiary rheumatology centers (6 Italian and 1 Spanish) were retrospectively analyzed. Retrieved data including demographics and clinical features were collected. We also recorded the presence of active oral aphtosis at either baseline, 3-month and 6-month follow-up as well as the occurrence of oral ulcers during the intervals between visits. Patients on TNFi were considered controls for nearest-neighbour propensity score (PS-)-matching (neighbours for replacement matching, minimum 1, maximum 4). PS is an epidemiological tool used for the adjustment of non-randomized longitudinal studies. It is a conditional probability of being exposed to a disease given an asset of covariates. In brief, this was carried out using the patients' age, disease duration and gender, with a selected calliper of 0.2. Chi-square test was used to test difference between proportions of patients with active aphtosis in both groups at different follow-up times.

Results. Among 159 patients with BD on TNFi or apremilast, the matching algorithm retrieved 84 patients. More in detail, 26 patients in the apremilast group and 58 patients in TNFi group. All had active aphtosis at treatment start. Clinical and demographic features of patients at baseline are reported in Table 1 and Figure 1 and 2. Concerning proportion of patients with active oral aphtosis, no difference was observed either at 3-month (p=0.60) and 6-month (p=0.66) follow-up visits (Figure 2). Consistently, the rate of flares in the time intervals between visits was not different between groups (46.15% vs 37.93% from month 0 to 3, p=0.47; 34.62% vs 34.48% from month 3 to 6, p=0.99).

Conclusion. The main limitations of our study are the small sample size and the short-term follow-up. Nevertheless, we provide evidence that apremilast and TNFi show similar effectiveness, inducing a meaningful and early benefit in BD patients with refractory oral aphtosis.

Table 1.

	Apremilast		TNF-α inhibitors	
	Av.Obs.		Av.Obs	
Female, n(%)	26	17(65.38)	58	30 (51.72)
Age at diagnosis, mean (SD)	26	31.15(14.05)	58	26.60(12.39)
Age at baseline, mean (SD)	26	28.34(14.57)	58	40.84 (12.73)
Disease Duration, mean (SD)	26	7.19 (8.24)	58	4.24(5.35)
csDMARDs combotherapy, n(%)	26	7(26.92)	58	37(63.79)
Current bDMARD/tsDMARD treatment line, median (IQR)	26	1 (1-2)	58	1(1-2)

Figure 1.

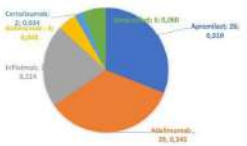
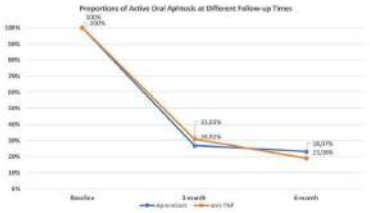


Figure 2.



ACTIVATION STATE OF PERIPHERAL T LYMPHOCYTES PREDICTS RESPONSE TO ABATACEPT IN PATIENTS WITH IgG4-RELATED DISEASE

PO:18:318

Mahajne J., Minici C., Lanzillotta M., Batani V., Dagna L., Della Torre E.
IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano

Aims. Chronic inflammation in IgG4-related disease (IgG4RD) is sustained by persistent mutual activation of B and T lymphocytes, eventually leading to the clonal expansion of CD4+ cytotoxic T cells. The aims of our study were threefold:
1) to assess T cell activation in patients with IgG4RD;
2) to assess treatment response to abatacept, a selective inhibitor of B-T cell co-stimulation, in IgG4RD;
3) to identify predictive markers of response to abatacept in IgG4RD.

Methods. Ten patients with active relapsing IgG4RD were recruited. Flow cytometry using CD3, CD4, CD25, CTLA4, TIM3, and PD1 was performed to assess CD4+ T cell activation upon 120-hour in vitro exposure to recombinant humanized CD3/CD28. Results were compared to 10 sex and age-matched healthy controls. Three patients were treated with abatacept (a CTLA4 synthetic replica). Patient 1 was a 47 year-old male with bilateral submandibular gland involvement and subcutaneous lesions. Patient 2 was a 68 year-old female with left lacrimal and parotid glands involvement. Patient 3 was a 38 year-old female with pachymeningitis and right orbital lesions. Abatacept was administered through 750 mg intravenous monthly infusions over 6 months without concomitant glucocorticoid treatment. Disease activity and response to abatacept were assessed by serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum IgG4 titers, and 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography scan.

Results. CTLA4 expression on CD4+ T cells at baseline was higher in IgG4RD patients compared to controls ($p>0.05$) while no difference was noted in PD1 and TIM3 expression ($p>0.05$) suggesting a hyperactivated rather than an exhausted state. Upon in-vitro activation, IgG4RD patients displayed an impaired expression of CTLA4 on CD4+ T cells compared to controls ($p<0.01$) indicating a defective T cell inhibition. Abatacept led to a marked decrease of the dimension and 18-F FDG uptake of IgG4RD lesions in Patient 1 and Patient 3. Patient 2 showed increased pathological 18F-FDG uptake of her orbital pseudotumor with minimal morphologic changes at magnetic resonance, consistent with disease progression. Abatacept also led to a decrease in the ESR and CRP in patients responding to treatment, whereas it showed no effect on IgG4 serum titers in all patients. As opposed to Patient 2, Patient 1 and Patient 3 showed expansion of activated CD25+ CD4+T cells at baseline compared to controls ($p<0.05$)

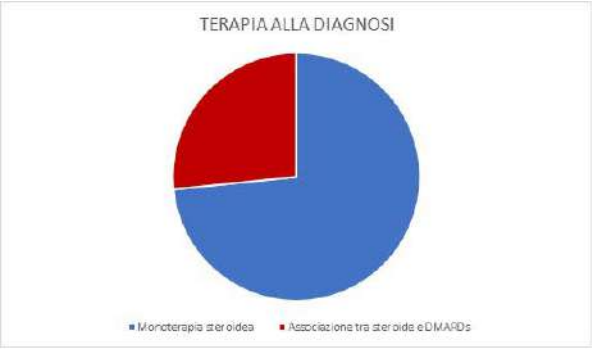
Conclusion. Our study demonstrates for the first time that CD4+ T cells from IgG4RD patients show an aberrant activation profile characterized by increased expression of CTLA4 at baseline but impaired expression of CTLA4 upon in vitro stimulation. Patients responding to abatacept displayed increased CD25 expression on CD4+ lymphocytes compared to healthy controls and to the non-responding patient, suggesting that hyperactivation of T cells at baseline may predict response to abatacept in patients with IgG4RD.

CARATTERISTICHE CLINICHE E COMPLICANZE AL FOLLOW-UP IN UNA CORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI RETROPERITONEALE

PO:18:319

Lazzaro F.G., Fedele A.L., Ortolan A., D'Agostino M.A.
Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Background. La Fibrosi Retroperitoneale (FRP) è una patologia rara con un'incidenza stimata di 0.1-1.3 casi/100.000 abitanti, ad eziopatogenesi multifattoriale. Poco nota resta l'incidenza delle potenziali complicanze. Le caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti affetti da FRP, nonché l'andamento clinico in corso di follow-up, rappresenterebbero elementi chiave per la gestione del paziente.
Scopo del lavoro. Valutare le caratteristiche all'esordio, l'attività di malattia e l'incidenza di complicanze al follow-up nei primi 12 mesi dalla diagnosi nella nostra corte di pazienti affetti da FRP.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i sintomi all'esordio, i dati clinici e laboratoristici di 15 pazienti affetti da FRP afferenti alla nostra UOC. Inoltre, 12 di essi sono stati valutati durante un periodo di osservazione di 12 mesi, analizzandone l'andamento clinico e l'eventuale insorgenza di complicanze. Statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche e gli outcome di tale popolazione.
Risultati. All'esordio della patologia il 53.3% dei pazienti presentava dolore addominale ed il 60% lombare. Il 73.3% giungeva all'attenzione medica per insufficienza renale acuta (IRA). Il 20% richiedeva posizionamento di nefrostomia (6.7% bilaterale), il 26.7% posizionamento di stent ureterale (6.7% bilaterale). Il 6.7% presentava aneurismi dell'aorta addominale. La diagnosi veniva posta nel 78.6% dei casi tramite esame Tc con mezzo di contrasto e confermata nel 46% dei casi da esame PET-TC positivo. Il ritardo diagnostico medio dall'esordio dei sintomi era di 10.4 mesi. La valutazione dell'assetto immunologico mostrava nel 13.3% dei casi positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), nel 6.7% positività dei p-ANCA e nel 13.4% titolo elevato di IgG4 sieriche o su pezzo bioptico.
Dei 15 pazienti valutati, 12 avevano dati di follow up a 12 mesi. Di questi, l'83.3% raggiungeva remissione clinica entro i primi 6 mesi. Tale percentuale scendeva al 69.2% al T12. Entro il sesto mese, il 41.6% riscontrava complicanze: ospedalizzazione per IVU complicata nel 16.7% dei casi, complicanze non richiedenti ricovero nel 25% (16.6% peggioramento dell'IR, 8.3% IVU non complicata). Il 58.3% dei pazienti assumeva una dose >5 mg equivalenti di Prednisone, mentre il 25% ≤5 mg equivalenti. Entro il dodicesimo mese il 41.7% aveva sospeso la terapia immunosoppressiva, mentre del restante 58.3 %, il 71.3% proseguiva terapia steroidea, da sola o in combinazione con altro DMARD, ed il 29.7% assumeva Methotrexate o Tocilizumab in monoterapia. Inoltre, l'8.3% dei pazienti andava incontro ad IVU complicata, il 33.3% presentava IRC in esiti (Grado IRC medio 2.5).
Conclusioni. Il decorso clinico nella nostra coorte di pazienti affetti da FRP risulta gravato per il 41.6% di essi dall'insorgenza di complicanze, richiedenti ospedalizzazione nel 16.7% dei casi. Si osserva altresì un ritardo diagnostico medio di 10 mesi, che potrebbe influenzare negativamente l'outcome di tali pazienti. Il precoce inquadramento diagnostico e la rapida afferenza ad un centro di riferimento sono pertanto fondamentali nella FRP.





CRIOFIBRINOGENEMIA: UN'ENTITÀ CLINICA MISCONOSCIUTA. DESCRIZIONE RETROSPETTIVA DEGLI ASPETTI CLINICI ED EZIOLOGICI. RUOLO TERAPEUTICO DELLA PLASMAFERESI

PO:18:320

Delvino P. [1], Biglia A. [1], Pellico M.R. [2], Bozzola M. [3], Bartoletti A. [1], Monti S. [1], Cavagna L. [1], Milanesi A. [1], Montecucco C. [1]
[1]U.O. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Cliniche, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [3]Servizio di Medicina di Laboratorio (SMeL), Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

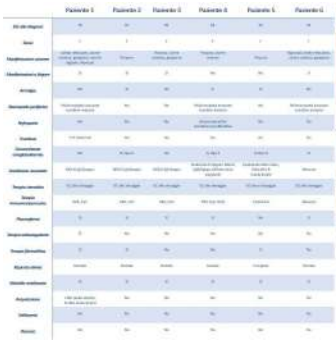
Background e scopo del lavoro. La criofibrinogenemia (CF) è una rara condizione sistemica ad eziologia eterogenea, caratterizzata dall'aggregazione a basse temperature di precipitati plasmatici composti da fibrinogeno, fibrina o fibronectina, con conseguente deposizione endoteliale vascolare, responsabile di occlusioni vascolari, iperviscosità, trombosi e danno ischemico tissutale. A differenza delle crioglobuline (CG), in grado di precipitare a freddo sia nel plasma sia nel siero, il CF ha la peculiarità di precipitare esclusivamente nel plasma. Scopo del lavoro è di analizzare retrospettivamente la presentazione clinica, eziologia e principali approcci terapeutici di una casistica bicentrica di CF.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti affetti da CF diagnosticata tra il 2020 e il 2023, con regolare follow-up reumatologico. La ricerca di CF e CG è stata condotta secondo le procedure convenzionali:

1) prelievo dei campioni ematici in 2 provette con EDTA e 2 provette da siero senza anticoagulante;
2) incubazione a 37°C per almeno 2 ore e successiva centrifugazione (4000 rpm per 10 minuti);
3) estrazione con una pipetta dei componenti plasmatici e sierici e conservazione in tubi falcon da 15 ml a 4°C per 3-7 giorni;
4) lavaggio dei crioprecipitati e successiva analisi mediante immunofissazione.

Risultati. Di 6 pazienti con CF (età media alla diagnosi 66.2±9.9, femmine 100%), 2 (33.3%) presentavano una concomitante crioglobulinemia. Tutte le pazienti (100%) presentavano un coinvolgimento cutaneo (Tabella 1): 4 pazienti (66.7%) ulcere (Figura 1A-B), 4 (66.7%) porpora (Figura 1F), 3 (50%) gangrena (Figura 1°/B), 2 (33.3%) livedo reticularis, 2 (33.3%) fenomeno di Raynaud, 1 (16.7%) necrosi digitale (Figura 1E). Il coinvolgimento neurologico periferico si osservava in 3 pazienti (50%, tutti con polineuropatia assonale sensitivo-motoria), mentre il coinvolgimento glomerulare ed eventi trombotici si osservavano in un solo caso (16.7%). Sul piano eziologico, si identificavano 4 casi (66.7%) di gammopatia monoclonale di incerto significato (2 IgG/kappa, 1 IgA/kappa, 1 IgM/kappa), 1 linfoma della zona marginale (16.7%), 1 linfocitosi B monoclonale (16.7%), 1 epatopatia HBV-relata (16.7%). In 5 pazienti (83.3%) la severità clinica iniziale richiedeva l'impiego di una terapia immunosoppressiva con glucocorticoidi ad alto dosaggio, in associazione ad immunosoppressori convenzionali in 4 pazienti (ciclofosfamide, azatioprina, rituximab). In tutti e 5 pazienti severi, data la scarsa risposta alla terapia immunosoppressiva convenzionale con frequenti recidive, veniva posta indicazione a plasmaferesi, con rapido miglioramento del quadro cutaneo (Figura 1C-D-G) e progressiva riduzione della posologia steroidea sino a bassi dosaggi.

Conclusioni. La CF è una patologia altamente sottodiagnosticata, gravata da un elevato grado di refrattarietà alle terapie convenzionali e da un significativo tasso di recidive. L'utilizzo della plasmaferesi, tramite la rapida eliminazione del CF, consente un repentino controllo dell'attività di malattia nel breve-medio termine e prevenire sequele irreversibili, con soddisfacente décalage steroideo.





NAILFOLD CAPILLAROSCOPY IN DEFICIENCY OF ADENOSINE DEAMINASE 2 (DADA2): A CASE-CONTROL STUDY

PO:18:321

Bica P.F. [1], Matucci Cerinic C. [3,4], Hysa E. [1,2,5], Cere A. [1,2,5], Gotelli E. [1,2,5], Volpi S. [3,4], Caorsi R. [3,4], Sulli A. [1,2,5], Pizzorni C. [1,2,5], Paolino S. [1,2,5], Cutolo M. [1,2,5], Gattorno M. [3,4]

[1]Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa; [2]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa; [3]DINOGMI, University of Genoa; [4]Center for Autoinflammatory diseases and immunodeficiencies, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [5]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova

Background. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) is a rare monogenic autoinflammatory disease characterized by the presence of systemic inflammation, vasculitis, early-onset stroke, and hematologic manifestations such as cytopenia and immunodeficiency. Mucocutaneous and peripheral microvascular manifestations, such as livedo racemosa, cutaneous ulcers and Raynaud's phenomenon (RP), can occur, in up to 50%, 22% and 8 % of DADA2 patients respectively (1).
Objectives. To investigate the microvascular architecture in nailfold capillaries of DADA2 patients comparing them with adequate healthy controls (HCs) and primary RP individuals.
Methods. The data of 9 patients with DADA2 followed at Istituto Gaslini were retrospectively retrieved and compared to 11 HCs and 7 RP. Clinical and genetic data were collected for DADA2 patients. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) findings were collected in the whole cohort, independently from their current treatment. The capillaroscopic parameters were classified according to the Fast Track Algorithm and distinguished between scleroderma-pattern (encompassing specific NVC alterations, such presence of giant capillaries and/or loss of capillaries combined with abnormally shaped capillaries) and non-scleroderma patterns (non-specific NVC alterations) (2). A validated semiquantitative scale (score 0-3 for each NVC parameter) was used to compare microvascular findings in the three groups (3).
Results. The patients with DADA2 were diagnosed according to genetic testing. The disease onset was in early infancy (mean), while the mean age at NVC was of 18.8 years. Livedo racemosa was present in 7 patients (78%), digital ulcers in 1 patient, and an ischemic stroke was reported in 5 patients (55%). None of the patients had RP (0%). The NVC showed the presence of non-specific alterations in all DADA2 patients (capillary dilations in 100%, abnormally shaped capillaries and haemorragesin 23% of patients). The capillary density was normal (median = 9) and no scleroderma-like pattern was found. No significant differences in the rates of each microvascular finding were detected between DADA2, RP patients and HCs.
Conclusions. This is the first report investigating the NVC findings in DADA2 patients. Microvascular damage in DADA2 does not show a specific capillaroscopic alteration but the presence of non-specific findings might suggest a disease-related endothelial damage.

MALATTIE AUTOIMMUNI IN PAZIENTI AFFETTI DA ANGIOEDEMA EREDITARIO DA DIFETTO DEL C1-INIBITORE: ANALISI DA UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

PO:18:322

Triggianese P., D'Antonio A., Greco E., Raffone G., Modica S., Bergamini A., Chimenti M.S.
Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome

Scopo. L'angioedema ereditario da difetto del C1-inibitore (C1INH- HAE) è una malattia rara geneticamente determinata dovuta al difetto del C1-INH (tipo I, quantitativo; tipo II, qualitativo), una serinproteasi regolatrice del sistema complementare, di contatto e coagulativo. Nei pazienti affetti da C1INH-HAE, la potenziale inadeguata clearance degli immunocomplessi (IC) in presenza di ridotti livelli di componenti complementari, incluso C4, e il conseguente eccesso di IC a livello tissutale può risultare in un danno infiammatorio con rilascio di autoantigeni trigger di risposte autoimmuni. Ad oggi, la prevalenza di definite malattie autoimmuni (AID) in pazienti affetti da C1INH-HAE rimane dibattuta.
Materiali e metodi. Con l'obiettivo di indagare la prevalenza di AID in pazienti con diagnosi di C1INH-HAE, sono stati prospetticamente arruolati pazienti consecutivi afferenti al Centro di Riferimento per HAE della UOC di Reumatologia del Policlinico Tor Vergata (Roma), gennaio-dicembre 2022. I criteri di inclusione erano:
1. diagnosi definita di C1INH-HAE;
2. età maggiore 16 anni; 3. consenso allo studio.

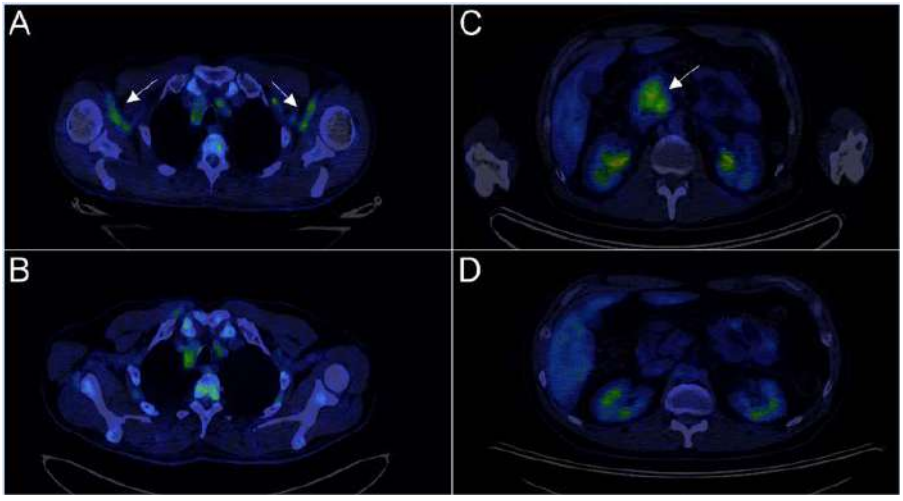
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita reumatologica e determinazione dei livelli plasmatici di autoanticorpi [anti-tireoglobulina/-perossidasi, ANA, ENA, fattore reumatoide, anti-CCP], entrambi eseguiti presso il Centro di Riferimento.
Risultati. Di 190 pazienti con diagnosi di C1-INH, 110 pazienti rispettavano i criteri di inclusione e di questi 93 pazienti hanno completato lo studio (tipo I 94.6%, tipo II 5.4%, diagnosi de novo 19.4%) con F:M ratio 1.3. L'età media all'arruolamento era 43.6±17 anni con un ritardo diagnostico medio di 10±7.8 anni, senza differenze di genere. Gli anticorpi anti-tiroide erano presenti nel 16.7%; ANA maggiore/uguale 1:160 venivano documentati nel 18.5% con concomitanti ENA nel 6% dei casi, senza differenze di genere. Gli anti-CCP sono stati documentati nel 6.7% con positività del fattore reumatoide in 1 solo paziente. Una diagnosi definita di AID è stata fatta nel 22.6% dei pazienti con F:M ratio 2. Nella maggioranza dei casi (95.2%), la diagnosi di AID era successiva a quella di C1INH-HAE. La metà delle diagnosi (52.4%) erano connettiviti che includevano prevalentemente connettive indifferenziata (45.5%), Sindrome di Sjogren primitiva (18.2%), LES (18.2%), e casi isolati di Sclerodermia cutanea diffusa (9%), Sindrome da antifosfolipidi primitiva (9%). Nel 28.6% dei casi è stata posta una diagnosi di artrite infiammatoria e nel rimanente 19% dei casi veniva documentata una tireopatia autoimmune. La distribuzione delle artriti infiammatorie documentava una prevalenza di artriti sieronegative (83.4%) e 1 solo caso di artrite reumatoide. È stata documentata una maggiore proporzione di pazienti in terapia di profilassi a lungo termine per C1INH-HAE ad elevata attività di malattia nei pazienti con concomitante AID rispetto a pazienti senza AID (p=0.0015).
Conclusioni. I pazienti affetti da C1INH-HAE presentano AID in proporzione rilevante, prevalentemente nel genere femminile. Nei pazienti con concomitante AID, il decorso dell'HAE risulta più severo.

B-CELL DEPLETION WITH OBINUTUZUMAB FOR THE TREATMENT OF IgG4-RELATED DISEASE

PO:18:323

Mahajne J., Mapelli P., Batani V., Dagna L., Della Torre E., Lanzillotta M.
IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano

Aims. To demonstrate that obinutuzumab, a fully humanized anti-CD20 monoclonal antibody, represents a safe and effective B-cell depleting therapy alternative to rituximab in patients with IgG4-related disease (IgG4-RD)
Methods. Two patients with active relapsing IgG4-RD (Pt1-Pt2) were treated with intravenous infusions of obinutuzumab because of previous anaphylactic reaction to rituximab. Obinutuzumab was administered 100 mg on day 1, 900 mg on day 2, and 1000 mg on day 15. All three infusions were preceded by prophylaxis with 100 mg intravenous methylprednisolone. 18F-FDG PET/CT scan was performed at baseline and 6 months after obinutuzumab infusion in order to evaluate radiological and metabolic response. Serum inflammatory markers and IgG4 titers were used to monitor disease activity. Peripheral blood immunophenotyping was performed to assess effective B cell depletion.
Results. Patient 1 was a 55 year-old male with IgG4-related retroperitoneal fibrosis and periaortitis. Baseline 18F-FDG PET scan displayed active vascular inflammation of the aorta, carotid, and subclavian arteries (Fig 1A). 18F-FDG PET scan 6 months after obinutuzumab infusion showed reduction of the vascular inflammation (Fig 1B). Patient 2 was a 46 year-old male with IgG4-related sialadenitis, dacryoadenitis and pancreatitis. 18F-FDG PET scan at 6 months demonstrated a regression of the pancreatic (Fig 1D) and salivary glands uptake. In both patients obinutuzumab induced complete B cell depletion and normalization of inflammatory markers and serum IgG4 titers. Obinutuzumab infusion was well tolerated and no infectious adverse events were reported at 6 months follow-up.
Conclusion. This is the first description of the use of obinutuzumab in IgG4-RD. Although rituximab represents a cornerstone in the treatment of IgG4-RD, its use has been frequently associated to hypersensitivity reactions and a progressive loss of efficacy due to the induction of anti-drug neutralizing antibodies. Our study suggests that obinutuzumab may represent a safe and effective alternative to rituximab for IgG4-RD patients. Due to its enhanced Fc-gamma-RIII binding, obinutuzumab is more effective than rituximab in inducing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and complement activation, thus inducing a deeper cell depletion that may be associated with improved disease outcomes and more durable disease remission.



THERAPEUTIC RESPONSE TO MEPOLIZUMAB IN A PATIENT WITH EOSINOPHILIC FASCIITIS REFRACTORY TO CORTICOSTEROIDS AND METHOTREXATE: A CASE REPORT

PO:18:324

Borrelli R., Rashidy N., Quinternetto A., Vitali I., Mazzola M., Badiu I., Corradi F., Nicola S., Brussino L.
SCDU Immunologia e Allergologia, Mauriziano Hospital, Turin

Background. Eosinophilic fasciitis (EF) is an uncommon sclerodermiform syndrome whose aetiology is still uncertain; it is characterized by a variable infiltration of eosinophils into the muscular fascia as well as subcutaneous tissues. It is possible to observe peripheral eosinophilia, with hypergammaglobulinemia. Clinical manifestations begin acutely with local edema and painful, symmetrical stiffening of the limbs which can severely restrict joint mobility. Glucocorticoids are the first line of treatment, along with immunosuppressants such as Methotrexate (MTX). We present a case of eosinophilic fasciitis which failed to response to either steroids or MTX but managed to improve with Mepolizumab.

Methods and results. In August 2022, the patient developed evening fever and arthralgia; her General Practitioner ordered blood tests to assess the leukocyte count and a hyper eosinophilia was found (4660/uL). A High-Resolution CT scan of her chest was performed and found two nodules in her lungs and a bilateral axillary lymphadenopathy; furthermore, a small stiffening of her upper limbs started to appear. The hematologist, to whom she was referred in the first place, prescribed a course of prednisone 50 mg/day by mouth, with a tapering regime, which severely reduced the number of eosinophils. Further tests were performed to exclude for possible paraneoplastic or infectious biases; as such, a bone marrow biopsy, a skin biopsy and a Positron-Emission Tomography (PET) were requested; the latter showed an eosinophilic hyperplasia of her bone marrow which was not suggestive for leukemia, while both her PET and the biopsy were nonconclusive. Furthermore, a positivity for Antinucleous Antibodies (ANA) with AC-19 and AC-20 patterns were observed, along with a hypergammaglobulinemia. No parasite nor infectious pathogens were detected, and all the other tests ruled out the possibility of a paraneoplastic disease; additionally, the stiffening of her limbs began to spread to her lower limbs, abdomen and chest and severely reduced her range of motion.
Therefore, the patient was diagnosed with Eosinophilic Fasciitis as per Pinal-Fernandez criteria and in February 2023 she began the therapy with Methotrexate; an initial response was observed but failed to be clinically significant. Consequently, Methotrexate was interrupted in May 2023 and Mepolizumab (100 mg Q4W) was begun.
Eight weeks after the beginning of Mepolizumab, an improvement of her skin involvement was observed along with a decrease of her arthralgias; prednisone was furtherly tapered down to 5-to-10 mg a day

Conclusions. Eosinophilic fasciitis is a rather uncommon syndrome which can mimic Systemic Sclerosis (SSc) but differs for some key elements; once paraneoplastic syndromes, SSc and infections have been ruled out, Pinal-Fernandez criteria might help to establish a diagnosis for the patient. In our case, EF proved to be refractory to corticosteroids and Methotrexate; however, a significant response was observed with Mepolizumab in our patient.

SUCCESSFUL TREATMENT OF SECONDARY MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME WITH ANAKINRA IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

PO:18:325

Piccinni F. [1], Susca N. [2], Leone P. [1], Guastadisegno C.M. [3], Vacca A. [3], Racanelli V. [4], Prete M. [2]
[1]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Internal Medicine Unit, Bari;
[2]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Emergency Department Unit, Bari;
[3]University of Bari, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Internal Medicine Unit, Bari;
[4]University of Trento, Centre for Medical Sciences (CISMed), Santa Chiara Hospital, Internal Medicine Unit, Trento

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe, potentially fatal condition that may complicate autoimmune diseases, and it belongs to hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) disorders.
We report two cases of adult patients with adult-onset Still's disease (AOSD) who were newly diagnosed in the setting of MAS.
1° Case-report. A 27-year-old male presented to the hospital with high fever, chills, myalgia and splenomegaly. Significant laboratory exams revealed anemia, thrombocytopenia, and elevated serum ferritin (30.068 ng/mL) and LDH (3304 UI/L).
At presentation the clinical picture suggested sepsis likely due to intermittent fever and increased acute parameters, CRP (179 mg/L) and procalcitonin (4.85 ng/ml). The patient was started on antibiotics and intravenous fluid hydration. However, further workup suggested that his symptoms were non-infectious and were likely due to MAS, a rare systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) onset. He met the diagnostic criteria of AOSD and MAS, while genetic testing excluded primary causes of MAS. Bone marrow biopsy showed "numerous CD68 histiocytes filled with hematopoietic cells decomposed as from hemophagocytosis and a modest amount of small and medium-sized T lymphocytic elements dispersed in the interstitial area". Therapy with corticosteroids 1 mg/kg was started, with partial remission of fever, but persistent cytopenias and high inflammatory markers.
2° Case-report. A 56-year-old patient who went to the Emergency Department for persistent fever preceded by shaking chills and skin erythema on back, abdomen and face. Following hospitalization, he had joint pain in right wrist with blockage and functional limitation. Laboratory tests showed elevated ferritin (44073 ng/mL) and CRP (78 mg/dl), elevated transaminase values. All culture and serology tests for possible infectious etiology were negative. Total body CT scan showed a modest amount of effusion in the endoabdominal site in the submesocolic and pericholecystic compartment with extension in the pericephalopancreatic site; enlarged lymph nodes (about 15 mm of diameter) bilaterally axillary, pre- and subcarinal and pulmonary hilar, in the root of the mesentery and in the inguinal site.
Therapy with corticosteroids 0.8 mg/kg were added to levofloxacin with partial regression of the febrile symptoms. In suspicion of adult Still's disease, a bone marrow biopsy was performed with evidence of a clear picture of hemophagycytosis.
The introduction of the anti-IL1 (anakinra) to both patients brought about prompt remission of the symptoms, normalization of the inflammatory parameters within a month, allowing for a rapid withdrawal of the corticosteroid at a dosage of 7.5 mg/day.
The literature review revealed 13 cases of MAS complicating AOSD treated with anakinra. All the patients showed a fast and persistent improvement, starting in some cases only 24 hours after the first dose. Some authors suggest that, in more critical cases, i.v. administration is a safe alternative and has a more predictable pharmacokinetic profile than the s.c. route.

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: THE MAIN DETERMINANT OF PATIENT-PHYSICIAN DISCORDANCE IN GLOBAL DISEASE SEVERITY ASSESSMENT OF RARE AND COMPLEX CONNECTIVE TISSUE DISEASES

PO:18:326

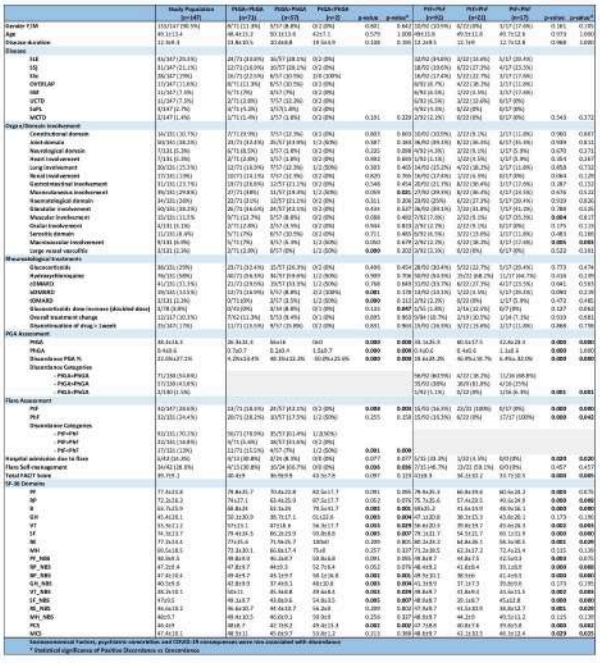
Fulvio G. [1], Pedrinelli V. [2], Andreozzi G. [3], Trentin F. [1], Fantasia S. [2], Fonzetti S. [1], Fustini C. [2], Da Rio M. [1], Capellato G. [2], Cigolini C. [1], Schilirò D. [1], Maffi M. [1], Scagnellato L. [1], Valevich A. [1], Fattorini F. [1], Navarro Garcia I. [1], Palla I. [3], Lorenzoni V. [3], Gaglioti A. [1], Carmassi C. [2], Tani C. [1], Turchetti G. [3], Dell'Osso L. [2], Mosca M. [1]
[1]University of Pisa, Reumatologia, Pisa; [2]University of Pisa, Psichiatria, Pisa; [3] Scuola superiore Sant'Anna, Pisa

Purpose. Shared decision making increase patients' participation and it is one of the fundamental concepts of the European References Networks. However, opinion regarding disease status frequently differ between physician's assessment and patient's opinion, usually understating. Disagreements could be related to a wrong medical estimate or to a response shift phenomenon, namely changes of the patient in internal standards of quality of life (QoL). Therefore, patient's opinion may reflect not only disease severity, but also the potential impact of unmeasured factors on QoL. The aim of this study was to evaluate the causative factors of patient-physician global assessment discordance

Methods. Patients with rare and complex connective tissue diseases (rcCTDs) were consecutively enrolled from May 2021 to June 2022. During the visit, sociodemographic factors, psychopathological data, SF-36 and FACIT were collected through online survey, whereas clinical data were collected by physician. Disease activity was evaluated by patient's global assessment (PtGA) and by physician's global assessment (PhGA) respectively on a 100 mm and on a 30 mm visual analogic scale. Disease activity discordance (DiGA) was defined as30% relative difference (PtGA/100-PhGA/30). Flare/ disease progression was assessed by both patients (PtF) and physicians (PhF) as present/absent. Flare/disease discordance (DiF) was defined as discrepancy between the two judgements

Results. 147 patients with rcCTDs were enrolled: 133 were female (90.5%), Systemic Lupus Erythematosus was the most common disease (29.3%), mean (±SD) age and disease duration were respectively 49.1±13.4 and 12.3±9.3. A veryhigh positive discordance between patient and physician global assessment (PtGA>PhGA) was identified in 43.8% the patients, a negative discordance (PtGA<PhGA) only in 1.5% of them. 16.8% ofthe patients presented a positive discordance between patient and physician Flare/disease progression statement (PtF+PhF-), instead 13% presented a negative discordance (PtF-PhF+). DiGA and DiF were strongly associated (p=0.001). Discordance was not associated with gender, demographic features, rheumatological diagnosis and duration, drug compliance, socioeconomic factors, COVID-19 pandemic consequences, psychopathological disorders andpsychiatric treatments. Both positive DiGA and positive DiF were related to QoL measured by SF-36 and most of its domains, while only positive DiF was associated with fatigue measured by FACIT. Patients on biological drug or withmucocutaneous involvement had the same disease activity evaluation of the physicians. Instead, patients with a glucocorticoid dose increase overestimated disease activity or flare/progression. Conversely physicians perceived a greater flare/progression when muscle involvement occurs

Conclusions. Patient-Physician Discordance isan important issue of daily patient management. Discordances areassociated each other suggesting a break between patient's need and medical evaluation. Health-related QoL resulted the only strong determinant between different disease activity and flare/progression assessments. QoL improvement could leadto a better perception of the disease.



EFFICACIA DI CANAKINUMAB IN PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL IN BASE ALLE DIVERSE LINEE DI TRATTAMENTO BIOTECNOLOGICO: DATI DEL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

PO:18:327

Vitale A. [1], Caggiano V. [1], Sota J. [1], Sfikakis P.P. [2], Dagna L. [3], Lopalco G. [4], Maggio M.C. [5], La Torre F. [6], Monti S. [7], Simonini G. [8], Giardini H.A.M. [9], Ruscitti P. [10], Bartoloni Bocci E. [11], Giacomelli R. [12], Conti G. [13], Direskeneli H. [14], Gaggiano C. [1], Tarsia M. [1], Ciccia F. [15], Sfriso P. [16], Al-Maghlouth I.A. [17], Fotis L. [18], Gentileschi S. [1], Ragab G. [19], Fabiani C. [20], Frediani B. [1], Cantarini L. [1]

[1]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, ERN-RITA Center, Siena; [2]Joint Academic Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece; [3]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari; [5]Medicina Interna e Specialità Mediche (PROMISE) G. D'Alessandro, Università di Palermo; [6]Dipartimento di Pediatria, Centro di Reumatologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari; [7]Dipartimento di Reumatologia, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico Policlinico S. Matteo Fondazione, Pavia; [8]Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, A.O.U. Meyer, Unità di Reumatologia, Firenze; [9]Divisione di Reumatologia, Facoltà di Medicina, Hospital das Clínicas, Università di São Paulo, Brazil; [10]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biotecnologiche e Cliniche Applicate, Università dell'Aquila; [11]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, MED/16- Reumatologia, Università di Perugia; [12]Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina, Università di Roma Campus Biomedico, Facoltà di Medicina, Roma; [13]Unità di Nefrologia e Reumatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) G Martino, Messina; [14]Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Reumatologia, Università di Marmara, Scuola di Medicina, Istanbul, Turkey; [15]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [16]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova; [17]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Collegio di Medicina, Università King Saud, Riyadh, Saudi Arabia; [18]Terzo Dipartimento di Pediatria, Università Nazionale e Capodistriana di Atene, Ospedale Universitario Generale Attikon, Atene, Greece; [19]Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Facoltà di Medicina, Università del Cairo, Egypt; [20]Unità di oftalmologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, ERN-RITA Center, Siena

Introduzione. Non è chiaro se l'efficacia dell'agente anti-interleukina-1beta canakinumab possa essere influenzata dallo specifico momento in cui tale agente biotecnologico è introdotto rispetto all'inizio della malattia di Still. A tal proposito, il presente studio si propone di verificare eventuali differenze nell'efficacia di canakinumab sulla base di diverse linee di trattamento biologico con cui esso è impiegato.

Materiali e metodi. Ii pazienti inclusi in questo studio sono stati arruolati retrospettivamente dal registro internazionale AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance) dedicato alla malattia di Still.

Risultati. 77 (51 femmine/26 maschi) pazienti con malattia di Still sono stati inclusi nel presente studio; 39 (50.6%) pazienti erano trattati con canakinumab come agente biologico di prima linea; gli altri 38 (49.4%) pazienti erano stati trattati con almeno un altro agente biotecnologico. Non erano identificate differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con canakinumab come agente biologico di prima linea e i pazienti precedentemente trattati con altri agenti biologici in termini di frequenza di risposta completa (p=0.62), risposta parziale (p=0.61), fallimento terapeutico (p>0.99), e nella frequenza dei pazienti che interrompevano canakinumab per mancanza o perdita di efficacia (p=0.2). Diciotto (23.4%) pazienti hanno avuto una ricaduta di malattia durante il trattamento con canakinumab: 9 pazienti erano trattati con canakinumab come agente biologico di prima linea e 9 pazienti erano stati trattati con almeno un secondo agente biologico. Non erano riscontrate differenze statisticamente significative nella frequenza di impiego dei glucocorticoidi (p=0.34), nel dosaggio giornaliero dei corticosteroidi (p=0.47), nel dosaggio del methotrexate impiegato in concomitanza (p=0.43) all'ultimo follow-up in corso di trattamento con canakinumab.

Conclusioni. Canakinumab ha dimostrato un'eccellente efficacia nei pazienti con malattia di Still, indipendentemente dalla linea di trattamento biologico con cui esso era impiegato.

CARATTERISTICHE CLINICHE E TERAPEUTICHE DI 15 PAZIENTI CON MALATTIA IgG4 CORRELATA: ESPERIENZA DI UN CENTRO ITALIANO

PO:18:328

Teocchi M., Lo Sardo L., Nicola S., Brussino L.
Università di Torino; A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Scopo del lavoro. La malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata che può interessare vari organi e tessuti. Lo scopo di questo lavoro è descrivere le caratteristiche cliniche e terapeutiche di 15 pazienti con diagnosi confermata di IgG4-RD seguiti presso il nostro centro.
Materiali e metodi. Sono state revisionate retrospettivamente le cartelle cliniche di 15 pazienti (10 maschi e 5 femmine) con diagnosi confermata di IgG4-RD seguiti presso il nostro centro dal 2014 al 2023. Sono state raccolti i dati relativi a: età, sesso, organi coinvolti, sintomi, livelli sierici di IgG4, indici di flogosi, comorbidità, terapie effettuate e risposta al trattamento.
Risultati. L'età media dei pazienti era 68 anni e 10 mesi (range 49-74). Gli organi più frequentemente coinvolti erano: pancreas (8 pazienti), dotti biliari (7), ghiandole salivari (6), ghiandole lacrimali (5), linfonodi (5), polmoni (3), reni (3), aorta (2), meningi (1) e tiroide (1). I sintomi/segni più comuni erano: dolore addominale (7 pazienti), ittero (6), xerostomia e xeroftalmia (6), tosse e dispnea (3), ipertensione arteriosa (3) e insufficienza renale (2). I livelli medi di IgG4 sieriche erano di 1020 mg/dl. Gli indici medi di flogosi erano: VES 41 mm/h e PCR 34 mg/L. Le comorbidità più frequenti erano: dislipidemia (6 pazienti), asma bronchiale allergico (3), fenomeno di Raynaud (2) e MGUS (2). Tutti i pazienti sono stati trattati con corticosteroidi per via orale, con dosaggi variabili (PDN equivalenti) da 5 a 75 mg/die. Dodici pazienti (80%) sono stati trattati con rituximab. Cinque pazienti (33,3%) hanno richiesto un intervento chirurgico per complicanze della malattia. La maggior parte dei pazienti ha ottenuto una remissione o una riduzione della malattia, con miglioramento dei sintomi, dei livelli di IgG4 e degli indici di flogosi. Quattro pazienti hanno avuto recidive che hanno richiesto nuovi cicli di rituximab.
Conclusioni. La nostra esperienza conferma l'eterogeneità clinica della IgG4-RD che si riflette nella necessità di un approccio terapeutico personalizzato. Il rituximab si è dimostrato efficace nei pazienti refrattari, ma non è stato sufficiente a controllare le recidive in alcuni pazienti. Sono necessari ulteriori studi per definire i criteri diagnostici, i meccanismi patogenetici e le strategie terapeutiche ottimali per questa malattia rara e complessa.

MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO E SPONDILOARTRITE: OVERLAP O SHIFT?

PO:18:330

Villa M. [1], Colafrancesco S. [1], Priori R. [1,2], Conti F. [1]
[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Rome;
[2]Saint Camillus International University of Health Science, UniCamillus, Rome

Scopo del lavoro. È stato recentemente descritto un possibile link patogenetico tra Adult Onset Still Disease (AOSD) e spondiloartriti (SpA). Tuttavia, sino ad oggi sono stati descritti solo 5 casi e l'esatta natura di tale associazione è ancora da chiarire. Descriviamo il caso di un paziente di 29 anni con diagnosi di AOSD e familiarità per AR e psoriasi che, dopo 3 anni di completa remissione indotta dal trattamento con farmaci inibitori dell'interleuchina 1, ha sviluppato una forma conclamata di SpA assiale.
Materiali e metodi. Il paziente veniva ricoverato presso il reparto di malattie infettive del nostro ospedale a causa di episodi febbrili ricorrenti associati a faringodinia, oligoartrite simmetrica a carico di polsi e ginocchia e un rash cutaneo evanescente color rosa salmone. Gli esami di laboratorio mostravano la presenza di leucocitosi neutrofila (GB >20.000/mm^3, N 86%), aumento degli indici di flogosi (VES 114 mm/h, PCR 22,3 mg/dl) e livelli sierici di ferritina notevolmente elevati (10901 ng/ml). All'esame ecografico veniva rilevata la presenza di epatosplenomegalia, linfoadenopatie diffuse e di una sinovite proliferativa a carico di polsi e ginocchia. Escluse neoplasie e/o infezioni in atto, veniva posta diagnosi di AOSD ed iniziato il trattamento con metilprednisolone al dosaggio di 16 mg/die con beneficio.
Risultati. Al décalage della terapia steroidea si assisteva alla ricomparsa della febbre e del rash cutaneo. Pertanto, due mesi dopo, veniva impostata terapia con canakinumab, con pronta risoluzione del quadro clinico e laboratoristico. Dopo tre anni, si assisteva alla comparsa di dattilite a carico del quinto dito della mano destra e di lombalgia infiammatoria. Una radiografia del bacino evidenziava la presenza di un'ostesclerosi delle sincondrosi sacroiliache (Figura 1a) mentre una risonanza magnetica del bacino documentava la presenza di una sacroileite destra (Figura 1b). La determinazione dell'HLA di I classe documentava la presenza dell'HLA-B27. Alla luce di tale quadro clinico veniva posta diagnosi di SpA ad impegno assiale, si sospendeva terapia con canakinumab e si impostava terapia con etanercept con completo beneficio.
Conclusioni. L'associazione tra AOSD e SpA è una rara, seppur possibile, condizione clinica. Ad oggi non è ancora chiaro se tale riscontro sia da considerarsi un overlap o piuttosto uno shift della patologia autoinfiammatoria. A supporto di questa ultima ipotesi vi è l'evidenza di una disregolazione della linea linfocitaria TH17, descritta nella patogenesi della SpA e possibilmente stimolata da mediatori dell'immunità innata tra cui l'IL-1β, citochina chiave nella patogenesi dell'AOSD, come indicato anche dal potente effetto terapeutico dei farmaci inibitori di IL-1. È possibile, come nel caso da noi descritto in cui è stata riscontrata una positività per HLA-B27, che la presenza di un background genetico predisponente possa avere un ruolo determinante. Sono necessari ulteriori studi per definire la natura di questa rara associazione.



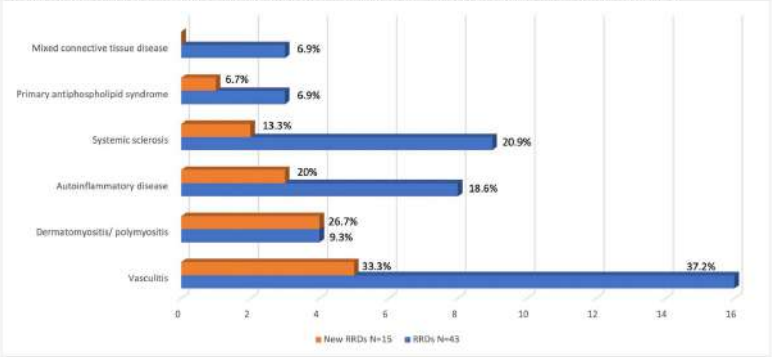
EMERGENCIES IN RARE RHEUMATOLOGICAL DISEASES: A PROSPECTIVE REAL-LIFE EXPERIENCE

PO:18:331

Cristiano I., Minerba C., D'Antonio A., Bergamini A., Chimenti M.S., Triggianese P.
Dipartimento di medicina dei sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Objectives. Rheumatological Diseases (RDs) can present as emergencies. Patients with rheumatic complaints may present with severe and/or life-threatening conditions, which might require hospitalization to treat promptly and prevent rapidly evolving morbidity and mortality.
The aim of the study is to analyze distribution of emergencies among patients with RDs including rare RDs (RRDs) who were admitted to a 3rd level Rheumatology Unit in Italy.
Materials and methods. A single-center observational study enrolled patients with both diagnosed and suspected RDs who were hospitalized during a 18-months' time interval. Mean-standard deviation (SD) expressed normally distributed variables and were compared by using t-test. Categorical variables were compared using chi-squared or Fisher's exact test. P<0.05 values are considered statistically significant.
Results. Patients from the cohort (n=214, 62.3±16 y.o.) were women in 55%. Patients with known RDs at the admission were 45.3% (n=97, 61.8±14.7 y.o.) with 63% women; among them, almost half had defined RRDs (n=43, 44.3%, 62.6±12.1 y.o.). No sex/age differences resulted between patients with known RRDs and patients with other RDs. Disease-flares were the main reason of hospitalization in all patients, without a significant difference between RRDs patients (n=26, 60.5%) and patients with other RDs (n=28, 51.8%). Treatment toxicity or failure were slightly more frequent in both groups (RRDs 21%, other RDs 14.8%) than acute complications related to infections or cardiovascular accidents (RRDs 7%, other RDs 9.2%). A total of 117 patients (54.7%) was admitted to the Unit without known RDs: in 35% of cases (n=41) a defined RD diagnosis has been done, including RRDs (n=15, 36.6%). Patients with newly diagnosed RRDs (58.1% women, aged 62.6±12.1 y.o) were significantly younger than patients with known RRDs (46.7% women, aged 50.4±15.4; p=0.002). The distribution of specific RRDs was described in Table 1. No differences in the distribution of specific diseases were observed between known RRDs and newly diagnosed RRDs. Vasculitis (n=5, 33.3%) and polymyositis (n=4, 26.7%) were RRDs that most frequently required admission for diagnosis. Instead relapses of vasculitis (n=16, 37.2%) and systemic sclerosis (n=9, 20.9%) were the main reason why known RRDs needed hospital care. No difference in treatment with steroids and/or csDMARDs/bDMARDs was observed between RRDs and patients with other RDs while intravenous immunoglobulins have been used mostly in RRDs (p=0.04).
Conclusions. A defined RD diagnosis is de novo performed in a third of patients referring to E.R. and a relevant rate of RRDs occurs suggesting that the early referral to the Rheumatology Unit might improve the diagnostic delay also in RRDs. These real life-data support the role of suspicion of RDs as the most important factor related to the accurate diagnosis resulting in better management of diseases.

Graph 1. Prevalence of RRDs diagnosis between newly diagnosed RRDs and known RRDs.



PO:19:332 - PO:19:350 SESSIONI POSTER

MALATTIE RARE (II)

CASE REPORT: MYCOPHENOLATE SHOWS PROMISING RESPONSE IN IDIOPATHIC ORBITAL MYOSITIS RESISTANT TO HIGH DOSE IMMUNOGLOBULIN THERAPY AND ABATACEPT

PO:19:332

Rashidy N., Nicola S., Borrelli R., Saracco E., Meli F., Lo Sardo L., Brussino L.
Università degli studi di Torino

Introduction. Idiopathic orbital myositis is a rare autoimmune disorder characterized by inflammation of the extraocular muscles. We present the case of a 55-year-old patient with right-sided idiopathic orbital myositis who exhibited an excellent response to steroids and mycophenolate, but with resistance to high-dose immunoglobulin therapy and abatacept.
Case presentation. In 2005, a 55-year-old male presented with right ptosis and diplopia. MRI revealed infiltration of the right extraocular muscles and increased levels of creatine kinase (CK) and C-reactive protein (CRP) in the blood, suggesting a diagnosis of Orbital Myositis. Further investigations ruled out alternative diagnoses such as IgG4-related disease, systemic myositis, and sarcoidosis. Autoimmunity markers were negative.
The patient initially responded well to high-dose steroids. However, attempts to taper the steroid dose by introducing steroid-sparing disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as azathioprine and methotrexate were poorly tolerated. Due to steroid dependence and disease relapse once tapered below 10 mg/day, two cycles of intravenous immunomodulatory immunoglobulin (400 mg/kg) were administered in 2018, but with limited benefit. Abatacept was introduced in 2021, but effective tapering of oral steroids below 10 mg was not achieved, resulting in disease relapse and elevated levels of CRP and CK.
Subsequently, mycophenolate was added in December 2022, leading to the discontinuation of abatacept in April 2023 and good control of symptoms and inflammatory markers. Steroid tapering became possible, and the patient is currently maintained on 5 mg of steroids while monitoring cortisol levels.
Conclusion. Managing idiopathic orbital myositis can be challenging, especially when patients exhibit resistance or dependence on high-dose steroids. This case report highlights the difficulty in achieving steroid-sparing effects with traditional immunomodulatory therapies such as intravenous immunoglobulins and abatacept. However, the introduction of mycophenolate in this patient resulted in improved symptom control, allowing for effective tapering of oral steroids and maintaining disease remission.
Mycophenolate may represent a promising therapeutic option for patients with steroid-dependent or refractory idiopathic orbital myositis. Further research is needed to better understand its mechanism of action and establish optimal treatment protocols.

LA MALATTIA DELL'OSSO FANTASMA: UN CASO DI GORHAM-STOUT DISEASE

PO:19:333

Faggiano A. [1,2], Amati G. [1,2], Galluzzo C. [1,2], Moratti C. [3], Salvarani C. [1,2], Dardani L. [2]
[1]Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;
[2]Unità operativa complessa di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia;
[3]Struttura semplice di Neuroradiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Descrivere il caso clinico di un paziente giunto presso il nostro Centro con diagnosi di malattia di Gorham-Stout (GSD).
Caso clinico. A.B., maschio, 31 anni. All'età di 12 anni diagnosi di scoliosi severa, trattata con busto ortopedico per circa due anni. Per persistenza di dolore toracico responsivo ai FANS si eseguivano TC e RMN con riscontro di osteolisi a livello di D1-D7 e delle adiacenti coste con associata neoformazione mediastinica, dei muscoli dorsali e dei tessuti sottocutanei (Figura 1). Si eseguiva biopsia ossea vertebrale (D6-D7) che evidenziava frammenti di tessuto osseo trabecolare e midollare con edema, lieve infiltrato flogistico cronico ed incremento della componente vascolare intertrabecolare: i reperti venivano descritti come compatibili con linfoangiomatosi e veniva pertanto posta diagnosi di GSD.
Il paziente è stato trattato inizialmente con interferone alfa (IFNalfa) 40 µg/settimana per via sottocutanea per 6 mesi associato ad acido zoledronico ogni 6 mesi fino al 2013. Tale trattamento si dimostrava efficace nel ridurre la componente linfangiomatosa alle immagini di RMN inoltre sia la TC e la RMN documentavano stabilità del quadro osteolitico. Nel 2014 si introduceva Sirolimus 4 mg/die che il paziente ha sospeso dopo 7 mesi per inefficacia nel ridurre la componente linfangiomatosa, nonostante un miglioramento parziale del dolore associato. Ad agosto 2022 il paziente si rivolgeva al nostro centro lamentando astenia, modesto dolore in regione dorsale, al fianco sinistro e in sede pettorale sinistra. Nel sospetto che la sintomatologia riferita fosse legata alla compressione radicolare da parte della malformazione linfatica, (Figura 2) si decideva di reintrodurre Sirolimus 4 mg/die con periodico dosaggio plasmatico del farmaco per eventuale aggiustamento della posologia. Veniva anche avviato iter con i Colleghi Neurochirurghi per valutare l'appropriatezza di una vertebroplastica di consolidamento in prevenzione di fratture vertebrali patologiche. Tale intervento permetterebbe inoltre il prelievo del tessuto linfangiomatoso a livello vertebrale, in alternativa ai tessuti paravertebrali interessati (Figura 3); tale prelievo sarebbe funzionale alla ricerca della mutazione del gene PIK3CA, che qualora mutato permetterebbe l'approccio sperimentale in corso con Alpelisib, inibitore diretto della chinasi mutata, proposto dal centro di riferimento mondiale a Madrid della GSD.



FIGURA 1



FIGURA 2

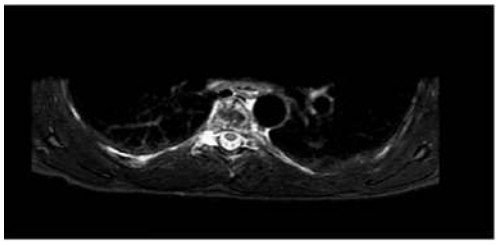


FIGURA 3

Conclusioni. La malattia di Gorham-Stout è una patologia rara di cui attualmente l'incidenza non è del tutto nota (descritti circa 350 casi in letteratura). La sostituzione del tessuto osseo dal processo linfangiomatoso espone al rischio di fratture vertebrali con conseguente danno spinale potenzialmente letale. Attualmente non si dispone di linee di trattamento specifiche, pertanto l'approccio sperimentale si propone al fine di modificare la storia naturale della malattia.

MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPATICA. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI UNA PATOLOGIA RARA DI INTERESSE REUMATOLOGICO

PO:19:334

Piccinelli A., Orsolini G., Pistillo F., Giorgio F., Gracassi E., Rossini M.
Azienda Ospedaliera di Verona – U.O.C. Reumatologia, Verona

Scopo del lavoro. Esposizione di un caso clinico di mastite granulomatosa idiopatica (IGM).
Materiali e metodi. Presentazione di un caso di IGM attraverso l'analisi della documentazione sanitaria, dei dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Paziente di 33 anni, etnia balcanica; multipara; in anamnesi strabismo congenito. Nel 2020 insorgeva tumefazione e dolore alla mammella sinistra con riscontro di fistolizzazione cutanea e secrezioni siero-ematiche. Venivano eseguiti esami microbiologici che risultavano negativi, veniva inoltre trattata con Amoxicillina senza risoluzione del quadro; ecograficamente presentava una massa singola a sx con aspetti dubbi per neoplasia, veniva dunque eseguita una FNAB con diagnosi di mastite granulomatosa lobulare non necrotizzante. Veniva valutata in reumatologia in maggio 2021 per escludere un interessamento sistemico. Presentava alla mammella sinistra noduli sottocutanei e lesione ulcerata-cicatriziale di 3 cm in assenza di segni clinici di patologia sistemica. Veniva impostata terapia con Coxib in attesa degli accertamenti nel sospetto di sarcoidosi. Agli ematochimici presentava anemia ferropriva, screzio delle transaminasi, ANCA negativi, screening HBV/HCV/quantiferon negativi. RX torace e visita oculistica senza reperti patologici. Per l'aumento delle transaminasi veniva condiviso il caso con epatologi e gastroenterologi che non davano indicazione alla biopsia epatica impuntando l'aumento delle transaminasi all'uso di antinfiammatori, inoltre eseguiva Eco addome, AMA, ASMA, LKM e ANA risultati in ordine. Si impostava terapia con prednisone 25 mg a scalare arrivando ad una dose di mantenimento di 2,5 mg/die e supplementazione marziale per anemia. A maggio 2022 comparivano nodularità palpabili ma non dolenti a livello della mammella di destra con caretteri ecografici di benignità (Figura 1); eseguiva FNAC con evidenza di un quadro compatibile con processo flogistico a carattere ascessuale, negativa per atipie cellulari. Si eseguiva ciclo di antibioticoterapia e proseguiva prednisone 2,5 mg/die. Il controllo ecografico di novembre 2022 rilevava



a dx un nodo solido di 6mm con caratteri di benignità; a sx due cisti semplici adiacenti di 4mm; non linfoadenomegalie ascellari. Visto il miglioramento del quadro clinico mammario e l'esclusione di patologia sistemica è stato ridotto gradualmente fino a sospensione il prednisone con mantenimento ad oggi della remissione clinica
Conclusione. La IGM è una malattia rara, cronica, prevalentemente nelle donne giovani, con pregresse gravidanze in fase post-lattazionale. La diagnosi è posta sulla base della combinazione di anamnesi, clinica, imaging, laboratorio e cito/istopatologia. Il ruolo del reumatologo è quello di indagare possibili manifestazioni sistemiche associate (sarcoidosi, vasculiti, morbo di behcet ecc.). La terapia d'attacco rimane il cortisone con il quale si è ottenuto un ottimo controllo della patologia nella paziente. La risposta rapida a corticosteroidi e DMARD avvalora l'ipotesi di un'eziologia immunomediata; inoltre, 2 studi hanno evidenziato un aumento di citochine pro-infiammatorie (IL-8, IL-17, IL-22, IL-23) suggerendo nuovi approcci terapeutici.

MALATTIA DI KIKUCHI-FUJIMOTO: UNA RARA LINFOADENOPATIA BENIGNA ASSOCIATA A SINDROME DI SJOGREN E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. REPORT DI TRE CASI

PO:19:335

Coccia C. [1], Orlandi M. [1], Bernardini P. [1], Levani J. [1], De Luca R. [1], Economou A. [1], Blagojevic J. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze;
[2]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. La Malattia di Kikuchi-Fujimoto (KFD) è una rara linfoadenopatia benigna autolimitante ad eziopatogenesi ignota, associata frequentemente a febbre e sintomi sistemici. La diagnosi di KFD è su base istopatologica e può rappresentare una sfida, sia perché condizione rara, sia perché simula numerose linfoadenopatie a carattere benigno, infettivo, neoplastico o autoimmune. Scopo del lavoro è approfondire l'associazione tra KFD e malattie autoimmuni del connettivo, raramente descritta in letteratura.
Materiali e metodi. Riportiamo un caso di KFD associata a Sindrome di Sjogren primitiva (pSS) e due casi di KFD associati a Lupus Eritematoso Sistemico (LES) giunti alla nostra attenzione tra il 2021 e 2023.
Risultati. Il primo paziente è una donna pakistana di 30 anni che per comparsa di linfoadenopatie laterocervicali e febbricola serotina, veniva sottoposta a biopsia linfonodale, risultata diagnostica per KFD. L'anno successivo, la paziente presentava una riacutizzazione della sintomatologia e sindrome sicca. Gli esami mostravano: ANA 1:160, anti-SSA +++, anti-dsDNA negativi, VES 17 (v.n.<20), PCR 0.34 (v.n.<0.5) e test di Schirmer positivo. Alla biopsia delle ghiandole salivari era confermato un quadro di scialoadenite linfocitaria di grado III secondo Chisholm&Mason, per cui dopo 24 mesi dalla diagnosi di KFD, veniva formulata diagnosi di pSS (criteri classificativi ACR/Eular 2016). Il secondo paziente è una donna italiana di 56 anni, con esordio di KFD caratterizzato da linfoadenopatie cervicali, ascellari ed inguinali, febbricola e calo ponderale. In corso di follow-up ambulatoriale, gli esami di laboratorio mostravano ANA 1:1280, anti-RNP ++ e anti-Sm ++, riduzione di C4, leucopenia e anemia emolitica autoimmune, per cui dopo 9 mesi dalla diagnosi di KFD veniva posta diagnosi di LES (criteri classificativi Eular/ACR 2019). Il terzo paziente è una donna italiana di 27 anni, con diagnosi istologica di KFD su linfoadenopatia laterocervicale isolata, riscontrata occasionalmente in corso di ricovero ospedaliero per pneumotorace spontaneo. La paziente non presentava altra sintomatologia di nota. Dall'anamnesi emergeva un pregresso episodio di versamento pericardico e gli esami di laboratorio mostravano: ANA 1:320, anti-dsDNA ++, anti- cardiolipina +, anti-beta2-GP1 +, LAC presente, leucopenia. Dopo 10 mesi dalla diagnosi di KFD veniva formulata diagnosi di LES (criteri classificativi Eular/ACR 2019).
Conclusioni. La diagnosi di KFD è complessa e la diagnosi differenziale deve essere accurata. Se nella maggior parte dei casi la KFD è una condizione isolata e non necessitante di terapia specifica, talora può precedere o coincidere con la diagnosi di una malattia autoimmune del connettivo, come pSS e LEs. I casi descritti mostrano che i pazienti con KFD dovrebbero essere sottoposti ad attento screening e follow-up reumatologico a lungo termine, in modo da poter individuare in fase precoce una connettivite che, se diagnosticata, modifica nettamente la gestione clinica e terapeutica del paziente.

UN CASO DI LES COMPLICATO DA MULTIPLI ASCESSI ASETTICI PO:19:336

Agugliaro F. [1], Cangemi I. [2], Giardina A. [2], Corrao S. [1,2]
[1]Università degli studi di Palermo; [2]Arnas Civico di Cristina Benfratelli-U.O.C. di medicina Interna IGR, Palermo

Scopo del lavoro. Gli ascessi asettici sono un'entità emergente, sono stati descritti nelle malattie infiammatorie intestinali, specialmente nel morbo di Crohn (1). La sindrome da ascessi asettici (AAs) è caratterizzata dalla formazione di raccolte sterili di neutrofili in una varietà di organi, tra cui milza, cute, fegato, linfonodi (1). La letteratura relativa a questa entità è limitata a case report, una recente revisione della letteratura ha rilevato un totale di 71 casi (2).

Materiali e metodi. A.M.S. donna di 56 anni, con diagnosi di LES in terapia con HCQ, antiaggregante e corticosteroidi (MPDN 4 mg/die), accedeva in PS per comparsa di dolore gravativo da circa 7 giorni all'ipocondrio destro associato a febbre di tipo continuo-remittente. Al momento del ricovero si presentava itterica e febbrile (TC 38 °C); agli esami segni di attività infiammatoria ed anemia emolitica (Tabella 1, SLEDAI-2K 5). Venivano somministrati corticosteroidi ad alte dosi (1 mg pro kilo ev), con miglioramento del quadro clinico-laboratoristico (Tabella 2). Alla TC addome si documentavano lesioni ipo/anecogene in quasi tutti i segmenti epatici (Fig. 1), suggestive di multipli ascessi. Il maggiore (DT 5.6 cm) veniva sottoposto a drenaggio eco-guidato con rimozione di 200 mL di liquido purulento;alla terapia steroidea veniva associata terapia antibiotica empirica.

Risultati. Tutte le indagini microbiologiche eseguite (emocolture, coltura e PCR micobatteri su liquido del drenaggio, sierologia per YERSINIA enterocolitica, HBV, HCV, HEV, echinococco, Quantiferon TB gold, colturale e parassitologico su feci) sono risultate negative. A completamento diagnostico è stata eseguita colonscopia documentante una diverticolosi (DICA 2), senza segni di infezione in atto. Alla TC di controllo, dopo 7 giorni di terapia steroidea,si evidenziava una riduzione del numero e delle dimensioni degli ascessi (Fig. 2). La paziente veniva dimessa in terapia con prednisone 1 mg pro-chilo, con previsto tapering. A distanza di 3 mesi veniva rivalutata: all'ecografia addome di controllo non vi era più evidenza delle formazioni ascessuali.

Conclusioni. Il caso in esame illustra la possibilità dell'esistenza di AAs come manifestazione non comune e/o complicanza di una connettivite definita. La remissione è stata ottenuta con la terapia steroidea approntata in emergenza per la contestuale anemia emolitica. Non essendoci criteri diagnostici formali per AAS, la diagnosi rimane sempre di esclusione in pazienti con evidenza radiologica di ascessi profondi in assenza di infezione.

Tabella 1

Hb	6 gr/dL
GB	33.000/uL
N% / L%	81%/10.2%
PCR	26.5 mg/dl (vn <0.5)
VES	100 mm/h (vn <20)
PCT	<0.05
Bil Tot/indiretta	19/11 mg/dL
Test di Coombs diretto	+
Aptoglobina	↓
AntiACA, AntiB2GP1, LAC	+++
ANA IFI	1:640 omogeneo
antiDNA	-
C4/ C3	↓↓

Tabella 2

Hb	10 gr/dL
PCR	5 mg/dL
VES	55 mm/h
Bil Tot/ indiretta	8.7/7.9 mg/dL

Fig 1

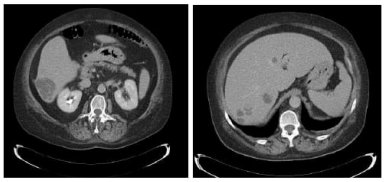
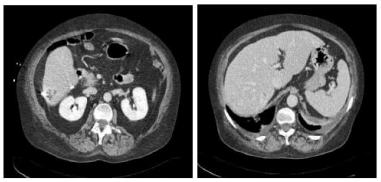


Fig 2



BIBLIOGRAFIA

1. André M, Aumaître O. [Aseptic abscesses syndrome]. Rev Med Interne. 2011; 32: 678-688.
2. Trefond L. On Behalf of the French Study Group on Aseptic Abscesses. Aseptic Abscess Syndrome: Clinical Characteristics, Associated Diseases, and up to 30 Years' Evolution Data on a 71-Patient Series. J Clin Med. 2022 Jun 25; 11 (13): 3669. doi: 10.3390/jcm11133669.

NODULI POLMONARI COME MANIFESTAZIONI D'ESORDIO IN CORSO DI MALATTIA DA IgG4

PO:19:337

Domanico D., Stano S., Fornaro M., Coladonato L., Cacciapaglia F., Lopalco G., Iannone F.
Università degli studi di Bari

Introduzione. La malattia correlata ad IgG41 (IgG4-RD) è una patologia rara, sistemica e cronica caratterizzata da lesioni tumescenti, infiltrato denso linfo-plasmacitico ricco di plasmacellule IgG4+ e fibrosi storiforme. La granulomatosi con poliangioite2 (GPA) è una vasculite sistemica ANCA-associata che si manifesta con lesioni granulomatose necrotiche, spesso a carico delle vie respiratorie. Non vi sono in letteratura descrizioni di diagnosi differenziale tra IgG4RD e GPA.
Caso clinico. C.A., paziente di 73 anni, in anamnesi ipotiroidismo, ipercolesterolemia ed aterosclerosi, non familiarità per patologie reumatologiche. Clinicamente, la paziente riferiva comparsa di tosse secca nel 2017, in assenza di altri sintomi degni di nota. Gli esami ematochimici ed autoimmunitari eseguiti risultavano nella norma, negativi per ANA, anti-ENA ed ANCA (MPO e PR3). Eseguiva quindi Rx del torace, nella norma e TC torace con riscontro di lesione nodulare a carico del lobo inferiore sinistro. Dopo valutazione multidisciplinare si optava per resezione del segmento polmonare coinvolto nel sospetto di lesione eteroplastica. All'esame istologico la lesione appariva compatibile con diagnosi di GPA. La paziente non eseguiva ulteriore trattamento dopo la procedura chirurgica data l'assenza di altre manifestazioni cliniche. Nel 2020 si eseguiva TC torace di controllo con riscontro di nuova lesione nodulare a carico del lobo medio (LM) in sede paracardiaca. Nel 2022 alla TC torace di controllo si evidenziava un aumento delle dimensioni della lesione per cui si eseguiva PET che evidenziava iperaccumulo del radiofarmaco a livello del segmento mediale del LM (SUVmax 9.3 vs 9.3), in loggia parotidea destra (SUVmax 4.6 vs 4.7), a carico della testa del femore sx (SUVmax 4.5) ed in corrispondenza delle pareti del seno mascellare sx, di significato flogistico (SUVmax 4.9 vs 6.0). Si procedeva ad asportazione della lesione polmonare su cui si eseguiva esame istologico con riscontro di granulomatosi e denso infiltrato flogistico con abbondante quota di plasmacellule (rapporto IgG4/IgG al 40% all'IHC), reperti compatibili con IgG4-RD. Si impostava terapia con Metilprednisolone al dosaggio di 25 mg/die con lento tapering. Al controllo PET dopo 3 mesi di terapia si evidenziava persistenza dell'area di iperaccumulo in corrispondenza della loggia parotidea destra (SUVmax 5.9) e scomparsa di tutte le altre lesioni precedentemente descritte.
Conclusioni. Lesioni polmonari di tipo nodulare possono essere riscontrare anche in corso di IgG4-RD. L'esame istologico risulta fondamentale per una corretta diagnosi differenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (1): 7-19.
2. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022; 81 (3): 315-320.

EFFICACIA DI APREMILAST IN UN CASO COMPLESSO E DIFFICULT-TO-TREAT DI OVERLAP TRA SINDROME PAPA E BEHÇET AD IMPEGNO ARTICOLARE, VASCOLARE E CUTANEO

PO:19:338

Occhipinti L., Rizzo M.T., Fazzi B., Sacco S., Giovannini I., Zabotti A., De Vita S., Quartuccio L.
Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale, Udine

Background. La sindrome PAPA è una malattia autoinfiammatoria autosomica-dominante (gene PSTPIP1), che si presenta con manifestazioni cutanee e articolari: artrite piogenica, acne e pioderma gangrenoso (PG) (1). Quest'ultima è una rara dermatosi ulcerativa e neutrofilica, con bordi non definiti ed eritema periferico, a carattere rapidamente progressivo. La sua eziologia resta non del tutto chiara e non esiste un gold standard terapeutico (2, 3).
Caso clinico. MS è una paziente di 42 anni affetta da sindrome da overlap PAPA-Behcet ad impegno articolare, vascolare e cutaneo. Esordita a 17 anni con lesioni cutanee in regione glutea, pustolose, tendenti all'ulcerazioni, alla sovrainfezione e con difficoltà alla cicatrizzazione. Posta diagnosi di pioderma gangrenoso, veniva avviato trattamento antibiotico che portava però solo parziale risposta. Qualche anno dopo è iniziato il coinvolgimento articolare con artrite delle mani, ginocchia e gomiti per cui sono state tentate numerose combinazioni tra ciclosporina e anti-TNFa, MTX e antiIL-1. La malattia si è subito mostrata resistente alla maggior parte delle terapie, ottenendo solo periodi di remissione sul versante articolare, mentre su quello cutaneo le ulcere continuavano ad essere scarsamente controllate. Giunta alla nostra attenzione nel 2011, sono stati avviati, in maniera sequenziale, Infliximab, Adalimumab, Tocilizumab, Anakinra, Certolizumab e Golimumab, tutti inefficaci. Dal punto di vista clinico l'artrite aveva assunto carattere erosivo e deformante e la paziente continuava ad avere lesioni ulcerative soprattutto agli AAII con tendenza alla sovrainfezione fino al 2022, quando è stato necessario il ricovero ordinario per eseguire antibioticoterapia endovenosa. In considerazione dei casi segnalati in letteratura di efficacia di Apremilast nell'impegno cutaneo da Behcet e PG è stato avviato il farmaco in regime off-label, in contemporanea ad Abatacept, farmaco tra tutti maggiormete efficace dal punto di vista articolare. In regime di ricovero, la paziente presentava numerose ulcere a fondo fibrinoso/emorragico con orletto violaceo, diffuse agli AAII e ai glutei, di cui le più grandi arrivavano fino a 5-6 cm di diametro. Al mese +2 da avvio Apremilast tutte le lesioni erano in miglioramento, alcune completamente cicatrizzate, altre ridotte di dimensioni, solo 3 erano le ulcere di nuova insorgenza; pertanto è stato possibile scalare lo steroide fino a sospensione. Al sesto mese tutte le lesioni sono ben cicatrizzate, le ultime 3 in guarigione, e non è stata obiettivata nessuna ulcera di nuova insorgenza.
Conclusioni. Sebbene la patogenesi del PG sia non del tutto chiara, la disregolazione immunitaria sembra svolgere un ruolo importante. La risposta favorevole di questa paziente all'uso di Apremilast nel PG refrattario, già noto per l'efficacia sull'aftosi del morbo di Behcet, e la sicurezza di combinazione con un bDMARD, suggerisce una nuova opzione terapeutica meritevole di ulteriori approfondimenti e applicazioni nella clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lindor NM. Mayo Clin Proc. 1997.
2. Ahronowitz I. Am J Clin Dermatol. 2012.
3. Wang EA Int. Dermatol. 2018.

ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA IN PAZIENTI CON MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE SISTEMICHE

PO:19:339

Guidea I., Oliviero F., Baggio C., Doria A., Sfriso P., Bindoli S.
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Il potenziale antinfiammatorio dei componenti nutritivi e bioattivi della dieta mediterranea (DM), è ampiamente riconosciuto. Un alto rapporto grassi monoinsaturi/saturi, un consumo adeguato di verdura, frutta, carboidrati integrali e fibre, associati ad una moderata assunzione di vino contribuiscono a contrastare lo stato infiammatorio. L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'aderenza alla DM in una coorte di pazienti affetti da malattie autoinfiammatorie sistemiche (MAIS).
Materiali e metodi. L'aderenza alla DM è stata valutata in pazienti affetti da MAIS afferenti all'Unità di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Ai pazienti è stato chiesto di compilare un documento informatizzato (Google Form) basato sul questionario MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Score), il quale fornisce un punteggio di aderenza (range 0-14) calcolato sul consumo di diverse variabili dietetiche. A seconda del punteggio ottenuto, i risultati sono espressi secondo uno schema di buona aderenza (≥10 punti), media aderenza (6-9 punti), scarsa aderenza (≤5 punti). Lo studio è stato condotto garantendo la deidentificazione dei pazienti e dei dati clinico-anagrafici, e dopo acquisizione del consenso informato. Ad integrazione del questionario ai pazienti è stato chiesto di indicare se facessero consumo di integratori alimentari e di Vitamina D.
Risultati. Il questionario è stato raccolto da 95 pazienti (65% femmine, età media 46.4 anni±13.1, 35% maschi, età media 47.2 anni±17.5). Di questi, 29 soggetti presentavano Febbre Mediterranea Familiare (28.7%), 5 sindrome TRAPS (5%), 1 deficit parziale della mevalonato chinasi, 1 criopirinopatia, 1 sindrome PFAPA, 24 Morbo di Still dell'adulto sistemico (23.7%) e 16 forma cronica articolare (15.8%), 2 sindrome di Schnitzler (2%), 1 sindrome VEXAS, 1 policondrite ricorrente, 2 sindrome PASH/pioderma gangrenosum (2%), 2 Malattia di Behçet (MB) (2%), 1 FMF con associata MB, 1 malattia di Dercum, mentre 8 pazienti (8%) erano affetti da forme autoinfiammatorie indifferenziate. Sulla base dello score ottenuto dal MEDAS, il 13% dei pazienti ha presentato una buona aderenza alla DM (≥10 punti), il 71% una media aderenza (6-9 punti) mentre il 16% risultava con uno score ≤ 5 punti. La maggior parte dei pazienti (69%) con un'aderenza medio-alta (>6) era rappresentato da femmine. La popolazione totale considerata era mediamente in sovrappeso e non è stata evidenziata alcuna relazione tra BMI e MEDAS. Le donne risultavano più aderenti alla DM rispetto agli uomini ($p<0.05$), mentre non è stata evidenziata una maggiore aderenza nei soggetti > 50 anni. Inoltre, il 45 % dei pazienti assumeva regolarmente vitamina D.
Conclusioni. L'84% dei pazienti con MAIS presenta una aderenza medio-alta alla DM. Questo potrebbe influenzare positivamente l'andamento clinico e bioumorale di patologie caratterizzate da un intenso background infiammatorio. Inoltre, l'assunzione regolare della vitamina D contribuirebbe ad una ulteriore immuno-modulazione. È fondamentale nell'ambito delle malattie infiammatorie educare adeguatamente i pazienti all'assunzione di corretti approcci alimentari.

PREDITTORI DI REMISSIONE E ARRESTO DELLA TERAPIA NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO E NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 64 PAZIENTI

PO:19:340

Fontana G., Crisafulli F., Frassi M., Franceschini F., Airò P.
Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro. La Malattia di Still dell'Adulto (AOSD) e l'Artrite Idiopatica Sistemica Giovanile (SJIA, in passato denominata Malattia di Still) sono malattie autoinfiammatorie rare poligeniche ad eziologia sconosciuta.
Attualmente è possibile ottenere la remissione di malattia in una percentuale considerevole di pazienti grazie a terapie che, dopo un progressivo décalage, possono essere interrotte senza recidiva di malattia. In letteratura, tuttavia, non sono finora stati identificati dei fattori predittivi di remissione e arresto della terapia.
Lo scopo di questo studio è ricercare tali fattori in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AOSD/SIJA.
Materiali e metodi. Lo studio ha analizzato retrospettivamente i pazienti affetti da AOSD/SIJA, seguiti da un'Unità di Reumatologia italiana tra gennaio 1997 e settembre 2022. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri Yamaguchi o i criteri preliminari PRINTO. La remissione in assenza di terapia è stata definita come assenza di markers clinici e di laboratorio di attività di malattia in assenza di trattamento per almeno 6 mesi. I confronti tra i gruppi di pazienti sono stati effettuati utilizzando i test di Mann-Whitney, t di Student, Chi-quadrato o Fisher, come appropriato.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 57 pazienti affetti da AOSD e 7 da SIJA. La remissione in assenza di terapia è stata raggiunta in 23 pazienti (35,9%) dopo un periodo mediano di trattamento di 3,62 anni (IQR 1,37 - 6). Le principali caratteristiche demografiche e cliniche alla diagnosi, nonché il trattamento ricevuto, sono riassunti nella Tabella 1. I pazienti del gruppo in remissione in assenza di terapia presentavano più frequentemente una conta leucocitaria basale maggiore di 15.000/uL (p:0.004). I pazienti che non avevano sospeso la terapia erano stati invece trattati più frequentemente all'esordio della malattia con ciclosporina A (CyA) (p:0,042).
Confrontando i pazienti in cui era stato avviato o meno il trattamento con csDMARDs o bDMARDs entro 3 mesi dall'esordio della malattia non è stata osservata alcuna differenza significativa.
Conclusioni. L'iperleucocitosi è stata identificata come un potenziale predittore di remissione in assenza di terapia nella nostra coorte di pazienti con AOSD/SIJA, mentre è risultato più difficile ottenere l'arresto della terapia nei pazienti trattati con CyA all'esordio della malattia.
Per confermare e meglio definire i risultati ottenuti sono necessari studi più ampi e collaborativi.

Tabella 1: Caratteristiche demografiche e cliniche e trattamento all'esordio della malattia.

	Remissione in assenza di terapia n: 23	**Pazienti ancora in terapia n: 41**	**p-value**
AOSD n (%)	20 (87.0%)	37 (89.2%)	0.69
Uomini n (%)	12 (52.2%)	14 (34.2%)	0.16
Età, anni Media±SD	30.5 ±13.6	36.6 ±15.4	0.12
Durata di follow-up, anni Mediana (IQR)	6.5 (2.7–10.7)	8.6 (3.5-15.3)	0.94
Ferritina, mg/mL Mediana (IQR)	1766 (682-11594)	1255 (551-6620)	0.61
GB >15000/uL, n (%)	**15 (71.4%)**	**13 (32.5%)**	**0.0037**
GB/uL, Media±SD	17337 ±8223	14562 ±5995	0.14
Hb g/dl, Media±SD	10.9 ±1.8	11.3 ± 1.8	0.37
PLT$\times10^3$/uL, Media±SD	325.30 ±171.97	328.74 ±135.6	0.93
PCR mg/L, Media±SD	130.8 ±79.1	143.2 ±108.6	0.65
ALT U/L, Mediana (IQR)	68 (32-122)	59 (25 -117)	0.40
AST U/L, Mediana (IQR)	44 (22-90)	49 (27 -90)	0.26
Score di Pouchot modificato, Media±SD	6.1 ±1.46	6.6 ±1.73	0.24
MAS all'esordio di malattia, n (%)	2 (8.7%)	5 (12,2%)	1
Terapia con csDMARDs (entro tre mesi dall'esordio di malattia), n (%)	9 (39.1%)	23 (56.1%)	0.3
Terapia con CyA (entro tre mesi dall'esordio di malattia), n (%)	**0**	**8 (19.5%)**	**0.04**
Terapia con b/ts-DMARDs (entro tre mesi dall'esordio di malattia), n (%)	3 (75%)	9 (34.6%)	0.27

Legenda: AOSD malattia di Still dell'adulto, GB Globuli Bianchi, Hb Emoglobina, PLT piastrine, PCR Proteina C Reattiva, ALT Alanina Transaminasi, AST Aspartato Transaminasi, MAS Sindrome da Attivazione Macrofagica, CyA Ciclosporina A, csDMARDs conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, b/ts-DMARDs biological/targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

VALUTAZIONE DEL FENOMENO DI RAYNAUD IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ALCAPTONURIA

PO:19:341

Bianchi E., Bardelli M., Frediani B.
AOUS Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. L'alcaptonuria (AKU) è un raro disordine autosomico recessivo, caratterizzato da un deficit dell'enzima omegentisato 1,2 diossigenasi (HGD), implicato nella degradazione della tirosina. Il difetto enzimatico è causato da una mutazione omozigote o eterozigote composta nel gene HGD, che determina l'accumulo di acido omogentisico (HGA) nella sua forma ossidata nei tessuti connettivali. L'acido omogentisico è eliminato a livello renale, per cui le urine dei pazienti affetti appaiono scure. La sintomatologia classicamente si manifesta con iperpigmentazione bluastra della cartilagine auricolare e delle sclere, interessamento della colonna e delle grandi articolazioni (ginocchia, coxo-femorali e gleno-omerale). L'accumulo del metabolita ossidato provoca nel tempo artrosi interapofisaria (wafer like), artropatia periferica, valvulopatie, calcolosi renale, calcificazioni prostatiche ed in alcuni casi fenomeno di Raynaud.
Lo scopo del nostro studio è quello di descrivere la presenza e le caratteristiche del fenomeno di Raynaud in pazienti affetti da alcaptonuria ed indagare eventuali correlazioni con un determinato pattern capillaroscopico.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato da settembre 2022 a giugno 2023, 15 pazienti affetti da alcaptonuria. La diagnosi è stata eseguita mediante indagine genetica (positività per mutazioni note del gene HGD). Sono stati raccolti retrospettivamente i dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti, incluso il profilo autoanticorpale (ANA/ENA screening/nDNA) e la presenza di fenomeno di Raynaud. Tutti i pazienti erano inoltre sottoposti ad esame capillaroscopico.
Risultati. Sono stati arruolati 15 pazienti (9F – 6M) con diagnosi di Alcaptonuria. L'età media±DS era 50±8 anni. In 7 pazienti concomitava Tiroidite di Hashimoto, in 7 ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia e 3 con diabete.
Dodici dei 15 pazienti arruolati presentavano un fenomeno di Raynaud e in 9 ANA positivi (1 paziente con un titolo di 1:320, gli altri 8 pazienti con un titolo di 1:160). Il pannello ENA è risultato negativo in tutti i pazienti.
In tutti e 3 i pazienti che non presentavano un fenomeno di Raynaud il profilo autoanticorpale risultava negativo.
Nessuno dei pazienti arruolati presentava sintomi associati a patologia autoimmune del connettivo.
L'esame capillaroscopico ha mostrato in 9 pazienti (7 ANA positivi e 2 ANA negativi) un quadro compatibile con microangiopatia aspecifica, mentre negli altri 6 pazienti (2 ANA positivi e 4 ANA negativi) il quadro capillaroscopico risultava privo di reperti atipici.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da AKU è stata riscontrata una notevole prevalenza del fenomeno di Raynaud, in assenza di ulteriori sintomi associati a patologia del connettivo. Tuttavia, il sintomo è correlabile a fenomeno di Raynaud primitivo, non essendo il quadro capillaroscopico associato a danno su base vascolare. Vista la rarità della malattia (prevalenza di 1-9 su 1.000.000), sono necessari ulteriori studi per meglio comprendere la presenza ed il ruolo del fenomeno di Raynaud nei pazienti affetti da AKU.

TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE EV IN PAZIENTE AFFETTA DA CONNETTIVITE MISTA CON GASTROPARESI SEVERA

PO:19:343

Bravi E. [1], Platé I. [1], Colombi D. [2], Arrigoni E. [1]
[1]UOSD Reumatologia Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [2]U.O.D. Radiologia Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza

Paziente di 77 anni, giunta alla nostra attenzione nel 2019 con già diagnosi di artropatia psoriasica, esordita con artrite simmetrica a carico di mani piedi, anamnesi di psoriasi cutanea, in trattamento con methotrexate e steroide a basso dosaggio con scarso beneficio.
Introdotto trattamento con leflunomide, sospeso per reazione allergica, successivamente iniziata terapia con etanercept con buon controllo e remissione dell'artrite.
Nel 11/2019 peggioramento del fenomeno di Raynaud già noto, comparsa di sclerodattilia, sclerosi cutanea del volto, microcheilia, dispepsia intensa.
La paziente è stata pertanto sottoposta ad accertamenti in particolare: esami ematochimici con riscontro di positività ANA e anti ENA - RNP esami di screening per miosite negativi, TC torace con riscontro di interstiziopatia con aree ground glass a livello alle basi, EGDS con evidenza di esofagite da reflusso, lieve gastrite cronica confermata anche all'esame istologico. All'esame capillaroscopico reperti non conclusivi per sclerodermа pattern.
Posta diagnosi di diagnosi di connettivite mista è stata sospesa terapia con etanercept e introdotto abatacept sc.
Nei mesi successivi la paziente ha presentato un peggioramento della dispepsia con frequenti episodi di vomito e di subocclusione intestinale che hanno necessitato di altri ricoveri in gastroenterologia
Nell'8/2020 è stata sottoposta a esami endoscopici e strumentali con riscontro di un esofago beante ed ectasico.
Per il concomitante stato di malnutrizione è stata impostato supporto nutrizionale parenterale, sospeso abatacept.
Nell'10/2020 ulteriore peggioramento della dispepsia e nel 6/2021 è stata posizionata PEG ma anche l'alimentazione tramite PEG è stata complicata da episodi subocclusivi.
Nell'8/2021 è stata sostituita la PEG con PEJ a due vie per detensione gastrica e nutrizione digiunale con scarso miglioramento dei sintomi
A seguire ulteriori ricoveri per frequenti episodi di vomito e di subocclusione intestinale; nel 3/2022 è stata sottoposta ad ulteriori esami strumentali ed endoscopici che non hanno evidenziato ne patologia ostruttiva ne funzionale e è stata posta diagnosi di connettivite mista con interessamento gastrointestinale in nutrizione parenterale totale portatrice di PEJ, non utilizzabile per grave gastroparesi.
Sulla base dei pochi dati descritti in letteratura riguardo il trattamento di gastroparesi sia isolata sia associata a connettivite, si è deciso, in accordo con la paziente, di programmare infusione di Immunoglobuline ev con lo schema di 400 mg/kg in infusione settimanale per 12 settimane. La prima infusione è stata effettuata in nel 5/2022 e il ciclo di trattamento completo è stato ripetuto dopo 12 mesi
Da allora la paziente riferisce miglioramento della dispepsia e del senso di tensione gastrica; da oramai 24 mesi non presenta episodi subocclusivi, non ha necessitato di ricoveri ospedalieri.
La terapia con Ig ev, nel nostro caso, ha portato a una stabilizzazione clinica con buon controllo della sintomatologia dispeptica la paziente riesce a assumere liquidi e terapia per os.

SINDROME DA ANTI-MDA5: CASE REPORT DI UNA PAZIENTE RESISTENTE AL TRATTAMENTO

PO:19:344

De Vita A., Scrivo R., Cadar M., Landro J., Dolcini G., Mastromanno L., Fiorilli V., Di Sanzo L., Alessandri C., Conti F.
Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

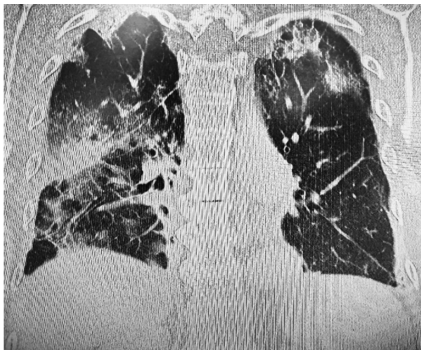
Scopo del lavoro. La sindrome da anti-MDA5 è una dermatomiosite (DM) spesso clinicamente amiopatica associata a malattia polmonare interstiziale rapidamente progressiva e manifestazioni cutanee. Gli autoanticorpi specifici di questa sindrome legano l'MDA5, una proteina citosolica essenziale per le risposte antivirali. La mortalità dei pazienti che sviluppano la pneumopatia interstiziale è di circa il 50%. Discutiamo di un caso di sindrome da anti-MDA5 trattato nel Nostro Policlinico con exitus finale.

Materiali e metodi. Una donna di 73 anni, con pregressa recente infezione da COVID19, riceveva diagnosi di DM nel Dicembre 2022 dopo insorgenza di rash eliotropo, edema palpebrale ed eritema periungueale, astenia e disfagia. La biopsia cutanea evidenziava istologia compatibile con dermatite lichenoide d'interfaccia. Una TC total-body mostrava nel polmone areole di alterata densità parenchimale con aspetto GGO in sede biapicale, la capillaroscopia anse tortuose, edema moderato come da microangiopatia aspecifica e lo screening autoanticorpale SS-A Ro52 54 AU ed anti-MDA5 positivi. Ulteriori esami ematochimici mostravano rialzo degli indici di mionecrosi (CPK 1244 U/L, MYO 192 ng/mL, LDH 890 U/L) e di flogosi (PCR 12 mg/dL). La paziente veniva quindi ricoverata presso la nostra UOC di Reumatologia.

Risultati. All'ingresso in reparto, si rendeva necessaria ossigenoterapia (SpO2 90% in VM 24%). L'esame radiografico del torace mostrava un addensamento parenchimale destro e un esame EMG mostrava un danno miogeno prossimale compatibile con malattia di base. Nonostante la terapia steroidea ad alto dosaggio e l'ossigenoterapia il quadro clinico evolveva rapidamente con una polmonite organizzata (OP) e possibile pattern NSIP all'HRTC.
In attesa degli esami microbiologici, per contrastare la rapida evoluzione si ricorreva in prima istanza a terapia con Immunoglobuline umane ad alto dosaggio per via endovenosa (ev), glucocorticoidi e Ciclosporina A 150 mg per os con un parziale beneficio. Successivamente, veniva somministrata terapia con ciclofosfamide per via ev associata ad antibiotico-terapia a largo spettro. Tuttavia, la patologia si dimostrava refrattaria a tutte le terapie con progressivo peggioramento del quadro (fino a SpO2 81% in HFNC 80%) e l'exitus sopraggiungeva dopo 13 giorni dal ricovero.

Conclusioni. Allo stato attuale non esistono chiare raccomandazioni per la gestione della sindrome da anti-MDA5, e sebbene le terapie più utilizzate (GC±inibitori della calcineurina/Ciclofosfamide/IV IgG) possano avere successo, molti casi sono refrattari con un alto tasso di mortalità.





VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DEL TRATTAMENTO PROLUNGATO CON TOCILIZUMAB (TCZ) E BASSI DOSAGGI DI GLUCOCORTICOIDI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE (GCA)

PO:19:345

Terribili R. [1], Grazzini S. [1], Conticini E. [1], Falsetti P. [2], Cantarini L. [1], Frediani B. [1]
[1]Università di Siena; [2]AOUS Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. Il Tocilizumab (TCZ) è l'unico farmaco biotecnologico approvato per il trattamento dell'arterite gigantocellulare (GCA). Tuttavia, benché sia i trial clinici che gli studi di real-life abbiano evidenziato una sostanziale efficacia e sicurezza di tale farmaco, non esistono chiare evidenze a supporto dell'ottimale durata di terapia. Da un lato una sua precoce interruzione sembra associata ad un aumentato rischio di recidive, dall'altro un trattamento prolungato reca con sé delle preoccupazioni in termini di safety.
Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'incidenza di eventi avversi in una coorte di pazienti trattati per almeno 18 mesi con Tocilizumab ed uno schema accelerato di sospensione dello steroide orale.
Materiali e metodi. Abbiamo incluso retrospettivamente tutti i pazienti affetti da GCA seguiti presso il nostro ambulatorio vasculiti e trattati con Tocilizumab (162 mg sottocute ogni 7 giorni) per almeno 18 mesi. Come da nostro schema, tutti i pazienti sono stati trattati anche con steroidi orali al dosaggio massimo di 62,5 mg/die di Prednisone (PDN) sospeso entro 6 mesi, farmaci antiriassorbitivi (questi ultimi per tutta la durata della terapia steroidea e prolungati in presenza di fattori di rischio per frattura da fragilità) e vaccinazioni contro influenza, pneumococco e zoster.
Risultati. È stato incluso un totale di 38 pazienti con età media di 76.4 anni ed un rapporto M:F di 0.46, trattati con TCZ per una media di 18.6 mesi. Si sono verificati eventi avversi in 12 pazienti (32%) (Tabella 1); l'unico evento maggiore è consistito in un episodio di diverticolite perforata. Tali eventi si sono verificati in media dopo 12.9 mesi dall'inizio del trattamento, con sospensione del farmaco in 10 pazienti (definitiva in 7) cui è seguita risoluzione delle alterazioni cliniche e laboratoristiche nella totalità dei casi.
Conclusioni. I dati di questa analisi retrospettiva confermano il profilo di sicurezza del TCZ nei pazienti con GCA evidenziando in particolare la garanzia di un adeguato livello di safety anche per periodi prolungati di trattamento. Gli eventi avversi osservati sono risultati poco frequenti, perlopiù modesti e regrediti dopo sospensione del farmaco e terapia specifica laddove richiesta. L'unico evento maggiore si è peraltro verificato in un paziente con pregressa storia di diverticolosi, per il quale l'impiego di TCZ era stato attentamente valutato e autorizzato in virtù della difficoltà a raggiungere il controllo della patologia di base con i precedenti tentativi terapeutici.
Questi risultati, uniti all'osservazione di un tasso di remissione clinica del 90% nei nostri pazienti in trattamento con TCZ (con l'impiego di dosaggi medi di PDN <5 mg, anch'essi molto ben tollerati) supportano l'uso di questo farmaco nella GCA anche per periodi prolungati con successo nella strategia di risparmio dello steroide.

Tabella 1: dettaglio eventi avversi TCZ

EVENTO AVVERSO	SEVERITA'	N	(%)
NEUTROPENIA	conta tra 0,5 e 1 x 109 cell/L	3	8
INFEZIONI	non severe (zoster cutaneo; erisipela arti inferiori)	2	5
IPERTRANSAMINASEMIA	tra 1 e 3 volte il limite di riferimento	2	5
PIASTRINOPENIA	tra 50 e 100 x 103 cell/mL	2	5
REAZIONE DI IPERSENSIBILITA'	sito di iniezione	2	5
DIVERTICOLITE PERFORATA		1	3
EFFLUVIUM		1	3

ISPESSIMENTO DEI TESSUTI MOLLI RETROFARINGEI: CARATTERIZZAZIONE IN RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE DELLA FARINGITE NELLA MALATTIA DI STILL. UN CASO CLINICO

PO:19:346

Moretti M. [1], Ferro F. [2], Cascarano G. [1], D'Alessandro F. [1], Fattorini F. [1], Navarro Garcia I. [1], Schilirò D. [1], Valevich A. [1], Cazzato M. [2], Baldini C. [1], Mosca M. [1]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa;
[2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. L'artrite idiopatica giovanile sistemica, o malattia di Still (MS), similmente alla forma dell'adulto, è caratterizzata da poliartrite, iperpiressia, eruzioni cutanee fugaci, faringite, sierosite, linfoadenopatie, epatosplenomegalia, leucocitosi neutrofila e incremento degli indici di flogosi. Il quadro clinico può tuttavia essere subdolo e richiedere approfondimenti diagnostici per escludere un'eziologia infettiva. In base alle nostre conoscenze, questo è il primo caso che descrive l'impegno faringeo nella MS e la risposta alla terapia attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RMN).
Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati clinici, i parametri di laboratorio e i reperti radiologici relativi al caso.
Risultati. Questo lavoro descrive il caso di una donna di 25 anni ricoverata nel nostro reparto dal pronto soccorso (PS) nel novembre 2022 per iperpiressia, poliartrite, faringodinia e cervicalgia. La paziente era stata trattata a domicilio con amoxicillina/clavulanato e basse dosi di 6-metilprednisolone (6MP), senza beneficio. In PS veniva sottoposta a una RMN del collo che mostrava un ispessimento infiammatorio dei tessuti molli retrofaringei (12 mm), captante il mezzo di contrasto, esteso dal nasofaringe all'orofaringe (figura 1, sinistra).
La paziente era affetta da MS dall'eta di 4 anni, ed era stata trattata con successo con 6MP, metotrexato e, poi, etanercept. Nel 2013, per riacutizzazione di malattia complicata da una sindrome da attivazione macrofagica, era stato sospeso etanercept e introdotta ciclosporina. Nel 2016 le terapie erano state interrotte e da allora la paziente aveva mantenuto una completa remissione.
All'ammissione in reparto la paziente presentava febbre (39,2°C) e faringodinia. Si introducevano terapie antinfettive empiriche.
Gli esami ematochimici mostravano leucocitosi neutrofila e incremento degli indici di flogosi, con procalcitonina negativa. La localizzazione del tessuto infiammatorio non permetteva di eseguire procedure bioptiche.
Le terapie antinfettive non portavano benefici e venivano interrotte dopo 10 giorni. Tutte le indagini infettivologiche risultavano negative.
Il quadro clinico appariva dunque compatibile con una riacutizzazione in età adulta della MS. La paziente veniva trattata con 6MP in boli. Una seconda RMN eseguita durante il decalage steroideo mostrava una riduzione in spessore (7 mm) e in estensione del tessuto infiammatorio, confinato all'orofaringe. Alla dimissione la paziente si presentava asintomatica e con parametri bioumorali nella norma. Veniva introdotta terapia immunosoppressiva con sarilumab.
A gennaio 2023 la malattia era in remissione e una terza RMN documentava la scomparsa dell'ispessimento infiammatorio dei tessuti molli retrofaringei (figura 1, destra).
Conclusioni. Questo caso descrive per la prima volta le caratteristiche RMN della faringite nella MS in fase di attività e di remissione post terapia. Questi dati suggeriscono una relazione causale tra ispessimento flogistico dei tessuti retrofaringei e faringodinia con cervicalgia nella MS. Ulteriori studi sono necessari per verificare il ruolo della RMN nella valutazione dell'impegno faringeo nella MS.

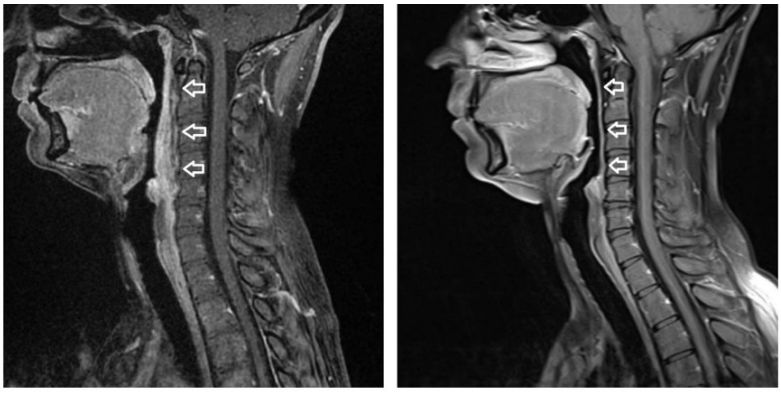


Figura 1. Scansioni sagittali in RMN del tessuto infiammatorio (frecce bianche), all'ammissione in reparto (sinistra) e dopo la terapia (destra).

FRATTURE RICORRENTI E RIDOTTA DENSITÀ MINERALE OSSEA: UNA NUOVA MANIFESTAZIONE CLINICA DELLA SINDROME ORO-FACIO-DIGITALE TIPO IX? POTENZIALE RUOLO DEI BIFOSFONATI: UN CASE REPORT

PO:19:347

Messina V., Bixio R., Aldegheri F., Rossini M., Viapiana O.
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. Le Sindromi oro-facio-digitali (OFDS) costituiscono un gruppo eterogeneo, ancora in fase di definizione. Ad oggi sono stati descritti 13 fenotipi differenti caratterizzati da malformazioni congenite a livello di cavità orale, faccia e dita. La OFDS tipo IX si contraddistingue per la presenza di lacune corioretiniche, assenti nelle altre forme; dal 1992 ne sono stati descritti 8 casi. Lo scopo del lavoro è descrivere un nuovo caso di OFDS tipo IX con manifestazioni scheletriche non precedentemente descritte in letteratura.
Materiali e metodi. Descrizione del caso utilizzando le cartelle cartacee ed elettroniche del paziente e il confronto con la letteratura.
Risultati. Si presenta il caso di un uomo di 40 anni con diagnosi di OFDS tipo IX dall'età di 20 anni con coinvolgimento facciale (iperteilorismo, piramide nasale slargata), orale (amartomi linguali, frenuli labiali sovrannumerari e piccola incisura centrale del labbro superiore), assiale (polidattilia preassiale completa bilaterale ai piedi), oculare (nistagmo e atrofia corioretinica pigmentata nell'occhio destro) e cognitivo (ritardo mentale di grado medio). Il cariotipo era normale (46 XY). Afferiva presso la nostra UOC nel 2001 in seguito a frattura patologica di polso sx e riscontro di ridotta mineralizzazione ossea per età alla densitometria ossea (DXA), si impostava pertanto dal 2003 al 2006 terapia antiriassorbitiva con infusioni endovena di Neridronato 100 mg ogni 3 mesi con miglioramento del dato densitometrico (Tabella 1), recupero dell'autonomia motoria e assenza di nuovi eventi fratturativi. Data la stabilità del quadro si sospendeva la terapia infusiva con follow-up annuale densitometrico e laboratoristico. Nel 2021, in seguito al nuovo riscontro di cedimenti vertebrali (D7 e L1) per traumi a bassa energia, si riprendeva la terapia antiriassorbitiva. Al confronto con la letteratura negli 8 casi finora descritti di OFDS tipo IX non sono state riportate alterazioni del quadro osteometabolico.
Conclusioni. Il caso riportato rappresenta il primo descritto in letteratura dove questa sindrome sia associata ad un quadro di alterata mineralizzazione ossea complicata da fratture da fragilità. Questo caso, inoltre, evidenzia come l'utilizzo di una terapia antiriassorbitiva endovenosa con Neridronato risulti essere un'opzione terapeutica efficace, sicura e ben tollerata in questi pazienti.

Tabella 1

DXA	2003	2005	2007	2012	2016	2021	2022
	Neridronato 100 mg/3 mesi					*Neridronato 100 mg/3 mesi*	
Z-score L1-L4	-2,9	-2,6	-2,4	-2,9	-3,1	-2,9	-2,8
Z-score femore neck	-1,6	-1,6	-1,3	-1,7	-1,9	-2,4	-1,6
Z-score femore total	-2,0	-1,9	-1,7	-2,0	-2,4	-2,6	-2,5

SARCOIDOSI INSORTA IN CORSO DI TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI: DESCRIZIONE DI UNA CASE SERIES

PO:19:348

Donzella D. [1], Bellis E. [1], Crepaldi G. [2], Data V. [2], Lomater C. [2], Marucco E. [2], Saraccco M. [2], Dapavo P. [3], Gatto M. [1], Iagnocco A. [1]
[1]Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, A.O. Ordine Mauriziano Torino, SSDDU Reumatologia, Torino; [2]A.O. Ordine Mauriziano, SSDDU Reumatologia, Torino; [3]Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. di Dermatologia, Torino

Scopo del lavoro. In letteratura sono riportati casi sporadici di sarcoidosi insorta in corso di terapia con farmaci biotecnologici utilizzati per il trattamento di altre patologie.
Lo scopo di questo lavoro è descrivere una casistica consecutiva, riscontrata in un breve periodo, di pazienti affetti da psoriasi e/o artrite psoriasica (AP), che sviluppavano sarcoidosi in corso di terapia con farmaci biotecnologici.
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato il database dei pazienti trattati con farmaci biotecnologici dimessi con diagnosi di sarcoidosi tra gennaio 2022 e maggio 2023.
Risultati. Abbiamo individuato 4 pazienti, di sesso femminile, tra 40 e 55 anni. Al momento della diagnosi di sarcoidosi, tre erano in trattamento con TNFi e una con secukinumab (SEK), con una durata media di terapia prima dell'insorgenza dei sintomi da riferire a sarcoidosi di 23 mesi.
Caso 1. Donna, 50 anni, diagnosi di AP nel 2008, in trattamento con golimumab (GOL) 50 mg/mese da febbraio 2020. A gennaio 2022, comparivano eritema nodoso e parotite bilaterale. PET-TC ed EndoBronchial UltraSoundguided TransBronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA), risultavano compatibili con diagnosi di sarcoidosi.
Caso 2. Donna, 40 anni, affetta da psoriasi guttata palmoplantare, in trattamento con certolizumab (CZP) 200 mg/2 settimane da gennaio 2022. Ad ottobre 2022 veniva inviata alla nostra attenzione nel sospetto di AP per artralgie, astenia, tosse, importante calo ponderale e uveite granulomatosa. L'HRTC torace e l'EBUS-TBNA risultavano compatibili con diagnosi di sarcoidosi. Le artralgie regredivano successivamente all'inizio della terapia steroidea, per cui non veniva confermato il sospetto di AP.
Caso 3. Donna, 55 anni, diagnosi di AP dal 2017, in trattamento con SEK 150 mg/mese. Ad ottobre 2022 comparivano tosse, febbricola e faringodinia. Eseguiti TC del torace e lavaggio broncoalveolare con riscontro di sarcoidosi.
Caso 4. Donna, 46 anni, diagnosi AP dal 2016, in trattamento con CZP 200 mg/2 settimane da agosto 2022. Ad ottobre 2022 peggioramento delle artralgie e comparsa di tosse e febbricola. All'HRTC torace riscontro di micronodulia polmonare e multiple linfoadenopatie mediastiniche. Poiché l'EBUS-TBNA risultava negativo, veniva eseguita una biopsia transtoracica che risultava compatibile con sarcoidosi.
In tutte le pazienti, al momento della diagnosi, è stato sospeso il farmaco biotecnologico ed introdotta terapia steroidea orale con beneficio.
Conclusioni. Sebbene siano già descritti in letteratura casi sporadici di sarcoidosi insorta durante terapia con farmaci biotecnologici, la nostra casistica comprende, in un periodo limitato a 16 mesi, 4 nuove diagnosi in pazienti con una storia personale o familiare di psoriasi e/o AP. Tali casi, inoltre, si sono verificati durante un trattamento con farmaci per i quali esistono solo rari casi in letteratura (GOL, CZP e SEK). Poichè i TNFi possono rappresentare una opzione terapeutica per la sarcoidosi, ulteriori valutazioni sono necessarie per analizzare un possibile link tra questi farmaci e sviluppo di sarcoidosi.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: SERIES OF CASES IN THE LAST SIX MONTHS THAT OCCURRED IN INTERNAL MEDICINE

PO:19:349

Coscia M., Italiano G.
AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Background. Fever of unknown origin (FUO) represents about 3% of hospital admissions and has a strong impact on health systems. It is usually of unknown origin until it is associated with a probable or definitive diagnosis after a reasonable diagnostic workup. The etiologies can be grouped into 5 categories: infections, neoplasms, inflammatory diseases, various diseases and undiagnosed diseases.The relative frequencies of individual diagnoses vary by decade, geographic region, patient age, and type of medical practice., Although sophisticated diagnostic tools such as positron emission tomography (PET), biochemical, serological and cultural tests, FNAB are attractive, it is not clear to what extent they can facilitate a diagnosis.
Methods. We enrolled 14 consecutive patients who met the classification criteria for fever of unknown origin from 1/1/2020 to 1/7/2020. Some patients were transferred from another hospital.
Of the myriad disorders that cause FUO, all etiologies can be grouped into 5 categories: infections, neoplasms, inflammatory diseases (e.g. rheumatological or connective tissue diseases), various diseases and undiagnosed diseases. The relative frequencies of individual diagnoses within these 5 categories vary by decade, geographic region, patient age, and type of medical practice.
Very sophisticated diagnostic tools such as positron emission tomography, biochemical, serological and cultural tests, FNAB, although they are attractive, it is not clear to what extent they can facilitate a diagnosis. Definitive documentation of the fever and exclusion of the sham fever are essential early stages. Measure fever more than once and in the presence of medical personnel to rule out manipulation of thermometers. Accurate and repeated history. Physical examination (repeat a physical examination every day while the patient is hospitalized.
Results. Enrolled patients had already performed imaging studies, such as abdominal pelvic computed tomography (CT), transthoracic echocardiogram, cervical ultrasound and laryngoscopy, did not report any abnormalities, as well as endoscopies of the upper and lower gastrointestinal tract. Autoimmune diseases are characterized by a thriving antibody positivity which in our patients was found to be negative.The absence of specific symptoms, which may not coincide over time, is one of the main obstacles to establishing a timely diagnosis. In fact, most patients can be misdiagnosed and treated incorrectly over a long period of time. The application of the Yamaguchi criteria made it possible to diagnose Still's disease in 7 patients.
Discussion. Years after the first descriptions, the differential diagnosis of FUO has grown to include many new causes, especially diseases of the immune system. A meticulous medical history, thorough physical examination, discriminatory use of investigative procedures, patient observation is better than further blind investigative or therapeutic investigations. Despite all the advances in medicine, the medical art finds its maximum expression in the FUO diagnosis.

SAPHO (SYNOVITIS, ACNE, PUSTULOSIS, HYPEROSTOSIS, OSTEITIS SYNDROME): A RARE DIAGNOSIS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

PO:19:350

Susca N. [1], Vella F.S. [2], Leone P. [3], Sabba C. [2], Racanelli V. [3], Prete M. [2]
[1]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Emergency Department Unit, Bari;
[2]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Internal Medicine Unit, Bari;
[3]University of Trento, Centre for Medical Sciences (CISMed), Santa Chiara Hospital, Internal Medicine Unit., Trento

A 52 years old woman came to the emergency department (ED) with a one month ago history of fever (with a maximum body temperature of about 38°C), polyarthralgia and pustules on trunk, scalp, genital area, hand palms and foot. Antibiotics and corticosteroids were administered, without improvement.
Strong tenderness of the chest wall was documented upon physical examination; these symptoms had forced the patient to have several accesses to the ED in the past and cardiac causes were always excluded.
Moreover, the patient reported back pain. In the suspicion of SAPHO syndrome, the patient was admitted to the Internal Medicine Unit.
A routine blood test panel showed a high value for the ESR (109 mm/1 hour). Firstly, investigations of infectious diseases were performed. Serologic tests for the major herpetic viruses were carried out. Anti-VCA IgM and IgG, and anti-EBNA IgG were positive. But the clinical scenario was not considered typical for infectious mononucleosis, and the avidity test for ant-VCA IgG was high, so this diagnosis was excluded. Then, IGRA (interferon gamma release assay) test was performed obtaining an indeterminate value. Mantoux test was negative. Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) and Treponema pallidum Haemoagglutination Assay (TPHA) were both negative, as well as blood cultures. Autoimmune serology showed a low ANA positive value (1/80 titer) with a nuclear homogeneous pattern which was not considered significant.
Finally, an MRI scan of the chest wall and pelvis showed bone edema of the medial portion of both clavicles and sternum (near the sterno-clavicular joint), and of the D4 and from D6 to D9 vertebral bodies. These findings suggested bone inflammation due to sterile osteomyelitis.
A clinical diagnosis of SAPHO syndrome was made based on polyarthralgia expression of suspected synovitis, diffused skin pustulosis, osteitis with a typical distribution (chest wall at the level of the sterno-clavicular joint and vertebrae) and fever.
Since three month, she has been given therapy with NSAIDS and the follow-up for the disease has just begun.

PO:20:351 - PO:20:367 SESSIONI POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (I)

CARATTERISTICHE CLINICHE, PROGNOSTICHE ED ISTOLOGICHE DELLA DERMATOMIOSITE ANTI-SAE1/2: COORTE MONOCENTRICA

PO:20:352

Napoletano A. [1], Fornaro M. [1], Stano S. [1], Capuano A. [1], Girolamo F. [2], Ruggieri M. [3], Mastropasqua M. [3], Coladonato L. [1], D'Abbico D. [4], Iannone F. [1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Precisione e Medicina Rigenerativa - Area Jonica (DiMePRe-J), Università di Bari;
[2]Unità di Anatomia Umana e Istologia, DIP di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze ''DiBraiN'', Università di Bari;
[3]Laboratorio di Neurochimica, DIP di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze ''DiBraiN'', Università di Bari;
[4]Chirurgia Generale ''G. Marinaccio'', DIP di Precisione e Med. Rigenerativa - Area Jonica (DiMePRe-J), Università di Bari

Obiettivi. Tra gli autoanticorpi riscontrabili nei sieri di pazienti affetti da dermatomisite (DM), gli anticorpi anti-SAE1/2 sono tra i più rari e meno studiati. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare una popolazione monocentrica di pazienti affetti da DM anti-SAE1/2 e confrontarla con una coorte di pazienti DM che presentavano il più noto anticorpo anti-Mi2

Materiali. In questo studio retrospettivo sono stati inclusi tutti i pazienti appartenenti al registro INMYRE (inflammatory myositis registry) che presentavano una diagnosi di DM secondo i criteri classificativi del 2017 ACR/EULAR. I pazienti sono stati divisi in due sottogruppi: pazienti con anticorpi anti-SAE1/2 e pazienti con anticorpi antiMi2. Sono state confrontate sia le caratteristiche cliniche che istologiche di questi due gruppi. È stata stimata la sopravvivenza a 10 anni dall'esordio della patologia usando il metodo Kaplan-Meier (K-M) e le differenze tra i due gruppi sono state confrontate utilizzando il log-rank test.

Risultati. Ventisei pazienti affetti da DM sono stati inclusi nello studio, 9 (34.62%) pazienti avevano anticorpi anti-SAE1/2, mentre 17(65.38%) pazienti avevano anticorpi anti-Mi2. I dati clinici della nostra coorte sono riportati nella tabella 1. Analizzando I livelli sierici di CPK al basale, valori più alti sono stati riscontrati nei pazienti anti-Mi2 (3153±3480 UI/L) rispetto ai pazienti anti-SAE1/2 (526±826 UI/L, p<0.05). Valutando l'impegno extra-muscolare, 3 (33.3%) pazienti anti-SAE1/2 hanno sviluppato una interstiziopatia polmonare, assente nei pazienti anti-Mi2 (0%) (p<0.05).Nessuna differenza nell'età alla diagnosi, nell'età di esordio, nel ritardo diagnostico, nella tipologia di manifestazioni cutanee, nell'MMT-8 al baseline, nella presenza di anticorpi anti Ro52, nell'associazione con artrite o neoplasie, nella presenza del fenomeno di Raynaud o nella disfagia è stata riscontrata tra i due gruppi. Diciannove biopsie muscolari sono state analizzate da 6 pazienti anti-SAE1/2 e 13 pazienti anti-Mi2. L'analisi qualitativa delle biopsie muscolari non ha evidenziato differenze statisticamente significative. Le biopsie muscolari dei pazienti anti-SAE1/2 confermavano una alta prevalenza di atrofia perifascicolare (83.3%) ed aumentata espressione del MHC-I (66.7%). L'analisi della sopravvivenza a 10 anni dall'esordio non evidenziava differenze tra i due gruppi (anti-SAE1/2: 66.7%, anti Mi2: 82.4%) (Figura 1).

Conclusioni. Nel nostro studio, abbiamo riscontrato che entrambi i gruppi di pazienti con anti-SAE1/2 e anti-Mi2 hanno tipiche manifestazioni cutanee di dermatomiosite. I pazienti con anti-SAE1/2 più frequentemente sviluppano ILD rispetto ai pazienti anti-Mi2, mentre i pazienti anti-Mi2 hanno valori sierici di CPK all'esordio più alti rispetto agli anti-SAE1/2.

Tabella 1-Caratteristiche cliniche ed istologiche di pazienti affetti da DM anti-SAE1/2 e pazienti con DM anti-Mi2

Variabili	Anti-SAE1/2 (9pz)	Anti-Mi2 (17pz)
Età diagnosi (anni)	60 ±20	58 ±18
Età esordio (anni)	59 ±19	57 ±17
Ritardo diagnostico (mesi)	4 ±4	14 ±28
Sesso (M/F)	1/8 (11.1%/88.9%)	1/16 (5.9%/94.1%)
CPK basale (UI/L)	526 ±826	3153 ±3480*
MMT-8 basale	71 ±9	68 ±10
Subset DM		
DM classica	7 (77.8%)	15 (88.2%)
HDM	1 (11.1%)	2 (11.8%)
CAMD	1 (11.1%)	0 (0%)
Ro52	3 (33.3%)	1 (5.9%)
Rash eliotropo	7 (77.8%)	7 (41.2%)
Segno di Gottron mani	7 (77.8%)	14 (82.4%)
Segno di Gottron gomiti	3 (33.3%)	4 (23.5%)
Rash diffuso volto	5 (55.6%)	13 (76.5%)
Rash V- petto	6 (66.7%)	13 (76.5%)
Rash a scialle	3 (33.3%)	1 (5.9%)
Mechanic's hand	0 (0%)	1 (5.9%)
Vasculite periungueale	3 (33.3%)	9 (52.9%)
Ulcere digitali	0 (0%)	2 (11.8%)
Edema periorbitario	3 (33.3%)	2 (11.8%)
Calcinosi	1 (11.1%)	2 (11.8%)
ILD	3 (33.3%)	0 (0%)*
Artrite	2 (22.2%)	3 (17.6%)
Neoplasia	1 (11.1%)	2 (11.8%)
Disfagia	4 (44.4%)	9 (52.9%)
F. Raynaud	0 (0%)	3 (17.6%)
Biopsie muscolari		
	Anti-SAE1/2 (6pz)	Anti-Mi2 (13pz)
Fibre in necrosi	3 (50%)	11 (84.6%)
Atrofia perifascicolare	5 (83.3%)	8 (61.5%)
MAC su fibre	1 (16.7%)	8 (61.5%)
MAC su capillari	2 (33.3%)	9 (69.2%)
Aumentata espressione MHC-I	4 (66.7%)	10 (76.9%)
Infiltrati CD4	2 (33.3%)	2 (15.4%)
Infiltrati CD8	1 (16.7%)	2 (15.4%)
Infiltrati CD20	2 (33.3%)	3 (23.1%)
Infiltrati CD68	4 (66.7%)	10 (76.9%)
Fibre in rigenerazione	3 (50%)	9 (69.2%)

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

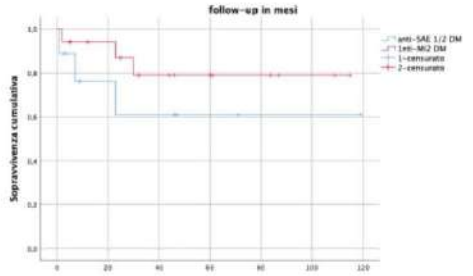


Figura 1- Tasso di sopravvivenza 10 anni (66.7% anti-SAE1/2, 82.4% anti Mi2) log-rank 0.290

CPK, creatinfosfochinasi; MMT-8, Test muscolare manuale- 8; DM, Dermatomiosite; HDM, Dermatomiosite ipomiopatica; CADM, Dermatomiosite amiopatica clinica; ILD, Malattie interstiziali polmonari ; MAC, Complesso di attacco delle membrane ; MHC-I, Complesso maggiore di istocompatibilità -I.

AUMENTO DEI LIVELLI SIERICI DI CHECKPOINT IMMUNITARI IN PAZIENTI CON DERMATOMIOSITE CON E SENZA TUMORI

PO:20:353

Ferrigno I. [1,2], Bonacini M. [2], Rossi A. [2], Fornaro M. [3], Iannone F. [3], Belloni L. [2], Zerbini A. [2], Salvarani C. [4,5], Pipitone N. [4], Croci S. [2]

[1]PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;
[2]Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia;
[3]Unità di Reumatologia,Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università di Bari Aldo Moro, Bari;
[4]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia;
[5]Dipartimento CHIMOMO, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo del lavoro. La dermatomiosite (DM) è una rara malattia infiammatoria sistemica che colpisce il muscolo scheletrico, la pelle e altri organi. Tra le malattie autoimmuni, ha la più alta associazione con i tumori. I pazienti hanno caratteristiche clinico-patologiche eterogenee e positività ad autoanticorpi specifici per la miosite (MSA). Gli MSA sono presenti in oltre il 60% dei pazienti e alcuni di essi sono associati ad un aumentato rischio di cancro. Tuttavia, l'aumentato rischio di tumori nei pazienti con DM non è ancora del tutto determinato ed è necessaria una conoscenza più approfondita di biomarcatori che caratterizzino questa condizione. Con questo studio ci si è proposti di identificare nuovi biomarcatori nel siero di pazienti con DM con e senza tumori.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati campioni di siero da nove pazienti con DM senza tumori, nove pazienti con DM e tumori e nove soggetti sani come gruppo di controllo. Gli anticorpi nei sieri sono stati utilizzati come anticorpi primari in saggi di citometria a flusso utilizzando mioblasti muscolari scheletrici umani (HSMM) vitali come bersaglio, seguiti da incubazione con anticorpi secondari anti-IgM e anti-IgG marcati con fluorocromi. Nei campioni di siero sono stati inoltre analizzati 19 checkpoint immunitari utilizzando un kit multiplex. Il test U di Mann-Whitney e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per valutare le differenze tra i gruppi. Valori di p aggiustati con correzione di Bonferroni < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. I pazienti con DM hanno mostrato percentuali più elevate di cellule HSMM riconosciute da anticorpi IgG sierici rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, i pazienti con DM con e senza tumori hanno mostrato percentuali simili. Non sono state osservate differenze nelle percentuali di cellule positive tra i gruppi utilizzando anticorpi secondari anti-IgM. CD27, CD80, LAG-3, MICB, PD-L2, TIM-3 e VISTA erano più alti nei sieri dei pazienti con DM rispetto ai soggetti sani (test U di Mann-Whitney). Inoltre, CD137 e CD40 sono stati rilevati più frequentemente nei sieri di pazienti con DM rispetto ai soggetti sani (test esatto di Fisher). CD40L, MICA, PD1, GITRL e ICOSL hanno mostrato livelli simili tra pazienti e soggetti sani. IDO, 4-1BBL, CD152, GITR e PD-L1 sono risultati non rilevabili o espressi a livelli variabili sia nei pazienti che nei soggetti sani. Non sono state riscontrate differenze nei livelli dei checkpoint immunitari confrontando i pazienti con DM con e senza tumori.

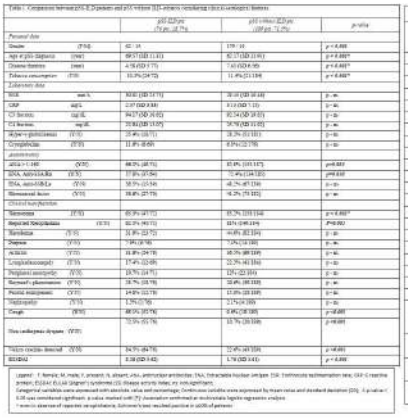
Conclusioni. Le IgG sieriche di pazienti con DM sono state in grado di legare una frazione di HSMM vitali. Inoltre, i pazienti con DM hanno mostrato diversi checkpoint immunitari in circolo: VISTA, CD27 e TIM-3 sono risultati i più promettenti. I biomarcatori studiati non hanno permesso di discriminare i pazienti DM con e senza tumori.

PREVALENCE, CLINICAL-SEROLOGIC CORRELATES AND RADIOLOGIC FEATURES OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN A LARGE COHORTS OF PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

PO:20:354

Vacchi C. [1], Sebastiani M. [2], Cassone G. [1], Dardani L. [3], Sambataro G. [4], Cerri S. [1], Andrisani D. [1], Gozzi F. [1], Ledda R.E. [5], Panini L. [2], Milano P. [2], De Paola F. [2], Sverzellati N. [5], Salvarani C. [3], Manfredi A. [1]
[1]A.O.U. Policlinico di Modena; [2]Universita di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]IRCCS di Reggio Emilia; [4]University of Catania; [5]University of Parma

Introduction. Interstitial lung disease (ILD) is the most frequent and severe manifestation in pSS, with a poorly understood prevalence and significant morbidity and mortality. The prevalence of pSS-ILD is highly variable according to the different populations studied, mostly in small retrospective studies burdened by numerous biases.
The present cross-sectional multicenter observational study aims to investigate the prevalence of ILD and the clinical-laboratory features associated in a population of pSS patients.
Methods. From Nov 2019 to Sep 2022 all consecutive patients affected by pSS (EULAR/ACR2016 criteria) were enrolled. Patients were investigated for signs/symptoms suggestive of pulmonary involvement: dry cough, worsening dyspnea, velcro crackling rales. Patients with suspected ILD had a high-resolution chest CT scan (HRCT) and diagnosis was confirmed by an experienced radiologist. The clinical and laboratory data were also recorded.
Results. 265 patients with pSS were enrolled. An ILD was detected in 76 patients (28.7%). Data regarding the comparison between ILD and non-ILD group are shown in table 1.
ILD was more frequent in males. Most subjects presented ILD at the moment of the pSS diagnosis (45 subjects-57,9%- vs31 patients-40.3%) and generally ILD preceded pSS diagnosis by a median time interval of 5,5 months (IQR-2,25/+33,25 months). The percentage of smokers was higher in the group of patients affected by ILD and there was also a positive correlation with advanced age. Furthermore, ILD patients had shorter disease duration and less frequently experienced xerostomia. Anti-SSA positivity was less frequent in patients with ILD.
Multivariate analysis confirmed a statistically significant association between ILD, advanced age, smoking habit, short pSS disease duration and absence of xerostomia.
HRCT scan images were available in 70 subjects out of 76 pSS -ILD patients. An expert radiologist evaluated 70 HRCT scan exams and reviewed radiologic pattern according to Fleischner Society White Paper. A fibrosing pattern was detected in 40 subjects (53.9%, Table 3).
Data regarding the comparison between fibrotic and non-fibrotic group are shown in table 2.
Discussion. The present is the largest cross-sectional study on pSS and ILD and confirms that ILD is a frequent manifestation in pSS, involving almost 30% of patients, especially the elderly and smokers.
More than a half of these subjects presented a fibrosing ILD. Regarding these forms, particular attention should be paid to patients with respiratory symptoms and negative autoimmunity, even in absence of a reported sicca syndrome.
Prospective studies will allow us to evaluate the incidence of ILD in pSS and to confirm the possible predictive role of the associated conditions identified, to develop risk scores suitable for identifying patients to undergo chest CT. The lack of systematic investigation of ILD and the absence of predictive algorithms currently represent the main cause of the diagnostic delay of ILD in many patients with pSS.



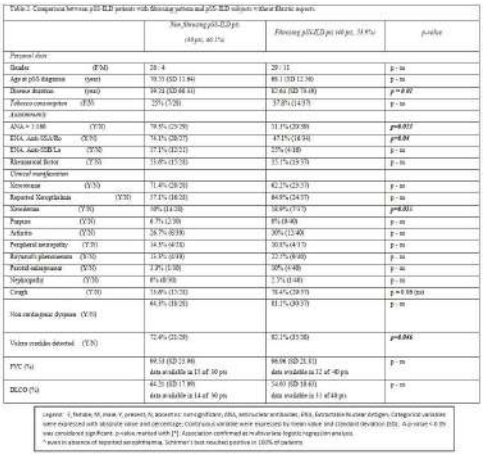


Table 3. Chest HRCT pattern in pSS-ILD patients

Fibrosing pattern (40 pts):		
Definite UIP	7	17.5%
Probable UIP	9	22.5%
Fibrosing NSIP	19	47.5%
Fibrosing OP	1	2.5%
Fibrosing HP	2	5%
Not available	2	5%
Non_fibrosing pattern (30 pts):		
NSIP	2	6.66%
LIP	11	36.6%
OP	2	6.66%
Not available	15	49.9%

Legend: UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP, non specific interstitial pneumonia; LIP, lymphocytic interstitial pneumonia; OP, organizing pneumonia; HP, hypersensitivity pneumonitis;

VISCERAL INVOLVEMENT IS PREDICTIVE OF CANCER-ASSOCIATED MYOSITIS

PO:20:355

Tonutti A. [1,2], Ceribelli A. [1,2], Isailovic N. [2], Motta F. [1,2], De Santis M. [1,2], Selmi C.F. [1,2]
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background and objectives. The early diagnosis and risk stratification of inflammatory myositis remains challenging, particularly for the possible coexistence of malignancy. Established risk factors for cancer-associated myositis (CAM) are old age and male sex, along with specific autoantibodies including anti-TIF1-γ and -NXP2. Clinical risk factors for CAM remain, however, poorly known while recent reports have suggested a lower prevalence of cancer in anti-TIF1-γ positive patients with other concurrent antibody specificities.
Materials and methods. A cohort of 81 patients with inflammatory myositis was analyzed for clinical data collected from electronic records and serum autoantibodies using HEp-2 assay for ANA, ELISA for ENA, and immunoprecipitation for myositis antibodies.
Results. CAM accounted for 19/81 cases (23.5%) of inflammatory myositis, with no significant difference in terms of age and sex ratio according to the presence or absence of malignancy. Patients with CAM had more frequently autoimmune comorbidities (42% vs 17%, p=0.021), especially thyroiditis (n=6) and liver disease (n=3), as well as respiratory (26% vs 7%, p=0.019; mainly COPD) and gastrointestinal comorbidities (32% vs 7%, p=0.004; excluding IBD).
Dermatomyositis was more prevalent in patients with CAM (79% vs 47%, p=0.014), along with a non-statistically significant higher frequency of Gottron's papules and livaedo reticularis, and less Raynaud phenomenon. Prevalence of interstitial lung disease (ILD) was significantly lower in the CAM group (21% vs 34%, p=0.022) and a similar trend was observed for cardiomyopathy, despite not reaching significance. Hypergammaglobulinemia tended to be more common at baseline in patients with CAM.
No significant difference was described in terms of ANA positivity, nor specific autoantibodies at immunoprecipitation; anti-Ro52 was the most frequently detected antibody in CAM (5; 26%), followed by anti-TIF1-γ (4; 21%), and 3 cancer patients had antisynthetase syndrome.
Analyzing the whole myositis cohort, 10/81 (12%) patients had anti-TIF1-γ, and three of them had additional unidentified specificities at immunoprecipitation. These were cases of cancer-negative myositis, whereas none of the 4 patients with anti-TIF1-γ positive CAM had additional specificities (p=0.108).
The multivariable analysis confirmed that the presence of other autoimmune comorbidities (OR 4.3; 95% CI 1.1-16.5; p=0.035) and gastrointestinal comorbidities (OR 9.0; 95% CI 1.6-50.3; p=0.012) are risk factors for CAM; ILD is protective (OR 0.24; 95% CI 0.06-0.92; p=0.037).
Conclusion. Respiratory, gastrointestinal and overlap autoimmune comorbidities should raise suspicion for CAM in patients with suspect inflammatory myositis, especially when dermatomyositis is the clinical phenotype. Compared to other forms of myositis, CAM is characterized by less organ involvement, and in particular a lower prevalence of ILD. Patients with anti-TIF1-γ positive myositis not developing malignancy have concurrent antibody specificities that warrant further characterization.

Table. Patients' characteristics, distinguishing CAM from other forms of inflammatory myositis. (* $p < 0.05$; # if tendency towards significant p)

	CAM (n = 19)	Other (n = 62)	*p*
Demographic features			
Female sex, n (%)	15/19 (79)	50/62 (76)	0.777
Age, mean (SD)	53.3 (16.2)	51.3 (16.7)	0.646
Comorbidities			
Overlap autoimmune disease, n (%)	8/19 (42)	10/60 (17)	**0.021***
Cardiovascular comorbidities, n (%)	7/19 (37)	15/60 (25)	0.316
Respiratory comorbidities, n (%)	5/19 (26)	4/60 (7)	**0.019***
Gastrointestinal comorbidities, n (%)	6/19 (32)	4/60 (7)	**0.004***
Inflammatory myositis clinical features			
Myopathy, n (%)	15/19 (79)	49/62 (79)	0.994
Dysphagia, n (%)	4/19 (21)	18/62 (29)	0.494
Skin rash, n (%)	15/19 (79)	29/62 (47)	**0.014***
Gottron papules, n (%)	10/19 (53)	20/62 (32)	0.108
Raynaud phenomenon, n (%)	4/19 (21)	27/62 (44)	*0.078#*
Livaedo reticularis, n (%)	1/19 (5)	0/62 (0)	*0.069#*
Calcinosis, n (%)	1/19 (5)	7/62 (11)	0.441
Arthritis, n (%)	4/19 (21)	22/62 (35)	0.238
ILD, n (%)	4/19 (21)	21/61 (34)	**0.022***
Cardiomyopathy, n (%)	0/19 (0)	8/62 (13)	0.099
Baseline chemistries			
Increased CPK, n (%)	11/18 (61)	42/61 (69)	0.539
Hypergammaglobulinaemia, n (%)	5/9 (56)	8/33 (24)	*0.072#*
Autoimmune serologies			
ANA HEp-2 IFA ≥ 1:160, n (%)	17/19 (89)	50/62 (81)	0.373
NXP2, n (%)	1/19 (5)	3/62 (5)	0.940
PM/Scl, n (%)	0/19 (0)	8/62 (13)	0.099
Antisynthetase, n (%)	3/18 (17)	14/62 (23)	0.589
Ro52, n (%)	5/19 (26)	13/62 (21)	0.624
TIF1-γ, n (%)	4/19 (21)	6/62 (10)	0.187

VALUTAZIONE DELLA VASCOLARIZZAZIONE CONGIUNTIVALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA ATTRAVERSO LA TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA-ANGIOGRAFIA DEL SEGMENTO OCULARE ANTERIORE

PO:20:356

Monosi B., Conigliaro P., Corsi I., Ferrigno S., Cesareo M., Nucci C., Bergamini A., Aiello F., Chimenti M.S.
Policlinico Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren primaria (pSS) è una patologia infiammatoria cronica sistemica che coinvolge le ghiandole esocrine. La tomografia a coerenza ottica-angiografia (OCTA) è una tecnica non invasiva per visualizzare la vascolarizzazione retinica. Recenti studi hanno valutato l'uso dell'OCTA nei pazienti con pSS, evidenziando una riduzione della densità vascolare retinica rispetto ai controlli sani (CS) ed una correlazione tra alterazione retinica e durata di malattia. Il ruolo dell'OCTA nella valutazione del segmento anteriore (SA) è stato studiato per indagare anomalie dei vasi congiuntivali, corneali e iridei, seppur in mancanza di un protocollo standardizzato. Obiettivo dello studio è valutare la vascolarizzazione congiuntivale in pSS rispetto ad un gruppo di CS.

Materiali e metodi. Studio pilota trasversale con arruolamento consecutivo di CS e pazienti affetti da pSS, confrontabili per età e sesso. Sono stati esclusi soggetti con disturbi oculari infettivi/infiammatori. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e laboratoristici della popolazione. Durata di malattia, velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva, livelli di IgG, IgA, IgM, complemento e positività del fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo, anti-SSA e anti-SSB, l'EULAR SS disease activity index (ESSDAI), l'EULAR SS patient-reported index (ESSPRI) e il trattamento in corso con prednisone (PDN), idrossiclorochina (HCQ) o immunosoppressori tradizionali sono stati valutati nei pSS. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a visita oculistica completa con test di Schirmer, breakup time test (BUT), OCTA e valutazione dell'Ocular surface disease index (OSDI). Le immagini OCTA sono state processate utilizzando il software Mathlab e convertite in scala di grigi con pixel da 0 a 255. È stato stabilito un cut-off di 110 per l'identificazione dei vasi e ne è stata calcolata la percentuale. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando Pearson/Spearman, T-test/Mann-Whitney o il chi-quadro test quando appropriato.

Risultati. Sono stati arruolati 35 pSS e 10 CS. I dati della popolazione di studio sono mostrati nella Tabella 1. I valori di Schirmer e BUT sono risultati significativamente ridotti nei pazienti con pSS rispetto ai CS, mentre l'OSDI è risultato maggiore nei pazienti con pSS. Secondo i parametri OCTA, pSS hanno presentato una maggiore vascolarizzazione del SA rispetto ai CS. Si è riscontrata una correlazione negativa tra i valori OCTA ed i livelli di C3 (p=0.02, r=0.3). I pazienti in trattamento con PDN hanno mostrato valori OCTA più elevati rispetto ai pazienti che non lo assumevano (p=0.03).

Conclusioni. I nostri risultati hanno evidenziato che i pazienti con pSS presentano una maggiore vascolarizzazione congiuntivale rispetto ai CS, probabilmente secondaria ad una risposta infiammatoria alla secchezza oculare. Inoltre, la densità vascolare del SA potrebbe riflettere l'attività sistemica nei pSS, considerando la correlazione negativa con i livelli di C3 e la terapia con PDN. In conclusione, l'OCTA-SA potrebbe rappresentare uno strumento utile per valutare l'infiammazione congiuntivale in pSS.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche della popolazione in studio

	pSS (n=66 occhi)	CS (n=20 occhi)	*P value**
Età, media ± DS	60,4 ± 11.2	59.5 ± 5.97	NS
Femmine, *n* (%)	34 (97.1)	9 (90)	NS
Durata di malattia (anni), media ± DS	10.7 ± 7.3	NA	/
ANA, *n* (%)	29 (90.6)	NA	/
Anti SSA/Ro, *n* (%)	19 (59.3)	NA	/
Anti SSB/La, *n* (%)	10 (31.25)	NA	/
FR, *n* (%)	9 (28.1)	NA	/
Biopsia ghiandole salivari, *n* (%)	12 (34.2)	NA	/
IgG (mg/dl), media ± DS	1229 ± 439.3	NA	/
IgA (mg/dl), media ± DS	237.1 ± 117.6	NA	/
IgM (mg/dl), media ± DS	151.7 ± 110.9	NA	/
C3 (mg/dl), media ± DS	114.3 ± 24.2	NA	/
C4 (mg/dl), media ± DS	21.4 ± 8.4	NA	/
PCR (mg/dl), media ± DS	0.5 ± 1.7	NA	/
VES (mm/h), media ± DS	28.5 ± 29.4	NA	/
beta2-microglobulina, media ± DS	0.7 ± 0.9	NA	/
ESSDAI, media ± DS	2.8 ± 4.3	NA	/
ESSPRI, media ± DS	7.4 ± 2.1	NA	/
PDN, *n* (%)	6 (17.1)	NA	/
HCQ, *n* (%)	17 (48.5)	NA	/
Immunosoppressori tradizionali, *n* (%)	9 (25.7)	NA	/
OSDI, media ± DS	56.8 ± 23.2	24 ± 16.7	0.05
Test di Schirmer, media ± DS	6.1 ± 6.5	8.8 ± 4.5	0.01
BUT, media ± DS	4.8 ± 2.9	9 ± 2.5	<0.001
Densità vascolare OCTA-SA, media ± DS	0.229 ± 0.098	0.155 ± 0.074	0.003

pSS: Sindrome di Sjögren; CS: controlli sani; DS: deviazione standard; NS: non significativo; NA: non applicabile; ANA: anticorpi anti-nucleo; FR: fattore reumatoide; PCR: proteina C-reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; ESSDAI: EULAR SS disease activity index; ESSPRI: EULAR SS patient reported index; PDN: prednisone; HCQ: idrossiclorochina; OSDI: ocular surface disease index; BUT: break up time; OCTA-SA: tomografia a coerenza ottica angiografia-segmento anteriore.
*Valori di p ≤0.05 sono stati considerati significativi

SJÖGREN'S SYNDROME WITH MONOCYTOSIS: A DISTINCT PHENOTYPE CHARACTERISED BY INNATE INFLAMMATORY ACTIVITY AND LOWER B-CELLS MEDIATED ABNORMALITIES?

PO:20:357

Fulvio G. [1], Di Paolo A. [2], Bocci G. [2], Puxeddu I. [3], Migliorini P. [3], Galimberti S. [4], Baldini C. [1], Mosca M. [1]
[1]University of Pisa, Reumatologia, Pisa; [2]University of Pisa, Farmacologia, Pisa; [3]University of Pisa, Immunologia, Pisa; [4]University of Pisa, Ematologia, Pisa

Background. B cells hyperactivity is the hallmark of Sjögren's syndrome (SS) with lymphocytopenia or neutropenia being relatively frequent manifestations often associated with B- and T-cells mediated biological abnormalities.
Less is known about monocytes macrophages and their role in SS-related inflammatory response. Recently, a novel entity has been described: clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). Notably, this condition is strongly associated with absent/mild hematological abnormalities, autoimmune manifestations, and cardiovascular disease. Our aim, therefore, was to determine the prevalence and clinical significance of monocytosis in patients with SS and its relationship with CHIP.
Methods. We included retrospectively in-patients with primary SS (EULARACR 2016 classification criteria) admitted to our University Hospital from December 2011 to April 2023. Monocyte levels were analysed both as a continuous value and a categorical variable (presence-absence of monocytosis, i.e. monocyte higher than 800 mL) and SS activity was assessed by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). Clinical and serological data including cardiovascular risk factors and cardiovascular events were retrieved from clinical charts and analyzed.
Results. 81 patients were included: 87.7 % were females and 71 were SSA positive. The prevalence of monocytosis in our cohort was 12.3%. Monocyte levels were associated with male sex but not with anti-RoSSA or Rheumatoid factor (RF), disease duration, age, and BMI. Monocytes resulted inversely related to disease activity assessed by overall ESSDAI. In addition, monocytosis was negatively associated with several signs of B-cells activation: biological domain of ESSDAI, IgG levels, anti-CD20 therapy (Rituximab) (Table 1) and hypocomplementemia. In contrast, monocytes were positively associated with innate inflammation, in particular with CRP levels (3,43 vs 0,89, p<0.01). Patients with monocytosis showed higher red blood cells, neutrophils and platelets levels and an enhanced mean corpuscular value. We recorded 7 cardiovascular events that were significantly more prevalent in patients with monocytosis (p<0.001) (Table 2).
Conclusion. Patients with SS and monocytosis could represent a distinct disease phenotype characterized by aless prominent B-cells hyper-activity and a higher innate inflammatory activity with a consequent increased cardiovascular risk. Interestingly, these features closely resemble those well described in patients with clonal haematopoiesis supporting the close relationship between CHIP and monocytosis. A cross sectional study is now ongoing to validate these results and to assess the prevalence of CHIP prospectively.

	Monocytes	Age	BMI	Disease Duration	SSA	RF	Cryoglobulinemia	Biological Domain	Overall ESSDAI	IgG levels	IgA levels	IgM levels	Rheumatoid Factor levels
Monocytes	1	,117	-,018	-,127	-,106	-,198	-,180	-,284*	-,358**	-,291*	-,075	-,040	-,108
Age	,117	1	,068	,280**	-,181	-,241*	,068	-,122	,073	-,392**	,045	-,175	-,204*
BMI	-,018	,068	1	-,123	,035	,172	-,094	,029	-,049	-,219	-,311	,161	,100
Disease Duration	-,127	,280**	-,123	1	,192*	-,097	,081	-,043	,078	-,064	,121	-,060	-,103
SSA	-,106	-,181	,035	,192*	1	,203*	-,053	,171	,080	,300**	,145	,023	,053
RF	-,198	-,241*	,172	-,097	,203*	1	,275**	,418**	,295**	,225*	,152	,223*	,308**
Cryogobulinemia	-,180	,068	-,094	,081	-,053	,275**	1	,220*	,421**	-,247*	-,163	,338**	,098
Biological Domain	-,284*	-,122	,029	-,043	,171	,418**	,220*	1	,519**	,393**	,160	,182	,270**
Overall ESSDAI	-,358**	,073	-,049	,078	,080	,295**	,421**	,519**	1	,127	,044	,315**	,258**
IgG levels	-,291*	-,392**	-,219	-,064	,300**	,225*	-,247*	,393**	,127	1	,378**	-,021	,202*
IgA levels	-,075	,045	-,311	,121	,145	,152	-,163	,160	,044	,378**	1	-,017	,260**
IgM levels	-,040	-,175	,161	-,060	,023	,223*	,338**	,182	,315**	-,021	-,017	1	,173
Rheumatoid Factor levels	-,108	-,204*	,100	-,103	,053	,308**	,098	,270**	,258**	,202*	,260**	,173	1

	Absence Monocytosis	Presence Monocytosis	p value
Gender (F/M)	60/65 (92%)	4/4 (50%)	,006
RCP	0,89±1,7	3,43±5,69	,005
CV event	4/71	3/6	<0.001

IL VALORE AGGIUNTO DEGLI ANTICORPI ANTI-LA/SSB NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN ANTI-RO/SSA POSITIVI: UN ESORDIO DI MALATTIA CARATTERIZZATO DA IMPEGNO GHIANDOLARE E BIOUMORALE PIÙ SEVERO

PO:20:358

Fonzetti S., Ferro F., La Rocca G., Fulvio G., Navarro Garcia I., Governato G., Donati V., Mosca M., Baldini C.
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione. La caratterizzazione delle specificità anticorpali svolge un ruolo centrale nella stratificazione fenotipica dei pazienti con Sindrome di Sjögren. Il ruolo degli anti-La/SSB, soprattutto quando associati agli anti-Ro52/Ro60, resta però più controverso.

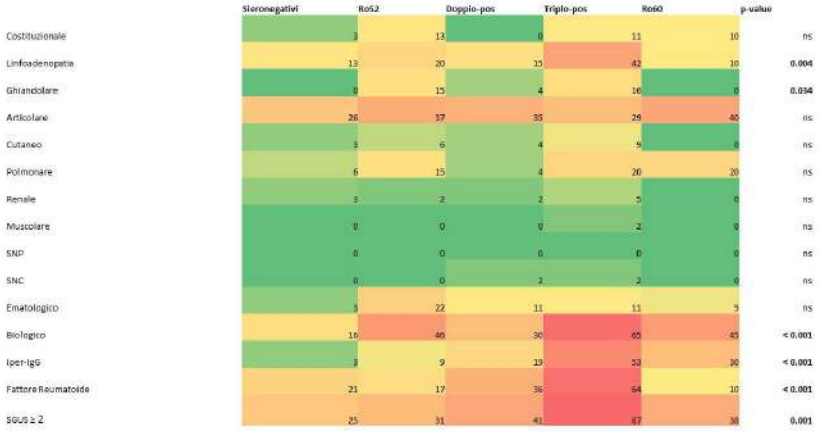
Obiettivi.

1. Indagare l'associazione tra i differenti profili sierologici (sieronegativi, anti-Ro52 isolati, anti-Ro60 isolati, doppia positività anti-Ro52/anti-Ro60, tripla positività anti-Ro52/anti-Ro60 e La/SSB) e le caratteristiche di malattia alla diagnosi.
2. Esplorare il ruolo degli anti-La/SSB all'esordio di malattia, confrontando in particolare i doppio-positivi con i triplo-positivi.

Metodi. Questo è uno studio cross-sectional in cui sono stati inclusi soggetti con una nuova diagnosi di Sjögren (ACR/EULAR 2016) arruolati prospetticamente dal 2018 al 2023. I pazienti sono stati stratificati in cinque gruppi in base al profilo sierologico e sono state poi confrontate le loro caratteristiche demografiche, cliniche, laboratoristiche, istologiche ed ecografiche. Il confronto fra gruppi è stato eseguito con il t-test/test di Mann-Whitney per le variabili continue, mentre per quelle dicotomiche è stato usato il test esatto di Fisher. Nei test statistici è stato ritenuto significativo un p value <0,05.

Risultati. Sono stati inclusi 216 pazienti (M: F=21:195, età media 56±13,22) di cui 32/216 (14,8%) erano sieronegativi, 56/216 (25,9%) avevano gli anti-Ro52 isolati, 48/216 (22,2%) presentavano doppia positività, 66/216 (30,6%) tripla positività e 14/216 (6,5%) avevano gli anti-Ro60 isolati. Alla diagnosi i pazienti con tripla positività erano più giovani dei sieronegativi, mentre non differivano significativamente dagli altri gruppi. I pazienti triplo-positivi e i sieronegativi presentavano più frequentemente test oculari patologici, mentre i test di funzionalità salivare e i patient reported outcomes non differivano significativamente. I pazienti triplo-positivi avevano un infiltrato ghiandolare più complesso degli altri gruppi, inclusi i doppio-positivi. Rispetto a questi ultimi presentavano infatti un Focus Score (FS) medio più alto (2,23±1,86 vs 1,32±0,84) e un numero medio più alto di strutture linfoidi ectopiche (ELS) (2,59±3,02 vs 1,26±1.25). FS ed ELS risultavano inoltre correlati alla valutazione semi-quantitativa dei titoli auto-anticorpali. Nell'ESSDAI i triplo-positivi avevano punteggi maggiori (p<0,001) dati l'impegno bioumorale e linfo-ghiandolare più severi (cfr. Fig1). La maggior severità dell'impegno ghiandolare è stata documentata anche all'ecografia delle ghiandole salivari maggiori dove i triplo-positivi presentavano più frequentemente score > o =2 (OMERACT) degli altri (Fig. 1). È stata inoltre indagata la prevalenza di altre specificità anticorpali (anti-RNP/Sm, anti Jo1, anti Scl70, anti CENP-B, anti AMA, anti Nucleosomi, anti Istoni, anti P-ribosomiale, anti PMScl, anti dsDNA) nei cinque gruppi senza evidenziare differenze significative.

Conclusioni. Alla diagnosi di Sindrome di Sjögren i pazienti con tripla positività presentavano un impegno linfo-ghiandolare e bioumorale più severi, apparendo candidati ideali a studi clinici con terapie B-depletive.



FENOTIPIZZAZIONE DELLA CALCINOSI CUTANEA: UNA MANIFESTAZIONE RARA DI MALATTIE RARE

PO:20:359

Diomedi M., Fattorini F., Barsotti S., Laurino E., Cardelli C., Carli L., Mosca M.
Università di Pisa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Unità di Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono rare malattie autoimmuni sistemiche, con un quadro clinico pleiotropico, caratterizzate soprattutto da impegno muscolare infiammatorio. La calcinosi cutanea è una rara manifestazione delle connettiviti sistemiche e si associa a dolore e compromissione funzionale. Lo scopo dello studio è stato valutare la prevalenza di calcinosi in una coorte monocentrica di pazienti con MII, esplorando possibili correlazioni con variabili cliniche e qualità di vita (QdV).
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di MII secondo i criteri EULAR/ACR 2017 seguiti regolarmente presso l'ambulatorio specialistico delle Miositi del nostro reparto. Abbiamo raccolto dati demografici e clinici. La QdV è stata valutata con i Patients Reported Outcomes (PROs): Short-Form 36 Health Survey (SF-36), Facit Fatigue (FACIT-F), Health Assessment Questionnaire (HAQ) e la Hospital Anxiety and Depression scale (HADS). I confronti tra i gruppi sono stati valutati utilizzando Chi-quadrato, T-test e ANOVA. Valori di p <0,05 sono stati considerati significativi.
Risultati. Sono stati arruolati 176 pazienti, 116 (65,9%) donne, 79 (44,9%) con DM, 74 (42%) con PM, 11 (6,3%) con CADM, 10 (5,7%) con IBM, 2 (1,1%) con JDM. È stata riscontrata una differenza significativa tra il sottogruppo con calcinosi e l'intera coorte al riguardo di età media (53,3±18,3 anni vs. 67,6±11,4, p<0. 001), età all'esordio di malattia (30,1±16,6 anni vs 58,9±12,9, p<0,001), età alla diagnosi (42,1±17,6 anni vs 61,6±12,8, p<0,001) e durata di malattia (14,2±9,0 anni vs 8,7±6,7, p=0,003). Considerando i profili sierologici dei pazienti, è stata osservata una correlazione significativa tra la positività agli anti-PMScl100 e lo sviluppo di calcinosi (p=0,007). La maggior parte dei pazienti con calcinosi aveva un coinvolgimento cutaneo (p<0,001) e mostrava valori più bassi di CPK e aldolasi (p=0,03). Analizzando le comorbidità, abbiamo riscontrato che nessun paziente con calcinosi aveva sviluppato una neoplasia; questo risultato è rimasto significativo dopo correzione per età e durata di malattia. L'analisi dei PROs ha mostrato che i pazienti con calcinosi avevano valori significativamente più bassi di HADS-A, HADS-D e FACIT (p<0,03) e significativamente più alti nel Role Emotional e nel Social Function dell'SF36 (p=0,03).
Conclusioni. Dall'analisi dei nostri dati, la calcinosi sembra essere più frequente nei pazienti più giovani, con un esordio più precoce di malattia e con una durata maggiore. Inoltre essa appare più frequente in pazienti con anti-PMScl100 e con un coinvolgimento muscolare meno grave; in particolare, tali pazienti risultano avere un rischio significativamente inferiore di sviluppare neoplasie, indipendentemente dall'età. Pertanto, anche se la calcinosi è considerata un fattore di rischio per severità della malattia e compromissione della QdV, il nostro studio sembra individuare un profilo clinico più favorevole, con un guadagno per i pazienti sia nella sfera emotiva che in quella funzionale.

THE FIBROTIC PHENOTYPE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IS ASSOCIATED WITH DIGITAL ULCERS AND SERUM AUTOANTIBODIES IN INFLAMMATORY MYOSITIS

PO:20:361

Tonutti A. [1,2], Ceribelli A. [1,2], Isailovic N. [2], Motta F. [1,2], De Santis M. [1,2], Selmi C.F. [1,2]
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background and objectives. Interstitial lung disease (ILD) is a major complication of inflammatory myositis, especially when specific autoantibodies are detected. Among the heterogeneity of ILD phenotypes at high-resolution computed tomography (HRCT), the fibrotic ILD is of outmost importance because of the associated risk of progressive pulmonary fibrosis (i.e. clinical, functional and radiological progression) and possible benefit with nintedanib. In patients with systemic sclerosis and fibrotic ILD, nintedanib shows benefits independent from the presence of a progressive phenotype.
The prevalence and risk factors for fibrotic ILD are poorly known in inflammatory myositis, and early detection is a priority; in this view, autoantibodies warrant further consideration.
Materials and methods. We retrospectively analyzed clinical, demographic, and serological data of a cohort of patients with inflammatory myositis and ILD, subdivided into fibrotic and non-fibrotic phenotypes. Serum autoantibodies were detected by HEp-2 indirect immunofluorescence for ANA, ELISA for anti-ENA and Ro52, and immunoprecipitation for myositis-specific and associated antibodies.
Results. Among 81 patients with inflammatory myositis, 35 (43%) had ILD, of whom 18 (51%) had fibrotic ILD (22% of the entire cohort). Age, sex ratio, smoking history, and comorbidities (including malignancy and overlap autoimmune disorders) did not differ in patients with fibrotic and non-fibrotic ILD. The clinical presentation of myositis was similar in the two groups, except from digital ulcers which occurred only in patients with non-fibrotic ILD (p=0.01). The lung function decline at one year (i.e.: a FVC decline >5% or a TLCO decline >10%) was observed in 5 (28%) patients, and only with fibrotic ILD. The fibrotic and non-fibrotic ILD phenotypes were not associated with different risks of developing cardiomyopathy; however, increased baseline serum troponins were more frequently observed in the last group (p=0.03).
Serum ANA were less frequently detected in patients with fibrotic ILD, with a significantly lower prevalence of nuclear patterns and a trend for antinucleolar antibodies. Antisynthetase and anti-Ro52 antibodies were significantly more frequent in fibrotic ILD.

Table. Characteristics of patients with fibrotic and non-fibrotic phenotype of ILD associated to inflammatory myositis.

	Fibrotic ILD (n = 18)	Non-fibrotic ILD (n = 17)	*p*
Demographic features			
Female sex, n (%)	15 (83)	14 (82)	0.939
Age, median (IQR)	58 (47-69)	53.5 (45.5-61.5)	0.479
Smoke, n (%)	2/6 (33)	6/9 (67)	0.205
Malignancy, n (%)	3 (17)	1 (6)	0.316
Overlap autoimmune disease, n (%)	3 (17)	4/16 (25)	0.549
Clinical features			
Myopathy, n (%)	12 (67)	14 (82)	0.289
Skin rash, n (%)	9 (50)	9 (53)	0.862
Raynaud's phenomenon, n (%)	7 (39)	11 (65)	0.127
Calcinosis, n (%)	0 (0)	2 (12)	0.134
Digital ulcers (history of), n (%)	0 (0)	5 (29)	**0.013***
Arthritis, n (%)	10 (56)	7 (41)	0.395
Progressive lung function decline, n (%)	5 (28)	0 (0)	**0.032***
Cardiomyopathy, n (%)	2 (11)	4 (24)	0.330
Dysphagia, n (%)	8 (44)	4 (24)	0.193
Baseline chemistries			
Increased serum CK, n (%)	11 (61)	10/16 (63)	0.934
Increased serum TnI, n (%)	0/12 (0)	2/6 (33)	**0.034***
Serology			
ANA, n (%)	13 (72)	16 (94)	0.086[#]
ANA nuclear, n (%)	7 (39)	14 (82)	**0.009***
ANA cytoplasmic, n (%)	7 (39)	3 (18)	0.164
ANoA, n (%)	2 (11)	6 (35)	0.089[#]
PM/Scl, n (%)	1 (6)	4 (24)	0.129
ARS, n (%)	12 (67)	3 (18)	**0.003***
Ro52, n (%)	11 (61)	4 (24)	**0.025***
TIF1-γ, n (%)	1 (6)	3 (18)	0.261
Mi-2, n (%)	1 (6)	0 (0)	0.324
Ku, n (%)	1 (6)	0 (0)	0.324

Legenda – ANoA: antinucleolar antibodies; ARS: antisynthetase antibodies; CK: creatine kinase; IQR: interquartile range; TnI: troponin I.
* $p < 0.05$; [#] if tendency towards significant *p*

The multivariable analysis confirmed the negative association between digital ulcers and fibrotic ILD; also, the positive correlation with lung function decline, anti-Ro52, and antisynthetase antibodies was corroborated. Each variable perfectly predicted the risk of fibrotic ILD.
Conclusions. A history of digital ulcers and increased baseline serum troponins negatively correlate with the risk of a fibrotic ILD phenotype, with considerable risk of evolution towards progressive pulmonary fibrosis, in inflammatory myositis. Anti-Ro52 and antisynthetase antibodies are predictors of fibrotic ILD and, hence, represent a high-risk stigma for progressive fibrosis at baseline.

LA POSITIVITÀ PER ANTI-RO/SSA SI ASSOCIA AD UNA MAGGIORE PROGRESSIONE DEL DANNO POLMONARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA

PO:20:362

Murru C., Piga M., Floris A., Cauli A.
Policlinico Universitario Dulio Casula, Monserrato (CA)

Scopo del lavoro. Analizzare l'associazione dell'anticorpo antiRo/SSA con la progressione del danno polmonare in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Miopatia Infiammatoria Idiopatica (MII) con Interstiziopatia polmonare secondaria (ILD).

Materiali e metodi. Una coorte monocentrica di 50 pazienti con diagnosi di MII e ILD, è stata analizzata retrospettivamente e rivalutata alla luce dei recenti criteri classificativi. Il profilo sierologico è stato rivalutato per la presenza di anticorpi miosite specifici (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP, TIF1, NXP-2, MDA5, SAE) e miosite associati (PM-Scl, Ku, U1RNP, SSA, SSB) attraverso Immunoblot (Euroimmun) e sono stati raccolti i dati demografici, clinici, funzionalità polmonare e HR-TC. L'evoluzione del danno polmonare è stata definita secondo i criteri utilizzati per lo stato di malattia polmonare fibrosante, definita come estensione della fibrosi >10% ad almeno un anno dal precedente controllo HR-TC. L'associazione tra la positività per anti Ro/SSA e l'outcome di interesse polmonare è stata valutata attraverso modelli di regressione logistica. Valori di p<0.05 sono stati considerati significativi.

Risultati. La coorte è stata suddivisa in 26 casi (MII e ILD secondaria con antiRo positività) e 24 controlli (MII e ILD secondaria antiRo negatività) distinti in Sindrome da Anticorpi Antisintetasi 18 (69,2%) vs 9 (37,5%), Dermatomiosite 4 (15,4%) vs 8 (33,3%) e Polimiosite 4 (15,4%) vs 7 (29,2%). L'età media alla diagnosi è sovrapponibile tra i due gruppi (56,0 +/- 12,6 anni). Vedi tabella 1 per il confronto delle caratteristiche tra i due gruppi. E' stato eseguito un follow up HR-TC polmonare T1 medio di 2.95 +/- ds 3,94 anni nei casi e 2.33 +/- ds 2,07 nei controlli che ha messo in evidenza un progressione del danno polmonare in 10 SSA+ (52.63%) rispetto 2 SSA- (12,5%) (P = 0,014). L'analisi multivariata ha confermato l'associazione indipendente della positività di SSA (OR: 12,2 - 95%CI 1,3 to 112,6; P=0,027) con peggioramento superiore del 10% della fibrosi al quadro Hr-TC; inoltre è stata rilevata l'associazione protettiva tra l'età media alla diagnosi (OR: 0,89; 95%CI 0,8 to 0,98; P= 0,018) e la progressione del danno polmonare. Non è emersa associazione tra positività SSA e test di funzionalità polmonare al tempo T1 probabilmente per la bassa numerosità campionaria di questo sottogruppo, rispettivamente 15 casi (56,69%) e 6 controlli (25%).

Tabella 1.

Interessamento polmonare T0	Casi (MII/ILD antiRo/SSA+)	Controlli (MII/ILD antiRo/SSA-)	
Totale pazienti	26	24	
Età media alla diagnosi	56 (ds: 10.20)	56.87 (ds: 12.63)	ns
Rapporto M:F	8:18	9:15	Ns
Diagnosi			
ASSD	18 (69.23%)	9 (37.5%)	ns
Dermatomiosite	4(15.38%)	8 (33.33%)	ns
Polimiosite	4 (15.38%)	7 (29.16%)	ns
Modalità di esordio:			
Acuto/subacuto	19 (73%)	7 (29.16%)	**P = 0,002**
Cronico/superiore ai 3 mesi	3 (11.53%)	10 (41.66%)	**P = 0,016**
Asintomatico	4 (15.3%)	7 (29.16%)	ns
Quadro polmonare d'esordio			
NSIP	12(46.15%)	17 (70.83%)	**P = 0,080**
UIP	14(53.84%)	7 (29.16%)	ns
Dati Spirometrici T0	21	16	
FVC	73.28 (ds: 26.31)	81.31 (ds: 15.19)	ns
DLCO	58.38 (ds: 26.07)	70 (ds: 19.01)	ns
DLCO corretto per HB	57.90	69.26	ns
O2 terapia	3 (11.53%)	0	ns
FVC	72,4 (18,7)	86,8 (19.91)	ns
DLCO	62,5 (21,2)	77,0 (14.50)	ns
HRTC T1			
Follow up medio	2.95 +/- ds 3,94	2.33+/- ds 2,07	ns
Peggiorati	**10 (52.63%)**	**2 (12.5%)**	**P = 0,014**
Invariati	9 (47.36%)	12 (75%)	ns
Migliorati	0	2 (12.5%)	ns

Conclusioni. I pazienti con positività anti-Ro/SSA presentano una maggiore progressione del danno fibrotico, inteso come peggioramento o estensione della fibrosi oltre il 10%.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DI US-GUIDED CORE NEEDLE BIOPSY DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN AD AUMENTATO RISCHIO LINFOPROLIFERATIVO E/O STORIA DI TUMEFAZIONE SALIVARE

PO:20:363

Manfrè V., Giovannini I., Longhino S., De Vita S., Quartuccio L., Zabotti A.
Clinica Reumatologica, ASUFC, Udine

Introduzione. Lla biopsia ecoguidata (US-guided CNB) delle ghiandole salivari maggiori rappresenta un approccio diagnostico innovativo nella sindrome di Sjögren e nelle sue complicanze linfoproliferative. Tale procedura si è dimostrata sicura e ben tollerata, con ottima capacità di accuratezza diagnostica in studi preliminari condotti dal nostro Centro (Giovannini I et al., RMD Open, 2022; Zabotti et al., Clin Exp Rheumatol, 2022; Zabotti et al., Rheumatology, 2021).
Scopo del lavoro. Valutare sicurezza e tollerabilità su una ampia casistica di pazienti affetti da sindrome di Sjögren ad aumentato rischio linfoproliferativo e/o storia di tumefazione salivare sottoposti a US-guided CNB delle ghiandole salivari maggiori.
Materiali e metodi. Da settembre 2019 a maggio 2023, sono stati inclusi pazienti ad aumentato rischio linfoproliferativo e/o storia di tumefazione salivare sottoposti a US-guided CNB delle ghiandole salivari maggiori. Tutti i pazienti sono stati successivamente monitorati per l'insorgenza di complicanze (transienti <12 settimane; persistenti > 12 settimane) a 1, 2 e 12 settimane, mediante visita clinica, questionario riguardante complicanze post-procedurali e Visual Analogue Scale per il dolore (0-10).
Risultati. US-guided CNB è stata eseguita in 49 ghiandole salivari maggiori (8 SM, 41 parotidi) in 48 pazienti, con ottima tollerabilità. Durante il follow up (media 24,75 +/- 7,3 mesi), si sono verificate complicanze transitorie in 22/49 casi. 1/49 ha presentato una complicanza persistente (una lieve parestesia al padiglione auricolare). I risultati sottolineano come non siano emersi, ad oggi, coinvolgimenti persistenti maggiori sensitivo-motori del nervo faciale. Il dolore medio intraprocedurale è stato 1,75 +/-2,65, il post procedurale 0,77 +/- 1,95 (VAS dolore 0-10). Il prelievo tissutale è risultato diagnostico in 46/49 casi (93,8%). La tabella 1 raccoglie dettagliatamente i risultati esposti. In tabella 2 l'evoluzione della casistica dal 2022 al 2023.
Conclusioni. L'ampliamento della precedente casistica (+63,3% di casi rispetto a Giovannini et al., 2022) permette di confermare e sostenere il crescente ruolo della biopsia ecoguidata delle ghiandole salivari maggiori nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren con necessità clinica di campionamento e caratterizzazione istologica del tessuto ghiandolare salivare maggiore. Tale procedura appare essere ottimamente tollerata, sicura e con ottimo tasso di accuratezza diagnostica.
Ad oggi, nessun coinvolgimento del nervo faciale transiente o persistente dovuto all'atto bioptico stesso è stato mai rilevato. Emerge invece la possibilità di coinvolgimento sensitivo del nervo grande auricolare, di lieve entità e prevalentemente transiente.

Tab. 1	
Pazienti con complicanze, n/N (%)	23/49 (46,9%)
Descrizione delle complicanze transienti rilevate (< 12 settimane)	
Gonfiore al sito di biopsia, n	6
Sanguinamento intraprocedurale, n	2*
Ematoma , n	5
Dolore locale, n	16
Scialocele o fistola, n	0
Anestesia/parestesia, n	5**
Paralisi faciale transiente	1***
Descrizione delle complicanze persistenti rilevate (> 12 settimane)	
1 caso di lieve parestesia al padiglione auricolare	
*breve, a risoluzione spontanea, senza necessità di intervento **2/5 casi di parestesia transiente al padiglione auricolare, durata compresa fra 1 e 12 settimane; 3 casi di parestesie faciali dovute all'anestetico (< 2 ore) *** dovuta all'anestetico, < 1 ora	

Tab. 2		
	2019-2022	2019-2023
Numero di biopsie eseguite	30	49 (+63,3%)
VAS dolore intraprocedurale	1,67 (+/-2,47)	1,75 (+/- 2,65)
VAS dolore postprocedurale	1,23 (+/-2,3)	0,77 (+/- 1,95)
Complicanze transienti	13/30 (43,3%)	22/49 (44,9%)
Complicanze persistenti	0/30 (0%)	1/49 (2,04%)
Biopsie diagnostiche	28/30 (93,3%)	46/49 (93,8%)

SURVEY SULLA PRATICA CLINICA DEI GINECOLOGI NELLE PAZIENTI CON SECCHEZZA VAGINALE E SOSPETTA SINDROME DI SJÖGREN

PO:20:364

Izzo R. [1], De Carolis S. [2], Piccioni M.G. [3], Matys V. [3], Garufi C. [1], Zozi L. [4], Conti F. [1], Priori R. [4]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestes. e Cardiovasc., UOC Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]Università Cattolica del S. Cuore, Department of Women and Child Health, Women Health Area, Fondazione Policlinico Universitario, Roma; [3]Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; [4]Saint Camillus International University of Health and Medical Science, Uni Camillus, Roma

Scopo. Indagine sulla pratica clinica condotta su specialisti in ostetricia e ginecologia ed circa la valutazione delle pazienti con secchezza vaginale e sulla consapevolezza relativa alla sindrome di Sjögren (SS).
Metodi. È stato messo a punto ed inviato online il questionario della Tabella 1 a specialisti in Ostetricia e Ginecologia italiani.
Risultati. È stato inviato ad un totale di 310 specialisti (72% femmine, 38 % maschi); 107 specialisti hanno completato l'indagine, 78.5% donne (F:M= 84:23); con età mediana di 46 anni (IQR 59-37, range di età 31-74); 95/107 (89%) del centro Italia; 44/107 (41%) e 45/107 (42%) in attività rispettivamente presso un Ospedale pubblico o Universitario, 7/107 (6.5%) attivi esclusivamente nel privato; il 45% degli intervistati svolgono oltre 100 visite specialistiche al mese; 42/107 (39%) dei ginecologi hanno raggiunto il titolo di specializzazione in un periodo compreso tra 5 e 20 anni e altrettanti da più di 20 anni, solo 23/107 (21.5%) sono specializzati da meno di 5 anni. Nella tabella 1 sono riportati i risultati relativi al questionario.
Conclusioni. Questa indagine evidenza una discreta sensibilità dei ginecologi italiani relativamente alla qualità della vita sessuale e secchezza. Ciononostante, emerge una limitata conoscenza sulla sindrome di Sjögren come possibile causa di xerovagina, una scarsa propensione all'approfondimento in autonomia della problematica e all'invio delle pazienti con questo problema agli specialisti reumatologi.
Quest'ultimo aspetto potrebbe essere collegato alla poca conoscenza della malattia e/o di centri di riferimento cui inviare la paziente con secchezza vaginale, pratica che viene seguita soprattutto in presenza di una concomitante malattia reumatologica già nota o per una pregressa storia di lupus neonatale.
La maggior parte degli specialisti ritiene, inoltre, che sia necessario sviluppare uno strumento di screening standardizzato, basato sull'evidenza, per le pazienti con secchezza vaginale, al fine di selezionare chi dovrebbe essere inviata ad uno specialista reumatologo nel sospetto di sindrome di Sjögren.

Tabella 1. Questionario

	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
Nella pratica clinica fa domande sulla qualità della vita sessuale?	SI 80 (75%)	NO 27 (25%)			
Conosce il questionario FSFI (Female Sexual Function Index)?	SI 47 (44%)	NO 60 (56%)			
Utilizza il questionario FSFI (Female Sexual Function Index)?	SI 93 (87%)	NO 14 (13%)			
Approssimativamente qual è la percentuale di pazienti con secchezza vaginale nella sua pratica clinica?	0-25% di pz 57 (53%)	25-50% di pz 31 (29%)	50-75% di pz 15 (14%)	>75% di pz 1 (1%)	NON SO 3 (3%)
In caso di secchezza vaginale su quali altri segni/sintomi indaga?	Xeroftalmia 49 (46%) Xerostomia 46 (43%)	Storia ostetrica 37(37%)	Fen di Raynaud 30 (28%)	Anomalie di laboratorio 28 (26%)	Nessuno dei precedenti 28 (26%)
Mentre frequentava la scuola di specializzazione ha assistito a lezioni sulla sindrome di Sjögren?	Si 61 (57%)	NO 46 (43%)			
Conosce gli attuali criteri di classificativi della sindrome di Sjögren? (criteri AECG e ACR/SICCA)	SI 25 (23%)	No 82 (77%)			
Qual è la percentuale di pazienti con secchezza vaginale che invia allo specialista reumatologo nel sospetto di Sindrome di Sjögren?	<10% di pz 30 (47%)	10-30% di pz 5 (5%)	30-50% di pz 1(1%)	>50% di pz 0 (0%)	Non ho inviato pz 51 (48%)
Qual è la percentuale di pazienti con secchezza vaginale a cui prescrive personalmente la ricerca di autoanticorpi o altri accertamenti nel sospetto di sindrome di Sjögren?	<10% di pz 45 (42%)	10-30% di pz 8 (7%)	30-50% di pz 1(1%)	>50% di pz 2 (2%)	Non ho inviato pz 51 (48%)
Quali sono i motivi più comuni per cui richiede accertamenti o invia ad uno specialista reumatologo una paziente con secchezza vaginale?	Concomitante malattia reumatologica 87 (81%)	Nessun risposta a trattamento per la secchezza 48 (45%)	Pregresso lupus neonatale 27 (25%)	Dispareunia 15 (14%)	Nessuno dei precedenti 9 (8%)
Pensa che sia necessario uno strumento di screening standardizzato basato sull'evidenza per le pazienti con secchezza vaginale, al fine di decidere chi dovrebbe essere inviata ad uno specialista reumatologo nel sospetto di sindrome di Sjögren?	SI 91 (85%)	NO 16 (15%)			
Ha qualche consulente reumatologo a cui può indirizzare una paziente nel sospetto di sindrome di Sjögren?	SI 57 (53%)	NO 50 (47%)			
Conosce qualche ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura della Sindrome di Sjögren nella sua città?	SI 67 (63%)	NO 40 (37%)			
Se no, le piacerebbe collaborare con uno specialista reumatologo/ambulatorio dedicato?	SI 94 (88%)	NO 13 (12%)			

INVESTIGATING ESOPHAGEAL INVOLVEMENT IN ANTI-SYNTHETASE SYNDROME: HOW TO DISCOVER THE SUBMERGED?

PO:20:365

Fattorini F. [1], Cardelli C. [1], Barsotti S. [2], Diomedi M. [1], Laurino E. [1], Grosso M. [3], Carli L. [1], Mosca M. [1]
[1]Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]Medicina Interna, Ospedale di Livorno; [3]Medicina Nucleare, Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Pisa

Objectives. Anti-synthetase syndrome (ASS) is an idiopathic inflammatory myopathy, typically characterized from the triad interstitial lung disease, myositis and arthritis, together with anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibodies (Ab) positivity. Recent data suggested esophageal involvement could commonly occurs, being related to a higher risk of pulmonary complications, at first ab ingestis pneumonia, related to a poor prognosis. Esophageal involvement can be assessed using both double-contrast conventional radiology (DCCR) and oro-pharyngeal-esophageal scintigraphy (OPES). Moreover, DCCR may show the presence of gastrointestinal (GI) pathologies, such as esophagitis, achalasia and hiatal hernia, with a prevalence in Italian population up to 33%, 0.03% and 10% respectively. The first aim of the study is to evaluate the prevalence of esophageal involvement in a monocentric cohort of patients with ASS; secondly, we aimed at comparing DCCR and OPES in highlighting swallowing dysfunctions or GI comorbidities.
Methods. We retrospectively analyzed medical records of consecutive patients with a diagnosis of ASS, followed at our Myositis Clinic from January 2018 to May 2023. Demographic and clinical data of patients, together with DCCR and OPES results were collected; moreover, patients were asked to fill in MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) to evaluate their dysphagia. Intergroups comparisons were assessed by using Chi-square, t-test and ANOVA. P values <0.05 were considered significant.
Results. We included 37 patients (21 female, 56.8%) with a mean age of 56.3±7.9 years; 12 (32.5%) reported dysphagia and, on 31 (83.7%) who filled in MDADI, 9 (29%) showed scores corresponding to a swallowing disability, significantly associated to subjective dysphagia (p<0.001). Twenty patients (54.1%) performed OPES; up to 5/20 (25%) showed an increased esophageal (E) transit time (TT), oropharyngeal retention index (RI) was increased in up to 17/20 patients (85%) and E RI was increased in up to 12/20 patients (60%). DCCR was performed in 14 patients (37.8%); hypotone and hypokinesis were found in 7/14 (50%); besides, DCCR highlighted the presence of achalasia, esophagitis and hiatal hernia respectively in 7 (50%), 10 and 10 (71.4%) patients.
Conclusion. Less than one third of ASS patients perceive to have dysphagia; however, up to 85% of those who underwent OPES and up to 50% of those who performed DCCR showed a significant swallowing dysfunction. DCCR showed a significantly higher prevalence of GI comorbidities in ASS patients than in the general population. This is the first study at our knowledge analyzing the prevalence of esophageal involvement in ASS, through two different methods and in comparison with patients' perception. Further studies are needed to confirm our data, but they already could suggest to investigate GI involvement and GI comorbidities in ASS, even in asymptomatic patients, with the aim of optimizing their quality of care, reducing the risk of respiratory complications related to dysphagia.

PREVALENZA DEGLI ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI E MIOSITE ASSOCIATI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA NSIP IDIOPATICA, SENZA SEGNI O SINTOMI DI PATOLOGIA REUMATOLOGICA

PO:20:366

Conticini E., D'Alessandro M., Cameli P., Bergantini L., Pordon E., Cassai L., Bargagli E., Cantarini L., Porcelli B., Frediani B.
Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. La presenza di un'interstiziopatia polmonare (ILD) è un reperto comune nei pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM).
Scopo del presente studio è stato valutare la presenza di anticorpi miosite associati (MAA) e specifici (MSA) in una coorte di pazienti con una pregressa diagnosi di non-specific interstitial pneumonia (NSIP) idiopatica e nessun segno o sintomo di IIM. Obiettivo secondario è stato invece confrontare i reperti clinici, spirometrici e laboratoristici tra i pazienti sieropositivi e sieronegativi.
Materiali e metodi. Abbiamo incluso retrospettivamente tutti i pazienti affetti da NSIP idiopatica, seguiti presso la Pneumologia del nostro Policlinico e dei quali fossero disponibili i sieri raccolti al momento della diagnosi. Criteri di esclusione erano un pattern UIP, una precedente terapia con farmaci immunosoppressori o antifibrotici e la presenza di segni e sintomi compatibili con una patologia autoimmune reumatologica. Gli MSA e MAA sono stati dosati impiegando il line immunoassay 20 Ag della Euroimmun.
Risultati. Sono stati inclusi i sieri di 16 pazienti (M:F 8:8, età 72±6.1 anni, durata di malattia 46.6±40.5 mesi). Sei di essi (37.5%) hanno presentato una positività a medio o alto titolo di almeno un MSA e/o MAA: anti-PL-7, anti-Ro52, anti-Pm-Scl 75, anti-Mi2beta sono risultati positivi in un paziente ciascuno, mentre i restanti due mostravano la concomitante positività di anti-Zo, anti-TIF1gamma e anti-Pm-Scl 75 e anti-EJ e anti-Ro52.
Non sono state riscontrate differenze in termini di età, sesso, valori spirometrici, impegno extra-polmonare ed esami ematochimici al basale tra i sieronegativi ed i sieropositivi.
Tuttavia, è stata mostrata una forte correlazione tra il profilo sierologico e l'outcome a lungo termine (Tab. 1): tutti e 4 i pazienti che sono deceduti o sono stati sottoposti a trapianto di polmone erano sieronegativi; parimenti, i 9 pazienti sieronegativi hanno mostrato una più marcata riduzione di FVC e DLCO nel corso del follow-up e 7 di essi soddisfacevano i criteri per fibrosi polmonare progressiva.
Al contrario, solo 2 dei sieropositivi hanno avuto un significativo declino dell'FVC e solo uno ha intrapreso terapia gli antifibrotica. Tre di essi hanno inoltre soddisfatto i criteri di Connors e Lega per ASS.
Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato un'elevata prevalenza di MSA e/o MAA nei pazienti affetti da NSIP idiopatica. La positività anticorpale ha riguardato non solo ASS, ma anche MSA classicamente non associati all'ILD, quali Mi2beta e anti-TIF1gamma. Tali reperti hanno mostrato un potenziale ruolo dell'autoimmunità nelle NSIP idiopatiche, nel cui percorso diagnostico dovrà quindi essere incluso il pannello per sospetta miosite. Ciò può migliorare l'accuratezza diagnostica e permettere di impostare una terapia che comprenda non solo gli antifibrotici ma anche e soprattutto i farmaci immunosoppressori, dovendosi riconsiderare il concetto stesso di NSIP idiopatica, di IIM in generale e di ASS in particolare.

Table 1 Demographic, clinical and immunological features of study population, stratified according to serological positivity

Parameter	Total population	Seropositive patients	Seronegative patients	*p* value
N°	16	7	9	
Female gender (%)	8 (50)	5 (71.4)	3 (33.3)	0.3147
Age (years)	72 ± 6.1	72 ± 6.6	72.2 ± 5.5	0.9096
Therapy				
Oral steroids (%)	16 (100)	7 (100)	9 (100)	1.0000
Mycophenolate (%)	4 (25)	1 (14.2)	3 (33.3)	0.5846
Azathioprine (%)	2 (12.5)	1 (14.2)	1 (11.1)	1.0000
Nintedanib (%)	5 (31.2)	1 (14.2)	4 (44.4)	0.3077
Serological testing				
CRP (mg/dl)	0.73 ± 1.07	0.96 ± 1.2	0.21 ± 1	0.2573
AST (UI/l)	22.5 ± 9.1	24.1 ± 9.5	16.6 ± 4.4	0.2129
ALT (UI/l)	21.6 ± 14.9	24.8 ± 16.7	12.8 ± 2.7	0.0534
LDH (UI/l)	195 ± 4.2	187.4 ± 6.4	197.1 ± 3.5	0.5986
CPK (UI/l)	44.5 ± 0.7	46.5 ± 3.4	42.1 ± 1.5	0.4968
Myoglobin (UI/l)	44.5 ± 2.1	47.1 ± 3.6	43.6 ± 3.6	0.8569
Aldolase (UI/l)	4.5 ± 1.9	4.4 ± 1.1	4.5 ± 1.3	0.8796
ANA titre				0.1296
- Negative (< 1:160)	11 (68.7)	3 (42.8)	8 (88.8)	
- 1:160–1:320	4 (25)	3 (42.8)	1 (11.1)	
-> 1:320	1 (6.2)	1 (14.2)	0 (0)	
Lung function tests				
FVC ml	2308.1 ± 962	2224.2 ± 1079	2373.3 ± 922.5	0.3510
FVC (%)	79 ± 18.7	83.1 ± 13.6	75.9 ± 22.2	0.7340
FEV1 ml	1865 ± 668.6	1774.2 ± 644.3	1935.5 ± 703.2	0.6806
FEV1 (%)	81.1 ± 16.9	84.2 ± 12.5	78.5 ± 20.3	0.6504
FEV1/FVC	82.6 ± 8.6	82.1 ± 10.7	83.1 ± 7.2	0.8371
DLCO (%)	59.1 ± 30.9	62 ± 10.6	57.1 ± 39.3	0.2977
KCO (%)	86.7 ± 34.6	94.1 ± 17.9	79.6 ± 42.6	0.5035
Outcomes				
Δ FVC ml	− 200.6 ± 280.9	− 61.4 ± 165.4	− 322.5 ± 313	0.1520
Δ FVC %	− 8.1 ± 11.5	− 3.3 ± 8.9	− 12.3 ± 12.4	0.1236
Δ DLCO ml/min/mmHg	− 2.9 ± 12.5	1.3 ± 2.4	− 6.4 ± 16.6	0.3602
Δ DLCO %	− 6.4 ± 8.5	− 4.7 ± 6.7	− 7.1 ± 9.4	0.5255
Death (%)	4 (25)	0 (0)	4 (44.4)	0.2335

Abbreviation CRP C-reactive protein, *AST* aspartate transaminase, *ALT* alanine transaminase, *LDH* lactate dehydrogenase, *CPK* creatine phosphokinase, *DLCO* diffusing capacity for carbon monoxide, *F* female, *FEV1* first second of forced expiration, *FVC* forced vital capacity, *KCO* carbon monoxide transfer coefficient, *M* male, *MAA* myositis-associated antibodies, *MSA* myositis-specific antibodies

ANALISI DELLA DIFFERENZA DI GENERE NELL'ESPRESSIONE FENOTIPICA E ANTICORPALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA MIOSITE

PO:20:367

Cela E., D'Antonio A., Capparelli E., Kroegler B., Conigliaro P., Modica S., Greco E., Bergamini A., Chimenti M.S., Triggianese P.
Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) riconoscono un ampio spettro di manifestazioni cliniche muscolari e sistemiche nonché di anticorpi miosite specifici (MSA) e miosite associati (MAA). Ad oggi, non sono riportate evidenze sulla possibile differenza di genere nell'espressione clinica e autoanticorpale nei pazienti con IIM. A tale proposito, questa analisi descrive il fenotipo clinico e il profilo autoanticorpale in una coorte di pazienti con IIM esplorandone le possibili differenze legate al genere.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale, sono inclusi pazienti afferenti al nostro centro nel periodo (2018-2023), che rispettano i seguenti criteri di inclusione: i. diagnosi di dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS), secondo i criteri EULAR/ACR 2017; ii. età uguale o superiore a 18 anni. I dati analizzati includono: durata di malattia e ritardo diagnostico, fenotipo clinico, profilo autoanticorpale [ANA, MSA (anti -MDA5, -NXP2, -SAE, Mi2, -TIF1, anti-tRNA sintetasi) e MAA (anti-PM/Scl, -Ro52, -Ku, U1RNP)], terapie.

Risultati. La coorte include 34 pazienti, con una simile distribuzione di genere (58.8% F, 41.2% M). La diagnosi di DM è sovrapponibile mentre sia la PM che la ASS hanno un trend di prevalenza nel genere maschile. Non emergono differenze nell'età all'esordio di malattia. Si evidenziano una maggiore durata di malattia (38.8±35.2 M vs 18.5±20.6 F) e un maggiore ritardo diagnostico (12.2± 16.4 vs 6.6±9.1) nei pazienti di genere maschile (Tabella 1).

Il coinvolgimento cutaneo è maggiormente presente nei pazienti di genere femminile (P =0.06) mentre una lieve prevalenza dell'interstiziopatia polmonare (ILD) risulta nei pazienti di genere maschile. La maggior parte dei pazienti (n=24; 70%) esibisce un titolo ANA uguale o superiore a 1:160, con un tasso comparabile tra i gruppi (14 F vs 10 M) e una positività per almeno un MSA e MAA (Figura.1).

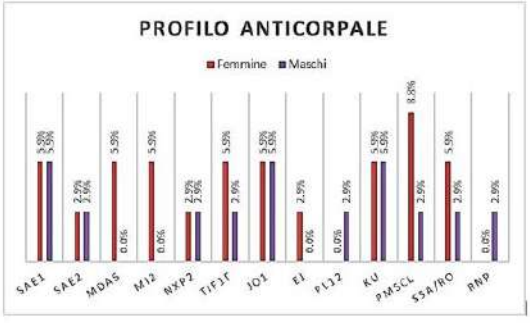
Una doppia positività di MSA si documenta nel 5.8% dei casi, nella totalità donne (MDA5/anti NXP2 e MDA5/EJ).

L'intera coorte è trattata con steroidi in prima linea; il micofenolato mofetile risulta significativamente più somministrato nel genere maschile (P=0.02). Inoltre, tra i pazienti con ILD (n=14), la terapia con nintedanib è indicata nel 25% dei pazienti ILD di genere maschile e in nessun caso nei pazienti di genere femminile.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e terapia

	FEMMINE	MASCHI	p VALUE
PREVALENZA NELLA COORTE (N/%)	20 (58.8%)	14 (41.2%)	
ETÀ ALL'ESORDIO, ANNI (MEDIA±DS)	58.4±15.2	58.9±12	0.4606
DURATA DI MALATTIA, MESI (MEDIA±DS)	18.5±20.6	38.8±35.2	0.4698
RITARDO DIAGNOSTICO, MESI (MEDIA±DS)	6.6±9.1	12.2± 16.4	0.1010
DM (N/%)	17 (85%)	8 (57%)	0.4095
PM (N/%)	2 (10%)	3 (21.4%)	0.4280
ASS (N/%)	1 (5%)	3 (21.4%)	0.2457
INTERSTIZIOPATIA POLMONARE (N/%)	6 (30%)	8 (57.1%)	0.8676
INTERESSAMENTO CUTANEO (N/%)	16 (80%)	7 (50%)	0.0657
INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE (N/%)	5 (25%)	5 (35.7%)	0.4998
INTERESSAMENTO CARDIACO(N/%)	4 (20%)	0	/
STEROIDI (N/%)	20 (100%)	14 (100%)	0.8969
MICOFENOLATO (N/%)	3 (15%)	7 (50%)	**0.0245**
ALTRI CSDMARDS (N/%)	13 (65%)	5 (35.7%)	0.3398
IVIG (N/%)	4 (20%)	1 (7.1%)	0.3634
NINTEDANIB (N/%)	0	2 (14.3%)	/
RITUXIMAB (N/%)	1 (5%)	2 (14.3%)	0.3474

Figura 1. Distribuzione della positività autoanticorpale



Conclusioni. I pazienti affetti da IIM possono presentare differenze fenotipiche e autoanticorpali legate al genere. Tali osservazioni preliminari di real-life supportano l'idea di un management diagnostico-terapeutico orientato al genere, nell'ottica della patient-centered care.

PO:21:368 - PO:21:384 SESSIONI POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (II)

RO52 IS ASSOCIATED WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND POOR SURVIVAL IN DERMATOMYOSITIS

PO:21:368

Capodiferro M., Fornaro M., Coladonato L., Stano S., Scioscia C., Anelli M.G., Capuano A., Roselli G., Iannone F.
Unit of Rheumatology, Department of Precision and Regenerative Medicine - Area Jonica (DiMePRe-J), University of Bari

Purpose. The aim of this study was to investigate the clinical and prognostic significance of Ro52 positivity in patients with Dermatomyositis (DM).
Materials. All patients from a local inflammatory myositis registry (IN.MY.RE.) who fulfilled 2017 ACR/EULAR classification criteria for DM were analyzed. Patients were divided into two groups: DM patients with Ro52 (Ro52+) and DM patients without Ro52 (Ro52-) antibodies. Myositis-specific antibodies (MSA) (Jo1, PL7, PL12, EJ, OJ, Mi2 a/b, TIF1G, MDA5, NXP2, SAE1/2, SRP) were tested using immunodot assay (MYO12D-24, D-Tek, Belgium). Ro52 antibodies were confirmed using ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Patients with antisynthetase syndrome (AS) were excluded from the analysis.
Results. Eighty-nine patients with DM were included, of whom 15 (16.85%) were Ro52+ and the remaining 74 (83.15%) were Ro52-. No significant differences in clinical characteristics (sex, age, diagnostic delay, DM subset) were found between Ro52+ and Ro52- (Table 1). Dysphagia was observed more frequently in Ro52- group (13.3% Ro52+ and 51.4% Ro52-, p<0.05), whereas interstitial lung disease (ILD) was more common in Ro52+ DM patients (66.7% Ro52+ and 10.8% Ro52-, p<0.05). None of the patients with anti-NXP2 antibodies exhibited Ro52, while Ro52 was more commonly observed in patients with anti-MDA5 (26.7%), anti-SAE1/2 (20%) and seronegative (33.3%) DM. Logistic regression analysis adjusted for age, sex, DM subset and MSA revealed that Ro52 was independently associated with ILD (HR: 27.5, 95%CI 3.97-191). Among the 18 DM patients with ILD, diffuse alveolar damage (DAD) was only observed in Ro52+ DM (40% Ro52+ and 0% Ro52-) (Table 2). During the follow-up, 7/15 Ro52+ DM patient (46.6%) and 16/74 Ro52- DM patients (21.6%) died (Figure 1). Kaplan Meier analysis showed lower survival in Ro52+ group (log rank test: 0.004).
Cox regression model adjusted for sex, age, DM subset and MSA, showed that Ro52+ was a poor prognostic factor (HR 3.35, CI 1.19-9.37).
Conclusions. The study findings suggest that Ro52 is most frequently associated with ILD, specifically the DAD subtype, and represent a poor prognostic factor in DM patients.

Table 1: Characteristics of Ro52+ and Ro52- patients with dermatomyositis.

Variables	Ro52+ (15pz)	Ro52- (74pz)
Age at diagnosis	60.5 ± 17.4	53.2 ±18.9
Female	12 (80%)	59 (79.7%)
Diagnostic delay (months)	14.1 ± 26.2	9.5 ± 20.3
DM subset		
DM	9 (60%)	50 (67.6%)
HMD	2 (13.3%)	12 (16.2%)
CADM	4 (26.7%)	12 (16.2%)
DM antibodies		
Mi2	1 (6.7%)	16 (21.6%)
MDA5	4 (26.7%)	7 (9.5%)
NXP2	0 (0%)	5 (6.8%)
SAE1/2	3 (20%)	6 (8.1%)
Tif1g	2 (13.3%)	7 (9.5%)
negative	5 (33.3%)	33 (44.6%)
CPK max value (UI/L)	891 ± 2008	1435 ± 2355
Raynaud	3 (20%)	14 (18.9%)
Arthritis	2 (13.3%)	15 (20.3%)
cancer	2 (13.3%)	14 (18.9%)
dysphagia	2 (13.3%)	38 (51.4%) **
ILD	10 (66.7%)	8 (10.8%) ***

*p<0.05, **p<0.01, p<0.001

Abbreviations: DM: dermatomyositis; HDM: hypomyopathic dermatomyositis; CADM: clinical amyopathic dermatomyositis; CPK: creatine phosphokinase; ILD: interstitial lung disease

Figure 1: Kaplan-Meier analysis of 10 years survival since DM presentations, comparison between DM patients Ro52 positive and Ro52 negative (log rank test: 0.004).

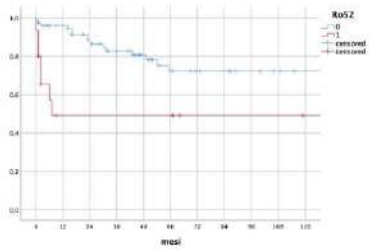


Table 2: Characteristics of lung involvement in dermatomyositis patients with interstitial lung disease

DM with ILD		
	Ro52+ (10pz)	Ro52- (8pz)
Age at diagnosis	63.3± 15.9	51.0± 10.0
Female	3 (30%)	2 (25%)
DM subset		
DM	6 (60%)	4 (40%)
HMD	1 (10%)	1 (12.5%)
CADM	3 (30%)	3 (37.5%)
DM antibodies		
Mi2	0	0
MDA5	4 (40%)	5 (62.5%)
NXP2	0	0
SAE1/2	2 (20%)	1 (12.5%)
Tif1g	1 (10%)	0
negative	3 (30%)	2 (25%)
ILD type on CT scan		
NSIP	4 (40%)	4 (50%)
NSIP+OP	1 (10%)	2 (25%)
UIP	1 (10%)	4 (50%)
DAD	4 (40%)	0*
Progressive ILD		
RP-ILD	4 (4%)	2 (20%)
emphysema	0 (0%)	1 (12.5%)
bronchiectasis	2 (20%)	3 (37.5%)

*p<0.05, **p<0.01, p<0.001

Abbreviations: DM: dermatomyositis; HDM: hypomyopathic dermatomyositis; CADM: clinical amyopathic dermatomyositis; ILD: interstitial lung disease; RP-ILD: rapidly progressive ILD; CT: computer tomography; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; OP: organizing pneumonia; UIP: usual interstitial pneumonia; DAD: diffuse alveolar damage

DISFUNZIONE SUBCLINICA DEL VENTRICOLO SINISTRO NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIOSITI INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UTILITÀ DEL GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN DEL VENTRICOLO SINISTRO COME METODICA DI INDAGINE

PO:21:369

Bixio R. [1], Romano S. [2], Lago E. [1], Piazzola M. [2], Messina V. [1], Aldegheri F. [1], Orsolini G. [1], Rossini M. [1], Viapiana O. [1]
[1]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; [2]Sezione di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da miositi infiammatorie idiopatiche (IIM) presentano un rischio aumentato di patologie cardiache. Il global longitudinal strain (GLS) del ventricolo sinistro è una metodica di analisi quantitativa della funzione contrattile del ventricolo sinistro. Lo scopo del nostro lavoro è analizzare la disfunzione miocardica tramite il GLS in una coorte di pazienti affetti da IIM.

Materiali e metodi. Abbiamo reclutato pazienti affetti da IIM senza patologia cardiaca nota. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia cardiaca (GE Vivid T8), analisi della composizione corporea mediante metodica DXA (GE-Lunar iDXA) e prove di forza (handgrip test). I valori di GLS sono stati valutati come patologici quando <18.2%. I dati clinici sono stati recuperati dalle cartelle elettroniche dei pazienti. I valori medi sono stati comparati usando il test T di Student o U di Mann Whitney, mentre le correlazioni sono state studiate con i test di Pearson e Spearman e corrette utilizzando la regressione lineare multivariata.

Risultati. Abbiamo valutato 37 pazienti con IIM (donne 81.1%, età media 64.5±10.7 anni), le cui principali caratteristiche sono riassunte in tabella 1. Il GLS (media 17.8±2.2%) è risultato ridotto nel 40.5% dei pazienti, mentre nessun paziente presentava frazione di eiezione (FE) ridotta (media 59.8±4.1%) e il 16.2% dei pazienti presentava massa ventricolare sinistra (LVM) aumentata. I pazienti con manifestazioni artritiche (59.4%) presentavano valori medi di GLS ridotti rispetto ai pazienti senza artrite (17.1±2.1 vs 19±2, p=0.01), il valore di GLS correlava inoltre con l'android/gynoid (A/G) fat ratio (r=0.513, p=0.02), indipendentemente da BMI, età e sesso. I pazienti con A/G ratio aumentato (>1) presentavano inoltre valori di GLS significativamente ridotti (17.1±2 vs 18.6±2.2, p=0.04). Per BMI >26.15 (best cut-off identificato con la curva ROC), la media di GLS era significativamente inferiore (17.1±1.8 vs 18.8±2.3, p=0.03). Non sono risultati correlare invece il tipo di IIM o altri interessamenti d'organo, durata di malattia, dose cumulativa di steroide, livelli di CK massime raggiunte o PCR basali, test di forza muscolare.

Conclusioni. Nei nostri pazienti il GLS del ventricolo sinistro si è dimostrato significativamente ridotto rispetto all'atteso, nonostante i valori di FE conservati in tutti i pazienti e la bassa incidenza di ipertrofia del ventricolo sinistro. Il GLS è risultato ridotto nei pazienti sovrappeso e con aumento grasso viscerale. Questi risultati suggeriscono una disfunzione sistolica subclinica nei pazienti con IIM, evidenzia la potenziale utilità del GLS nella diagnosi precoce e identifica un fenotipo legato alla composizione corporea a rischio aumentato di alterazioni della funzione contrattile in questi pazienti.

Tabella 1. Caratteristiche principali della coorte di pazienti affetti da IIM (n=37)

Femmine, n (%)	30 (81.1)
Età, media ± DS (anni)	64.51 ± 10.72
Durata malattia, media ± DS (anni)	9.66 ± 6.76
Fumatori, n (%)	5 (13.5)
Tipo di miosite, n (%)	
Dermatomiosite	13 (35.1)
Sindrome anti-sintetasi	11 (29.7)
Polimiosite/Miopatia necrotizzante	8 (21.6)
Miosite a corpi inclusi	5 (13.5)
Manifestazioni, n (%)	
Fenomeno di Raynaud	8 (21.6)
Cutanee	15 (40.5)
Artrite	23 (62.2)
Disfagia	8 (21.6)
ILD	15 (40.5)
Terapie, n (%)	
RTX	20 (54.1)
MMF	19 (51.4)
CYC	1 (2.7)
AZA	4 (10.8)
HCQ	8 (21.6)
MTX	6 (16.2)
Caratteristiche cardiache	
FE, media ± DS (%)	59.8 ± 4.1
GLS, media ± DS (%)	-17.88 ± 2.23
LVMi, media ± DS	81.30 ± 16.39
E/E'	32.74
onda E	67.14
PP	9.32
TAPSE	21.65
Composizione corporea	
BMI, media ± DS	26.39 ± 4.39
Total body fat, media ± DS (%)	41.18 ± 6.23
Android/gynoid fat ratio, media ± DS	1.03 ± 0.21
SMI, media ± DS	6.00 ± 1.04

Legenda: IIM=miopatia infiammatoria idiopatica; n=numero; DS=deviazione standard; ILD=interstiziopatia polmonare; RTX=rituximab; MMF=micofenolato mofetile; CYC=ciclofosfamide; AZA=azatioprina; HCQ=idrossiclorochina; MTX=methotrexate; FE=frazione di eiezione; GLS=global longitudinal strain; LVMi=massa indicizzata ventricolo sinistro; PP=parete posteriore; TAPSE=escursione del piano annulare tricuspidale; BMI=indice di massa corporea; SMI=indice di massa muscolare scheletrica

SINDROME DA OVERLAP POLIMIOSITE-SCLERODERMIA COME MIMICKER DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA) BULBARE: UN CASO CLINICO

PO:21:370

Salustro E. [1], Maccabeo A. [2], Garau P. [1], Maioli M.A. [3], Borghero G. [2], Cauli A. [1]
[1]Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Unità di Neurologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [3]Centro Sclerosi Multipla Ospedale Binaghi, Cagliari

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche raramente possono esordire in maniera atipica senza il coinvolgimento della muscolatura prossimale degli arti. Il coinvolgimento della muscolatura orofaringea può in alcuni casi mimare l'esordio di una patologia del motoneurone. Secondo la letteratura, circa l'8-10% dei pazienti che si rivolgono a centri di assistenza terziaria con sospetta SLA sono affetti da un'altra condizione.
Lo scopo del lavoro è descrivere un caso clinico di miopatia infiammatoria ad esordio atipico con disfagia rapidamente progressiva, sospetta per SLA
Presentazione del caso. Una donna di 80 anni giunge all'attenzione di specialista neurologo a Maggio 2022 poiché manifesta da circa tre mesi disfagia progressiva associata a scialorrea e calo ponderale. Si riscontra ipotrofia della muscolatura facciale, ipomobilità della lingua, dislalia, amiotrofia diffusa con forza ubiquitariamente conservata ad eccezione dei muscoli flessori del collo. Agli esami ematici di routine era presente elevazione dei valori di CPK (490 UI/L, vn 24-195 UI/L) e della PCR (9.3 mg/dL, vn <6 mg/dl). Per il peggioramento della disfagia viene posizionata una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Nel sospetto di SLA ad esordio bulbare esegue elettromiografia (EMG) che descrive segni diffusi di danno assonale, senza denervazione attiva; la Risonanza Magnetica (RM) encefalo risulta negativa. Ad una rivalutazione neurologica ad Ottobre 2022, riscontro di ulteriore rialzo deivalori di CPK (1613 U/L), per cui viene inviata alla nostra attenzione. La paziente riferiva da due anni fenomeno di Raynaud trifasico, sclerodattilia, e ipercheratosi palmo-plantare (tipo mani da meccanico). In anamnesi si segnala pregresso carcinoma mammario sottoposto a mastectomia totale nel 2004.
Ricoverata dunque presso la nostra unità operativa di Reumatologia, ha eseguito i seguenti esami strumentali: RM cardiaca (diffusa ipocinesia con isolata area di late gadolinium enhancement, non ischemico), capillaroscopia periungueale (sclerodermia pattern tipo late), HRTC torace (lieve interstiziopatia polmonare), ecografia addome, ecografia mammaria e mammografia monolaterale destra risultati nella norma. È stato riscontrato agli esami ematici la presenza di ANA 1:320 (pattern nucleolare) e positività per anticorpi anti-PM-Scl100 e anti-PM-Scl75. È stata eseguita biopsia muscolare che ha confermato il sospetto di miopatia infiammatoria. È stata dunque posta la diagnosi di SSc/PM e intrapresa immunosoppressiva con boli di steroide e micofenolato mofetile.
Dopo 3 mesi dall'inizio della terapia, si riscontra miglioramento sia sul piano laboratoristico (CPK 52 U/L) che clinico: introduzione di piccoli apporti di cibo morbido per bocca, miglioramento della mimica e della masticazione, netto miglioramento della cute del viso e delle lesioni ipercheratosiche delle mani.
Conclusione. Questo caso illustra come la SSc/PM può raramente mimare la SLA ad esordio bulbare. Una corretta diagnosi differenziale tra la SLA e i suoi mimickers è fondamentale per avviare tempestivamente trattamenti specifici ed evitare le potenziali complicanze a lungo termine.

FENOMENO DI RAYNAUD NELLA SINDROME DI SJÖGREN: UNO STUDIO CROSS SECTIONAL ITALIANO MONOCENTRIC

PO:21:371

Simoncelli E. [1], Colafrancesco S. [1], Gattamelata A. [1], Izzo R. [1], Villa M. [1], Mastromanno L. [1], Fischetti I. [1], Conti F. [1], Priori R. [1,2]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Saint Camillus International University of Health and Medical Science, UniCamillus, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome di Sjogren (SS) è una malattia autoimmune sistemica che colpisce le ghiandole esocrine e la cui manifestazione clinica caratteristica è la sindrome sicca alla quale si associano in circa il 40% dei casi manifestazioni sistemiche. Tra quest'ultime il fenomeno di Raynaud (FR) interessa circa il 15% dei pazienti e, sebbene i dati in letteratura a riguardo non siano univoci, alcune evidenze suggeriscono un'associazione di questa manifestazione con una più alta attività di malattia, una maggior frequenza di manifestazioni sistemiche ed elevati titoli anticorpali. Obiettivo di questo studio è valutare la prevalenza del FR in una coorte monocentrica italiana e indagare eventuali associazioni con manifestazioni cliniche e laboratoristiche.

Materiali e metodi. L'indagine retrospettiva ha coinvolto pazienti affetti da SS isolata attualmente seguiti presso l'ambulatorio dedicato della UOC di Reumatologia del Policlinico Umberto I di Roma. Le caratteristiche cliniche (sintomi costituzionali, linfoadenopatie, artralgie, tumefazione ghiandolare, linfoma, coinvolgimento polmonare, renale, muscolare, del sistema nervoso centrale e periferico) e laboratoristiche (ANA, anti-Ro, anti-La, fattore reumatoide, crioglobuline, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia e leucopenia) sono state raccolte in un apposito database. I test di Mann-Whitney e del Chi-Quadro sono stati utilizzati per valutare la presenza di eventuali differenze nei parametri clinici e laboratoristici tra pazienti con e senza FR. E' stata effettuata anche un'analisi multivariata di regressione logistica al fine di correggere le analisi secondo i principali confondenti.

Risultati: Nello studio sono stati inclusi 606 pazienti affetti da SS isolata (93.3 % femmine) con un'età mediana di 53 anni (IQR 44-63). Di questi, 80 pazienti presentavano FR [(13.2 %), età mediana 54 anni (IQR 42.7-67)], i restanti 526 pazienti non lo presentavano [(86.8 %), età mediana 54 anni (IQR 45-63)]. Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei due gruppi sono riportate nella tabella 1. La prevalenza dell'ipocomplementemia è emersa essere significativamente più alta nel gruppo con FR (21.2% vs. 12.7%; p<0.040). Dall'analisi multivariata, corretta per età, sesso, anti-Ro, anti-La e fattore reumatoide non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne manifestazioni sistemiche e caratteristiche di laboratorio.

Conclusioni. Da questo studio cross sectional monocentrico è emersa, nella nostra coorte, una prevalenza del FR sovrapponibile a quella già descritta in letteratura. I nostri dati non confermano tuttavia l'associazione di questa manifestazione con altre manifestazioni sistemiche. Un dato interessante è rappresentato dall'associazione del FR con l'ipocomplementemia che sembrerebbe suggerire una maggiore attività immunologica nei pazienti con FR. Resta altresì da verificare, con uno studio prospettico ongoing, se la presenza di FR all'esordio sia un fattore predittivo di severità di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Lin W, et al. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2021 Oct; 40 (10): 4081-4087.

TABELLA 1 Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti inclusi nello studio.

	FENOMENO DI RAYNAUD + N=80	FENOMENO DI RAYNAUD – N=526	p-value
Età mediana, (IQR)	54, (42.7-67)	54, (45-63)	0.663
Sesso, femmine n, %	78, (97.5)	500, (95)	0.710
ANA + n, (%)	69, (86.2)	435, (82.6)	0.429
Anti-Ro/SSA+ n, (%)	61, (76.2)	366, (69.5)	0.223
Anti-La/SSB+ n, (%)	30, (37.5)	206, (39.1)	0.776
Fattore reumatoide + n, (%)	23, (28.7)	176, (33.4)	0.403
Ipocomplementemia n, (%)	17, (21.2)	67, (12.7)	0.040
Crioglobuline n, (%)	2, (2.5)	7, (1.3)	0.420
Sintomi costituzionali n, (%)	1, (1.2)	24, (4.5)	0.165
Linfoadenopatia n, (%)	1, (1.2)	22, (4.1)	0.201
Artralgie n, (%)	47, (58.7)	299, (56.8)	0.748
Tumefazione ghiandolare n, (%)	10, (12.5)	71, (13.6)	0.772
Cute n, (%)	9, (11.2)	34, (6.4)	0.120
Polmone n, (%)	6, (7.5)	22, (4.1)	0.187
Rene n, (%)	1, (1.2)	2, (0.3)	0.301
Miosite n, (%)	0, (0)	4, (0.7)	0.433
SNP n, (%)	4, (5)	12, (2.2)	0.157
SNC n, (%)	0, (0)	3, (0.5)	0.498
Ematologico n, (%)	19, (23.7)	80, (15.2)	0.054
Ipergammaglobulinemia n, (%)	33, (41.2)	173, (32.8)	0.141
Linfoma n, (%)	1, (1.2)	18, (3.4)	0.299

ANA: anticorpi antinucleo; IQR: range interquartile; SNP: Sistema nervoso periferico; SNC: sistema nervoso centrale

PREVALENCE OF FIBROSING PROGRESSIVE INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN SYNDROME

PO:21:372

Rai A. [1], Cerri S. [2], Sambataro G. [3], Vacchi C. [4], Andrisani D. [2], Cassone G. [4], Sambataro D. [5], Clini E. [2], Vancheri C. [3], Salvarani C. [1], Manfredi A. [4], Sebastiani M. [1]

[1]University of Modena and Reggio Emilia, Rheumatology Unit, Modena e Reggio Emilia; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Pulmonology Unit - University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [3]Regional Referral Centre for Rare Lung Diseases, AOU Policlinico G. Rodolico - San Marco; University of Catania; [4]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Rheumatology Unit, Modena; [5]Artroreuma SRL, Rheumatology Outpatient Clinic Associated with the National Health System, Mascalucia, Catania

Interstitial lung disease (ILD) represents a common pulmonary manifestation in course of primary Sjogren syndrome (pSS). pSS-ILD has been widely investigated, moreover prevalence and prognosis of this complication are not well defined. Recently nintedanib was approved for the treatment of progressive fibrosing (PF) ILD, suggesting its use also for pSS patients. The percentage of pSS-ILD patients that could benefit of antifibrotic treatment is not definitely known.

Aim of the study. This study, involving two tertiary Rheumatologic Unit in Modena and Catania, was to investigate the prevalence of fibrosing progressive patterns in a cross-sectional cohort of non-selected pSS-ILD patients.

Methods. We enrolled in the study all pSS-ILD evaluated in dedicated multidisciplinary outclinic from (data) to (data) with a follow-up of at least 24 months. All patients satisfied current classification criteria for pSS, and ILD was confirmed at high resolution computed tomography (HRCT).

The presence of PF-ILD was defined by relative decline in forced vital capacity (FVC) >/=10% predicted and/or an increased extent of fibrotic changes on chest imaging in a 24 month-period. Respiratory symptoms were excluded to reduce possible bias due to the retrospective interpretation of cough and dyspnoea.

Results. Data of 73 pSS-ILD patients were analized (males/females 14/59, mean age 66.59 years). In 17,8% of cases patients were smokers, xerostomia and xeropthalmia were recorded respectively in 65,8% and 68,5 %. Antinuclear antibodies was positive in 68,35% of pts, anti-SSA/Ro52 and anti-SSA/Ro60 respectively in 27.4% and 39,7%.

According to radiologic features, ILD was classified as fibrosing in 38/73 pts while a non-fibrosing pattern was defined in 35/73 pts. Among patients with fibrosing ILD, progression was detected in 47,8% of cases. Interestingly a progression was also observed in 28,6% of patients with non-fibrosing pattern. Both features: fibrosing and progressive considered separately correlated with ILD that precede diagnosis of pSS. FVC decline was statistically significant at follow-up for progressive patients (both fibrosing and non fibrosing), while DLCO reduction was significantly lower for all patients at follow-up.

Conclusions. Considering potential deep impact on quod valetudinem and quod vitam prognosis, pSS-ILD surely represents an hot topic to better investigate. The recent introduction of nintedanib for the treatment of fibrosing progressive ILD different by IPF impose early detection of pSS-ILD patients and strict follow-up. This study shows some limitations, firstly the need of serial HRCT and FVC to define PF pts that could overestimate progressive disease (for the major availibility of data). In conclusion, 24,6% of pSS-ILD patients presents a PF disease and could potentially benefit of antifibrotic drugs. Moreover 38,3 % of all pSS-ILD patients showed progression suggesting the need for careful evaluation of all pSS patients and suggesting further ad-hoc studies to clarify correct management of such clinical manifestation.

GENETIC MYOPATHY: A FREQUENTLY HIDDEN DIAGNOSIS AMONG PATIENTS WITH "APPARENT" IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

PO:21:373

Canti V. [1, 2], Bosco L. [1, 2], Serena N. [1,2], Falzone Y.M. [1,2], De Lorenzo R. [1,2], Fumagalli A. [1,2], Previtali S.C. [1,2], Rovere Querini P. [1,2]
[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Genetic myopathies represent a heterogeneous group of muscle disorders, which can exhibit overlapping clinical features with other neuromuscular conditions, including idiopathic inflammatory myopathies (IIM). This can lead to difficulties in diagnosing and treating patients appropriately.
This study aimed to retrospectively screen patients registered in the IIM database of San Raffaele Hospital since 2016 and identify characteristics of patients that presented a final diagnosis of genetic myopathy. We assessed clinical, laboratory, histologic, and instrumental findings, as well as the genetic testing results of patients.
Of 72 patients followed at the outpatient clinic of IIM of our institution, initially diagnosed with myositis and treated accordingly, four (6%) patients that underwent further investigation due to ambiguous clinical, biochemical, and/or instrumental presentations, were finally diagnosed with genetic myopathy. All patients had creatine phosphokinase elevation, clinical/anamnestic features suggestive of IIM, and initial response to corticosteroids. One patient also showed positivity to myositis-specific antibodies (anti-Mi2). All but one cases fulfilled EULAR/ACR diagnostic criteria for a probable diagnosis of IIM. Despite appropriate immunosuppressive therapy, patients showed persistent clinical unresponsiveness, prompting further investigation with a new muscle biopsy and next-generation sequencing (NGS), which revealed a revised diagnosis of genetic myopathy (ACTN2, ANO5, NEB, and RYR1).
We suggest that clinicians should be aware of the possibility of misdiagnosis and should consider genetic testing in case of IIM unresponsive to immunosuppressive therapy. Integration of clinical, biochemical, instrumental and genetic testing may aid in differentiating between the two conditions, leading to a more accurate diagnosis and appropriate treatment.

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-MDA5 COMPLICATA DA PNEUMOMEDIASTINO E PNEUMOTORACE RECIDIVANTI: UN CASO ESEMPLARE

PO:21:374

Grigis M. [1], Guadalupi E. [1], Sabatelli F. [1], Zampaglione C. [1], Cavagna L. [1], Codullo V. [1], Zanframundo G. [1], Meloni F. [2], Melloni G. [5], Ramoni V. [3], Crepaldi M. [4]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;
[2]Transplant Center, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Reumatologia, Ospedale Maggiore, ASST Lodi;
[4]Pneumologia, Ospedale Maggiore, ASST Lodi; [5]S.C. Chirurgia Toracica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi anti-MDA5 si caratterizza per la presenza di un'interstiziopatia polmonare rapidamente progressiva (RP-ILD) associata a un'elevata mortalità. Tra le altre manifestazioni descritte vi sono anche lo pneumomediastino (PNM) e, in minor misura, lo pneumotorace (PNX), che possono rendere ancor più complicata la gestione clinica del paziente.

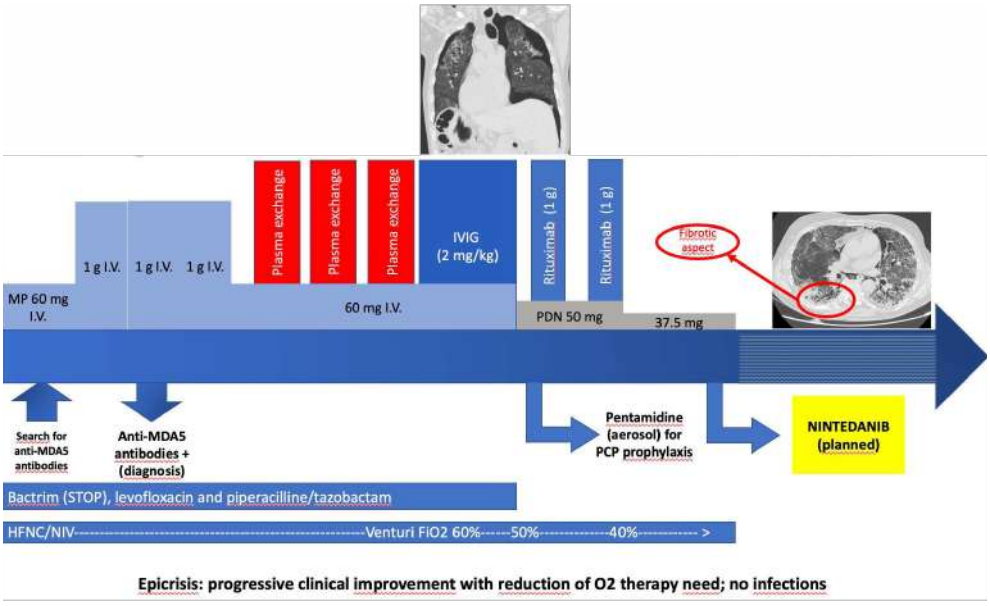
Materiali e metodi. G.K. paziente transgender (transizione M-F), etnia latino-americana, pregressa fumatrice. Esordio a 05/21, a 55 anni, con comparsa di dispnea e riscontro HRCT di nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) e organizing pneumonia (OP), trattata transitoriamente con steroidi con beneficio. Dopo 2 mesi recidiva di NSIP-OP e ripresa steroide, poi sospeso a inizio 2022 per benessere. A 07/22 flare di malattia con necessità di O2 terapia ad alti flussi (HFNC) e successivo riscontro di PNM iatrogeno. Riprendeva steroide ancora con beneficio e associava azatioprina. In tutte queste occasioni ANA ed anti-ENA risultavano negativi. A 09/22 ulteriore recidiva NSIP-OP con dispnea ingravescente (necessità di ripresa HFNC), febbre, disfagia e riduzione dell'escursione diaframmatica. Riscontro di positività per anticorpi anti-MDA5, per cui avviava boli steroidei, aferesi, ciclo di IVIg e rituximab (1 gx2) con miglioramento clinico e riduzione del fabbisogno di ossigeno (1 L/min). Primo riscontro di PNX mantellare destro, tuttavia risolto spontaneamente. Proseguiva IVIg (tre cicli) con controllo di malattia.

Risultati. A 05/23 primo controllo presso Ambulatorio Multidisciplinare Pneumo-Reumatologico del nostro Ospedale, con paziente asintomatica e soggettivamente eupnoica in aria ambiente, si riscontrava recidiva radiografica di PNX bilaterale in sede apico-laterale destro e apicale sinistro. Inoltre, all'EGA: pO2 69, pCO2 39 e P/F 331. Stante la bilateralità del problema, si ricoverava la paziente presso la nostra Chirurgia Toracica dove, previo drenaggio percutaneo dello pneumotorace sinistro, eseguiva videotoracoscopia destra, apicectomia e pleurodesi chimica. Alla HRCT adesione dei foglietti pleurici e marcata riduzione dell'estensione dell'interessamento polmonare, con preponderanti aspetti fibrotici a biopsia chirurgica su polmone (NSIP fibrosante), per cui si associava nintedanib.

Conclusioni. Nelle miopatie infiammatorie idiopatiche viene riportata un'incidenza cumulativa di PNM e PNX pari all'8.6% dei casi, in genere nelle forme giovanili, oppure nei pazienti in C-PAP (cause iatrogene), sebbene le alterazioni strutturali interstiziali possano contribuire alla patogenesi.
Nel presente caso abbiamo assistito alla presenza di RP-ILD complicata da PNM, con successivi PNX recidivanti, con estrinsecazione bilaterale, fattore che rappresenta un'emergenza chirurgica, stante il rischio di collasso polmonare massivo. L'approccio multidisciplinare coinvolgente anche i chirurghi toracici ha permesso di ottenere un ottimo risultato clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavagna L. Clin Exp Rheum. 2022.
2. Hou J, et al, Chinese Journal of Ped. 2019.
3. Alqatari, et al. BMC Pulm Med. (2018).
4. Le Goff B, et al. Arthritis and Rheumatism. (2009).



PCSK9 AT A CROSSROAD BETWEEN IMMUNE-INFLAMMATORY DYSREGULATION AND ATHEROSCLEROSIS IN SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS

PO:21:375

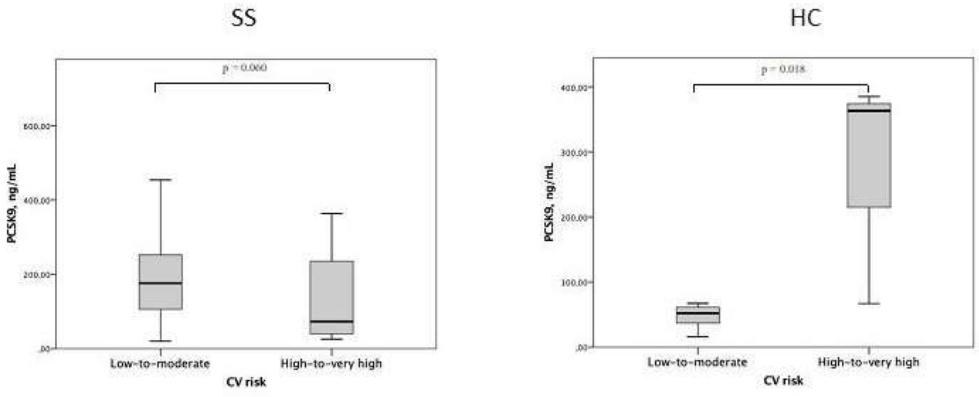
Bruno L. [1], Cafaro G. [1], Bianconi V. [2], Calvacchi S. [1], Dal Pozzolo R. [1], Colangelo A. [1], Tromby F. [1], Bistoni O. [1], Perricone C. [1], Cosentini E. [2], Pirro M. [2], Gerli R. [1], Bartoloni Bocci E. [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia;
[2]Unit of Internal Medicine, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia

Objectives. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a serine protease acting as key regulator of low-density lipoprotein metabolism. In the general population, PCSK9 significantly contributes to increased atherosclerosis risk and promotes vascular inflammation. Few studies addressed the relation between the inflammatory and immunological role of PCSK9 and cardiovascular (CV) damage systemic autoimmune disease patients, with conflicting results. Aim of the study was to investigate the association between plasma PCSK9 levels, measures of immune-inflammatory status and markers of atherosclerosis in a Sjögren's syndrome (SS) cohort.

Materials and methods. Consecutive SS patients (2016 ACR/EULAR classification criteria) and age- and sex-matched healthy controls (HC) free from previous CV events were included. Demographic, clinical and serological status and lipid parameters were assessed. Disease activity and damage were measured by ESSDAI and SSDDI, respectively. Flow-mediated dilation (FMD), aortic pulse wave velocity (aPWV) and carotid intima-media thickness (cIMT) were evaluated as measures of subclinical atherosclerosis. In patients and HC, CV risk was stratified according to Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) algorithm.

Results. Fifty-two SS patients (mean age 56±11 years, 92% females) and 26 HCs were enrolled. Patients were characterized by higher risk of subclinical atherosclerosis, expressed by significantly higher plaque prevalence (10% vs 0%, p=0.038) and increased aPWV (6.9 m/s vs 5.5 m/s, p=0.005), higher systolic (127±14 vs 120±14, p=0.043) and diastolic (78±7 vs 72±13, p=0.011) blood pressure but lower dyslipidaemia (61% vs 85%, p=0.042) versus HC. Median plasma PCSK9 levels were significantly higher in SS patients versus HC [162 (79-255) vs 53 (31-153) ng/ml]. In SS, no significant correlation emerged between PCSK9 levels and disease activity, serological status, immunosuppressive therapy, measures of atherosclerosis and lipid levels. In HC, PCSK9 significantly correlated with lipid levels and cIMT. Interestingly, significantly higher PCSK9 levels were found in HCs with high-to-very high CV risk as compared to low-to-moderate CV risk (p=0.018) while a non-significant trend towards higher plasma PCSK9 levels was detected in SS patients with low-to-moderate CV risk as compared to high-to-very high CV risk (p=0.060) (Figure).

Conclusions. This is the first study demonstrating that SS patients, despite lower prevalence of dyslipidaemia and higher CV risk profile, are characterized by 3-fold increase of plasma PCSK9 levels in comparison to HC. Interestingly, while the correlation between PCSK9 and lipid profile, subclinical atherosclerosis and CV risk was confirmed in HC, this relationship was lost in SS patients, in whom PCSK9 seems to exert an opposite role in CV risk. It may be hypothesized that PCSK9 upregulation in SS may reflect a sort of disruption of PCSK9 physiological role in lipid metabolism in the context of systemic inflammation, thus reinforcing the hypothesis that the molecule may have different biological functions beyond lipid metabolism regulation in patients with systemic autoimmune diseases.



PERCEZIONE DI MALATTIA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PO:21:376

Fischetti I., Mastromanno L., Colafrancesco S., Gattamelata A., Izzo R., Simoncelli E., Villa M., Conti F., Priori R.
Università degli studi di Roma La Sapienza, Roma

La Sindrome di Sjögren (SS) ha un importante impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Scopo dello studio è stato quello di valutare la percezione di malattia in pazienti affetti da SS isolata in relazione all'attività di malattia, ai livelli di resilienza, al grado di fatica percepita e allo stato dell'umore.
Sono stati inclusi pazienti con SS isolata (criteri EULAR-ACR), seguiti presso un ambulatorio dedicato, di cui sono state valutate l'attività di malattia e l'entità della sintomatologia con ESSDAI ed ESSPRI. Per valutare la percezione di malattia è stato somministrato il questionario B-IPQ (Brief Illness Perception Questionnaire), composto da 8 item (ciascuno con punteggio da 0 a 10), di cui cinque misurano la Rappresentazione Cognitiva del paziente rispetto alla propria malattia (1) Consequences, 2) Timeline, 3) Personal Control, 4) Treatment Control, 5) Identity), due rilevano le Rappresentazioni Emozionali (6) Concern e 8) Emotional Response) ed uno (7) Coherence) misura il livello di comprensione del paziente rispetto alla propria malattia. Sono stati proposti anche altri questionari: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A e D), Resilience Scale 14 (RS-14, Fatigue Severity Scale (FSS). Sono state ricercate eventuali correlazioni tra i diversi item di B-IPQ ed ESSDAI, RS-14, HADS e FSS utilizzando il test t di Student e il test di Mann-Whitney.
Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche ed i punteggi medi ottenuti ai questionari proposti dei 27 pazienti arruolati sono riassunti in tabella 1. Le correlazioni statisticamente significative tra i parametri valutati sono state riportate in tabella 2.
Da questa preliminare osservazione emerge che nei pazienti in cui la SS ha un maggior impatto sulla vita si osservano più alti livelli di ansia e depressione e, al contempo, di resilienza. I pazienti che ritengono che la patologia durerà più a lungo presentano un maggior grado di fatica, ma anche una migliore capacità di adattamento. Chi ritiene di avere maggior controllo sulla propria patologia ha più alti livelli di resilienza, depressione e ansia; mentre in chi crede che la terapia possa controllare meglio la patologia si sono osservati alti livelli di resilienza, fatica ed ansia, e meno depressione. Nei pazienti che avvertono i sintomi con maggiore intensità ed in chi ha maggiore preoccupazione si sono osservati alti livelli di ansia, fatica e resilienza. Infine, nei pazienti che ritengono di comprendere meglio la patologia ed in chi pensa che quest'ultima impatti maggiormente sul proprio stato emotivo, è stato osservato un maggior stato di ansia ma anche una migliore capacità di adattamento. La conoscenza della percezione di malattia nei pazienti affetti da patologie croniche può fornire informazioni importanti per un più efficace e globale intervento di cura.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e risultati ottenuti ai questionari somministrati

Sesso F, n (%)	22 (84,62%)
Età attuale (±DS)	52,74 (± 13,05)
Durata di malattia, anni (±DS)	4,62 (± 5,47)
ESSDAI (±DS)	2,33 (± 3,87)
ESSPRI (±DS)	4,88 (± 1,73)
Pazienti con positività ad anticorpi anti-SSA, n (%)	22 (84,62%)
Pazienti con positività ad anticorpi anti-SSB, n (%)	12 (46,15%)
Pazienti con positività a FR, n (%)	9 (34,62%)
BIPQ - 1) Influenza della malattia sulla vita, punteggio (±DS)	5,11 (± 2,56)
BIPQ - 2) Percezione della durata della malattia, punteggio (±DS)	8,41 (± 2,69)
BIPQ - 3) Controllo del paziente sulla malattia, punteggio (±DS)	5,22 (± 2,38)
BIPQ - 4) Controllo della malattia con il trattamento, punteggio (±DS)	5,78 (± 2,08)
BIPQ - 5) Intensità dei sintomi, punteggio (±DS)	5,70 (± 2,37)
BIPQ - 6) Preoccupazione per la malattia, punteggio (±DS)	6,22 (± 2,64)
BIPQ - 7) Comprensione della malattia, punteggio (±DS)	5,85 (± 2,58)
BIPQ - 8) Impatto della malattia sulle emozioni, punteggio (±DS)	5,48 (± 2,86)
Hospital Anxiety and Depression Scale - A, punteggio (±DS)	9,04 (± 5,13)
Hospital Anxiety and Depression Scale - D, punteggio (±DS)	7,19 (± 4,20)
Resilience Scale - 14, punteggio (±DS)	74,04 (± 16,29)
Fatigue Severity Scale, punteggio (±DS)	4,36 (± 1,39)

Tabella 2: Correlazioni significative evidenziate dallo studio

B-IPQ-1 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-1 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0008*
B-IPQ-1 e HADS-D	t-student, p-value 0.0329
B-IPQ-2 e RS-14	Mann-Whitney, *p-value <0.0001*
B-IPQ-2 e FSS	Mann-Whitney, *p-value <0.0001*
B-IPQ-3 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-3 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0009*
B-IPQ-3 e HADS-D	t-student, *p-value 0.0392*
B-IPQ-4 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-4 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0035*
B-IPQ-4 e FSS	t-student, *p-value 0.0047*
B-IPQ-5 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-5 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0035*
B-IPQ-5 e FSS	t-student, *p-value 0.0137*
B-IPQ-6 e RS-14	Mann-Whitney, *p-value <0.0001*
B-IPQ-6 e HADS-A	Mann-Whitney, *p-value 0.0383*
B-IPQ-6 e FSS	Mann-Whitney, *p-value 0.0043*
B-IPQ-7 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-7 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0058*
B-IPQ-7 e FSS	t-student, *p-value 0.0106*
B-IPQ-8 e RS-14	t-student, *p-value <0.0001*
B-IPQ-8 e HADS-A	t-student, *p-value 0.0028*
B-IPQ (da 1 a 8) e ESSDAI	Mann-Whitney, *p-value <0.0001*

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB TAPERING IN REFRACTORY IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: REAL WORLD DATA FROM A MONOCENTRIC STUDY

PO:21:377

Stano S., Anelli M.G., Coladonato L., Fornaro M., Capodiferro M., Domanico D., Napoletano A., Cito A., Cacciapaglia F., Iannone F.
U.O.C. Reumatologia, Università di Bari

Objective. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of systemic autoimmune disorders including dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immune mediated necrotizing myopathies (IMNM) and the anti-synthetase syndrome (ASS). High dose glucocorticoids and conventional synthetic (cs) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are considered the mainstay of treatment, while Rituximab (RTX) appears an effective alternative in refractory cases1. The aim of our study was to evaluate safety and effectiveness of RTX dose reduction in IIM patients after achieving stable disease remission, in a real-world setting.
Methods. IIM patients with diagnosis of DM, PM (including IMNM) or ASS fulfilling 2017 EULAR/ACR IIM classification criteria2, who started RTX therapy, were included in our study. All subjects were refractory to treatment with high dose steroids and csDMARDs. RTX treatment was started as two 1000-mg doses 2 weeks apart every 6 months and then tapered to 1000-mg dose every 6 months in patients who achieved disease remission according to clinical evaluation. Demographic, clinical and laboratory data were analyzed using appropriate statistical tests, while RTX treatment persistence was assessed with Kaplan-Meier method.
Results. Twenty-seven refractory IIM patients [Table 1] were treated with RTX. Twenty-five (92.6%) subjects had positive anti-nuclear antibodies (ANA) and myositis-specific/associated antibody (MSA/MAA), most commonly anti-SSA (37%), anti-Jo1 (22.2%) and anti-MDA5 (11.1%). Frequent reasons for starting RTX therapy included refractory muscle inflammation (66.7%), skin (74.1%) and lungs (44.4%) involvement. Treatment persistence was 74.1% at 12 months of follow-up, maintained at 60 months of follow-up. Seven patients discontinued RTX in our cohort: two for skin reactions during infusion, two for primary inefficacy, one for severe lung infection, one for pancreatic incidentaloma and one patient for acute myocardial infarction causing exitus. Treatment with RTX was associated with a relevant steroid-sparing effect, as the median (IQR) daily prednisone equivalent dose decreased from 20 mg (10-25 mg) before starting RTX to 5 mg (0-5 mg) at last available follow-up visit ($p<0.01$). Twelve patients (44.4%) achieved stable disease remission and RTX was tapered (1g every 6 months, single dose). Median (IQR) follow-up time after rituximab tapering was 10 months (5-25 months). No disease flares or adverse events were reported in RTX-tapering patients, moreover, two patients discontinued RTX treatment for stable remission.
Conclusion. RTX treatment is confirmed as a safe and effective choice in refractory IIM patients, often inducing disease remission and allowing a significant steroid-sparing. Noteworthy, RTX tapering appears a valuable strategy in IIM patients for maintaining disease remission.

REFERENCES

1. Zhen C, et al. Front Immunol. 2022;13: 1051609.
2. Lundberg IE, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (12): 1955-1964.

VALUTAZIONE DELL'ESPRESSIONE DI YRNA GLICOSILATI SULLA SUPERFICIE DI MONOCITI DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN

PO:21:379

Balbinot E., Buoncuore G., Barbati C., Ciancarella C., Ucci F.M., Celia A.I., Tripodi G., Scorda A., Manganelli V., Sorice M., Priori R., Alessandri C., Conti F.
Università Sapienza, Roma

Recenti studi hanno dimostrato come diversi tipi cellulari esprimano RNA glicosilati (glicoRNA) in superficie. Attraverso questo meccanismo i glicoRNA sono esposti allo spazio extracellulare e quindi al sistema immunitario. In particolare, mediante l'anticorpo anti-dsRNA J2 è stato individuato un YRNA glicosilato (glicoYRNA) di superficie. È noto come l'YRNA tenda a formare complessi ribonucleoproteici con la proteina Ro60, noto antigene associato alla sindrome di Sjogren (SSj). Pertanto, il complesso YRNA-Ro60 espresso sulla superficie cellulare potrebbe avere un ruolo nella sua patogenesi. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'espressione monocitaria del glicoYRNA e correlarla con le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti con SSj.
Sono stati valutati 10 pazienti con diagnosi di SSj e come controlli 10 donatori sani (DS) appaiati per sesso ed età. Di tali pazienti sono stati raccolti i dati anagrafici e clinici ed è stato prelevato del sangue venoso. Dal sangue sono state isolate le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) mediante stratificazione su Ficoll. Le cellule sono state sospese in una soluzione di PBS 1x allo 0.5% di BSA (500 µL per 1x10^6 di cellule) ed incubate in ghiaccio per 30'. Al campione è stata aggiunta RNAsi A (2 mM) ed è stato incubato a 25°C per 5'. Dopo il lavaggio le cellule sono state incubate con 5 µL di anticorpo anti dsRNA J2 per 30' in ghiaccio e lavate. Successivamente incubate con 1 µL di anticorpo Goat anti-Mouse-IR 680 per 30' in ghiaccio e lavate. Infine, l'acquisizione è stata eseguita utilizzando un citofluorimetro FACS Calibur e valutati 20000 eventi per campione. I dati sono stati analizzati usando il software Cell Quest Pro. Sono stati dosati i titoli anticorpali di anti Ro60 e Ro52 mediante test ELISA.
Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 1. Dal nostro studio è emerso come i pazienti affetti da SSj esprimano sulla superficie dei monociti una % di glicoYRNA (mediana=38; IQR=41,25) maggiore rispetto ai sani (mediana=11; IQR=11,5) (p= 0.001) (Figura 1 e 4). L'espressione monocitaria di glicoYRNA correla con l'attività di malattia valutata con ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) (p=0.0001) (Figura 2). Inoltre, è stato definito il cut-off di espressione >27% (SE=80%, SP=100%), mediante curva ROC (AUC=0.9), per permettere di distinguere i DS dai pazienti con SSj (Figura 3). Infine, abbiamo dimostrato che l'espressione di glicoYRNA sui monociti non correla con i titoli anticorpali di anti-Ro60 (p=0.3) e anti-Ro52 (p=0.8).
I risultati ci mostrano come l'espressione del glicoYRNA sulla superficie cellulare dei monociti sia aumentata nei pazienti affetti da SSj rispetto ai sani e come l'espressione correli con l'attività di malattia. I glicoYRNA, dunque, potrebbero rappresentare un nuovo antigene di superficie coinvolto nella patogenesi della SSj e un nuovo marker di attività di malattia.

	Pazienti [n (%)]
Sesso (femmine/maschi)	9 (90%)/1 (10%)
Età (mediana (IQR)) (anni)	54 (17)
Fumo	3 (30%)
Xerostomia	10 (100%)
Xeroftalmia	10 (100%)
Tumefazione ghiandolare	3 (30%)
Astenia	9 (90%)
Artralgie	8 (80%)
Coinvolgimento renale	0
Coinvolgimento sistema nervoso	1 (10%)
Coinvolgimento cutaneo	1 (10%)
Coinvolgimento polmonare	0
Linfoma	2 (20%)
Anemia	0
Leucopenia	6 (60%)
Piastrinopenia	3 (30%)
Ipergammaglobulinemia	4 (40%)
ANA	9 (90%)
Fattore reumatoide	2 (20%)
Anti Ro52	8 (80%)
Anti Ro60	7 (70%)
Ipocomplementemia	1 (10%)
Crioglobulinemia	0
Biopsia ghiandole salivari positiva	4 (40%)
Glucocorticoidi	0
Idrossiclorochina	0
Pilocarpina	3 (30%)
Immunosoppressori	0

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche della popolazione di pazienti affetti da SSj (n=10).

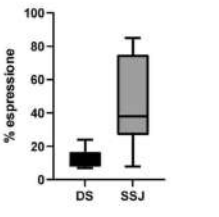


Figura 1. Espressione dell'YRNA glicosilato su monociti di DS e SSj.

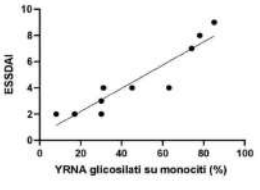


Figura 2. Correlazione tra l'espressione dell'YRNA glicosilato su monociti di SSj ed ESSDAI.

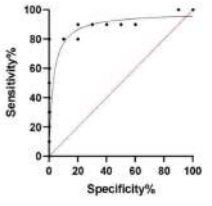


Figura 3. Curva ROC per la determinazione del cut-off.

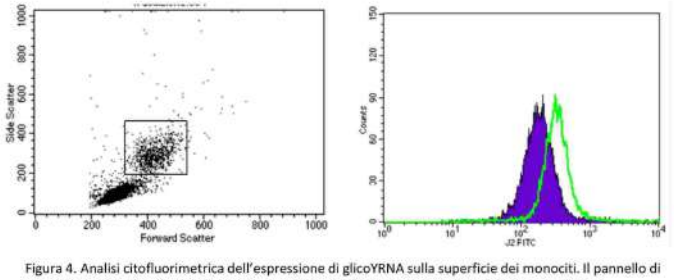


Figura 4. Analisi citofluorimetrica dell'espressione di glicoYRNA sulla superficie dei monociti. Il pannello di sinistra mostra la morfologia dei monociti. Il pannello di destra mostra l'istogramma in cui viene rappresentata l'espressione di glicoYRNA nei DS (in viola) e nei pazienti affetti da SSj (in verde).

INTERESSAMENTO POLMONARE NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI: APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

PO:21:380

Ubiali T. [1], Conti C. [1], Schioppo T. [2], Coppa G. [1], Breda S. [1], Bruschi E. [1], Lupi E. [1], Rossi V. [1], Musaio L. [1], Belotti Masserini A. [1], Podda G. [2], Di Marco F. [1], Limonta M. [1]
[1]ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, [2]ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antisintetasi (SAA) è una patologia autoimmune che si caratterizza per la presenza di anticorpi anti-aminoacil-transfer-RNA sintetasi in associazione a caratteristiche cliniche varie. Tra le manifestazioni si annovera il coinvolgimento respiratorio sotto forma di interstiziopatia polmonare (ILD) con pattern prevalentemente di polmonite interstiziale non-specifica (NSIP) con variabile tasso di progressione e risposta alla terapia immunosoppressiva. Scopo del lavoro era analizzare incidenza e andamento clinico dell'ILD in una casistica di pazienti con SAA gestiti multidisciplinarmente.

Materiali e metodi. Sono stati considerati retrospettivamente tutti i pazienti con SAA afferenti agli ambulatori multidisciplinari reumatologici-pneumologici, di cui si sono raccolti dati demografici e clinici, elaborati tramite statistica descrittiva. In particolare, sono stati analizzati i dati spirometrici (PFR) comprensivi di FVC e DLCO in valore assoluto e percentuale di 12 pazienti dal 01/2021 al 04/2023.

RISULTATI: sono stati inclusi 21 pazienti (femmine: 11 -52%-, età media alla diagnosi: 56.3 anni, tempo medio alla diagnosi dall'esordio dei sintomi: 5.95 mesi). I dati clinici sono riportati nella Tabella 1. Il profilo anticorpale ha mostrato maggior prevalenza per anticorpi anti-Jo1 (11, 52%) e anti-PL12 (7, 33%). Quasi tutti i pazienti presentavano ILD (19, 90%) con esordio acuto nel 53% dei casi (10). Il pattern maggiormente rappresentato era quello NSIP (13, 68%). 17 (89%) pazienti avevano dispnea all'esordio e 7 (33%) hanno necessitato di ossigenoterapia, in seguito sospesa in 2 casi. Altre manifestazioni erano (in ordine decrescente di prevalenza) artrite, miosite, febbre, fenomeno di Raynaud, ipertensione polmonare e lesioni cutanee. La maggior parte dei pazienti (20, 95%) sono stati trattati con terapia steroidea (10, 48% con boli EV), tutti sono stati, inoltre, trattati con uno o più farmaci di fondo (Tabella 1).

I pazienti con esordio subacuto di ILD presentavano una compromissione funzionale alle PFR maggiore rispetto a quelli con esordio acuto, tale differenza si è mantenuta nel tempo su tutte le variabili analizzate. L'introduzione di terapia immunosoppressiva ha portato a una stabilizzazione funzionale in entrambi i gruppi senza segni di progressività significativa negli ultimi 24 mesi (Tabella 2).

Nella popolazione analizzata non sono emerse associazioni tra il tipo di auto-Ab e il declino funzionale alle PFR. Invece, si è confermato in modo statisticamente significativo che i pazienti con ILD pattern UIP hanno un peggior quadro spirometrico al baseline e una maggior progressione funzionale nel tempo rispetto ai pazienti con pattern NSIP, nonostante il trattamento (DELTAFVC NSIP vs UIP 5.4 L vs -5.25 L, p=0.05).

Conclusioni. L'alta incidenza di sintomi respiratori e ILD nella nostra casistica di pazienti con SAA suggerisce la necessità di una valutazione funzionale e radiologica precoce, al fine di individuare pattern indicativi di maggiore progressività e guidare il trattamento immunosoppressivo e/o antifibrotico alla luce delle nuove risorse terapeutiche disponibili.

Tabella 1. Dati clinici, n (%)

Anticorpi antisintetasi	11/21 (52,4) JO-1	
	7/21 (33,3) PL-12	
	2/21 (9,5) PL-7	
	1/21 (4,8) OJ	
Manifestazioni cliniche	6/21 (28,6) Febbre	
	19/21 (90,4) Interstiziopatia	NSIP 13/19 (68,4)
	17/19 (80,9) Dispnea all'esordio	UIP 4/19 (21)
		OP 1/19 (5,3)
		Pattern indeterminato 1/19 (5,3)
	3/21 (14,3) Ipertensione polmonare	
	13/21 (61,9) Artrite	
	11/21 (52,4) Miosite, 1/21 (4,8) miocardite acuta	
	9/21 (42,9) Lesioni cutanee (eritema, mani da meccanico, papule di Gottron, ulcere, sclerodattilia, *puffy hands*)	
	7/21 (33,3) Fenomeno di Raynaud	
Esordio di interessamento	10/19 (52,6) Acuto	
polmonare	9/19 (47,4) Subacuto	
Terapia steroidea	10/21 (47,6) Boli steroidei	
	20/21 (95,2) Steroide per os	
Ossigenoterapia	7/21 (33,3)	
Terapia di fondo	2/21 (9,5) Methotrexate	
(immunosoppressiva sintetica o	8/21 (38) Ciclosporina	
biologica)	5/21 (23,8) Azatioprina	
	14/21 (66,6) Micofenolato	
	6/21 (28,6) Ciclofosfamide	
	1/21 (4,8) Rituximab	
	1/21 (4,8) Immunoglobuline endovenose	
Decessi	2/21 (9,5) di cui 1/21 (4,8) causato dalla malattia reumatica	

Tabella 2. Prove funzionali respiratorie del 2021 (T0) e 2023 (T1): confronto tra pattern radiologici e modalità di esordio

	Esordio subacuto	Esordio acuto	
FVC T0 (L)	2.68±0.55	3.21±11	p=0.04*
FVC T0 (%)	61±11.7	84±26.2	P=0.08
DLCO T0 (%)	49±19.4	77±19.7	P=0.038*
FVC T1 (L)	2.14±0.75	3.30±1.1	P=0.05*
FVC T1 (%)	65±14.7	87±25.6	P=0.08
DLCO T1 (%)	58±16.8	80±23.1	P=0.09
	NSIP	UIP	
FVC T0 (L)	2.98±0.81	1.79±0.41	P=0.04*
FVC T0 (%)	73.2±23.1	61±4.97	ns
DLCO T0 (%)	70±25.7	45.7±9.45	ns
FVC T1 (L)	3.12±0.82	1.06±0.52	P=0.01*
FVC T1 (%)	82±21.6	55±9.6	P=0.05*
DLCO T1 (%)	74±24.6	53±10	P=0.06
ΔFVC TO-T1	5.4±7.8	-5.25±4.6	P=0.05*

ALTERAZIONI ULTRASONOGRAFICHE DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI COME POSSIBILE MARCATORE DI SEVERITÀ DI MALATTIA E DI COINVOLGIMENTO POLMONARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

PO:21:381

Rubortone P., Piunno S., Calabrese G., Capacci A., D'Agostino M.A.
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Valutare l'associazione tra le alterazioni ultrasonografiche (US) delle ghiandole salivari maggiori e i fenotipi di malattia nella Sindrome di Sjogren primaria (SSp).
Materiali e metodi. 59 pazienti (54 femmine e 5 maschi) affetti da SSp, classificabili mediante criteri ACR/EULAR 2016 (1) per la SSp, sono stati sottoposti ad ecografia in scala di grigi delle ghiandole parotidi e sottomandibolari, la cui ecostruttura è stata valutata mediante score semi-quantitativo OMERACT (2): grado 0, normale; grado 1, lieve disomogeneità ecostrutturale in assenza di aree ipo- anecogene; grado 2, moderata disomogeneità ecostrutturale con aree ipo-anecogene; grado 3, disomogeneità severa con aree ipo-anecogene occupanti l'intera ghiandola o completa fibrosi. Per ciascun paziente è stata presa in considerazione la ghiandola con grado più elevato; inoltre, sono stati raccolti i dati relativi all'interessamento d'organo, al profilo sierologico, al grado di xerostomia valutato mediante scala VAS, alle comorbidità, alla durata di malattia e i dati demografici.
Risultati. 21 pazienti (35.6%) presentavano alterazioni US moderate-severe (grado 2-3 secondo OMERACT). Tali pazienti non differivano dai pazienti con alterazioni US lievi (38 pazienti con grado 0-1 sec. OMERACT) in termini di sesso, età, durata di malattia, esposizione al fumo, VAS xerostomia. Tuttavia, i pazienti con alterazioni US moderate-severe presentavano un rischio significativamente più elevato di avere un'interstiziopatia polmonare relata alla connettivite (6/21: 4 NSIP, 1 LIP, 1 Amiloidosi polmonare) rispetto ai pazienti con alterazioni US lievi (2/38 (1 NSIP, 1 NSIP/BOOP); OR 7.2 CI 95%: 1.47-36.8; P=0.019). Inoltre, i pazienti con SSp e positività del fattore reumatoide (22/59) presentavano un rischio significativamente maggiore di alterazioni US moderate-severe rispetto ai pazienti con negatività del FR (rispettivamente 13/22 vs 9/37 con grado 2-3 sec. OMERACT; OR 5.23, 95% CI 1.67-16.3; P=0.0053).
Conclusioni. Se tali risultati venissero confermati su campioni più numerosi, il riscontro di alterazioni US moderate-severe delle ghiandole salivari maggiori nella SSp potrebbe suggerire la presenza di una patologia più grave e meritevole di approfondimenti diagnostici mirati, considerata la potenziale morbidità e la presentazione spesso subclinica del danno d'organo polmonare. Dal punto di vista patogenetico, il parenchima polmonare e il parenchima ghiandolare salivare potrebbero rappresentare un bersaglio condiviso per la risposta immunitaria; eventuali ulteriori studi potranno chiarire i rapporti immunopatologici causali e temporali tra i rispettivi danni d'organo. Infine, la positività del FR si conferma un marker di severità della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Shiboski CH, et al. Arthritis Rheumatol. 2017 Jan; 69 (1): 35-45.
2. Finzel S, et al. Rheumatology (Oxford). 2021 May 14; 60 (5): 2169-2176.

ACCUMULO DI DANNO NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: DATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI

PO:21:382

Cardelli C. [1,2], Barsotti S. [3], Laurino E. [1], Diomedi M. [1], Fattorini F. [1], Tripoli A. [1], Carli L. [1], Mosca M. [1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; [3]U.O. Medicina Interna, Ospedale di Livorno

Scopo del lavoro. Sebbene la prognosi delle Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII) sia notevolmente migliorata nel tempo, la loro cronicità può ancora esporre un numero considerevole di pazienti allo sviluppo di danno irreversibile. Scopo dello studio è stato un'analisi retrospettiva dell'accumulo di danno in una coorte monocentrica di pazienti affetti da MII, con l'obiettivo di individuare possibili correlazioni con dati epidemiologici e clinici e di valutare l'impatto del danno sulla qualità di vita (QdV) dei pazienti.

Materiali e metodi. Sono stati reclutati pazienti adulti consecutivi con diagnosi di MII (criteri EULAR/ACR 2017) da almeno un anno e regolarmente seguiti presso il nostro ambulatorio specialistico. Sono stati raccolti dati clinici e demografici. All'ultimo follow-up è stato applicato il Myositis Damage Index (MDI). L'attività della MII è stata valutata secondo i parametri dell'International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Per indagare la QdV, ai pazienti è stato chiesto di compilare Patient Reported Outcomes (PROs) generici. I confronti tra gruppi sono stati effettuati utilizzando i test chi-quadrato e Mann-Whitney, come appropriato. Il coefficiente di Spearman è stato utilizzato per analizzare le correlazioni tra le variabili.

Risultati. Sono stati arruolati 80 pazienti con MII. Le caratteristiche della coorte sono riportate in tabella. Complessivamente, 78 pazienti (97.5%) hanno sviluppato almeno un item di danno. Applicando il MDI, il danno è rappresentato come segue: VAS danno globale 0.75 (0.92); score MDI di estensione del danno 10.8% (±6.9); score MDI di severità del danno 8.2% (10.0). Come atteso, il danno correla positivamente con l'età dei pazienti ($r=0.467$, $p<0.001$) e la durata di malattia ($r=0.302$, $p=0.007$). Un danno maggiore si associa a storia di impegno d'organo muscolare ($p=0.044$) ed esofageo ($p=0.005$). È emersa una correlazione positiva tra danno e dose cumulativa di glucocorticoidi ($r=0.404$, $p=0.003$), anche dopo correzione per età. Sono emerse inoltre correlazioni tra un maggior danno e storia di trattamento con micofenolato mofetile ($p=0.039$), ciclofosfamide ($p=0.045$) e immunoglobuline ($p=0.007$). Tra le misure di attività di malattia, il danno correla con Physician e Patient Global Assessment, Health Assessment Questionnaire (tutti $r>0.322$, $p<0.015$) e con il Manual Muscle Testing-8 ($r<-0.436$, $p<0.001$) all'ultimo follow-up. In relazione alla QdV valutata mediante PROs, un maggior danno globale correla negativamente con diversi domini dello Short Form-36 e con la fatigue valutata secondo Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (tutti $r<-0.332$, $p<0.021$) e positivamente con il rischio di depressione secondo Hospital Anxiety and Depression Scale e con la compromissione delle attività valutata dal Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (tutti $r>0.367$, $p<0.023$).

Conclusioni. Le MII sono condizioni gravate da un significativo accumulo di danno che può causare disabilità e impattare significativamente sulla QdV dei pazienti, sottolineando la necessità di strategie appropriate per ridurne l'accumulo, che rappresenta ancora oggi un unmet need per questi pazienti.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della coorte.

Coorte di pazienti (N=80)	
Femmine	47 (58.8%)
Età media	66.5 ± 13.4 anni
Durata media di malattia	8.2 ± 5.6 anni
Subset di malattia	
Polimiosite	40 (50%)
Dermatomiosite	37 (46.3%)
Miosite a corpi inclusi	3 (3.7%)
Sindrome antisintetasi	21 (26.3%)
Impegno d'organo cumulativo	
Muscolare	75 (93.8%)
Cutaneo	37 (46.3%)
Esofageo	53 (66.3%)
Polmonare	39 (48.8%)
Cardiaco	11 (13.8%)
Microvascolare	37 (46.3%)
Articolare	16 (20.0%)
Terapie cumulative	
Glucocorticoidi (GC)	80 (100%)
Dose cumulativa media di GC	10.4±10.3 g (min. 0.4 – max. 57.2)
Dose quotidiana media di GC (all'ultimo follow-up)	4.4±3.3 mg (min. 1 – max. 20)
Methotrexate	45 (56.3%)
Azatioprina	13 (16.3%)
Ciclosporina A	29 (36.3%)
Micofenolato mofetile	15 (18.8%)
Ciclofosfamide	30 (37.5%)
Leflunomide	1 (1.3%)
Rituximab	12 (15.0%)
Tofacitinib	1 (1.3%)
Anakinra	1 (1.3%)
Idrossiclorochina	32 (40.0%)
Immunoglobuline (endovena o sottocute)	37 (46.3%)

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: HOW TO ACT FOR IMPROVING THE DISEASE BURDEN OF PATIENTS?

PO:21:383

Cardelli C. [1,2], **Barsotti S.** [3], **Laurino E.** [1], **Diomedi M.** [1], **Fattorini F.** [1], **Zucchi D.** [1,2], **Tripoli A.** [1], **Carli L.** [1], **Mosca M.** [1]
[1]*Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa;*
[2]*Department of Medical Biotechnologies, University of Siena;* [3]*Internal Medicine Unit, Livorno Hospital, Livorno*

Purpose. Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIMs) are rare, multisystemic and complex diseases that strongly impact patients' Quality of Life (QoL). Patient Reported Outcomes (PROs) are validated tools that assess the overall health status of patients, particularly for emotional and functional domains. The aim of the study was to evaluate the impact of disease clinical features and comorbidities on Health-Related (HR) QoL in a monocentric cohort of IIM patients.

Materials and methods. Consecutive adult IIM patients (2017 EULAR/ACR criteria) followed at our Myositis Clinic were enrolled in this cross-sectional study. Demographic and clinical data were collected. HRQoL was evaluated by administration of generic PROs: Patient Global Assessment (PGA), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Short-Form 36 Items Health Survey (SF36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Subscale (FACIT-F), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Intergroup comparisons were assessed using t-test and Mann-Whitney test, as appropriate. Multivariate analysis was performed by a linear regression model.

Results. We enrolled 85 patients (67.1% female; mean age 65.7±12.5 years; mean disease duration 7.9±6.5 years) with the following diagnosis: 44 dermatomyositis (51.8%), 36 polymyositis (42.3%), 5 inclusion body myositis (5.9%). Among clinical features, dysphagia and sicca symptoms were found to have the greatest impact on HRQoL: in fact, dysphagia was associated with worse outcomes in all PROs (PGA $p<0.001$, HAQ $p<0.001$, SF36 $p<0.031$, FACIT-F $p<0.001$, HADS $p=0.023$ for anxiety and $p=0.002$ for depression), while sicca symptoms were found to be associated with worse scores in three of four SF36 domains of both mental and physical health ($p<0.044$ and $p<0.027$, respectively) and in a greater fatigue assessed by FACIT-F ($p=0.006$). HRQoL was significantly impaired by the coexistence of fibromyalgia (FM), which indeed determined worse scores of HAQ ($p=0.031$) and all SF36 domains ($p<0.021$), higher fatigue levels ($p=0.006$) and higher levels of anxiety and depression evaluated by HADS ($p=0.025$ and $p=0.05$, respectively); also osteoporosis (OP) was found to significantly impact on PGA ($p=0.027$) and physical functioning and general health evaluated by SF-36 ($p=0.044$ and $p=0.029$, respectively). At multivariate analysis, among clinical variables, only dysphagia maintained a significant impact on almost all PROs ($p<0.018$, except for pain and physical role domains of SF36); among comorbidities, FM had a significant impact on all PROs ($p<0.05$), whereas OP had an impact only on the SF36 domains ($p<0.03$).

Conclusions. Our data could help rheumatologists to focus their attention on specific clinical domains of IIMs in the perspective of preserving patients' QoL. In particular, dysphagia and FM were found to be the main determinants of HRQoL in IIM patients, thus suggesting their better control and optimized management could significantly improve patients' physical and psychological functioning. Moreover, OP prevention might further reduce the disease burden in this group of patients, thus ameliorating their quality of care.

DAMAGE TRAJECTORIES IN SJÖGREN'S SYNDROME AT 15 YEARS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF A MULTICENTER COHORT

PO:21:384

Dal Pozzolo R. [1], Ferro F. [2], Cafaro G. [1], Fulvio G. [2], Bruno L. [1], Fonzetti S. [2], Calvacchi S. [1], La Rocca G. [2], Dei B. [2], Falaschi S. [2], Perricone C. [1], Mosca M. [2], Gerli R. [1], Baldini C. [2], Bartoloni Bocci E. [1]
[1]*Rheumatology Unit. Department of Medicine and Surgery., Perugia;*
[2]*Rheumatology Unit. Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa*

Objectives. Few studies, with short follow-up (5-10 years), assessed long-term damage accrual in Sjögren's syndrome (SS). We examined damage features, progression at 15 years and factors contributing to damage accrual in a multicenter SS cohort.

Materials and methods. SS patients (2002 AECG criteria) with at least 15 years follow-up were enrolled. Clinical data, ESSDAI, Charlson's comorbidity index, SSDDI and non-ESSDAI features at any time in the previous 5 years were retrospectively collected at baseline, 5, 10 and 15 years.

SSDDI, ESSDAI, and CCI changes and prevalence of their domains and non-ESSDAI features in time were compared. Multivariable linear regression with wild bootstrap was performed to estimate baseline disease feature predicting SSDDI at 15 years. Hierarchical clustering model of SSDDI domains at 15 years was built to evaluate distinct damage clusters. Baseline disease features were compared among clusters.

Results. 102 patients were included (Table 1). SSDDI median (IQR) values changed from 1 (0-1), to 1 (0-2), to 1 (0-3) at 5, 10 and 15 years, respectively (p<0.001 for all) (Figure 1A). SSDDI domain changes are shown in Figure 1B. Salivary and tear flow impairment occurred between baseline and 5 years, loss of teeth by year 10. Lymphoma mostly occurred before year 5 and between 10 and 15 years. ESSDAI at diagnosis was 5 (3-8) and significantly reduced at 3 by year 5 (2-6.25) (p<0.001) (Figure 1C). At linear regression analysis, baseline ESSDAI significantly predicted SSDDI at 15 years (beta = 0.259, p < 0.001). Neither CCI nor age at diagnosis were SSDDI predictors. A second regression analysis including baseline disease feature identified lymphadenopathy as significant SSDDI predictor at 15 years (beta = 1.800, p < 0.034) (Table 2). Hierarchical clustering model identified 5 damage patterns at 15 years (Figure 1D). Cluster 1 included 31 patients, mostly with extra-glandular damage. Cluster 2 11 patients with predominant oral and ocular structural damage and poor tear/salivary flow reduction. Cluster 3 11 patients, all with lymphoproliferative disease. Cluster 4 20 patients, mostly with tear flow reduction without ocular damage. Cluster 5 29 patients with no damage. Analysis of baseline differences among clusters showed that Cluster 3 had higher baseline ESSDAI levels and higher lymphopenia, lymphadenopathy and purpura prevalence.

Conclusions. In SS patients damage progressively builds up over at least 15 years. However, progression pattern is different among damage domains. The largest damage burden develops by year 5 and disease activity at baseline seems to significantly predict damage, suggesting the need of prospective studies to early identify damage in SS. We also identified patient clusters with distinct damage patterns which, if reproduced in larger cohorts, may allow to tailor clinical approach to the disease since diagnosis and to reduce long-term damage accrual and associated morbidity and mortality.

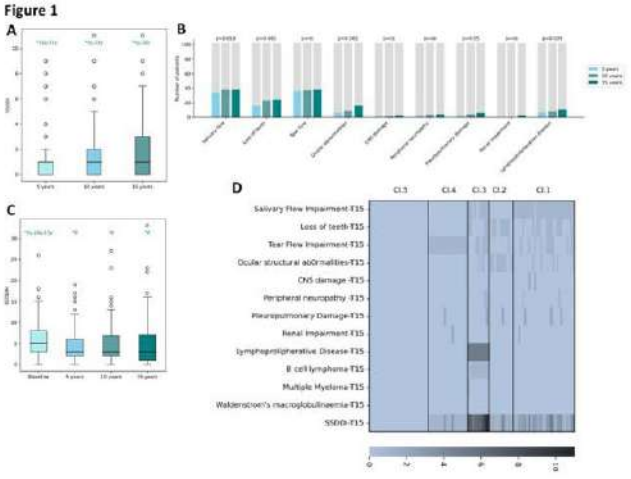
Table 1

Female sex, n (%)	99/102 (97.1)
Disease duration, mean ± SD	20 ± 5
Age at diagnosis, mean ± SD	45 ± 12
Death	2/47 (4.3)
AECG criteria	98/102 (96.1)
2016 EULAR criteria	97/102 (95.1)
Anti-SSA/Ro+	86/102 (84.3)
Anti-SSB/La+	51/102 (50.0)
Anti-centromere +	5/102 (4.9)
RF +	63/102 (61.8)
Xerostomia	98/102 (96.1)
Xerophthalmia	96/102) (94.1)

Table 2

	B	p	BCa bootstrap CI
Constant	1.482	<0.001	0.810 – 2.171
Neutropenia T0	-0.547	0.355	-1.529 - 0.347
Lymphopenia T0	1.340	0.108	-0.124 – 2.851
Anemia T0	0.689	0.469	-0.865 – 2.482
Low C3 T0	-0.446	0.474	-1.631 – 0.881
Low C4 T0	1.292	0.114	-0.069 – 2.636
Hypergammaglobulinemia T0	-0.543	0.222	-1.351 – 0.317
Lymphadenopathy T0	1.800	0.034	0.255 – 3.331
Parotid swelling T0	0.224	0.752	-0.964 – 1.296
Arthritis T0	0.048	0.949	-1.446 – 1.520
Raynaud's phenomenon T0	0.460	0.337	-0.335 – 1.223

Figure 1



PO:22:385 - PO:22:399 SESSIONI POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (III)

CONFRONTO NELLA CAPACITÀ DI RILEVAMENTO DEGLI ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI E MIOSITE ASSOCIATI MEDIANTE METODICA LINEBLOT E IMMUNOPRECIPITAZIONE IN PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI

PO:22:385

Angeli F. [1], Pedretti E. [1], Cavazzana I. [1], Xhihani G. [1], Garrafa E. [2], Franceschini F. [1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia;
[2]Diagnostic Laboratory, ASST Spedali Civili and Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) rappresentano patologie autoimmuni sistemiche con diversi fenotipi clinici e autoanticorpi miosite specifici (MSA) e miosite associati (MAA).
La metodica di riferimento per rilevare gli MAA/MSA è l'immunoprecipitazione (IP), ma nella pratica clinica è sostituita da metodiche automatizzate come il lineblot (LB).
Scopo del lavoro è valutare la concordanza tra LB e IP nel rilevare gli MSA/MAA e con le diagnosi cliniche.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi 69 pazienti con diagnosi di IIM [10 sindrome da antisintetasi (ASS), 27 dermatomiositi (DM), 24 polimiositi (PM) e 8 miositi in overlap (OM)]. Ogni siero è stato analizzato in LB (Myositis Antigens Profile 3 (IgG) EUROLINE, Euroimmun) e in IP (sia antigeni a RNA che proteici). Il grado di concordanza è stato calcolato tramite il coefficiente di Cohen.
Risultati. Il 36% dei sieri sono MSA positivi con LB e 47.8% con IP, mentre in LB 2 sieri hanno multipli MSA (2.8%).
Gli MSA più frequenti con LB e IP sono: anti-Jo1 (16-11%), anti-ASS non Jo-1 (10-7%), anti-SRP, anti-Mi2, anti-NXP2. Gli MAA più rappresentati sono: anti-Ro52, a seguire anti-PM/Scl e anti-Ku (Tabella 1).
Un buon grado di concordanza tra le due metodiche è stato rilevato per anti-Jo-1 (k=0,72), anti-Ku (k=0,73), anti-PM/Scl (k=0,72) e anti-Mi2 (k=0.65); un moderato grado di concordanza per anti-TIF1γ (k=0.48); anti-EJ, anti-SRP e anti-Ro52 presentano un basso grado di concordanza (k=0.37, 0.24, 0.2, rispettivamente).
In particolare, LB rileva gli anti-Ro52 nel 46.3% dei sieri mentre IP nel 13%.
Gli anti-NXP2 e anti-MDA5 sono positivi solo in IP.
Valutando la concordanza con la diagnosi clinica, gli anti-Jo1 si associano con ASS (72% in LB, 50% in IP) o con PM (27% con LB, 50% con IP). Gli anti-ASS non Jo-1 si associano a ASS (28% LB e IP), nel resto con DM o PM.
I pazienti con anti-SRP presentano una diagnosi di PM in 4 casi (2/5 con LB e 2/3 con IP) e una diagnosi non congrua nei restanti casi. Gli anti-MDA5, TIF1γ e NXP2 (prevalentemente con IP) sono tutti associati a DM; gli anti-Mi2 sono associati in 2/3 a DM (sia in LB che in IP), in 1/3 a PM.
La diagnosi di OM negli anti-PM/Scl è presente in 2/10 con LB e 2/4 in IP; per gli anti-Ku in 2/5 in LB e 2/3 in IP.
Conclusioni. Le due metodiche hanno una buona concordanza per Jo1, Mi2 e due MAA (PM/Scl e Ku). Tali specificità mostrano una buona concordanza anche con le relative diagnosi cliniche.
L'IP mostra un'ottima performance per la rilevazione di MSA DM-associati, scarsamente rilevati con LB.
In LB ci sono più sieri anti-Ro52 e sieri con multipli MSA, non confermati da IP.

	Coorte globale N=69 (%)	
	LB	IP
MSA positivi	25 (36.2)	33 (47.8)
Jo-1	11 (15.9)	8 (11.5)
Altri ASS:	7 (10.1)	5 (7.2)
PL-7	3 (4.3)	0
PL-12	2 (2.8)	0
EJ	2 (2.8)	3 (4.3)
OJ	0	2 (2.8)
Mi-2	3 (4.3)	3 (4.3)
SRP	5 (7.2)	3 (4.3)
NXP-2	0	9 (13)
MDA-5	0	5 (7.2
TIF1-y	1 (1.4)	0
MAA positivi	38 (55)	14 (20.2)
Ro-52	32 (46.3)	9 (13)
PM/Scl	10 (14.4)	4 (5.7)
Ku	5 (7.2)	3 (4.3)

EPISODIO DI PRES (POSTERIOR REVERSIBLE ENCEFALOPATHY SYNDROME) IN PAZIENTE CON SINDROME DI SJÖGREN: CASE REPORT

PO:22:386

Rotta D., Bixio R., Orsolini G., Galvagni I., Marchel M., Antolini S., Rossini M.
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. La sindrome di Sjogren (SSj) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da interessamento ghiandolare ed extraghiandolare, con possibile coinvolgimento neurologico centrale e periferico. Lo scopo del lavoro è descrivere un caso di PRES, patologia clinico radiologica caratterizzata da cefalea, alterazione dello stato di coscienza, disturbi visivi e crisi epilettiche, i cui possibili fattori di rischio sono rappresentati da ipertensione, terapia immunosoppressiva, malattia renale o patologie autoimmuni.
Materiali e metodi. Descrizione del caso attraverso l'analisi della documentazione sanitaria del paziente.
Risultati. La paziente, donna di 53 anni, affetta da SSj (antiRo52, Ro60 e FR+) esordita nel 2021 con interessamento ghiandolare, linfadenopatie polidistrettuali e artralgie, avviava inizialmente terapia con idrossiclorochina e prednisone (PDN) a scalare. In seguito sviluppava citopenia trilineare importante, aumento delle linfadenopatie diffuse e vasculite crioglobulinemica tipo II con ricorrenti manifestazioni cutanee. Venivano eseguiti molteplici accertamenti in ambito ematologico (PET-TC, biopsia linfonodale e BOM) con esclusione di disordini linfoproliferativi. Veniva quindi effettuato ciclo di Rituximab 1000 mg x2 a settembre 2022. A novembre si assisteva ad esordio acuto di neurite sensori-motoria dell'ulnare destro con ipo-parestesie e deficit motorio severo con associata attività sierologica (rialzo indici di flogosi, consumo complemento), per cui si introduceva PDN 1 mg/kg/die e pregabalin senza franco miglioramento, ma iniziale rialzo pressorio. A dicembre sviluppava un quadro neurologico compatibile con PRES e contestuale crisi comiziale (Figura 1). Venivano escluse cause infettive o tossico-dismetaboliche, mentre si riscontrava ipertensione severa. Si massimizzava la terapia antipertensiva e si avviava levetiracetam. Si documentava inoltre polineuropatia sensorimotoria asimmetrica con presenza di lesioni midollari a livello dei cordoni laterali di destra nel tratto D1-D2 con impregnazione mdc della radice destra D2. Gli accertamenti neurologici risultavano nei limiti (esame liquorale per indici di sintesi e danno di barriera, bande oligoclonali, citofluorimetria e citocentrifugato, anticorpi onconeuronali, anti-neurone, anti-antigeni di superficie). Si scalava lo steroide e si assisteva a progressivo miglioramento radiologico e clinico, anche grazie al supporto FKT anche se permaneva la componente relata alla neuropatia ulnare destra. A marzo 2023 si avviava azatioprina 2mg/kg/die con comparsa di sfumata neutropenia. La RM di controllo mostrava ulteriore riduzione delle lesioni midollari e pressoché totale regressione delle lesioni troncoencefaliche, oltre ad ulteriore miglioramento clinico con ripresa del 70% della funzionalità sensori-motoria ulnare.
Conclusioni. L'inquadramento di manifestazioni neurologiche in corso di SSj è spesso challenging. Patologie come la PRES possono rendere ancora più complessa la diagnosi differenziale tra manifestazioni secondarie e quadri di sovrapposizione, che possono essere essi stessi favoriti dalla presenza di una patologia autoimmune o di terapia immunosoppressiva.

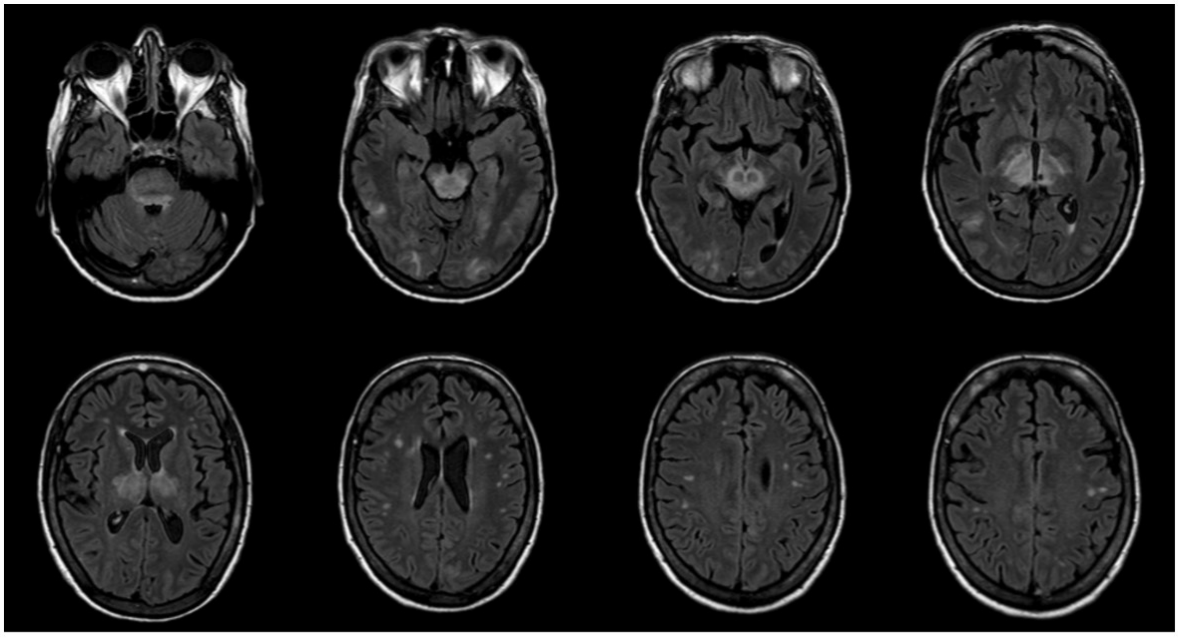


Figura 1. Referto RM encefalo e tronco encefalico (Dic 2022); Si evidenzia alterazione di segnale iperintensa in FLAIR che coinvolge gran parte dei talami d'ambo i lati, coinvolgendo marginalmente le capsule interne e i nuclei pallidi, ed estendendosi caudalmente lungo i peduncoli cerebrali interessando mesencefalo e ponte con particolare coinvolgimento delle porzioni più dorsali, dei peduncoli cerebellari superiori e del pavimento del IV ventricolo. Inoltre si associano plurime aree di alterato segnale cortico-sottocorticale in corrispondenza dei poli occipitali, delle regioni posteriori dei poli temporali e in regione parietale d'ambo i lati.

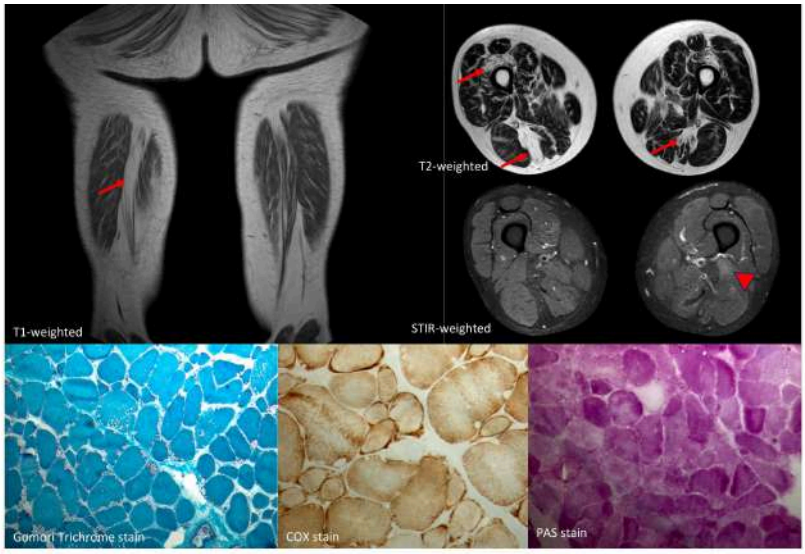
MCARDLE DISEASE MIMICS IDIOPATIC INFLAMMATORY MYOPATHY: A CLINICAL CASE

PO:22:387

Roselli G. [1], Fornaro M. [1], Coladonato L. [1], Lavista M. [1], Mastropasqua M. [2], Ruggieri M. [2], Sabella D. [1], Girolamo F. [3], Iannone F. [1]

[1]Unit of Rheumatology, Department of Precision and regenerative Medicine - Area Jonica (DiMePreJ), University of Bari;
[2]Neurochemistry Lab, Department of Translational Biomedicine and Neuroscience (DiBraiN), University of Bari;
[3]Unit of Human Anatomy and Histology, Department of Translational Biomedicine and Neuroscience (DiBraiN), Bari

Objective. To show that a non-inflammatory myopathy may present with characteristics suggestive of Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM).
Methods. n/a
Results. A 55-year old gentleman presented with weakness of the proximal limb muscles and associated cramp like myalgia worsened by exercise. At the physical examination, hypotrophy and hypotonia of the proximal limb muscles was appreciated, without skin lesions. Routine laboratory tests showed a remarkable increase in creatine phosphokinase (3000 UI/L). Therefore, an IIM was suspected. Steroid therapy was started and further exams were requested, i.e. autoimmunity tests, electromyography and Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the thighs. Autoimmunity tests were negative. Electromyography demonstrated typical signs of myopathy. MRI of the thighs revealed diffuse fat replacement of the quadriceps and hamstrings (red arrows), as well as muscle oedema (red arrow head). Since the patient appeared scarcely responsive to steroid therapy, a muscle biopsy of the deltoid muscle was performed. Histologic examination demonstrated vacuoles on trichrome staining, PAS-positive deposits, subsarcolemmal COX staining and absence of myophosphorylase activity. These findings, along with confirmation by genetic testing, brought to the diagnosis of glycogen storage disease type V, or McArdle Disease.
Conclusions. In suspect of IIM without cutaneous manifestations, absence of disease-specific autoantibodies and low responsiveness to steroid therapy, it is advisable to perform a muscle biopsy to evaluate differential diagnoses.

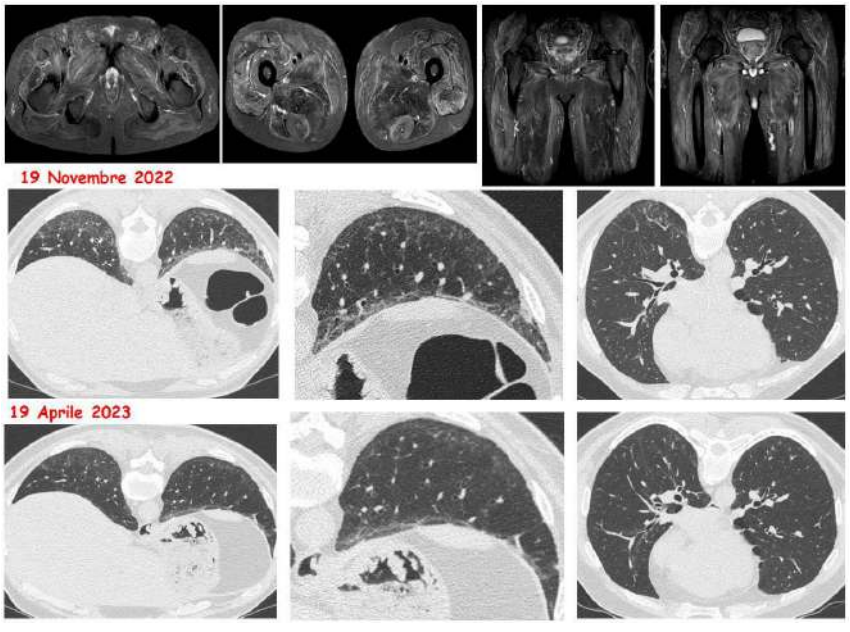


RUOLO DEL LABORATORIO E DELL'IMAGING NELLA DECISIONE TERAPEUTICA IN UN CASO DI SINDROME DA ANTICORPI ANTI-SINTETASI

PO:22:388

Grimaldi A. [1], Montefrancesco R. [2], Costanza D. [1], Quarta L. [1], Ricciardi M.R. [1], Quarta E. [1]
[1]U.O. Reumatologia Ospedale Vito Fazzi, Lecce; [2]U.O.C. Radiodiagnostica Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso di sindrome da ac. anti-sintetasi (ASS), evidenziando la rilevanza dei dati della tipizzazione sierologica e dell'imaging nel percorso diagnostico-terapeutico.
Background. L'ASS è una miopatia infiammatoria idiopatica le cui principali manifestazioni sono la miosite, l'interstiziopatia polmonare e l'artrite, in presenza di anticorpi antiaminoacil-tRNA, tra cui il più noto è l'antiJo1.
L'impegno interstiziale è il maggior predittore di morbidità e mortalità e si associa, con differenze in frequenza e severità, a determinati pattern nella HRCT e specificità anticorpali; in particolare, la compresenza degli antiRo52 conferisce al quadro polmonare carattere di particolare severità e prognosi negativa.
Caso clinico. Uomo di anni 55,giunto nell'11/'22 per progressiva insorgenza, dal luglio, di debolezza muscolare prossimale, dispnea da sforzo, facile affaticabilità, artralgie mani di tipo infiammatorio, perdita di peso. Nell'obiettività, deficit di forza muscoli prossimali degli arti,artrite di alcune piccole articolazioni dita mani, fini rumori bibasali a velcro nell'ascoltazione toracica.
Tra gli esami, marcato incremento degli enzimi muscolari (in particolare, CPK:7628 (<195), mioglobina: 6007(<70)), ANA 1:160, MSA:+antiJo1, MAA:+antiRo52. Nella capillaroscopia, alcune arborescenze evocative di quadri capillaroscopici in corso di miosite. Negativo lo screening neoplastico.
La RM muscolare bacino e coscia ha evidenziato massivo impegno infiammatorio per diffusa e simmetrica iperintensità di segnale di significato edematoso in tutti i gruppi muscolari.
Sul piano funzionale respiratorio, riduzione DLCO; la HRCT torace ha mostrato opacità a vetro smerigliato,> nei lobi inferiori, reticolazioni e circoscritte consolidazioni subpleuriche, bronchiolectasie da trazione nelle sedi basali posteriori, configuranti pattern NSIP da interessamento interstiziale.
È stata formulata diagnosi di ASS ed avviata terapia con metilprednisolone,1 g per 3 giorni; a seguire, prednisone-0,75 mg/kg per 3 settimane, riduzione graduale in circa 2,5 mesi sino a 5 mg/die,in stretto follow up clinico/laboratoristico; rituximab, 2 infusioni da 1 g secondo schema AR.
Nel follow up, si sono osservati graduali remissione della sintomatologia articolare e muscolare e riduzione del valore enzimi muscolari sino a normalità dopo 3 mesi, miglioramento della dispnea da sforzo, del valore della DLCO (59»67%) e dei rilievi da impegno interstiziale nella HRCT effettuata dopo 4 mesi.
Conclusioni. Il nostro caso si è caratterizzato per il severo impegno muscolare ed il coinvolgimento polmonare interstiziale,nella cui definizione l'imaging ha avuto un ruolo importante, supportando una potente ed efficace strategia di trattamento.
Nella decisione terapeutica vi è stato anche il contributo della fenotipizzazione autoanticorpale, attraverso il riscontro di anticorpi la cui presenza è associata, in letteratura, con discreta specificità, a determinate caratteristiche cliniche e prognostiche; in particolare, la presenza degli antiRo52 nella ASS è associata a non risposta agli immunosoppressori tradizionali ma non al rituximab e tale dato ha ulteriormente supportato l'impiego di tale farmaco nel nostro paziente.



CONFRONTO TRA METODICA DXA E REMS PER LO STUDIO DELL'OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIOSITI IDIOPATICHE INFIAMMATORIE

PO:22:389

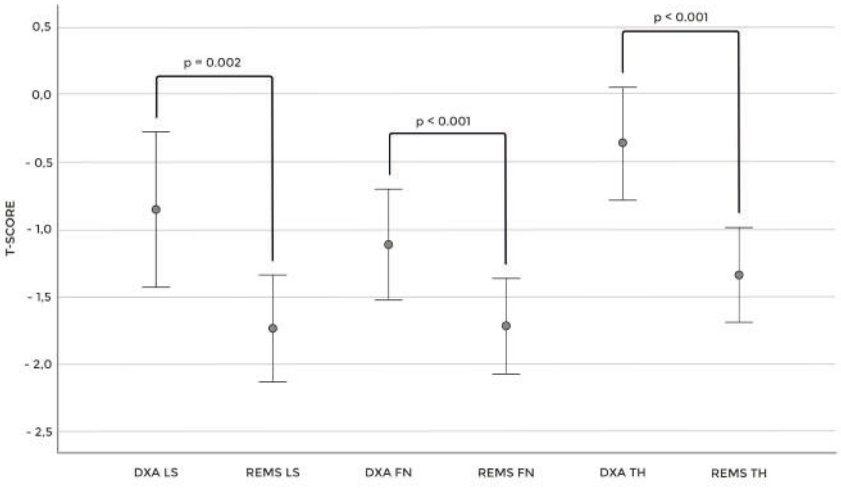
Bixio R., Fassio A., Adami G., Osele A.G., Aldegheri F., Messina V., Rotta D., Orsolini G., Gatti D., Rossini M., Viapiana O.
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da miositi idiopatiche infiammatorie (IIM) sono esposti ad un aumentato rischio di osteoporosi (OP) e fratture. Il gold-standard per la diagnosi di OP è rappresentato dalla densitometria ossea (DXA), tuttavia è in corso di valutazione un nuovo strumento diagnostico basato su ultrasuoni (REMS), validato nella popolazione generale. Lo scopo del nostro lavoro è confrontare per la prima volta i risultati di queste due metodiche in una coorte di pazienti affetti da IIM.

Materiali e metodi. I pazienti sono stati sottoposti a DXA (Ge-Lunar iDXA) e REMS (EchoStation) per la valutazione della massa ossea, utilizzandoi i cut-off dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la diagnosi di OP. I dati clinici sono stati raccolti dalle cartelle elettroniche dei pazienti. Abbiamo comparato i valori di T-score e Bone Mineral Density (BMD) usando il test T di Student a campioni appaiati e indagato le correlazioni con i test di Pearson.

Risultati. Abbiamo valutato 33 pazienti con IIM (donne 78.8%, età media 64.8±10.9 anni). Erano presenti fratture vertebrali nel 21.9% dei pazienti (media 2.9 fratture). Usando i valori DXA e REMS, sono risultati classificabili come osteoporotici rispettivamente 8 (22.6%) e 12 pazienti (37.5%). I valori di T-score (Figura 1) sono risultati significativamente inferiori con la metodica REMS rispetto a quella DXA a tutte le sedi (T-score L1L4: - 1.7±1.1 vs -0.9±1.6; p=0.002; T-score total: -1.3±1 vs -0.4±1; p<0.001; T-score neck: -1.7±1 vs -1.1±1.1; p<0.001). I pazienti con fratture vertebrali, rispetto ai non fratturati, presentavano valori REMS significativamente inferiori a livello del femore (T-score total: -2±0.8 vs -1.2±0.9; p=0.04; T-score neck: -2.3±0.9 vs -1.6±0.9; p=0.05), ma non lombare (T-score L1L4: -2.4±0.8 vs -1.6±1.1; p=0.07). Non erano presenti invece differenze nei valori DXA (T-score total: -0.8±0.7 vs -0.2±1.2; p=0.25; T-score neck: -1.7±0.6 vs -1±1.1; p=0.12; T-score L1L4: -1.9±1.3 vs -0.7±1.6; p=0.07). I valori di BMD di entrambe le metodiche erano correlati con l'indice di massa corporea (BMI) e scheletrica (SMI), ma non con fattori IIM-associati.

Conclusioni. Il nostro studio mostra come nei pazienti con IIM la metodica REMS riporti valori di BMD significativamente inferiori in tutte le sedi esplorate, anche nei pazienti con pregresse fratture. Questo risultato indicherebbe un rischio fratturativo verosimilmente sottostimato dal dato DXA. Il significato di questa differenza non è chiaro e potrebbe essere legato ad alterazioni delle proprietà ecografiche del tessuto muscolare ed osseo di questi pazienti.



Legend. *DXA=Dual-Energy X-ray Absorptiometry; REMS=radiofrequency echographic multispectrometry; LS=lumbar spine; FN=femoral neck; TH=total hip*

IL RUOLO DELL'ACIDO URICO NELLA RELAZIONE TRA RISCHIO CARDIOVASCOLARE E ATTIVITÀ DI MALATTIA IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN

PO:22:391

Di Ruscio E., Martini C., Mariani F.M., Altieri P., Alunno A., Carubbi F., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. L'acido urico è un noto fattore di rischio cardiovascolare (CV) nella popolazione generale e studi recenti hanno identificato valori sierici soglia con valore prognostico per lo sviluppo di eventi CV (ad esempio >4.79 mg/dL per la malattia cerebrovascolare). I pazienti con patologie reumatologiche, inclusa la sindrome di Sjögren primaria (pSS), hanno un rischio CV maggiore rispetto alla popolazione generale ma il ruolo dei livelli sierici di acido urico in tale contesto non sono noti.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio cross-sectional arruolando pazienti con pSS che non fossero affetti da gotta e/o nefrolitiasi e che non fossero in terapia ipouricemizzante. All'arruolamento, abbiamo dosato i livelli sierici di acido urico e raccolto dati clinici, laboratoristi, inclusi fattori di rischio/eventi CV e l'aderenza alla dieta mediterranea.
Risultati. Abbiamo osservato una forte associazione tra attività di malattia, interstiziopatia polmonare (ILD) ed eventi CV nei 105 pazienti arruolati. La relazione tra ILD e eventi CV è risultata dipendente da elevati livelli sierici di acido urico ma indipendente da altri fattori di rischio CV tradizionali. Tre casi di ictus non fatale sono stati identificati in 3 donne di età inferiore ai 65 anni, con livelli più elevati da acido urico e due delle quali avevano anche una diagnosi di ILD. Quaranta pazienti (38%) avevano un rischio di sviluppare eventi CV fatali e non fatali a 10 anni (calcolato con lo SCORE2 e SCORE2-OP) superiore alla soglia raccomandata per età. Applicando al valore calcolato di rischio il fattore di correzione di 1,5 attualmente utilizzato solo per l'artrite reumatoide in accordo alle linee guida internazionali, abbiamo riclassificato al di sopra della soglia di rischio raccomandata per età 10 dei 33 pazienti che avrebbero altrimenti avuto un valore normale. I 23 pazienti che nonostante l'uso del fattore di correzione rimanevano al di sotto della soglia raccomandata per età, erano i più giovani, presentavano un assetto lipidico più favorevole e livelli più bassi di acido urico.
Conclusioni. Questo studio è il primo ad indagare in maniera approfondita il ruolo dei livelli sierici di acido urico nello scenario CV nei pazienti con pSS. I nostri risultati sottolineano l'importanza di valutare i livelli sierici di acido urico in aggiunta agli altri fattori di rischio CV tradizionali nei pazienti con pSS e di considerare l'utilizzo del fattore di correzione nei pazienti in cui è possibile applicare lo SCORE2 e lo SCORE2-OP al fine di ottenere una migliore stratificazione e gestione del rischio CV.

COINVOLGIMENTO DEL SNC IN SINDROME DI SJÖGREN (SJS): UN CASO DI SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE (PRES)

PO:22:392

Zampaglione C. [1,2], Grigis M. [1,2], Guadalupi E. [1,2], Sabatelli F. [1,2], Bottazzi F. [1,2], Zanframundo G. [1,2], Codullo V. [1], Cavagna L. [1, 2]
[1]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. Il sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) sono non raramente interessati dalla sindrome di Sjogren (SjS). Le modalità di coinvolgimento del SNP e, in particolare, del SNC sono proteiformi (1). Si presenta un caso di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) in paziente con SJS.

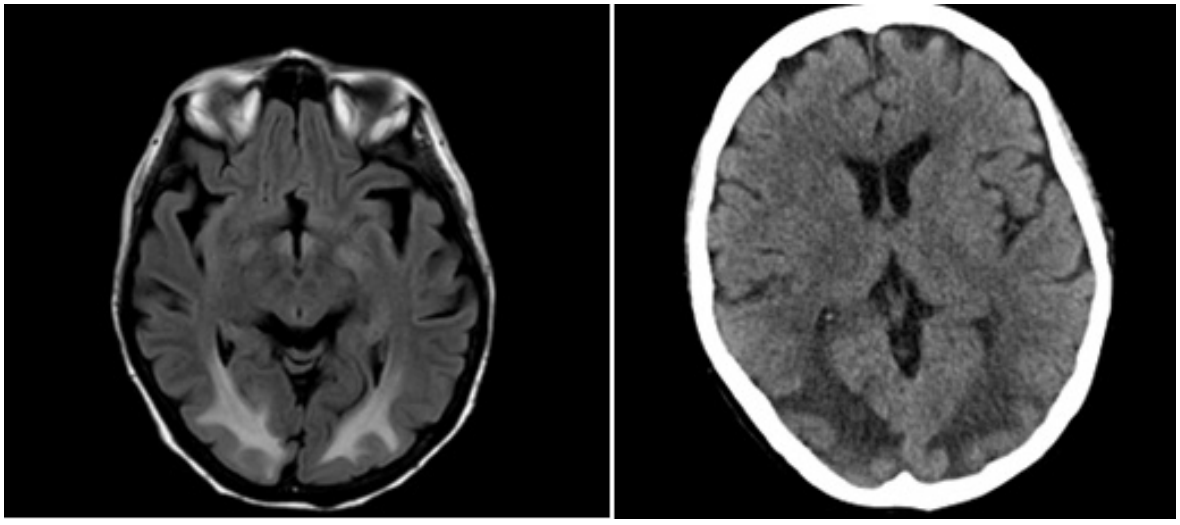
Materiali e metodi. E.M., donna di 59 anni. Nel 2012 diagnosi di SjS (sindrome sicca, anti-Ro, anti-La, Schirmer e scialometria positivi) associata a crioglobulinemia tipo II con coinvolgimento articolare, renale, ematologico e del SNP. In terapia inizialmente con idrossiclorochina e steroide, successivamente introdotto Micofenolato a scopo steroid-sparing. A febbraio 2023 ricovero presso il reparto di rianimazione della nostra struttura per shock settico da Streptococco Pneumoniae, nonostante completamento percorso vaccinale da meno di 24 mesi, trattata con antibiotico e per cui si era ridotta la posologia steroidea sino alla sospensione. Alla stabilizzazione del quadro clinico la paziente veniva trasferita presso il nostro reparto dove si assisteva scadimento del quadro neurologico (GCS 6), spasmi facciali ed agli arti superiori, pupille midriatiche e fotoreagenti. Agli esami ematochimici segni di attività di SJS: C3 e C4 consumati, crioglobuline positive, criocrito 2%. Alla TC encefalo marcata ipodensità parenchimale in sede parieto-occipitale parasagittale bilaterale, come per edema vasogenico, associata ad appianamento dei solchi corticali: quadro suggestivo di PRES.

Risultati. Il quadro si complicava per la comparsa alla TC torace di consolidamento nei segmenti posteriore e laterale del lobo inferiore destro, con broncogramma aereo. Successivamente al trasferimento in terapia intensiva, dopo adeguato controllo dei valori pressori, veniva effettuata fibrobroncoscopia con BAL risultata negativa per indagini microbiologiche, virologiche e parassitologiche. Veniva quindi impostata terapia steroidea (prednisone 1 mg/kg/die) mantenendo terapia antibiotica profilattica con completa risoluzione dei sintomi neurologici e miglioramento dei valori degli indici laboratoristici. Alla RMN encefalo di controllo: riduzione dell'estensione dell'edema vasogenico. Durante il ricovero, dato l'alto rischio infettivo, si soprassedeva all'esecuzione di plasma exchange e all'avvio di terapia immunosoppressiva di fondo.

Conclusioni. Sebbene il coinvolgimento del SNP sia ben documentato e riportato in circa il 10-20% dei pazienti, l'interessamento del SNC è ancora poco conosciuto (2). La PRES è riconosciuta come possibile manifestazione di malattie autoimmuni, tuttavia, in letteratura sono segnalati solo altri 3 casi di PRES in SJS (3-5). Riteniamo pertanto necessario prestare attenzione anche ai coinvolgimenti d'organo più rari nei pazienti con malattie sistemiche autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Tobón GJ, et al. Neur Dis in SJS. 2012; 2012: 645-967.
2. Delalande S, et al. Neur manifestations. SJS 2004; 83 (5): 280-291.
3. Shion Kachi, et al. Atypical PRES SJS. 2023; 63 (3): 159-162.
4. Jeong HN, et al. PRES as initial of SJS. Clin. 2015; 25: 259-262.
5. Hegde R, et al. PRES in PTT with SjS Case Rep. 2021; 16: 1552-1556.



COINVOLGIMENTO POLMONARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN: ESPERIENZA MONOCENTRICA DI UN CENTRO DI TERZO LIVELLO

PO:22:393

Longhino S., Rizzo M.T., Manfrè V., Treppo E., De Vita S., Quartuccio L.
Clinica di Reumatologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, DAME, Università degli Studi di Udine, ASUFC, Udine

Introduzione. L'interessamento polmonare (IP) è la seconda più frequente manifestazione extra-ghiandolare della sindrome di Sjögren (SS), con una prevalenza riportata tra 10-20%. Malgrado ciò, l'elevata eterogeneità clinica del IP nella SS ha reso questa entità di difficile inquadramento diagnostico-terapeutico, sia per l'ampia variabilità clinica con cui si presenta che per la relativa carenza in letteratura di trials randomizzati-controllati (RCT) specifici. L'obiettivo dello studio è la valutazione della prevalenza e la caratterizzazione clinica, funzionale e strumentale dei pazienti affetti da SS con IP seguiti presso un centro hub di terzo livello, con uno sguardo alle relative implicazioni prognostiche e terapeutiche.
Materiali e metodi. Studio di prevalenza e analisi delle caratteristiche cliniche, strumentali, terapeutiche e dell'evoluzione prognostica dell'IP in una coorte di pazienti soddisfacenti i criteri classificativi ACR/EULAR2016 per SS reclutati dal 2000 al 2022.
Risultati. 19/345 pazienti presentano IP in SS (5,5%) con età media di insorgenza di 61,3±9,1 anni. L'esclusivo coinvolgimento delle vie aeree (AD) si verifica in 5/19 (26%) mentre il restante presenta un coinvolgimento interstiziale (ILD) (74%). I pazienti con AD lamentano principalmente tosse (80%) seguita da dispnea da sforzo (60%) mentre i pazienti con ILD sono caratterizzati soprattutto da dispnea da sforzo (71%) e minor prevalenza di tosse (21%); nel 21% l'ILD viene diagnosticata incidentalmente. Solo un paziente con ILD presenta una riduzione della CVF alla diagnosi mentre la riduzione del DLCO avviene in pressoché tutti i pazienti AD (4/5) e nella maggioranza delle ILD (10/14). Dal punto di vista radiologico le ILD risultano: 8/14 NSIP, 1 UIP, 1 LIP, 1 OP e 3 non classificabili; in 3/5 delle AD si verificano fenomeni di air-trapping con una singola diagnosi istologica di bronchiolite follicolare (FB). La prognosi risulta ottima in tutti i casi AD in assenza di progressione verso ILD/decessi; solo 1/5 ha assunto tacrolimus per il trattamento della FB. Per quanto riguarda l'ILD, 3/14 sviluppano un fenotipo progressivo entro 5 anni di follow-up, in assenza di decessi IP-relati; i trattamenti impostati risultano essere: azatioprina in 5/14, di cui in 2/14 preceduti da ciclofosfamide e micofenolato, ciclosporina, tocilizumab, rituximab, abatacept, nintedanib ciascuno in 1/14; in 2/14 si è optato per una vigile osservazione.
Discussione. L'IP nella SS si conferma essere, nella nostra coorte, una manifestazione estremamente eterogenea seppur non così frequente come precedentemente riportato. L'ampia variabilità clinica dell'IP nella SS rende ragione dell'assenza di una comune strategia terapeutica che tutt'oggi è basata sul giudizio di ciascun clinico. A fronte di ciò, emerge una prognosi relativamente benigna sia per l'AD che l'ILD, se confrontata con l'IP in altre patologie sistemiche autoimmuni come l'artrite reumatoide o la sclerosi sistemica. Una migliore fenotipizzazione dell'IP nella SS unitamente al disegno di RCT specifici permetterà di individuare il management ottimale di tale complicanza.

LA DISFAGIA E I SINTOMI CORRELATI SONO FREQUENTI, GRAVI E HANNO UN FORTE IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

PO:22:394

Mariani F.M., Rossi M., Cipollone J., Di Ruscio E., Altieri P., Alunno A., Carubbi F., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. La disfagia è il sintomo riferito più frequentemente dai pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS) e coinvolgimento gastrointestinale. Lo scopo del nostro studio è stato indagare l'impatto della disfagia e dei sintomi correlati sulla qualità di vita (QOL) e l'accesso a cure specialistiche per la disfagia nei pazienti con pSS.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio di Immuno-Reumatologia del nostro centro che soddisfacevano i criteri classificativi ACR-EULAR del 2016 per pSS. Coloro che riferivano problemi di deglutizione compilavano il questionario sulla QOL legata a tale problematica (SWAL-QOL) e chi riferiva di essersi rivolto a specialisti per la gestione della disfagia compilava anche il questionario sulla qualità delle cure (SWAL-CARE). Il SWAL-QOL include 10 domini legati alle caratteristiche dell'alimentazione e ad aspetti psicoemotivi. Punteggi percentuali più bassi indicano una maggiore compromissione. Abbiamo anche raccolto parametri demografici e clinici inclusi l'attività di malattia, l'entità della secchezza delle mucose (mediante scale VAS e lo xerostomia inventory) e la QOL legata alla salute del cavo orale mediante Oral Health Impact Profile su 14 domini (OHIP-14).
Risultati. Dei 133 pazienti arruolati 25 (23%) riportavano problemi di deglutizione. In generale i punteggi di tutti i domini dello SWAL-QOL erano bassi e quelli più compromessi (valore medio <30) erano paura, impatto psicologico, fatigue e sonno. I pazienti con minore durata di malattia (indipendentemente dall'età) presentavano maggiore compromissione dei domini relativi allo stato psicoemotivo ($p<0,01$). Il dominio relativo all'impatto della disfagia e alla capacità di far fronte ad essa era invece più compromesso nelle persone più giovani ($p=0,03$).
Il 48-84% dei pazienti riportava sintomi frequenti o quasi costanti (nessun paziente ha risposto "mai" relativamente alla presenza dei vari sintomi). L'entità di xerostomia e xerotrachea era simile nei pazienti con o senza disfagia ma i pazienti con disfagia riportavano una maggior compromissione dell'OHIP-14. I pazienti con disfagia non differivano da quelli senza disfagia per parametri demografici o sierologici ma presentavano più frequentemente impegno articolare ($p<0.01$). Dei 25 pazienti con disfagia, solo 10 (40%) si sono rivolti a specialisti ma la maggior parte di essi non era soddisfatta dell'assistenza ricevuta.
Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato che la disfagia e i sintomi correlati sono frequenti ed invalidanti nella pSS, causando un impatto significativo sulla QOL dei pazienti specialmente nei soggetti più giovani che con minor durata di malattia. L'accesso alle cure specialistiche approfondite rappresenta un bisogno insoddisfatto. Attualmente stiamo sottoponendo i pazienti affetti da disfagia ad ulteriori indagini (es. manometria esofagea) per caratterizzare meglio i meccanismi responsabili di questo problema nella pSS.

ANTICENTROMERE ANTIBODIES IN THE SETTING OF SJÖGREN'S SYNDROME: ANALYSIS OF A MULTICENTRIC COHORT

PO:22:396

Pellico M.R. [1,2], Iannone C. [1,2], Baldini C. [3], Priori R. [4,5], Fischetti I. [6], Stano S. [7], Cacciapaglia F. [7], Cipriani P. [8], Pavlych V. [8], Carubbi F. [9], Alunno A. [9], Rizzo M.T. [10], Quartuccio L. [10], Berardicurti O. [11], Atzeni F. [12], D'Angelo N. [1,2], Minniti A. [2], Sette M. [1,2], Cavalli S. [1,2], Bartoloni Bocci E. [13], Caporali R.F. [1,2], Del Papa N. [2]

[1]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan; [2]ASST G. Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Milan; [3]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [4]U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Policlinico Umberto I, Rome; [5]Saint Camillus International University of Health Science, Rome; [6]U.O.C. Reumatologia, Sapienza University of Rome; [7]Rheumatology Unit, Department of Emergence Medicine and Transplantation (DETO), University of Bari; [8]Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [9]Internal Medicine and Nephrology Unit, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; [10]Clinica di Reumatologia, Department of Medicine, University of Udine; [11]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, School of Medicine, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome; [12]Rheumatology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, University of Messina; [13]Rheumatology Unit. Department of Medicine and Surgery University of Perugia

Aim of the study. Previous literature has shown that patients with Sjögren's Syndrome (SjS) with positive anticentromere antibodies (ACA+) represent the 3-5% of the whole SjS population. However, the clinical phenotype of this subset of SjS patients is far to be precisely defined. A multicentric study has been carried out to better define the clinical features of ACA+ SjS patients in comparison with a matched cohort of ACA negative (-) SjS cases.

Methods. A database was collected and analyzed which included ACA+SjS patients referring to the participating centres. Matched control patients with ACA-SjS were also included. All the enrolled SjS patients met ACR/EULAR classification criteria for this disease, but not those for Systemic Sclerosis (SSc). The presence of different clinical, instrumental and laboratory characteristics from all the patients were recorded. Student's t test for continuous and Chi square test for categorical variables were applied to compare ACA+ to ACA- SjS patients.

Results. The cohort of ACA+SjS patients was constituted of 51 cases (F/M=50/1, median age 68,5 yrs, ranging from 36-86). The most frequent clinical manifestations were Raynaud's phenomenon (RP) (n=42) and arthralgias (n=35). No differences were detected between these ACA+SjS patients and the 156 ACA- SjS patients enrolled for comparison in terms of demographic characteristics. As for clinical manifestations, RP (n=42; p value <0.001), puffy fingers (n=7, p value <0.001), teleangectasias (n=12; p value =<0.001), GI involvement (n=16 dysphagia, n=11 GERD; cumulative p value =<0.001) were the clinical features significantly more prevalent in the ACA+ cohort. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) abnormalities were also significantly more prevalent in the ACA+ SjS cohort (n=40; p value <0.001), being aspecific macroangiopathic changes the most prevalent "pattern" (78,4%). Interestingly, 38 out of ACA+SjS patients (74,5%) met the Very Early Systemic Sclerosis (VEDOSS) criteria. Differently to what was reported in previous literature, no significant differences were observed between the two cohorts regarding the prevalence of anti-Ro/SSA antibodies and lymphoma development. Additionally, no differences were observed concerning severe vasculopathic manifestation (pulmonary arterial hypertension, acral ulcers, pitting scars) or organ involvement in all the other explored clinical domains (heart, ILD, fibromyalgia, arthralgias/arthritis, myopathy, neuropathy).

Conclusions. Our results suggest that the presence of ACA might have a strong influence in the clinical phenotype of SjS patients. These patients met both SjS and VEDOSS classification criteria. We will have to establish, in a prospective study, whether VEDOSS criteria validly predict a progression to systemic sclerosis in this subset of SjS patients or not.

UN CASO DI POLIDERMATOMIOSITE POST-VACCINO ANTI SARS-CoV-2 PO:22:397

Troiano F. [1], Celletti E. [2], Di Penta M. [2], Sabatini E. [2], Cipollone F. [3]
[1]Scuola di Specializzazione In Geriatria Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti; [2]Servizio di Reumatologia, U.O.C. Clinica Medica, Ospedale SS Annunziata, Chieti; [3]Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Chieti

Paziente di anni 39, giungeva in PS ad aprile 2022 per comparsa di edema ed eritema periorbitali, insorti 10 giorni dopo seconda dose di vaccino per Sars-COV2 e trattati a domicilio con steroide ed antistaminico con parziale beneficio. Si associavano febbricola serotina, edemi degli arti inferiori, mialgie diffuse, artralgie ed astenia. Gli esami ematici mostravano CPK 6284 U/l, GOT 165 U/l, GPT 103 U/l. Il paziente presentava rash eliotropo con facile stancabilità muscolare alle prove di accovacciamento. Eseguiva una TC Total Body per escludere un quadro paraneoplastico, con riscontro di imbibizione aspecifica del tessuto adiposo presacrale, delle fasce renali e del tessuto adiposo periviscerale. Si impostava terapia con Metilprednisolone 0,5 gr/die per 3 gg e, a seguire, terapia steroidea al dosaggio di 0,5 mg/kg. L'esame EMG e la RMN muscoloscheletrica documentavano reperti nella norma. Markers HBV ed HCV, ENA, anti-DsDNA e Quantiferon risultavano negativi, segnalata la presenza di ANA 1/160 con pattern omogeneo. Alla luce del riscontro di punteggio >7 secondo i criteri EULAR/ACR 2017 per le miopatie infiammatorie idiopatiche si poneva diagnosi di miosite autoimmune. Alla luce della persistenza delle mialgie e dei valori elevati delle CPK durante il ricovero, si avviava terapia con Ig ev 0,4 gr/Kg/die per 5 gg con incremento di metilprednisolone a 40 mg x 2/die con beneficio clinico. Il paziente veniva dimesso e, visto il prevalenteinteressamento artromialgico, veniva consiglita terapia con MTX 15 mg s.c. 1 fl/sc ogni 7 giorni e Deltacortene 25 mg 1 cp x 2/die, con normalizzazione degli enzimi di mionecrosi (CPK 63 U/l, mioglobina 56,9 microg/l; GOT 20 U/l; GPT 23 U/l; VES 17 mm; PCR 0,4 mg/l).

A novembre 2022, il paziente ci richiedeva la sostituzione della terapia con MTX per timore di effetti avversi sulla spermiogenesi in corso di accertamenti per infertilità. Si introduceva terapia con Azatioprina al dosaggio di 2 mg/kg associata a prednisolone 5 mg/die. Dopo 1 mese il paziente riferiva comparsa di mialgie a livello quadricipitale e del bicipite del braccio dx specialmente sotto sforzo, per cui si aumentava il dosaggio di AZA a 3 mg/kg e di steroide a 12,5 mg di prednisolone.

A marzo 2023 miglioramento del quadro clinico con CPK 173 U/l e mioglobina 86,9 microg/l e sospensione della terapia con Metotrexate.

All'ultimo controllo di maggio 2023, riacutizzazione di malattia dopo episodio influenzale con recrudescenza delle mialgie e CPK 1582 U/L per cui il paziente è stato avviato a terapia con boli di steroide.

Il caso descritto evidenzia il possibile ruolo della vaccinazionie per SARS-CoV2 come trigger di malattia e il ruolo delle infezioni nel facilitare le riacutizzazioni di patologie autoimmuni, come ampiamente descritto in letteratura.

DIVERGENZA TRA XEROSTOMIA PERCEPITA E SALUTE DEL CAVO ORALE IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA E POSSIBILE RUOLO DELL'IDROSSICLOROCHINA

PO:22:398

Mariani F.M., Cipollone J., Rossi M., Di Ruscio E., Altieri P., Alunno A., Carubbi F., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Le scale di valutazione numeriche (NRS) sono ampiamente usate dai pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS) per riportare sintomi quali il dolore, la fatigue e la secchezza. Riguardo la xerostomia, alcuni pazienti riportano i loro sintomi non tanto come secchezza ma descrivendo un più ampio spettro di problematiche quali bruciore del cavo orale, disgeusia, difficoltà di deglutizione. Pertanto abbiamo voluto valutare l'utilità dell'uso contestuale della NRS per la xerostomia e di questionari multidimensionali per comprendere in maniera più dettagliata lo spettro clinico della xerostomia, dei sintomi correlati e della salute del cavo orale.
Matieriali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi con pSS in accordo ai criteri classificativi ACR-EULAR del 2016 e abbiamo chiesto loro sia di definire la severità della loro xerostomia mediante NRS che di compilare l'Oral Health Impact Profile (OHIP)-14 e lo xerostomia inventory (XI). Contestualmente abbiamo raccolto dati demografici, clinici e sierologici. È stata condotta una unsupervised cluster analysis applicando l'algoritmo delle K medie (software IBM SPSS 28.0)
Risultati. Nell'intera coorte di 127 pazienti con pSS i valori di OHIP-14 e XI generalmente correlavano con i valori di NRS per la xerostomia, ma abbiamo identificato 3 cluster di pazienti. Nei cluster 2 e 3 vi era una concordanza tra i valori di NRS per la xerostomia e quelli di OHIP-14 (valori di entrambi gli strumenti tendenzialmente verso il basso (cluster 2) o verso l'alto (cluster 3). Viceversa, nel cluster 1 i valori dei 2 strumenti avevano andamento opposto. Nello specifico, a parità di severità della xerostomia i pazienti del cluster 1 conservavano ancora una discreta/buona salute orale mentre la salute orale era compromessa nel cluster 3.
Una differenza interessante tra i cluster è stata l'uso di idrossiclorochina (HCQ), due volte più frequente nel cluster 1 rispetto al cluster 3. Abbiamo pertanto confrontato i punteggi OHIP-14 e xerostomia NRS nell'intera coorte in base all'uso di HCQ e indipendentemente dai cluster osservando che i punteggi OHIP-14 erano significativamente più bassi nei pazienti trattati con HCQ rispetto a quelli che non ne facevano uso. Al contrario, i valori di NRS per la xerostomia erano simili nei pazienti trattati con HCQ e in quelli non trattati. Le differenze nella somministrazione di HCQ nella nostra coorte non erano dovute a manifestazioni cliniche diverse, poiché l'attività della malattia e i domini clinici coinvolti erano simili tra i gruppi.
Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato che i questionari sulla salute orale sono utili per diversificare pazienti che mostrano livelli simili di xerostomia percepita ma una diversa compromissione della salute del cavo orale. L'OHIP-14 è uno strumento semplice da utilizzare nella pratica clinica e dovrebbe essere preso in considerazione anche in futuri studi che valutino nuove strategie terapeutiche nella pSS.

A CASE OF PARANEOPLASTIC DERMATOMYOSITIS

PO:22:399

Posillico F. [1], Dupuis A. [1], Gollé G. [1], Bracco C. [1], Racca G. [1], Canta R. [1], Sasia G. [1], Ruocco I. [1], Pettiti G. [2], Romeo N. [2], Fenoglio L.M. [1]
[1]S.C. Medicina Interna Cuneo; [2]S.S. Reumatologica Cuneo

Case description. In February 2023 a 67-years-old male presented at our ward complaining muscle weakness and asthenia. On lab tests severe anaemia (Hb 7.9 g/dL) was found. The faecal occult blood test was positive. Before hospital admission he had already received a blood transfusion and an gastroscopy with normal findings had been performed. During the first days of hospitalization he developed a psoriatic dermatitis with an erythematous eruption on the periorbital skin and on the neck. He was immediately treated with high doses of corticosteroids with a mild response, and myositis-specific autoantibodies were researched. Autoantibodies anti-TIF-1 and anti-Ro52 were found positive and the diagnostic hypothesis of dermatomyositis was then confirmed. He also developed progressive dysphagia. To investigate the cause of anaemia a total body CT scan was performed and intestinal lesion suggestive of Treitz adenocarcinoma was found. A second gastroscopy was then performed with multiple biopsies on the duodenal lesion, which confirmed the histological diagnosis of adenocarcinoma. In consideration of the new diagnosis of Treitz adenocarcinoma the patient was transferred to the surgical ward. Unfortunately, the postoperative course was complicated by septic shock which led to the patient's death.

Diagnostic pathways. Differential diagnosis should include other rheumatic diseases, such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, polymyalgia rheumatica and mixed connective tissue disease. The skin manifestations may have a key role in the differential diagnosis process, helping the clinical through the diagnostic pathway. In case of specific autoantibodies positivity, such as anti-TIF-1+, a particular attention to any cancer-related symptoms is requested.

Discussion. This clinical report shows the main clinical manifestations of dermatomyositis. The first symptom reported was weakness, followed by common skin findings, such as heliotrope eruption and psoriasic dermatitis. It was found that the incidence of cancer for patients with dermatomyositis was increased five to seven-fold compared with the general population. Moreover, the patient developed dysphagia, which is the most commonly reported gastrointestinal symptom in myositis and its prevalence resulted higher in patients with cancer-associated dermatomyositis (1). It is important to underline that in anti-TIF-1+ patients with dermatomyositis the incidence of cancer is 42-75% (2), with the development of a malignancy within 3 years of the diagnosis. In a recent review is explained that cancer risk factors should be evaluated in patients with dermatomyositis for risk stratification and, even if screening evidence is limited, a CT scanning could be useful in some cases, leading to earlier cancer diagnosis and improved patient outcomes (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Labeit B, et al. The Impact of Dysphagia in Myositis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
2. Fujimoto M. et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins.
3. Oldroyd AGS, et al. A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies.

PO:23:400 - PO:23:419 SESSIONI POSTER

MISCELLANEA (I)

INFEZIONE DA SARS-CoV-2 IN PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI IN EPOCA PRE-VACCINALE: PAZIENTI FRAGILI?

PO:23:400

Soddu M. [1], Lucchino B. [1], Chevallard M. [1], Lapaglia G. [1], Locatelli A. [1], Randisi G. [1], Romano M.E. [1], Ventura D. [1], Mutti A. [1], Brucato A.L. [2]

[1]U.O. Reumatologia - ASST Fatebenefratelli Ospedale Luigi Sacco-Polo Universitario, Milano;

[2]Dipartimento di Medicina - ASST Fatebenefratelli Ospedale Luigi Sacco-Polo Universitario, Milano

L'impatto di COVID-19 nei pazienti reumatologici in terapia con farmaci biologici rimane controverso. Il disordine immunologico, le terapie immunosoppressive e le comorbidità hanno contribuito al timore di un ipotetico maggior rischio di forme severe di malattia in tali pazienti. In letteratura, i dati relativi al decorso della malattia nei pazienti reumatici disponibili risultano non uniformi. Obiettivo dello studio è valutare l'esistenza di una effettiva fragilità in un'ampia coorte di pazienti reumatologici colpiti da COVID-19 in epoca pre-vaccinale.

Fra il 02/20 e il 03/21, sono stati retrospettivamente valutati, tramite cartella clinica e intervista telefonica, i dati anamnestici e clinici di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) e Spondiloartrite (SpA), in rapporto all'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 e all'evoluzione della malattia (ospedalizzazione, letalità).

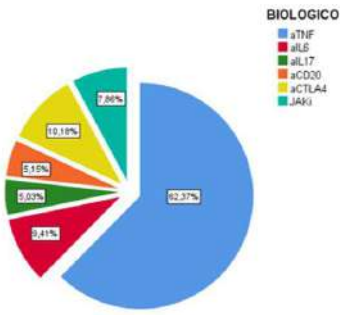
La coorte risultava composta da 776 pazienti (M37.2%; F62.8%) età media 61,59±13,12 anni, il 56.4% affetto da AR e il 43,6% da SpA. Le comorbidità e le terapie sono riportate in figura 1.

L'incidenza di COVID-19 era 11.2% (88/776), con un tasso di ospedalizzazione del 19,2% (17/88) e una letalità dello 0,68% (4/17). I fumatori avevano una maggior frequenza di infezione rispetto ai non fumatori (p=0.028; OR=1,642; CI 95% 1,02-2,75). La terapia con idrossiclorochina risultava in una minor frequenza di infezione (p=0.026; OR=0,56; CI 95% 0,34-0,93). Si osservava una maggiore frequenza di ospedalizzazione nei pazienti diabetici (p=0.003, OR=1,45; CI95% 1,02-2,08), ipertesi (p=0.001, OR=1,95, CI95% 1-3,79) ed in terapia steroidea (p=0.001). In particolare, tutti i pazienti in terapia con prednisone>10 mg venivano ospedalizzati. Per identificare variabili indipendenti associate all'ospedalizzazione, veniva costruito un modello di regressione logistica. Nel modello finale, diabete (B=2,79) e l'età (B=0,123) ritenevano significatività, risultando rispettivamente direttamente e inversamente associati ad una maggior probabilità di ospedalizzazione. Una maggiore frequenza di decessi si riscontrava in presenza di cirrosi (p=0.043) e di terapiacon prednisone>10 mg (p=0.0001). Tutti i pazienti cirrotici con COVID-19 andavano incontro a decesso ed inoltre decessi si osservavano esclusivamente nel gruppo di pazienti con dose >10 mg di steroide. Infine, i pazienti deceduti erano significativamente più anziani (p=0,009). Nessuna ulteriore differenza si riscontrava sulla base delle altre comorbidità, della diagnosi e della terapia sia con csDMARDs che con bDMARDs, inclusa la terapia con anti-CD20.

L'incidenza di infezione e ospedalizzazione e la letalità da COVID-19 riscontrati nella nostra coorte sono risultati sovrapponibili a quelli riportati in letteratura per la popolazione generale. Inoltre, la maggiore severità di malattia era legata principalmente alle comorbidità in generale associate a rischio di COVID-19 grave piuttosto che a fattori intrinseci al paziente reumatologico. In particolare, il nostro studio non suggerisce alcuna influenza negativa legata sia ai csDMARDs che bDMARDs, rassicurando rispetto al timore di una maggiore fragilità di tali pazienti.

COMORBIDITà	FREQUENZA	PERCENTUALE
OBESITA	39/776	5%
DIABETE	68/776	8,8%
IPERTENSIONE ARTERIOSA	289/776	37,2%
TABAGISMO	182/776	23,5%
PRECEDENTI CEREBROVASCOLARI	12/776	1,5%
CARDIOPATIA ISCHEMICA	45/776	5,8%
PNEUMOPATIE	73/776	9,4%
NEOPLASE	106/776	13,7%
MALATTIE AUTOIMMUNI D'ORGANO	70/776	9%
CIRROSI	2/776	0,3%
INSUFFICIENZA RENALE	15/776	1,9%

csDMARDs	FREQUENZA	PERCENTUALE
MTX	329/776	42.4%
HCQ	88/776	11.3%
AZA	4/776	0,5%
CYA	5/776	0,8%
SSZ	23/776	3%
LEF	25/776	3.2%
bDMARDs		
aTNF	484/776	62,4%
aIL-6	73/776	9,4%
aIL-17	39/776	5%
aCD20	40/776	5,2%
aCTLA4	79/776	10,2%
JAKi	61/776	7,9%
Terapia steroidea (equ. Prednisone)		
0	578/776	74,5%
< 5 mg	187/776	24,1%
5-10 mg	8/776	1%
>10 mg	3/776	0,4%



FREE-BETAHCG E PAPP-A IN PAZIENTI CON CONNETTIVITI SISTEMICHE E/O ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: RISULTATI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI GRAVIDANZE AD ALTO RISCHIO

PO:23:401

Zucchi D. [1,2], Tani C. [1], Monacci F. [3], Ietto C. [3], Elefante E. [1], Cascarano G. [1], Gori S. [1], Gelsi V. [3], Carli L. [1], Strigini F. [3], Mosca M. [1]

[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]Dipartimento Biotecnologie Mediche, Università di Siena; [3]U.O. di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Verificare se i valori di free beta-hCG e PAPP-A misurati durante il primo trimestre di gravidanza in pazienti con connettiviti indifferenziate (UCTD), lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) e aPL carrier risultano diversi rispetto alla popolazione generale e se sono associati a esiti avversi della gravidanza (APO).

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo di gravidanze seguite prospetticamente in un singolo centro. Durante il primo trimestre di gravidanza sono stati valutati i valori di free beta-hCG e PAPP-A in occasione del test di screening per anomalie cromosomiche, e per ogni paziente sono stati raccolti dati clinici e sierologici. Inoltre, la valutazione dell'attività della malattia è stata eseguita ad ogni visita eseguita durante la gravidanza. L'outcome composito (APO) comprendeva il verificarsi di almeno una complicanza tra preeclampsia, parto pretermine prima della 37 settimana di gestazione, neonato piccolo per età gestazionale (SGA), basso peso alla nascita (inferiore a 2500 grammi), la restrizione di crescita intrauterina (IUGR) e la morte fetale intrauterina (IUFD) dopo 10 settimane di gestazione di un feto morfologicamente normale.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 65 gravidanze (27 UCTD, 20 LES, 9 APS e 9 aPL carrier) in 62 pazienti. Le caratteristiche della coorte sono riportate nella Tabella 1, comprese comorbidità, sierologia e manifestazioni cliniche di malattia. Per quanto riguarda la terapia assunta in gravidanza, il 20% delle pazienti assumeva glucocorticoidi (dose mediana 5 mg/die), il 63,1% cardioaspirina, il 37,0% eparina, il 57% idrossiclorochina, il 9,2% azatioprina, il 3,1% tacrolimus, il 3,1% immunoglobuline e l'1,5% ciclosporina.

L'outcome della gravidanza è riportato nella Tabella 2, e nessun neonato è risultato affetto da anomalie cromosomiche. In 9 casi (14,7%) le pazienti hanno sviluppato un flare di malattia durante la gravidanza.

Il valore mediano di free beta-hCG libera e PAPP-A nella nostra coorte è stato rispettivamente di 0,844 MoM (IQR 0,597-1,45) e 1,027 MoM (IQR 0,724-1,678), e i valori rilevati nella nostra coorte non appaiono significativamente diversi da quelli osservati nella popolazione generale (1).

Non abbiamo riscontrato correlazioni statisticamente significativa tra i livelli di free beta-hCG e PAPP-A e APO nei nostri pazienti. Inoltre, gli autoanticorpi non sembrano avere un impatto sui valori di questi marcatori.

Conclusioni. Free beta-hCG e PAPP-A non sembrano avere un ruolo predittivo nei confronti delle complicanze gravidiche valutate in questo gruppo di pazienti, e i nostri dati non suggeriscono un aggiustamento dei valori di tali marcatori in considerazione del profilo anticorpale delle pazienti. Ulteriori studi su coorti più ampie sono necessari per confermare questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Cowans NJ, et al. Prenatal Diagnosis. 2009.

Tabella 1: caratteristiche della coorte (n=69)

Età media al concepimento, anni (IQR)	34 (31-37)
Durata mediana di malattia al concepimento, anni (IQR)	4 (1-9)
Prima gravidanza	46.1%
Procreazione medicalmente assistita	3.1%
Tiroidite autoimmune	20%
Obesità	12.3%
Ipertensione	3.1%
Insufficienza renale cronica	0%
Autoanticorpi (all'inizio della gravidanza)	
ANA	98.5%
anti-ENA	29.2%
anti-Ro/SSA	27.7%
anti-La/SSB	2.0%
Anticorpi antifosfolipidi	57.0%
ACLA IgM/IgG	29.2%
LAC	33.8%
anti-Beta2GPI IgG/IgM	18.5%
Triplice positività aPL	7.7%
anti-dsDNA	24.6%
Manifestazioni cliniche di malattia	
Fenomeno di Raynaud	43.1%
Artrite	49.2%
Impegno mucocutaneo	29.2%
Impegno ematologico	35.4%
Trombosi venosa profonda	12.3%
Impegno sierositico	9.2%
Impegno renale	7.7%
Impegno neurologico	3.1%

Tabella 2: Outcome della gravidanza

Età gestazionale media al parto, settimane (IQR)	39 (38-40)
Peso mediano alla nascita dei neonati, grammi (IQR)	3180 (2713-3400)
Complicanze ostetriche 32.8% (n=20)	
Neonati piccoli per età gestazionale	16.6%
Parto pretermine <37 settimane	10%
Diabete gestazionale	7.8%
Ritardo di crescita intra-uterino	6.6%
Preeclampsia	6.6%
Rottura premature delle membrane <37 settimane	4.9%
Morte intrauterina	1.6%
Lupus Neonatale	0%
Malformazioni	0%

LA REUMATOLOGIA D'URGENZA: STUDIO MONOCENTRICO SUGLI ACCESSI AL PRONTO SOCCORSO DI PAZIENTI CON PATOLOGIE REUMATOLOGICHE

PO:23:402

Mastromanno L. [1], Vantaggio L. [2], Magrini L. [2], Galardo G. [2], Conti F. [1], Priori R. [1,3]
[1]*Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Rheumatology Unit, Rome;*
[2]*Medical Emergency Unit, Sapienza University of Rome, Policlinico Umberto I, Roma;*
[3]*UniCamillus, Saint Camillus International University of Health Sciences, Rome*

Scopo del lavoro. In letteratura esistono pochi dati riguardanti la prevalenza degli accessi al DEA per motivi non traumatologici dei pazienti affetti da malattie di interesse reumatologico (RMDs). Scopo principale di questo studio è stato di valutare l'incidenza e le motivazioni degli accessi di pazienti con RMDs presso un DEA di primo livello di una grande città italiana.

Materiali e metodi. Sono stati presi in considerazione soggetti adulti che hanno effettuato un accesso al DEA del nostro centro (box medico e box febbre) dall'1 gennaio al 31 dicembre 2022. È stato utilizzato il software FaStat per selezionare i pazienti con storia clinica reumatologica. Per la ricerca sono state utilizzate le parole chiave riportate in tabella 1. Di ciascun caso, oltre ai dati anagrafici e al motivo dell'accesso, è stato valutato l'outcome. Sono state considerate le seguenti categorie: artrite (artrite reumatoide, spondiloartriti, artriti indifferenziate, artriti da microcristalli), connettiviti (LES, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica), vasculiti sistemiche (Granulomatosi eosinofila con poliangite, arterite a cellule giganti, vasculite crioglobulinemica, Takayasu, granulomatosi con poliangite), altre malattie rare (malattia IgG4-correlata, malattia di Still dell'adulto, miositi, policondrite ricorrente), fibromialgia.

Risultati. Nel periodo considerato 199 pazienti con RMDs si sono rivolti al DEA (0.52% del totale degli accessi nello stesso periodo). I motivi di accesso più frequenti sono stati: problematiche di interesse reumatologico (24,6%), problematiche infettive (24,6%); problematiche cardiovascolari (13,6%). Altre cause di accesso sono descritte nella tabella 2. Le categorie più rappresentate tra gli accessi considerati sono state artriti (43%,) e connettiviti (29%) (tabella 2). Dei 199 pazienti, 103 (51,8%) sono stati ospedalizzati, 58 (29,1%) sono stati dimessi a domicilio o in regime ambulatoriale e 19 (9,5%) hanno rifiutato il ricovero (tabella 2). Nella figura 1 sono raffigurati i pazienti che hanno necessitato o meno di ricovero suddivisi in base alla diagnosi reumatologica.

Conclusioni. Sebbene i pazienti con RMDs, alcune delle quali malattie rare, afferenti al DEA sembrino essere una minoranza del totale, da questo studio emerge che la maggior parte di loro necessita di ospedalizzazione. I principali motivi di accesso al DEA sono problematiche connesse alla malattia reumatologica di base o infezioni (di cui i soggetti con RMDs sono a maggior rischio). Il numero di pazienti potrebbe essere sottostimato per una mancanza di inserimento nel sistema della diagnosi reumatologica al momento del triage in un contesto di urgenza in cui le RMDs potrebbero passare in secondo piano.

Tabella 1: parole chiave utilizzate nella ricerca attraverso il software FaStat

Parole chiave utilizzate	
%LES%	%Vasculit%,
%Lupus%	%Crioglobul%
%Sjogren%	%Horton%
%Connettivit%	%Wegener%
%Fosfolipid%	%Churg%
%Artrit%	%Bechet%
%Spondiloartr%	%Miosit%
%Polimialg%	%Policondrit%
%Entesit%	%Still%
%Tenosinovit%	%IgG4%

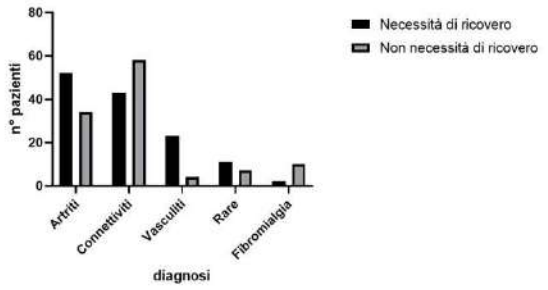


Figura 1: suddivisione della popolazione selezionata in base alla diagnosi reumatologica e alla necessità o meno di ricovero

Tabella 2: caratteristiche della popolazione studiata, motivo dell'accesso al DEA ed esito di quest'ultimo

Caratteristiche generali	
Età media (DS)	59,41 (±17,66)
Sesso F, n (%)	134 (67,34%)
Sesso M, n (%)	64 (32,66%)
Diagnosi reumatologica	
Artrite, n (%)	86 (43%)
Connettivite, n (%)	58 (29%)
Vasculite, n (%)	27 (14%)
Malattia rara, n (%)	18 (9%)
Fibromialgia, n (%)	10 (5%)
Motivo dell'accesso in PS	
Motivo reumatologico, n (%)	49 (24,62%)
Motivo infettivo, n (%)	49 (24,62%)
Motivo cardiovascolare, n (%)	27 (13,57%)
Motivo pneumologico, n (%)	17 (8,54%)
Motivo neurologico, n (%)	26 (13,07%)
Altro motivo, n (%)	58 (29,15%)
Esito	
Ricovero, n (%)	95 (47,74%)
Trasferimento in altra struttura, n (%)	8 (4,02%)
Domicilio, n (%)	34 (17,09%)
Valutazione ambulatoriale, n (%)	24 (12,06%)
Rifiuto del ricovero, n (%)	19 (9,55%)

LA SINOVITE DI ALTO GRADO SECONDO KRENN SI ASSOCIA ALLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON DMARDS NEI PAZIENTI CON ARTROPATIE INFIAMMATORIE CRONICHE: ANALISI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

PO:23:403

Garaffoni C. [1], Tamussin M. [1], Calciolari I. [1], Lanza G. [2], Bortoluzzi A. [1], Govoni M. [1], Scirè C.A. [3], Silvagni E. [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Ferrara e Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara;
[2]Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara;
[3]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

Scopo del lavoro. Nei pazienti con artropatie infiammatorie (IA), in particolare artrite reumatoide (RA) e artrite psoriasica (PsA), non è ancora stato esplorato in modo esaustivo il ruolo clinico dello score istopatologico di Krenn (KSS) per la quantificazione della sinovite (1). Lo scopo di questa analisi è valutare l'associazione fra KSS e risposta clinica alla terapia con DMARDs nei pazienti con IA.
Materiali e metodi. In questo studio osservazionale prospettico sono stati arruolati pazienti adulti affetti da RA (ACR/EULAR 2010) o PsA (criteri CASPAR) con malattia attiva ed eleggibili ad iniziare un nuovo DMARDs od ottimizzare la posologia del DMARDs in corso, in accordo con la strategia treat-to-target. Prima della modifica terapeutica, i pazienti sono stati sottoposti a biopsia sinoviale eco-guidata di una delle articolazioni coinvolte (ginocchio o polso) ed un patologo esperto ha valutato il KSS. Al basale sono stati raccolti dati clinici, laboratoristici ed ecografici. Tramite analisi di regressione binomiale univariata è stata valutata l'associazione fra il grado di sinovite e la risposta a 6 mesi, definita mediante i criteri ACR20, i nuovi ACR/EULAR 2.0 e come remissione DAS28 (2).
Risultati. 50 pazienti (31 RA e 19 PsA) hanno completato il follow-up a 6 mesi dopo la biopsia sinoviale. 4 pazienti erano naïve dalla terapia con DMARDs e, fra i pazienti refrattari (46/50, 92%), 19 avevano fallito la terapia con almeno un DMARDs biologico o un JAK inibitore. KSS è risultato calcolabile in 47/50 pazienti. Successivamente all'esecuzione della biopsia sinoviale, 33/50 pazienti sono stati trattati con un nuovo b/tsDMARDs e 6/50 con un nuovo DMARD convenzionale. Dopo 24 settimane di terapia, 22/49 pazienti soddisfacevano i criteri di risposta ACR20, 24/48 erano in remissione secondo il DAS28 e 18/48 secondo i criteri ACR/EULAR 2.0. All'analisi univariata i pazienti con sinovite di alto grado (KSS≥5) mostravano una maggior probabilità di risposta alla terapia (ACR20 OR 5.41, 95%CI 1.50-23.21; DAS28 OR 5.85, 95%CI 1.60-25.48; ACR/EULAR 2.0 OR 7.50, 95%CI 1.69-53.49) (Figura 1). Correggendo i modelli per diagnosi, non si osservavano modifiche nella direzione dell'effetto. Inoltre, la presenza di un punteggio elevato (3) di infiltrato infiammatorio si associava anche al raggiungimento di risposta secondo i criteri ACR50, oltre che ACR20 e ACR/EULAR (Tabella 1).
Conclusioni. Il KSS è un semplice strumento, utile per la stratificazione dei pazienti con IA ed il suo utilizzo è raccomandato da OMERACT. Nel nostro studio il KSS, in particolare la sua componente infiammatoria, si sono rivelati in grado di predire la risposta alla terapia con DMARDs indipendentemente dalla diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

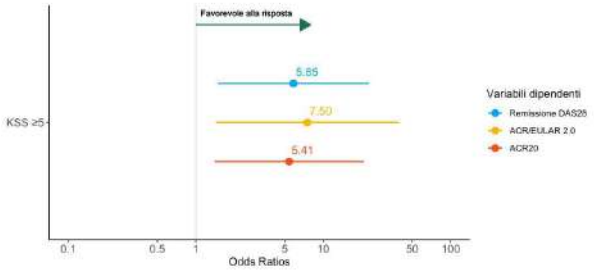
1. Krenn, et al. Histopathology. 2006 Oct; 49 (4): 358-364.
2. Studenic, et al. Ann Rheum Dis. 2023 Jan; 82 (1): 74-80.

Tabella 1 – Analisi univariata per l'associazione fra infiltrato infiammatorio istologico e risposta alla terapia con DMARDs in pazienti con artropatie infiammatorie croniche

	Totale	Non soddisfatti	Soddisfatti	OD (95% CI)	p-value
ACR20					
Totale	46	25 (54.3%)	21 (45.7%)		
Infiltrato infiammatorio <3	24	17 (70.8%)	7 (29.2%)	Riferimento	
Infiltrato infiammatorio =3	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	4.25 (1.28, 15.47)	0.022*
DAS28					
Totale	46	23 (51.1%)	22 (48.9%)		
Infiltrato infiammatorio <3	24	15 (65.2%)	8 (34.8%)	Riferimento	
Infiltrato infiammatorio =3	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	3.28 (0.99, 11.65)	0.056
ACR/EULAR 2.0					
Totale	46	29 (64.4%)	16 (35.6%)		
Infiltrato infiammatorio <3	24	19 (82.6%)	4 (17.4%)	Riferimento	
Infiltrato infiammatorio =3	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	5.70 (1.55, 24.92)	0.013*
ACR50					
Totale	46	30 (63.8%)	17 (36.2%)		
Infiltrato infiammatorio <3	24	20 (80.0%)	5 (20.0%)	Riferimento	
Infiltrato infiammatorio =3	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	4.80 (1.38, 18.85)	0.017*

OD, odds ratio; ACR, America College of Rheumatology; DAS28, Disease Activity Score 28; PCR, proteina C reattiva, EULAR, European Alliance of Association for Reumatology.

Figura 1 – Regressione logistica univariata per l'associazione fra KSS e risposta clinica.



THE ACCESS ROUTE THROUGH THE ANATOMICAL SNUFFBOX IN ULTRASOUND-GUIDED SYNOVIAL BIOPSY OF THE WRIST ALLOWS FOR A SAFE AND EFFECTIVE COLLECTION OF TISSUE SAMPLES IN INFLAMMATORY ARTHRITIS

PO:23:404

De Stefano L. [1], Bugatti S. [1,2], Piccin V. [1,2], D'Ambrosio G. [3], Luvaro T. [1], Xoxi B. [2], Montecucco C. [1,2], Manzo A. [1,2]
[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Unit of Anatomic Pathology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Objectives. Analyses of the synovial tissue in patients with chronic arthritis are increasingly performed due to their potential to identify pathogenetic mechanisms, new biomarkers and to guide the therapeutic strategy. However, synovial sampling from the radiocarpal joint (wrist) remains challenging due to the potentially inadequate tissue yield and the absence of standardized biopsy procedures. We conducted a proof-of-concept study to evaluate the feasibility and safety of minimally invasive ultrasound (US)-guided synovial biopsy of the radiocarpal (RC) joint using the anatomical snuffbox as access route.
Methods. Twenty consecutive patients with active chronic arthritis of the wrist underwent minimally invasive US-guided synovial biopsy of the RC joint using the anatomical snuffbox as the access route. Two trained operators (LDS and SB, with >5 years' experience in US-guided biopsy) performed all procedures. All biopsy procedures were carried out on an outpatient basis in a sterile environment. Access was located, with the hand pronated, wrist in slight extension, and thumb abducted, at the bottom of the anatomical snuffbox, immediately below the extensor pollicis longus tendon, superior to the lateral RC ligament and approximately 5 mm proximal to the trapezius (Fig. 1A). US guidance was used to localize the needle and direct it to an appropriate, predetermined site for biopsy. Samples were retrieved from 3 predetermined biopsy target sites: (i) the articular surface of the radius (proximal site); (ii) the articular surfaces of the carpal bones (distal site); (iii) the vault of the joint capsule, especially where the synovium appeared thicker (vault site) (Fig. 1B), aiming for a minimum of 12 samples. The procedure's feasibility was evaluated based on the number and histological quality of retrieved tissue fragments tested on pre-defined histometric parameters. The safety and tolerability of the procedure were assessed through 1-week and 1-month follow-up clinical evaluations.
Results. Twelve fragments could be retrieved in 18/20 patients with a median of 17 per procedure (range 9-24). A median of 16 randomly selected fragments was processed for histopathology with recognition of gradable tissue in 19/20 biopsies, and all pre-defined histometric parameters were judged applicable and successfully measured in 19/19 gradable biopsies (Table 1). All three biopsy target sites showed sampling accessibility (Fig.1C). The entire procedure was generally well tolerated. At the one-month follow-up, no patients showed infectious complications.
Conclusions. The access route through the anatomical snuff box in US-guided synovial biopsies of the RC joint allows for safe and targeted collection of adequate tissue samples. This modification of the traditional access route may allow easier, repeatable and safer sampling of anatomically distinct areas of the wrist in course of arthritis.

REFERENCES

Manzo A, et al. Front Med (Lausanne). 2019; 6: 102.

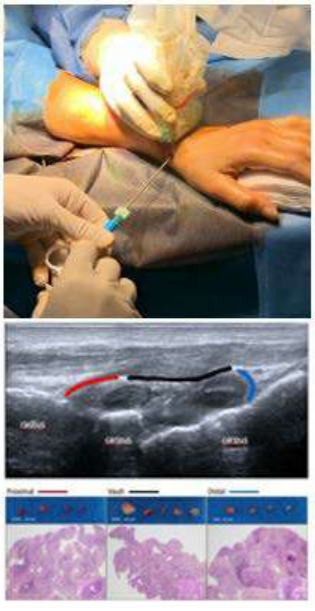


Figure 1. **(A)** Ultrasound (US)-guided synovial biopsy of the radiocarpal (RC) joint using the anatomical snuffbox as the access route. **(B)** Target sites for radiocarpal (RC) synovial biopsy and **(C)** retrieved tissue fragments.

Table 1. Ultrasound and histological data

Biopsy code n°	GS score	PD score	Fragments H&E+/Tot/IST	Biopsy Gradable (TQR)	Kleen score (synovitis grade)	Vascularity score	Cell aggregation G2/G3 (LAI)
1	1	2	12/9	+ (75%)	6.5 (high)	1	+/+ (0.89)
2	2	2	16/0	- (0%)	ns (ns)	ns	ns (ns)
3	2	2	21/16	+ (67%)	3 (low)	0.5	+/+ (0.14)
4	2	3	16/16	+ (100%)	6 (high)	2.5	+/+ (1.99)
5	2	1	23/22	+ (96%)	6.5 (high)	0	+/- (0.14)
6	1	2	26/5	+ (31%)	4 (low)	0.5	- (0.00)
7	1	1	16/12	+ (92%)	6.5 (low)	1	+/- (0.14)
8	2	3	19/9	+ (47%)	4.5 (low)	0.5	+/- (0.22)
9	1	2	12/12	+ (100%)	7.5 (high)	2	+/+ (0.50)
10	1	1	20/9	+ (45%)	4.5 (low)	1	- (0.00)
11	1	1	8/7	+ (78%)	5 (high)	0.5	+/- (0.47)
12	2	2	16/8	+ (80%)	6 (high)	1.5	+/+ (1.62)
13	2	1	17/6	+ (35%)	4.5 (low)	0.5	+/- (0.00)
14	2	2	26/18	+ (75%)	5.5 (high)	2	+/- (0.14)
15	1	2	19/10	+ (53%)	4 (low)	0	- (0.00)
16	2	3	20/22	+ (100%)	6 (high)	1.5	+/+ (0.47)
17	2	3	19/16	+ (89%)	6.5 (low)	1	+/+ (0.59)
18	1	3	19/18	+ (100%)	6.5 (high)	2.5	+/+ (2.52)
19	1	2	16/12	+ (75%)	6.5 (high)	1.5	+/- (0.23)
20	2	1	19/13	+ (72%)	4.5 (low)	2.5	+/- (0.14)

GS: grey scale of the biopsied wrist; PD: power doppler of the biopsied wrist; Fragments H&E: fragments selected for histopathology; IST: intact synovial tissue; TQR: tissue quality ratio; G2/G3: grade 2/grade 3 cell aggregates; LAI: lymphocyte aggregation index; nc: not evaluable.

AUTOANTIBODY STATUS ACCORDING TO MULTIPARAMETRIC ASSAY ACCURATELY ESTIMATES CONNECTIVE TISSUE DISEASE CLASSIFICATION AND IDENTIFIES CLINICALLY RELEVANT DISEASE CLUSTERS

PO:23:405

Cafaro G. [1], Bartoloni Bocci E. [1], Bizzaro N. [2], Villalta D. [3], Baldini C. [4], Franceschini F. [5], Riccieri V. [6], Fioravanti A. [7], Fornaro M. [8], Ghirardello A. [9], Palterer B. [10], Infantino M. [11], Rigon A. [12], Del Rosso S. [13], Bistoni O. [1], Gerli R. [1]

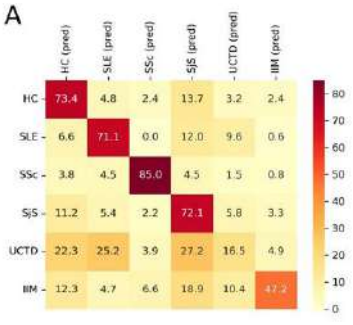
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia; [2]Laboratory of Clinical Pathology, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Tolmezzo; [3]Immunology and Allergology, S. Maria degli Angeli Hospital, Pordenone; [4]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [5]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili and Uni, Brescia; [6]Rheumatology, Sapienza University, Roma; [7]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [8]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari; [9]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; [10]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [11]Laboratory of Immunology and Allergology, San Giovanni di Dio Hospital, Firenze; [12]Clinical Immunology and Rheumatology, University Campus Biomedico, Roma; [13]IRCCS San Raffaele, Milano

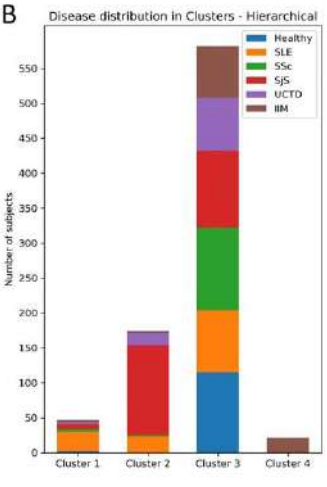
Objectives. Assessment of autoantibodies is one of the earliest diagnostic procedures in patients with suspected connective tissue disease (CTD), providing important information for disease diagnosis and prediction of potential clinical manifestations. This study aimed to evaluate a multiparametric assay ability to correctly classify patients with multiple CTDs and healthy controls (HC), independent of clinical features, and to evaluate whether serological status may identify patient clusters with similar clinical features.

Materials and methods. Systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), Sjögren's syndrome (SjS), undifferentiated connective tissue disease (UCTD), idiopathic inflammatory myopathies (IIM) patients and HC were enrolled. Serum was tested with a multiparametric system for 29 autoantibodies. Clinical and biological features were recorded. An XGBoost machine learning model with 10x cross-validation exclusively based on autoantibody titres was built and classification accuracy evaluated. A hierarchical clustering model was built and, within each disease group, clinical and laboratory features were compared among clusters.

Results. 908 subjects were enrolled. The classification model showed a mean accuracy of 60.84±4.05% and a mean AUC of 88.99±2.50%, with significant discrepancies among the 6 groups (i.e. >80% for HC and SSc, >60% for SLE and SjS, <60% for IIM and 0% for UCTD) (Figure 1A). Cluster analysis identified 4 clusters (CL1, CL2, CL3 and CL4) (Figure 1B). CL1 mostly included patients with typical features of SLE (haemolytic anemia, low complement levels, leukopenia, cutaneous lupus, positive anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ribosomal-P autoantibodies). CL2 included most patients with SjS, along with some SLE and UCTD patients with SjS-like features (purpura, glandular swelling, sicca, arthritis, leukopenia, hypergammaglobulinemia, cryoglobulinemia, low complement, positive anti-Ro and anti-La autoantibodies). CL4 included anti-Jo1 patients only, showing higher prevalence of typical clinical features of anti-synthetase syndrome (arthritis, mechanic's hands, fever, Raynaud's), unlike IIM patients included in CL3. CL3 is the largest and most heterogeneous one, including all the remaining subjects, characterised, overall, by low titre or lower-prevalence autoantibodies. Prevalence of common clinical features among diseases was prevalently driven by cluster belonging, rather than diagnosis. As example, hypocomplementemia and leukopenia prevalence in CL2 SLE patients is very close to CL2 SjS patients. Hypergammaglobulinaemia prevalence in CL2 and CL3 is very similar among SjS and UCTD patients.

Conclusions. Extended multiparametric autoantibody assay allowed an accurate classification of CTD patients independently of clinical features, though with significant different performance among diseases. Clusterization according to the levels of circulating autoantibodies is able to identify groups of CTD patients with similar clinical features, independently of their final diagnosis, thus helping to tailor follow-up and treatment according to clinical and laboratory features, rather than formal disease classification.





PROBABILITÀ DI SIEROCONVERSIONE DEL TEST QUANTIFERON DURANTE LA TERAPIA BIOTECNOLOGICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO CONDOTTO PRESSO L'ARTHRITIS CLINIC DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA

PO:23:406

Amati G., Bongiovanni B., Biasi B., Spinella A., De Pinto M., Lumetti F., Cabassi C., Giuggioli D., Sandri G.
Unità operativa complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Scopo dello studio. Valutazione della sieroconversione del test Quantiferon ed eventuali fattori di rischio relati in pazienti in terapia con b/tsDMARDs affetti da artriti infiammatorie croniche.
Materiali e metodi. Sono stati reclutati i pazienti afferenti alla Arthritis Clinic del Policlinico di Modena dal 01/01/2022 al 16/03/2022 affetti da artriti infiammatorie croniche in corso di trattamento con b/tsDMARDs di cui si raccoglieva almeno una determinazione di Quantiferon. I dati demografici e gli esiti del test Quantiferon eseguiti da ciascun paziente sono stati raccolti retrospettivamente mediante i referti clinici.
Risultati. In totale sono stati arruolati 155 pazienti consecutivi (M/F 62/93, età media 59,3±15,3 anni), di cui il 34.8% era affetto da artrite reumatoide, mentre il 65.2% da una forma di spondiloartrite sieronegativa. L'esordio di malattia avveniva in media a 47,4±14,0 anni e la durata di malattia media era di 11,0±7,36 anni. In totale, il 23,3% dei pazienti è nato all'estero, tuttavia solo il 4,5% al di fuori dell'Europa. Il 68,4%, 14,2%, 9,7%, 3,9%, 3,2% e 0,6% dei pazienti della casistica erano in trattamento rispettivamente con anti-TNFalfa, JAK inibitori, anti-IL17, Tocilizumab, Abatacept e Rituximab. Al primo controllo, il test del Quantiferon è risultato positivo in 11 (7,1%) pazienti, negativo in 136 (87,7%) pazienti e indeterminato in 8 (5,2%) pazienti. Del 34,8% del campione si disponeva di un doppio controllo (intervallo di tempo medio 4,06±2,96 anni). Nessun paziente sieroconvertiva da un esito diverso da quello di partenza: 8,2% dei pazienti sono risultati positivi ad entrambe le determinazioni (in totale 4 pazienti (M:F 1:3), 1 solo dei quali nato in Romania, i restanti in Italia), contro il restante 91,8% che risultava negativo in entrambe le determinazioni.
Conclusioni. L'indicazione alla determinazione del Quantiferon prima di intraprendere un trattamento con farmaci biotecnologici è nota, tuttavia dalle informazioni della letteratura scientifica non è definita la necessità e la frequenza di ripetizione del test nel tempo in corso di esposizione al trattamento. Considerando che nessun paziente nella nostra casistica ha subito una positivizzazione, si conviene che la valutazione periodica del Quantiferon sia da limitarsi solo ai casi in cui il paziente si è esposto a fattori di rischio per l'infezione tubercolare, anche in considerazione dell'elevato costo del test dispensato dal sistema sanitario nazionale.

COMPARSA DI MULTIPLI GRANULOMI PIOGENICI PERIUNGUEALI IN CORSO DI TERAPIA CON BELIMUMAB: DESCRIZIONE DEL PRIMO CASO IN LETTERATURA

PO:23:407

Suardi I. [1,2], Chighizola C.B. [1,3], Costi S. [3], Marino A. [3], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano; [3]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. Reumatologia Pediatrica, Milano

Introduzione. I granulomi piogenici periungueali sono neoformazioni vascolari, spesso dolenti, costituite da tessuto di granulazione che si sviluppa alla base o lateralmente alla lamina ungueale in un quadro di paronichia infiammatoria. Possono comparire come esito di traumi acuti o cronici, infezioni, lesioni dei nervi periferici, patologie infiammatorie sistemiche, ma la causa principale è iatrogena. In particolare, è nota l'associazione con farmaci antiretrovirali, chemioterapici, target-therapy, immunoterapici e retinoidi; la prosecuzione della terapia è talora compromessa.
Caso clinico. Descriviamo il caso di una giovane di 21 anni affetta da gennaio 2020 da Lupus Eritematoso Sistemico ad esordio giovanile con interessamento articolare ed ematologico. Inizialmente si trattava con steroide, idrossiclorochina e methotrexate (MTX); a inizio novembre 2021 per intolleranza a MTX e persistente artrite polidistrettuale veniva introdotta terapia con belimumab. Nel dicembre 2021 si assisteva alla comparsa di perionissi con granulomi reattivi dolenti a livello di quasi tutte le lamine ungueali dei piedi con secrezioni siero-ematiche ed acrocianosi. Non si documentavano traumi o pregressi episodi di paronichia. Gli esami di routine risultavano nei limiti, eccetto lieve consumo di C3, ANA 1:5120, antidsDNA 1:160; l'esame colturale su frammenti ungueali risultava negativo e la capillaroscopia mostrava unicamente anomalie aspecifiche. Si introduceva terapia topica con eosina, acido fusidico e gentamicina. Si osservava la risoluzione dell'acrocianosi ma non delle lesioni periungueali. Nell'ipotesi di reazione a farmaco, a maggio 2022 si sospendeva belimumab e si effettuava swap ad azatioprina. Si assisteva a netto miglioramento del quadro cutaneo dopo la sospensione della terapia biologica. A settembre 2022 si procedeva all'asportazione delle lesioni residue a livello del primo raggio, in assenza di recidive.
Discussione. La comparsa di granulomi piogenici multipli non è frequente; tali lesioni sono state descritte in corso di sarcoidosi, artrite psoriasica o spondiloartriti come risultato di paronichia cronica. Tuttavia, più spesso sono stati descritti come reazione a farmaci; in questo caso, l'eziopatogenesi sembra legata ad alterazioni del pathway di endothelial growth factor (EGF) a livello dei cheratinociti e a disfunzione dell'angiogenesi. Le lesioni compaiono solitamente dopo settimane/mesi dall'introduzione della terapia, più frequentemente dopo circa 4-8 settimane. In ambito reumatologico, granulomi piogenici iatrogeni sono stati descritti in letteratura in due soli casi: una donna affetta da artrite reumatoide (2010) trattata con rituximab e un uomo con artrite psoriasica (2013) trattato con etanercept. Esistono anche segnalazioni in trial clinici di casi di onicoclasi in corso di anti-TNF alfa. Nel caso clinico descritto, la comparsa di multiple lesioni, la tempistica e il netto miglioramento dopo sospensione della terapia biologica permettono di ipotizzare una relazione con belimumab. Frequentemente il curettage e l'applicazione di topici sono efficaci anche se talvolta si rende necessaria la riduzione/sospensione del farmaco.



THERAPEUTIC ADHERENCE DURING PREGNANCY SURVEYED IN A SINGLE-CENTER COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE

PO:23:408

Rahmé Z. [1], Zen M. [1], Calligaro A. [1], Del Ross T. [1], Favaro M. [1], Iaccarino L. [1], Tonello M. [1], Zambon A. [2], Doria A. [1]
[1]Università di Padova, Dipartimento di Medicina, U.O.C. Reumatologia, Padova;
[2]Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, Padova

Purpose. To define therapeutic adherence in pregnancy in a single-center cohort of patients with rheumatic diseases.
Methods. A web-based survey was administered to a cohort of patients with a rheumatic disease having had at least one pregnancy. Items investigated included therapy during pregnancy, reduction or discontinuation of therapy without medical consultation and patients' perceptions about counselling before and during pregnancy.
Clinical data were collected for further analysis.
Results. 67 patients diagnosed with rheumatic disease having had a pregnancy between 1996 and 2023 participated.
Mean age at conception of the last pregnancy was 34±3.9 years, mean disease duration at conception was 11.4±6.5 years.
Participants' rheumatic diseases included SLE (n=42;62.7%), Sjogren's syndrome (n=6;9%), UCTD (n=6;9%), psoriatic arthritis (n=3;4.5%), juvenile arthritis (n=3;4.5%), rheumatoid arthritis (n=2;3%), vasculitis (n=2;3%), spondylarthritis (n=1;1.3%) and myositis (n=1;1.3%).
Therapies taken at the time of conception included prednisone (n=19;28.4%), hydroxychloroquine(n=46;68.7%) and immunosuppressant (n=25;37.3%) of which mostly biologic drugs (n=12;17.9%) and azathioprine (n=11;16.4%).
Therapies taken during pregnancy included hydroxychloroquine (n=48;17.9%), prednisone (n=19;28.4%), azathioprine (n=12;17.9%) and biologic drugs (n=6;9%).
64 patients (95.5%) declared full adherence to the prescribed therapy; 3 (4.5%) reported lowering the dosage of therapy during pregnancy without medical consultation; 1 (1.5%) reported discontinuing the medication. The given reasons were the feeling of wellness regarding their rheumatic disease and the fear of side effects for themselves and the fetus.
65 patients (97%) reported receiving adequate preconception counseling. All patients reported satisfaction with the counseling received during pregnancy.
The children of the patients examined by the cohort were all healthy at the time of birth.
Conclusions. Almost the whole cohort reported an adequate counseling in both the preconception and pregnancy phases and complete adherence to therapy.
The few cases of poor adherence were related to a perception of inadequate preconception counseling and reported fear of side effects of drugs on maternal and fetal health.
An adequate counseling, explaining details of therapy and the importance of taking prescribed medications correctly to avoid possible disease recurrence and subsequent maternal-fetal health complications, results in a high level of adherence, as shown by our study.

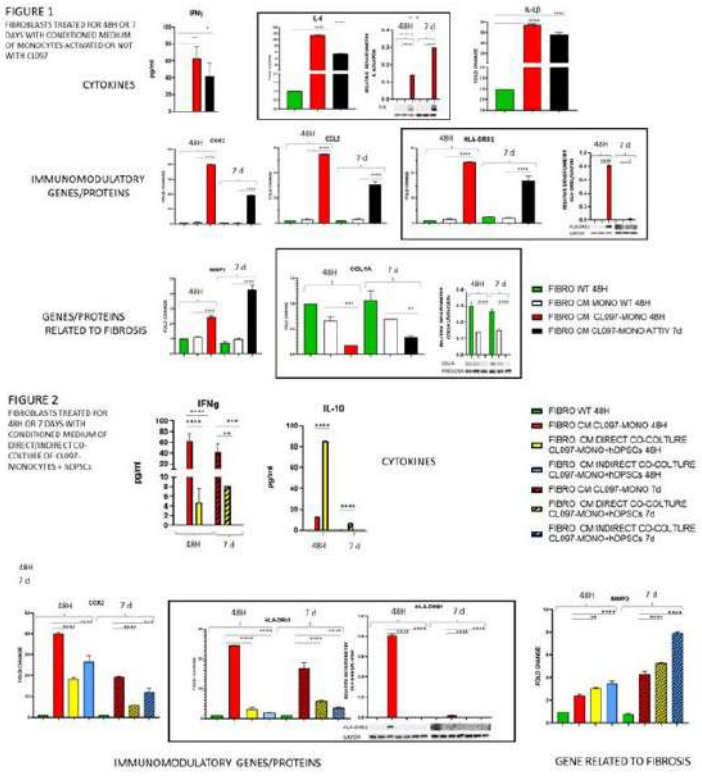
EFFETTO DEL MICROAMBIENTE INFIAMMATORIO INDOTTO DAI MONOCITI SUI FIBROBLASTI E AZIONE MODULATORIA DELLE CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA

PO:23:409

Maccaferri M. [1], Pisciotta A. [1], Carnevale G. [1], Salvarani C. [1,2], Pignatti E. [1]
[1]*Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Modena;*
[2]*Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS*

La fisiopatologia dell'infezione virale è correlata ad elevati livelli di citochine infiammatorie e all'eccessiva attivazione di monociti. L'infiammazione prolungata può causare fibrosi, con accumulo di tessuto connettivo fibroso ed eccesso di matrice extracellulare (ECM). Le cellule effettrici della fibrosi sono i miofibroblasti, un fenotipo attivato di fibroblasti. I monociti possono essere modulati da fattori paracrini delle cellule staminali adulte. Le cellule staminali della polpa dentale umana (hDPSC) sono a bassa immunogenicità e facilmente isolabili. Lo scopo di questo studio è osservare l'azione esercitata dai monociti in ambiente infiammatorio e profibrotico di induzione virale e l'effetto sui fibroblasti, nonché il ruolo modulatorio delle hDPSCs sui monociti e di conseguenza sulla fibrosi.
È stato creato un modello in vitro di fibroinfiammazione con fibroblasti e monociti umani isolati da donatori sani. I monociti sono stati attivati con un'imidazochinolina (CL097) per simulare un'infezione virale. I fibroblasti sono stati trattati con mezzo condizionato dei monociti attivati e l'effetto è stato verificato mediante PCR real-time e western blot. Monociti e hDPSC sono stati quindi posti in co-coltura per 48 ore. Successivamente i fibroblasti sono stati trattati per tempi diversi con il terreno condizionato ottenuto dalle co-colture. I principali mediatori dell'infiammazione e dei fattori profibrotici sono stati determinati mediante PCR real-time, western blot, immunofluorescenza e saggio ELISA.

Già dopo 48 ore di trattamento con il mezzo condizionato di monociti attivati, si è osservato nei fibroblasti un aumento significativo dell'espressione di citochine proinfiammatorie (IFN, IL-6 e IL-1), geni immunomodulatori (CD55, COX2, CCL2 e HLA-DRB1), Col1A1 e metalloproteinasi 2 (MMP2), mentre solo l'esposizione prolungata al mezzo condizionato per sette giorni ha indotto un aumento degli altri geni profibrotici FN1, ICAM1 e aSMA (tutti $p<0,0001$, IFN $p<0,05$) (Fig. 1).
Il trattamento dei fibroblasti per 48 ore con il terreno condizionato di monociti attivati mantenuti in co-coltura con hDPSC ha indotto una riduzione dell'espressione di COX2 ($p<0,001$) e HLA-DRB1 ($p<0,0001$), aumento di MMP2 ($p<0,0001$) e Col1A1 ($p<0,05$), diminuzione di IFN ($p<0,001$) e aumento di IL-10 ($p<0,0001$), anche dopo 7 giorni di trattamento (FIG.2).
L'induzione di un ambiente infiammatorio di tipo virale da parte dei monociti attivati determina nei fibroblasti la precoce sovraespressione di citochine proinfiammatorie e geni immunomodulatori e successivamente di geni profibrotici. Gli effetti antinfiammatori esercitati dalle hDPSC sui monociti si rivelano nella modulazione indiretta della risposta immunitaria dei fibroblasti mediante downregolazione di HLA-DRB1, COX2, IFN e upregulazione di IL-10. Le hDPSC esercitano anche effetti antifibrotici e di rimodellamento dell'ECM.



SWITCH NON MEDICO TRA I BIOSIMILARI DI ADALIMUMAB SB5 E GP2017 IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE: DATI DI SICUREZZA E PERSISTENZA IN TRATTAMENTO

PO:23:410

Gentileschi S. [1], Pata A.P. [1], Cometi L. [2], Gaggiano C. [1], D'Ignazio E. [1], Bellando Randone S. [2], Bardelli M. [1], Baldi C. [1], Cantarini L. [1], Frediani B. [1], Guiducci S. [2]
[1]Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena – U.O.C. Reumatologia, Siena;
[2]Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - U.O.C. Reumatologia, Firenze

Scopo del lavoro. Sin dall'introduzione dei biosimilari nella pratica clinica reumatologica non sono state raccomandate delle strategie ufficiali in merito allo switch tra originator e biosimilari, né tra biosimilari dello stesso farmaco. Lo scopo del nostro lavoro è stato di valutare la persistenza in trattamento con il biosimilare di adalimumab (ADAb) GP2017 dopo lo switch da SB5 ADAb in pazienti affetti da patologie infiammatorie muscoloscheletriche (iRMDs), con particolare attenzione ai possibili predittori di interruzione della terapia.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti affetti da iRMDs trattati in precedenza con SB5 e sottoposti a switch non medico a GP2017. I dati demografici, clinici e terapeutici sono stati raccolti al momento dello switch e al follow-up a sei mesi.
Risultati. Abbiamo arruolato nel nostro studio 141 pazienti (88F/53M). La mediana della durata di terapia con ADA era 10 anni (IQR6). Sessantotto pazienti erano stati sottoposti in passato a switch non medico da ADA originator a SB5. La nostra coorte era composta da 22 pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), 49 pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA), 57 da spondiloartrite assiale (SpA) e 13 da altri tipi di iRMDs. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei parametri clinici e di laboratorio (media o mediana, a seconda della variabile) tra la visita al baseline e il follow-up a sei mesi, per i seguenti parametri: CDAI nei pazienti affetti da AR (4,40±6,38 vs 6,38±5,3; p=0.167); HAQ nei pazienti AR (0,65±0,91 vs 0,36±0,48; p=0.301); ASDAS-PCR nei pazienti SpA (2,00±0,72 vs 2,07±0,92; p=0.687); DAPSA nei pazienti PsA (7,52±6,4 vs 8,41±7,30; p=0,567). La velocità di eritrosedimentazione in tutti i pazienti [mm/h, 17 (15,25) vs 17 (15,0); p=0,206); Si riscontrava una differenza statisticamente significativa tra il baseline e il follow-up a 6 mesi per i valori di PCR in tutti i pazienti [mg/dl 0.29 (0,4) vs 0,20 (0,3); p<0,001]. Al follow-up a sei mesi 5 pazienti (3,54%) avevano interrotto GP2017, di cui 2 a causa di infezioni sistemiche, 2 per riacutizzazione di malattia ed uno per motivazioni non specificate. Solo un paziente ha riportato reazioni al sito di iniezione, senza peraltro dover sospendere il trattamento. Per quanto riguarda i predittori di interruzione della terapia, la regressione logistica non ha evidenziato alcun parametro demografico, clinico o terapeutico associato a un maggior rischio di sospensione di GP2017, inclusi sesso, durata della terapia, diagnosi o concomitante uso di steroidi e/o metotrexate.
Conclusioni. I nostri dati su pazienti affetti da iRMDs hanno mostrato un rischio basso di sospensione del trattamento in caso di switch da SB5 a GP2017. Ulteriori studi su coorti più numerose sono necessari per confermare questi risultati.

STUDIO IN VITRO DEI TEMPI DI RISPOSTA DEI SINOVIOCITI DI TIPO FIBROBLASTICO ALLO STIMOLO INFIAMMATORIO

PO:23:411

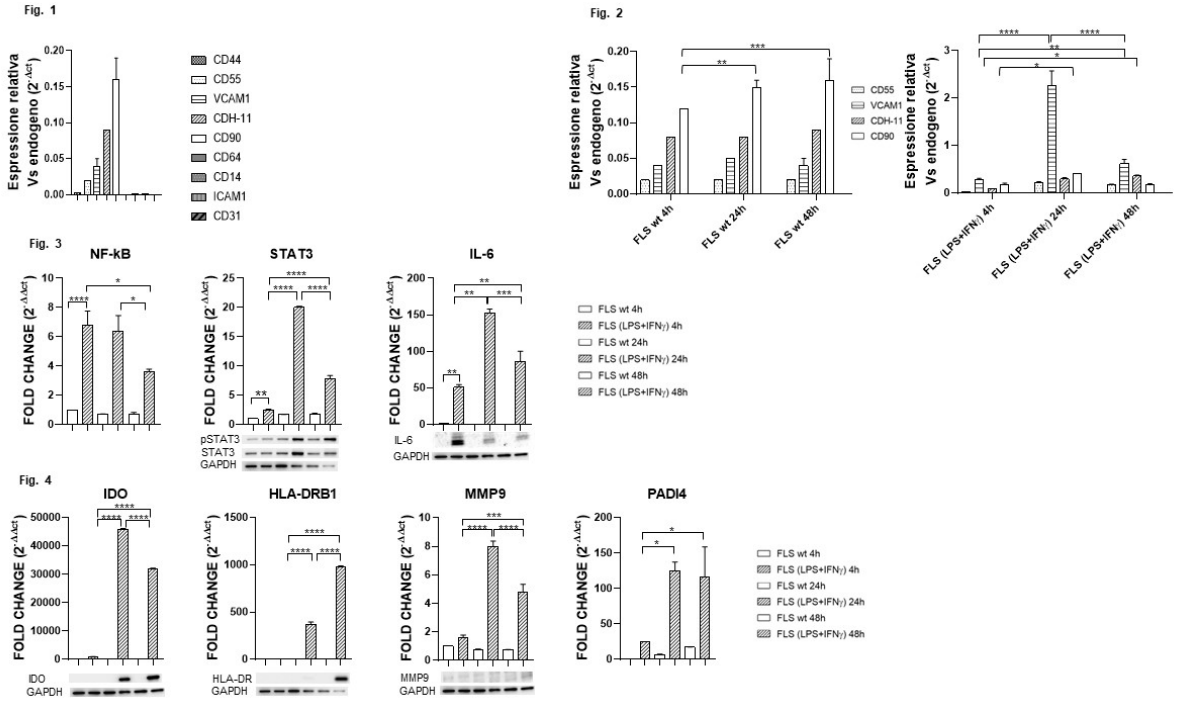
Maccaferri M. [1], Corbelli T. [2], Lazzari G. [2], Salvarani C. [1,3], Pignatti E. [1,2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento CHIMOMO, Modena;
[2]Divisione di reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena;
[3]Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia

Scopo. I sinoviociti di tipo fibroblastico (FLS) e i macrofagi sono le cellule principalmente coinvolte nel processo infiammatorio che colpisce le articolazioni dei soggetti affetti da artrite reumatoide (RA) o spondiloartrite (SpA). Sebbene siano stati raggiunti progressi significativi nello sviluppo di terapie efficaci per il trattamento del danno sistemico e articolare, circa il 40% dei pazienti con RA o SpA non risponde ai farmaci biologici di prima linea. In particolare, è stato dimostrato che i farmaci anti-interleuchina (IL)-23 e anti IL-17 sono efficaci solo a livello cutaneo ma non nel contrastare il danno articolare. IL-17 è in grado di indurre l'espressione di metalloproteinasi (MMP), di caderina (CDH)-11 e IL-6 negli FLS e di attivare i macrofagi causando, di conseguenza, infiammazione e degradazione del tessuto. Lo scopo del nostro studio è quello di indagare in vitro i tempi di attivazione delle vie di segnalazione e i markers d'espressione genica degli FLS umani esposti all'ambiente infiammatorio.

Materiali e metodi. Gli FLS sono stati isolati dalla membrana sinoviale di soggetti sani e trattati con LPS e IFNg. Le cellule sono state raccolte dopo 4, 24 e 48 ore e analizzate mediante Real Time-PCR e Western Blot.

Risultati. L'analisi dell'espressione genica dei markers caratterizzanti gli FLS a 48 ore conferma che i sinoviociti selezionati sono positivi per CD90, CDH-11, VCAM1, CD55 e per il marker di staminalità CD44; mentre sono negativi per i markers che caratterizzano i sinoviociti di tipo macrofagico quali CD64, CD14, ICAM1 e CD31 (Fig. 1). I markers CD55, VCAM1, CDH-11 e CD90 sono rilevabili già a 4 ore e rimangono costanti fino alle 48 ore, tranne CD90 che mostra un significativo aumento d'espressione già dalle 24 ore ($p<0,01$ e $p<0,001$) (Fig. 2). Lo stimolo pro-infiammatorio induce, dopo 24 ore, un aumento significativo d'espressione di VCAM1 ($p<0,0001$) e CD90 ($p<0,05$) e, dopo 48 ore, un aumento di CDH-11 ($p<0,05$) (Fig. 2); inoltre, induce un'attivazione precoce di NF-kB ($p<0,0001$), IL-6 ($p<0,01$) e STAT3 ($p<0,01$) (Fig. 3), la cui fosforilazione avviene a 48 ore (Fig. 3). Dopo 24 ore, inoltre, abbiamo osservato l'aumento d'espressione genica di IDO ($p<0,0001$), HLA-DRB1 ($p<0,0001$), MMP9 ($p<0,0001$), confermato anche in Western Blot, e di PADI4 ($p<0,05$) (Fig. 4).

Conclusioni. Lo stimolo infiammatorio induce negli FLS un'attivazione precoce (4 ore) della via non canonica di NF-kB che comporta il rilascio di mediatori pro-infiammatori come IL-6, PADI4 e di immunoregolatori come IDO e HLA-DRB1. Gli FLS, inoltre, favoriscono la migrazione dei leucociti, in particolare dei macrofagi, attraverso l'espressione di CDH-11, MMP9 e VCAM1. Questo studio ci ha permesso di stabilire che i tempi migliori per l'analisi in vitro dell'espressione genica dei meccanismi molecolari che si attivano negli FLS sono le 24 ore, e indicativamente 48 ore per l'espressione proteica.



ESPOSIZIONE ALL'IDROSSICLOROCHINA IN GRAVIDANZA E RISCHIO DI MALFORMAZIONI: RISULTATI DI UNA COORTE DI 295 GRAVIDANZE AD ALTO RISCHIO

PO:23:412

Zucchi D. [1,2], Tani C. [1], Monacci F. [3], Elefante E. [1], Ietto C. [3], Cascarano G. [1], Gori S. [1], Gelsi V. [3], Carli L. [1], Strigini F. [3], Mosca M. [1]

[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena;
[3]U.O. di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Il trattamento con idrossiclorochina (HCQ) durante la gravidanza è generalmente considerato sicuro, e sono stati descritti effetti protettivi nei confronti di outcome avverso della gravidanza in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche (MAS), in particolare in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Recentemente, è stato segnalato un lieve aumento del rischio di malformazioni nei neonati esposti all'HCQ in utero (1); tuttavia, non è stato riscontrato alcun pattern ricorrente di malformazioni, e il rischio è risultato maggiore nei casi di madri che assumevano un dosaggio di HCQ >400 mg/die.
Lo scopo di questo studio è stato valutare se il trattamento con HCQ durante la gravidanza risulta correlato con un aumentato rischio di malformazioni in neonati nati da pazienti con MAS e/o positività confermata agli autoanticorpi antifosfolipidi (aPL).
Materiali e metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo di gravidanze seguite prospetticamente in un singolo centro. Per ogni paziente sono stati raccolti dati relativi a diagnosi, trattamenti assunti durante la gravidanza e casi di malformazioni nei neonati.
Risultati. 295 gravidanze in 242 pazienti sono state considerate per tale studio, e 130 (44,1%) hanno assunto HCQ (HCQ+) per tutta la durata della gravidanza. Nel gruppo HCQ+ tutte le pazienti assumevano HCQ a dosaggio massimo di 400 mg/die, e le caratteristiche della coorte sono riportate nella Tabella 1. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato 6 casi di malformazioni nei neonati, 3 nel gruppo HCQ+ e 3 nel gruppo di pazienti non esposte all'HCQ (HCQ-), e la differenza non è risultata statisticamente significativa (2.31% vs 1.82%, p=0.76). Nel gruppo HCQ- sono stati riscontrati: 1 caso di piede torto, 1 caso di ernia diaframmatica e 1 caso di sindrome della banda amniotica; nel gruppo HCQ+ 1 caso di difetto del canale atrioventricolare, 1 caso di sindrome della banda amniotica e 1 caso di pervietà del forame ovale sottoposto a chiusura chirurgica.
Conclusioni. Nella nostra coorte di gravidanze ad alto rischio non abbiamo osservato un aumento del rischio di malformazioni nei neonati nate da pazienti esposte al trattamento con HCQ rispetto alle pazienti non esposte a tale farmaco durante la gravidanza. Risulta pertanto opportuno valutare potenziali rischi legati alla sospensione dell'HCQ in gravidanza in tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Huybrechts KF, et al. Am J Obstet Gynecol. 2021.

Tabella 1: caratteristiche della coorte (n=295)

	HCQ+ N=130 (40.4%)	HCQ- N=165 (%)
Diagnosi		
aPL carrier (%)	2 (1.5)	9 (5.5)
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (%)	4 (3.1)	3 (1.8)
Lupus Eritematoso Sistemico (%)	60 (46.2)	29 (17.6)
Connettivite indifferenziata (%)	38 (29.2)	68 (41.2)
Malattia di Behçet (%)	2 (1.5)	17 (10.3)
Sindrome di Sjogren (%)	20 (15.4)	25 (15.2)
Artriti (%)	4 (3.1)	12 (7.3)
Vasculiti sistemiche (%)	0 (0)	2 (1.2)
Altri trattamenti assunti durante la gravidanza		
Glucocorticoidi (%)	56 (43.1)	40 (24.2)
Azatioprina (%)	11 (8.5)	21 (12.7)
Ciclosporina (%)	7 (5.4)	2 (1.2)
Cardioaspirina (%)	75 (57.7)	65 (39.4)
Eparina (%)	50 (38.5)	39 (23.6)

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL MANAGEMENT DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI CONNETTIVOPATIA: ESPERIENZA MONOCENTRICA AD UN ANNO

PO:23:413

Torracchi S. [1], Bonomi F. [1], Bracciali A. [2], Drigo M. [2], Girolamo R.G. [2], Orlandi M. [1], Rosi E. [2], Lavorini F. [2], Tomassetti S. [2], Bellando Randone S. [2], Guiducci S. [2]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Divisione di Reumatologia, Firenze;
[2]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, A.O.U. Careggi, S.O.D. di Pneumologia e Fisiopatologia toracopolmonare, Firenze

Introduzione. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è una complicanza severa di molte malattie sistemiche del connettivo (CTD), con impatto severo sulle morbidità e mortalità. Il decorso di malattia delle CTD-ILD è spesso variabile e imprevedibile. Un approccio multidisciplinare tra pneumologi e reumatologi è fondamentale per definire un miglior iter diagnostico e terapeutico per un management personalizzato di questi pazienti.

Scopo del lavoro. Col presente studio si è voluto indagare l'importanza di un approccio multidisciplinare con dati di un ambulatorio multidisciplinare di Reumatologia-Pneumologia.

Materiali e metodi. Si è eseguito uno studio osservazionale longitudinale arruolando tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio multidisciplinare Pneumo-Reuma da Gennaio 2022 a Marzo 2023. Il team multidisciplinare, composto da un reumatologo e uno pneumologo, ha valutato pazienti con CTD-ILD una volta al mese, discutendo la gestione diagnostico-terapeutica. Per ogni paziente sono stati poi raccolti dati clinici, funzionali e radiologici.

Risultati. Sono stati arruolati 51 pazienti. Le diagnosi più frequenti sono statte: sclerosi sistemica (43.1%), artrite reumatoide (17.6%), sindrome di Sjogren (13.7%), sindrome da anticorpi antisintetasi (9.8%), fibrosi polmonare idiopatica (5.8%), artrite psoriasica (5.8%), connettivite indifferenziata (1.9%) e sarcoidosi (1.9%). Tra i pattern di ILD riscontrati: NSIP (59.5%), UIP (23.8%), HP (4.7%) e OP (4.7%). Le principali motivazioni di invio presso l'ambulatorio condiviso sono state: decidere la strategia terapeutica (35.2%), analisi della progressione dell'ILD (32.6%), valutazione della presenza e/o pattern di ILD (19.6%), valutazione di eventuale diagnosi di connettivite o artrite in pazienti con ILD (13.7%). In più di 2/3 dei pazienti (67.3%) si è decisa la modifica o l'inserimento di terapia de novo. 6 pazienti sono stati inviati ad esecuzione di BAL e 3 a criobiopsia.

Conclusioni. Il nostro studio mostra l'importanza di un approccio multidisciplinare all'ILD in CTD per meglio valutare il management di tali casi e raggiungere un trattamento personalizzato.

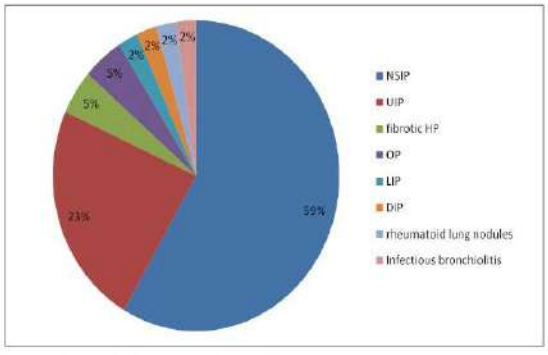


Figure 1: Lung involvement of the cohort

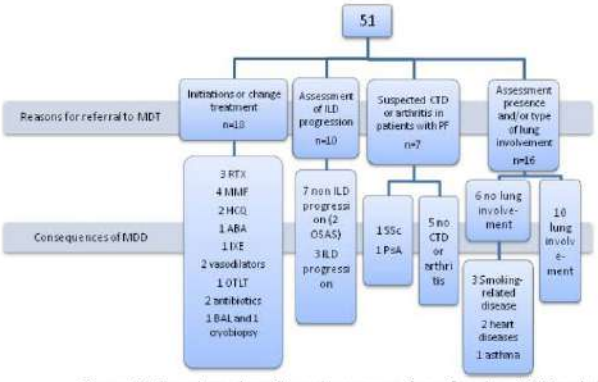


Figure 2: Flowchart describing the reasons for referral to MDT and the consequences on treatment and diagnosis. (MDT: multidisciplinary team, ILD: interstitial lung disease, CTD: connective tissue disease, PF: pulmonary fibrosis, RTX: Rituximab, MMF: mycophenolate mofetil, HCQ: Hydroxychloroquine, ABA: abatacept, IXE: Ixekizumab, LTOT: long term oxygen therapy, OSAS: Obstructive sleep apnoea syndrome, SSc: systemic sclerosis, PsA: psoriatic arthritis)

EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA CONNETTIVITE SISTEMICA AD IMPRONTA SCLERODERMICA AD IMPEGNO CUTANEO, POLMONARE E MIOCARDICO

PO:23:414

Pillon M., Nano A., Guiotto A., Di Poi E., De Marchi G., De Vita S., Quartuccio L.
ASUFC Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Background. Le connettiviti sistemiche sono malattie sistemiche autoimmuni che comportano manifestazioni articolari, cutanee, muscolari, vascolari e degli organi interni. Esistono forme "overlap" che presentano caratteristiche condivise da più connettiviti. Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale che, attraverso un legame recettoriale, inibisce i segnali proinfiammatori IL-6 mediati. Il suo utilizzo è approvato in artrite reumatoide e un recente trial di fase 3 ne ha dimostrato l'efficacia in sclerosi sistemica in relazione all'impegno polmonare interstiziale. Vi sono evidenze in letteratura di potenziale utilità del farmaco anche nella sclerosi sistemica a coinvolgimento cardiaco (1, 2).
Caso clinico. C.R. è una paziente di 59 anni, affetta già da connettivite indifferenziata (ANA 1:160, artralgie, aftosi orale) che a Marzo 2022 manifestava astenia, artromialgie, edemi alle caviglie, artrite di mani e polsi, secchezza oculare e iniziale sclerosi cutanea agli arti distalmente. I sintomi comparivano dopo infezione da SARS-CoV2. Dalle analisi: PCR 52 mg/L, ferritina 1213 ng/mL, CPK 702 UI/L, aldolasi 14 UI/L e positività anti-Ro52. Alla TAC torace emergeva quadro di interstiziopatia con aspetti fibrosi con estensione polmonare complessiva del 20%. A Novembre 2022 giungeva alla nostra attenzione per peggioramento delle artromialgie, edemi declivi, ipostenia fino a limitazione del movimento e sclerodermia (RSS 16); alla capillaroscopia quadro di microangiopatia sclerodermica precoce. Per probabile quadro di miocardite (recente fibrillo flutter, troponina 288.5 ng/L e NT-proBNP 1405 ng/L) si eseguiva RM cardiaca con riscontro di fibrosi cardiaca interstiziale. Veniva trattata con metilprednisolone 500 mg per tre giorni poi prednisone a scalare e immunoglobuline (100 g totali) con miglioramento cutaneo (RSS 8), muscolare e normalizzazione di PCR, CPK, aldolasi. Come terapia di mantenimento si avviava micofenolato poi sostituito con acido micofenolico, entrambi non tollerati per disturbi gastrointestinali con calo ponderale. A Gennaio 2023 si osservava rialzo di PCR 11.09 mg/L, ferritina 1829 ng/mL e troponina persistentemente elevata; si somministravano metilprednisolone 60 mg a scalare e immunoglobuline ad alto dosaggio con mancato beneficio sull'impegno cardiaco. In considerazione dell'interessamento cutaneo, polmonare e cardiaco di malattia, in seguito a revisione della letteratura si avviava tocilizumab off-label 162 mg/settimana sottocute. Si osservava a tre mesi dall'avvio di terapia progressiva riduzione della ferritina (160 ng/mL), normalizzazione della PCR, riduzione di NT-proBNP 276 ng/L e troponina 45.2 ng/L con miglioramento clinico su ipostenia, edemi declivi e artrite e stabilizzazione della sclerosi cutanea.
Conclusioni. Il caso clinico descrive il successo nell'uso di Tocilizumab nella miocardite in corso di sclerodermia refrattaria a IVIG.

BIBLIOGRAFIA

1. Ishizaki Y, et al. Treatment of myocardial fibrosis in systemic sclerosis with tocilizumab. Rheumatology (Oxford). 2021.
2. Lee ZC, et al. Tocilizumab for systemic sclerosis with cardiac involvement: a case report. Clin Exp Rheumatol. 2022.

RECOMBINANT HERPES ZOSTER VACCINATION IN AN IN-HOSPITAL VACCINATION PROGRAM DEDICATED TO FRAGILE PATIENTS: FOCUS ON PATIENTS WITH RHEUMATIC AUTOIMMUNE DISEASES

PO:23:415

Nucci M., Martinelli S., Regazzi L., Cadeddu C., Spadea A., Tamburrini E., Salvo P., Sica S., Pascucci D., Laurenti P., D'Agostino M.A., Bosello S.L.
Fondazione Policlinicio Agostino Gemelli, Roma

Background and objectives. Target populations eligible for vaccinations are not widely reached by out-of-hospital health services, particularly adults with rheumatic autoimmune disease (RMD) treated with immunosuppressive therapy. We report the results of an in-hospital vaccination program in fragile patients with an indication for herpes zoster (HZ) recombinant vaccination, included within a study, evaluating the effectiveness of a model of shared management between an University hospital and an out-of-hospital health services, based on counseling carried out by a multidisciplinary team directly in the hospital setting.
Methods. From July 2022 to May 2023, fragile patients followed in the Haematology, Geriatrics, Infectious Diseases and Rheumatology Units received a multidisciplinary counseling focusing on recombinant HZ vaccination and contrasting vaccine hesitancy. All demographic, clinical and disease characteristics and medications were recorded in patients with RMD. At the time of enrolment, all patients performed Vaccination Attitudes Examination (VAX-I) scale, assessing vaccine hesitancy. We used a multiple linear regression to analyze the impact of demographic and clinical characteristics on the VAX-I items. A short-term strict monitoring of side effects was performed.
Results. Sixty fragile patients were included and after counseling, all patients adhered to the vaccination. Twenty-one patients included had a RMD. The majority of RMD patients were female (81%), with a median age of 53 years (30-90); the distribution of different rheumatic autoimmune diseases was: 28.5% rheumatoid arthritis, 23.8% spondylarthritis, 19% systemic sclerosis, 14.4% undifferentiated connective tissue disease, 9.5% systemic lupus erythematosus and 4.8% dermatomyositis. The majority of patients were taking immunosuppressive therapy: 6 patients were treating with JAKi and 5 were about to start them, while 7 were treated with other bDMARDs (3 Rituximab, 1 Abatacept, 1 Secukinumab). In association or not there were also 6 patients were treated with prednisolone (5 mg/die or less) or MTX.
Mean vaccine hesitancy score evaluated with VAX-I was 2.1±0.9 in all population, comparable to the one of patients with RMD (1.9±0.9, p=ns). A significant correlation between vaccine hesitancy and the age group 45-64 years, female sex and patient with HIV was demonstrated.
No serious adverse events or breakthrough HZ infections were observed during a median follow-up of 65.5 days, neither autoimmune diseases' flare. In patients with RMD fever (>37.5°C) was reported in the 43% of patients after the first dose and no more than 72 h after the injection. 81% reported myalgia and 90% reported persistent (72h) pain at the site of injection.
Conclusion. Some groups of fragile patients presented a high vaccine hesitancy evaluated by VAX-I, but hospital-based multidisciplinary counseling within model of shared management vaccination program performed directly by the doctors taking care of patients achieved full HZ vaccination compliance. Furthermore, the short-term safety of vaccination with the recombinant Zoster vaccine is confirmed for fragile patients.

NON-MEDICAL SWITCH BETWEEN ADALIMUMAB BIOSIMILARS: EFFICACY AND SAFETY IN A COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY JOINT DISEASES

PO:23:416

Damiani A. [1], Bossi B. [1], Torracchi S. [1], Bartoli F. [1], Nacci F. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]
[1]*Department of Clinical and Experimental Medicine, Rheumatology Unit, University of Florence;*
[2]*Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milan*

Aim of the study. The biosimilar advent partly changed the therapeutic approach in patients suffering from inflammatory joint diseases. Literature data allows switching from the originator to the biosimilar product of the same biological DMARD while little is known on the possibility of switching between biosimilars of the same originator (cross-switch). The present study aimed to evaluate the efficacy and the safety of cross-switch from adalimumab (ADA) biosimilar (SB5) to other ADA biosimilars (GP2017 and MSB11022) in patients affected by chronic inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis-RA-, psoriasic arthritis. PsA-, Spondyloarthritis -AxSpA-, Juvenil idiopatic arthritis -JIA-).

Materials and methods. Patients treated with ADA SB5 since at least 6 months for one of the studied diseases (RA, PsA, AxSpa, JIA) and who underwent to a non-medical cross-switch to GP2017 or MSB11022 were enrolled in a retro-prospective cohort study. Demographic data, disease diagnosis and duration, clinical characteristics and bioumoral data (Rheumatoid factor-RF- Anti-citrullinated protein antibodies -ACPA, HLA B27) were recorded. At baseline (BL), after 6 months (6M) and 12 months (12M) from the switch, laboratory parameters (erythrocyte sedimentation rate -ESR, C reactive protein -CRP-) and clinimetric indexes (in RA, HAQ, CDAI, SDAI DAS28-ESR and DAS28-CRP: in PsA, HAQ, DAPSA; in AxSpA: HAQ, ASDAS-CRP) were collected. Efficacy was evaluated testing the variation of clinimetric indexes at BL, 6M and 12M through paired T-test. Safety was assessed looking at the frequency and the severity of adverse events. Significance level was fixed at 5%.

Results. Between November 2021 and February 2023, 103 patients were enrolled (15 RA, 26 PsA, 45 AxSpa, 17 JIA). Patients' characteristics at BL are showed in Table 1. Follow up data was available for 95 patients at 6M and for 64 patients at 12 M. The analysis of clinimetric indexes' variation during the follow up (BL-6M, BL-12M, 6M-12M) resulted in a clinic stability in all the four studied diseases (see Table 2). No severe adverse event was recorded. Six patients (6,3%) suspended the drug at 6M (3 infections, 1 psoriasis relapse, 1 arthritis relapse, 1 remission) e 5 patients (7,8%) at 12M (1 infection, 1 arthritis relapse, 1 remission, 1 pregnancy, 1 diagnosis of gastric neoplasia).

Table 1 Patients' characteristics at baseline

	RA	PSA	AxSpA	JIA
N°	15	26	45	17
Age (mean + SD)	62,27 (9,92)	58,08 (10,97)	54,44 (13,41)	27,12 (7,41)
Female (N°, %)	12 (80)	13 (50)	16 (35,6)	9 (52,9)
Disease duration in years (mean + SD)	12.87 (4,55)	15,67 (8,89)	13,17 (7,43)	18,18 (9,18)
Treatment duration in years (mean + SD)	10,56 (3,28)	11,41 (6,40)	10,20 (3,06)	10,00 (2,00)
ADA 1°line therapy	10 (66,7)	21 (80,8)	28 (62,2)	11 (64,7)
ADA > 1° line therapy	5 (33,3)	5 (19,2)	17 (37,8)	6 (35,3)
HLA B27 (N°,%)	-	-	12 (30.0)	8 (61,5)
RF (N°,%)	3(20)	-	-	-
ACPA (N°,%)	6 (42,9%)	-	-	0
Psoriasis (N°,%)	-	23 (88,5)	8 (17,8)	1 (5,9)
Peripheral joint involvement (N°,%)	-	24 (92,3)	23 (52,3)	17 (100)
Axyal involvement (N°,%)	-	6 (23,1)	44 (97,8)	3 (17,6)
Entheseal involvement (N°,%)	-	10 (38,5)	7 (15,9)	6 (35,3)
Dactylitis (N°,%)	-	1 (3,8)	1 (2,2)	0 (0)
Onycopathy (N°,%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Uveitis (N°,%)	-	0 (0)	10 (22,2)	1 (5,9)
Crohn disease (N°,%)	-	25 (96,2)	30 (66,7)	0 (0)
Ulcerative colitis (N°,%)	-	1 (3,8)	15 (33,3)	0 (0)

Table 2 Variation of clinimetric indexes during the follow up in the different diseases

	BL	6M	P value	12 M	P value (BL-12M)	P value (6M-12M)
			RA			
CDAI	5.4 (4.8)	6.3 (4.4)	0.145	5.8 (3.6)	0.249	0.477
SDAI	6.15 (5.15)	5.7 (3.9)	0.511	6.07 (3.5)	0.615	0.653
DAS28 CRP	2.26 (0.8)	2.45(0.74)	0.423	2.36 (0.66)	0.212	0.783
DAS28 ESR	2.87 (0.9)	3.25 (0.81)	0.135	3.23 (0.89)	0.184	0.78
HAQ	0.65 (0.8)	0.5 (0.8)	0.508	0.42 (0.8)	0.313	0.184
			PSA			
DAPSA	7.5 (7.36)	8.44 (6.67)	0.899	9.76 (4.08)	0.0741	0.213
HAQ	0.34 (0.5)	0.62(0.78)	0.185	0.76 (0.77)	0.144	0.271
			AxSpa			
ASDAS CRP	1.86 (0.82)	1.88 (0.9)	0.313	2.05(0.955)	0.776	0.765
HAQ	0.25(0.42)	0.34(0.50)	0.127	0.31 (0.47)	0.414	0.455
			JIA			
DAS28 CRP	1.5 (0.49)	2.01 (0.62)	0.0296	2.27 (0.69)	0.053	0.221
DAS28 ESR	1.9(0.69)	2.2 (0.7)	0.834	2.77(0.95)	0.11	0.289
HAQ	0.05 (1.33)	0.05 (1.44)	0.752	0.1 (0.18)	1	0.356

Conclusion. According to this study, cross-switch between ADA biosimilars, performed for non-medical reasons, did not rise concerns about efficacy's maintenance and safety and it could be considered as a therapeutic option in the perspective of the cost-effectiveness.

TIXAGEVIMAB E CILGAVIMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TERAPIA CON RITUXIMAB

PO:23:417

Bonini C., Kroegler B., Bergamini A., Chimenti M.S., Triggianese P.
Reumatologia, Allergologia e Immunologia Cinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. I pazienti reumatologici trattati con terapia depletiva delle cellule B, come il Rituximab (RTX), mostrano difetti nella risposta umorale ad una varietà di vaccini ed una maggiore vulnerabilità alle infezioni. Per fornire un'immunità passiva contro l'infezione SARS-CoV-2 in pazienti immunocompromessi sono stati sviluppati anticorpi monoclonali, come Tixagevimab-Cilgavimab (TIX/CIL), che può essere somministrato come profilassi pre-esposizione o come trattamento anti-SARS-CoV-2 mirato. Scopo dello studio è di identificare le infezioni da COVID-19 e di valutarne gli esiti nei pazienti reumatologici trattati con RTX e sottoposti a profilassi pre-esposizione o a trattamento con TIX/CIL.

Materiali e metodi. In questo studio retrospettivo di coorte sono stati inclusi pazienti trattati con RTX per l'induzione e/o il mantenimento della remissione di malattia, sottoposti a profilassi pre-esposizione o trattamento con TIX/CIL tra febbraio e dicembre 2022. Sono stati registrati i dati relativi a malattia reumatologica, vaccinazione COVID-19, somministrazione del TIX/CIL e determinazione nel sangue periferico di cellule CD3+CD19+ e IgG prima e dopo la somministrazione di TIX/CIL.

Risultati. Sono stati inclusi 13 pazienti (età media 69+-9 anni, 92.3% donne), in terapia con RTX per Artrite Reumatoide (76.9%), Sindrome di Sjogren (7.7%), Sclerosi Sistemica (7.7%), Dermatomiosite (7.7%); un paziente presentava una diagnosi concomitante di Sclerosi Multipla. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a vaccinazione COVID-19, il 92.3% con terza dose. 11 pazienti avevano ricevuto TIX/CIL in profilassi, in 2 pazienti TIX/CIL era stato impiegato nel trattamento. Al momento della somministrazione, avevano una durata di malattia di 16+-8 anni.

Nei pazienti che avevano effettuato la profilassi, i livelli sierici di IgG prima e dopo TIX/CIL erano variabili: IgG pre-TIX/CIL erano normali (54.5%), bassi (27.3%) o non disponibili (18.2%); post-TIX/CIL erano normali (72.7%), bassi (9.1%), non disponibili (18.2%). Nei pazienti con documentati livelli di IgG pre- e post-TIX/CIL, non si osservano modificazioni, fatta eccezione per un paziente, che mostrava bassi livelli pre-TIX/CIL e livelli post-TIX/CIL nella norma. Prima di TIX/CIL, le cellule CD3+CD19+ erano deplete (54.5%) e non disponibili (45.5%), post-TIX/CIL erano deplete (63.6%) e non disponibili (36.4%). In quelli con documentati livelli pre- e post-TIX/CIL, il numero di CD3+CD19+ non subiva variazioni.

Tra i pazienti che effettuavano TIX/CIL in profilassi, un paziente (9.1%) sviluppava un'infezione SARS-CoV-2 successiva, in forma lieve. Tra i pazienti che ricevevano TIX/CIL in trattamento, nessuno necessitava l'ospedalizzazione. Il tempo medio tra l'insorgenza dell'infezione SARS-CoV-2 e la somministrazione di TIX/CIL è 3+-1.4 giorni.

Conclusioni. Il presente studio sottolinea la presenza di un'adeguata risposta immunitaria umorale nei pazienti immunosoppressi da RTX e la centralità della profilassi pre-esposizione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti fragili. Tuttavia, coorti più ampie ed ulteriori studi sono necessarie per meglio investigare l'impiego di anticorpi monoclonali nei pazienti trattati con RTX.

	N = 13
Età, anni (media±DS)	69±9
Femmine, N (%)	12 (92.3%)
Artrite Reumatoide, N (%)	10 (76.9%)
Sindrome di Sjogren, N (%)	1 (7.7%)
Sclerosi sistemica, N (%)	1 (7.7%)
Dermatomiosite, N (%)	1 (7.7)
Vaccinazione anti-SARS-CoV-2, III dose, N (%)	12 (92.3)
TIX/CIL in profilassi pre-esposizione, N (%)	11 (84.6)
TIX/CIL in trattamento, N (%)	2 (15.4)

Tabella I. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio.

	Pre - TIX/CIL	Post - TIX/CIL
Livelli sierici di IgG		
Normali, N (%)	6 (54.5)	8 (72.7)
Bassi, N (%)	3 (27.3)	1 (9.1)
Non disponibili, N (%)	2 (18.2)	2 (18.2)
Cellule CD3+CD19+		
Deplete, N (%)	6 (54.5)	7 (63.6)
Non disponibili, N (%)	5 (45.5)	4 (36.4)

Tabella II. Cellule CD19 e livelli sierici di IgG pre e post-TIX/CIL.

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA COME POTENZIALE BIOMARCATORE PER L'IDENTIFICAZIONE DI ANOMALIE DEL MICROCIRCOLO IN CORSO DI GRAVIDANZA: UNO STUDIO PILOTA

PO:23:418

Schenone C. [1], Pacini G. [1], Paolino S. [1], Alessandri E. [1], Pizzorni C. [1], Sulli A. [1], Ferraiolo A. [2], Vellone V.G. [3], Schiavetti I. [4], Smith V. [5], Cutolo M. [1]

[1]Lab. of Expt. Rheumatology and Acad. Div.of Clinical Rheumatology, D. of IM and Spec., Univ. of Genova, IRCCS S. Martino, Genova; [2]Unit of Obstetrics and Gynaecology, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [3]Unit of pathological anatomy, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Giannina Gaslini, Genova; [4]Biostatistics Unit, Department of Health Sciences, University of Genova; [5]D. of Internal Medicine, Ghent Univ., D. of Rheumatology, Ghent Univ. Hosp., Unit for Mol. Immunol. and Inflamm., IRC, Ghent, Belgium

Introduzione. Durante la gravidanza, errori durante la placentazione determinano la creazione di un circolo a basso flusso e ad alte resistenze con relativa ipoperfusione placentare, evidenziabile all'esame istologico. La videocapillaroscopia (VCP) è una tecnica sicura e validata per identificare anomalie del microcircolo in numerose malattie reumatiche. Lo Studio indaga se la VCP possa essere utilizzata, in associazione all'ecodoppler dell'arteria ombelicale (EDAO), per lo studio del microcircolo in corso di gravidanza e se il follow-up capillaroscopico possa prevedere anomalie placentari precoci, individuabili solo all'esame istologico della placenta (1).

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 54 donne sane in gravidanza (età 26-46 anni), entro la 16ª settimana di gestazione (SG), escludendo donne con comorbidità cardiovascolari antecedenti alla gravidanza.

Ad ogni trimestre e purperio, sono state eseguite valutazioni cliniche, ginecologiche e capillaroscopiche (dilatazioni capillari, microemorragie, capillari giganti, ramificazioni, aree avascolari; utilizzando una sonda ottica, ingrandimento 200X) e l'ecodoppler dell'arteria ombelicale (EDAO) alla 19-23 SG (2). In un sottogruppo di 20 donne, che hanno sviluppato complicanze durante la gravidanza (es. diabete od ipertensione gestazionale) è stato eseguito a termine l'esame istologico della placenta (eIP), mediante tecniche di microscopia ottica, in accordo ai criteri di Amsterdam (3).

Risultati. In corso di gravidanza si osserva un aumento statisticamente significativo ($p<0,05$), stabile nel tempo, della neoangiogenesi (conta del numero assoluto delle ramificazioni). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella densità capillare (n°/mm lineare), dilatazioni capillari e microemorragie.

All'eIP, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il numero assoluto di capillari, valutati tramite VCP nel primo trimestre, e la presenza di aree di dismaturità placentare (suggestive di microcircolo aberrante). È stato inoltre identificato un valore di cut-off (<7.50/mm capillaries, sensitivity: 88.9%; specificity: 75.0%) predittivo di tali aree di dismaturità placentare, attraverso il disegno di una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e il conseguente calcolo dell'Area Under the Curve (AUC: 0.87; 95%CI: 0.66-1.00). Una simile differenza è stata osservata al terzo trimestre, senza raggiungere la significatività statistica ($p=0,006$). Non sono state riscontrare associazioni tra EDAO ed altri parametrici capillaroscopici valutati.

Conclusioni. Questo studio osservazionale, esplorativo longitudinale conferma un incremento dei fenomeni di neoangiogenesi stabile durante la gravidanza e il puerperio e suggerisce come la VCP (valutando la densità capillare) possa predirre anomalie placentari.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacini G, et al. Microvasc Res. 2022; 141: 104343.
2. Smith V, et al. Autoimmun Rev. 2020; 19: 102458.
3. Khong TY, et al. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140: 698-713.

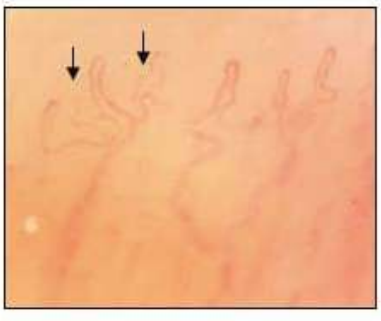


Figura A

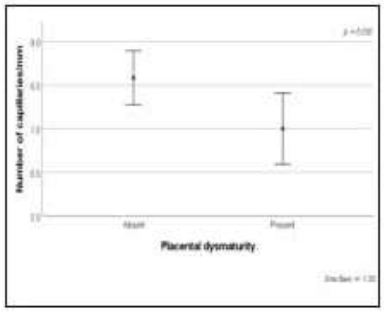


Figura B

Figura A - Neoangiogenesi al 3° trimestre, al 200 X di ingrandimento.

Figura B - Differenza nel numero assoluto di capillari nel 1° trimestre in donne con e senza aree di dismaturità all'eIP.

UN CASO DI BRONCHIOLITE CELLULATA IN UNA PAZIENTE CON CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

PO:23:419

Sciascia G., Ravecca V., Testa D., Rizzelli G.M.L., Migliorini P., Tavoni A.
U.O. Immunoallergologia Clinica, Pisa

Scopo del lavoro. Nel presente studio descriviamo il caso di una paziente con diagnosi di bronchiolite cellulata, affetta da cirrosi biliare primitiva (CBP) precedentemente inquadrata come affetta da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).
Nelle bronchioliti l'eziologia e l'esordio sono molteplici con sintomi cardine rappresentati da tosse e dispnea.
Materiali e metodi. Il caso riguarda una paziente con tosse, dispnea e positività per ANCA/MPO, con diagnosi di EGPA e mancata risposta al Mepolizumab (MPZ).
Risultati. La paziente è una donna sessantenne, affetta da cirrosi biliare primitiva, ex fumatrice, con esordio dei sintomi nel 2015: tosse, dispnea e lieve astenia.
Gli esami mostravano positività per ANCA/MPO, per anti M2 e anti F-actina; per il fattore reumatoide, ANA con fluorescenza citoplasmatica 1:320 e transitoria percentuale eosinofilica aumentata.
La spirometria mostrava deficit ostruttivo con segni di bronchiolostruzione e alla TC del torace flogosi centrolobulare bilaterale con aspetti ad albero in fiore e ispessimento delle pareti bronchiali con piccoli consolidamenti parenchimali.
Dopo iniziale beneficio con Azatioprina 25 mg, ripresa dei sintomi. Incrementava posologia del farmaco a 75 mg associando corticosteroide 5 mg, senza beneficio.
Alla paziente fu diagnosticata EGPA e prescritta terapia con MPZ ad inizio 2020. A primavera 2022, la clinica dell'impegno polmonare si rendeva più severa.
Giungeva alla nostra attenzione nell'Ottobre 2022 con un quadro di dispnea severa, tosse produttiva, ippocratismo digitale, insufficienza respiratoria in ossigenoterapia notturna e continua assunzione di corticosteroidi.
Al ricovero, la TC del torace evidenziava distribuzione miliariforme di micronoduli bilaterali, molti dei quali con aspetto escavato, con parziale risparmio degli apici polmonari, molti con aspetto ramificato tipo albero in fiore come da flogosi delle vie aeree.
Il lavaggio bronchiolo alveolare con colturale batterico e fungino risultava negativo.
Alla TC massiccio facciale emergeva ispessimento a carattere polipoide nel seno mascellare di destra; la consulenza pneumologica concludeva per grave ostruzione bronchiale.
Si sottoponeva a biopsia polmonare chirurgica, il cui referto mostrava una severa bronchiolite cellulata, caratterizzata da flogosi cronica linfoplasmacellulare localizzata nella parete dei bronchioli e da flogosi acuta granulocitaria neutrofila localizzata nel lume ed estesa al parenchima polmonare circostante, dove realizza piccoli focolai di broncopolmonite acuta.
Conclusioni. La mancata sintomatologia correlabile a vasculite, la storia pneumologica non propriamente suggestiva e la scarsa risposta all'MPZ ci hanno spinto a percorrere un percorso diagnostico che ci ha portato a rivedere la sua diagnosi di EGPA.
Riteniamo che la positività agli ANCA MPO possa essere ascrivibile sia ad eventuali sovra infezioni che alla CBP della quale la paziente è affetta.
Segnaliamo altresì la presenza di un'associazione tra bronchiolite e CBP riportata in letteratura come nella paziente oggetto del nostro studio.

PO:24:420 - PO:24:439 SESSIONI POSTER

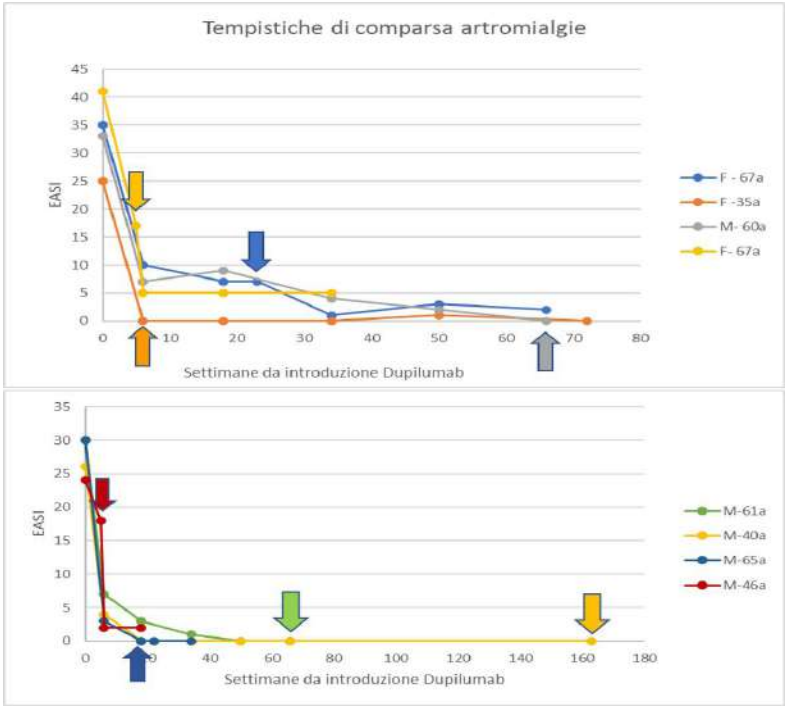
MISCELLANEA (II)

È POSSIBILE DELINEARE UNA SINDROME DA COINVOLGIMENTO MUSCOLO-SCHELETRICO NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON DUPILUMAB?

PO:24:420

Fasiello A. [1], Santaniello A. [2], Ferrucci S. [2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Dupilumab è un anticorpo monoclonale anti-recettore per l'interleuchina-4/interleuchina-13, approvato per il trattamento della dermatite atopica, asma, rinosinusite con polipi e prurigo nodulare. Tra gli effetti collaterali meno comuni troviamo artriti ed entesiti, di cui i primi casi riportati risalgono al 2019, successivamente diversi articoli hanno confermato questa associazione. Alcuni studi supportano l'ipotesi che Dupilumab, bloccando l'asse IL4/IL13, porti all'aumento della produzione di IL23 e IL17 e quindi ad una polarizzazione Th17 con conseguente trigger di patologie come entesiti, artropatie sieronegative, uveiti e patologie simil-psoriasiche. Altri studi in vitro non riscontrano un rialzo di IL17 e correlano la comparsa di infiammazione alla riduzione di IL4. L'obiettivo di questo studio è valutare l'incidenza e la tipologia degli effetti muscoloscheletrici nei pazienti in terapia con Dupilumab.
In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati arruolati pazienti con età superiore a 18 anni, con DA grave, sottoposti a terapia con Dupilumab tra il 2018 e aprile 2023.
Nel nostro centro, sui 623 pazienti con DA in terapia con Dupilumab, riportiamo 8 casi di coinvolgimento muscoloscheletrico. L'età media dei pazienti (5 maschi e 3 femmine) che hanno presentato queste manifestazioni è di 57±13 anni, con comorbidità più frequenti asma e ipertensione. Di questi 8 pazienti, 2 hanno avuto mialgie mentre i restanti 6 artralgie. Il coinvolgimento è stato monodistrettuale solo in 2 pazienti, nei restanti 6 il quadro era polidistrettuale con interessamento sia di grandi che di piccole articolazioni e con presenza di tumefazione articolare in 5 casi su 6. Solo 2 pazienti sono stati sottoposti ad ecografia con riscontro di versamento articolare ed infiammazione attiva. Le tempistiche di insorgenza delle artromialgie dall'introduzione di Dupilumab (Fig. 1) variano da 4-6 settimane fino a 3 anni, con una mediana di 22 settimane. Gli esami ematici hanno dimostrato lievi alterazioni degli indici di flogosi e nessun riscontro di autoimmunità
Nella nostra casistica le complicanze muscoloscheletriche si sono verificate nel 1.28% dei pazienti, non consentendo ad oggi di delineare una sindrome con caratteristiche definite. L'età media dei pazienti con artromialgie è risultata più alta rispetto a quella del campione totale. L'insorgenza di artromialgie non risulta correlata a flares cutanei o perdita di efficacia della terapia con Dupilumab. Nei casi di artrite lieve non è stato necessario interrompere il farmaco e un controllo con FANS e/o steroidi è stato sufficiente. Nei casi moderati-gravi, uno switch a JAK inibitori potrebbe rappresentare una terapia efficace sulla DA, senza impatto o con impatto positivo anche sul quadro articolare. In ogni caso, per tutti i pazienti che lamentano sintomi articolari in terapia con Dupilumab, è necessario effettuare un inquadramento reumatologico ed individuare un percorso diagnostico-terapeutico condiviso.



PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE A SARS-COV-2 CON TIXAGEVIMAB E CILGAVIMAB IN PAZIENTI REUMATOLOGICI TRATTATI CON RITUXIMAB A RISCHIO DI COVID-19 SEVERO: ANALISI DI UNA COORTE ITALIANA MONOCENTRICA

PO:24:421

Sette M. [1,2], Manara M. [1,2], Giudice L. [1,2], Maioli G. [1,2], Biggioggero M. [1], Del Papa N. [2], Favalli E.G. [1,2], Gerosa M. [1,2], Ingegnoli F. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST Gaetano Pini-CTO, U.O.C. Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. I pazienti reumatologici trattati con Rituximab (RTX) hanno un rischio maggiore di sviluppare COVID-19 severo per l'impatto di RTX sulle funzioni dei linfociti B coinvolti nella risposta all'infezione e alle vaccinazioni. Per questo è stata approvata la profilassi pre-esposizione (PrEP) di COVID-19 con Tixagevimab e Cilgavimab (TGM/CGM) 150/150 mg per i pazienti trattati con RTX nei 12 mesi precedenti.
Scopo del nostro studio è stato valutare efficacia e sicurezza di TGM/CGM nel prevenire infezioni da SARS-CoV-2 e COVID-19 severo in una coorte monocentrica di pazienti reumatologici trattati con RTX.
Materiali e metodi. Dal 1/10/2022 al 30/04/2023, 90 soggetti trattati con RTX nei 12 mesi precedenti sono stati valutati presso il nostro centro di terzo livello per verificarne l'idoneità a TGM/CGM. Secondo le indicazioni AIFA, abbiamo escluso soggetti con fattori di rischio cardiovascolari maggiori, anomalie coagulative o riferite reazioni allergiche a vaccini anti-COVID-19. I pazienti che hanno acconsentito a TGM/CGM hanno firmato un consenso informato. Abbiamo seguito i pazienti prospetticamente con follow-up telefonico 24 ore dopo TGM/GCM, a 30 giorni e a 6 mesi per intercettare eventuali reazioni avverse e valutare l'incidenza di nuove infezioni da SARS-CoV-2 e/o COVID-19. È stata quindi eseguita un'analisi descrittiva dei dati emersi.
Risultati. Dei 90 soggetti valutati 26 hanno ricevuto TGM/CGM; 28 sono stati esclusi per controindicazioni cliniche e 36 lo hanno rifiutato. I trattati avevano un'età media di 56 anni (deviazione standard (SD): 15,95) e 23 (88,5%) erano di sesso femminile. Di questi 26, 16 (61.5%) erano affetti da artrite reumatoide (AR), i restanti da altre patologie (lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica (SSc), sindrome di Sjogren (SjS), sindrome da antisintetasi, artrite idiopatica giovanile (AIG) e vasculiti). La maggior parte dei trattati (23, 88,4%) aveva completato il ciclo vaccinale primario anti-COVID-19, mentre 2 (7,7%) non erano vaccinati; 11 (42,3%) avevano contratto l'infezione almeno 1 volta nei 12 mesi precedenti.
Tra i pazienti non trattati (53 F (82,8%), età media 57 anni (SD: 13,34)), 44 (68,75%) erano affetti da AR, mentre i rimanenti da SSc, SjS, AIG, vasculiti e spondiloartrite assiale. Dei non trattati, 56 (87.5%) avevano ricevuto almeno 2 dosi di vaccino anti-COVID-19, mentre 6 (9.4%) nessuna. A 1 mese da TGM/CGM, nessun paziente ha riportato infezioni da SARS-CoV-2 né eventi avversi a TGM/CGM. A 6 mesi, solo 1 (3,8%) dei trattati ha riportato un'infezione paucisintomatica. Viceversa, tra i non trattati sono state riportate 13 infezioni da SARS-CoV-2, di cui 1 (1,6%) asintomatica, 11 (17%) paucisintomatiche e 1 (1,6%) caso di COVID severo.
Conclusioni. TGM/CGM è stato ben tollerato nella nostra coorte e a 6 mesi, nei trattati, si è verificata 1 sola infezione paucisintomatica da SARS-CoV-2. Ulteriori osservazioni prospettiche potranno fornire dati sull'efficacia del farmaco a lungo termine.

MIOSITE NECROTIZZANTE IMMUNO-MEDIATA (IMNM) INDOTTA DA TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE CON STATINA, IN PAZIENTE CON SUSCETTIBILITÀ ALL'IPERTERMIA MALIGNA (MHS)

PO:24:422

Ravecca V., Tricò D., Sciascia G., Benassi V., Rizzelli G.M.L., Rocchi V., Tavoni A., Migliorini P.
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Nel presente studio, descriviamo un'associazione tra miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) positiva agli anticorpi anti 3-Idrossi-3-MetilGlutaril-CoenzimaA (HMG-CoA) reduttasi indotta da statina e suscettibilità all'ipertermia maligna (MHS).
L'ipertermia maligna (MH) è una malattia farmacogenetica, autosomica a trasmissione dominante del muscolo scheletrico, innescata da anestetici volatili e raramente da sforzi estremi ed esposizione al calore. I pazienti con MHS hanno alterazioni dell'omeostasi del calcio dovute a un difetto genetico dei canali del calcio, come il recettore della rianodina (RYR1).
Materiali e metodi. Il caso descritto è una paziente con MHS confermata al test di contrazione muscolare in vitro (IVCT), che ha sviluppato IMNM positiva agli anticorpi anti HMG-CoA reduttasi durante trattamento ipolipemizzante con statina.
Risultati. La paziente è una donna di 59 anni con familiarità di primo grado per MH per cui si è sottoposta nel 1998 a IVCT su biopsia muscolare con riscontro di anomalie all'esposizione all'alotano, confermando la diagnosi di MHS.
Ad inizio 2022 riscontro di marcato incremento di creatinfosfochinasi (CPK) sieriche successivamente all'introduzione di trattamento ipolipemizzante, in prevenzione secondaria, con atorvastatina 80 mg, in seguito ridotta ad atorvastatina 40 mg. Ad ottobre 2022 la paziente interrompeva la terapia con statina per intolleranza.
I valori di CPK sieriche, nonostante la sospensione del trattamento con statina, si sono mantenuti persistentemente elevati seppur in lenta diminuzione: 2492>1825>1543 U/L e, a quattro mesi dall'interruzione, si mantenevano a 1300 U/L.
Dal punto di vista clinico la paziente si presentava paucisintomatica: riferiva lieve astenia e mialgia prossimale, simmetrica e transitoria agli arti inferiori dopo sforzi moderati.
Per meglio definire l'eziologia dei disturbi muscolari venivano prescritte ulteriori indagini con riscontro di positività agli anticorpi anti HMG-CoA reduttasi (69.3 UA [VN: <20]).
Alla luce del riscontro di IMNM veniva prescritta terapia corticosteroidea orale.
Le CPK sieriche tornavano quindi nella norma (76 U/L) dopo tre mesi dall'introduzione del trattamento immunosoppressivo e a sei mesi dall'interruzione del trattamento statinico.
Conclusioni. Le nostre osservazioni mostrano che l'atorvastatina può indurre INMN positiva agli anticorpi anti HMG-CoA reduttasi in una paziente suscettibile alla MH, in linea con i pochi dati presenti in letteratura.
La sindrome miopatica caratterizzata da mialgia prossimale ed elevazione delle CPK sieriche era chiaramente correlata all'esposizione al farmaco e ad una predisposizione genetica della paziente allo sviluppo della MH.
In conclusione, riteniamo opportuno indagare eventuali anomalie della funzionalità muscolare tramite IVCT nei soggetti che sviluppano mialgia ed elevazione delle CPK sieriche durante il trattamento con statina e, in particolare, in coloro che sviluppano anticorpi anti-HMG-CoA reduttasi. Consigliamo inoltre di valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio nell'introdurre un trattamento ipolipemizzante con statina nei soggetti con diagnosi di MHS.

UN CASO CLINICO DI SINDROME DI BEHÇET CON INTERESSAMENTO VASCOLARE VENOSO

PO:24:423

Izzo R. [1], Gioia C. [1], Loffredo L. [2], Casciaro M.A. [2], Morelli S. [2], Pignatelli P. [2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anest e Cardiovasc, U.O.C. Reumatologia, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipart. Scienze Cliniche Internistiche, Anest. e Cardiov, U.O.C. Med. Interna e Prev aterosclerosi, Sapienza Università di Roma

La sindrome di Behçet (SB) è una vasculite con coinvolgimento multisistemico che mostra eterogeneità tra i pazienti per quanto riguarda caratteristiche demografiche, manifestazioni d'organo, frequenza e gravità delle recidive, decorso di malattia, risposta al trattamento e prognosi. Il coinvolgimento vascolare venoso con manifestazioni trombotiche è presente nel 15-40% dei pazienti; l'interessamento arterioso, più raro, si verifica nel 3-5% dei casi (1). Le manifestazioni trombotiche sono associate all'infiammazione della parete vasale piuttosto che all'ipercoagulabilità e pertanto si ritiene che la trombosi risponda più ai farmaci immunosoppressori o agli agenti biologici che alla terapia anticoagulante (2).
Riportiamo il caso di un paziente di 38 anni con SB che accedeva in Pronto Soccorso per dispnea ed emoftoe.
Medoti Il paziente aveva presentato un esordio di malattia 20 anni prima con lesioni mucocutanee ed orchiepididimite. La SB veniva diagnosticata nel 2020 per la ricomparsa di lesioni mucocutanee in occasione di un episodio di emoftoe associato a polmonite infettiva non turbercolare. A luglio 2023 veniva ricoverato per dispnea ed emoftoe. Alla TC del torace con mdc veniva riscontrata un'embolia polmonare subsegmentaria del LIS in assenza di aneurismi delle arterie polmonari e all'ecocardiogramma transtoracico si osservava una massa ovalare, adesa alla parete libera del ventricolo destro di circa 3x1.8 cm. Questa lesione veniva caratterizzata con una RMN cardiaca e confermava la natura trombotica. Veniva esclusa l'origine infettiva dell'emoftoe risultando negativi sia l'esame dell'espettorato che il TB Gold Quantiferon. Pertanto, nell'ipotesi di una riacutizzazione di malattia il paziente veniva trattato con corticosteroidi ad alto dosaggio, eparina sodica endovena e successivamente warfarin, azatioprina.
A distanza di 9 mesi si assisteva alla scomparsa ecocardiografica del trombo intraventricolare, veniva sospesa la terapia anticoagulante e continuava la terapia immunosoppressiva con azatioprina e corticosteroidi a basso dosaggio. Dopo ulteriori 3 mesi tuttavia si osservava una recidiva, veniva reintrodotta la terapia con warfarin e somministrato infliximab endovena.
Risultati L'efficacia dell'associazione di anticoagulanti, immunosoppressori (AZA e/o CYC) e corticosteroidi nelle trombosi intracardiache è confermata in uno studio retrospettivo di Wang e in un case series di Ben Ghorbel (3, 4). Quando somministrate come prima linea, si assiste a una risoluzione della trombosi nel 78% dei casi. L'uso di anti-TNF dovrebbe essere preso in considerazione nei casi di trombosi refrattaria, mentre l'aggiunta di anticoagulanti dovrebbe essere ponderata in base al rischio di sanguinamento e di aneurismi dell'arteria polmonare1.
Conclusioni. La BS è una malattia rara e ancor più rare sono le manifestazioni vascolari venose in sedi atipiche (sindrome di Budd-Chiari, trombosi portale, trombosi venosa cerebrale, trombosi intracardiaca). La gestione della terapia non è semplice in assenza di raccomandazioni basate sull'evidenza per l'esiguità del numero di pazienti, dei pazienti con tale sintomatologia e per l'esistenza unicamente di case report e case series.

EFFICACIA E SICUREZZA DI TOCILIZUMAB IN UN CASO DI MIOSITE-NEURITE OTTICA ICI-RELATA

PO:24:424

Guella S., Cabas N., Del Frate G., Vogrig A., De Marchi G., Quartuccio L., De Vita S.
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di tossicità ICI-relata resistente alle terapie convenzionali e responsivo al Tocilizumab.
Background. Gli inibitori degli immunocheckpoint (ICIs) rappresentano una valida strategia terapeutica in ambito oncologico e si sono dimostrati efficaci nella sopravvivenza a lungo termine. Essi, tuttavia, possono portare all'insorgenza di eventi avversi immuno-relati (irAEs), di cui la tossicità reumatologica rappresenta il 10% dei casi.
Caso clinico. B.S., donna di 54 anni, senza storia personale di malattia reumatologica. A marzo 2022 veniva formulata diagnosi di neoplasia renale a cellule chiare localmente avanzata (cT4) e veniva avviata terapia con Pembrolizumab (anti-PD1), interrotta dopo 2 mesi per insorgenza di diarrea, polmonite ed epatite (G2-G3), responsive allo steroide. Ad agosto 2022 la paziente veniva sottoposta a nefrectomia radicale, senza evidenza di neoplasia sul materiale esaminato. Dopo 6 mesi dalla sospensione dell'ICI, la paziente manifestava astenia, mialgie e ipostenia dei cingoli, con concomitante offuscamento visivo OD e ptosi palpebrale. Gli indici di citonecrosi muscolare erano elevati (CPK 4477 UI/l, aldolasi 81 UI/l, AST 104 UI/l, ALT56 UI/l) e il pannello autoimmune mostrava positività ANA (1:160 citoplasmatico), anti-MDA5, fattore reumatoide e anti-mitocondrio. Sono risultati negativi gli anticorpi associati ad encefalite autoimmune, gli anti-MOG e gli anti-acquaporina 4, così come l'esame microbiologico su liquor. L'elettromiografia è risultata nella norma. È stato escluso interessamento miocardico (ECG, ecocardio, troponina e NTproBNP nei limiti) mentre la RMN encefalo ha confermato captazione del nervo ottico destro, in un quadro di neurite ottica retrobulbare. Nel sospetto di una miosite immuno-relata è stato avviato steroide PN 2 mg/kg/die a scalare e immunoglobuline endovena (0.4 g/kg/die) con progressiva normalizzazione degli enzimi muscolari e risoluzione dei sintomi. Tuttavia, si è osservato un peggioramento clinico-strumentale della neurite ottica per cui, discusso il caso con i neurologi, alla luce delle evidenze di efficacia e sicurezza del farmaco in caso di irAE refrattari, è stato avviato Tocilizumab 8mg/kg per un totale di 4 somministrazioni. Dopo 2 somministrazioni il deficit visivo si è stabilizzato e non era più riconoscibile captazione contrastografica in RMN. Dal punto di vista oncologico non si è osservata recidiva di malattia a 12 mesi dalla sospensione del Pembrolizumab.
Conclusioni. Le miositi rappresentano la tossicità muscoloscheletrica a prognosi peggiore, soprattutto se associate a coinvolgimento miocardio o del SNC. Le terapie convenzionali sono spesso inefficaci, per cui è necessario l'uso di farmaci immunosoppressori che possono compromettere la risposta oncologica. Gli inibitori del TNF e dell'IL-6 hanno mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza nella gestione di diversi irAE, ma sono necessari studi su più ampie casistiche per la gestione di irAE poco frequenti ma ad alta morbilità e mortalità quali le miositi. La collaborazione tra specialisti è fondamentale per stabilire il miglior iter diagnostico-terapeutico nella gestione di questi pazienti.

UN CASO DI POLIMIALGIA REUMATICA IMMUNO-RELATA STEROIDO-RESISTENTE TRATTATO EFFICACEMENTE CON TOCILIZUMAB E LUNGO SOPRAVVIVENTE

PO:24:425

Guella S., Cabas N., Del Frate G., De Vita S., Quartuccio L., De Marchi G.
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di polimialgia reumatica (PMR) ICI-relata trattato con Tocilizumab.
Background. L'immunoterapia è un'importante arma terapeutica in ambito oncologico. La sua azione immuno-modulante, tuttavia, può causare eventi avversi immuno-relati (irAEs). Le manifestazioni muscoloscheletriche sono le più frequenti in ambito reumatologico e possono necessitare di terapie immunosoppressive di seconda linea per refrattarietà allo steroide.
Caso clinico. Z.A., uomo di 82 anni affetto da carcinoma polmonare squamocellulare scarsamente differenziato. Ad ottobre 2018, in seguito a recidiva locoregionale dopo lobectomia inferiore destra e linfadenectomia, avviata terapia con Pembrolizumab (anti- PD1). Dopo 8 settimane di trattamento sviluppava artromialgie ai cingoli e artrite periferica; la ricerca anticorpale è risultata negativa, così come la flogosi. Nel sospetto di PMR ICI-relata (G2) è stato avviato prednisone 25 mg a scalare e sospeso temporaneamente Pembrolizumab, con risoluzione dei sintomi. A gennaio 2019, dopo rechallenge con Pembrolizumab, il paziente ha avuto una recidiva di PMR e artrite. La terapia è stata nuovamente sospesa ed è stato eseguito nuovo ciclo di steroide (PN 25 mg a scalare) ed infiltrazione articolare steroidea con iniziale efficacia; alla dose di PN-eq 7.5 mg si è osservata riacutizzazione di PMR, per cui è stato incrementato steroide a 12.5 mg/die. Il paziente è stato sottoposto a TC di controllo, con evidenza di risposta radiologica e, terminato lo steroide, è stato riavviato Pembrolizumab. Dopo la nona infusione, si è osservata recidiva severa di PMR (PCR 57 mg/l, G3) ed è stato somministrato PN-eq 50 mg. Tuttavia, vista la refrattarietà allo steroide e valutati i dati in letteratura, è stato avviato Tocilizumab sc 162 mg/settimanali, con completa risposta clinico-laboratoristica e sospensione dello steroide dopo 2 mesi. A settembre 2019, in seguito ad intervento chirurgico e successiva complicanza infettiva periprotesica, è stato definitivamente sospeso Tocilizumab, senza recidiva di malattia articolare. Ad aprile 2022, per progressione neoplastica, è stato riavviato Pembrolizumab e, ad oggi, il paziente sta proseguendo ICI senza riacutizzazioni di PMR con stabilizzazione della malattia oncologica.
Conclusioni. Le manifestazioni muscoloscheletriche sono le forme più frequenti di tossicità ICI-relata. La PMR ha una prevalenza del 2-3% ed entra in diagnosi differenziale con le miositi. A differenza delle forme primitive, possono manifestarsi in assenza di flogosi sistemica e tendono ad essere refrattarie allo steroide; per tale motivo è spesso necessaria un'alternativa terapeutica che tuttavia potrebbe compromettere la risposta oncologica. Il caso descritto conferma l'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab in casi di tossicità ICI-relata refrattaria allo steroide, come evidenziato da studi retrospettivi e da una recente revisione sistematica. Esso, inoltre, supporta la possibilità di un rechallenge dopo tossicità G3, se adeguatamente gestita, e conferma la possibilità di una sopravvivenza a 5 anni in pazienti con irAEs reumatologici.

TACROLIMUS: EFFICACIA E SICUREZZA PER IL TRATTAMENTO DELLA NEFRITE LUPICA IN CORSO DI GRAVIDANZA IN UNA COORTE DONNE CAUCASICHE

PO:24:426

Gamba A. [1], Zen M. [1], Calligaro A. [1], Favaro M. [1], Tonello M. [1], Zambon A. [2], Crisafulli F. [3], Fredi M. [3], Iaccarino L. [1], Moroni G. [4], Tincani A. [3], Doria A. [1]

[1]Unità di Reumatologia, ospedale universitario di Padova; [2]Unità di Ostetricia e Ginecologia, ospedale universitario di Padova; [3]Unità di Reumatologia, ASST Spedali Civili, Brescia; [4]Unità di Nefrologia, Humanitas Research Hospital, Milano

Scopo del lavoro. Sebbene il tacrolimus possa essere utilizzato in modo sicuro per prevenire o gestire la riacutizzazione della nefrite lupica (NL) durante la gravidanza, i dati in letteratura sono limitati, soprattutto per quanto riguarda le donne caucasiche. Questo studio multicentrico descrive l'esperienza nell'uso del tacrolimus come trattamento della nefrite lupica in pazienti gravide.

Materiali e metodi. Abbiamo considerato donne affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con una precedente diagnosi di NL che hanno ricevuto tacrolimus durante la gravidanza. La remissione è stata definita come clinic-SLEDAI=0.

Risultati. Abbiamo valutato nove gravidanze in otto pazienti, tutte caucasiche. In 6/9 casi, il LES era in remissione al momento del concepimento.

Tutte le pazienti erano in terapia con cardioaspririna e idrossiclorochina durante la gravidanza.

Le pazienti 1-2 avevano assunto tacrolimus e belimumab prima del concepimento. Quest'ultimo farmaco è stato interrotto alla diagnosi di gravidanza. Nel caso 1, non è stato necessario assumere altri immunosoppressori. Il caso 2 aveva un LES attivo prima del concepimento. A causa dell'attività persistente, è stata aggiunta l'azatioprina nel secondo trimestre e il dosaggio di tacrolimus è stato aumentato nel terzo trimestre.

Nei casi 3, 4 e 5 il tacrolimus è stato aggiunto all'azatioprina nel secondo trimestre a causa dell'aumento della proteinuria.

Il caso 6 ha ricevuto azatioprina prima della gravidanza. Alla 30a settimana di gestazione (SG) si è verificata una riacutizzazione di NL, trattata con metilprednisolone endovena (ev) e tacrolimus.

Il caso 7 ha avuto una riacutizzazione di NL nel primo trimestre, trattato con ciclosporina e poi passato a tacrolimus nel secondo trimestre per inefficacia.

I casi 8 e 9 erano in trattamento con tacrolimus fin dal periodo preconcezionale. Attualmente si trovano nel secondo trimestre, con malattia stabile.

Durante la gravidanza la paziente 3 ha presentato ipertensione, per cui è stata introdotta in terapia la metildopa. Il caso 6 aveva un diabete mellito gestazionale. La paziente 5 ha avuto due infezioni del tratto respiratorio superiore durante la gravidanza, trattate con amoxicillina.

In tutti i casi, le donne hanno partorito un neonato vivo. In 7/8 casi si è verificato un parto pretermine, con una media di 34,5 SG al momento del parto. Il peso medio alla nascita era di 2377,33 g (±845,15 g). Nei casi 3, 4 e 5 è stato eseguito un taglio cesareo.

Non si è verificata alcun flare di malattia nel periodo postpartum.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, il tacrolimus si è dimostrato efficace nel mantenimento della remissione e nel trattamento delle riacutizzazioni di NL durante la gravidanza, dato che in un solo caso è stato interrotto per inefficacia. Ha inoltre mostrato un buon profilo di sicurezza, dal momento che solo una donna ha avuto due eventi avversi minori e non si sono verificate complicanze fetali.

Casi	Classe NL	Tempo remissione LN-inizio gravidanza (mesi)*	Terapie prima della gravidanza (mg/die)	Trattamento primo trimestre (mg/die)	Proteinuria primo trimestre (g/24h)	Teraoie secondo trimestre (mg/die)	Proteinuria secondo trimestre (g/24h)	Terapia terzo trimestre (mg/die)	Proteinuria terzo trimestre (g/24h)
1	III	60	Tac 2 Bel	Tac 2	0,23	Tac 2	0,07	Tac 2	0,16
2	IV-V	0	Tac 4 PDN 12.5 Bel	Tac 4 PDN 12.5	1,27	Tac 4 PDN 12.5 AZA 50	0,90	Tac 5 PDN 7.5 AZA 50	2,48
3	IV	0	AZA 100 PDN 5	AZA 100 PDN 25	0,99	AZA 100 PDN 25 Tac 6	2,71	AZA 100 PDN 10	4,46
4	V	18	AZA 100	AZA 100	0,26	AZA 100 Tac	5,03	AZA 100 Tac 4	2,02
5	V	18	AZA 100 PDN 5	AZA 100 PDN 5	0,89	AZA 100 PDN 5 Tac 2	1,16	AZA 100 PDN 5 Tac 4	1,96
6	IV	60	AZA 50	AZA 50	0,62	AZA 100	1,20	GC pulse CsA 5 Tac 6	2,97
7	ND	228	No treat	CsA 50	3,80	CsA 50 Tac 6	9,80	CsA ↓ Tac 6	1,35
8	II	3	Tac 4 PDN 5	Tac 4 PDN 5	0,59	NE	NE	NE	NE
9	IV	6	Tac 2.5	Tac 2.5	0,12	NE	NE	NE	NE

STRUCTURED REPORTING IN MUSCULOSKELETAL RADIOLOGY EXAMINATIONS (CONCERTO): RESULTS OF AN EXPERT DELPHI CONSENSUS - STRUCTURED RADIOLOGY REQUEST FORM FOR CORRECT CLASSIFICATION OF PATIENTS TO UNDERGO RADIOLOGICAL EXAMINATIONS OF THE ITALIAN SOCIETY OF MEDICAL AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY (SIRM), THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY (SIR) AND THE ITALIAN SOCIETY OF ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY (SIOT)

PO:24:427

Salaffi F. [1], Mazzei M.A. [2], Aliprandi A. [3], Martino F. [4], Moretti B. [5], Silvestri E. [6], Di Meglio N. [2], Di Carlo M. [1], Farah S. [1], Bagnacci G. [2], Sinigaglia L. [7], Gerli R. [8], Tranquilli Leali P. [9], Faletti C. [10], Giovagnoni A. [11]

[1]Rheumatology Clinic, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi; [2]Department of Medical, Surgical and Neurosciences, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [3]Unit of Radiology, Clinical Institutes Zucchi, Monza; [4]Sant'Agata Radiology Center, Bari; [5]Department of translational biomedicine and neuroscience (DibraiN)-Operative unit of Orthopaedics and Traumatology, Bari; [6]Diagnostica per Immagini, Istituto Salus-Alliance Medical, Genova; [7]Specialista in Reumatologia e Medicina Interna, Casa di Cura La Madonnina, Milano; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine University of Perugia; [9]Orthopaedic Department, University of Sassari; [10]Dipartimento per Immagini dell'A.O. C.T.O-C.R.F.M, Torino; [11]Department of Radiology, University Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, Ancona

Objective. Several international radiological societies have attempted to increase the quality of radiological reports through structured reporting (SR). SR is recommended to improve radiological reporting for the benefit of medical specialists, as in the case of both rheumatology and orthopedics practices. To describe the expert Delphi consensus for the realization of a Structured Radiology Request Form (Figure 1) for patients undergoing musculoskeletal imaging.

Methods. A six-member writing committee proposed a form to an expert panel with 30 members. Through an on-line survey, the panellists voted on their level of agreement with the statements of the form using a 10-point Likert scale (1: no agreement; 10: total agreement) in a three-round process. A combination of two distinct criteria, a mean agreement level ≥8 and a percentage of at least 75% of responses with a value ≥8, was deemed as acceptable.

Results. The structured report achieved higher median ratings in all key features evaluated. During round 1, all items reached the threshold to be promoted as unchanged in the next round. Some additional proposed items from the expert panel were considered and introduced in the next round (6 items in section 1, 5 items in section 2, 10 items in section 3, 11 items in section 4, 6 items in section 5, 8 items in section 6, 10 items in section 7 and 8 items in section 8). Round 2 consisted of 64 additional items to be voted on. Of these items, in round 3 only six reached the threshold to be integrated into the final form (≥16/30 votes).

Conclusions. This article presents the results of an expert Delphi Consensus – Structured Radiology Request Form among Italian radiologists, rheumatologists, and orthopaedic surgeons for the correct classification of patients to undergo radiological examinations for musculoskeletal disorders. This consensus initiative can contribute to a more widespread implementation of a Structured Radiology Request Form in patients undergoing musculoskeletal imaging.

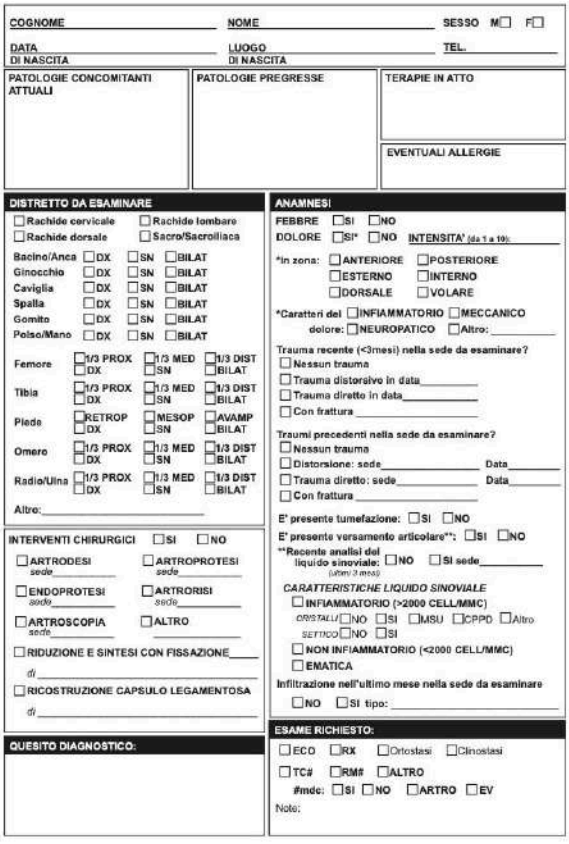

COGNOME NOME SESSO M☐ F☐
DATA DI NASCITA LUOGO DI NASCITA TEL.
PATOLOGIE CONCOMITANTI ATTUALI
PATOLOGIE PREGRESSE
TERAPIE IN ATTO
EVENTUALI ALLERGIE
DISTRETTO DA ESAMINARE
☐Rachide cervicale ☐Rachide lombare
☐Rachide dorsale ☐Sacro/Sacroiliaca
Bacino/Anca ☐DX ☐SN ☐BILAT
Ginocchio ☐DX ☐SN ☐BILAT
Caviglia ☐DX ☐SN ☐BILAT
Spalla ☐DX ☐SN ☐BILAT
Gomito ☐DX ☐SN ☐BILAT
Polso/Mano ☐DX ☐SN ☐BILAT
Femore ☐1/3 PROX ☐DX ☐1/3 MED ☐SN ☐1/3 DIST ☐BILAT
Tibia ☐1/3 PROX ☐DX ☐1/3 MED ☐SN ☐1/3 DIST ☐BILAT
Piede ☐RETROP ☐DX ☐MESOP ☐SN ☐AVAMP ☐BILAT
Omero ☐1/3 PROX ☐DX ☐1/3 MED ☐SN ☐1/3 DIST ☐BILAT
Radio/Ulna ☐1/3 PROX ☐DX ☐1/3 MED ☐SN ☐1/3 DIST ☐BILAT
Altro:
INTERVENTI CHIRURGICI ☐SI ☐NO
☐ARTRODESI sede
☐ARTROPROTESI sede
☐ENDOPROTESI sede
☐ARTRORISI sede
☐ARTROSCOPIA sede
☐ALTRO
☐RIDUZIONE E SINTESI CON FISSAZIONE di
☐RICOSTRUZIONE CAPSULO LEGAMENTOSA di
QUESITO DIAGNOSTICO:
ANAMNESI
FEBBRE ☐SI ☐NO
DOLORE ☐SI* ☐NO INTENSITA' (da 1 a 10):
*in zona: ☐ANTERIORE ☐POSTERIORE ☐ESTERNO ☐INTERNO ☐DORSALE ☐VOLARE
*Caratteri del dolore: ☐INFIAMMATORIO ☐MECCANICO ☐NEUROPATICO ☐Altro:
Trauma recente (<3mesi) nella sede da esaminare?
☐Nessun trauma
☐Trauma distorsivo in data
☐Trauma diretto in data
☐Con frattura
Traumi precedenti nella sede da esaminare?
☐Nessun trauma
☐Distorsione: sede Data
☐Trauma diretto: sede Data
☐Con frattura
E' presente tumefazione: ☐SI ☐NO
E' presente versamento articolare**: ☐SI ☐NO
**Recente analisi del liquido sinoviale: (ultimi 3 mesi) ☐NO ☐SI sede
CARATTERISTICHE LIQUIDO SINOVIALE
☐INFIAMMATORIO (>2000 CELL/MMC)
CRISTALLI ☐NO ☐SI ☐MSU ☐CPPD ☐Altro
SETTICO ☐NO ☐SI
☐NON INFIAMMATORIO (<2000 CELL/MMC)
☐EMATICA
Infiltrazione nell'ultimo mese nella sede da esaminare
☐NO ☐SI tipo:
ESAME RICHIESTO:
☐ECO ☐RX ☐Ortostasi ☐Clinostasi
☐TC# ☐RM# ☐ALTRO
#mdc: ☐SI ☐NO ☐ARTRO ☐EV
Note:

Figure 1. *Final structured report template approved by all the study participants (Italian version).*

PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS WITH TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB: SINGLE CENTRE EXPERIENCE IN A COHORT OF RHEUMATIC PATIENTS

PO:24:428

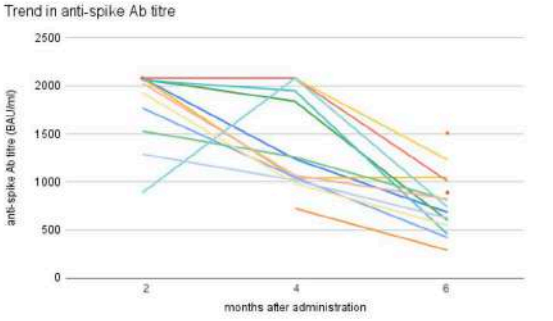
Cuzzocrea F. [1,2], Grieco G.P. [1,2], Bartoletti A. [1,2], Delvino P. [1,2,3], Codullo V. [1], Montecucco C. [1,2], Esposito G.L. [4], Lilleri D. [4], Girardi D. [5], Cusato M. [6], Calvi M. [6], Marena C. [5]

[1]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Division of Rheumatology, Pavia; [2]Università di Pavia, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pavia; [3]Università di Pavia, PhD in Experimental Medicine, Pavia; [4]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Microbiology and Virology Unit, Pavia; [5]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Direzione Medica di Presidio, Pavia; [6]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pharmacy Unit, Pavia

Aim of the study. Vaccination against SARS-CoV2 had a critical role in the fight against COVID19 pandemic. A weaker humoral response to COVID19 vaccine has been found in rheumatic patients treated with Rituximab (RTX) or Mycophenolate Mofetil (MMF). Despite the evidence that anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines can elicit a T-cell response, some data show that even the cellular immunity could be impaired in rheumatic patients and COVID19 serology is the only parameter that is feasible to measure in daily practice.
Tixagevimab+cilgavimab are two human-derived monoclonal antibodies administered parenterally, authorized by regulatory agencies in February 2022 for pre-exposure prophylaxis (PrEP) against COVID19 from different virus variants in fragile patients.
The aim of the study is to demonstrate safety and effectiveness of tixagevimab+cilgavimab.
Materials and methods. Patients with autoimmune rheumatic diseases undergoing immunosuppressive treatment with RTX or MMF (reduced at 1g/die at the time of vaccine administration) during the vaccination campaign were enrolled between April and June 2022. All patients must have anti-spike antibody levels below the protective threshold (anti-spike IgG titre <250 BAU/ml) after receiving at least 2 vaccine doses.
Patients were monitored with a monthly questionnaire about COVID19 symptoms (including respiratory and gastrointestinal symptoms, anosmia and ageusia, skin rash and potential contact with COVID19+ subjects) and were checked for anti-spike and anti-nucleocapside antibodies titres every 2 months for a total of a 6 months follow-up.
Results. Fifteen patients were enrolled: 9 participants had a connective tissue disease (CTD; 1 dermatomyositis, 3 anti-syntethase syndrome, 4 systemic sclerosis, 1 systemic lupus erythematosus) and 6 had vasculitis (all granulomatosis with poliangioitis). 12 of them received RTX in the preceding 12 months and 3 were taking MMF.
About safety, the therapy was very well tolerated and only 4 patients (26%) reported a non-severe adverse event in the 2 weeks following drug administration (2 myalgia, 1 headache, 1 fatigue), none of them requiring hospitalization nor pharmacologic treatment.
Regarding effectiveness, 3/15 patients contracted SARS-Cov2 infection (20%) with mild symptoms and no need for hospitalization nor oxygen therapy. Only 1 of them received an antiviral drug (nirmatrelvir+ritonavir). All infected patients had a CTD diagnosis. No significant correlation was observed between the type of rheumatic disease and the risk of infection or response to tixagevimab+cilgavimab.
Conclusions. None of our patients developed severe adverse events after tixagevimab+cilgavimab administration and, among the 3 SARS-CoV2 infected patients, none required hospitalization nor oxygen therapy.
We conclude that in our experience tixagevimab+cilgavimab is a safe and useful complementary immunization strategy to vaccination for COVID19 prophylaxis.

Charateristic of the cohort

Identificative	Age	Diagnosis	RTX/MMF	SARS-CoV2 Infection	Hospitalization	Antiviral drugs
1	80	SSc	MMF	-	/	/
2	70	ASSD	RTX	+	no	no
3	70	ASSD	RTX	+	no	yes
4	52	GPA	RTX	-	/	/
5	51	GPA	RTX	-	/	/
6	49	SSc+SSj	RTX	-	/	/
7	68	SSc	MMF	-	/	/
8	47	LES	RTX	-	/	/
9	64	ASSD	RTX	-	/	/
10	68	GPA	RTX	-	/	/
11	23	GPA	RTX	-	/	/
12	58	DM	RTX	+	no	no
13	61	SSc	MMF	-	/	/
14	75	GPA	RTX	-	/	/
15	69	GPA	RTX	-	/	/



REFERENCES

1. Furer, et al. Ann Rheum Dis. 2021.
2. Mangalakumari, et al. Nat Rev Immunol. 2020.
3. Picchianti-Diamanti, et al. Front Immunol. 2021.

RUOLO DEGLI ULTRASUONI NELLA VALUTAZIONE DELLA PRE-SARCOPENIA: UNO STUDIO DI TIPO CROSS-SECTIONAL

PO:24:430

Al Khayyat S.G. [1], Fogliame G. [1], Falsetti P. [1], Conticini E. [1], Stella S.M. [2,3], Del Chiaro A. [2,4], Gentileschi S. [1], Barbagli S. [1], Bardelli M. [1], Nicosia A. [1], Baldi C. [1], Cantarini L. [1], Frediani B. [1]

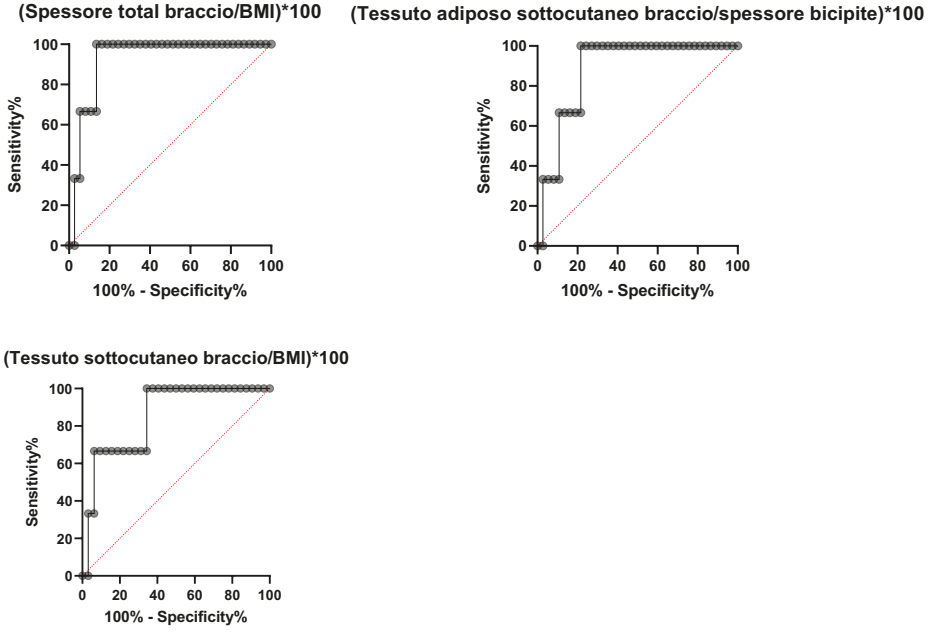
[1]Univeristà degli studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena; [2]Advanced Musculoskeletal Ultrasound, SIUMB School of Pisa; [3]Department of Clinical and Experimental Medicine, Post-Graduate School of Sports Medicine, Santa Chiara University Hospi, Pisa; [4]Orthopedic and Traumatology Operating Unit, San Luca Hospital, Lucca

Introduzione. La sarcopenia è la riduzione patologica della massa e della forza muscolare e la sua prevalenza nella popolazione anziana è elevata. Tale condizione può peggiorare la prognosi di diverse patologie contribuendo allo sviluppo della sindrome della fragilità. La diagnosi di sarcopenia si basa sulla documentazione della simultanea riduzione di forza e massa muscolare. La densitometria ossea total body (DXA) rappresenta, a questo proposito, il principale metodo utilizzato in ambito ospedaliero per valutare la riduzione della massa muscolare. Tuttavia, la DXA espone i pazienti a radiazioni ionizzanti e non sempre è disponibile. Al contrario, gli ultrasuoni (US), rappresentano uno strumento a basso costo, veloce e sicuro per valutare il muscolo e lo spessore del grasso. Lo scopo di questo studio trasversale è stato quello di valutare l'accuratezza degli US come strumento alternativo per identificare la riduzione patologica delle masse muscolari utilizzando la DXA come riferimento.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato consecutivamente donne in postmenopausa (PMO) afferenti alla nostra clinica ambulatoriale per l'esame DXA. Ogni composizione corporea del paziente veniva studiata tramite scansione DXA total body con un dispositivo Lunar Prodigy 1.72®. L'indice di massa muscolare scheletrica (SMI, kg/m^2) è stata calcolata secondo i criteri di Baumgartner. Le regioni anatomiche studiate con US erano la regione anteriore delle braccia e delle cosce. Successivamente i rapporti tra il grasso sottocutaneo e lo spessore muscolare adiacente sono stati calcolati seguendo la formula: (Grasso sottocutaneo/spessore muscolare)* 100. Inoltre, i rapporti tra ogni regione studiata e BMI sono stati ottenuti utilizzando la seguente formula: (Regione anatomica di interesse/BMI)* 100. Per l'analisi ecografica veniva utilizzato un dispositivo MyLab Twice, Esaote® equipaggiato con una sonda lineare 6-18 Mhz.

Risultati. Sono state arruolate 44 pazienti in PMO, età media 64±11,2 anni, BMI 24,4±4 kg/m2. Tre pazienti avevano una riduzione patologica delle masse muscolari identificata tramite DXA e sono state classificate come pre-sarcopeniche. Il grasso sottocutaneo del braccio era significativamente ridotto nei pre-sarcopenici (p<0,01). La SMI correlava positivamente con il peso dei pazienti (p<0,05, r=0,39) e il tessuto adiposo sottocutaneo del braccio (p<0,005; r=0,46). Il BMI correlava positivamente con il tessuto adiposo sottocutaneo del braccio p<0,0001, r=0,70) e con il rapporto tra tessuto adiposo sottocutaneo del braccio/ BMI (p<0,01, r=0,42). L'analisi ROC è apparsa significativa per il rapporto tra tessuto adiposo sottocutaneo del braccio/bicipite (p<0,05, SE 33%; SP 97,1%, cut-off <8,6), il rapporto (tessuto adiposo sottocutaneo del braccio/BMI)* 100 (p<0,05, SE 66,6%; 96,8%, cut-off <10,01) e il rapporto tra lo spessore completo del braccio (grasso sottocutaneo del braccio, bicipite e muscolo brachiale)/BMI*100 (p=0,01, SE 66,6%, SP 94,5%, cut-off <28,6).

Conclusioni. Gli US rappresentano uno strumento accurato per valutare quantitativamente la massa muscolare delle donne in PMO.



MIELODISPLASIA E ALTERAZIONE DEGLI INDICI DI EPATOCITOLISI E DI COLESTASI IN PAZIENTE CON ARTRALGIE ED EPISODI DI ARTRITE IN FASE DI DEFINIZIONE: UN PARTICOLARE CASO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

PO:24:432

Pireddu D. [1], Murgo A. [2], Gerosa M. [1], Caporali R.F. [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Le malattie reumatologiche sono caratterizzate da un'ampia varietà di sintomi e segni clinici e da quadri sierologici talvolta non univoci che rendono spesso la diagnosi una sfida.
Materiali e metodi. Paziente di sesso maschile di 51 anni giungeva alla nostra attenzione per l'insorgenza dieci mesi prima di artralgie e artrite (polsi, mani, ginocchia), cefalea, febbricola, astenia, rash pruriginoso e calo ponderale (10kg in un mese e mezzo), accompagnati da pancitopenia, rialzo di transaminasi, gGT e ferritina, con indici di flogosi (VES, PCR) nei limiti; veniva introdotta terapia steroidea (Deltacortene 25mg), con riacutizzazione della sintomatologia al décalage (Deltacortene 5 mg).
In anamnesi una MGUS IgG-k. Prima del ricovero aveva eseguito una TC total-body che non evidenziava alterazioni di rilievo. All'ingresso gli esami ematochimici evidenziavano pancitopenia, consumo del complemento, rialzo di transaminasi e gGT con normalità di VES e PCR; lo screening autoanticorpale delle epatiti autoimmuni, quello per HBV e HCV, le IgM/IgG per ParvovirusB19 risultavano negativi, così come l'ecografia dell'addome e delle principali stazioni linfonodali. In accordo con i consulenti ematologi e infettivologi si optava per l'esecuzione di una PET, conclusiva per lieve ipercaptazione in corrispondenza delle pareti dell'aorta toracica (vasculite? Captazione aspecifica?). Contestualmente, al décalage dello steroide non si apprezzava una riacutizzazione della sintomatologia artralgica, ma la comparsa di prurito senza rash associato a un ulteriore rialzo delle transaminasi e delle gGT, con indici di flogosi sempre nei limiti.
Risultati. Prima del ricovero erano state valutate la sindrome mielodisplastica, la Tick Borne Encephalitis con coinvolgimento epatico (ipotizzata per il riscontro di IgM, poi smentita per mancata sieroconversione) e l'epatite autoimmune, non confermate per la successiva diagnosi di artrite reumatoide slatentizzata da fatto infettivo, che si pensava potesse spiegare il quadro clinico e sierologico. La diagnosi di AR veniva successivamente rivalutata per l'assenza di segni clinici e radiografici e la negatività dell'autoimmunità e degli indici di flogosi.
La clinica orientava verso una possibile diagnosi di vasculite, ma la negatività degli ANCA e delle crioglobuline, il mancato interessamento d'organo e la sfumata captazione evidenziata alla PET non permettevano di confermare la diagnosi. Nel processo diagnostico sono state valutate anche la Sindrome di Schnitzler e la sindrome da IgG4. In considerazione del quadro sierologico, si apriva l'ipotesi di una patologia epatica, perciò si poneva indicazione all'esecuzione di biopsia epatica.
Conclusioni. Pur non essendo giunti a una diagnosi conclusiva, il caso clinico presentato è esemplificativo del fatto che i quadri valutati dal reumatologo siano spesso polimorfi e questo ci impone di avere un'approfondita conoscenza clinica, al fine di poter eseguire le più fini diagnosi differenziali.

REUMATOLOGIA 'IN FILIGRANA'. ELEMENTI REUMATOLOGICI NEI PRINCIPALI TESTI MEDICI CINQUE-OTTOCENTESCHI PRESENTI NELLA BIBLIOTECA STORICA DELLA SCUOLA GRANDE DI SAN MARCO

PO:24:433

Perez-Negrete A. [1], Cozza A. [1], Marson P. [1], Po' M. [2], Punzi L. [1]
[1]Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; [2]Scuola Grande di San Marco, Venezia

Scopo del lavoro. Valorizzare il fondo antico della Biblioteca Storica della Scuola Grande di San Marco (SGSM), sede dell'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR), e analizzare una serie di testi medici pubblicati tra Cinque e Ottocento evidenziando il loro contenuto reumatologico.
Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca su fonti stampate antiche e sulla letteratura storico-scientifica contemporanea in modo da poter intrecciare le conoscenze attuali di alcune malattie reumatologiche e le descrizioni di una serie di affezioni fatte prevalentemente in età Moderna. Di conseguenza, si è cercato di stabilire punti in comune ed eventuali novità nei saperi.
Risultati. La biblioteca storica della SGSM conta oggi con più di 500 libri pubblicati tra il 1498 e il 1799, 14.000 libri editi nel secolo successivo e oltre 900 riviste scientifiche e atti congressuali. Tra gli esemplari più celebri dove si possono trovare già elementi attinenti alla disciplina reumatologica si possono annoverare il testo degli Aforismi (in varie edizioni cinquecentesche), appartenenti al Corpus Hippocraticum, che contiene diverse osservazioni che in parte sono ancora valide su RD, come la gotta (a seconda della parte del corpo che interessava chiamata: piede, podagra; mano, chiragra; e ginocchio, gonagra), il morbo di Behçet, l'artrite e la sciatica. D'altro canto, la biblioteca conserva 57 edizioni diverse di Galeno. Tra le pagine di quest'ultimo si possono rintracciare importanti commenti sulla secrezione urinaria da parte dei reni, la paralisi degli arti e i disturbi sensoriali dopo resezione dei nervi spinali. Galeno, si ricordi, ha anche differenziato i nervi sensibili e motori, ha postulato la forma familiare della gotta e ha descritto i tofi. Non meno importante è il De re medica di Celso dove si definiscono i segni cardinali dell'infiammazione e tre diversi tipi di febbre: quotidiana, terzana e quartana. Altro medico illustre ben rappresentato nel fondo antico della SGSM è Thomas Sydenham (1624-1689), il quale nel 1676 segnala un malato con un'affezione articolare cronica ed invalidante, la gotta. Per ultimo, nella biblioteca storica sono disponibili alcuni delle edizioni di testi ottocentesche che si trovano alla base della Reumatologia, come le pubblicazioni di Jean-Martin Charcot (1825-1893), di Alfred Barig Garrod (Paris, 1891), di Charles Scudamore (1779-1849) oppure di Wilhelm Ebstein (1836-1912).
Conclusioni. È evidente che parte del contenuto dei libri soprannominati lasciano intravedere una Reumatologia ante litteram, vale a dire le radici di una disciplina che è stata fortemente sviluppata nell'ultimo secolo che però veniva lasciando il suo segno lungo la Storia nei diversi testi dei medici più illustri. Leggere tra le righe, o meglio, 'in filigrana' i principali contributi scientifici pubblicati nell'età Moderna si rivela, dunque, una delle sfide della Reumatologia che dopo la sua formalizzazione mira a ricostruire la sua Storia.

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE PER LA VALUTAZIONE DEL MICROCIRCOLO NEI PAZIENTI CON LONG-COVID: SONDAGGIO ONLINE MULTICENTRICO

PO:24:434

Gotelli E. [1], Ingegnoli F. [2], De Angelis R. [3], Guiducci S. [4], Giuggioli D. [5], Pizzorni C. [1], Riccieri V. [6], Sebastiani M. [5], Sulli A. [1], Cutolo M. [1]
[1]Università degli Studi di Genova; [2]Università degli Studi di Milano; [3]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [4]Università degli Studi di Firenze; [5]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; [6]Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. L'infezione da SARS-CoV-2 può indurre un danno microvascolare, rilevabile mediante videocapillaroscopia periungueale (VCP) (1-3). Il danno endoteliale causato dal virus è stato implicato nella patogenesi sia dell'infezione attiva sia delle manifestazioni cliniche del long-COVID, definito come la persistenza dei sintomi della malattia attiva dopo almeno tre mesi dall'esordio della stessa. Il Comitato direttivo del Gruppo di Studio (GdS) della Società Italiana di Reumatologia di "Capillaroscopia e Microcircolazione in Reumatologia" (CAPSIR) ha quindi proposto lo "Studio sul ruolo della capillaroscopia nei pazienti con long COVID" (Studio CAPSIR_2) a tutti i Centri reumatologici italiani che hanno precedentemente partecipato allo Studio CAPSIR_1 (survey sull'utilizzo della VCP in Italia) (4).
Materiali e metodi. Un questionario conoscitivo online, creato tramite Google Form e composto da 27 domande aperte o a scelta multipla, è stato sottoposto via e-mail a tutti i partecipanti al GdS CAPSIR tra settembre e ottobre 2022. Le risposte raccolte sono state quindi valutate e riportate tramite un'analisi descrittiva.
Risultati. Il questionario online è stato compilato da 41 membri del GdS CAPSIR, appartenenti a 33 diversi Centri italiani. Tra i risultati raccolti, si segnala che il 63% dei partecipanti aveva già utilizzato la VCP in pazienti affetti da long-COVID. L'indicazione principale all'utilizzo della VCP è stata l'insorgenza di un nuovo fenomeno di Raynaud (46% dei casi) e le richieste di esecuzione dell'esame provenivano principalmente dai Medici di Medicina Generale (33% dei casi). Nei 2/3 dei Centri, i pazienti con long-COVID e pregressa malattia reumatologica rappresentavano meno del 20% del totale. Tuttavia, in 2/3 dei Centri non esisteva un percorso preferenziale per lo studio del microcircolo nei pazienti affetti da long-COVID né era disponibile un'indagine videocapillaroscopica precedente all'infezione da SARS-CoV-2. Secondo i partecipanti all'indagine, i parametri videocapillaroscopici più importanti da valutare nei pazienti con long-COVID sono il numero di capillari per millimetro lineare (24% delle risposte), la presenza di micro-emorragie (34% delle risposte) e la presenza di capillari giganti (22 % delle risposte). Tutti i partecipanti (100%) hanno poi accettato di partecipare a un'ulteriore raccolta di dati capillaroscopici e clinici nei pazienti affetti da long-COVID.
Conclusioni. Alla luce dei risultati sopra riportati, la seconda parte dello studio CAPSIR_2 prevede la raccolta di dati clinici e capillaroscopici di pazienti affetti da long-COVID con o senza fenomeno di Raynaud, che abbiano possibilmente eseguito un'indagine videocapillaroscopica prima dell'infezione da SARS-CoV-2. L'obiettivo sarà quello di rilevare o meno la presenza di un danno microvascolare nei pazienti affetti da long-COVID che possa essere coinvolto nella patogenesi delle loro manifestazioni cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 665-677.
2. Sulli A, et al. Microvasc Res. 2022; 142: 104361.
3. Natalello G, et al. Microvasc Res. 2021; 133: 104071.
4. Ingegnoli F, et al. Reumatismo. 2022; 74 (3).

DRUG RETENTION RATE E FREQUENZA DI EVENTI AVVERSI DOPO SWITCH DA RITUXIMAB ORIGINATOR A DUE DIFFERENTI RITUXIMAB BIOSIMILARI: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

PO:24:435

D'Alessandro R. [1], Gentileschi S. [1], Bruni C. [2], Pacini G. [2], Sota J. [1], Guiducci S. [2], Matucci Cerinic M. [2,3], Frediani B. [1]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Senese, Siena;
[2]Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, sezione di Reumatologia, A.O.U. Careggi, Università di Firenze;
[3]Unità di immunologia, Reumatologia, Allergologia e malattie rare, istituto scientifico IRCCS San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Valutare la frequenza di eventi avversi (EA) e la drug retention rate dopo switch non medico (NMS) da Rituximab Originator (RTXo) a due diversi Rituximab biosimilari (RTXb) (GP2013 e CTP10), in pazienti affetti da malattie infiammatorie reumatiche muscoloscheletriche e da connettivopatie su base autoimmune.
Materiali e metodi. Raccolta retrospettiva dei dati demografici, clinici e terapeutici di pazienti affetti da malattie infiammatorie reumatiche e connettivopatie su base autoimmune, trattati con RTXo presso due centri reumatologici di riferimento, e successivamente sottoposti a NMS. Lo studio è stato approvato dai rispettivi comitati etici locali. L'analisi statistica è stata condotta con il programma IBM SPSS Statistics.
Risultati. Sono stati arruolati 181 pazienti trattati con RTXo di cui 97 (52%) affetti da Artrite Reumatoide (AR). Le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche, incluso il dettaglio delle diagnosi dei pazienti, sono riassunte in tabella 1. Riguardo agli EA, 47 (23%) pazienti avevano presentato EA con RTXo. Su 181 pazienti totali, 143 (79%) eseguivano NMS a GP2013 mentre 38 (21%) passavano a CTP10.
Nei pazienti in trattamento con GP2013 e CTP10 si verificavano 22(15,3%) e 12(31,5%) EA, rispettivamente. Sette (5%) pazienti in terapia con GP-2013 e 6 (16%) pazienti trattati con CTP10 sospendevano il trattamento per remissione clinica. La retention rate stimata di RTXb, considerando entrambi i biosimilari, era del 81.5% a 12 mesi, 80.6% a 24 mesi, 77.4% a 36 mesi con un follow-up medio di 16.97 mesi. La monoterapia (assenza di concomitante csDMARD) non era associata ad una maggiore probabilità di sopravvivenza del farmaco (p=0.054). GP2013 era significativamente associato ad una probabilità di maggiore di sopravvivenza rispetto a CTP10 (p<0.001). La diagnosi (AR vs tutte le altre diagnosi) non influenzava la sopravvivenza nel tempo di RTXb (p=0.46). La regressione logistica identificava, come fattori predittivi di persistenza in terapia la somministrazione di RTX in monoterapia e l'impiego di GP2013.
Conclusioni. Il NMS a RTXb ha mostrato un buon profilo di sicurezza in termini di EA ed una buona drug retention rate stimata a 36 mesi, indipendentemente dalla diagnosi; in particolare GP2013 ha mostrato una frequenza inferiore di EA rispetto a CT-P10 ed una maggiore probabilità di sopravvivenza in terapia.

Pazienti	181
Maschi/Femmine	F: 144 (785%) M: 37 (22%)
Età media ± DS (Anni)	62 ± 13
Età media alla diagnosi ± DS (anni)	48 ± 14
Diagnosi	- Artrite reumatoide (AR): 97 (52%) - Sclerosi sistemica (SSc): 14 (8,5%) - Lupus eritematoso sistemico (SLE): 5 (3%) - Sindrome di Sjogren (SS): 12 (6,5%) - Connettivite mista (MCTD): 2 (2%) - Vasculiti ANCA (AAV): 5 (3%) - Miopatie idiopatiche infiammatorie (IIM): 3 (3%) - Connettivite indifferenziata (UCTD): 2 (1%) - Sindromi da OVERLAP: (20%) - Sindrome ipereosinofilica: 1 (0,5%)
Durata media di malattia ± DS (anni)	14 ± 9
Posologia RTX-O	- 1000 mg due volte ogni 6 mesi 167 (92%) - 1000 mg una volta ogni 6 mesi: 6 (3,5%) - Altro: in 8 (4,5%)
Linea di terapia con RTX-O	1°:80(44%) 2°: 40 (22,5%), 3°: 50 (27,5%) 4° 5°-6°: 11 (6%)
CsDMARDs associato al momento di inizio del RTX-O	- Metotrexate (MTX): 52 (29%) - - Leflunomide (LEF): 9 (5%) - Salazopirina (SSZ): 7 (4%) - - Idrossiclorochina (HCQ): 30 (16,5%) - Micofenolato (MMF): 4 (2,5%) - Azatioprina (AZA): 5 (3%) - Ciclosporina (CyA): 1 (0,5%)

Tabella 1: caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche della popolazione studiata

MULTIMORBIDITY AND PROMIS HEALTH OUTCOMES IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: DATA FROM A LARGE, GLOBAL E-SURVEY (COVAD STUDY)

PO:24:436

Fornaro M. [1], Venerito V. [1], Iannone F. [1], Naveen R. [2], Cavagna L. [3], Kuwana M. [4], Agarwal V. [5], COVAD Study Group [6], Aggarwal R. [7], Gupta L. [8]

[1]University of Bari Aldo Moro, Rheumatology Unit - Department of Regenerative and Precision Medicine and Ionian Area, Bari; [2]Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Lucknow, India; [3]Università degli Studi di Pavia, Rheumatology Unit, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia; [4]Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Department of Allergy and Rheumatology, Tokyo, Japan; [5]Mahatma Gandhi Mission Medical College, Mumbai, India; [6]COVAD Study Group, India; [7]University of Pittsburgh School of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Pittsburgh, USA; [8]Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

Objectives. This study aimed to explore the prevalence of multimorbidity in patients with IIMs, other autoimmune rheumatic diseases (AIRDs) and Healthy controls (HCs). We further explore the impact of comorbidities on patients' physical, mental, and social health assessed by the Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS).

Methods. Data for this study were acquired from the extensively validated and pilot tested COVAD 2 e-survey. Basic multimorbidity (BM) was defined as the co-occurrence of two or more comorbidities in an individual, while complex multimorbidity (CM) signified the co-occurrence of 3 or more chronic conditions affecting 3 or more different organ systems. PROMIS global physical health (PGP), mental health (PGM), fatigue 4a (F4a) and physical function short form (SF10) were analysed using descriptive statistics and linear regression models. Hierarchical Clustering on Principal Components was performed to outline the grouping.

Results. Of 10740 respondents, 1558 IIMs, 4591 AIRDs and 3652 HCs were analysed. Individuals with IIMs exhibited a high burden of any comorbidity (OR: 1.62 vs AIRDs and 2.95 vs HCs, p<0.01), BM (OR 1.66 vs AIRDs and 3.52 vs HCs, p<0.01), CM (OR: 1.69 vs AIRDs and 6.23 vs HCs, p<0.01), and mental health disorders (MHDs) (OR 1.33 vs AIRDs and 2.63 vs HCs, p<0.01) (Figure 1).

IIM patients with comorbidities (and MHDs) had worse physical function (low PGP, PGM, SF10 and higher F4a scores, all p<0.001). Worse physical function (PGP) was predicted by age (0.35; 0.030), active disease (-1.51; <0.001), BM (-1.11; <0.001), and MHDs (-1.47; <0.001). PGM was impacted by age (0.51; 0.004), active disease (-1.34, <0.001), BM (-0.75; 0.001) and MHDs (-2.22; <0.001). Determinants of SF10a were age (-3.86; <0.001), active disease (-7.03, <0.001), female (2.85, <0.001), BM (-2.95; <0.001) and MHDs (-2.37; <0.001). Fatigue (F4a) was impacted by age (-0.96, <0.001), active disease (1.45, <0.001), country human development index (0.95; 0.036), BM (1.11; <0.001); and MHDs (2.17; <0.001).

Four distinct clusters (Figure 2, Table 1) were identified i.e., cluster 0: lower burden of comorbidities and good health status; cluster 1: older patients, whit higher burden of comorbidities and poor health status, cluster 2: patients with higher prevalence of MHDs, lower PGP and PGM; and higher F4a scores; and lastly Cluster 3 that comprised older patients with an average burden of comorbidities and overall good health status according to PROMIS scores.

Dermatomyositis, anti-synthetase syndrome, necrotizing autoimmune myopathy were similarly represented in all clusters, whilst inclusion body myositis and polymyositis were more predominant in clusters 1 (61.7% and 45.3%) and 3 (36.4 % and 34.6%), while overlap myositis was more represented in cluster 2 (45.4%) (Figure 1B).

Conclusion. Patients with IIMs have a higher burden of comorbidities that adversely impact physical and mental health, calling for optimized approaches for holistic patient management.

Table 1. Characteristics of clusters

	Cluster 0 (n. 219)	Cluster 1 (n.564)	Cluster 2 (n. 318)	Cluster 3 (n.422)
Female, n. (%)	189 (86.3) [a]	358 (63.5) [b]	288 (90.6) [a]	258 (61.1) [b]
Age, mean ±SD	44 ±13[a]	66 ±10[b]	45 ±12[a]	66 ±9[b]
BM, n. (%)	10 (4.6) [a]	330 (58.5) [b]	44 (13.8) [c]	156 (37)[d]
CM, n. (%)	4 (1.8) [a]	153 (27.1) [b]	27 (8.5) [c]	31 (7.3)[c]
MHDs, n. (%)	39 (17.8) [a]	241 (42.7) [b]	176 (55.3) [c]	61 (14.5) [a]
PROMIS Global Physical health, mean ±SD	15.8 ±2.1[a]	10.2 ±1.9[b]	10.5 ±2.3)[b]	14.5 ±1.7[c]
PROMIS Global Mental Health, mean ±SD	15.4 ±2.7[a]	11.2 ±2.7[b]	10.8 ±3.0[b]	15.2 ±2.4[a]
PROMIS Physical function SF10a, mean ±SD	45.8 ±4.5[a]	25.6 ±8.5[b]	34.3 ±8.6[c]	36.4 ±9.5[d]
PROMIS Fatigue 4a score, mean ±SD	7.2 ±2.4[a]	13.7 ±3.2[b]	13.8 ±3.3[b]	8.0 ±2.3[c]

Each superscript letter indicates a subset of the 4 groups analyzed for which the means or proportions showed no difference at a significance level of .05.

Figure 1. Comorbidities in COVAD patients

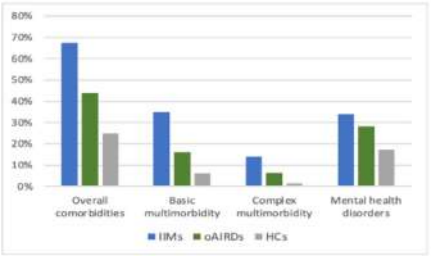
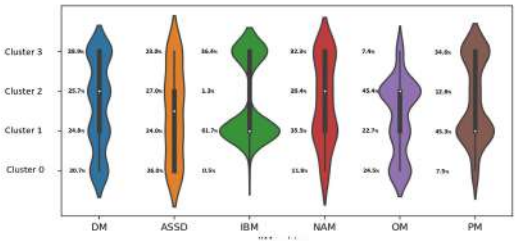


Figure 2. Clusters in IIMs



NEW FRONTIERS IN AUTOIMMUNE DIAGNOSTICS: A SYSTEMATIC REVIEW ON SALIVA TESTING

PO:24:437

Foddai S.G. [1], Radin M. [1,2], Barinotti A. [1], Cecchi I. [1,2], Rubini E. [1], Arbrile M. [1,2], Menegatti E. [2], Roccatello D. [1], Sciascia S. [1]
[1]University Center of Excellence on Nephrologic, Rheumatologic and Rare Diseases (ERK-Net, ERN-Reconnect and RITA-ERN Mem, Torino; [2]School of Specialization of Clinical Pathology, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin

Background. Immunological laboratory testing is known to be complex, and it is usually performed in tertiary referral centers. Many criticalities affect diagnostic immunological testing, such as limited availability, the need for specifically trained laboratory staff, and potential difficulties in collecting blood samples, especially in the most vulnerable patients, i.e., the elderly and children. For this reason, the identification of a new feasible and reliable methodology for autoantibody detection is urgently needed.
Methods. We designed a systematic review to investigate the available literature on the utilization of saliva samples for immunological testing.
Results. A total of 170 articles were identified. Eighteen studies met the inclusion criteria, accounting for 1059 patients and 671 controls. The saliva collection method was mostly represented by passive drooling (11/18, 61%), and the most frequently described methodology for antibody detection was ELISA (12/18, 67%). The analysis included 392 patients with rheumatoid arthritis, 161 with systemic lupus erythematosus, 131 with type 1 diabetes mellitus, 116 with primary biliary cholangitis, 100 with pemphigus vulgaris, 50 with bullous pemphigoids, 49 with Sjogren syndrome, 39 with celiac disease, 10 with primary antiphospholipid syndromes, 8 with undifferentiated connective tissue disease, 2 with systemic sclerosis, and 1 with autoimmune thyroiditis. The majority of the reviewed studies involved adequate controls, and saliva testing allowed for a clear distinction of patients (10/12 studies, 83%). More than half of the papers showed a correlation between saliva and serum results (10/18, 55%) for autoantibody detection, with varying rates of correlation, sensitivity, and specificity. Interestingly, many papers showed a correlation between saliva antibody results and clinical manifestations.
Conclusions. Saliva testing might represent an appealing alternative to serum-based testing for autoantibody detection, considering the correspondence with serum testing results and the correlation with clinical manifestations. Nonetheless, standardization of sample collection processing, maintenance, and detection methodology has yet to be fully addressed.

Table. Papers included in the final analysis assessing salivary testing strength as disease detection method and correlation with clinical manifestations.

	Saliva Testing Performance *	Saliva–Serum Correlation or Significant Association	Correlation between Saliva Antibody Testing and Clinical Manifestations
Zhang [23]	ANA IF intensities were significantly higher in SLE patients than in healthy controls ($p < 0.01$)	$R = 0.33$, $p = 0.0058$	IgM-ANA correlated with PGA ($R = 0.24$, $p < 0.05$), dsDNA ($R = 0.35$, $p < 0.01$), SLEDAI ($R = 0.3$, $p < 0.05$) serum C3 ($R = -0.35$, $p < 0.01$), and C4 ($R = -0.26$, $p < 0.05$); IgG-ANA correlated with ESR ($R = 0.39$, $p < 0.01$), SLEDAI ($R = 0.25$, $p < 0.05$), dsDNA ($R = 0.29$, $p < 0.05$), and serum C3 ($R = 0.29$, $p < 0.05$); IgA-ANA correlated with dsDNA ($R = 0.24$, $p < 0.05$) and ESR ($R = 0.33$, $p < 0.05$)
Sciascia [24]	NA	$R = 0.73$ (95% CI: 0.68–0.78; $p < 0.0001$). The results obtained with saliva were used to generate an ROC curve using the serum results as a binary classifier. AUC = 0.97	NA
Ching [25]	A Mann–Whitney U test showed a marked difference in autoantibody titers between SjS and control groups ($p < 0.0001$). Ro60: 70% sensitivity (95% CI: 50%–84%), 90% specificity (95% CI: 81%–100%); Ro52: 67% sensitivity (CI 46–83%) 100% specificity (CI 87–100%)	Anti-Ro60 and Ro52/tiers did not correlate quantitatively with serum titers ($R = 0.23$, $R = 0.2$)	NA
Barbelo [26]	NA	NA	NA
Damoiseille [27]	Statistically significant difference in saliva anti-CCP prevalence between RA patients and controls ($p < 0.01$)	NA	NA
Ljungberg [28]	Difference between saliva IgA1 levels of RA patients and controls ($p < 0.05$)	Saliva IgA ACPA moderately correlated with serum levels of IgA ($r = 0.466$) and IgA1 ($r = 0.434$) and weakly with IgA2 ($r = 0.277$). SC ACPA ($r = 0.29$), and IgG ACPA ($R = 0.342$) (all at $p < 0.001$)	Saliva IgA ACPA-positive samples had significantly higher ESR ($p = 0.031$), DAS28 ($p = 0.04$), tender joint count (TJC) ($p = 0.039$), HAQ ($p = 0.006$), and PGA ($p = 0.03$) than negative samples. In linear regression analysis, salivary ACPA levels were associated with DAS28 ($p = 0.016$). Salivary IgA ACPA was associated with DAS28 after adjusting for disease duration and treatment ($p = 0.021$).
Svard 2020 [29]	NA	Low correlation between IgG and IgA ACPA serum/saliva results ($R = 0.235$, $p = 0.014$; $R = 0.208$, $p = 0.030$)	NA
Svärd 2019 [30]	Salivary IgA ACPA was not statistically more prevalent in RA patients compared to HC or EDR ($p > 0.05$)	NA	NA
Knopoff [31]	NA	ELISA: Dsg1 ($R = 0.369$, $p = 0.008$); Dsg3 ($R = 0.363$, $p = 0.001$). IIF: ($R = 0.409$, $p = 0.005$)	ELISA anti-Dsg1-3 showed a moderate correlation with the total PDAI score ($R = 0.386$, $p = 0.017$; $R = 0.510$, $p < 0.001$). Dsg3 showed a moderate correlation with mucosal PDAI ($R = 0.513$, $p < 0.001$), and Dsg1 showed a moderate correlation with body-based-week PDAI 9 ($R = 0.477–0.492$, $p < 0.001$).
Esmaili [32]	NA	BP180 ($R = 0.9$, $p < 0.001$); BP230 ($R = 0.5$, $p < 0.001$) BP180 sensitivity: serum 88%, SALIVA 87%; specificity, 96% vs. 96%. BP230 serum/saliva sensitivity: 48% vs. 77%; specificity, 96% vs. 62%	A statistically significant correlation was found between saliva BP180 values and severity of skin disease ($R = 0.54$, $p = 0.01$); BP230 levels correlated with mucosal involvement ($p = 0.03$).
Hallaji [33]	NA	1, Dsg1 $p < 0.001$, Dsg3 $p = 0.001$ Dsg1 sensitivity (serum/saliva): 72.70%; Dsg3 sensitivity (serum/saliva): 94.99%	Anti-Dsg1 titers were significantly higher in the saliva of patients with mucocutaneous phenotype ($p = 0.021$). Salivary anti-Dsg1 antibodies correlated with severity of mucosal lesions ($R = 0.496$, $p < 0.001$)
Todd [34]	NA	($R = 0.67$, $p < 0.001$; $R = 0.85$, $p < 0.001$ when only seropositive GADA subjects were considered)	NA
Markopoulos [35]	GADA was found both in the serum and saliva of all diabetic children, allowing the distinction of patients and controls using both serum and saliva testing ($p < 0.0001$)	NA	NA
Tiberti [36]	Salivary GADA and IA2 autoantibodies were present in only one control (1.3%, 1/76)	GADA: ($R = 0.749$, $p < 0.0001$); IA-2A: ($R = 0.689$, $p < 0.0001$) GADA correctly identified 91.1% of T1DM patients (PPV, 91.7%; NPV, 90%)	NA
Lu [37]	AUC 0.88 (95% CI: 0.83–0.93). Threshold value of 0.61 RUI/mL, 81.82% sensitivity, and 80% specificity	$R = 0.63$, $p < 0.001$	IL6 and INFγ saliva values were significantly increased in the PBC group ($p < 0.001$).
Palmer [38]	A significant difference was detected between the saliva of PBC patients and HC controls, both for IgA and anti-SC titers ($p < 0.0001$; $p < 0.001$)	NA	No correlation between anti-PDC IgA and severity of dry mouth and fatigue ($R = -0.17$, $p = NS$; $R = 0.18$, $p = NS$)
Ikuno [39]	All controls were negative for the tested antibodies	Good correspondence between serum and saliva for all Ig isotypes: 12 (serum) vs. 9 (saliva); perfect correspondence between IgG isotypes: 9 (serum positivities) vs. 9 (saliva positivities)	NA
Ajdani [40]	Salivary levels of tTG were greater among patients ($p < 0.001$)	compared to serum gold standard. Saliva results showed an AUC of 0.9309, a sensitivity of 90.15%, a specificity of 80%, and a diagnostic accuracy of 91.67%	NA

*Defined as the ability to significantly distinguish patients from controls based on salivary antibody titer. NA: not applicable; not mentioned in the paper.

STUDIO PILOTA SULLA SICUREZZA DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE CON B-DMARDS O TS-DMARDS E DENOSUMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITI CRONICHE ED OSTEOPOROSI

PO:24:438

Erroi F., Rotondo C., Rella V., Altomare A., Colia R., Corrado A., Cantatore F.P.
Ospedali Riuniti, Foggia

Scopo del lavoro. L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da alterazioni quantitative e qualitative dell'osso con aumento del rischio fratturativo. Le patologie infiammatorie croniche reumatologiche rappresentano una delle principali cause di osteoporosi secondaria, ovvero non dovuta ai cambiamenti ormonali post-menopausali o all'età avanzata. Pertanto, spesso i pazienti con artriti croniche effettuano contemporaneamente terapie per entrambe le malattie.
Oltre ai bisfosfonati (BF), primi farmaci utilizzati per trattare l'osteoporosi, da alcuni anni è entrato in commercio un altro farmaco ad azione antiriassorbitiva, denosumab (Dmab), un anticorpo monoclonale umanizzato contro RANKL.
Lo scopo del nostro studio è valutare la sicurezza della terapia in combinazione tra b-DMARDs/ts-DMARDs e denosumab in confronto alla terapia di combinazione b-DMARDs / ts-DMARDs e BF.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 40 pazienti (età media 68,5±8,3 anni; M: 10%, F: 90%) con diagnosi di osteoporosi e artrite (reumatoide o psoriasica, rispettivamente secondo i criteri ACR/EULAR 2010 e CASPAR 2006) in trattamento con farmaci biologici (Rituximab, Abatacept, anti-TNF alfa, JAK-inibitori, Tocilizumab) e con Dmab o BF da più di un anno.
Risultati. Il 45% dei pazienti era in terapia di combinazione b-DMARDS + Dmab, il 37,5% b-DMARDs + BF, il 5% ts-DMARDs + Dmab e il 12% ts-DMARDs + BF.
La sospensione della terapia con b-DMARDs /ts-DMARDs si è verificato nel 50% dei pazienti trattati con Dmab e nel 35% dei pazienti trattati con BF (p=0,212). Considerando la causa della sospensione del b/ts-DMARDs, hanno sospeso per comparsa di eventi avversi il 60% dei pazienti in trattamento con Dmab e l'85,7% dei pazienti in trattamento con BF (p=0,252). Hanno sospeso per inefficacia il 40% dei pazienti trattati con Dmab e il 14,3% dei pazienti trattati con BF (p=0,278).
Stratificando i pazienti secondo il DMARDs biologico o target synthetic si sono osservati i seguenti risultati. La sospensione del b-DMARDs si è verificata in 9 pazienti trattati con Dmab (67% per eventi avversi, il 33% per inefficacia) e in 5 pazienti trattati con BF (100% per comparsa di eventi avversi). La sospensione del ts-DMARDs si è verificata in un solo paziente trattato con Dmab (per inefficacia) e in 2 pazienti trattati con BF (1 per inefficacia e 1 per evento avverso).
Gli eventi avversi consistevano nel 66% nella comparsa di infezioni (prevalentemente herpes zoster o infezioni polmonari). Nessun paziente ha sviluppato osteonecrosi mandibolare.
Conclusioni. La terapia di combinazione tra b/ts-DMARDs e Dmab sembra essere sicura in egual misura all'associazione con BF. In particolare sembra essere molto sicura la terapia di associazione tra ts-DMARDs e Dmab. Non sembra esserci un rischio aggiuntivo per osteonecrosi mandibolare nel gruppo di pazienti trattati con Dmab o BF sia per la terapia di combinazione con b-DMARDs sia per quella con ts-DMARDs.

UTILIZZO DEI BIOSIMILARI DI ADALIMUMAB ED ETANERCEPT: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:24:439

Goegan F., Giambalvo S., Pettiti G., Tibaldi G., Gollè G., Romeo N.
S.S.D. Reumatologia A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. I biosimilari corrispondono come profilo di qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biotecnologici di riferimento (1). Il passaggio tra un biosimilare e l'altro non dovrebbe quindi essere considerato intrinsecamente problematico, tuttavia, gli studi di real life sono utili a confermare questo dato derivativo. Lo scopo di questo lavoro è descrivere l'esperienza di intercambiabilità con i biosimilari di adalimumab (ADA) ed etanercept (ETA) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APS) e spondilite anchilosante (SA).
Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio i pazienti esposti ad almeno un biosimilare di ADA ed ETA con diagnosi di AR, APS e SA. Sono stati raccolti l'età, la diagnosi ed il dato di passaggio ad un biosimilare (1° switch) o due (2° switch), rispetto alla prima prescrizione di ADA o ETA originator o biosimilare. È stato valutato se l'interruzione o modifica di terapia dopo gli switch avveniva per remissione clinica (RC), perdita di efficacia (PE) o eventi avversi (EA). Sono stati esclusi i pazienti persi al follow-up.
Risultati. Sono stati arruolati 166 pazienti, 72 in terapia con ADA e 94 in terapia con ETA. L'età media dei pazienti con AR è di 51 anni tra i pazienti in terapia con ADA, 58 per ETA; 55 e 54 è l'età media dei pazienti con APS esposti rispettivamente a ADA ed ETA; la media dei pz con SA ha 46 anni in ADA, 45 in ETA. Tra i pazienti in terapia con ADA hanno effettuato 1 switch 43 pazienti di cui 7 (16,2%) ha sospeso poi la terapia per PE, 2 (4,7%) per RC, nessuno per EA; 29 pazienti hanno effettuato un 2° switch: 4 hanno poi sospeso ADA per PE (13,7%), 1 per RC (2,9%) e 1 per EA (2,9%). Tra i pazienti in terapia con ETA, 79 pazienti hanno effettuato 1 switch: 6 (4,75%) hanno poi terminato la terapia con ETA per PE, in 3 pz invece ETA è stato sospeso per RC (2,37%). Al 2° switch di ETA sono stati esposti 15 pazienti: di questi, in 3 (20%) il farmaco è stato poi sospeso per PE e si è manifestato 1 EA (1,5%) allergico.
Conclusioni. L'esperienza di questa corte monocentrica supporta l'intercambiabilità tra biosimilari nei pazienti affetti da AR, APS e SA, in particolare per l'elevato profilo di sicurezza: gli EA sono stati 2 su 166 pazienti esposti; entrambi gli EA si sono manifestati dal 2° switch, quindi all'esposizione di almeno due biosimilari. Il numero di eventi di perdita di efficacia non suggerisce un dato superiore all'atteso.

BIBLIOGRAFIA

1. MA. Guideline on similar biological medicinal products. 2010.

PO:25:440 - PO:25:458 SESSIONI POSTER

MISCELLANEA (III)

CLINICAL, LABORATORY AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS AT BASELINE PREDICT LONG-TERM OUTCOME OF POLYMYALGIA RHEUMATICA: A MULTICENTRIC RETROSPECTIVE STUDY

PO:25:441

Conticini E. [1], Falsetti P. [1], D'Alessandro M. [1], Al Khayyat S.G. [1], Grazzini S. [1], Baldi C. [1], Acciai C. [2], Gentileschi S. [1], D'Alessandro R. [1], Bellisai F. [1], Biasi G. [1], Barreca C. [1], Bargagli E. [1], Cantarini L. [1], Frediani B. [1]
[1]Università degli Studi di Siena; [2]Ospedale San Donato, Arezzo

Scopo del lavoro. No definite clinical, laboratory or imaging finding has been identified to predict prognosis and different clinical course of polymyalgia rheumatica (PMR), nor the risk of further relapses. Aim of the study was to assess the rate of PMR who, during follow-up, undergo a diagnostic shift and to assess which clinical, laboratory and ultrasound (US) findings are associated to a diagnostic shift and predict the long-term evolution of PMR.
Materiali e metodi. All PMR followed-up for at least 12 months were included. According to the US procedures performed at diagnosis, patients were subdivided in four subgroups. Clinical data from follow-up visits at 12, 24, 48 and 60 months, including diagnostic shift, number of relapses and immunosuppressive and steroid treatment, were recorded.
Risultati. 201 patients were included. According to US performed at baseline, patients were subdivided in 4 subgroups: no US; shoulders, hips, hands/wrists and knees US; shoulders, hips, and TA/AxA US; shoulders, hips, hands/wrists, knees, heels and TA/AxA US.
During follow-up, up to 60% had a change in diagnosis. Bilateral long head biceps tenosynovitis (LHBT) was associated to a persistence in PMR diagnosis, whereas gleno-humeral (GH) synovitis and rheumatoid factor positivity to a diagnostic shift. Patients undergoing diagnostic shift had higher frequency of GH synovitis, shoulder PD, higher C-reactive protein (CRP), while blood cells (WBC), platelets (PLT) and hemoglobin (Hb) and longer time to achieve remission, while those maintaining diagnosis had bilateral LHBT and SA-SD bursitis, higher erythron-sedimentation rate (ESR), lower Hb and shorter time to remission.
Cluster analysis identified a subgroup of older patients, with lower CRP, WBC, PLT and Hb, lower PD signal or peripheral synovitis who had a higher persistence in PMR diagnosis, suffered from more flares and took more GCs.
The comparisons among US procedures showed significant differences in diagnostic shift and GCs dosage.
Conclusioni. More than half patients fulfilling criteria for PMR have their diagnosis changed during follow-up. The early use of US is associated with a more accurate diagnosis at baseline, as well as to a lower cumulative dosage of GCs. The early diagnosis of giant cell arteritis seems to be possible only in case of AxA and TA US at diagnosis. On the other hand, the lack of US is associated to a prolonged GCs treatment.
Patients with a definite subset of clinical (fever, short time to remission), laboratory (lower Hb and C-reactive protein, higher ESR) and US findings (lower PD signal, LHBT) seems more prone to maintain the diagnosis of PMR.
US, comprising an evaluation of peripheral joints, AxA and TA, should be considered for a routinary employment at the time of the first diagnosis of PMR. Patients should be carefully stratified to define the optimal treatment and follow-up scheme.

VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE PERIFERICA IN PAZIENTI AFFETTI DA MCTD E UCTD: UNO STUDIO TRASVERSALE MONOCENTRICO

PO:25:442

Cere A. [1], Hysa E. [1], Lercara A. [1], Pinelli A. [1], Lalli F. [1], Gotelli E. [1], Pizzorni C. [1], Paolino S. [1], Sulli A. [1], Smith V. [2], Cutolo M. [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Department of Internal Medicine, Ghent, Belgium

Scopo del lavoro. Le connettiviti (CTDs) sono un gruppo eterogeneo di disordini autoimmuni e, tra questi, la connettivite indifferenziata (UCTD) e la connettivite mista (MCTD) condividono il fenomeno di Raynaud secondario (FRs) come principale sintomo vascolare. Il Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) è uno strumento affidabile per la misurazione della perfusione sanguigna periferica (PSP) e ha già dimostrato la sua utilità nella valutazione della funzione microvascolare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) con FRs.
L'oggetto dello studio è l'analisi tramite LASCA della PSP delle mani in pazienti con MCTD/UCTD e FRs e il confronto di tali valori con quelli di soggetti sani (SS).
Materiali e metodi. Ventiquattro pazienti affetti da CTDs con FRs (7 MCTD, 17 UCTD) e 28 SS sovrapponibili per età e sesso sono stati arruolati. La diagnosi delle connettiviti è stata effettuata in base ai criteri classificativi internazionali. La terapia dei pazienti è rimasta stabile e non ha previsto l'assunzione di vasodilatatori endovenosi nei tre mesi precedenti alla valutazione. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad analisi LASCA (Pericam PSI, Perimed, Jarfalla) delle mani, dopo acclimatamento di almeno 15 minuti a temperatura stabile (22°C). Dopo la registrazione, la PSP è stata misurata (in unità di perfusione, U.P.) nelle seguenti regioni di interesse (ROIs): area periungueale (con e senza pollice), polpastrelli (con e senza pollice).
L'analisi statistica è stata effettuata tramite DATATab®, utilizzando test parametrici e non parametrici.
Risultati. La PSP è risultata significativamente ridotta nei pazienti con MCTD e UCTD rispetto ai SS. Tale risultato è stato confermato per tutte le ROIs (Tabella 1). Inoltre, è stata individuata una tendenza, per quanto non significativa, ad un valore di PSP minore nei pazienti con MCTD rispetto ai pazienti con UCTD, in particolare a livello delle aree periungueali (Tabella 1).
Conclusioni. Secondo quanto a nostra conoscenza, in letteratura non sono disponibili al momento valutazioni della PSP in connettiviti oltre la SSc. Questo studio preliminare ha rilevato una PSP misurata con LASCA significativamente ridotta nei pazienti con FRs a MCTD/UCTD rispetto ai SS e una tendenza, non significativa, ad una PSP minore nella MCTD rispetto alla UCTD. Tali risultati potrebbero dimostrare un potenziale ruolo del LASCA nella valutazione del coinvolgimento funzionale microvascolare periferico delle connettiviti oltre alla SSc. Ulteriori indagini con maggiore dimensione campionaria e con eventuale valutazione morfologica tramite capillaroscopia sono necessarie per confermare il dato.

Tabella 1 - Età media e perfusione periferica media misurata tramite Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) nelle 4 ROIs considerate in MCTD, UCTD, SS. PSP: perfusione sanguigna periferica; MCTD: connettivite mista; UCTD: connettivite indifferenziata; SS: soggetti sani; U.P.: unità di perfusione.

	MCTD	UCTD	SS	p-values
Età (anni) Media ± SD	59.8±14.2	51.2±15.9	57.6±11.7	n.s.
Perfusione media polpastrelli (U.P.)	132.3±78.2	138.7±87.5	202.8±59.3	**MCTD vs SS: p=0.013** **UCTD vs SS: p=0.005** MCTD vs UCTD: n.s.
Perfusione media polpastrelli (pollice escluso) (U.P.)	131.5±80.1	139.2±90.7	203.9±60.9	**MCTD vs SS: p=0.013** **UCTD vs SS: p=0.006** MCTD vs UCTD: n.s.
Perfusione media periungueale (U.P.)	85.4±51	100±55.5	146.9±44.3	**MCTD vs SS: p=0.003** **UCTD vs SS: p=0.003** MCTD vs UCTD: n.s.
Perfusione media periungueale (pollice escluso) (U.P.)	85.3±51.1	99.2±55.7	145.4±45.9	**MCTD vs SS: p=0.005** **UCTD vs SS: p=0.004** MCTD vs UCTD: n.s.

TWELVE-MONTHS FOLLOW-UP OF THE NON-MEDICAL SWITCH FROM ETANERCEPT BIO-ORIGINATOR TO GP-2015 BIOSIMILAR IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES: A MONOCENTRIC OBSERVATIONAL STUDY

PO:25:443

Castellani C., Molteni E., Sciarra G., Di Sanzo L., Bevignani G., Scrivo R., Conti F.
U.O.C. Reumatologia - Sapienza Università di Roma

Objectives. Since the expiration of bio-originators' licenses, the switch to less expensive biosimilars has been encouraged by regulatory authorities. Available data support the safety and effectiveness of the switch from etanercept (ETN) bio-originator to biosimilars (1), although data from real-life are scant. This observational study evaluated the real-life effectiveness of a non-medical switch from ETN bio-originator to GP-2015 ETN biosimilar in a monocentric cohort of patients with inflammatory chronic arthritis.

Methods. We enrolled consecutive adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and axial spondyloarthritis (axSpA) classified according to standard criteria switched from ETN bio-originator to GP-2015 biosimilar for administrative/economic reasons. The date of the switch was the baseline (T0), and patients were re-assessed after 12 months (T12). At T0, data on demographic, clinical, and laboratory parameters were registered. Also, patient-reported outcomes (PROs), including visual analog scale (VAS 0-10) for pain and global assessment (PGA), and functional status by Health Assessment Questionnaire (HAQ) were used, together with disease-specific indexes (DAS28-CRP for RA, DAPSA for PsA, ASDAS-CRP and BASDAI for axSpA). The same clinical and laboratory data were assessed at T12 or at the time of early discontinuation for inefficacy [loss of efficacy (LoE) or lack of efficacy (LaE)] or adverse events (AEs).

Results. One hundred and eleven patients switched from ETN bio-originator to GP-2015 [RA=45, F:M=33:12, median age 67.5 years (IQR 24.25 years), median disease duration 217 months (IQR 171 months), median exposure to bio-originator 126 months (IQR 108.5 months); PsA=47, F:M=18:29, median age 59 years (IQR 14 years), median disease duration 168.5 months (IQR 114 months), median exposure to bio-originator 120 months (IQR 106 months); axSpA=19, F:M=7:12, median age 55 years (IQR 17 years), median disease duration 156 months (IQR 238 months), median exposure to bio-originator 126 months (IQR 84 months)]. Laboratory and clinimetric parameters are reported in table 1.

At T12, no differences with respect to baseline were found in the disease activity indexes (Figure 1).

Eight patients were lost to follow-up (3 with RA, 2 with PsA, 3 with axSpA). Five patients with RA discontinued the treatment with GP-2015 due to AE (2 for skin cancers, 1 for breast cancer, 1 for recurrent upper airway infections, 1 for injection site reaction), while 1 patient experienced LoE at T12. Among patients with PsA, 1 discontinued GP-2015 for AE (recurrent oral ulcers) and 1 for LoE. Among patients with axSpA, no LoE or AEs were recorded.

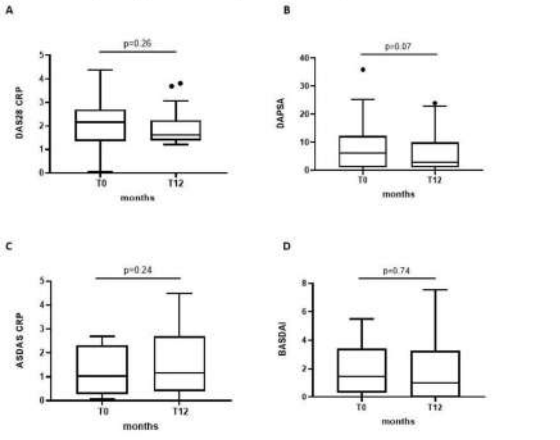
Conclusions. Our data indicate that the switch to GP-2015 ETN biosimilar from ETN bio-originator does not bear differences after 12 months in terms of clinical and laboratory parameters in patients with chronic arthropathies. These data support the practice of switching from the reference product.

Table 1. Laboratory and clinimetric parameters of patients switching from ETN bio-originator to ETN biosimilar at T0 and T12.

	T0	T12
RA		
ESR, mm/h	13 (16)	14 (19)
CRP, mg/dL	0.2 (0.41)	0.31 (0.32)
pain VAS (0-10 cm)	3 (2.75)	2 (4)
PGA VAS (0-10 cm)	3 (3)	2 (5)
HAQ	0 (0.9)	0 (1.3)
DAS28-CRP	2.165 (1.327)	1.62 (0.85)
PsA		
ESR, mm/h	9 (13)	9 (16.5)
CRP, mg/dL	0.205 (0.41)	0.36 (0.5)
pain VAS (0-10 cm)	2 (4)	2 (5)
PGA VAS (0-10 cm)	2 (5)	1 (4.5)
HAQ	0 (0.5)	0.25 (0.5)
DAPSA	6 (11)	2.8 (9)
axSpA		
ESR, mm/h	15 (17)	13 (10.5)
CRP, mg/dL	0.35 (0.85)	0.255 (0.49)
pain VAS (0-10 cm)	1.5 (3.25)	0.5 (5.5)
PGA VAS (0-10 cm)	2 (3)	0.5 (4.25)
BASDAI	1.45 (3.06)	1 (3.24)
ASDAS-CRP	1.03 (2)	1.15 (2.3)

Data are expressed as numbers, (IQR) unless otherwise specified.
ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score; axSpA, axial spondyloarthritis; BASDAI, Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CRP, C-reactive protein; DAPSA, disease activity index for psoriatic arthritis; DAS28, disease activity score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PGA, patient global assessment; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; VAS, visual analog scale.

Figure 1 - Change in the DAS28-CRP (A), DAPSA (B), ASDAS-CRP (C), and BASDAI (D) in patients with inflammatory arthropathies switching from ETN bio-originator to GP-2015



Data are shown as Tukey boxplots; lines represent the median level with 25th-75th percentile; dots represent outliers.

REFERENCES

1. Ditto MC, et al. Sci Rep. 2020; 10: 16178.

POLIARTRITE ASIMMETRICA EROSIVA IN PAZIENTE CON MICOSI FUNGOIDE: QUANDO COMORBIDITÀ E PROGNOSI LIMITANO LE OPZIONI TERAPEUTICHE

PO:25:444

Finucci A. [1], Volpe P. [1], Raspa A.C. [1], Zicolella R. [1], Verardi L. [1], Gentile M. [2], Italiano N. [2], Gabini M. [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Ospedale Santo Spirito, ASL Pescara; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

Scopo. Descriviamo il caso di un paziente caucasico di 29 anni, con poliartrite asimmetrica e micosi fungoide.
MATERIALI Il paziente accedeva presso i nostri ambulatori a Gennaio 2023 per dolore infiammatorio e tumefazione elle piccole articolazioni di mani e piedi comparse da 2 anni, con morning stiffness di 2 ore.
In anamnesi da circa 10 anni macule eritematose in regione trocanterica ed inguinale bilaterale, su cui veniva eseguita biopsia nel 2019 con riscontro di linfoma T-cellulare cutaneo tipo micosi fungoide (MF) in fase precoce (stadio Ia). Nel 2020 la TC total body non rilevava coinvolgimento linfonodale.Lo specialista dermatologo consigliava cicli di fototerapia UVB e applicazione topica steroidea a cicli, non eseguiti per scarsa compliance.
All'EO il paziente presentava una poliartrite asimmetrica delle piccole articolazioni di mani e piedi, ballottamento rotuleo e macule eritematose trocanteriche ed inguinali.
Il paziente riferiva familiarità per psoriasi cutanea di zia di I grado. ANA, ENA, FR ed antiCCP risultavano negativi, VES e PCR nella norma, HLAB27 assente.All'ecografia: tenosinovite proliferativa di I e IV tendine flessore destri e sinovite attiva di alcune MCF, IFP e MTF, ispessimento inserzionale della fascia plantare e fenomeni erosivi ed osteoproduttivi delle MTF, confermati all'Rx. Negativa per coinvolgimento assiale la RMN bacino.
Veniva posta diagnosi di artrite psoriasica (PsA) ad impegno periferico (criteri CASPAR 2006) e richieste una rivalutazione dermatologica, che confermava il quadro di MF, ed ematologica, in cui veniva consigliata la ripetizione della TC total body (risultata nella norma) e follow-up clinico. Veniva introdotto apremilast 30 mg 1 cpx2/die, con miglioramento del quadro clinico (DAPSA al basale 34-DAPSA a 4 mesi 13) ed iniziata fototerapia UVB con netto miglioramento della patologia cutanea.
Conclusioni. La MF è il tipo più comune di linfoma primitivo cutaneo T-cellulare e solitamente colpisce adulti oltre i 50 anni. La malattia è rara nei bambini e nei giovani (Virmani et al. 2017). Rari casi di artrite in pazienti con MF sono descritti in letteratura. La maggior parte è caratterizzata da poliartrite non erosiva.In alcuni casi è stato rilevato un coinvolgimento articolare da parte delle cellule neoplastiche nelle forme più avanzate di MF (Sandberg et al 2004).
Nel nostro caso, la MF è in fase precoce e sulla base delle caratteristiche cliniche è stata posta diagnosi di PsA; tuttavia, la presenza di una neoplasia in un soggetto giovane, con una forma di artrite già erosiva, ha posto degli interrogativi su quale fosse la terapia più adeguata nel controllo dell'artrite, con il minor rischio di favorire la progressione linfomatosa. È stato scelto apremilast (inibitore PDE-4), sulla base del suo meccanismo immunomodulatorio e per evidenze di real life che ne dimostrano la sicurezza in pazienti con comorbidità o storia recente di neoplasia (Podevin et al 2022, Di Lernia et al 2020).

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE (AOSD): A DIAGNOSIS OF EXCLUSION PO:25:445

Sasia G. [1], Bracco C. [2], Dupuis A. [1], Posillico F. [1], Ruocco I. [1], Galliano R. [1], Gollè G. [2], Fenoglio L.M. [2]
[1]Università degli Studi Torino; [2]S.C. Medicina Interna A.O.S. Croce e Carle, Cuneo

Background. We report a case of a vet with fever, sore throat and migrating arthralgias in which AOSD was diagnosed making a differential diagnosis ruling out uncommon and common conditions that can mimic the disease.
Case report. A 63-years old male, with a medical history of skin melanoma with negative follow-up, presented to our Emergency Department for fever, sore throat and migrating arthralgias for the past two weeks. Initially was prescribed amoxicillin-clavulanic acid 1 g x3/day at home, subsequently appearance of salmon-coloured rash from the trunk to the limbs for which antihistamine and steroids were started. According to him, he had been exposed to ticks in the past. Hematological investigations showed a neutrophilic leucocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and serum ferritin, mild liver dysfunction. Renal and coagulation profiles were normal. Blood and urine cultures revealed no evidence of bacterial, fungal or viral infection. Tests for infectious diseases and the autoimmunity panel were negative. Abdominal ultrasonography (US) and transthoracic echocardiogram (TTE) were normal. Empirical antibiotic therapy with clarithromycin (500 mg x2 /day) and steroid i.v. (20 mg/day) were started. Based on his clinical features and review of the laboratory evaluations, he was diagnosed to have AOSD using the Yamaguchi criteria. He was responsive to steroid therapy, but due to recurrence of symptoms on dose reduction, he started therapy with Tocilizumab 162 mg/0.9mL pre-filled syringe weekly and continued steroid therapy, reducing progressively the dosage of methylprednisolone by 4 mg per week until the next check-up.
Discussion. AOSD is a rare clinical entity with unknown etiology. Its clinical manifestations are broad-spectrum, so the diagnosis is often difficult depending on the clinical context and disease. It is an exclusion diagnosis. They demand the exclusion of other diseases, including infections, malignancy, systemic rheumatic diseases, vasculitis, auto-inflammatory diseases, drug reactions and neutrophilic dermatoses. In this case it was important to exclude infections, considering the occupational risk which is subjected the vet. The pharmacological treatment includes glucocorticoids often in combination with methotrexate (MTX) and ciclosporine (CSA) for reduction of steroids. The interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist Anakinra, the IL-1beta antibody Canakinumab or an IL-6 receptor blockage with Tocilizumab are used where there is no response to MTX or CSA. In this case disease remission was successfully maintained by Tocilizumab.
Conclusion. AOSD is a diagnosis of exclusion. It should be considered a differential in patients with FUO. A careful documentation of symptoms, exclusion of other differentials and use of Yamaguchi criteria can help in diagnosis. A timely diagnosis and treatment along with proper counselling about regular follow-up and disease status can improve the outcome of disease as well as quality of life of the patient.



CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA E QUALITÀ DELLA VITA: MALATTIA LIEVE PER IL MEDICO VUOL DIRE SEMPRE IMPATTO LIEVE PER IL PAZIENTE?

PO:25:446

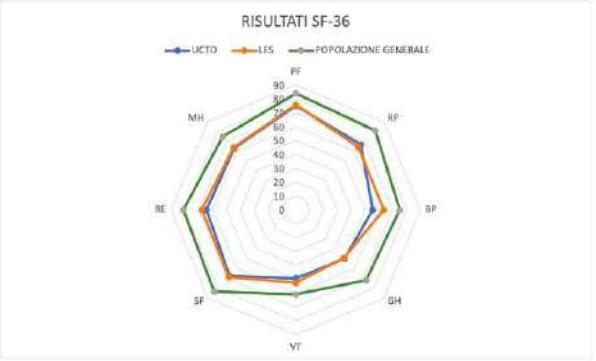
Elefante E., Gualtieri L., Signorini V., Putzu S., Trentin F., Schilirò D., Stagnaro C., Zucchi D., Cardelli C., Carli L., Ferro F., Tani C., Mosca M.
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Analisi della qualità della vita (QoL) in una coorte di pazienti con connettivite indifferenziata (UCTD) e confronto con la QoL di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Materiali e metodi. Studio trasversale monocentrico che ha incluso pazienti ambulatoriali con diagnosi di UCTD, nel periodo compreso tra ottobre 2020 e giugno 2021. Sono stati raccolti dati demografici e clinici. La QoL è stata valutata mediante Patient Reported Outcomes (PROs): SF-36, LIT e FACIT. I risultati dei PROs sono stati confrontati con quelli di pazienti ambulatoriali con LES seguiti nello stesso centro, nello stesso periodo.
Risultati. Sono stati arruolati 92 pazienti con UCTD; il 13% presentava una malattia attiva all'arruolamento, con manifestazioni muco-cutanee e/o articolari (Tabella 1).
La QoL dei pazienti con UCTD (valutata tramite l'SF-36) è risultata peggiore rispetto a quella della popolazione sana di riferimento (Grafico 1).
Tra i pazienti con UCTD, la fibromialgia è risultata essere il principale fattore determinante un impatto negativo sulla QoL sia fisica (PF, RP, BP p<0.0001) che mentale (GH, MH p<0.01). Ha dimostrato inoltre di essere associata a una maggiore fatigue (VT, FACIT p<0.0001) e a un maggiore impatto della malattia sulla vita dei pazienti (LIT p<0.0001).
La qualità di vita fisica (PCS) nei pazienti con UCTD è risultata influenzata negativamente anche dall'età (p<0.001) e dalle manifestazioni articolari attive (p<0.05). Queste ultime, insieme alla terapia steroidea, sembrano essere fattori indipendenti associati a un maggiore impatto della malattia sulla vita dei pazienti (LIT, p<0.05).
La QoL dei pazienti con UCTD è stata quindi confrontata con quella di 242 pazienti con LES. Non è emersa alcuna differenza significativa nella valutazione della QoL tra pazienti con UCTD e LES, in nessuno dei questionari utilizzati (Tabella 1, Grafico 1).
Conclusioni. La QoL nei pazienti con UCTD sembra influenzata dalle manifestazioni articolari, dalla fibromialgia e dalla terapia steroidea cronica. È interessante che la QoL nei pazienti con UCTD non appaia significativamente diversa rispetto a quella dei pazienti con LES, malattia complessa caratterizzata da manifestazioni più severe. Questo sottolinea che la qualità della vita nei pazienti affetti da connettiviti è di natura multifattoriale e la correlazione con le caratteristiche della malattia è controversa.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e PROs dei pazienti arruolati

	LES (242 pz)	UCTD (92 pz)	p
Femmine	91.7%	91.3%	*p=0.8*
Età all'arruolamento	44.6±12.6	47.9±12.4	*p<0.05*
Durata di malattia	14.1±10.1	7.8±7.1	*p<0.0001*
Fibromialgia	15.2%	52.2%	*p<0.0001*
Malattia attiva	21.5%	13%	*p=0.8*
Impegno muco-cutaneo attivo	14%	2.2%	*p<0.01*
Impegno articolare attivo	4.9%	9.8%	*p=0.1*
TERAPIA IN CORSO			
• Glucocorticoidi (GC)	51.2%	14.1%	*p<0.001*
• Dose GC (mg/die)	4.1±2.9	6.7± 5.9	*p<0.01*
• Idrossiclorochina	83.8%	71.7%	*p<0.05*
• Immunosoppressori	42.6%	9.8%	*p<0.001*
SF-36 PCS	47.4±9.9	46.1±8.5	*p=0.3*
SF-36 MCS	43.5±12	43.6±10.1	*p=0.9*
LIT	26.3±21.3	27.7±20.4	*p=0.5*
FACIT	37.8±10.3	37.4±9.7	*p=0.7*

Grafico 1. Risultati dell'SF-36



LE INSIDIE DELLA POLIMIALGIA REUMATICA: UN CASO DI RIATTIVAZIONE POLIMIALGICA DOPO REMISSIONE PROLUNGATA COME MANIFESTAZIONE PARANEOPLASTICA

PO:25:447

Agarinis R., Giovannini I., Zabotti A., Manfre' V., Del Frate G., Di Poi E., Quartuccio L., De Vita S.
Clinica di Reumatologia di Udine

Introduzione. La polimialgia reumatica (PMR) è una reumopatia infiammatoria relativamente frequente nei pazienti ultracinquantenni e si presenta clinicamente con algie e rigidità ai cingoli scapolare e pelvico. La PMR si associa nel 10% dei casi ad un'arterite gigantocellulare. In un piccolo subset di pazienti una sindrome polimialgica compare in associazione a neoplasie, sincrone o che possono manifestarsi fino ad un anno dopo; il quadro clinico in questi casi è solitamente atipico e meno responsivo agli steroidi.
Scopo del lavoro. Descrivere un caso di PMR riattivata come manifestazione paraneoplastica.
Case report. Un paziente di 79 presentava una pregressa storia di PMR, esordita nel 2019 con algie al cingolo scapolare, artrite di ginocchio e polso e rialzo della Proteina C-reattiva (PCR) fino a 120 mg/L. Previa esclusione di altre forme di artrite (negativi imaging articolare, pannello autoimmune e bioumorale e ricerca cristalli su liquido sinoviale) ed in seguito a studio PET-TC (debole captazione aortica, di arterie iliache e femorali, delle ginocchia e delle articolazioni scapolo-omerali) si impostava terapia con metilprednisolone 24 mg/die a scalare con buona risposta clinico-laboratoristica ma recidiva al decalage sotto 8 mg/die. Per la coesistenza di un diabete si avviava methotrexate (MTX) 15 mg/sett a scopo steroid-sparing, con lenta sospensione dello steroide e benessere clinico per 3 anni.
Ad aprile 2023 il paziente segnalava recidiva di algie al cingolo scapolare con astenia marcata e perdita di 5 kg negli ultimi 2 mesi: non vi era tumefazione articolare né segni o sintomi vasculitici. Le analisi evidenziavano un nuovo rialzo della PCR (80 mg/L). Vista la riattivazione di PMR in corso di stabile terapia con MTX e considerando il pregresso riscontro di debole captazione vascolare, si chiedeva rivalutazione PET-TC per escludere vasculite e/o eziologia neoplastica.
All'imaging richiesto (Figura 1) emergeva "patologico accumulo di radiofarmaco in corrispondenza di gran parte del parenchima epatico, nella coda del pancreas e in diverse sedi scheletriche; non captazioni coerenti con natura vasculitica". Una successiva TC addome (Figura 2) evidenziava "disseminazione epatica ubiquitaria di lesioni a verosimile natura sostitutiva, lesione alla coda pancreatica sospetta per lesione eteroformativa; lesione espansiva 38x20 mm in sede paravertebrale laterale dx". È stata quindi eseguita un'agobiopsia epatica con riscontro istologico di adenocarcinoma a verosimile origine bilio-pancreatica. In attesa di conclusione dell'iter oncologico è stata mantenuta sola terapia steroidea.
Conclusioni. L'approccio alla PMR deve essere ragionato tenendo conto delle caratteristiche del paziente sia all'esordio che nell'evoluzione clinica. Qualsiasi cambiamento inatteso nelle caratteristiche della PMR nel suo decorso deve essere valutato criticamente, potendo sottendere una nuova comorbidità reumatologica o una neoplasia occulta.

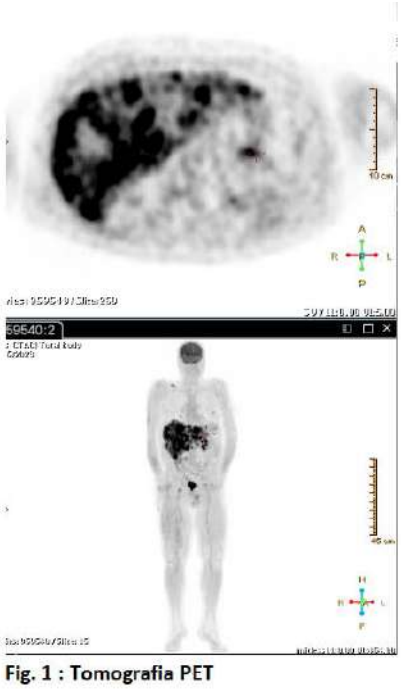


Fig. 1 : Tomografia PET


Fig. 2 : TC addome con mezzo di contrasto

A TALE OF TWO CITIES: LA SCOPERTA DELLA REAZIONE DI WAALER-ROSE PO:25:448

Castellani C., Ariani A., Economou A., Marson P., Perez Negrete A., Cimmino M.A., Sebastiani G.D., Gerli R., Sinigaglia L., Punzi L.
Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

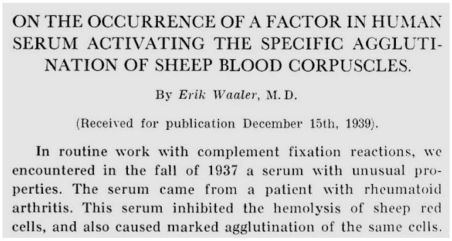
Scopo del lavoro. Illustrare la scoperta della reazione di Waaler-Rose (WR), un esame cardine per la storia del laboratorio in Reumatologia. Mediante la visualizzazione dell'agglutinazione di emazie di pecora dopo contatto con il siero di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), è in grado di mostrare la presenza del fattore reumatoide (FR), un auto anticorpo diretto contro il frammento Fc delle IgG, presente nell'80% dei pazienti con AR (1).

Materiali e metodi. Mediante una ricerca bibliografica, abbiamo raccolto informazioni relative ai due scienziati coinvolti nella scoperta, avvenuta in due tempi distinti, della reazione di WR.

Risultati. Erik Waaler (Norvegia, 1903-1997) si laureò in medicina all'Università di Oslo nel 1927 (2), formandosi nel campo della batteriologia (3). Nel 1937 osservò un fenomeno peculiare nella reazione di Wassermann (4).In questa reazione di fissazione del complemento utilizzata per la diagnosi della sifilide, si veniva a creare la lisi delle emazie di pecora a contatto con il siero di pazienti non affetti dalla patologia infettiva. Waaler osservò che, in 22 su 43 pazienti affetti da artrite reumatoide testati, le emazie di pecora andavano incontro ad agglutinazione (4). Intuì, pertanto, la presenza di un fattore agglutinante, che denominò 'fattore AA' (agglutination-activating factor) e pubblicò i suoi risultati nel 1939 (2, 4) (Figura 1). Le sue scoperte non suscitarono molto clamore, complice lo scoppio della seconda guerra mondiale e il fatto che l'agglutinazione non si verificava nella totalità dei pazienti affetti da AR (3, 4).

Harry Melvin Rose (USA, 1906-1986) si laureò in medicina nel 1932 e si formò anch'egli nel campo della batteriologia (3). Alla fine degli anni Quaranta si occupò di rickettsiosi (3). Nel 1948 la sua assistente, affetta da AR, contrasse la rickettsiosi e, in seguito alla guarigione, sottopose il suo siero a un test di fissazione del complemento, notando l'agglutinazione delle emazie, invece dell'attesa lisi. Ulteriori pazienti con AR furono studiati confermando il risultato e nel 1948 i dati di Rose e del suo gruppo vennero pubblicati (5). Waaler, giunto a conoscenza dei risultati di Rose, inviò al collega statunitense i suoi lavori del 1939, tuttavia Rose rimase sempre convinto del fatto che avessero scoperto due fattori agglutinanti diversi (3). I due ricercatori non si incontrarono mai di persona (3).

Figura 1 - prima pagina dell'articolo "On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles", Waaler E. APMIS 1939.



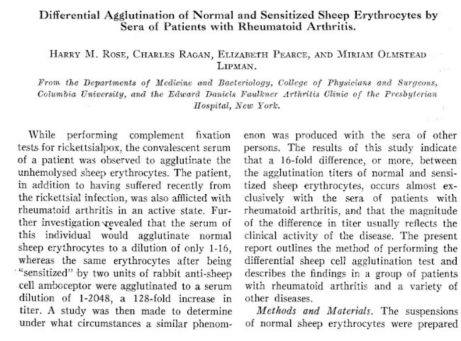
ON THE OCCURRENCE OF A FACTOR IN HUMAN SERUM ACTIVATING THE SPECIFIC AGGLUTINATION OF SHEEP BLOOD CORPUSCLES.

By *Erik Waaler*, M. D.

(Received for publication December 15th, 1939).

In routine work with complement fixation reactions, we encountered in the fall of 1937 a serum with unusual properties. The serum came from a patient with rheumatoid arthritis. This serum inhibited the hemolysis of sheep red cells, and also caused marked agglutination of the same cells.

Figura 2 - prima pagina dell'articolo "Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis", Rose HM, Ragan C, Pearce E, Olmstead Lipman M. Proc Soc Exp Biol Med 1948



Differential Agglutination of Normal and Sensitized Sheep Erythrocytes by Sera of Patients with Rheumatoid Arthritis.

HARRY M. ROSE, CHARLES RAGAN, ELIZABETH PEARCE, AND MIRIAM OLMSTEAD LIPMAN.

From the Departments of Medicine and Bacteriology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, and the Edward Daniels Faulkner Arthritis Clinic of the Presbyterian Hospital, New York.

While performing complement fixation tests for rickettsialpox, the convalescent serum of a patient was observed to agglutinate the unhemolysed sheep erythrocytes. The patient, in addition to having suffered recently from the rickettsial infection, was also afflicted with rheumatoid arthritis in an active state. Further investigation revealed that the serum of this individual would agglutinate normal sheep erythrocytes to a dilution of only 1-16, whereas the same erythrocytes after being "sensitized" by two units of rabbit anti-sheep cell amboceptor were agglutinated to a serum dilution of 1-2048, a 128-fold increase in titer. A study was then made to determine under what circumstances a similar phenomenon was produced with the sera of other persons. The results of this study indicate that a 16-fold difference, or more, between the agglutination titers of normal and sensitized sheep erythrocytes, occurs almost exclusively with the sera of patients with rheumatoid arthritis, and that the magnitude of the difference in titer usually reflects the clinical activity of the disease. The present report outlines the method of performing the differential sheep cell agglutination test and describes the findings in a group of patients with rheumatoid arthritis and a variety of other diseases.

Methods and Materials. The suspensions of normal sheep erythrocytes were prepared

Conclusioni. Negli anni 50 il fattore AA fu ufficialmente chiamato FR (6). Per anni, il FR e la WR hanno costituito i test per eccellenza per la diagnosi di AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Scherer HU et al. J Autoimmun. 2020.
2. Jonsson R. Ann Rheum Dis. 2020.
3. Fraser KJ. Semin Arthritis Rheum. 1988.
4. Waaler E. APMIS. 1939.
5. Rose HM et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1948.
6. Pike RM et al. Med Clin North Am. 1955.

PROGETTO PADRI (PRINCIPALI ARTEFICI DELLA REUMATOLOGIA ITALIANA): INTERVISTE SUL PROF. PASERO

PO:25:449

Ariani A., Castellani C., Economou A., Marson P., Perez Negrete A., Cimmino M.A., Sebastiani G.D., Gerli R., Sinigaglia L., Punzi L.
Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

Scopo del lavoro. Realizzare contenuti audiovisivi di una serie di interviste riguardanti la vita professionale, scientifica ed accademica dei primi medici e/o studiosi che hanno contribuito fondare e sviluppare la Reumatologia in Italia.
Materiali e metodi. Il Comitato Scientifico stilerà un elenco dei nominativi di medici e/o studiosi che abbiano svolto un ruolo rilevante nella istituzione di centri Reumatologici in Italia. Per ognuno di essi, sarà individuato un gruppo di potenziali intervistati che ne conoscano approfonditamente le vicissitudini professionali e scientifiche. Il Comitato Esecutivo preparerà un insieme di domande volte a sviscerare gli aspetti più salienti tra cui: formazione universitaria e professionale, produzione scientifica, eventuali riconoscimenti accademici e professionali. Le domande saranno inviate in anticipo e, previa disponibilità dell'intervistato, le risposte saranno filmate. Il materiale audiovisivo passerà attraverso una fase di post-produzione per ottenere una versione integrale e delle "pillole" fruibili in pochi minuti.
Risultati. Il Comitato Scientifico ha selezionato un primo gruppo di nominativi. Data la recente scomparsa del Prof. Pasero, egli sarà il primo Fondatore su cui verteranno le interviste. Col materiale raccolto si prevede di realizzare sia un servizio completo di tutte le interviste che una dozzina di pillole. Il tutto sarà pubblicato e diffuso tramite i canali ufficiali della SIR a cadenza regolare.
Conclusioni. Le interviste permetteranno alla comunità dei reumatologi italiani di apprezzare meglio le figure più significative per lo sviluppo della disciplina a livello nazionale ed internazionale. L'approfondimento dei percorsi professionali e scientifici di eminenti figure oltre fornire degli "exempla" permetterà anche di ricostruire il contesto storico e scientifico che ha visto la nascita e lo sviluppo della Reumatologia in Italia.

OPZIONI TERAPEUTICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE E CONCOMITANTE PATOLOGIA DEMIELINIZZANTE: UNA CASE SERIES MONOCENTRICA

PO:25:450

Pistillo F., Bixio R., Rotta D., Mastropaolo F., Piccinelli A., Zanetti G., Giorgio F., Orsolini G., Fracassi E., Carletto A., Rossini M.
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Scopo del lavoro. Tra le terapie attualmente impiegate nei pazienti affetti da malattie reumatiche (RMD), gli inibitori del tumor necrosis factor alpha (TNFi) sono noti per la potenzialità di scatenare patologie demielinizzanti. Sono presenti invece pochi dati sulle restanti molecole. Questa case series ha l'obiettivo di riportare l'esito di alcune opzioni terapeutiche utili nella gestione di pazienti affetti da RMD con questa comorbilità.
Materiali e metodi. Abbiamo incluso pazienti con diagnosi di artrite: artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PSA), spondiloartriti assiali (axSpA), con concomitanti lesioni demielinizzanti e che avessero disponibili almeno due risonanze magnetiche (RM) consecutive e valutazioni neurologiche. I dati clinici sono stati ottenuti dalla documentazione elettronica dei pazienti. L'attività di malattia reumatologica è stata valutata mediante la clinimetria dedicata a ciascuna RMD.
Risultati. Sono stati valutati 6 pazienti (66.7% uomini, età media 48±6.7 anni) affetti da patologie reumatologiche (axSpA n=3, PsA n=2, AR n=1) e lesioni demielinizzanti. Tre pazienti erano affetti da sclerosi multipla (SM), due pazienti presentavano lesioni demielinizzanti aspecifiche (ADL) ed un paziente era affetto da sindrome di Charcot Marie Tooth (CMT). Due pazienti erano in corso di trattamento con TNFi (Adalimumab) al momento del riscontro delle alterazioni ad RM encefalo e tronco (ADL n=1, SM n=1), mentre i restanti presentavano già la diagnosi neurologica prima di avviare una terapia biotecnologica. Dal punto di vista reumatologico, in 3 pazienti è stata somministrata terapia con Upadacitinib e in 2 terapia con Secukinumab. Una paziente, invece, non aveva avviato terapia biotecnologica dopo diagnosi di sclerosi multipla per buon controllo dell'artrite con la sola terapia anti-infiammatoria. Il follow-up medio dopo l'avvio della terapia reumatologica è stato di 10.5±6.8 mesi. All'ultimo follow-up un paziente (16.7%) presentava una parziale regressione delle lesioni descritte, mentre nei restanti casi si osservavano quadri di RM stabili. In tutti i casi l'obiettività neurologica permaneva stazionaria. All'ultimo follow-up l'artrite si presentava generalmente ben controllata: 3 pazienti erano in remissione e 3 in bassa attività di malattia. Tutti i pazienti stavano proseguendo la terapia prescritta, risultata ben tollerata.
Conclusioni. In questa case series Upadacitinib e Secukinumab si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti con patologie reumatologiche e concomitante patologia demielinizzante sia primitiva sia secondaria a TNFi.

MULTIPLE MIELOMA BEHIND REFRACTORY ARTHRITIS

PO:25:451

Gollé G. [1], Dupuis A. [1], Posillico F. [1], Racca G. [1], Bracco C. [1], Priora M. [3], Serale F. [2], Melchio R. [1], Canta R. [1], Ruocco I. [1], Sasia G. [1], Fenoglio L.M. [1]
[1]S.C. Medicina Interna Cuneo; [2]S.S. Reumatologia Cuneo; [3]Reumatologia Mondovì

Aim of the work. We present the case of a difficult diagnosis of multiple mieloma with crioglobulinemia presenting with refractory arthritis and necrotic lesions of the fingers.
Case report. A 47-year-old woman presented with refractory arthritis of the small joints of the hands, limiting her daily activities and work for one year. She had been treated with steroids, methotrexate, and adalimumab without any improvement. She presented to our emergency department due to the appearance of necrotic lesions on her fingertips and confluent petechiae on the skin of her right calf. During hospitalization, blood tests were conducted to assess autoimmune markers and serology for HBV, HCV, and HIV, all of which came back negative. Serum and urine immunofixation revealed a monoclonal IgG K component, and testing for cryoglobulins was positive, indicating type I cryoglobulinemia. Renal function was normal, and there was no proteinuria. A total body CT scan was performed to exclude paraneoplastic cryoglobulinemia, and it yielded negative results. Osteomedullary biopsy revealed a population of monotypic plasma cells with kappa chains comprising 20-30% of the cellular composition. A diagnosis of smoldering myeloma IgG K with type I cryoglobulinemia was made. As the symptomatic cryoglobulinemia met treatment criteria, therapy with Dara-VTD (daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone) was initiated for four cycles, followed by autologous transplantation. There was a subsequent significant improvement in joint symptoms and necrotic lesions.
Discussion. Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma is a rare entity. Payet et al. described the largest series of seven cases of type I cryoglobulinemia associated with multiple myeloma (MM), six of the cases in the series were men aged 28-69 years. Clinical manifestations in this group included skin lesions, rheumatologic failure, neurological abnormalities, and renal defects. Joint involvement is a very unusual manifestation in patients with MM or monoclonal gammopathy. The pathophysiology includes local synovial precipitation of cryoprecipitated paraproteins or Ig crystals that may activate the



inflammatory response, resulting in arthritis. Like our patient, the majority of patients in the series were treated because of symptomatic cryoglobulinemia and not because of MM evolution, assessed by 'CRAB' criteria (calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities). Specific MM treatments were introduced at an early stage, and bortezomib and lenalidomide were the most effective therapeutic agents. Spizzo and colleagues have explained the efficacy of bortezomib through its direct effects on malignant plasma cells but also through its anti-angiogenic activity, inhibiting angiogenesis in patients with vasculitis, as observed in cases of type I cryoglobulinemia.
Conclusions. Diagnosis of multiple myeloma in a woman of 47 years old with refractory small joints arthritis was challenging. Specific MM treatment was effective in reducing arthritis, and the patient gradually returned to her previous life.

VERITAS FILIA TEMPORIS

PO:25:452

Di Ruscio E., Mariani F.M., Altieri P., Carubbi F., Alunno A., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. La coesistenza di malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni è stata ampiamente descritta nella letteratura scientifica; tuttavia la coesistenza di sarcoidosi, sindrome di Sjögren e spondilite anchilosante nello stesso paziente non è mai stata descritta.
Materiali e metodi. N/A
Risultati. Nel 2021 giungeva alla nostra osservazione una donna caucasica di 57 anni riferendo xeroftalmia con test di Schirmer I patologico bilateralmente, xerostomia, secchezza vaginale, lombalgia con caratteristiche infiammatorie, artralgie e fatigue. Riferiva altresì familiarità per sindrome di Sjögren (madre) e celiachia (2 figli) ed una pregressa diagnosi di sarcoidosi (2018). La diagnosi di sarcoidosi era stata effettuata sulla base del riscontro di eritema nodoso, nodularità polmonari multiple alla TC ad alta risoluzione (HRTc), elevata concentrazione sierica dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Da allora la paziente assumeva prednisone (25 mg a scalare, dose attuale 5mg/die) mai sospeso a causa delle recidive di eritema nodoso.
Si procedeva al dosaggio degli anticorpi anti-nucleo e degli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili, risultati negativi, all'esecuzione di un'ecografia delle ghiandole salivari maggiori che mostrava un'ecostruttura disomogenea con echi diffusamente ipoecogeni bilateralmente e infine ad una biopsia delle ghiandole salivari minori che documentava scialoadenite linfocitaria focale (Focus score = 1) in assenza di reperti suggestivi di interessamento sarcoideo. Si poneva pertanto la diagnosi di sindrome di Sjögren.
Contestualmente, in relazione alla riferita lombalgia con caratteristiche infiammatorie e alle artralgie diffuse alle articolazioni metacarpofalangee (MCF) con rigidità mattutina > 1 ora venivano effettuati una tipizzazione HLA che riscontrava gli aplotipi HLA-B*27 e HLA-C*06 e una radiografia del bacino che documentava sclerosi delle articolazioni sacroiliache. Risultavano invece negativi il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-citrullina. Si formulava pertanto anche la diagnosi di spondilite anchilosante (SA) e, alla luce del quadro clinico e clinimetrico, si inseriva terapia con etanercept 50mg/settimana sia per il controllo della SA che per la prevenzione di recidive sarcoidee. Tale approccio terapeutico permetteva di sospendere la terapia steroidea e mantenere un buon controllo clinico di entrambe le condizioni senza interferire con i sintomi correlati alla sindrome di Sjögren.
Conclusioni. La coesistenza tra malattie infiammatorie ed autoimmunitarie rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica meritevole di ulteriori studi, al fine di trovare strategie terapeutiche appropriate a fronte di quadri clinici complessi (ad esempio un farmaco indicato per una patologia ma controindicato per una condizione coesistente).

COLCHICINA E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: QUALI EVIDENZE PER I PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE?

PO:25:453

Mariani F.M., Martini C., Moronti V., Santilli J., Carubbi F., Alunno A., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni sono emerse evidenze che la colchicina sia efficace per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CV). Poiché i pazienti affetti da gotta e da altre malattie reumatologiche hanno un rischio CV più elevato rispetto alla popolazione generale, la colchicina può essere una risorsa utile per la prevenzione CV in reumatologia.
Materiali e metodi. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura in 7 banche dati fino al 3 aprile 2023. Tre co-autori hanno selezionato gli articoli ed estratto i dati in modo indipendente risolvendo eventuali discrepanze mediante consenso. Sono stati inclusi RCT che valutavano l'efficacia della colchicina nella prevenzione CV nella popolazione generale.
Risultati. Da un totale di 4333 referenze, sono stati selezionali 197 articoli e di questi, 24 sono risultati idonei all'inclusione. Dei 20272 pazienti arruolati nei 24 RCT, 10087 sono stati randomizzati a ricevere colchicina a una dose variabile tra 0,5 e 2 mg/die per un periodo compreso tra 10 giorni e diversi mesi (che copriva in parte o interamente il periodo di follow-up degli studi). I principali criteri di inclusione erano una recente sindrome coronarica acuta o un intervento cardiochirurgico pianificato. In due studi sono stati reclutati pazienti con insufficienza cardiaca cronica o malattia coronarica stabili. L'outcome primario era variabile, ad esempio nuovi eventi CV, necessità di ricovero ospedaliero, morte per cause CV o un indice composito comprendente i precedenti. Il sesso maschile era predominante in tutti gli studi e l'età media variava tra 59 e 69 anni. In 7 RCT l'uso attuale o precedente di colchicina per qualsiasi indicazione era un criterio di esclusione. Tuttavia, non venivano forniti ulteriori dettagli sul motivo dell'assunzione di colchicina. Nonostante al momento dell'arruolamento venisse raccolta un'anamnesi CV approfondita, non venivano menzionati i livelli di acido urico e/o una pregressa diagnosi di gotta. 3 RCT hanno escluso i pazienti con diagnosi di malattie autoimmuni/infiammatorie (in 2 di questi RCT la terapia immunosoppressiva o steroidea in corso era un ulteriore criterio di esclusione). Gli altri RCT non menzionavano malattie autoimmuni/infiammatorie coesistenti.
Conclusioni. La nostra revisione della letteratura ha dimostrato che la colchicina può essere utile per la prevenzione CV nella popolazione generale. Tuttavia, la mancanza di informazioni sulla coesistenza di gotta/altre malattie infiammatorie non consente di ricavare dati utili per la pratica reumatologica. I futuri RCT dovrebbero considerare questo aspetto nel definire i criteri di inclusione e nel descrivere le coorti di pazienti, poiché la colchicina potrebbe essere ancora più efficace nei pazienti che presentano un rischio CV più elevato a causa di una malattia infiammatoria cronica sottostante.

UN CASO DI SOSPETTA MALATTIA AUTOINFIAMMATORIA POST INFEZIONE DA SARS COVID 19

PO:25:454

Puca I., Atteno M., Raimondo M., Nunziata M., Cannavacciuolo F., Casoria A., Mastroianni M., Iuluano N., Antignani G., Mangiacapra S., Iorio V., Amitrano M.
AORN S.G. Moscati, Avellino

Descriviamo il caso clinico di una giovane paziente di anni 21 con anamnesi negativa per precedenti patologie. A dicembre 2022 la paziente contraeva infezione da SARS covid 19 con sintomatologia minima delle alte vie respiratorie risoltasi nell'ambito di pochi giorni. Nella prima decade di gennaio 2023 la paziente giungeva al ps per grave insufficienza respiratoria determinata da polmonite interstiziale accompagnata da pleuro-pericardite e si sottoponeva a ossigenoterapia ad alti flussi oltre che terapia antibiotica e cortisonica.La paziente veniva dimessa nella seconda decade di gennaio per poi ritornare per la stessa sintomatologia dispnoica dopo circa 15 giorni associata a febbre da circa 48 ore(terzo episodio in circa due mesi), dolore all'emitorace destro. Segni franchi di una pericardite all'ECG. Dagli esami di laboratorio emergeva aumento spiccato degli indici di flogosi con procalcitonina ripetutamente nella norma, anemia infiammatoria, leucocitosi neutrofila, emocolture e urinocoltura negative, coltura del liquido pleurico negativa, sierologia per ricerca virus negativa, ricerca di legionella e streptococco sulle urine negative, quantiferon test negativo, autoimmunità negativa(ANA,anti ENA,AMA, ASMA, c ANCA, p ANCA, anticorpi anti cardiolipina Ig M IgG, antibeta2glicoproteina1 IgM IgG LAC),complementemia nella norma, immunoglobuline nella norma, alfa1 antitripsina nella norma, ormoni tiroidei nella norma, beta2 microglobulina nella norma, lieve ipoalbuminemia, aumento dell'amiloide sierica e SSA.L'ecocardiogramma evidenziava un versamento pericardico circonferenziale (spessore max 1.5cm), sezioni cardiache nei limiti FE 60%, Paps nella norma, lieve insufficienza mitralica, vena cava dilatata e non collassabile. La TC torace mostrava un versamento pleurico apico-medio-basale a sinistra di 6 cm e a dx di 8 mm. Non segni di TEP.
Si eseguiva una PET che come risultato dava solo un iperaccumulo nelle sedi del versamento.La paziente veniva sottoposta a drenaggio pleurico omolaterale e iniziava antibioticoterapia ad ampio spettro nonchè acido acetilsalicilico 1000 mg pe tre volte al dì, inibitore di pompa ed enoxaparina 4000 1 fl al giorno. Successivamente alla sospensione dell'ASA iniziava ibuprofene tre volte al dì, si procedeva a un tentativo successivo con colchicina che fu mal tollerata.In corso di terapia la paziente migliorava progressivamente sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Si ipotizzò che la paziente fosse affetta da una sindrome autoinfiammatoria. Si procedeva quindi ad eseguire indagine genetica per patologia autoinfiammatoria risultata negativa e contestualmente ad iniziare terapia con un anti IL1 con cui la paziente riscontrava un ulteriore miglioramento clinico laboratoristico. Dopo circa una settimana veniva dimessa in buone condizioni cliniche. La paziente è seguita periodicamente presso il nostro ambulatorio in monoterapia con anti IL1 senza recidive.Resta ancora da chiarire quanto e se la sintomatologia della paziente sia da ascrivere a una sindrome autoinfiammatoria e quanto a una manifestazione post virale dato che la paziente aveva da poco superato un'infezione da SARS COVID19.

ACCERTAMENTO DELLA DISABILITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE (EX L.R. N.4 DEL 19 FEBBRAIO 2008) PROPOSTA DI PROTOCOLLO ORGANIZZATIVO

PO:25:455

Sandri G. [1], Davolio C. [2], Spinella A. [1], Lumetti F. [1], Vacchi C. [1], De Pinto M. [1], Amati G. [1], Cabassi C. [1], Bongiovanni B. [1], Pelosi S. [2], Giuggioli D. [1]
[1]Azienda Policlinico Universitaria, Modena; [2]Azienda AUSL, Modena

La 'tutela sanitaria' del paziente affetto da patologie reumatologiche dovrebbe prevedere, contestualmente all'accesso al percorso di cure, la rapida assegnazione dei benefici - relativi alla condizione invalidante accertata - previsti per legge, essi stessi da considerarsi a valenza 'terapeutica'. Tuttavia, ad oggi la valutazione della disabilità non riesce sempre a rispondere ai reali bisogni di tali pazienti e ciò è legato principalmente al fatto che le tabelle indicative delle percentuali di invalidità di cui al D.M. 5 febbraio 1992, attualmente in uso, risultano superate sia per quanto attiene le poche patologie di interesse reumatologico indicate, sia per ciò che inerisce il risvolto funzionale e sulla qualità di vita del paziente affetto da tali malattie in riferimento alle nuove ed attuali possibilità in campo terapeutico.
Pertanto, si è convenuto sulla necessità di effettuare le Commissioni per la valutazione multidimensionale del paziente affetto da malattie reumatologica integrate dallo Specialista Reumatologo, solo tale contesto consente, infatti, di pervenire a un giudizio medico-legale quanto più possibile strutturato sulle esigenze del paziente con benefici modulati nel rispetto della vigente normativa.
Vi sarà una attività di formazione dei Professionisti Reumatologi relativamente ai diritti cui i loro pazienti possono accedere, sia in tema di disabilità che in ambito lavorativo. Parallelamente, gli Specialisti Reumatologi provvederanno alla formazione dei componenti della commissione in tema di diagnosi e terapie della malattie reumatologiche. L'accertamento sarà effettuato da una Commissione medica che comprenderà oltre al Presidente, Medico Legale, individuato dal Direttore della S.C. di Medicina legale tra i medici operanti presso l'AUSL, lo Specialista Reumatologo individuato dalla Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico tra i Medici Specialisti dell'U.O.C. di Reumatologia.Le commissioni verranno organizzate dalla Segreteria disabilità dell'Azienda USL, previ accordi con i Professionisti, con programmazione modulata sulla base del numero di domande presentate e nel rispetto dei termini di legge. Sarà cura della Segreteria disabilità fornire, con congruo anticipo, allo Specialista Reumatologo presente in Commissione l'elenco dei pazienti di ciascuna seduta di accertamento.
Quando alla domanda di accertamento, si prevede di far acquisire ai Reumatologi la possibilità di accesso alla procedura informatizzata INPS che consentirà la compilazione del certificato medico che darà avvio alla domanda di disabilità. Il Reumatologo, una volta trasmesso il certificato medico all'INPS, invierà all'indirizzo mail il nominativo del paziente da sottoporre a visita di accertamento della disabilità onde agevolare la segreteria nella procedura di convocazione. Tale attività, verrà modulata sulla base della disponibilità degli Specialisti a partecipare alle Commissioni in riferimento al numero delle domande presentate.Le nuove modalità organizzative potrebbero rendersi operative a partire dal 31 ottobre 2023. Ogni sei mesi tramite indicatori condivisi si procederà ad analisi quantitativa e qualitativa.

SVILUPPO DI TIMOMA SENZA MIASTENIA GRAVIS IN UN PAZIENTE CON SPONDILITE ANCHILOSANTE IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF

PO:25:456

Altieri P., Mariani F.M., Di Ruscio E., Carubbi F., Alunno A., Ferri C.
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Comprendere la correlazione tra il riscontro di timoma, non associato a miastenia gravis (MG), e la terapia con farmaci anti-TNFalfa in patologie reumatologiche.
Materiali e metodi. N/A
Risultati. Descriviamo il caso di un paziente maschio di 60 anni con spondilite anchilosante (SA) diagnosticata nel 2004 e anamnesi positiva per ipertensione arteriosa, malattia di Crohn, dislipidemia, cefalea a grappolo. Dalla diagnosi di AS è stato trattato con adalimumab, sospeso ad aprile 2022 per recidiva periferica di malattia e sostituito con golimumab, a cui ha fatto seguito un miglioramento clinico entro 3 mesi.
Per un episodio di dispnea e dolore toracico, a dicembre 2022, si sottoponeva a radiografia del torace che evidenziava la presenza di una massa mediastinica, confermata tramite tomografia computerizzata. Rimossa chirurgicamente, previa sospensione del golimumab, l'esame istologico deponeva per una neoplasia timica di tipo misto AB. Lo specialista oncologo, ritenendo opportuno il solo trattamento chirurgico, non controindicava il ripristino della terapia biotecnologica.
La miastenia gravis (MG) è una malattia autoimmune, causata nell'85% dei casi da anticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina (AChR-Ab), che determina debolezza muscolare e affaticabilità ingravescente. È ben nota la correlazione tra timoma e MG per cui fino al 50% dei pazienti con questa neoplasia possono sviluppare MG, soprattutto nei casi di timoma misto. Al contrario il 15% dei pazienti con MG possono sviluppare un timoma durante il follow-up. I farmaci anti-TNFalfa sono ampiamente utilizzati per il trattamento di diverse malattie reumatologiche ed è noto che, a fronte dei benefici possano causare importanti effetti collaterali fra cui, sebbene raramente, l'insorgenza di altre malattie autoimmuni o neoplasie.
È stato recentemente ipotizzato un ruolo del TNF-alfa nell'attivazione di cellule B e T specifiche per AChR determinando l'insorgenza della MG. Inducendo la lisi delle cellule deputate alla secrezione del TNFalfa e, pertanto, riducendo la sua concentrazione ematica i farmaci anti-TNF alfa potrebbero rappresentare una terapia rescue in pazienti refrattari alle terapie convenzionali per la MG. Tuttavia questa relazione è controversa, poiché da altri studi emerge come la terapia con adalimumab o etanercept possa invece determinare l'insorgenza di MG in assenza di timoma.
Conclusioni. L'uso di farmaci anti-TNFalfa rappresenta un valido trattamento per diverse patologie infiammatorie croniche, sebbene sia importante considerarne gli effetti collaterali. Nel nostro paziente il timoma potrebbe essere stato una conseguenza di questa terapia ma nonostante non sia infrequente che il timoma possa indurre la MG, in questo caso, ciò non si è verificato. Resta quindi aperta la domanda se il paziente non abbia sviluppato la MG perché rientrava nella percentuale di pazienti che sviluppa solo timoma senza MG oppure se l'uso prolungato di farmaci anti-TNF per la SA possa aver inibito l'insorgenza di MG.

REMISSIONE DI MALATTIA DOPO RIDUZIONE O SOSPENSIONE DELLA TERAPIA DI FONDO NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI. DATI DI REAL LIFE DA UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

PO:25:457

Addimanda O., Cianci F., Magnani M., Bergossi F., Reta M.
AUSL Bo - IRCCS AOU Bo, UO Interaziendale Medicina Interna ad Indirizzo Reumatologico (SC), Bologna

Scopo del lavoro. Valutare i risultati della riduzione graduale di farmaci di fondo tradizionali (cDMARD) o biotecnologici (bDMARD) in una coorte di pazienti con RA o SpA di lunga data e remissione sostenuta della malattia.
Materiali e metodi. tra settembre 2020 e ottobre 2021 sono stati arruolati 40 pz appartenenti ad un centro reumatologico di 3° livello, affetti da Artrite Reumatoide (AR) di lunga data o Spondiloartrite (SpA) e in remissione sostenuta secondo i criteri EULAR. La riduzione graduale del trattamento è stata fissata all'arruolamento e i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica ed ecografica ogni tre mesi dal momento dell'arruolamento. Sei mesi dopo l'arruolamento, in caso di remissione persistente nonostante la riduzione graduale, il trattamento è stato definitivamente sospeso ed è stato mantenuto un regolare follow-up clinico ed ecografico ogni tre mesi. Non sono state effettuate valutazioni statistiche per differenziare i pazienti RA e SpA dato il numero ridotto di pazienti arruolati fino ad oggi.
Risultati. Su 40 pz (età media 56±14 anni) 33 (82,5%) erano in bDMARD e 7 (17,5%) in cDMARD. La durata media della malattia è stata di 13,7 anni (± 7,6); in 10 pazienti la durata della malattia era inferiore a 10 anni con un solo paziente con durata della malattia inferiore a 5 anni. Nessun paziente aveva ricevuto una diagnosi precoce. Dei pazienti arruolati, 26 (65%) erano in remissione clinica ed ecografica 6 mesi dopo la riduzione graduale: 24 (60%) erano in terapia con bDMARD e 2 (5%) con cDMARD. Alla valutazione 6 mesi dopo il tapering in 5 pazienti la terapia è stata definitivamente sospesa (i restanti 21 pz non hanno ancora raggiunto il follow-up a 6 mesi dopo il tapering): di questi 5 pz solo uno è rimasto in remissione stabile confermata dopo più di 6 mesi dalla sospensione del farmaco pur avendo una durata della malattia di 18 anni al momento dell'arruolamento.
Conclusioni. Nonostante la piccola dimensione del campione, i nostri dati incoraggiano a tentare la riduzione graduale anche nei pazienti con malattia di lunga data. In accordo con le raccomandazioni pubblicate, è comunque auspicabile raggiungere una condizione di remissione prolungata, confermata sia clinicamente che ecograficamente, prima di tentare la riduzione graduale o la sospensione.

Tabella

ETA' (Anni, Media ± SD)	DURATA DI MALATTIA (Anni, Media ± SD)	REMISSIONE PERSISTENTE ALL'ARRUOLAMENTO N(%)	REMISSIONE A 6 MESI DI FOLLOW-UP DOPO IL TAPERING N(%)	REMISSIONE A 6 MESI DI FOLLOW-UP DOPO SOSPENSIONE DI TERAPIA N(%)
56±14	13,7 ± 7,6	(100%)	26/40 (65%)	1/5 (20%)

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI UN NUOVO NUTRACEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLA SPALLA DOLOROSA SEMPLICE

PO:25:458

Albanese A. [1], Battisti E. [1], Filippi F. [2]
[1]DSFTA - Università di Siena; [2]Fisiomed-Sanimed, Vicenza

Scopo del lavoro. Con il termine di periartrite della spalla vengono indicate alcune affezioni a patogenesi mista, degenerativo-infiammatoria e ad eziologia prevalentemente microtraumatica, che interessano le strutture tendinee ad inserzione periarticolare (cuffia dei rotatori e capo lungo del bicipite) e la borsa sub-acromiale. A seconda delle caratteristiche anatomopatologiche e le localizzazioni anatomiche delle lesioni, si possono avere quadri clinici diversi, tutti comunque caratterizzati dalla localizzazione monolaterale della sintomatologia, dominata dal dolore e dalla limitazione funzionale. Tra i vari quadri di periartrite della spalla, la spalla dolorosa semplice (SDs) è l'espressione di una lesione tendinea esigua che interessa la cuffia dei rotatori e che è caratterizzata dalla componente algica e dalla limitazione della motilità articolare. Scopo dello studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo nutraceutico TENDERSANO a base di collagene, lisina e curcuma, nel trattamento della spalla dolorosa semplice.
Materiali e metodi. Sono stati ammessi 40 pazienti, 24 donne e 16 uomini con età compresa tra i 27 e i 56 anni, in cui la SDs era diagnosticata tramite esame ecografico. Venivano divisi in due gruppi di 20, il gruppo A trattato con Paracetamolo 1000, 1 cp/die per 20 giorni e Tendersano 1 bustina/die per 60 giorni e il gruppo B trattato con Paracetamolo 1000, 1cp/die per 20 giorni. Controllo al tempo 0, dopo 20 giorni e dopo 60 giorni. Tutti hanno eseguito ecografia della spalla prima e dopo. Valutazione del dolore e della funzionalità con la Scala VAS e il SIMPLE SHOULDER TEST (SST) Vengono esclusi pazienti con malattie autoimmunitarie (Artrite Reumatoide, Artropatia Psoriasica ecc).
Risultati. Tutti i pazienti dei gruppi A e B hanno completato il ciclo terapeutico. Al primo controllo 15 pazienti del gruppo A mostravano una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa e un miglioramento della funzionalità articolare analogamente a 12 pazienti del gruppo B. Al controllo finale in 18 pazienti del gruppo A la sintomatologia dolorosa era scomparsa con totale recupero della funzionalità, gli altri 2 non lamentavano dolore ma avevano ancora una lieve limitazione funzionale. Nel gruppo B al controllo finale 17 pazienti avevano scomparsa del dolore ma ancora limitazione funzionale mentre in 3 persisteva dolore e limitazione funzionale.
Conclusioni. In questo studio abbiamo valutato un nuovo nutraceutico TENDERSANO, abbinato al Paracetamolo nel trattamento della spalla dolorosa semplice, confrontandone l'efficacia con il solo Paracetamolo. L'esperienza clinica da noi condotta ha dimostrato che aggiungere TENDERSANO può accelerare la risposta antalgica rispetto al solo Paracetamolo e il suo utilizzo ha un riscontro positivo sulla funzionalità articolare, con buona tollerabilità e senza effetti collaterali. Ulteriori studi con casistica più ampia potranno confermare l'efficacia per l'utilizzo nelle patologie degenerative tendinee.

PO:26:459 - PO:26:472 SESSIONI POSTER

REUMATOLOGIA PEDIATRICA (I)

VALIDAZIONE DEI CRITERI CLASSIFICATIVI DELLA SINDROME DI BEHÇET PEDIATRICA

PO:26:459

Matucci Cerinic C. [1], Palluy H. [2], Al-Mayouf S. [3], Brogan P. [4], Cantarini L. [5], Gul A. [6], Kasapcopur O. [7], Kuemmerle-Deschner J. [8], Ozen S. [9], Saadoun D. [10], Shahram F. [11], Bovis F. [12], Mosci E. [13], Ruperto N. [13], Gattorno M. [14], Kone-Paut I. [2]

[1]DINOGMI, Università degli studi di Genova, IRCCS IStituto Giannina Gaslini,UOC Reumatologia e malattie Autoinfiammatorie, Genova; [2]Pediatric rheumatology and CEREMAIA, Bicêtre hospital, APHP, Univ Paris Saclay, Paris, France; [3]Dept of Pediatrics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia; [4]University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health, Londra, United Kingdom; [5]Unità di Reumatologia, Dipartimento scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze; Università di Siena; [6]Division of Rheumatology, Dept of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, University of Istanbul, Turkey; [7]Dept of Pediatric Rheumatology, Cerrahpasa Medical School, Istanbul Univ-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey; [8]Div. of Pediatric Rheumatology, Dept. of Pediatrics and autoinflammation reference center, University Hospital, Tuebingen, Germany; [9]Dept. of Pediatric Rheumatology; Hacettepe University, Ankara, Turkey; [10]Sorbonne Univ, Dept of Internal Medicine and Clinical Immunology, CEREMAIA, Parigi, France; [11]Rheumatology Research Center, Shariati Hospital, Tehran Univ of Medical Sciences, Tehran, Iran; [12]Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università di Genova; [13]IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOSID Centro Trial, Genova; [14]IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie, Genova

Scopo del lavoro. Validare i criteri pediatrici della sindrome di Behçet (PEDiatric Behçet Disease criteria- PEDBD) proposti nel 2015, tramite un approccio Expert-based a livello internazionale.

Materiali e metodi. Dal registro Eurofever, sono stati selezionati 210 pazienti in maniera random, 70 con sindrome di Behçet (BS) e 140 con malattie confondenti (40 con PFAPA, 35 con febbre mediterranea familiare, 26 con sindrome da IperIgD, 22 con TRAPS, 17 con febbri ricorrenti indifferenziate). Dalla scelta sono stati esclusi i pazienti con esordio di malattia > 16 anni ed i pazienti inclusi nella creazione dei PEDBD. 11 Esperti reumatologi e pediatri reumatologi hanno poi valutato i pazienti al fine di assegnare la diagnosi corretta: nel 1° round sono stati mostrati dati clinici e sierologici, nel 2° dati genetici e nel 3° i commenti degli altri Esperti. Alla coorte di pazienti valutati con un consenso tra gli esperti > dell'80% sono stati poi applicati i criteri PEDBD, ISG e ICBD al fine di calcolarne sensibilità, specificità ed accuratezza.

Risultati. È stato raggiunto un consenso tra gli Esperti nel 66.2% dei pazienti. I pazienti con BS con consenso (24) sono stati classificati come BS-confermato, mentre i pazienti con un consenso nel 60-70% degli Esperti come BS-probabile (10). Nella coorte di pazienti BS-confermati, erano presenti afte orali in tutti i pazienti, afte genitali nel 77%, manifestazioni cutanee nel 50%, un test di patergia cutanea positivo nel 39%, manifestazioni oculari nel 54%, con conseguente cecità nel 17%, trombosi venosa in 2 pazienti (8%), manifestazioni neurologiche nel 21%, manifestazioni gastrointestinali nel 38%, manifestazioni articolari nel 33%, e febbre nel 50% dei pazienti. I pazienti con manifestazioni vascolari e oculari erano tutti di sesso maschile. HLA-B51 positivo nel 69% dei pazienti. Comparando la coorte di pazienti con BS-confermato con la coorte di malattie confondenti, sono risultati distintivi di BS: un'età maggiore all'esordio, la presenza di afte orali e genitali, di lesioni papulo-pustolose cutanee, la patergia cutanea e l'uveite posteriore. I criteri ISG, ICBD e PEDBD sono stati applicati ai pazienti con BS confermato e ai pazienti con malattie confondenti con i seguenti risultati (Tabella).

Conclusioni. I criteri PEDBD sono risultati molto specifici. I criteri ICBD presentano una miglior sensibilità e accuratezza, ma risultano tuttavia sconsigliati in pediatria per il rischio di classificare come BS anche pazienti con solo aftosi bipolare-frequente anche in altre patologie pediatriche- e malattie Behçet-like. La complessità e rarità del BS in pediatria suggeriscono la necessità di creare grandi coorti a livello internazionale, per consolidare ulteriormente l'utilizzo dei criteri.

Criteri	Sensibilità	Specificità	Accuratezza
ISG	0.50	1.0	0.91
ICBD	0.79	0.97	0.94
PEDBD	0.58	0.99	0.92

ANALYSIS OF B CELL SUBSETS AND B CELL CYTOKINES IN PEDIATRIC SJÖGREN'S SYNDROME

PO:26:463

Marasco E., Boni A., Bracaglia C., Nicolai R., Caiello I., De Benedetti F.
Division of Rheumatology, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Roma

Objectives. Pediatric Sjögren's syndrome (pSS) is a rare disorder that is often diagnosed late due to the lack of validated diagnostic criteria and validated biomarkers. The pathogenesis is largely unknown, but there is evidence of involvement of both the innate and adaptive branch of the immune system. Immunological overactivity is central in the pathogenesis of pSS. Several studies showed the presence of B cells abnormalities in patients with SS with an expansion of naïve B cells and a decrease in the frequency of memory B cells.
We set out to investigate the distribution of B cell subsets and B cell cytokines in patients with pSS at disease onset and at follow up visits.
Materials and methods. A monocentric retrospective cohort study was conducted on 17 patients with pSS enrolled at the department of Rheumatology of Bambino Gesù Children's Hospital. Serum levels of BAFF were analyzed by ELISA. B-cell phenotype was assessed on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by flow cytometry.
Systemic disease activity was evaluated by ESSDAI (EULAR Sjogren's syndrome disease activity index) and Clinical-ESSDAI score (Clin-ESSDAI), according to 2020 EULAR recommendations; active disease was defined by ClinESSDAI >=1 and remission by ClinESSDAI=0. As controls we selected age-matched people with no diagnosis of pSS or any other systemic autoimmune disease.
Results. Serum levels of BAFF were significantly higher in patients with pSS than the control group ($p<0,05$). We correlated levels of biomarkers with clinical and laboratory parameters: we observed a positive correlation between hypergammaglobulinemia and BAFF (rho=+0,80).
Analysis of B-cell subsets at disease onset revealed the expansion of a population of atypical memory B cells ($p=0,00049$) and reduction in lgM memory B cells ($p=0,0034$) compared to the control group. We, then, compared the distribution of B cell subpopulations at disease onset with samples obtained at follow-up for each patient: no significant differences were observed. We also investigated the distribution of Tfh cells in pateints with pSS and we observed a significant expansion of CXCR5-PD1hi Tfh.
Conclusions. Patients with pSS showed high levels of BAFF at disease onset. Alteration in B cell subsets are present in patients with pSS compared to controls, with an expansion of atypical memory B cells and Tfh. The B cell abnormalities are not affected by current treatment. Our data confirm an hyperactivation of B cells and B cell-derived chemokines and in patients with pSS and provide evidence for their development as biomarkers and to develop new therapeutic strategies amied at controlling B cell hyperactivation in pediatric patients with SS.

GENERATION OF HIGH AFFINITY MEMORY B CELLS AGAINST SPIKE PROTEIN OF SARS-COV2 VIRUS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

PO:26:464

Marasco E. [1], Aquilani A. [1], Piano Mortari E. [2], Caiello I. [1], Tarantino G. [1], Nicolai R. [1], Magni Manzoni S. [1], Carsetti R. [2], De Benedetti F. [1]
[1]Division of Rheumatology, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome;
[2]B Cell Pathophysiology Unit, Immunology Research Area, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome

Objective. Vaccination-induced protection against infections relies on the capacity of generating specific antibodies and memory-B-cells(MBCs), which can rapidly respond to successive infections. TNF inhibitors (TNFi), used to treat patients with juvenile idiopathic arthritis(JIA), do not only dampen inflammation, but they have been shown to also inhibit the germinal center response and to decrease the frequency of MBCs. We aim to study the frequency of SARS-CoV2 spike-specific MBCs following vaccination or infection in patients with JIA.
Methods. B cell phenotype and spike specific B cells was assessed on PBMCs by flow cytometry as previously described (Terreri,2022).
Results. We enrolled 36 patients with a diagnosis of JIA according to the ILAR criteria. Twenty-two (61%)patients had a diagnosis of oligoarticular-JIA, 12 (33%)patients had polyarticular-JIA, 1 psoriatic-JIA, and 1 ERA. Nine patients were on treatment with MTX, 27 were on TNFi (13 adalimumab, 11 etanercept, 1 golimumab, 2 infliximab). Twenty-seven patients (75%) were vaccinated with 3 doses of SARS-CoV2 mRNA vaccine, 5 patients (14%) received 2 doses of SARS-CoV2 mRNA, 4 patients (11%) refused vaccination and contracted COVD19. All vaccinated patients received a vaccine against the original strain (BNT162b2, mRNA-1273). In total, 23 patients contracted COVID19, all patients showed only mild symptoms. We enrolled 11 healthy healthcare workers without history of autoimmunity(HD) who underwent mRNA vaccination for SARS-CoV2.
The frequency of high affinity MBCs specific for SARS-CoV2 was higher in HD than in JIA patients (mean(SD) of MBCs: HD 0.46 (0.21), JIA 0.30 (0.22), p=0.03). All high affinity MBCs specific for SARS-CoV2 were switched (mean frequency of high affinity IgM-negative MBCs were 91.4% for HD and 89.3% for JIA). A large fraction of high affinity MBCs specific for SARS-CoV2 reacted against the omicron strain, although the frequency was lower in JIA patients than HD (mean(SD) of MBCs: HD 63.37% (21.52), JIA 44.61% (25.42), p= 0.032). The frequency of low affinity MBCs specific for SARS-CoV2 was similar between the two groups (mean(SD) of MBCs: HD 0.63% (0.53), JIA 0.84% (0.91), p=0.458). Patients on TNFi showed a lower frequency of high affinity spike-specific MBCs than patients who were on MTX only (mean(SD) of MBCs: MTX 0.42% (0.25), TNFi 0.25% (0.20), p=0.04). Interestingly, patients who refused to get vaccinated and contracted COVID19, did not produce high affinity MBCs specific for SARS-CoV2 compared to patients who were vaccinated (mean(SD) of MBCs: JIA non vaccinated 0.05% (0.05), JIA vaccinated 0.33% (0.21), p=0.017).
Conclusion. Our data showed that mRNA vaccination was able to induce the generation of high affinity MBCs against SARS-CoV2 spike protein, although at a lower frequency than HD. COVID19 infection alone was not able to induce high affinity MBCs against SARS-CoV2, highlighting the importance of vaccination for patients with JIA.

REFERENCES

Terreri, Cell.Host.Microbe, 2022.

ADALIMUMAB AND ANTI-DRUG ANTIBODIES IN A COHORT OF CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: MONOCENTRIC RETROSPECTIVE STUDY

PO:26:465

Tarantino G. [1], Simeoli R. [2], Marasco E. [1], Aquilani A. [1], Nicolai R. [1], Goffredo B.M. [2], De Benedetti F. [1], Magni Manzoni S. [1]

[1]Dipartimento di Reumatologia - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;
[2]Dipartimento di Malattie Metaboliche e Biologia del Farmaco - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Introduction. Adalimumab (ADA), a fully humanized antibody against tumor necrosis factor (TNF)-alfa, has revolutionized treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Although most of these respond within the first weeks, a minority may show loss of response (LOR) after continued exposure. Many studies demonstrate the influence of anti-adalimumab antibodies (AAA) on serum drug concentrations and clinical outcome in adults. However, little information about AAA and LOR is available for children with JIA.

Objectives. To describe demographic and clinical features in a single-center cohort of JIA patients treated with ADA, grouped according to frequency and dosage of drug administration (1W vs 2W; 20 vs 40 mg); to assess ADA levels versus AAA titer and, finally, to investigate possible correlation between LOR and AAA.

Methods. Records of JIA patients on ADA treatment were retrospectively reviewed with focus on medical history and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ADA/AAA levels in a 3-years-period. Children with idiopathic uveitis and systemic JIA were excluded. Data were analyzed via descriptive statistics (STATA 15.1).

Results. From June 2019 to March 2023 we collected 416 ADA/AAA samples in 118 JIA patients treated with ADA (a median of 3.3/pt). Of them (65% females), 42 had ANA-positive oligoarthritis, 30 RF-negative polyarthritis, 11 HLA-B27 positive enthesitis-related arthritis and 8 psoriatic. The median age at disease onset was about 3.7 years. Half of study cohort was b-DMARDS naive at ADA start, while all children were on concomitant c-DMARDs (97% on Methotrexate). Chronic recurrent uveitis was the main reason for ADA starting, followed-by tenosynovitis, bowel inflammation and spine or hip active arthritis. The median disease duration at first sampling was 2.9 (IQ 1.1-5.4).

Extreme variability was observed between AAA titers (median 4.2 AU/ml) and ADA levels (16.3 median micrograms/ml), regardless from 1 or 2-weekly administration and 20 or 40-mg dosage. Among both study groups, an inverse correlation between ADA and AAA was found. We identified 40 JIA patients with active disease (clinical JADAS-10 >1) or which flared on therapy (LOR), with knees or ankles as the most frequently involved. Among these in 35% we found very high AAA titers (105-1230 AU/mL). In AAA-positive patients (> 50 AU/ml) we observed higher Body Mass Index (BMI) and baseline C-reactive protein (CRP); lower albumin levels were, instead, associated with greater clearance of ADA.

Conclusion. Our preliminary "real life" data showed association between occurrence of AAA and lower ADA levels. A targeted risk analysis about high AAA titers and LOR incidence is still pending. Monitoring of drug immunogenicity should be implemented in our daily practice and become subject of our future center studies.

DATI PRELIMINARI SULL'ANALISI DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE E TERAPEUTICHE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SOTTOPOSTI A TRANSIZIONE DALLA PEDIATRIA ALLA REUMATOLOGIA ADULTI: STUDIO MONOCENTRICO

PO:26:467

Fontana G. [1], Gozzoli G.I. [1], Stucchi E. [2], Cattalini M. [2], Frassi M. [1], Franceschini F. [1]
[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;
[2]U.O. Pediatria, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Scopo dello studio. Le artriti idiopatiche giovanili (AIG) rappresentano la più frequente malattia cronica reumatologica in età pediatrica e la loro gestione richiede un approccio multidisciplinare. Sebbene la remissione in terapia sia raggiungibile nella quasi totalità dei pazienti, la sospensione dei trattamenti è possibile in meno della metà dei casi ed una quota ragguardevole di pazienti raggiunge l'età adulta con malattia in fase attiva. Lo scopo di questo studio retrospettivo è descrivere le caratteristiche di una coorte di pazienti maggiorenni inviati dalla Pediatria e valutare l'andamento dell'AIG in base alle terapie effettuate, focalizzandosi sull'utilizzo di farmaci biologici (bDMARDs).

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 94 pazienti affetti da AIG, attualmente in follow-up presso la Reumatologia Adulti, raccogliendo informazioni epidemiologiche, cliniche, sierologiche, genetiche e relative alla terapia effettuata. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando i test di Mann-Whitney, t di Student, Chi-quadrato o Fisher, come appropriato.

Risultati. Le caratteristiche dei 94 pazienti inclusi sono riportate nella Tabella 1. Il 69% dei pazienti all'ultima valutazione è ancora in terapia farmacologica e i fattori che si correlano in modo statisticamente significativo alla probabilità di mantenerla nel tempo sono: l'esordio di malattia entro i 2 anni di età (p=0,032); il maggior numero di recidive artritiche (p<0,001); l'utilizzo nel corso della malattia di almeno un bDMARDs (p=0,003); assumere alla visita di transizione un farmaco convenzionale (csDMARDs) (p<0,001) o un bDMARDs (p<0,001), anche in combinazione (p=0,01); l'assunzione di molteplici csDMARDs o bDMARDs nel tempo (p=0,003) e la maggior quantità di infiltrazioni locali (p=0,004) (vedi Tabella 2). La necessità di terapia farmacologica all'ultima visita non sembra invece essere influenzata dall'inserimento precoce dei bDMARDs, dalle diverse classi di AIG e dalla ridotta compliance dei pazienti. Considerando i 70 pazienti che hanno assunto e/o assumono un bDMARDs e suddividendoli in base all'intervallo tra esordio di malattia e avvio di terapia biologica (minore-uguale a 2 anni, 2-5 anni e minore-uguale a 5 anni), è emerso che chi inizia tardivamente un bDMARD necessita un maggior numero di interventi ortopedici (p=0,037) e di infiltrazioni (p=0,019), tuttavia l'introduzione tardiva è influenzata anche dall'anno di approvazione dei bDMARDs per l'AIG (p=0,0001).

Conclusioni. La nostra esperienza conferma che una percentuale rilevante di pazienti con AIG raggiunge l'età adulta con malattia attiva e/o necessità di terapia, soprattutto nelle forme più aggressive, anche iniziando precocemente un biologico. Un maggior numero di interventi ortopedici e di infiltrazioni articolari nella nostra casistica sembra associarsi ad un avvio del bDMARD dopo più di 5 anni dall'esordio. Un trattamento più aggressivo, secondo l'attuale strategia "treat to target" sembrerebbe quindi fondamentale per un miglior controllo di malattia. Si conferma inoltre la necessità di un passaggio di cura tra l'età pediatrica e l'età adulta che avvenga in maniera condivisa tra specialisti e pazienti.

Tabella 1: Caratteristiche demografiche, cliniche, sierologiche e terapeutiche dei 94 pazienti arruolati

Maschi, n (%)	20 (21%)
Femmine, n (%)	74 (79%)
Età attuale (anni), mediana (min-max)	23,1 (17,5-34,2)
Età all'esordio (anni), mediana (min-max)	7,2 (1,1-16,6)
Durata follow up dalla transizione (anni), mediana (min-max)	5,2 (0-20,6)
Durata follow up alla diagnosi (anni), mediana (min-max)	14,2 (1,1-25,5)
Classe AIG	
Sistemica, n (%)	3 (3,2%)
Oligoarticolare, n (%)	54 (57,4%)
Poliarticolare, n (%)	26 (27,6%)
Variante psoriasica, n (%)	3 (3,2%)
Variante entesitica, n (%)	8 (8,5%)
Sierologia	
FR positività, n (%)	2 (2,1%)
ACPA positività, n (%)	0 (0%)
ANA positività, n (%)	54 (57,4%)
HLA	
B27, n (%)	7 (7,4%)
B51, n (%)	14 (14,9%)
Manifestazioni associate	
Uveite, n (%)	16 (17%)
Psoriasi, n (%)	4 (4,2%)
MICI, n (%)	1 (1,1%)
Terapia medica in atto alla visita di transizione	
Corticosteroidi orali, n (%)	6 (6,4%)
csDMARDs, n (%)	30 (31,9%)
bDMARDs, n (%)	29 (30,8%)
Terapia di combinazione, n (%)	13 (13,8%)
Terapia medica in atto all'ultima visita difollow up	
Corticosteroidi orali, n (%)	4 (4,2%)
csDMARDs, n (%)	34 (36,2%)
bDMARDs, n (%)	51 (54,2%)
Terapia di combinazione, n (%)	21 (22,3%)
Pazienti trattati con infiltrazioni, n (%)	65 (69,1%)
Pazienti sottoposti a interventi ortopedici, n (%)	7 (7,4%)
Pazienti con recidiva di artrite, n (%)	90 (95,7%)
Pazienti con recidiva di uveite sul totale di uveiti, n (%)	15 (93,75%)
Pazienti persi al follow up, n (%)	8 (8,5%)

Legenda: FR Fattore Reumatoide, ACPA Anticorpi Anti-Peptidi Citrullinati, ANA Anticorpi Anti-Nucleo, csDMARDs conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs biological synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, MICI Malattie Infiammatorie Intestinali

Tabella 2: Confronto dati demografici, clinici e terapeutici in pazienti non in terapia e in terapia all'ultima visita

	Non in terapia (n=29)	In terapia (n=65)	p-value
Età attuale, mediana (min - max)	21,59 (18,06 – 30,48)	23,65 (17,46 – 34,15)	0,070
Età esordio, mediana (min - max)	9,89 (1,32 – 16,31)	5,99 (1,05 – 16,58)	**0,032**
Età diagnosi, mediana (min - max)	11,28 (1,36 – 16,64)	7,52 (1,22 – 16,96)	**0,026**
Durata follow-up dalla visita di transizione, mediana (min - max)	4,68 (0 – 20,62)	5,39 (0,34 – 17,81)	0,218
Durata follow-up dalla diagnosi, mediana (min - max)	9,46 (4 – 20,8)	15,31 (1,1 – 25,6))	**0,001**
Totale csDMARDs, mediana (min - max)	1 (0 – 3)	1 (0 – 5)	**0,003**
Totale bDMARDs, mediana (min - max)	1 (0 – 8)	1 (0 - 9)	**0,003**
Età introduzione bDMARDs, mediana (min - max)	13,44 (5,03 – 19,06)	13,78 (1,88 – 25,58)	0,348
Tempo introduzione bDMARDs dall'esordio di malattia, mediana (min - max)	2,50 (0 – 16,09)	5,51 (0,25 – 20,53)	0,081
Numero di infiltrazioni, mediana (min - max)	1 (0 – 6)	3 (0 - 17)	**0,004**
Totali recidive di artriti, mediana (min - max)	2 (0 – 14)	6 (0 - 20)	**0,000**
Totali recidive di uveiti, mediana (min - max)	2,5 (1 – 10)	6 (1 - 17)	0,291

Legenda: csDMARDs conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs biological synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

Attiva Windo
Passa a Impostazi

FLUTTUAZIONE DELLA POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-NUCLEO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO GIOVANILE: STUDIO LONGITUDINALE DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:26:468

Suardi I. [1,2], Pellico M.R. [1,2], Carrea G. [1,2], Costi S. [3], Argolini L.M. [2], Cornalba M. [2], Marino A. [3], Gattinara M. [3], Caporali R.F. [1,2], Gerosa M. [1,2], Chighizola C.B. [1,3]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST G.Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano; [3]ASST G.Pini-CTO, UOC Reumatologia Pediatrica, Milano

Scopo. La classificazione di un paziente come affetto da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in accordo con i criteri ACR/EULAR 2019 richiede la positività per anticorpi anti-nucleo (ANA). Secondo i dati disponibili in letteratura, una negativizzazione degli ANA ("sieroconversione") si verifica in circa il 13% dei pazienti affetti da LES. Ad oggi non esistono in letteratura dati circa la sieroconversione in pazienti affetti da LES ad esordio giovanile (LESg). L'obiettivo di questo studio consiste nel valutare il tasso di sieroconversione degli ANA in una corte monocentrica di pazienti affetti da LESg e l'associazione con caratteristiche di malattia e rischio di flare.

Materiali e metodi. Pazienti con diagnosi di LES secondo i criteri ACR/EULAR 2019 formulata prima dei 18 anni d'età seguiti presso il nostro Centro sono stati inclusi in caso di almeno 3 determinazioni longitudinali di ANA. Gli ANA sono stati valutati tramite immunofluorescenza indiretta su HEp-2; sono stati definiti positivi in caso di titolo ≥1:80. Sono stati retrospettivamente raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche e sierologiche di malattia, terapie in corso, attività di malattia (SLEDAI e BILAG) in corrispondenza di ciascuna determinazione degli ANA. Il flare è stato definito come un nuovo punteggio BILAG A o due BILAG B in qualsiasi dominio.

Le variabili categoriche sono state espresse come percentuali e analizzate con test esatto di Fisher, mentre quelle continue come mediana e studiate mediante t-test. Sono state effettuate analisi di regressione logistica univariata.

Risultati. 35 pazienti soddisfacenti i criteri di inclusione sono stati reclutati in questo studio (Tabella 1). In 8 casi (22.9%), si è riscontrata una negatività isolata non confermata nelle successive determinazioni autoanticorpali (Tabella 2). Gli ANA sono risultati negativi in almeno 2 determinazioni consecutive in 5 pazienti (14.3%). Tale sieroconversione si è verificata in media a 5.8 anni dalla diagnosi e mediamente 1.5 anni dopo l'ultimo flare di malattia. Tra i 5 pazienti con sieroconversione, si é verificato solo un flare di malattia nel corso del follow-up (20%). Uno SLEDAI medio di malattia più alto e un interessamento muscolo-scheletrico e muco-cutaneo nel corso di malattia sono risultati associati a una minore frequenza di negativizzazione degli ANA (p=0.01, odds 36; p=0.02, odds 0.02; p=0.00, odds 0.03, rispettivamente). Non è emersa nessuna associazione, invece, con la terapia in corso e pregressa ed il numero di flare di malattia.

Tabella 1. Dettagli demografici, dati clinici e terapie farmacologiche dei 35 pazienti affetti da LES ad esordio giovanile reclutati in questo studio.

	ANA positivi n=30 (86%)	ANA negativi n=5 (14%)
Sesso (F, %)	29 (97%)	4 (80%)
Età all'esordio [mediana (IQR)]	15 (12-16)	15 (15-16)
Durata di malattia all'ultima determinazione [anni, mediana (IQR)]	11 (4-19)	13 (10-13)
Diagnosi		
- LES senza aPL (n, %)	14 (47%)	3 (60%)
- LES con aPL (n, %)	14 (47%)	2 (40%)
- LES con APS trombotica (n, %)	2 (4%)	0 (0%)
SLEDAI medio (mediana, IQR)	4.5 (3.6-8)	2.5 (1.7-3.1)
Numero flare (mediana, IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)
Interessamento muscolo-scheletrico (n, %)	27 (90%)	2 (40%)
Interessamento cutaneo, (n, %)	26 (87%)	1 (20%)
Interessamento renale, (n, %)	9 (30%)	2 (40%)
Ipocomplementemia, (n, %)	29 (97%)	5 (100%)
Idrossiclorochina (n, %)	20 (66%)	5 (100%)
Prednisone (n, %)	16 (53%)	2 (40%)
Terapia immunosoppressiva (n, %)	11 (37%)	3 (60%)
Terapia con belimumab (n, %)	8 (8%)	0 (0%)
Pregresso RTX (n, %)	1 (3%)	0 (0%)
Pregressa CTX (n, %)	9 (30%)	2 (40%)

Tabella 2. Frequenza di positività degli ANA in ciascuna determinazione in una coorte monocentrica di 35 pazienti affetti da LES ad esordio giovanile.

	I° det	II° det	III° det	IV° det	V° det	VI° det	VII° det
Pazienti con determinazioni ANA disponibili, n	35	35	35	23	18	15	8
ANA positività, n (%)	35 (100%)	35 (100%)	28 (80.03%)	19 (82.6%)	13 (72.2%)	11 (73.3%)	4 (50%)

Conclusioni. Questo studio valuta per la prima volta il tasso di sieroconversione in pazienti con diagnosi di LES in età giovanile. Il tasso di negativizzazione nella nostra coorte, seppur ristretta, appare sovrapponibile ai dati in letteratura sui pazienti con LES ad esordio in età adulta. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'associazione tra negativizzazione degli ANA con storia ed attività di malattia e terapie in corso e/o pregresse.

LONG TERM OUTCOME OF A JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RELATED UVEITIS COHORT: A MONOCENTRIC EXPERIENCE

PO:26:471

Ianonne C. [1,2], Miserocchi E. [3], Costi S. [4], Cornalba M. [1], Germinario S. [1,2], Pellico M.R. [1,2], Amati A. [1,2], Pandolfi M. [1,2], Gattinara M. [4], Chighizola C.B. [1,2], Marino A. [4], Caporali R.F. [1,2]

[1]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [3]Università Vita Salute San Raffaele, oftalmologia, Milano; [4]ASST G. Pini-CTO, UOC di Reumatologia Pediatrica, Milano

Introduction. Uveitis (U) is a common extraarticular manifestation of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), affecting up to 30% of patients, particularly those with oligoarticular JIA.

Objectives. This study examines the course and management of U-JIA in a tertiary center, assessing the impact of baseline therapies on ocular complications and treatment escalation in real-life settings

Methods. A retrospective monocentric cohort analysis of U-JIA patients with a follow up of at least 6 months was carried out.

Results. We enrolled 62 patients diagnosed with U-JIA, with an average follow-up of 13.22 years (±9.56). Among these patients, 45 (72.6%) were females. The majority, 42 patients (72.6%), were oligoarticular JIA, and 92.9% tested positive for antinuclear antibodies (ANA+). Regarding ocular involvement, 38 patients (62%) exhibited bilateral eye manifestations, with 54 patients (90%) displaying non-granulomatous uveitis. Only 6 patients (9.7%) exhibited a granulomatous uveitis phenotype. Approximately 61% of patients (n=36) developed uveitis sequelae, characterized by the presence of band-shaped keratopathy, synechiae, cataracts, glaucoma, and/or macular edema. As a result, a total of 20 eye surgical procedures were performed (see Table 1). Notably, all patients with a granulomatous phenotype experienced eye complications. MTX was administered to 91% of patients (n=53), and 69.8% of cases (n=37) necessitated escalation therapy. Interestingly, at the time of initial uveitis diagnosis, 11 patients (22.4%) were already receiving MTX treatment, with one patient on combination therapy with etanercept. Of these 11 patients, 10 required treatment escalation and added a bDMARD. A total of 37 patients were administered bDMARDs, with an average of 2 bDMARDs per patient. Among them, 23 patients necessitated only one bDMARD, while the remaining patients required one or more switches in therapy. TNF inhibitors (TNFi) were prescribed as first line bDMARD in all patients, and adalimumab was the most frequently used. Tocilizumab was 2nd or further choice in 6 patients. Other utilized bDMARDs are listed in Table 1. When examining the second-line bDMARD in our cohort, suboptimal control of uveitis with or without joint disease was identified as the reason for switching in 93% of patients. Notably, ocular disease alone justified the need for step-up therapy in 71% of patients. Interestingly, ongoing MTX therapy at initial uveitis diagnosis showed no significant correlation neither with eye complications nor the need for bDMARDs. There was instead significant correlation between the evolution from monolateral uveitis to bilateral involvement and the development of sequalae (r=0.39). Additionally, the number of bDMARDs was associated to an increased risk of eye-complications (r=0.456). During the last follow-up, 55 patients remained on DMARDs, of whom 33 on bDMARDs.

Conclusions. This cohort documented the high morbidity of uveitis in JIA, long-term. Indeed, all patients needed a systemic treatment with almost 90% still receiving DMARD at last follow-up.

	n=62
Median age at diagnosis (IQR)	5,40 (4,56)
Diagnosis	
Oligoarticular JIA	45 (72,58%)
Polyarticular JIA	5 (8,06%)
ERA JIA	1 (1,6%)
Systemic JIA	1 (1,6%)
Autoimmunity	
ANA	53 (92,9%)
Uveitis	
Anterior	58 (93,54%)
Posterior	4 (6,55%)
Bilateral ever	38 (61,29%)
Sequelae	36 (61,1%)
Synechiae	20 (33,33%)
Band-shaped keratopathy	19 (31,67%)
Cataract	16 (26,67%)
Glaucoma	8 (13,33%)
Cystoid macular edema	7(11,67%)
Legal blindness	1 (1,61%)
Therapy	
No systemic therapy	4 (6,45%)
Methotrexate (MTX)	53 (91,37%)
bDMARDs	37 (71,69%)
bDMARDs administration	**n**
Adalimumab (ADA)	29
Etanercept (ETN)	6
Infliximab (IFX)	7
Golimumab (GOL)	13
Abatacept (ABA)	3
Tocilizumab (TCZ)	7
Canakinumab (CNK)	1
Certolizumab (CTZ)	1

LONG-TERM EFFECTIVENESS OF ETANERCEPT AND ADALIMUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

PO:26:472

Germinario S. [1,2], **Costi S.** [1], **Amati A.** [1,2], **Iannone C.** [1,2], **Pellico M.R.** [1,2], **Pandolfi M.** [1,2], **Marino A.** [1], **Caporali R.F.** [1,2], **Chighizola C.B.** [1,2]

[1]ASST G. Pini-CTO, Department of Pediatric Rheumatology, Milan; [2]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan

Aim of the study. Biological agents have dramatically changed the disease course in juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, few long-term data are available. On this purpose, our study aims to investigate the long-term efficacy and safety of first-line therapy with etanercept (ETN) and adalimumab (ADA) as first-line biological therapy in JIA.

Material and methods. Clinical data of patients with long-standing JIA treated with ETN or ADA as first-line biotherapy were retrospectively collected. The retention rate of the two biological agents was estimated using the Kaplan-Meier method.

Results. Among the 100 patients analyzed (74% female), 51 received ETN and 49 ADA. 90% were oligo and polyarticular subcategories. Mean age at disease onset was 6 years (IQR 15.8), with a median follow-up time of 12 years (IQR 8). The median duration of treatment was 58 months (IRQ 45) for ETA and 46 (IQR 44) months for ADA (p= 0.224). Biological agents were associated with methotrexate in 92% (n=47) of patients receiving ENT and in 87% (n=43) of patients treated with ADA (p= 0.521). At the last follow-up, 85 (85.9%) patients were in remission on medication. The overall retention rates of the two agents at 2, 5, and 10 years were 77%, 60%, and 34% respectively. Survival at 7 years was higher in ADA population (54% vs 31% in ETN; p= 0.24) with a lower rate of discontinuation after that time point. The hazard ratio for discontinuation was greater with ETN than ADA (2.026; 95% CI [1.086 to 3.781], p= 0.024). The median retention duration for ETN was 64 months (95% CI [68.0 to 108.0]). The estimated median survival was not reached for the ADA group. In 64 cases (64%), treatment courses were discontinued due to: uveitis activity (8%; 3 in ADA group and 5 in ETN group), secondary non-response (20%; 7 in ADA and 13 in ETN), adverse events (17%; 5 in ADA group and 12 in ETN), pregnancy wish (1%; 1 in ETN group) and sustained remission (15%; 5 in ADA and 10 in ETN). Patients in the ETN group were more frequently treated with intraarticular joint injections compared to ADA group (12 vs. 8; p= 0.055).

Conclusion. Long-term treatment with ETN and ADA is effective for children with JIA. In this real-life cohort, the retention rate is high, with retention for ADA superior to that of ETN. Most patients keep their treatment over the years to maintain remission.

Cohoort data	ADA	ETN
N° patients (100)	49	51
Mean duration of tratment (months)	46	58
Association with MTX (n)	43	47
N° of intra-articular joint injecton	8	12
Remission at last follow-up (n)	42	43
Suspension of bDMARD due to uveitis (n 8)	3	5
Suspension of bDMARD due to secondary non response (n 20)	7	13
Suspension of bDMARD due to adverse events (n 9)	5	12

Table 1 Cohort characteristic

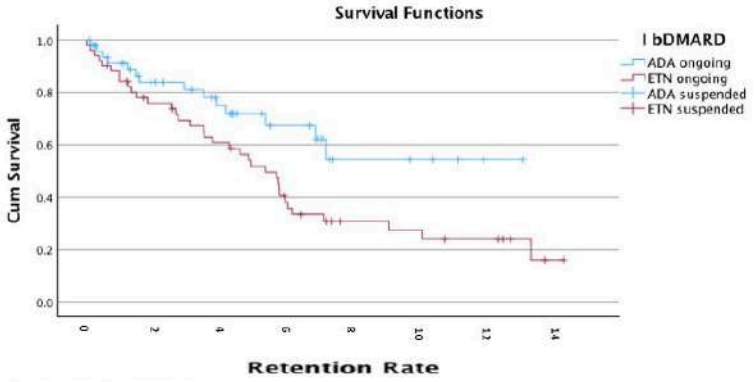


Figura 1 Retention rate of bDMARD

PO:27:473 - PO:27:485 SESSIONI POSTER

REUMATOLOGIA PEDIATRICA (II)

SYSTEMIC AUTOINFLAMMATORY MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

PO:27:473

Gaggiano C. [1], Zajc Avramovic M. [2], Vitale A. [1], Emersic N. [2], Sota J. [1], Toplak N. [2], Gentileschi S. [1], Blazina S. [2], Tarsia M. [1], Markelj G. [2], Telesca S. [1], Parretti V. [1], Vesel Tajnsek T. [2], Fabiani C. [1], Koren Jeverica A. [2], Frediani B. [1], Cantarini L. [1], Avcin T. [2]

[1]Università di Siena e Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese (ERN RITA Center), Siena;
[2]University of Ljubljana and University Medical Centre Ljubljana (ERN RITA center), Ljubljana, Slovenia

Aims of the study. Spondyloarthritis (SpA) has been associated with several autoinflammatory conditions, including FMF, Behçet's syndrome and, more recently, undifferentiated systemic autoinflammatory disease (USAID) and Still disease (SD). In this context, objectives of this study were: (1) to describe a cohort of patients with SpA and systemic autoinflammatory manifestations (S-SpA cohort) against (a) a control cohort of SD patients without SpA (SD cohort) and (b) a control cohort of SpA patients without systemic manifestations (SpA cohort); (2) to identify predictors of the development of SpA in patients classified as SD according to the ILAR, PRINTO or Yamaguchi criteria.

Methods. Demographic, clinical, biological, radiological, and therapeutic data of patients affected by S-SpA, SD or SpA were collected retrospectively and statistically analyzed. This project received funding from the EU Horizon 2020 research and innovation programme under the EJP RD COFUND-EJP N° 825575.

Results. Forty-one subjects were enrolled in the S-SpA cohort [21F/20M; mean±SD age 39.0±15.8 years (8.9 – 69.1)], 39 in the SD cohort and 42 in the SpA cohort. Mean±SD latency between systemic and articular manifestations in S-SpA was 8.0±10.6 years (0 – 46.2).

Compared to the SD cohort, S-SpA patients had lower mean body temperature ($p<0.001$), less frequent rash ($p<0.001$), serositis ($p=0.049$) and weight loss ($p=0.029$), while showing more frequent pharyngitis ($p=0.002$), gastrointestinal symptoms ($p=0.004$) and chest pain ($p=0.042$). In the systemic phase, ESR, CRP, WBC, ANC, and LDH tested higher in SD than S-SpA ($p<0.01$). The median treatment delay was 17.0(IQR 28.0) months in S-SpA and 1.5(IQR 9.8) in SD ($p<0.001$). Complete resolution of systemic symptoms was reported less frequently in S-SpA than in SD patients according to corticosteroid ($p<0.001$), methotrexate ($p=0.031$) or biologic drug ($p=0.047$) treatment.

MRI signs of sacroiliac inflammation and sacroiliac and spine structural damage were detected with similar frequency in S-SpA and SpA ($p>0.05$). S-SpA patients had less frequent corner inflammatory lesions ($p=0.03$) and inflammation at the facet joints ($p<0.001$) while showing more interspinous enthesitis ($p=0.01$) and inter-apophyseal capsulitis ($p<0.001$). SSpA and SpA had similar frequencies of peripheral arthritis and enthesitis ($p>0.05$), while tenosynovitis was more frequent ($p=0.03$) and uveitis less frequent ($p=0.002$) in S-SpA than SpA. Articular manifestations in S-SpA and SpA patients showed similar therapeutic responses to corticosteroids, cDMARDs and TNFα-inhibitors ($p>0.05$).

When considering the 45 subjects classified as SD (SD cohort n=36; S-SpA cohort n=9), a partial response to corticosteroids in the systemic phase could significantly predict the development of SpA ($p=0.001$; OR=18.2).

Conclusion. SpA should be ruled out in patients with unexplained systemic autoinflammatory manifestations, not only in the context of USAID but also in difficult-to-treat SD. Sacroiliac MRI scans may be more valuable than spine scans in detecting the typical signs of inflammation in S-SpA.

JAK INIBITORI COME TRATTAMENTO PER PAZIENTI ADULTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

PO:27:475

Pandolfi M. [1,2,3], Pellico M.R. [1,2,3], Marino A. [2], Costi S. [2], Cornalba M. [1,2,3], Gattinara M.V. [2], Caporali R.F. [1,2,3], Chighizola C.B. [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze cliniche e di comunità, Milano;
[2]ASST G.Pini-CTO Reumatologia Pediatrica, Milano; [3]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. I JAK inibitori (JAKi), piccole molecole che inibiscono le Janus chinasi, sono sempre più utilizzati per trattare le patologie reumatologiche nei bambini. L'esperienza clinica dei JAKi nella gestione degli adulti con patologie reumatologiche ad esordio pediatrico è ancora molto scarsa. Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia e la safety dei JAKi in una coorte monocentrica di pazienti adulti con Artrite Idiopatica Giovanile (AIG).

Materiali e metodi. I dati dei pazienti afferenti all'Ambulatorio di Reumatologia della transizione sono stati raccolti retrospettivamente; sono stati inclusi pazienti: i) con diagnosi di AIG secondo i criteri classificativi; ii) età maggiore o uguale a 18 anni e iii) trattamento con JAKi per almeno 3 mesi.

Risultati. 17 pazienti soddisfacenti i criteri di inclusione sono stati reclutati in questo studio. Le caratteristiche cliniche e demografiche sono presentate nella Tabella 1. 9 pazienti sono stati trattati con tofacitinib (52.9%) mentre 8 (47.1%) hanno ricevuto baricitinib. A 3 mesi, 4 pazienti (23.5%) hanno raggiunto una remissione con JAKi: 3 di questi sono stati trattati con baricitinib e 1 con tofacitinib (37.5 vs. 16.7%, p=0.29). Nessuno dei pazienti con AIG sistemica o artrite associata ad entesite ha ottenuto la remissione; il tasso di remissione a 3 mesi è risultato maggiore, seppur non significativamente, nel subset oligoarticolare rispetto al subset poliarticolare (37.5 vs. 20%; p=1.0). La durata di malattia, l'età all'esordio e all'inizio della terapia con JAKi erano simili tra pazienti che hanno ottenuto la remissione rispetto a quelli con una malattia attiva (p=0.94, p=0.58, p=0. and p=0.72, rispettivamente). I pazienti con un numero minore o uguale a 1 articolazione attiva all'introduzione del JAKi avevano un tasso di remissione più alto (50 vs. 22.2%; p=0.58). I pazienti che hanno raggiunto la remissione con JAKi avevano un DAS28 significativamente più basso rispetto ai pazienti che dopo il trattamento avevano ancora una malattia attiva (DAS28 mediano (IQR) 2.17 (1.9-2.4) e 4.54 (3.8-4.9), rispettivamente; p=0.01, Mann-Whitney U=4). Un DAS28 pre-trattamento <3.76 prediceva la risposta al JAKi con 100% sensibilità e 84.6% specificità (AUC 0.88, p=0.02, 95%CI 0.71-1.05). Il concomitante trattamento con metotrexate non influiva significativamente sul tasso di remissione (16.7 vs. 37.5%; p=1.0). Il tasso di remissione era più basso in pazienti che trattati con 2 o più farmaci biologici prima del trattamento con JAKi (9 vs. 66.7%; p=0.05). Nessuno dei pazienti ha riportato effetti collaterali dopo il trattamento con JAKi.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con AIG arruolati.

	O-AIG (n=8)	P-AIG (n=5)	ERA (n=2)	S-AIG (n=2)	Coorte totale (n=17)
Età all'esordio, mediana (IQR)	4.5 (9)	13 (6)	15 (1)	10 (6)	10 (13)
Età alla diagnosi di AIG, mediana (IQR)	4.5 (10)	14 (8)	15 (1)	10 (6)	11 (13)
Età all'inizio di trattamento con JAKi, mediana (IQR)	28.8 (6.7)	26 (12)	40.8 (1.8)	37 (10)	31 (13.6)
Sesso (F, %)	75% (6)	100% (5)	100% (2)	50% (1)	83.4% (14)
ANA positività, % (n)	75% (6)	60% (3)	50% (1)	0% (0)	58.8% (10)
Durata di malattia all'inizio della terapia con JAKi in anni, mediana (IQR)	27.1 (11.2)	18 (3)	26.25 (1.2)	28 (4)	25 (11.3)
DAS28 all'inizio della terapia con JAKi, mediana (IQR)	3.76 (1.07)	5 (1)	4.86 (0.25)	3.0 (1)	4 (1.57
Uveite, % (n)	50% (4)	20% (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	29.4 (5)
Comorbidità, % (n)	50% (4)	40% (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	35.2 (6)
N di sDMARDs pre-JAKi, mediana (IQR)	2 (1.0)	2.0 (1.0)	3.0 (2.0)	4.5 (0.5)	3
In trattamento con MTX, % (n) Dose mediana di MTX (IQR)	12.5% (1) 15mg/wk	60%(3) 10 mg/wk	50%(1) 7,5 mg/wk	50%(1) 7.5 mg/wk	35.2 (6) 15mg/wk
In trattamento con LEF, % (n) Dose mediana di LEF (IQR)	25%(2)	20%(1) 20mg die	0% (0)	0% (0)	17.6% (3)
In trattamento con steroidi orali, % (n) Dose steroidea mediana (IQR)	0% (0)	40%(2) 10mg die	0%(0)	0% (0)	11.7% (2)
N di bDMARDs pre-JAKi, mediana (IQR)	2.5 (2.25)	3 (2)	5 (1)	2 (2)	2 (2)

Conclusioni. I JAKi possono rappresentare un'opzione di trattamento efficace e sicura in pazienti adulti con AIG ad attività di malattia bassa/moderata, in particolare in caso di interessamento oligoarticolare.

SEGNI E SINTOMI DI DISTURBI TEMPOROMANDIBOLARI (TMD) NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) SONO ASSOCIATI AD ALTERAZIONI IN RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN) ALLE ARTICOLAZIONI TEMPOROMANDIBOLARI (ATM)

PO:27:476

Vallogini G. [1], Festa P. [1], Gregori L.M. [2], Giancaspro S. [1], Piga S. [3], Aquilani A. [4], Tarantino G. [4], Chianella L. [1], Nicolai R. [4], Marasco E. [4], De Benedetti F. [4], Quinzi V. [5], Galeotti A. [1], Magni Manzoni S. [4]

[1]Ospedale Pediatrico IRCCS Bambino Gesù, Odontoiatria, Roma; [2]Ospedale Pediatrico IRCCS Bambino Gesù, Dipartimento Immagini, Roma; [3]Ospedale Pediatrico IRCCS Bambino Gesù, Epidemiologia Clinica, Roma; [4]Ospedale Pediatrico IRCCS Bambino Gesù, Reumatologia, Roma; [5]Università dell'Aquila, Dipartimento di scienze della salute, vita e ambiente, L'Aquila

Scopo del lavoro. Identificare segni e sintomi di TMD nei pazienti con AIG e studiare l'eventuale associazione fra i parametri RMN delle ATM e TMD in tali pazienti.

Materiali e metodi. Tutti i pazienti con AIG osservati consecutivamente tra 2017-2022 sono stati invitati a partecipare, con esclusione di soggetti con altra patologia sistemica o alterazioni cranio-faciali congenite o acquisite che possono alterare la regolare crescita facciale. I pazienti inclusi sono stati sottoposti alla valutazione per disturbi temporomandibolari (DC/TMD); alcuni, su indicazione reumatologia e odontoiatrica condivisa, hanno effettuato anche RMN delle ATM, con registrazione del grado (0, assente-4, severo) di enhancement e ispessimento sinoviale, versamento articolare, edema midollare osseo (BMO), deformità scheletrica, alterazioni del disco articolare. Sono stati raccolti i dati demografici e reumatologici. I dati sono stati analizzati con statistica descrittiva, tramite test parametrici per i dati con distribuzione normale, test non parametrici per gli altri. È stata studiata l'associazione interna fra i dati TMD e fra TMD e parametri RMN ATM (livello di significatività $p<0.05$). L'analisi statistica è stata effettuata con STATA, Release 17.

Risultati. Sono stati inclusi 56 pazienti con AIG (84% femmine), età mediana di 13 anni (IQR 9-17) e durata di malattia mediana di 7 anni (IQR 3-12). I pazienti con dolore alla palpazione dei muscoli sia temporali che masseteri (46%) hanno mostrato una riduzione significativa nei movimenti ATM laterali sia a destra ($p=0.045$) che a sinistra ($p=0.015$). Il riscontro di rumore all'ATM (34%) è risultato significativamente associato alla riduzione nella protrusione mandibolare (43%) ($p=0.015$). Dei 42 pazienti (75%) sottoposti a RMN ATM, quelli con deformità al condilo destro in RMN (96%) e quelli con enhancement alla sinovia del condilo destro (94%) hanno mostrato limitazione significativa nei movimenti laterali a sinistra (40%) ($p=0.031$ e 0.038, rispettivamente). I pazienti con BMO>0 al condilo destro (93%) hanno presentato una riduzione significativa nella massima apertura orale ($p=0.018$). Non è stata osservata associazione fra dolore dei muscoli masticatori e rumori o dolore alle ATM e altri parametri RMN.

Conclusioni. In una coorte di pazienti con AIG, abbiamo osservato associazioni statisticamente significative fra rumori/limitazioni laterali delle ATM e disturbi dei muscoli masticatori e fra alterazioni scheletriche del condilo o BMO in RMN e riduzione nei movimenti mandibolari. Questi risultati supportano il razionale per effettuare regolare valutazione DC/TMD nei pazienti con AIG, per sospettare tempestivamente il coinvolgimento delle ATM ed effettuare prontamente in questi casi RMN delle ATM.

Tabella 1. Distribuzione dei parametri DC/TMD nei 56 pazienti AIG inclusi nello studio

	N. pazienti totale =56 (%)	N.pazienti con RMN ATM =42 (%)
Asimmetria frontale	24 (43)	22 (53)
Destra	9 (37)	9 (21)
Sinistra	15 (63)	13 (31)
Dolore orofaciale (precedenti 30 giorni)	21 (38)	16 (38)
Dolore alla palpazione temporale e massetere	26 (46)	20 (48)
Dolore alla palpazione ATM	25 (45)	21 (50)
Rumore alle ATM	19 (34)	17 (41)
Deviazione non corretta	23 (41)	19 (46)
Verso lato destro	8 (35)	7 (37)
Verso lato sinistro	15 (65)	12 (63)
Limitazione alla massima aperture orale*	19 (35)	14 (34)
Limitazione ai movimenti laterali di destra **	20 (54)	19 (61)
Limitazione ai movimenti laterali di sinistra**	17 (46)	17 (55)
Movimenti di protrusione **	16 (43)	14 (45)

Dati espressi come numero di pazienti e percentuale.
* Limitazione in massima aperture orale: < 36 mm adulti; < 32 mm bambini.
**Analizzati solo nei pazienti con ≥10 anni di età (come da indicazione dei più recenti protocolli di valutazione): 37 pazienti del campione totale e 31 di quelli con RMN ATM.

RISK OF RELAPSE OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN ADULTHOOD: A MONOCENTRIC EXPERIENCE

PO:27:480

Scagnellato L. [1], Cozzi G. [1], Lorenzin M. [1], Doria A. [1], Martini G. [2], Zulian F. [2], Ramonda R. [1]
[1]Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [2]Reumatologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

Objectives. The aim of the study is to describe a monocentric cohort of Adult JIA patients, analysing their risk of relapse after the transition to the adult Health Service.
Methods. Clinical, serological, and demographic data of adult JIA patients (< 30 years old) referring to our Transition clinic were retrospectively collected, excluding systemic onset JIA patients. Patients in persistent remission (NRe) according to Wallace criteria were compared to those who relapsed (Re). Cox proportional hazards models were applied to identify risk factors for relapse.
Results. Fifty patients with age 18-30 years old were enrolled in the study and followed for a median of 30 months. According to the 2004 ILAR Classification Criteria, 31 (62%) patients were affected by oligoarticular JIA, 14 (28%) by polyarticular JIA, 4 (8%) by Enthesitis Related Arthritis, and 2 (2%) by Psoriatic Arthritis. Thirty-seven patients (74%) were ANA positive, 1 (2%) was rheumatoid factor positive, 3 (6%) were anti-CCP antibodies positive. Sixteen (32%) patients presented chronic anterior uveitis and 3 (6%) were affected by inflammatory bowel disease. The median disease duration at transition was 15 years. Most patients (46, 92%) were treated with csDMARDs during their life, while only 20 (40%) were on treatment through adulthood. Thirty-eight patients (76%) were on bDMARD in adulthood. Twenty-three patients relapsed after the transition to the Adult Clinic after a median follow-up time of 9 months (IQR 0-46.5). Most relapses involved the knees (69.6%). The history of monoarthritis was more frequent in relapsing patients (Re 55.5% vs NRe 87.0%, p=0.0174) and their follow-up was longer (Re 48 months IQR 24-66 vs NRe median 30 months IQR 12-42 p=0.0109). Chronic NSAID use was more frequent in the relapsing group compared with the non-relapsing one (56.7% vs 91.3%, p=0.0057), while the use of systemic glucocorticoids, csDMARDs, and bDMARDs did not differ substantially. The multivariate analysis identified monoarthritis (HR 2.26, p value 0.0281) and rheumatoid factor positivity (HR 4.53, p-value 0.0022) as risk factors for relapse within the first 36 months of follow-up, while the exposure to at least one course of treatment with bDMARDs was protective (HR 0.323 p-value 0.028).
Conclusion. This analysis highlights that in JIA patients the risk of relapse after the transition to Adult healthcare is still high, irrespective of disease subtype, requiring the continuation of bDMARD treatment. The main risk factors for the early occurrence of articular activity are rheumatoid factor positivity and monoarticular involvement.

EFFICACIA E SICUREZZA DI ADALIMUMAB NELL'UVEITE PEDIATRICA ANTERIORE NON-INFETTIVA: DATI DI REAL-LIFE DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA NETWORK SULL'UVEITE

PO:27:483

Caggiano V. [1], Vitale A. [1], Della Casa F. [2], Guerriero S. [3], Ragab G. [4], Mauro A. [5], Cattalini M. [6], Del Giudice E. [7], Gaggiano C. [1], Bellicini I. [6], Paroli M. [8], Sota J. [1], Tufan A. [9], Favale R. [3], Almaghlouth I. [10], La Torre F. [11], Wiesik-Szewczyk E. [12], Tarsia M. [1], Hinojosa-Azaola A. [13], Martín-Nares E. [13], Frediani B. [1], Tosi G.M. [14], Fonollosa A. [15], Hernández-Rodríguez J. [16], Hussein Amin R. [17], Lopalco G. [18], Rigante D. [19], Cantarini L. [1], Fabiani C. [14]

[1]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease Clinic, University of Siena; [2]Department of Translational Medical Sciences, Section of Clinical Immunology, University of Naples Federico II, Napoli; [3]Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; [4]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [5]Department of Pediatrics, Rheumatology Unit, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [6]Pediatric Clinic, University of Brescia and Spedali Civili di Brescia; [7]Department of Maternal Infantile and Urological Sciences, Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Roma; [8]Department of Sense Organs, Eye Clinic, Uveitis Unit, Sapienza University of Rome; [9]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Gazi University, Ankara, Turkey; [10]Department of Medicine, College of Medicine, Rheumatology Unit, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [11]Pediatric Rheumatology Center, Department of Pediatrics, Ospedale Giovanni XXIII, AOU Consorziale Policlinico, Bari; [12]Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, National Research Institute, Warsaw, Poland; [13]Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,, Mexico City, Mexico; [14]Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Ophthalmology Unit, ERN RITA Center, University of Siena; [15]Department of Ophthalmology, University of the of the Basque Country, Barakaldo, Spain; [16]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; [17]Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt; [18]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, [19] Department of Life Sciences and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Le evidenze scientifiche circa l'efficacia e la sicurezza dell'inibitore del fattore di necrosi tumorale adalimumab (ADA) impiegato in pazienti pediatrici per la cura dell'uveite non-anteriore non infettiva sono ancora limitate. Pertanto, scopo di questo studio è stato valutare il ruolo di ADA in una coorte di pazienti pediatrici affetti da uveite intermedia, uveite posteriore e panuveite.

Materiali e metodi. Lo studio è multicentrico, internazionale, basato sui dati raccolti in maniera retrospettiva in pazienti pediatrici (esordio < 16 anni) reclutati sul registro dell'AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) dedicato ai pazienti con uveite.

Risultati. Sono stati arruolati 21 pazienti (36 occhi affetti da malattia). ADA si è dimostrato utile nel controllare le manifestazioni di malattia in tutti i pazienti; in particolare, 11 (52.4%) pazienti (19 occhi affetti) non hanno manifestato ulteriori riacutizzazioni dell'infiammazione oculare successivamente all'introduzione di ADA; 10 (47.6%) casi (17 occhi affetti) hanno mostrato un miglioramento clinico significativo, consistente in una diminuzione della severità e/o della frequenza delle recidive infiammatorie oculari. A tal riguardo, il numero delle recidive uveitiche si è ridotto da 3.91 a 1.1 eventi/paziente/anno in seguito all'introduzione di ADA (p=0.0009); il riscontro di edema maculare o di vasculite retinica è stato registrato rispettivamente in 18 e 20 occhi all'inizio di ADA e in 4 e 2 occhi all'ultimo follow-up. Il dosaggio medio giornaliero di glucocorticoidi è diminuito significativamente tra l'inizio e la fine del periodo di follow-up (p=0.002). L'uveite intermedia/pars planitis (p=0.01) e l'uveite posteriore (p=0.03) erano più frequenti nei pazienti con risposta completa ad ADA; la panuveite (p=0.001) era significativamente più frequente tra i pazienti che continuavano a manifestare flares uveitici.

Conclusioni. ADA si è dimostrato efficace in tutti i pazienti pediatrici con uveite non anteriore arruolati nello studio. È stato osservato un effetto complessivo di risparmio dei glucocorticoidi nonostante la gravità dei casi arruolati. Il riscontro di panuveite sembra essere più frequente tra i pazienti che continuano a manifestare focolai uveitici.

TUTTI I PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE DOVREBBERO ESSERE SOTTOPOSTI ALL'ESORDIO A SCREENING ROUTINARIO PER MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI?

PO:27:484

Di Domenico F., Tarantino G., Aquilani A., Marasco E., Nicolai R., De Benedetti F., Magni Manzoni S.
Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Introduzione. Alcuni pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (AIG) possono sviluppare una patologia infiammatoria intestinale (IBD) nel decorso di malattia. Non è noto se uno screening sistematico all'esordio dell'AIG possa consentire la diagnosi precoce di forme subcliniche di IBD per indagini e trattamenti tempestivi.
Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche clinico-demografiche di una coorte monocentrica di pazienti con esordio di AIG, raggruppati in base all'esecuzione o meno di screening per IBD; valutare l'utilità di tale screening routinario entro i 6 mesi dall'esordio di malattia.
Materiali e metodi. Nell'arco temporale di 4 anni di studio sono state revisionate le cartelle cliniche dei pazienti con AIG all'esordio regolarmente sottoposti a screening per IBD attraverso determinazioni sequenziali della calprotectina fecale ed un'ecografia addominale mirata. I dati clinico-demografici, inclusivi di un'eventuale diagnosi di IBD all'ultima visita di follow-up, sono stati registrati retrospettivamente. Il gruppo di controllo constava di bambini affetti da AIG all'esordio che, per qualsivoglia ragione, non fossero stati sottoposti al suddetto screening nel medesimo periodo. Per l'analisi statistica sono state utilizzate metodiche descrittive (STATA 15).
Risultati. Su un totale di 148 pazienti (73.6% femmine) AIG all'esordio, arruolati da marzo 2019 a gennaio 2023, 91 presentavano oligoartriti persistenti, 6 oligoartriti estese, 40 poliartriti RF-negative, 6 AIG sistemiche e 3 psoriasiche. Gli anticorpi anti-nucleo (ANA) risultavano positivi in metà coorte. Di questi ultimi, 37 pazienti (di cui 27 femmine), con un'età mediana all'esordio pari a 3.7 anni [IQR 2.2-6.9], sono stati sottoposti allo screening IBD di routine. Il gruppo di controllo includeva 111 pazienti affetti da AIG (di cui 82 femmine), con un'età mediana di 4.6 anni [IQR 1.9-9.5] all'esordio di malattia. Nella coorte in studio, rispettivamente 8 (21.6%), 4 (10.8%), 0 (0%) bambini presentavano una calprotectina fecale patologica (v.n. < 150 mg/dl) al 1°, 2° e 3° campionamento; l'ecografia addominale ha rivelato reperti anomali (ovvero uno spessore delle anse intestinali > 4.5-5 mm) soltanto in 2 (5.5%) pazienti. Nessuno tra questi, in entrambi i gruppi (screening e controllo), indipendentemente dall'avvio di terapia con conventional e/o biological DMARDs, ha sviluppato un'IBD clinicamente rilevante dopo un follow-up medio di 1.9 [IQR 1.1-3.1] anni.
Conclusioni. L'incidenza di IBD clinicamente evolutive nei pazienti affetti da AIG è, tuttora, motivo di grande interesse scientifico. Nella nostra coorte monocentrica di bambini con AIG all'esordio lo screening routinario per IBD non ha offerto vantaggi nella diagnosi precoce di forme subcliniche di IBD rispetto ai controlli, data l'assenza di IBD all'ultimo follow-up in entrambi i gruppi. Ulteriori studi, che tengano in considerazione segni e/o sintomi con i relativi score, potrebbero potenzialmente rivelarsi più appropriati e applicabili nella pratica quotidiana.

ESSERE "QUELLO SANO": LA DIFFICILE CONVIVENZA CON UN FRATELLO/SORELLA MALATO

PO:27:485

Viora U., Mascarino G., Rava D., Romagnolo D., Tuninetti M.T.
AMAR Piemonte, Torino

Premessa. Il nostro progetto "Una zampa? Si, grazie" iniziato nel 2019, nel quale anche i fratelli e le sorelle "sane" dei bambini affetti da AIG potevano godere dei benefici del gioco con gli animali e vivere le stesse esperienze, ha messo in evidenza il loro disagio (più o meno nascosto).
Tutte le attenzioni, anche da parte delle associazioni di pazienti, sono dedicate ai bisogni delle persone malate e nessuno si prende cura di fratelli, sorelle e famigliari che si sentono conseguentemente trascurati.
Scopo del lavoro. AMaR Piemonte (Associazione Malati Reumatici del Piemonte) si propone di conoscere approfonditamente i bisogni di questi giovani, per aiutarli a superare il disagio legato alla loro condizione e migliorare quanto più è possibile la loro qualità di vita.
Materiali e metodi. Con l'aiuto di uno psicologo, stiamo sviluppando due differenti questionari – uno per i bambini (più semplice ed intuitivo in cui le domande sono "illustrate") ed uno per gli adolescenti, per esprimere (e conseguentemente consentire di valutare) il disagio e i bisogni inespressi delle sorelle e dei fratelli "sani" che vivono con uno malato.
I questionari saranno somministrati online sul sito e sui social media dell'Associazione (www.amarpiemonte.org – Facebook: @amarpiemonte – Instagram: amarpiemonte) per 6 mesi a partire dal settembre 2023, consentendo il più completo anonimato. Gli adolescenti saranno invitati anche a condividere post, brevi video, scritti, podcast su una piattaforma web dedicata e creata anch'essa per garantire l'anonimato.
Risultati. I primi risultati dovrebbero essere disponibili a partire dal dicembre 2023 ad un report finale sarà presentato entro Marzo 2024.
Conclusioni. Le sorelle ed i fratelli "sani" sono quasi sempre trascurati dalle loro famiglie, le cui attenzioni sono rivolte principalmente ai bisogni specifici dei loro figli malati.
La qualità di vita di questi bambini ed adolescenti è scarsa e spesso essi si vergognano di manifestare il loro disagio, sviluppando sentimenti negativi nei confronti dei fratelli malati e dei genitori.
Con questa indagine ci proponiamo di avere un quadro preciso del malessere di queste persone che ci consenta di disegnare progetti atti ad aiutare le famiglie a superare questa involontaria discriminazione e che aiutino i bambini/adolescenti a parlare del loro disagio con i loro famigliari, senza timore di creare loro ulteriori problemi.

PO:28:486 - PO:28:505 SESSIONI POSTER

SCLERODERMIA (I)

DIVERSE DEFINIZIONI DI GRAVITÀ, PROGRESSIONE ED OUTCOME DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ASSOCIATA ALLA SCLEROSI SISTEMICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:28:486

Petelytska L. [1,2], Bonomi F. [3], Cannistrà C. [3], Fiorentini E. [3], Peretti S. [3], Torracchi S. [3], Bernardini P. [3], Coccia C. [3], De Luca R. [3], Economou A. [3], Levani J. [3], Matucci Cerinic M. [3,4], Distler O. [1], Bruni C. [1,3]

[1]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [2]Bogomolets National Medical University, Dept Internal Medicine #3, Kyiv, Ukraine; [3]Dept Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence - University Hospital Careggi, Firenze; [4]San Raffaele Hospital, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UniRAR), Milano

Scopo del lavoro. Attualmente non esiste un consenso sulla definizione del decorso clinico e sugli outcome della fibrosi polmonare interstiziale associata alla sclerosi sistemica (SSc-ILD). La maggior parte delle definizioni finora proposte si basano su dati di ricerca di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e non sono completamente validate per i pazienti con SSc-ILD. L'obiettivo è raccogliere le evidenze scientifiche disponibili sulle definizioni di gravità, progressione e outcome in SSc-ILD.

Materiali e metodi. Una revisione sistematica della letteratura è stata eseguita secondo le linee guida PRISMA, per identificare tutti gli articoli che includessero definizioni di gravità, progressione ed outcome di SSc-ILD. Le banche dati Medline, Embase e Web of Science sono state ricercate fino al 31 dicembre 2021. Sono stati inclusi studi originali focalizzati su SSc che considerassero l'ILD come target primario, con almeno 10 pazienti adulti. I criteri di esclusione erano articoli non in inglese, studi non clinici/di base, insorgenza di ILD come outcome, revisioni della letteratura e articolo in estenso non reperibile.

Risultati. Su 8.444 articoli identificati dalla ricerca bibliografica primaria, sono stati selezionati 299 manoscritti originali che includevno 35463 pazienti con SSc-ILD (Figura 1). L'età media era di 52 anni, il 72,5% erano donne. La durata media della malattia variava da 2 a 10 anni.

Una definizione di gravità SSc-ILD è stata inclusa in 138(46%) articoli (Figura 2). La maggior parte degli articoli (52%) ha utilizzato l'estensione dell'ILD sulla HRCT per valutare la gravità, principalmente attraverso la quantificazione visiva, da sola o in combinazione con dati funzionali. Il secondo strumento più frequentemente utilizzato per la gravità sono state le prove di funzionalità respiratoria, basati su cambiamento di FVC in 30 (22%), sulla variazione combinata di FVC e DLCO in 15 (11%) e sui cambiamenti del DLCO in 11 (8%) articoli.

Sessantaquattro studi hanno fornito una definizione di 'progressione' della SSc-ILD (Figure 3) riferita a variazione combinata di DLCO+FVC, 51 (28%) di FVC, 23 (13%) della DLCO, 19 (10%) dell'estensione HRCT, 12 (7%) alla combinazione di più metodiche (Figura 2). Anche i tempi di valutazione della progressione di SSc-ILD erano eterogenei, compresi tra 6 (5,5% articoli), 12 (32,6%), 24 (16,6% articoli), 36 (10,5%), 60 (3,3%) o più di 60 mesi (7,2%).

Gli outcome a lungo termine registrati negli articoli includevano mortalità (n=131, sia ILD che non ILD-correlati), ospedalizzazione (n=4), ILD allo stadio terminale (n=5), trapianto di polmone (n=2) e infezioni (n=1 articolo). Inoltre, sono stati identificati anche esiti non principalmente correlati all'ILD, come le neoplasie (4 articoli).

Conclusioni. Il nostro studio ha mostrato una grande eterogeneità delle definizioni 'progressione', 'gravità' e 'outcome' della SSc-ILD. Questi risultati sottolineano la necessità di sviluppare una definizione standardizzata di SSc-ILD grave, a cui collegare una definizione specifica di progressione della malattia come outcome surrogato da usare in ricerca e pratica clinica.

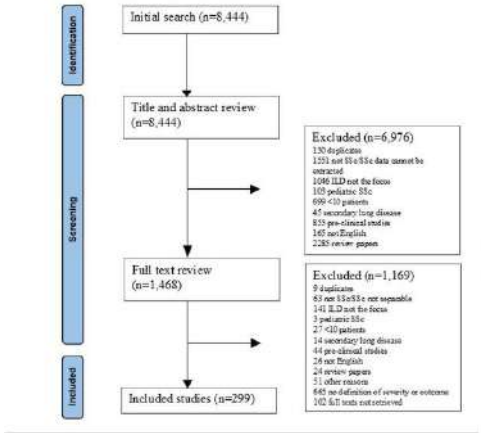


Figura 1. Diagramma PRISMA della selezione degli studi (ILD= malattia polmonare interstiziale; SSc= sclerosi sistemica).

Figura 2. Numero di studi stratificati in base alala definizione più comunemente usata di severità della SSc-ILD.

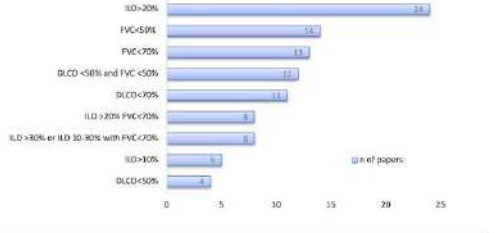
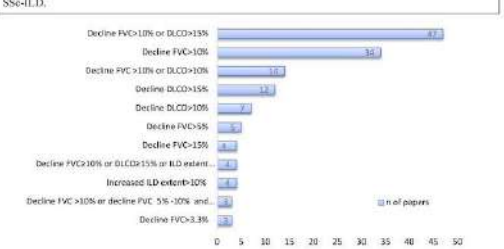


Figura 3. Numero di studi stratificati in base alala definizione più comunemente usata di progressione di SSc-ILD.



APPLICAZIONE DEL QUESTIONARIO SCLEROID IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEI RISULTATI RIPORTATI DAI PAZIENTI E LORO ASSOCIAZIONE CON LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA

PO:28:487

Platania E. [1], Bisconti I. [1], Mohammad Reza Beigi D. [1], Cadar M. [1], Di Ciommo F.R. [1], Landro J. [1], Pellegrino G. [2], Truglia S. [1], Conti F. [1], Riccieri V. [1]
[1]Sapienza Università di Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (ScS) è caratterizzata da un decorso cronico e frequentemente progressivo e da un'elevata variabilità da paziente a paziente. A causa della mancanza di misure di valutazione di malattia riferite dal paziente specifiche per la ScS da utilizzare negli studi clinici e nella pratica clinica, l'EULAR ha recentemente convalidato il questionario ScleroID (Systemic Sclerosis Impact of Disease). Lo scopo di questo studio è stato quello di applicare il questionario ScleroID a una coorte italiana di pazienti affetti da ScS e di trovare eventuali associazioni con le loro principali caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 75 pazienti con ScS (secondo i criteri ACR/EULAR del 2013) ai quali è stato somministrato il questionario ScleroID, calcolato come punteggio composito di 10 diversi domini di salute, ognuno valutato con un numero da 0 a 10 (dal migliore al peggiore) (Figura 1). Per ogni dominio, il punteggio è moltiplicato per il peso specifico del relativo elemento e i punteggi ponderati vengono sommati. I dati sono stati analizzati utilizzando il software GraphPad Prism 8, ed è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman e il test di Mann-Whitney per identificare correlazioni significative, definite da un valore p <0,05.
Risultati. In Tabella 1 le caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche dei 75 pazienti esaminati. Il valore mediano del punteggio totale dello ScleroID era 3.69 (IQR 1.75-5.75). La forma diffusa di ScS si associava a un punteggio globale dello ScleroID più elevato (valore mediano 5.6, p= 0,001), in particolare a valori più elevati nel dominio della funzionalità della mano (p=0,001), del dolore (p=0,006), dell'affaticamento (p=0,02), della limitazione delle scelte di vita (p=0,003), della mobilità corporea (p=0,0001), delle ulcere digitali (p=0,01), della dispnea (p=0,03) e dei sintomi del tratto gastrointestinale superiore (p=0,002). Sono state riscontrate associazioni significative tra la presenza di fibrosi polmonare e di ipertensione polmonare e valori più elevati nei domini della dispnea (p= 0,01) e dei sintomi del tratto gastrointestinale superiore (p=0,003). La positività per anticorpi anti-topoisomerasi 1 era associata ad un punteggio nel dominio delle ulcere digitali più elevato (p=0,003).
Conclusioni. I nostri risultati preliminari confermano l'affidabilità del questionario ScleroID nella vita reale dei pazienti con ScS, evidenziando l'impatto di un esteso coinvolgimento cutaneo in diverse dimensioni della qualità della salute. Pertanto lo ScleroID sembra essere uno strumento valido e di facile esecuzione, che permette di valutare l'attività di malattia in base alla percezione riportata dal paziente.

Figure 1. The EULAR Scleroderma Impact of Disease Score (ScleroID)

How much have the different aspects of systemic sclerosis affected you during the last week? Please mark your responses on the scale by choosing the appropriate number for each of the following dimensions:

Raynaud's phenomenon:
Circle the number that best describes the severity of your Raynaud's phenomenon during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Hand function:
Circle the number that best describes your hand function limitations due to your systemic sclerosis during the last week:
No limitation 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme limitation

Upper gastrointestinal tract symptoms (e.g. swallowing difficulties, reflux, vomiting):
Circle the number that best describes the severity of your upper gastrointestinal tract symptoms due to your systemic sclerosis during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Pain:
Circle the number that best describes the pain you felt due to your systemic sclerosis during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Fatigue:
Circle the number that best describes the impact of overall fatigue due to your systemic sclerosis during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Lower gastrointestinal tract symptoms (e.g. bloating, diarrhea, constipation, anal incontinence):
Circle the number that best describes the severity of lower gastrointestinal tract symptoms during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Limitations of life choices and activities (e.g. social life, personal care, work):
Circle the number that best describes how severe the limitations of life choices and activities due to your systemic sclerosis were during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Body mobility:
Circle the number that best describes how much your body mobility was affected due to your systemic sclerosis during the last week:
Not affected 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely affected

Breathlessness:
Circle the number that best describes how severe your breathlessness due to systemic sclerosis was during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Digital ulcers:
Circle the number that best describes how much your digital ulcers affected you overall during the last week:
None 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extreme

Becker MO et al, Development and validation of a patient-reported outcome measure for systemic sclerosis: the EULAR Systemic Sclerosis Impact of Disease (ScleroID) questionnaire. Ann Rheum Dis. 2022 Apr; 81(4):507-515. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220703. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34826969.

Tabella 1: Principali caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche dei pazienti con ScS (n=75)

Età (mediana-IQR) (anni)	59 (51-68)
Sesso femminile n (%)	69 (92)
Durata di malattia (mediana-IQR) (anni)	7 (4-14)
Scl70+ n (%)	25 (33)
Forma limitata n (%)	53 (71)
Forma diffusa n (%)	22 (29)
Ulcere digitali n (%)	20 (27)
Teleangectasie n (%)	22 (30)
Calcinosi n (%)	9 (12)
Fibrosi polmonare n (%)	21 (28)
Ipertensione polmonare n (%)	5 (6.6)
Sintomi del tratto gastrointestinale superiore (reflusso gastroesofageo) n (%)	28 (37)
Sintomi del tratto gastrointestinale inferiore (diarrea, stipsi) n (%)	40 (53)
Coinvolgimento renale n (%)	1 (1.33)
Artrite n (%)	19 (25)

ESORDIO DI SCLEROSI SISTEMICA DOPO L'IMPIANTO DI PROTESI MAMMARIE IN SILICONE: UN'ANALISI DESCRITTIVA DI DIECI CASI

PO:28:488

Zoli A. [1], De Lorenzis E. [1,2], Spinella A. [3], Bosello S.L. [1], Sandri G. [3], Natalello G. [1], Lumetti F. [3], D'Agostino M.A. [1], Giuggioli D. [3]

[1]Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Scleroderma Program, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine University of Leeds, United Kingdom; [3]Scleroderma Unit, Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Ospedale Universitario di Modena

Introduzione. Nonostante la letteratura scientifica presenti evidenze contrastanti, alcuni report e piccole serie di casi suggeriscono che le pazienti con protesi mammarie in silicone potrebbero sviluppare sclerosi sistemica (SSc) molti anni dopo. Questa ipotesi è supportata da evidenze in vitro che mostrano come le particelle di silicone possano indurre una risposta infiammatoria e fibrotica. D'altro canto, vista l'incidenza aumentata di SSc in pazienti con tumore al seno e l'uso crescente di protesi mammarie in chirurgia ricostruttiva post-mastectomia, lo sviluppo di SSc potrebbe rappresentare una condizione paraneoplastica piuttosto che essere secondario all'esposizione alla protesi. Lo scopo di questo studio è descrivere le caratteristiche cliniche di un gruppo di pazienti con sclerodermia che hanno sviluppato SSc dopo l'impianto di protesi mammarie.

Metodi. Le caratteristiche cliniche dei pazienti classificati come SSc secondo i criteri ACR/EULAR del 2013 sono state raccolte retrospettivamente dalle rispettive cartelle cliniche digitali delle Unità Operative di Reumatologia dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, nel periodo tra il 2010 e il 2020. Sono state anche raccolte informazioni relative all'indicazione estetica o ricostruttiva della mastoplastica, e la latenza tra la chirurgia e l'esordio di SSc. Le variabili continue e categoriche sono state analizzate rispettivamente con il test di Mann-Whitney e di Fisher.

Risultati. Le 10 pazienti con diagnosi di SSc sottoposte a mastoplastica individuate avevano un'età media all'esordio di 44.9±7.2 anni, un'età media di posizionamento delle protesi di 34.6±4.2 anni, e un tempo di latenza mediano tra mastoplastica e insorgenza di SSc di 9.5 anni (range 2-20). La variante cutanea e la specificità autoanticorpale erano comparabili tra i pazienti, con 6/10 pazienti presentanti variante diffusa della malattia, 3/10 positivi per anticorpi anti-centromero e 4/10 con anticorpi anti-Scl70. L'interessamento gastrointestinale era la complicanza più comune, con 8/10 pazienti affetti da sintomi persistenti nonostante una terapia ottimizzata. La storia di ulcere acrali e fibrosi polmonare era documentata rispettivamente in 5/10 e 3/10 dei pazienti.

Nei limiti della limitata dimensione del campione, la variante diffusa appariva associata alla protesizzazione dopo mastectomia secondaria a diagnosi oncologica ($p<0.05$), senza ulteriori correlazioni tra l'indicazione della protesi e la specificità anticorpale o il coinvolgimento d'organo. Analogamente, non erano presenti differenze in termini di età di protesizzazione, esordio della malattia o latenza tra i due eventi in relazione alle caratteristiche della malattia.

Conclusione. Lo sviluppo di SSc dopo l'impianto di protesi mammarie è un evento piuttosto raro. Le caratteristiche dei pazienti colpiti possono coprire l'intero spettro della malattia sclerodermica, in termini di variante della malattia, specificità autoanticorpali e coinvolgimento d'organo.

INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO PER LA NUOVA INSORGENZA DELLA MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEL DATABASE EUSTAR

PO:28:489

Petelytska L. [1,2], Velauthapillai A. [3], Tofani L. [4], Hachulla E. [5], Muller-Ladner U. [6], Siegert E. [7], Allanore Y. [8], Riemekasten G. [9], Bergmann C. [10], Becvar R. [11], Solanki K. [12], Anic B. [13], Rednic S. [14], Stameknovic B. [15], Stamp L. [16], Distler J. [17], Vonk M. [3], De Vries-Bouwstra J. [18], Hoffmann-Vold A.-M. [1,19], Matucci Cerinic M. [20], Distler O. [1], Bruni C. [1,20]

[1]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [2]Bogomolets National Medical University, Dept Internal Medicine #3, Kyiv, Ukraine; [3]Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [4]Department of Statistics, Informatics and Applications, University of Florence; [5]Department of Internal Medicine and Clinical immunology, Huriez Hospital, University of Lille, France; [6]Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Justus-Liebig-University Giessen, Campus Kerckhoff, Benekestr., Bad Neuheim, Germany; [7]Department of Rheumatology, Charité University Hospital, Charité Platz 1, D-10117, Berlin, Germany; [8]Rheumatology A dpt, Paris 5 University, Cochin Hospital, 27 rue Faubourg Saint-Jacques, 75014, Paris, France; [9]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Clinic Schleswig-Holstein, University of, Lubeck, Germany; [10]Department of Internal Medicine 3-Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU) an, Erlangen, Germany; [11]Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology 1st Medical School, Charles University Na Slupi 4, Prague, Czech Republic; [12]Department of Rheumatology, Te Whatu Ora Health New Zealand Waikato, Private Bag 3200, Hemilton City, New Zealand; [13]Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Zagreb, School of Medic, Zagreb, Croatia; [14]Clinica Reumatologie, University of Medicine & Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj, Str. Clinicilor nr. 2-4, 400006, Cluj-Napoca, Romania; [15]Institute For Prevention, Treatment And Rehabilitation Rheumatic And Cardiovascular Disease, Srpskih junaka 2, Niska Banja, Serbia; [16]Dept. of Medicine, University of Otago, P.O. Box 4345, Christchurch, New Zealand; [17]Clinic for Rheumatology & Hiller Research Center, University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Dusseldorf, Germany; [18]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [19]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; [20]Dept Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence - University Hospital Careggi, Firenze

Scopo dello studio. Sebbene la prevalenza della malattia polmonare interstiziale (ILD) nella sclerosi sistemica (SSc) e i fattori di rischio associati siano stabiliti, si sa meno della sua incidenza e dei fattori di rischio associati alla nuova insorgenza di ILD a seguito di un basale negativo. Abbiamo mirato a (1) stimare l'incidenza annuale di ILD e (2) identificare i fattori di rischio per la nuova insorgenza di ILD nei pazienti negativi al basale.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti SSc classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013 dal database EUSTAR, con assenza di ILD alla HRCT basale e con almeno 1 visita di follow-up. Sono stati esclusi i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare diagnosticata mediante cateterismo cardiaco destro.

Sulla base della HRCT al follow-up, la nostra popolazione è stata divisa in pazienti con nuova insorgenza di ILD (gruppo ILD incidente) e pazienti rimasti ILD negativi (gruppo ILD negativo). L'incidenza di SSc-ILD è stata calcolata come tasso per 1000 anni-persona e presentata a partire dalla prima visita al centro. Sono stati costruiti modelli predittivi per identificare i fattori di rischio per l'insorgenza di ILD ad 1 anno (regressione logistica) e nel lungo termine (regressione di Cox). I predittori noti di nuova insorgenza di ILD sono stati scelti come covariate combinando letteratura e parere degli esperti.

Tabella 1. Caratteristiche basali della popolazione SSc, a seconda dello status dell'ILD al follow-up.

	Incident ILD group (n=1080)	Negative ILD group (n=4256)	P value between groups
Age, years, mean±SD	52±14	53±14	<0.01
Male sex, n (%)	194 (18.1)	546 (12.8)	<0.01
Disease duration, years, mean±SD	6±7	7±7	<0.01
Caucasian, n (%)	1013 (93.8)	4057 (95.3)	<0.05
Smoking, ever, n (%)	68 (6.3)	409 (9.6)	<0.01
Diffuse SSc, n (%)	486 (45)	1023 (24)	<0.01
Modified Rodnan skin score, median (IQR)	7 (4-13)	4 (2-9)	<0.01
Digital ulcers, ever, n (%)	180 (16.7)	577 (13.6)	0.17
Pitting scars on fingertips, n (%)	351 (32.5)	1184 (27.8)	<0.01
Arthritis, ever, n (%)	19 (1.8)	133 (3.1)	<0.01
Tendon friction rubs, n (%)	74 (6.9)	192 (4.5)	<0.01
Muscle weakness, n (%)	167 (15.5)	503 (11.8)	<0.01
Esophageal symptoms, n (%)	650 (60.2)	2521 (59.2)	0.21
Dyspnea NYHA stage≥2, n (%)	357 (33.1)	1258 (29.6)	0.02
Scleroderma pattern on NVC, n (%)	1020 (94.6)	3915 (92)	0.06
DLCO/SB, % predicted, mean±SD	71±18	75±17	<0.01
FVC, % predicted, mean±SD	94±18	99±18	<0.01
Anticentromere/ Anti-topoisomerase I/ Anti-RNApolymerase III/ Anti-Pm-Scl / none of above or other, n (%)	339 (31.4) / 497 (46.0) / 32 (3) / 12 (1.1)/ 200 (18.5)	2459 (57.8) / 780 (18.3) / 170 (4) / 40 (0.9) / 807 (19)	<0.01
Increased inflammatory markers, n (%)	186 (17.2)	495 (11.6)	<0.01
Haemoglobin, g/dl, mean±SD	12.3±1.5	12.5±2.5	0.61
Immunosuppressants ever, n (%)	267/373 (71.6)	796/1221 (65.2)	0.02

Figura 1. Tasso di incidenza annual della nuova insorgenza di SSc-ILD per 1000 pazienti, a partire dalla visita basale al centro.

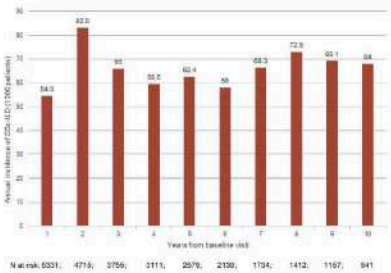
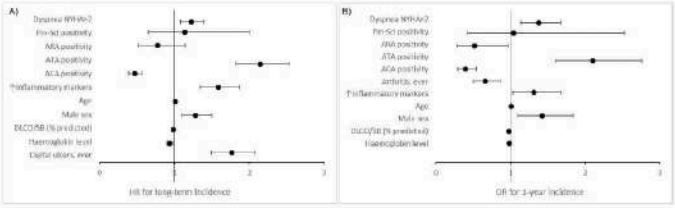


Figura 2. Modelli di predizione per la nuova insorgenza di ILD per l'osservazione a lungo termine (A) e ad 1 anno (B).



Risultati. Dei 5336 pazienti ILD negativi al basale, 1080 (20,2%) casi hanno mostrato nuova insorgenza di ILD in un follow-up mediano di 3,8 (IQR 1,6-7,3) anni.
Il tasso complessivo di incidenza dell'ILD è stato 74,0 (IC95% 68,5-79,5) casi per 1000 anni-persona. C'è stato un rilevamento continuo di nuova insorgenza di ILD durante l'osservazione longitudinale, fino a 10 anni dal basale (tasso di incidenza 54,5-82,9 per 1000 anni-persona; Figura 1). Le caratteristiche basali dei gruppi incidenti e negativi sono mostrate in Tabella 1.
Nell'analisi dell'incidenza a lungo termine, la nuova insorgenza di ILD è stata predetta in modo indipendente da classe NYHA>=2, sesso maschile, età, DLCO%, indici di flogosi elevati, emoglobina, ulcere digitali, anticorpi anti-topoisomerasi I e anti-centromero (Figura 2A). Sorprendentemente, l'incidenza di una nuova insorgenza di ILD è risultata indipendente dalla durata della malattia.
L'analisi per l'incidenza a 1 anno ha incluso 13339 follow-up annuali da 4067 pazienti negativi al basale. Tutti i fattori di rischio di nuova insorgenza di ILD identificati nell'analisi dell'analisi a lungo termine, ad eccezione delle ulcere digitali di sempre, sono stati confermati (Figura 2B). Quando l'esposizione agli immunosoppressori è stata forzata nei due modelli, questa non è stato mantenuto come fattore protettivo.
Conclusione. l'ILD può comparire in qualsiasi momento dopo la diagnosi di SSc, con incidenza stabile durante il decorso della malattia. Pertanto, i pazienti con SSc dovrebbero essere sottoposti a re-screening negli anni successivi ad una HRCT basale negativa.

MIOSITE NECROTIZZANTE IMMUNO-MEDIATA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA E SCLEROSI SISTEMICA: UNA INUSUALE SINDROME OVERLAP

PO:28:490

Vismara E.M., D'Onofrio B., Morandi V., Grieco G.P., Conte C., Nicrosini A., Bobbio Pallavicini F., Bugatti S., Rossi S., Cavagna L., Montecucco C., Codullo V.
SC Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Le sindromi overlap sono malattie autoimmuni rare e complesse, caratterizzate dalla contemporanea presenza di segni e sintomi tali da soddisfare i criteri classificativi di due o più connettiviti sistemiche. Una delle associazioni più frequentemente descritte è l'overlap Polimiosite/Sclerosi Sistemica, spesso caratterizzata da positività per autoanticorpi anti-Pm/Scl o anti-Ku. Assai infrequente è invece l'associazione tra Sclerosi Sistemica (SSc) e Miosite Necrotizzante Immuno-Mediata (IMNI).
Materiali e metodi. Descriviamo il caso di una paziente affetta da sindrome overlap SSc/IMNI caratterizzata da positività per autoanticorpi anti-SRP ed anti-Scl70, con decorso severo e rapidamente progressivo.
Risultati. F.R.R. è una paziente di 75 anni che dal dicembre 2022 inizia a lamentare artralgie infiammatorie con tumefazioni alle piccole articolazioni delle mani. Giunge alla nostra attenzione per comparsa, nell'arco di due settimane circa, di deficit stenico dapprima agli arti inferiori, quindi a tronco ed arti superiori, condizionante frequenti cadute, associato a fenomeno di Raynaud, sclerodattilia e pitting scars. Agli esami ematochimici si documenta presenza di miocitolisi, e gli esami strumentali - risonanza magnetica muscolare ed elettromiografia - confermano il coinvolgimento primitivo muscolare. La biopsia muscolare del quadricipite femorale dimostra un quadro di miosite necrotizzante. La capillaroscopia mostra uno scleroderma pattern active e gli esami dell'autoimmunità dimostrano ANA positivi 1:640 a pattern Topoisomerasi-I, gli anti-ENA (EiA) mostrano reattività anti-Scl70 ma a blotting specifico emerge anche la presenza degli anti-SRP. Durante la degenza nella nostra unità operativa la paziente subisce un'evoluzione clinica rapidamente progressiva, caratterizzata da ipostenia muscolare (MMT8 14/150), artrite, miocardite e disfagia miopatica severa tale da richiedere il posizionamento di sondino naso-gastrico.
Data la severa prognosi quod vitam, si avvia la paziente a trattamento con steroide ad alte dosi (boli endovenosi da 500 mg per 3 giorni, quindi 1 mg/kg a scalare) e, a seguire, con due cicli di immunoglobuline endovenose al dosaggio di 0,4 g/kg al giorno per 5 giorni. Nelle settimane successive al trattamento si assiste ad una progressiva ripresa della forza muscolare (MMT8 90/150) e della funzione deglutitoria, tale da consentire lo svezzamento dal sondino naso-gastrico e la dimissione della paziente in struttura di riabilitazione motoria.
Conclusioni. Le sindromi overlap sono entità complesse e spesso severe, con coinvolgimento multi-sistemico, e che richiedono una gestione multidisciplinare. A nostra conoscenza, quello da noi riportato è il primo caso in letteratura di sindrome overlap miosite necrotizzante/sclerosi sistemica.

OUTCOMES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS FOLLOWING LUNG TRANSPLANTATION: AN ITALIAN MULTICENTRE EXPERIENCE

PO:28:491

Iannone C. [1,2], Pellico M.R. [1,2], Morlacchi L.C. [3,4], Rossetti V. [3,4], Vincenzi M. [5], Airò P. [6], Saracco M. [7], Iagnocco A. [7], Beretta L. [8], Severino A. [8], Zaccara E. [9], Faggioli P. [9], Cacciapaglia F. [10], Stano S. [10], Minniti A. [1], Cavalli S. [1,2], Trignani G. [1,2], Blasi F. [3,4], Caporali R.F. [1,2], Del Papa N. [1]

[1]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milan; [2]Department of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Uni, Milan; [3]Respiratory Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; [4]Thoracic Surgery and Lung Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; [5]Unità di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; [6]Ospedali Civili di Brescia, Scleroderma UNIT, UOC Reumatologia ed Immunologia Clinica, Piazzale Spedali Civili, Brescia; [7]Rheumatology Unit, Ospedale Mauriziano-Umberto I, Turin; [8]Referral Center for Systemic Autoimmue Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan; [9]Asst Ovest Milanese-Internal Medicine Unit, Legnano Hospital, Milan; [10]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianto di Organi (DETO), Università, Bari

Introduction. Lung transplantation (LT) is gaining ground in managing advanced ILD in SSc patients. However, concerns remain among surgeons due to SSc's complexity, multiorgan involvement (including oesophagus), and heightened risk of post-transplant complications. To date, outcomes focused on survival rates, lacking a comprehensive evaluation of how LT and immunosuppressive therapy affect SSc disease activity and progression.

AIM. The aim of the study was to evaluate in a cohort of SSc patients, survival, complications, and post-LT outcomes regarding extra-pulmonary involvement, disease activity according to the EUSTAR activity index, and progression of lung scleroderma function.

Methods. A retrospective analysis was conducted on SSc patients post-lung transplantation. Outcome variables (mRss, FVC, ulcers, EUSTAR activity, NVC) were evaluated at baseline, 6 months, 1 year, and 2 years. The study aimed to assess cutaneous involvement, lung function, ulcers, and disease activity in these patients.

Results. We evaluated 11 patients, 9 with dcSSc and 2 lcSSc. M/F=8/3. Median disease duration: 10.33 yrs (IQR 9,42). Main reason for LT was ILD-related end-stage lung disease (11/11); 6/11 patients had concomitant PAH. NSIP pattern at HRTC scan was the most common one (9/11). Bilateral LT was performed in all patients but 1, who underwent unilateral procedure. Maintenance therapy with tacrolimus was the standard of care after LT and the mean dosage decreased from 4.31 mg at 6 months to 1.22 at 2 years. Perioperative complications included 4 acute rejects, with only 1 exitus. The survival at 1 and 2 years was of 100%, and 81,8% respectively. Mean value of FVC significantly increased from 42±10% at baseline, to 63.6±18% at 6 months, 69.8±22% at 1 year, and 76.6±6% at 2 years ($p<0.001$ for all). Mean mRSS at baseline was 6.8 decreasing at 6 months (4.6), 1 yr (4.2) and 2yr (1.5) ($p<0.0001$). 7 patients with active ulcers before transplantation experienced their resolutions after 6 months, with just one patient relapsing after 1 year, and another one after 2 years. In the same patients, the NVC features improved from late to active pattern. The EUSTAR activity index decreased progressively over time from 3.23 ±1.5 at baseline to 0,7 ±0.6 after 2 years ($p<0.0001$).

Conclusions. To our knowledge, this is the first study evaluating clinical outcomes and disease activity in SSc patients following LT. Previous studies have primarily focused on survival and post-transplant complications. The survival rate was 82% with no unexpected complications. Despite the underlying disease, we observed improvements in FVC, and disease activity scores consistently decreased after LT. These results were sustained throughout the follow-up period. Our findings confirm that LT is a viable therapeutic option for progressive, end-stage lung disease in SSc. Prolonged immunosuppressive therapy and improved tissue perfusion may contribute to the persistent reduction in disease activity.

EULAR SYSTEMIC SCLEROSIS IMPACT OF DISEASE (SCLERO-ID), UN NUOVO PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURE (PROM) PER VALUTARE L'IMPATTO DELLA MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DELL'APPLICAZIONE DEL QUESTIONARIO IN UNA COORTE ITALIANA MONOCENTRICA

PO:28:492

Pedretti E. [1,2], Moschetti L. [1,2], Franceschini F. [1,2], Lazzaroni M.G. [1,2], Airò P. [2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia;
[2]Scleroderma Unit, UO di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia

Introduzione. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia autoimmune sistemica cronica e progressiva, che può determinare una riduzione della qualità di vita (QoL). Recentemente è stato validato, con la collaborazione dei rappresentanti dei pazienti, un nuovo patient-reported outcome measure (PROM): lo EULAR Systemic Sclerosis Impact of Disease (Sclero-ID) (1), atto a cogliere l'impatto globale della malattia sulla qualità di vita.
Obiettivo dello studio è stato applicare questo PROM in una coorte monocentrica italiana, valutando l'associazione del suo score con altri parametri clinici, demografici, laboratoristici ed altri PROMs.
Metodi. Ai pazienti affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013) parlanti italiano consecutivamente valutati presso la nostra Scleroderma Unit è stata somministrata una versione tradotta dello Sclero-ID. Il punteggio totale deriva dalla somma pesata di 10 items ed è espresso in una scala da 0 a 10, in cui il punteggio 10 indica un maggiore impatto. La capacità funzionale è stata valutata con l'Health Assesment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) e le comorbilità con il Charlson Comorbidity Index (CCI). Le variabili quantitative sono espresse come mediana (IQR) e confrontate con il test di Mann-Whitney; per l'analisi di correlazione è stato utilizzato l'indice di Spearman.
Risultati. 116 pazienti (Tabella 1) hanno compilato il questionario. Il punteggio totale dello Sclero-ID è stato 3.9 (2.4-4.9) con: stanchezza [5.5 (2.8-7.0)], fenomeno di Raynaud [5.0 (2.0-7.0)], funzionalità delle mani [5.0 (2.0-7.0)] tra i domini a maggior impatto (Figura 1). Il punteggio mediano dell'HAQ-DI è stato 0.5 (0.0-0.9), con una correlazione positiva moderata tra i due scores (rs 0.56, p<0.0001).
Confrontando gruppi di pazienti divisi in base a sesso, autoanticorpi, subset cutaneo, manifestazioni d'organo e terapia in atto, un punteggio maggiore di Sclero-ID è stato rilevato in pazienti con: mRSS>/=14 [5.4 (4.4-6.4) vs 3.8 (2.1-4.9); p=0.06], ulcere ischemiche [4.5 (3.2-6.3) vs 3.9 (2.1-4.9); p=0.06], sindrome sicca [4.2 (3.4-5.8) vs 3.7 (1.9-4.9); p=0.06] e contratture articolari [4.6 (3.7-5.9) vs 3.6 (1.9-4.8); p=0.01]. Lo score ha mostrato una debole correlazione negativa con la % pFVC (rs -0.24, p=0.01) e positiva con il CCI (rs 0.21, p=0.02).
Conclusioni. Nella nostra coorte il punteggio mediano dello Sclero-ID è risultato simile a quello della coorte di validazione e ha mostrato una buona correlazione con l'HAQ-DI come descritto in letteratura (1, 2). Il questionario indica nell'astenia e nella compromissione della funzionalità delle mani gli aspetti di principale impatto sulla QoL dei pazienti.

Caratteristiche clinico-demografiche	TOT=116
Età, anni	62.0 (54.8-73.0)
Durata di malattia, anni	17.0 (7.0-20.3)
CCI	4.0 (3.0-5.0)
Sesso femminile	105 (90.5)
Anti-topoisomerasi 1+	38 (32.8)
Anti-centromero+	49 (42.2)
Anti-RNA-polimerasi 3+	9 (7.8)
Interessamento cutaneo diffuso	20 (17.2)
mRSS	4.0 (2.0-5.0)
Ulcere ischemiche (attuali)	20 (17.2)
Ulcere ischemiche (pregresse)	59 (51.0)
Artrite	21 (18.1)
Contratture articolari	25 (21.6)
Sindrome sicca	25 (21.6)
Miopatia	5 (4.3)
Interstiziopatia polmonare (HRTC torace)	49 (42.2)
FVC, % predetta (%pFVC)	103.0 (86.0-115.0)
DLCO, % predetta (%DLCO)	66.0 (53.3-76.0)
Interessamento cardiaco	42 (36.2)
FE, %	60.0 (55.8-64.0)
Ipertensione arteriosa polmonare (RHC)	8 (7.0)
PAPs, mmHg	27.0 (25.0-30.0)
Interessamento renale (attuale o pregresso)	4 (3.4)
Interessamento esofageo	88 (75.9)
Interessamento gastrointestinale	36 (31.0)
Arteriopatia periferica (ECD)	15 (12.9)
Terapia steroidea	43 (37.1)
Terapia immunosoppressiva	46 (39.7)
Terapia con prostanoidi endovenosi	40 (34.5)
Terapia con anti-endotelina/PDE5 inibitori	21 (18.1)
Terapia con Nintedanib	3 (2.6)
Ossigeno-terapia	5 (4.3)

Tabella 1. *Caratteristiche clinico-demografiche dei 116 pazienti al momento della compilazione del questionario Sclero-ID.*
Le variabili continue sono espresse come mediana (IQR), le variabili categoriche sono espresse come n (%).
CCI: Charlson Comorbidity Index, mRSS= modified Rodnan Skin Score, HRCT: tomografia computerizzata ad alta risoluzione, FVC= capacità vitale forzata, DLCO: diffusione alveolare del monossido di carbonio, FE: frazione d'eiezione, RCH: cateterismo cardiaco destro, PAPs: pressione arteriosa polmonare sistolica, ECD: ecocolor-doppler, PDE5 fosfodiesterasi 5

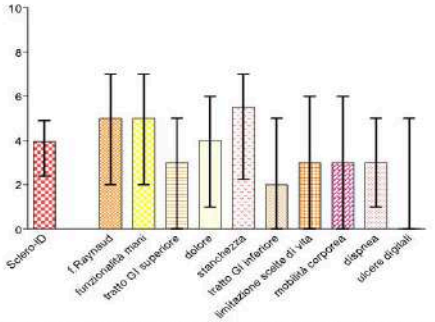


Figura 1. *Score mediano e IQR del questionario Sclero-ID totale e dei 10 items che lo compongono.*

Gli Autori desiderano ringraziare l'associazione italiana dei pazienti affetti da SSc 'GILS' (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) per aver attivamente supportato il progetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Becker MO. et al. Ann Rheum Dis. 2022.
2. Nagy G. et al. Arthritis Res Ther. 2023.

BAG3: UN NUOVO BIOMARCATORE DI FIBROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:28:493

Minniti A. [1], De Marco M. [2,3], Armentaro G. [1], Iannone C. [1,4], Pellico M.R. [1,4], Cavalli S. [1,4], Rindone A. [1,4], Turco M.C. [2,3], Caporali R.F. [1,4], Del Papa N. [1,4]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Scleroderma Clinic, Milano; [2]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Scuola Medica Salernitana, Università di Salerno, Baronissi, Salerno; [3]BIOUNIVERSA s.r.l., Baronissi, Salerno; [4]Dep. of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Università degli Studi di Milano

Scopo dello studio. La sclerosi sistemica (SSc) è una rara malattia autoimmune caratterizzata dal rimodellamento della matrice tissutale che esita in fibrosi di cute ed organi interni. Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) è una co-chaperonina che interagisce con la heat shock protein 70 attraverso il dominio BAG. BAG3 è espressa costitutivamente in alcune cellule normali e tumori ed è indotta in un'ampia varietà di cellule in condizioni di stress. BAG3 interagisce con proteine che regolano differenti pathway tra cui l'apoptosi, l'autofagia e la motilità. Studi recenti hanno dimostrato il suo ruolo chiave nella regolazione della fibrosi. Lo scopo dello studio è di valutare la presenza di BAG3 nel siero dei pazienti affetti da SSc e le correlazioni con i diversi subset di malattia e gli specifici impegni d'organo.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da SSc (criteri classificativi ACR/EULAR 2013), suddivisi in forme limitate (lcSSc) o diffuse (dcSSc) secondo i criteri di Le Roy et al. 100 soggetti sani appaiati per sesso ed età sono stati inclusi come controlli. I livelli sierici della proteina BAG3 sono stati valutati mediante un sandwich ELISA. Contestualmente alla raccolta del siero è stata eseguita una capillaroscopia (NVC). L'interessamento polmonare è stato indagato attraverso spirometria e TC torace ad alta risoluzione. I pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi sulla base della presenza ed estensione dell'interstiziopatia polmonare (ILD) (diagramma di Goh et al.): nessuna ILD, ILD limitata, ILD estesa. L'attività di malattia è stata determinata in base al modified activity EUSTAR score (2017).

Risultati. Sono stati arruolati 106 pazienti, 47 lcSSc e 59 dcSSc. Anticorpi anti-centromero e anti-topoisomerasi sono stati riscontrati rispettivamente in 44 (42%) e 48 (45%) pazienti, 14 (13%) mostravano positività ad alto titolo per anticorpi anti-nucleo. I livelli sierici di BAG3 sono risultati significativamente più alti nei pazienti con SSc rispetto ai controlli ($p<0.0001$) e significativamente maggiori nei pazienti con dcSSc rispetto a lcSSc ($p<0.001$). Nei pazienti con dcSSc i livelli di BAG3 non correlano con l'attività globale di malattia ma correlano significativamente con l'estensione dell'interessamento polmonare ($p=0.0024$) e alla NVC con lo scleroderma pattern "late" ($p=0.008$). Non è emersa alcuna correlazione con altri parametri di danno, in particolare con le ulcere digitali.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra per la prima volta la presenza di livelli sierici elevati di BAG3 nella SSc. Tali livelli sono significativamente maggiori nella dcSSc, dalla signature fibrotica prevalente, dato confermato dalla correlazione di BAG3 con lo scleroderma pattern late e l'estensione della ILD. I livelli di BAG3 non correlano con l'attività di malattia, espressione di progressione piuttosto che di fibrosi. La stretta correlazione tra i livelli sierici di BAG3 e le maggiori manifestazioni fibrotiche della patologia suggeriscono come BAG3 possa essere un promettente biomarcatore di fibrosi.

ESOPHAGEAL MUCOSAL EROSIONS CAN PREDICT THE DETERIORATION OF LUNG FUNCTION OVER A FOUR-YEAR FOLLOW-UP PERIOD AND LONG-TERM MORTALITY IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH SCLERODERMA

PO:28:494

De Lorenzis E. [1], Natalello G. [1], Berardini L. [2], Verardi L. [1], Cerasuolo P.G. [1], Papa A. [3], De Vitis I. [3], Richeldi L. [2], D'Agostino M.A. [1], Bosello S.L. [1]

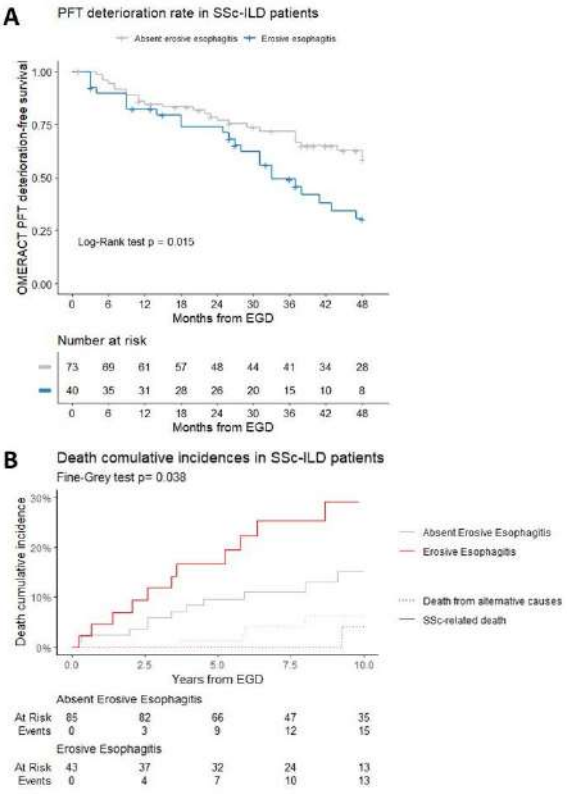
[1]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Rome;
[2]Division of Respiratory Medicine, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario A. Geme, Rome;
[3]Division of internal medicine and gastroenterology, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Uni, Rome

Background. Interstitial lung disease (ILD) is a major cause of morbidity and disease-related death in systemic sclerosis (SSc). Esophageal disease is common in SSc, and micro-aspiration of gastroesophageal reflux may contribute to the pathogenesis of ILD. The aim of this study is to explore the association of erosive esophagitis (EE) determined by esophagogastroduodenoscopy (EGD) with lung function deterioration and survival in patients with SSc.

Methods. Consecutive patients presenting with symptoms of gastro-esophageal involvement who underwent EGD from 2005 to 2015 were characterized based on the occurrence of EE, following the Los Angeles criteria1, and longitudinally evaluated. Patients with SSc-ILD were assessed over a 48-month period for pulmonary function test deterioration according to OMERACT criteria2. Both raw and SSc-associated mortality were documented over a ten-year period for the entire cohort. SSc patients, with or without EE, were compared though survival analysis. A competing risk survival analysis was specifically performed to investigate the association of EE with SSc-related mortality with death due to alternative causes as competing event.

Results. Of the 214 SSc patients studied, 9.8% were male, the mean age was 58.8±13.5 years, the median disease duration was 5.0 years (IQR 1.0-9.0), and the diffuse variant was present in 36.9%. Out of these patients, 33.6% had EE and 59.8% had ILD and no association was found between these two disease characteristics. Forty-nine SSc-ILD patients experienced OMERACT deterioration. EE was associated with a reduced OMERACT progression-free survival (Log-Rank p=0.015) (Figure A) and an independently doubled risk of progression (HR 1.97, 95% CI 1.09-3.55 adjusted for age, gender, digital ulcers, disease duration, p=0.025). In the overall cohort, fifty-one deaths were reported, 37 of which were SSc-related. In the ILD group, there were a total of 27 deaths due to any cause, with 23 specifically due to SSc. EE was associated with the risk of SSc-related death in the ILD group (HR 2.08, 95% CI 1.05-5.28, Fine-Gray p=0.038) (Figure B), but not in SSc patients without ILD.

Conclusion. In our cohort, EE represents a risk factor for functional deterioration and SSc-related long-term mortality specifically in SSc patients with ILD, supporting a detrimental role of gastro-esophageal micro-aspiration in exacerbating lung fibrosis.



REFERENCES

1. Lundell LR, Gut. 1999; 45 (2): 172-180.
2. Khanna D, J Rheumatol. 2015; 42 (11): 2168-2171.

PREDICTORS OF PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE PATIENTS: A MULTICENTRE ANALYSIS OF THE NATIONAL REGISTRY "SPRING" OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

PO:28:495

Campochiaro C. [1], De Luca G. [1], Lazzaroni M.G. [2], Zanatta E. [3], Bruni C. [4,5], Codullo V. [6], Beretta L. [7], Bosello S.L. [8], Cacciapaglia F. [9], Giuggioli D. [10], Ingegnoli F. [11], Riccieri V. [12], Dagna L. [1], De Angelis R. [13], Ferri C. [10], Matucci Cerinic M. [1,4]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital; Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia; [3]Department of Rheumatology, University of Padua; [4]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence, and Division of Rheumatology AOUC, Florence; [5]Department of Rheumatology, University Hospital of Zürich, University of Zurich, Switzerland; [6]Department of Rheumatology, Policlinico San Matteo, Pavia; [7]Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; [8]Institute of Rheumatology and Affine Sciences, Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; [9]Rheumatology Unit - DiMePRe-J University of Bari; [10]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [11]Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini, Milan; [12]Department of Rheumatology, Sapienza University of Rome; [13]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona

Background. Interstitial lung disease (ILD) is a major cause of morbidity and mortality in systemic sclerosis (SSc) patients. While some features have been associated with lung function decline, the progression of SSc-ILD is still elusive.

Objectives. To evaluate the factors associated with functional SSc-ILD progression and risk factors associated with %predicted forced vital capacity (%pFVC) decline in a multicenter Italian registry of SSc patients.

Methods. SSc patients fulfilling the 2013 ACR/EULAR criteria, diagnosed with ILD by high-resolution computed tomography (HRCT) and included in the SPRING database were identified. Patients with available measurements of %pFVC at baseline and after 12±3 months were included. ILD progression was defined as either:

1) decline in %pFVC ≥5 or in %pDLCO ≥10; or
2) decline in %pFVC ≥10 or decline %pFVC 5-10 and a decline in %pDLCO ≥15.

The LASSO method was applied to determine and select the variables for logistic regression model. Sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the results with a missing multiple imputation. 3-year change in %pFVC was assessed using mixed-effect model in those with available at least 3 lung function tests evaluations.

Results. Among 2428 patients, 699 (29%) had evidence of SSc-ILD on HRCT, and 221 (32%) had available lung function data (%pFVC and/or %pDLCO) at baseline and after 12±3 months of follow-up. Clinical features are summarized in Table 1. Over 12±3 months, using definition 1, 111 (50%) patients were identified as progressors. At multivariate analysis, baseline %pFVC (OR 1.08, 1.05-1.11), inflammatory arthritis (OR 2.72, 1.45-5.11), a diffuse cutaneous (dcSSc) subtype (OR 4.45, 1.65-12.03) and teleangiectesias (OR 1.97, 1.24-3.14) were associated with progression. Using definition 2, 81 (36.3%) patients were identified as progressors. Baseline %pFVC (OR 1.13, 1.08-1.18), anti-Ro/SSA (OR 2.67, 1.28-5.56), myositis (OR 1.78, 1.07-2.96), dcSSc (OR 5.64, 1.69-18.86), teleangiectasias (OR 1.78, 1.03-3.10) and ESR (OR 1.04, 1.02-1.07) were associated with progression. At multivariate mixed-effect model, age (0.321, 0.07-0.57; p = 0.013); dyspnoea (-6.814, -13.28- -0.34, p = 0.039); %pDLCO (0.613, 0.42-0.80; p = <0.0001) and mRSS (-0.805, -1.46- -0.15; p = 0.017) were independently associated with 3-year %pFVC.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 221 SSc-ILD patients

Demographics	
Age, years; mean (SD)	57.8 (13.1)
Female, n (%)	188 (85.5)
Caucasic, n (%)	216 (98.6)
BMI, mean (SD)	24.3 (4.8)
Smoking, n (%)	
Not-smoker, n (%)	120/200 (60)
Ex-smoker, n (%)	56/200 (28)
Smoker, n (%)	24/200 (12)
Disease characteristics at baseline	
Disease duration, years; mean (SD)	11.3 (8.4)
Sine scleroderma, n (%)	21/219 (9.6)
LcSSc, n (%)	152/219 (69.4)
DcSSc, n (%)	46/219 (21)
Lungs characteristics	
%FVC, mean (SD)	93.6 (21.1)
%DLco, mean(SD)	59.2 (18)
%DLco/VA, mean (SD)	74.4 (18.5)
Laboratory e capillaroscopy	
Anti-ScI70, n (%)	141 (63.8)
Anti-centromere, n (%)	48 (21.7)
Anti-RNP, n (%)	97/186 (48.5)
Anti-Ro/SSA, n (%)	24/190 (12.6)
Anti-RNA polymerase III, n (%)	3/130 (2.3)
ESR (mm/1h); mean (SD)	26.8 (17.6)
Scleroderma pattern at NVC, n (%)	
Early, n (%)	28/200 (14)
Active, n (%)	85/200 (42.5)
Late, n (%)	79/200 (39.5)
Disease Features	
Esophageal symptoms, n (%)	120 (54.3)
Gastric symptoms, n (%)	46 (20.8)
Intestinal symptoms, n (%)	48 (21.7)
Scleroderma renal crisis, n (%)	4 (1.8)
Digital ulcers, n (%)	51 (23.1)
Teleangiectases, n (%)	53 (23.9)
Calcinosis, n (%)	29 (13.1)
Tendon friction rub, n (%)	29 (13.1)
Myositis, n (%)	55 (25%)
Arthritis, n (%)	34 (15.4)
Joint contractures, n (%)	47 (21.3)
mRSS (Rodnan Skin Score) (median; IQR)	5 (2, 12)

Conclusions. Our study shows that the dcSSc subset and the presence of telangiectasias are independent predictors of functional progression of SSc-ILD in the Italian SSc SPRING cohort, regardless of the definition of progression used. Younger age, a higher mRSS, a lower baseline %pDLCO and presence of respiratory symptoms are associated with a higher FVC decline, therefore representing red flags for a thorough monitoring and treatment.

CARATTERIZZAZIONE DEI PAZIENTI CON SOSPETTA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A MALATTIE DEL CONNETTIVO: ESPERIENZA DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE PRESSO UN CENTRO DI TERZO LIVELLO

PO:28:496

Alonzi G. [1], Fiore S. [1], Natalello G. [1], De Lorenzis E. [1,2], Verardi L. [1], Cerasuolo P.G. [1], Zoli A. [1], Di Murro S. [1], Boni V. [1], Varone F. [3], Iovene B. [3], Richeldi L. [3], D'Agostino M.A. [1], Bosello S.L. [1]

[1]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[2]Scleroderma Program, Leeds Institute of Rheumatic and Muscoloskeletal Medicine University of Leeds, United Kingdom;
[3]Division of Pneumonology, Catholic University of the Sacred Heart Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Background. La valutazione in team multidisciplinare (MDT) rappresenta l'attuale gold standard nella diagnosi e nella gestione delle malattie polmonari interstiziali (ILD). L'attuale algoritmo terapeutico con farmaci immunosoppressori e antifibrotici richiede una stratificazione del paziente per individuare un fenotipo progressivo.

Obiettivo. L'obiettivo dello studio è descrivere l'esperienza di un MDT nella gestione dei pazienti con ILD e sospetto di malattie reumatiche autoimmuni sistemiche(SARD) e/o con SARDs definita e discussi all'interno del MDT.

Metodi. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche di tutti i pazienti discussi al MDT, che presentavano una ILD secondaria a SARDs o con sospetto di SARDs per la presenza di almeno una positività autoanticorpale e/o la presenza di una red flag reumatologica (fenomeno di Raynaud, artrite/artralgia, rigidità mattutina superiore a un'ora, xerostomia e xeroftalmia). La discussione del caso clinico veniva proposta dal reumatologo o dallo pneumologo dopo una visita specialistica per una migliore definizione diagnostica e/o per la valutazione del pattern radiologico alla HRCT e/o per stabilire l'iter terapeutico.

Risultati. Sono stati discussi nel MDT 232 casi durante un periodo di 24 mesi: 125 pazienti proposti dallo pneumologo e 107 proposti in discussione dal reumatologo. L'età media della popolazione in esame era di 62.0±14.0 anni, con una maggiore prevalenza di donne (72.4%).

I pazienti portati in discussione dai reumatologi avevano una diagnosi di SARDs nel 82.2% dei casi, e nel 17.8% erano pazienti con connettivite indifferenziata (UCTD).

I 125 pazienti discussi dallo pneumologo sono stati successivamente valutati dal reumatologo: in 29 casi (23.2%) è stata confermata la diagnosi di SARDs, in 47 casi (37.6%) è stata posta una nuova diagnosi di connettivite indifferenziata con ILD o di polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (IPAF), in 28 casi (22.4%) è stata effettuata una nuova diagnosi di SARDs definita, mentre in 21 pazienti (16.8%) è stata esclusa una malattia reumatologica.

La valutazione del pattern radiologico alla HRCT effettuata dai radiologi ha individuato un pattern UIP in 83 pazienti (33.8%), un pattern NSIP in 81 pazienti (35.9%) e un pattern "indeterminate" in 68 pazienti (30.3%). La percentuale dei diversi pattern era paragonabile nei pazienti portati in discussione dai due gruppi.

Il MDT ha deciso dopo la definizione diagnostica del caso clinico un atteggiamento di rivalutazione clinica, funzionale e radiologico a 6-12 mesi in 100 casi (47.1%), in 82 casi (37.3%) è stata concordata una terapia immunosoppressiva, mentre in 33 pazienti (15.6%) è stata iniziata la terapia antifibrotica per un fenotipo progressivo.

Conclusioni. La discussione in MDT composto da pneumologi, reumatologi e radiologi è fondamentale per un inquadramento efficace in caso di ILD con sospetto di secondarietà a SARDs. L'esperienza presso il nostro centro conferma l'utilità del MDT nel raggiungere una strategia terapeutica e di follow-up condivisa in tutti i casi considerati.

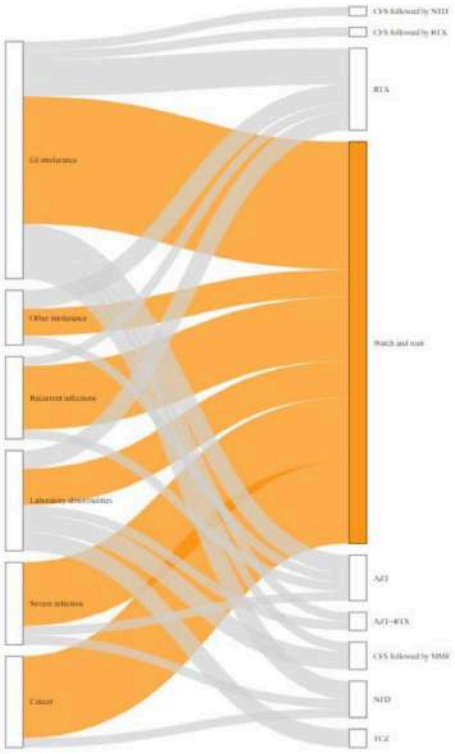
RESCUE STRATEGY IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA DOPO SOSPENSIONE PER EVENTI AVVERSI DEL MICOFENOLATO MOFETIL: ESPERIENZA MULTICENTRICA REAL-LIFE

PO:28:497

Di Murro S., Cerasuolo P.G., Alonzi G., Fiore S., Zoli A., Boni V., Natalello G., De Lorenzis E., D'Agostino M.A., Bosello S.L.
Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Introduzione. Il micofenolato mofetile(MMF) è attualmente considerato uno dei trattamenti di prima scelta per la malattia polmonare interstiziale sclerodermica(SSc-ILD) ed è in aumento il suo utilizzo in pazienti con impegno cutaneo progressivo. Nonostante il suo buon profilo di sicurezza dimostrato nei trial clinici, l'ampio utilizzo nella pratica clinica ha evidenziato una sottopopolazione di pazienti che sviluppano eventi avversi al farmaco e richiedono l'individuazione di alternative.
L'obiettivo dello studio è descrivere le alternative terapeutiche prescritte dopo la comparsa di eventi avversi(EA)associati al MMF in una coorte multicentrica di pazienti con SSc, nonché le caratteristiche cliniche che hanno guidato tali scelte.
Materiali e metodi. Le caratteristiche dei pazienti affetti da SSc, che hanno interrotto l'assunzione di MMF a causa di EA nel periodo 2012-2021, sono state riportate retrospettivamente in nove centri di riferimento per il trattamento della patologia. Le motivazioni della sospensione del trattamento e le alternative terapeutiche proposte sono state anch'esse raccolte dalla documentazione clinica.
Risultati. Settantuno pazienti hanno riportato un'interruzione di MMF per EA su un totale di 545 pazienti arruolati(13.0%) e seguiti per un periodo mediano di 3.1(IQR 1.3-4.9) anni.
L'età media dei 71 pazienti era di 55.1±13.2 anni, la durata mediana della malattia 3.0 (IQR 0.0-8.0) anni, l'84.5% era di sesso femminile, il 53.5% era affetto da variante diffusa, l'83% aveva evidenza di interstiziopatia polmonare(ILD).
Le principali cause di sospensione, in ordine di prevalenza, erano severa intolleranza gastrointestinale(36.6%), anomalie di laboratorio(15.5%), cancro(14.1%), infezioni ricorrenti(12.7%), infezioni severe(12.7%), ed altre cause(8.4%).
Il 28.2% era già stato sottoposto a un trattamento con ciclofosfamide prima dell'inizio del MMF, mentre l'9.8% era in trattamento di combinazione con un secondo immunosoppressore al momento della sospensione (5.6% con rituximab e 4.2% con nintedanib).
Dopo la sospensione, le principali alternative farmacologiche sono state monoterapie con rituximab (16.9%), azatioprina (7.0%), nintedanib (7.0%) e tocilizumab (2.8%). Nel 7.0% è stato proposto un trattamento con ciclofosfamide intercorrente prima di una nuova terapia e il 4.3% ha tentato una successiva reintroduzione di MMF.
Una strategia di watch-and-wait è stata proposta alla maggior parte dei pazienti (62.0%) dopo eventi avversi (Figura). Tali pazienti erano caratterizzati da valori più elevati di capacità vitale forzata polmonare(FVC) (92.1±18.7 vs 79.3±21.3, p=0.012), durata di malattia inferiore(2.0 vs 4.0 anni, p=0.036) ed erano più frequentemente senza una terapia immunosoppressiva di combinazione al momento della sospensione di MMF(18.5% vs 2.3%, p= 0.027).

Figure - Scelte terapeutiche alla sospensione del MMF in relazione allo specifico evento avverso riportato



Conclusioni. La strategia di watch-and-wait è attualmente l'opzione più utilizzata in caso di sospensione di MMF in pazienti con SSc che sviluppano un EA, in considerazione del rapporto tra rischio e beneficio. Tale soluzione è più comune in pazienti che sviluppano EA precoci con una compromissione polmonare non severa.

INTRAVENOUS ILOPROST FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL VASCULOPATHY IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A CASE-CONTROL STUDY FROM THE "SPRING" ITALIAN NATIONAL MULTICENTER REGISTRY

PO:28:498

Pellegrino G. [1], Cipolletta E. [2], Bosello S.L. [3], Cacciapaglia F. [4], Campochiaro C. [5], Codullo V. [6], De Luca G. [5], Giuggioli D. [7], Ingegnoli F. [8], De Angelis R. [2], Ferri C. [7], Matucci Cerinic M. [9], Riccieri V. [10]

[1]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano; [2]Rheumatology Unit - Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona; [3]Institute of Rheumatology and Affine Sciences, Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; [4]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantations, University of Bari; [5]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salu, Milano; [6]Department of Rheumatology, Policlinico San Matteo, Pavia; [7]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [8]Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini, Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Research Center for Adult a, Milano; [9]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence & Division of Rheumat, Firenze; [10]Department of Rheumatology, Sapienza University of Rome

Background. Intravenous (IV) iloprost (ILO) is a stable synthetic analogue of prostacyclin used for the treatment of Raynaud's phenomenon (RP) and ischemic complications in Systemic Sclerosis (SSc).

The recommended dosage varies between 0.5-2.0 ng/kg/min for a 6-hours infusion, according to the technical data sheet, while experts suggested a 1-3-day regimen for RP and digital ulcers (DUs) healing, and 1-day-monthly for DUs prevention. The lack of uniformity in regimen and dosage leads to a use of IV ILO in clinical practice mainly based on personal experience.

The aim of this study was to evaluate how rheumatologists administered IV ILO within a large national cohort of SSc patients from the Italian SPRING (Systemic Sclerosis Progression InvestiGation) registry, and whether there were any clinical, demographic, instrumental and therapeutical findings associated with its use.

Methods. We retrospectively analyzed data from a cohort of SSc patients, following the 2013 ACR/EULAR criteria, previously enrolled in the SPRING registry. We selected patients treated with IV ILO for at least one year as case group, describing different timing of ILO infusion, frequency and duration of infusion itself. We compared their data with those of SSc patients that didn't undergo IV ILO, as control group.

Results. Out of 1895 defined SSc from the SPRING registry, 937 (49%) were treated with IV ILO, while 958 (51%) were considered as control group.

Most of the patients (70%) were treated with IV ILO every 4 weeks, 6% were treated more frequently the remaining (24%) with an interval > 4 weeks. Most patients on the 4-week regimen underwent infusion cycle for one day only (52%). The one-day cycle was preferred for those patients receiving IV ILO more often than 4 weeks (71%). When IV ILO was scheduled with a regimen of more than four week-cycle interval, most of them underwent a total number of 5 consecutive days of infusions (60%).

The main clinical and demographic data of all SSc patients at baseline, as well as laboratory and instrumental findings and the comparison between groups, are shown in Table 1.

At univariate analysis, individual variables associated with IV ILO treatment were DUs (p<0.0001), pitting scars (p<0.0001), teleangiectasias (p=0.002), interstitial lung disease (p=0.002) and a diffuse cutaneous disease (p<0.0001); they were also consistent with the serological and capillaroscopic findings as well as with vasoactive drug use (Table 2). The multivariate logistic model partially confirmed those results (Table 2)

Conclusions. This report provided an accurate picture of the use of IV ILO among SSc patients in Italy, and highlighted the clinical, instrumental, and therapeutical findings associated with IV ILO use.

Table 1. Comparison of clinical, demographic, instrumental and therapeutical characteristic between SSc patients treated with IV ILO and those not treated with IV ILO

	SSc pts under IV ILO N= 937	SSc pts not under IV ILO N= 958	p-value
Age (year), mean ± SD	57 ± 14	**61±14**	**0.0001**
Sex (female) *n (%)*	822 (88%)	859 (90%)	ns
lcSSc-dcSSc *n-(%)*	624 (66%)- **239 (26%)** [n=74]	631 (66%)-126 (13%) [n=201]	**<0.0001**
Raynaud's phenomenon *n-(%)*	931 (99%)	948 (99%)	**ns**
Pitting scars *n-(%)*	**584 (62%)** [n=4]	296 (28%) [n=24]	**<0.0001**
Digital ulcers *n-(%)*	**275 (29%)** [n=3]	132 (13%) [n=19]	**<0.0001**
Gangrene *n-(%)*	13 (1%) [n=5]	5 (0,5%) [n=23]	ns
Teleangiectasias *n-(%)*	**598 (64%)** [n=5]	537 (56%) [n=19]	**0.002**
Traditional risk factors			
Smokers *n (%)*	96 (10%)	106 (11%)	ns
Arterial hypertension *n (%)*	204 (22%)	248 (26%)	ns
Dyslipidemia *n (%)*	95 (10%)	114 (12%)	ns
Diabetes *n (%)*	22 (2%)	34 (4%)	ns
Serological	[n=4]		
ANA positive *n (%)*	**916 (98%)**	890 (93%)	**0.049**
Anti-Topoisomerase1 antibody positive *n (%)*	**376 (40%)**	266 (28%)	**<0.0001**
ACA positive *n (%)*	228 (24%)	**338 (35%)**	**<0.0001**
Anti-RNA polymerase 3 antibody positive *n (%)*	13 (1%)	15 (2%)	ns
NVC patterns	[n=16]		
Normal/non specific *n (%)*	31 (3%)	59 (6%)	**<0.0001**
Scleroderma pattern *n (%)*	824 (88%)	775 (81%)	
Not done *n (%)*	82 (9%)	124 (13%)	
Pulmonary arterial hypertension* *n (%)*	12 (1%)	19 (2%)	ns
ILD at HRCT *n (%)*	**358 (38%)**	302 (32%)	**0.002**

Legend: SSc: Systemic Sclerosis; IV ILO: intravenous iloprost; SD: standard deviation; ns : not significant; lcSSc: limited cutaneous Systemic Sclerosis; dcSSc: diffuse cutaneous Systemic Sclerosis; [n=missing data]; ANA: Antinuclear antibodies; ACA: anticentromere antibodies; ILD: interstitial lung disease; HRTC: High Resolution Computed Tomography; PDES: phosphodiesterase type 5.
*confirmed by right heart catheterization

Table 2. Univariate and multivariate analysis for variables associated with IV ILO treatment.

	Univariate analysis OR (95%CI)	p-value	Multivariate analysis OR (95%CI)	p-value
Age	0.97 (0.23-0.44)	<0.0001	0.98 (0.97-0.99)	<0.0001
dcSSc	1.92 (1.50-2.44)	<0.0001	1.14 (0.85-1.53)	0.377
Digital ulcers	2.55 (2.02-3.21)	<0.0001	1.16 (0.87-1.55)	0.320
Pitting scars	3.60 (2.98-4.37)	<0.0001	2.70 (2.12-3.44)	<0.0001
Teleangiectasias	1.33 (1.11-1.61)	0.002	0.98 (0.78- 1.22)	0.837
Anti-Topo1 positive	2.08 (1.65-2.62)	<0.0001	1.25 (0.93-1.69)	0.133
Scleroderma pattern at NVC	2.02 (1.30-3.16)	0.002	1.50 (0.91-2.47)	0.109
ILD at HRCT	1.35 (1.12-1.64)	0.002	1.02 (0.81-1.29)	0.878
Ongoing therapy with ERAs	3.47 (2.73-4.43)	<0.0001	1.82 (1.37-2.42)	<0.0001
Ongoing therapy with antiaggregant	1.37 (1.14-1.64)	0.001	1.24 (1.00-1.53)	0.049

Legend: OR: Odd Ratio; CI: confidential interval; dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis; NVC: nailfold videocapillaroscopy; ILD: interstitial lung disease; HRCT: High Resolution Computed Tomography; ERAs: endothelin receptor antagonists

PREDITTORI DI PERSISTENTE ATTIVITÀ DI MALATTIA E DI DANNO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: L'ESPERIENZA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:28:499

Moccaldi B. [1], Binda M. [1], Prete S. [1], Favaro M. [1], Martini A. [2], Doria A. [1], Zanatta E. [1]
[1]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [2]Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova

Scopo del lavoro. Identificare predittori clinici e sierologici di persistenza di attività di malattia e di remissione in una coorte monocentrica di pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Lo studio mira, inoltre, ad individuare predittori di persistenza o insorgenza di danno moderato-severo nella nostra coorte.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti adulti affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013), seguiti nel nostro centro dal 2013 al 2022. Sono stati analizzati retrospettivamente dati clinici, sierologici e funzionali, raccolti al basale ed alle visite di follow-up. Solo pazienti con almeno una visita di follow-up sono stati inclusi. Sia al basale che alle visite di follow-up sono stati calcolati l'EUSTAR-AI (European Scleroderma Trials and Research group Activity Index), il Medsger severity scale (MSS) e lo SCTC-DI (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index). Conformemente ai dati di letteratura, l'attività di malattia è stata definita come EUSTAR-AI ≥2,5, mentre la remissione come EUSTAR-AI <2,5; la persistenza di attività di malattia è stata definita come EUSTAR AI ≥2,5 per almeno il 50% del follow-up; il danno è stato classificato come lieve (SCTC-DI <6) o moderato-severo (SCTC-DI ≥6).
Risultati. 173 pazienti con SSc (87,9% di sesso femminile) sono stati inclusi nello studio e seguiti per una mediana di 3,5 anni. La durata mediana di malattia al basale era di 9 anni. Il 34,6% dei pazienti presentava forma cutanea diffusa. Rispetto ai pazienti in persistente remissione, i pazienti con malattia persistentemente attiva (13,2%) presentavano al basale maggiore frequenza di forma diffusa (p<0,0001) ed interessamento cardiaco (p=0,036), più elevata velocità di eritrosedimentazione (VES) (p=0,002) e più ridotta capacità polmonare totale (TLC) (p=0,034). Maggiori severità di malattia [MSS 6,3 (±3) vs 3,5 (± 1,7), p<0,0001] e danno [SCTC-DI 3,7 (±4) vs 1,3 (±1,9), p<0,0001] al basale risultavano associati a persistente attività. La positività degli anti-centromero risultava associata a persistente remissione (p=0,042). La VES (OR 1.04, 95% CI 1.01-1.07) ed il MSS (OR 1.75, 95% CI 1.29-2.37) risultavano predittori indipendenti di persistente attività all'analisi multivariata.
I pazienti con danno moderato-severo alla fine del follow-up (9%) avevano più frequentemente teleangectasie (p=0,001), interstiziopatia (p=0,013), minori DLCO (p=0,047) e TLC (p<0,0001) e più elevata pressione arteriosa polmonare sistolica all'ecocardiografia (p < 0,0001) al basale rispetto ai pazienti con danno lieve. La persistente attività risultava associata alla presenza di danno moderato-severo a fine follow-up (p=0,003). L'analisi multivariata ha identificato la TLC (OR 0,95, 95% CI 0,92-0,98) e le teleangectasie (OR 4,7, 95% CI 1,18-18,54) come predittori indipendenti di persistenza o insorgenza di danno moderato-severo.
Conclusioni. L'identificazione al basale di predittori di persistente attività di malattia e di danno potrebbe migliorare la stratificazione del rischio nella SSc, identificando i pazienti che richiedono un trattamento più tempestivo e un follow-up più stretto.

SCLEROSI SISTEMICA E SESSUALITÀ: VALIDAZIONE PRELIMINARE DEL QUESTIONARIO QUALISEX PER IL SUO UTILIZZO IN ITALIA

PO:28:500

Landro J., Bisconti I., Cadar M., Reza Beigi D.M., Di Ciommo F.R., Pellegrino G., Platania E., Truglia S., Cusumano C., Piccioni M.G. [2], Priori R., Conti F., Riccieri V.
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La sessualità è un aspetto spesso trascurato nella valutazione del benessere dei pazienti affetti da Sclerosi sistemica (SSc). Tuttavia, manifestazioni tipiche di questa patologia come la fibrosi cutanea, le deformità che ne derivano e le ulcere digitali, possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale. Questo studio si propone di portare alla validazione preliminare la versione italiana del Qualisex per la Ssc, un questionario composto da 10 domande (punteggio da 0 a 10), ideato in Francia per i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e validato in Italia per le pazienti con sindrome di Sjogren primaria (pSS).
Materiali e metodi. Sono state arruolate 75 pazienti di sesso femminile con SSc (secondo i criteri ACR/EULAR del 2013) con età compresa tra i 19 e i 52 anni. Sono state registrate le caratteristiche cliniche (Tabella 1), le variabili socio-demografiche (Tabella 2), la VAS secchezza vaginale e la presenza di attività di malattia, scegliendo come cut off valori superiori a 2.5 del Revised European Scleroderma Trials and Research Group Activity Index (rEUSTAR AI). Oltre al Qualisex, per 68 pazienti è disponibile anche l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per ansia e depressione. Per valutare la coerenza interna ci si è serviti del coefficiente alfa di Cronbach: il cui valore >0,7 viene considerato sufficiente. I dati raccolti sono stati analizzati attraverso il software GraphPad Prism 8; è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman considerando statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.
Risultati. Il coefficiente alfa di Cronbach è risultato uguale a 0.88, valore che indica un'adeguata consistenza interna. Nella SSc il punteggio totale del Qualisex ha mostrato una correlazione positiva con la VAS per la secchezza vaginale (Rho= 0.401; p 0.0004). Non sono state riscontrate relazioni statisticamente significative tra il Qualisex e altre caratteristiche cliniche, laboratoristiche, socio-demografiche, quali l'età, la durata di malattia, l'aumento degli indici di flogosi, la presenza di forma diffusa o di ulcere digitali. Diversamente da altre patologie autoimmunitarie, non vi è correlazione con variabili di carattere psicologico come l'ansia e la depressione.
Conclusioni. Il Qualisex si conferma essere uno strumento valido e affidabile anche nella Ssc, nonostante non sia stato ideato per questa patologia. Dai risultati emerge che le caratteristiche cliniche legate alla Ssc, quali la presenza di ulcere digitali o la fibrosi polmonare non siano correlate a un peggior risultato del questionario. Diversamente da quello che ci si aspetterebbe, componenti emotive quali ansia e depressione non sembrano influenzare la sfera sessuale delle pazienti con Ssc. Potremmo ipotizzare che questo dato sia dovuto ad una percezione più consapevole della patologia e delle limitazioni che può comportare. Tuttavia, sono necessari studi su campioni più ampi per una comprensione più profonda.

Tabella 1

Tab 1: Principali variabili cliniche dei pazienti con Ssc (n=75)	
Durata di malattia (mediana- IQR)	10 (5-16)
Età (mediana- IQR)	53 (45-59)
Forma limitata (n%)	47 (62.6)
Forma sistemica (n%)	28 (37,3)
Malattia attiva (n%)	24 (32)
Calcinosi (n%)	6 (8)
Ulcere digitali (n%)	27 (36)
Telangectasie (n%)	20 (26.6)
Ipertensione polmonare (n%)	4 (5.3)
Fibrosi polmonare (n%)	25 (33.)
Coinvolgimento renale (n%)	1 (1.33)
Disfagia (n%)	41 (54.6)
Altri sintomi gastrointestinali (n%)	18 (24)
Artralgie (n%)	25 (33.3)

Tabella 2

Tab 2 : Principali variabili socio-demografiche dei pazienti conSsc (n=75)	
Variabile	**SsC (n=75)**
Età, mediana (IQR)	53 (45-59)
Menopausa, n (%)	51 (68)
Età della menopausa, mediana (IQR)	50 (47-52)
Terapia anticoncezionale, n (%)	26 (34.6)
Qualità della connessione sessuale, n (%) tot 70	
• Ottima	21 (28)
• Buona	38 (50.6)
• Scarsa	7 (9.3)
• Pessima	4 (5.3)
VAS secchezza vaginale (0-10), mediana (IQR)	5 (2-8)
HADS A, mediana (IQR)	8 (6-11)
• normale (0-7), n (%)	27(39)
• borderline (8-10), n (%)	22(32.35)
• ansia (11-21), n (%)	19 (27.9)
HADS D, mediana (IQR)	7 (4.25-9)
• normale (0-7), n (%)	43(63.2)
• borderline (8-10), n (%)	16 (23.5)
• depressione (11-21), n (%)	9 (13.2)
Qualisex Total score, median (IQR)	2.3 (1-4.2)

CONCORDANCE AND PROGNOSTIC RELEVANCE OF DIFFERENT DEFINITIONS OF SYSTEMIC SCLEROSIS INTERSTITIAL LUNG DISEASE PROGRESSION

PO:28:501

Cerasuolo P.G. [1], De Lorenzis E. [1,2], Natalello G. [1], Verardi L. [1], Di Donato S. [2], Alonzi G. [1], Fiore S. [1], Zoli A. [1], Di Murro S. [1], Varone F. [3], Kakkar V. [2], Richeldi L. [3], Del Galdo F. [2], D'Agostino M.A. [1], Bosello S.L. [1]

[1]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Rome;
[2]Scleroderma Program, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine University of Leeds, United Kingdom;
[3]Division of Pulmonology, Catholic University of the Sacred Heart - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

Background. Interstitial Lung Disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc) is a common complication that has varied progression rate and prognosis. Different progression definitions include minimal clinically important worsening of forced vital capacity (FVC MCIW), EUropean Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) progression, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) progression, and INBUILD/ Erice ILD working group progression. The aim of the study was to assess the concordance and prognostic value of these different definitions in SSc-ILD patients overall and specific clinical subsets.

Methods. Progression status in consecutive SSc-ILD patients was assessed over 24 months, comparing SSc-ILD-related mortality between progressors and non-progressors according to different definitions over the following 60 months. The prediction performances of different progression definitions were investigated with Cox Regression analysis and compared using Akaike information criterion (AIC) with a difference greater than 2 considered as evidence in favor of the model with the smaller AIC.

Results. The 245 SSc-ILD patients enrolled had a mean age of 54.6±3.2 years and a median disease duration of 4 (IQR 2-8) years from the first non-Raynaud symptoms. Among these patients, 18.8% were males, and 54.7% had the diffuse LeRoy cutaneous variant, 59.2% had anti-Scl70 positivity, and 14.3% anti-centromere antibody positivity. Twenty-six deaths were reported, and mortality was linked to progression per FVC MCIW (HR 2.27, 95% CI 1.03 - 4.97, p=0.041), OMERACT (HR 2.90, 95% CI 1.28 - 6.57, p=0.011), and INBUILD/Erice trial definitions (HR 11.02, 95% CI 2.38 - 51.08, p=0.002). Prognostic prediction using these four definitions was challenging in patients with longer disease duration, mild pulmonary function impairment, and pulmonary artery systolic pressure (PASP)≥40 mmHg. Erice criteria were superior in patients with disease duration >3 years, limited cutaneous variant, and PASP<40 mmHg (δAIC>2). OMERACT criteria performed better in diffuse cutaneous variant patients with severe baseline functional impairment (δAIC>2).

Conclusions. The proposed SSc-ILD progression definitions are not interchangeable, risking potential misdiagnosis in up to a third of progressors. Regardless of criteria, progressors frequently showed diffuse skin disease variant, shorter disease duration, and worse functional impairment.

SAFETY AND MICROVASCULAR EFFECTS OF LONG-TERM TREATMENT WITH AMINAPHTONE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

PO:28:502

Campitiello R., Gotelli E., Cere A., Hysa E., Vojinovic T., Sammorì S., Schenone C., Alessandri E., Paolino S., Pizzorni C., Cutolo M., Sulli A.
Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova

Background. The progressive endothelial damage is one of the hallmarks of systemic sclerosis (SSc), an autoimmune connective tissue disease. Aminaphtone is a synthetic molecule registered for clinical use to treat microvascular disorders that interferes with the expression of vasoactive mediators released by activated endothelial cells (1, 2). Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a reliable and non-invasive tool to assess microvascular damage and is considered a morphological biomarker for detection of disease progression in SSc (3). The aim of this retrospective study was to evaluate the safety data and the possible beneficial effects on microcirculation induced by aminaphtone when added to standard therapy (ST) in SSc patients.
Methods. Seventy-five Caucasian SSc patients (7 males and 68 females, mean age 68±15 years; mean disease duration 13±7 years) (according to 2013 EULAR/ACR criteria) with secondary Raynaud's phenomenon (RP) started aminaphtone treatment (75 mg BID) in addition to ST. NVC was performed at baseline, after 1 year and 4 years of treatment, adopting the SSc-pattern classification ("Early", "Active", "Late" NVC SSc-patterns) (4). The timing of transition between SSc-patterns in SSc treated with aminaphtone and ST was compared to SSc patients only treated with ST (5). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice, and all patients provided written informed consent.
Results. No life-threatening side effects were reported in the SSc cohort during 4 years of treatment. However, 10% of patients discontinued aminaphtone treatment due to mild intolerance due to well-known adverse events (headache 2.7%, itching 1.3%, others 6%). NVC SSc-patterns in SSc patients treated with aminaphtone remained stable during the observational time frame in 72% of cases, in 8 of the patients (14.7%) was observed a dynamic transition from "Early" to "Active" or from "Active" to "Late" pattern (2.7% and 10.7%, respectively). Of note, SSc patients treated with aminaphtone showed a slower timing of transition between NVC patterns compared to the control group with ST alone (from "Early" to "Active" 57.6±37.4 months vs 28±20 months; P=0.12 and from "Active" to "Late" 48±1.0 months vs 36±29 months; P=0.42), even if this difference was not statistically significant.
Conclusions. Aminaphtone seems to be a safe and well tolerated drug in SSc patients with secondary RP during long term treatment. NVC scleroderma-pattern stability over time suggests a possible additional therapeutical effect as a concomitant treatment to ST in SSc patients with RP, but the suggestion deserves further investigations.

REFERENCES

1. Gotelli E et al. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16 (4): 569.
2. Ruaro B et al. Front Pharmacol. 2019; 10: 293.
3. Cutolo M et al. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6, 578-87.
4. Smith V et al. Autoimmun Rev. 2020; 19 (3): 102458.
5. Sulli A, et al. Arthritis Rheum. 2012; 64 (3): 821-25

ENGAGEMENT DEL PAZIENTE SCLERODERMICO NEL PROCESSO DI UMANIZZAZIONE DELLE CURE: DATI PRELIMINARI DI UN QUESTIONARIO CONOSCITIVO SUL PROGETTO DI TERAPIA ASSISITITA CON GLI ANIMALI (PET THERAPY) DESTINATO AI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:28:503

Spinella A. [1], Doronzo I. [2], De Pinto M. [1], Parenti L. [1], Bongiovanni B. [1], Biasi B. [1], Secchi O. [1], Amati G. [1], Cabassi C. [1], Lumetti F. [1], Sandri G. [1,3], Giuggioli D. [1,3]

[1]UOC Reumatologia, Scleroderma Unit, AOU Policlinico di Modena; [2]Servizio assicurazione qualità, AOU Policlinico di Modena; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno-Infantili e dell'Adulto, UNIMORE, Modena

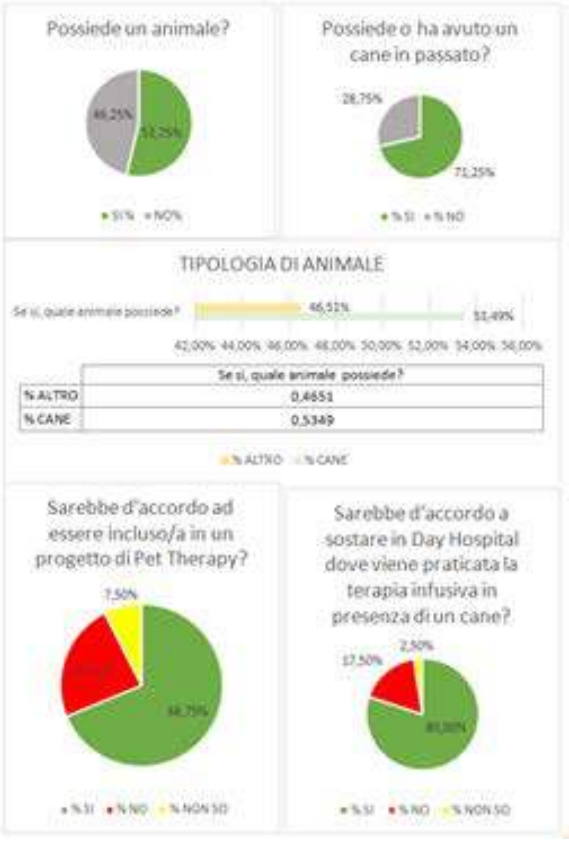
Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia rara, ad andamento progressivo e impegno multiorgano. Ad oggi non esiste una terapia univoca e definitiva per la SSc, ma un significativo miglioramento della qualità della vita dei malati può essere ottenuto tramite l'accesso precoce a strutture dedicate con alta specializzazione. La pet therapy (PT) fu proposta per la prima volta in ambito di neuropsichiatria infantile. Gli effetti benefici riportati in letteratura sono soprattutto nei bambini e negli anziani che sono i primi destinatari di molte attività e terapie assistite con animali (AAA), ma studi più recenti evidenziano benefici anche nei pazienti con disturbi neurologici, nonché in alcune condizioni reumatologiche. Dalle evidenze è possibile affermare che nei pazienti destinatari di interventi di PT ci sia una diminuzione del dolore, della frequenza respiratoria e dell'umore negativo e un aumento del livello di energia percepita. L'intento della PT nel contesto dei pazienti affetti da SSc, con particolare riferimento a quelli con fibrosi polmonare, sarebbe quello di potenziare i diversi benefici dati dalla relazione con gli animali, valorizzando la soggettività della persona, la sua capacità di relazione e la sua motivazione alla cura.

Scopo di questa indagine è stato quello di analizzare preliminarmente tramite un questionario la percezione dei pazienti e il grado di interesse degli stessi rispetto al progetto di PT che sarà proposto prossimamente alla nostra popolazione di pazienti sclerodermici.

Materiali e metodi. Abbiamo somministrato il questionario conoscitivo sotto riportato sul progetto PT a 80 pazienti sclerodermici (F/M 63/17) afferenti consecutivamente al PDTA/SSc Unit/DH Reumatologia di Modena dal 15 aprile al 15 maggio 2023.

1) Possiede un animale?
2) Quale animale possiede?
3) Possiede o ha avuto un cane in passato?
4) Sarebbe d'accordo ad essere incluso/a in un progetto di PET THERAPY?
5) Sarebbe d'accordo a sostare in Day Hospital dove viene praticata la terapia infusiva in presenza di un cane?

Risultati. Nei grafici a seguire sono illustrati come dati aggregati i principali risultati del questionario conoscitivo.



Conclusioni. Sulla base dei dati del questionario preliminare al progetto PT si comprende come la maggior parte dei pazienti sclerodermici analizzati, anche in seguito ad un vissuto personale, sia interessato ad essere incluso attivamente nel progetto stesso, anche all'interno degli spazi dove vengono praticate le terapie infusive. Il coinvolgimento attivo del paziente cronico, in questo caso sclerodermico, rappresenta un elemento fondamentale nel processo di umanizzazione delle cure.

I JAK-INIBITORI NEL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE IN UNA CASE SERIES DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:28:504

Peretti S. [1], Bonomi F. [1], Damiani A. [1], Fiorentini E. [1], Matucci Cerinic M. [2], Blagojevic J. [1], Guiducci S. [1]
[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi- Università degli studi di Firenze;
[2]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento muscoloscheletrico nella sclerosi sistemica (SSc) è frequente e le manifestazioni variano dalla lieve artralgia alla franca sinovite. I JAK-inibitori (JAK-i) sono una classe di farmaci che interferiscono con la via di segnalazione JAK-STAT dei linfociti. Tali farmaci si sono dimostrati sicuri ed efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide ma hanno ancora scarse evidenze nel trattamento delle connettiviti. Lo scopo del lavoro è valutare l'efficacia dei JAK-i sulla componente articolare in un gruppo di pazienti affetti da sclerosi sistemica caratterizzata da artrite in fase attiva che hanno già fallito uno o più trattamenti.
Materiali e metodi. Studio osservazionale retrospettivo monocentrico in cui sono stati arruolati 11 pazienti affetti da SSc con impegno multiorgano e coinvolgimento articolare dimostrato ecograficamente. I pazienti sono stati trattati con Baricitinib o Tofacitinib e valutati per un follow-up di sei mesi dall'inserimento. Per ciascun paziente, sono stati raccolti il numero di articolazioni dolenti (TJC) e tumefatte (SJC), la scala visuo-analogica di dolore (VAS-pain), l'attività di malattia secondo il paziente (ptGA), il Disease Activity score (DAS28) e il questionario di valutazione di salute (HAQ) al basale, al T3 e al T6.
Risultati. I pazienti arruolati (M/F=1/10) presentavano un'età media di 57.4 ±8.7 e una durata media di malattia di 12.5 anni ±9.1. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte in tabella 1. Otto pazienti sono stati trattati con Baricitinib, mentre tre con Tofacitinib. Il follow up a tre mesi è stato completato per tutti i pazienti dimostrando una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale di DAS 28 (p=0.02), HAQ (p=0.038), SJC (p=0.019) e TJC (p=0.005) a fronte di una riduzione non significativa della scala VAS (p=0.1) e del ptGA (p=0.08). A tre mesi, 3 pazienti su 11 hanno sospeso il farmaco per sovrainfezione di ulcere digitali, mentre gli altri sette hanno proseguito il follow-up che è stato completato in sei pazienti. A sei mesi è stato osservato un trend in miglioramento di DAS28, VAS, SJC, TJC senza tuttavia ottenere la low-disease activity dal punto di vista articolare. Per tale motivo, in tre pazienti è stata modificata la terapia dopo sei mesi.
Conclusioni. Nella nostra coorte abbiamo osservato un iniziale miglioramento clinico, espresso come riduzione significativa di DAS28 e HAQ a tre mesi. Tuttavia, solo tre pazienti su 11 hanno proseguito la terapia oltre sei mesi e ottenuto la remissione articolare. Alla luce dei nostri dati, si potrebbe speculare che il meccanismo patogenetico dell'artrite in sclerosi sistemica è differente e non sovrapponibile a quello dell'artrite reumatoide. Infatti, nella nostra coorte, i pazienti che hanno maggiormente beneficiato della terapia con JAK-i sono quelli che presentavano anche ACPA+. Tuttavia, studi eseguiti su campioni più ampi sono necessari per definire il ruolo terapeutico dei JAK-i in sclerosi sistemica.

	Età/Sesso	Durata malattia (anni)	Anticorpi	Coinvolgimento d'organo	Terapie pregresse	Terapie in atto	JAK-i inserito	Follow up
Pt 1	66/ F	1	ACA	Vascolare, Articolare	-	MTX	Tofacitinib	Switch a T6 per inefficacia
Pt 2	66/ F	1	ACA	Vascolare, Articolare	TOFA	MTX	Baricitinib	Switch a T6 per inefficacia
Pt 3	58/ M	3	Scl-70, ACPA	Polmonare, Vascolare, Articolare	CYC, RTX	MTX, IDQ	Baricitinib	Prosegue terapia
Pt 4	61/ F	10	RNA polim III	Gastrointestinale, Vascolare, Articolare	MTX, LFN, IDQ, TCZ, ABA	-	Baricitinib	Prosegue terapia
Pt 5	52/ F	23	ACA, ACPA	Vascolare, Articolare	ABA	-	Baricitinib	Prosegue terapia
Pt 6	43/ F	15	Pm-Scl100	Polmonare, Gastrointestinale, Vascolare, Articolare	CYC, RTX, AZA	MMF	Baricitinib	Sospeso a T3 per sovrainfezione di ulcere digitali
Pt 7	61/F	22	Scl-70	Polmonare, Gastrointestinale, Vascolare, Articolare	MMF, TCZ, CYC, RTX, AZA	MTX	Baricitinib	Sospeso a T3 per sovrainfezione ulcere digitali
Pt 8	52/ F	27	Scl-70	Polmonare, Vascolare, Articolare	CYC, AZA	MMF	Tofacitinib	Sospeso a T6 per inefficacia
Pt 9	45/ F	7	Scl-70	Gastrointestinale, Vascolare, Articolare	IDQ, MMF, TCZ, CYC, RTX, AZA	-	Tofacitinib	Sospeso a T3 per sovrainfezione di ulcere digitali
Pt 10	58/ F	13	ACA	Gastrointestinale, Vascolare, Articolare	RTX	-	Baricitinib	Sospeso a T6 per inefficacia
Pt 11	70/ F	16	ACA	Vascolare, Articolare	MTX, TCZ	LFN	Baricitinib	T6 non ancora eseguito

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti arruolati.
Pt: paziente, MTX: Methotrexate, TOFA: Tofacitinib, CYC: Ciclofosfamide, RTX: Rituximab, IDQ: Idrossiclorochina, LFN: Leflunomide, TCZ: Tocilizumab, ABA: Abatacept, MMF: Micofenolato Mofetile, AZA: Azatioprina

THE LONG-TERM NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSESSMENT THROUGH A SELF-REPORTED QUESTIONNAIRE BY THE MOTHERS AND NEUROPSYCHIATRIC EVALUATIONS OF THE CHILDREN

PO:28:505

Pedretti E. [1,2], Andreoli L. [1,2], Moschetti L. [1,2], Bendoni M. [2,3], Visconti L. [2,3], Molinaro A. [2,3], Nalli C. [1], Franceschini F. [1,2], Airò P. [1], Galli J. [2,3], Fazzi E. [2,3], Tincani A. [1,2], Lazzaroni M.G. [1,2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili, Brescia; [2]Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [3]Unit of Child and Adolescent Neuropsychiatry, ASST Spedali Civili, Brescia

Purpose. The long-term neuropsychiatric (NP) outcome of children born to mothers affected by autoimmune diseases (AIDs) represents a controversial topic, with few studies (1-3) reporting a possible increased prevalence of NP alterations.
We focused on the neurodevelopment (ND) of children born to Systemic Sclerosis (SSc) mothers, starting with the creation of an ad-hoc questionnaire regarding different aspects of children's ND administered to consecutive SSc mothers in 2021 (4). We further investigated the long-term NP outcome of SSc offspring by offering a comprehensive pediatric NP evaluation.
Methods. SSc mothers (ACR/EULAR 2013 criteria) who previously completed the questionnaire (4) were allowed to have their children aged ≤18years undergo a NP evaluation including:

– cognitive/adaptive functioning (Griffiths Mental Development Scales -GMDS-III-; Wechsler Scale for corrected age -WISC-III; Vineland Adaptive Behavior Scales -VABS-II-)
– behavioral/social problems (Child Behavior CheckList -CBCL-, fulfilled by the mothers; Youth Self Report -YSR-, for children ≥11years)
– anxiety/depression/somatic disorders (Self-administered psychiatric scales for children/adolescents -SAFA-A/D/S- ≥8years)
– sleep disorders

Cohen's kappa coefficient was used to evaluate the agreement between questionnaire answers and NP test results.
Results. 23 SSc mothers reported 39 children aged ≤18years, 37/39 were proposed for NP evaluation and 20 agreed to be evaluated (F/M 1:1; median age 8 (6-11) years). The mothers had reported at least one alteration in the questionnaire for 7 children (Table 1); one already had a diagnosis of autism spectrum disorder (ASD). At NP evaluations were recorded:

– normal scores for cognitive/adaptive functioning in all children, except the one with ASD
– an increased risk of developing behavioral/social problems especially in extra-academic/social activities in 3/20 at CBCL and in 3/6 at YSR
– an increased risk of developing depression in 4/11
– sleep disorders in 9/20.

Features of mothers and their offspring are shown in Table 1. The agreement between questionnaires and NP evaluation was moderate for cognitive/adaptive functioning and sleep disorders (k 0.5 and 0.6 respectively) and weak for behavioral/social problems (k 0.2).
Conclusions. At NP evaluation, children born to SSc mothers showed normal cognitive skills but a tendency toward an impairment in the behavioral/social area. Mothers seldom recognized such a difficulty, according to the self-reported questionnaire.
In the setting of preconception counseling, it is important to inform SSc mothers about possible NP symptoms in their children and to seek for a specialist evaluation in case of doubts. Indeed, with the help of specialists, most NP problems can be overcome if detected early.
The Authors would like to thank the Italian association of SSc patients 'GILS' (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) for kindly supporting the project.

REFERENCES

1. Vinet E. et al. Arthritis Rheumatol. 2015.
2. Wojcik S. et al. Arthritis Care Re. 2017.
3. Nalli C. et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020.
4. Pedretti E. et al. [abstract]Arthritis Rheumatol. 2022.

Cohen's kappa coefficient

Table 1: Features of SSc mothers and their offspring. For each child different NP domains were evaluated at questionnaire and NP evaluations

MOTHERS'S FEATURES				OFFSPRING'S FEATURES		QUESTIONNAIRE				NP EVALUATIONS			
Antibody	Cutaneous subtype	Digital Ulcers	Major organ involvement	Sex, age	GW at birth, APO (°,^)	Cognitive/ Adaptive domain	Social and behavioural domain	Anxiety, depression (≥12 y)	Sleep disorders	Cognitive/ Adaptive domain	Social and behavioural domain	Anxiety, depression (≥8 y)	Sleep disorders
anti-Topo1	lcSSc	Yes	No	M, 12 y	40								
				M, 10 y	40			NA					
ANA+	lcSSc	No	No	M, 7 y*	40			NA				NA	
				F, 5 y	40			NA				NA	
anti-Th/To	lcSSc	Yes	No	M, 13 y	39								
				F, 9 y	39			NA					
anti-Topo1	dcSSc	Yes	ILD	°F, 11 y	39			NA					
				M, 5 y	39			NA				NA	
anti-Topo1	dcSSc	No	ILD	°F, 11 y	39			NA					
				M, 2 y	35°			NA				NA	
ACA	lcSSc	No	No	M, 3 y	41			NA				NA	
anti-Topo1	lcSSc	No	No	°F, 17 y	32°								
				°F, 13 y	39								
				M, 9 y	39			NA					
ACA	lcSSc	No	No	F, 1 y	39			NA				NA	
anti-Topo1	dcSSc	Yes	ILD	F, 8 y[§]	31°			NA					
				M, 8 y[§]	31°			NA					
anti-U1-RNP	lcSSc	No	No	F, 5 y	38			NA				NA	
anti-Topo1	dcSSc	No	No	M, 3 y	39			NA				NA	
anti-U1-RNP	lcSSc	Yes	No	F, 1 y	40			NA				NA	

ACA, anti-centromere antibodies; ANA, anti-nuclear antibodies; APO, adverse pregnancy outcome; dc, diffuse cutaneous; F, female; GW, gestational weeks; ILD, interstitial lung disease; lc, limited cutaneous; M, male; NA, data not available, cause the subject has not reached the required age for assessment; y, years old; *ASD diagnosis; •born before SSc onset; §twins; °gestational diabetes; ^preeclampsia + IUGR;

Alteration at NP domain

Variables about maternal disease and children's NP outcome were compared with Chi-Square, Fisher's exact or Mann-Whitney test; *p< 0.05* was considered significant; no significant differences were found. Cohen's kappa coefficient was used to assess the agreement between questionnaire and NP evaluations; for anxiety/depression it is not available, cause only 4 children had data about this domain at questionnaire.

PO:29:506 - PO:29:524 SESSIONI POSTER

SCLERODERMIA (II)

THE EVALUATION OF LOWER EXTREMITIES ARTERIAL DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS THROUGH RHEUMATOLOGIST-VASCULAR SURGEON MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT: PRELIMINARY DATA FROM AN ITALIAN SINGLE CENTER

PO:29:506

Moschetti L. [1], Baggi P. [2], Pedretti E. [1], Franceschini F. [1], Bonardelli S. [2], Airò P. [1], Lazzaroni M.G. [1]
[1]UO Di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia;
[2]UOC di Chirurgia Vascolare, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Backround and Aim. The occurrence of lower limbs macrovascular complications configuring lower extremities arterial disease (LEAD) has been reported in Systemic Sclerosis (SSc) patients. Recently, digital ulcers (DUs), pulmonary arterial hypertension (PAH), steroid use and active smoking/having stopped ≤3 years were identified as factors associated with lower limbs amputation in a single-centre SSc cohort (1).
Our aim was the estimation of LEAD prevalence in: (i) the overall SSc cohort and (ii) at-risk patients according to the above-mentioned features.
Materials and methods. Consecutive SSc patients attending our centre for scheduled visits between October 2022 and April 2023 were included. Patients without known LEAD with ≥1 feature associated to lower limb amputation, as described above[1] were referred for lower extremities arterial Doppler ultrasonography (DUS) performed by a single expert vascular surgeon.
Results. Among 192 SSc patients evaluated (93% females, 81% limited cutaneous involvement, 45% anti-centromere), 18 (9%) were previously diagnosed with LEAD, requiring revascularization interventions in 8 (44%) and amputations in 5 (28%). As compared to the remaining 174, they were older (median[1st-3rd quartile]: 75[69-79] vs 62[51-70] years; p<0.001), had a longer disease duration (20[15-27] vs 12[6-19] years; p:0.004), higher frequency of DUs (90% vs 54%; p:0.001), especially at lower limbs (67% vs 12%; p<0.001), more comorbidities (Charlson Comorbidity Index: 6[5-7] vs 3[2-5]; p<0.001), and were more frequently treated with prostanoids (67% vs 31%; p:0.002) and steroids (61% vs 31%; p:0.010).
At least 1 LEAD risk factor was identified in 124/174 patients (71%) (DUs (77%); steroid use (40%); smoking (26%); PAH (5%)). Among 41 patients so far evaluated by DUS, LEAD was detected in 13 (32%) (Table 1): 10 were asymptomatic (stage I), 2 reported mild claudication (stage IIa), 1 reported pain also at rest (stage III). 10/13 were already on treatment with anti-platelets/anti-coagulants, in the remaining 3 patients low dose aspirin was added; the patient with LEAD stage III was referred to angiographic study. As compared to 28 patients with a normal DUS, no differences were observed in clinical-demographic features (Table 2).
Conclusions. Based on these preliminary data, in our SSc cohort the prevalence of diagnosed LEAD stands at 9%. However, by selecting at-risk SSc patients (DUs, PAH, steroid use and smoking), LEAD signs on DUS were detected in 32% of them, mostly free from lower limb symptoms and traditional CV risk-factors. This underlines the need to implement the diagnostic/therapeutic work-up of SSc patients by performing lower extremities arterial DUS and including vascular surgeons in the multidisciplinary team dedicated to SSc patients.
The Authors would like to thank GILS Patient Association for supporting this project.

REFERENCES

1. Bertolino et al. JSRD. 2020.

	Occlusion	Stenosis	Intimal thickening	Calcifications
Proximal arteries	0 (0)	5 (39)	6 (46)	6 (46)
Femoral arteries	0 (0)	5 (39)	5 (39)	6 (46)
Popliteal arteries	0 (0)	1 (8)	6 (46)	3 (23)
Distal arteries	8 (62)	1 (8)	2 (15)	5 (39)
Anterior tibial arteries	1 (8)	1 (8)	1 (8)	4 (31)
Posterior tibial arteries	6 (46)	0 (0)	2 (15)	2 (15)
Peroneal arteries	2 (15)	0 (0)	0 (0)	2 (15)

Table 1. Characterization of LEAD findings on DUS in 13 patients. Variables are expressed as n (%).

	Normal DUS (n=28)	LEAD on DUS (n=13)	p value
Female sex	27/28 (96.4)	10/13 (76.9)	0.086
Age, years	59.0 (55.0-71.5)	67.0 (61.0-75.0)	0.287
Disease duration, years	10.5 (6.0-16.5)	13.0 (8.0-18.0)	0.546
Anti-centromere+	15/28 (53.6)	8/13 (61.5)	0.632
Anti-topoisomerase 1+	8/28 (28.6)	4/13 (30.8)	1.000
Antiphospholipid antibodies+	5/23 (21.7)	2/9 (22.2)	1.000
Never smokers	13/28 (46.4)	3/13 (23.1)	0.154
Arterial hypertension	6/28 (21.4)	5/13 (38.5)	0.280
Diabetes	4/28 (14.2)	1/13 (7.7)	1.000
Dyslipidemia	7/28 (25.0)	5/13 (38.5)	0.469
BMI, Kg/m²	22.4 (20.8-25.9)	22.3 (20.5-22.9)	0.445
≥1 CV risk factor	22/28 (78.6)	11/13 (84.6)	1.000
Limited cutaneous involvement	22/28 (78.6)	8/13 (61.5)	0.252
Digital ulcers (ever)	22/28 (78.6)	12/13 (92.3)	0.399
Pulmonary arterial hypertension	2/28 (7.1)	0/13 (0.0)	1.000
Scleroderma renal crisis	1/28 (3.6)	1/13 (7.7)	0.539
Interstitial lung disease	7/17 (41.2)	3/7 (42.9)	1.000
Calcium channel blockers	17/28 (60.7)	5/13 (38.5)	0.184
Anti-platelets	23/28 (82.1)	8/13 (61.5)	0.241
Prostanoids	15/28 (53.6)	9/13 (69.2)	0.499
Endothelin-antagonists	6/28 (21.4)	3/13 (23.1)	1.000
PDE5-inhibitors	3/28 (10.7)	0/13 (0.0)	0.539
Selexipag	1/28 (3.6)	0/13 (0.0)	1.000
Steroids	9/28 (32.1)	4/13 (30.8)	1.000
Immunosuppressive therapy	7/28 (25.0)	4/13 (30.8)	0.719
Statins	4/28 (14.3)	5/13 (38.5)	0.113
Anticoagulants	2/28 (7.1)	2/13 (15.4)	0.579

Table 2. Comparison of demographic, clinical-therapeutic features and CV risk factors in patients with LEAD on DUS vs patients with normal DUS. Categorical variables are expressed as n (%) and compared with Chi Squared/Fisher exact test; continuous variables are expressed as median (1st-3rd quartile) and compared with Mann Whitney test.

PREVALENZA E SEVERITA' DELLE MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE ASSOCIAZIONE CON LE ALTERAZIONI DEL MICROCIRCOLO

PO:29:507

Di Ciommo F.R. [1], Grillo V. [1], Ulian A. [2], Pellegrino G. [3], Reza Beigi D.M. [1], Bisconti I. [1], Cadar M. [1], Platania E. [1], Landro J. [1], Truglia S. [1], Severi C. [2], Conti F. [1], Riccieri V. [1]
[1]Sapienza Università di Roma; [2]Sapienza Università di Roma; [3]IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano

L'impegno del tratto gastrointestinale (GIT) nei pazienti con Sclerosi Sistemica (ScS) interessa circa il 90% dei casi ed è severo in più del 10%. La patogenesi della disfunzione del GIT rimane ancora in larga parte dubbia, e non è chiaro quanto le alterazioni vascolari contribuiscano alla già nota compromissione neuromuscolare. Questo, insieme all'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, ostacola una diagnosi tempestiva e lo sviluppo di terapie mirate. Il nostro scopo è investigare la prevalenza dei disturbi del GIT ed eventuali associazioni con il quadro capillaroscopico, essenziale per lo studio della vasculopatia in corso di ScS.
È stato condotto uno studio prospettico su una coorte di pazienti affetti da ScS, secondo i criteri ACR/EULAR del 2013. L'impegno GIT è stato valutato attraverso un'accurata anamnesi ed il questionario UCLA SCTC GIT 2.0. I risultati sono stati stratificati secondo la severità del punteggio di ogni item (reflusso gastroesofageo-RGE, gonfiore addominale-D/B, incontinenza fecale, alterazioni dell'alvo quali diarrea o stipsi, attività sociali, benessere emotivo) e correlati a dati laboratoristici e strumentali. In particolare, i pazienti sono stati sottoposti a videocapillaroscopia periungueale (NVC),con valutazione dei pattern specifici (early, active, late).
In una popolazione di 139 pazienti (M/F 10/129),134(96%) riferivano disturbi del GIT. In 62 di essi (45%) è stato rilevato un punteggio "severo" di almeno uno degli items considerati. La tabella 1 riporta l'analisi descrittiva dei nostri pazienti. La mediana degli score totali del questionario è stata 0.41[IQR] [0.2;0.9]. Sebbene il disturbo maggiormente riferito fosse il RGE (126/91% casi), il punteggio del D/B ha ottenuto la mediana più alta, pari a 0.83, e l'impatto maggiore sullo score totale, pari al 35%. La figura 1 riporta i valori delle mediane e l'impatto del punteggio dei singoli item sullo score totale. Il D/B risulta associato positivamente alla forma limitata di malattia (r=0,1406; p=0,05) e all'abitudine tabagica (r=0,2008; p=0,018), e negativamente all'età (r=-0,1865; p= 0,028) e alla durata di malattia (r=-0,1485; p= 0,0405). La correlazione con i dati capillaroscopici ha evidenziato un'associazione negativa sia tra il pattern late ed il D/B (r=-0,1802; p=0,0338) che tra il pattern active ed il RGE (r=-0,1868; p=0,028). Non sono emerse ulteriori associazioni tra i disturbi gastrointestinali e gli altri parametri clinici e di laboratorio.
Il RGE si conferma il disturbo principale, ma la mediana più alta e l'impatto superiore del D/B sono sicuramente degni di nota. L'associazione negativa del D/B con l'età e la durata di malattia suggeriscono un esordio precoce dello stesso. Tale riflessione è sostenuta anche dall'associazione negativa del D/B con il pattern capillaroscopico di tipo late, caratteristico delle fasi avanzate di malattia. Questi dati suggeriscono che il D/B sia un indicatore di disfunzione del GIT sin dagli esordi. Il suo tempestivo riconoscimento potrebbe essere utile per un precoce monitoraggio del danno vascolare. Studi più ampi volti a definire i diversi aspetti di tale disturbo sono fortemente auspicabili.

Caratteristiche	Valori
Età, Mediana [IQR]	63 [54;70]
M/F n° (%)	10 (7) / 129 (93)
Durata di malattia, Mediana [IQR]	9 [5;14]
Abitudine tabagica n° (%)	22 (16)
Diffusa/ Limitata n° (%)	47 (34) / 92 (66)
Interessamento GIT n° (%)	134 (96)
RGE - totale/ severo	126 (92) / 36 (26)
D/B - totale / severo	120 (86) / 34 (24)
Diarrea - totale /severo	56 (40) / 13 (9)
Stipsi - totale/severo	93 (67) / 17 (12)
PPI n° (%)	96 (69)
Terapia Vascolare (Iloprost, PDE5i, CCB, ASA) n° (%)	119 (86)
Scl-70 / ACA / anti-rnap 3 n° (%)	45 (32) / 61(44) /4 (3)
Scleroderma pattern early/active/ late n° (%)	30 (21)/43(31)/ 36(26)

Tabella 1. Analisi descrittiva della popolazione.

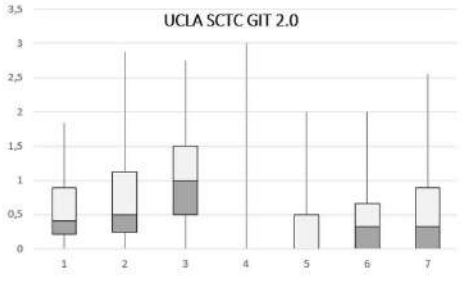


Figura 1. Mediane total score e singoli items UCLA SCTC GIT 2.0. Mediane impatto dei punteggi dei singoli items sul total score (%).
1: Mediana total score: 0.41[IQR] [0.2;0.9]
2.Mediana RGE: 0.5 [IQR] [0.2;1.1;
21% [IQR] [13;34].
3.Mediana D/B: 1 [IQR] [0.5;1.5];
35% [IQR] [20;50].
4.Mediana Incontinenza: 0 [IQR] [0;0];
0% [IQR] [0;0].
5.Mediana diarrea:0 [IQR] [0;0,5];
0% [IQR] [0;17].
6.Mediana attività sociali:0.33 [IQR] [0;0.7];
9% [IQR] [0;16].
7.Mediana benessere emotivo: 0.33 [IQR] [0;0.9];
10% [IQR] [0;18].

MULTIDISCIPLINARY AND MULTIPARAMETRIC EVALUATION OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

PO:29:508

Di Battista M. [1], Pisano G. [1], Rossi A. [1], Venturini V. [1], Puccini C. [1], Morganti R. [2], Della Rossa A. [1], Mosca M. [1]
[1]UO Reumatologia, Università di Pisa; [2]SOD Supporto statistico agli studi clinici, Università di Pisa

Aim. Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease with a heterogeneous clinical expression that heavily affects the functionality and quality of life of patients. Sarcopenia is an insidious complication of SSc, often poorly recognized and underdiagnosed, but difficult to manage and with important prognostic repercussions. The aim of this study was to evaluate the prevalence of sarcopenia in subjects with SSc, trying to obtain a characterization as complete as possible through a multidisciplinary approach.
Methods. Consecutive adult SSc patients were evaluated by a multidisciplinary team of rheumatologists, nutritionists and physiotherapists to identify the presence of sarcopenia according to the diagnostic algorithm proposed by the EWGSOP2 consensus in 2019. After completing the SARC-F questionnaire, generally used for the case finding, the patients' muscle strength was measured with the hand grip test and the 5-times sit to stand test (5STS). Subsequently, the confirmation of a possible sarcopenia was obtained by measuring the appendicular skeletal muscle mass (ASSM) by bioimpedance vector analysis (BIVA), a method also used to identify subjects with a state of malnutrition. Finally, the severity of sarcopenia was assessed using the following physical performance tests: short performance physical battery (SPPB - composite score of balance tests, 4m linear walk and 5STS), time up and go (TUG - static balance and dynamic) and gait speed.
Results. Thirty-three SSc patients (87.8% female, mean age 61.2±12 years) were evaluated. The SARC-F questionnaire resulted pathological in 9 of them, whereas for the evaluation of muscle strength pathological values were observed in 42.4% and in 45.4% of the hand grip and 5STS tests, respectively. The ASSM/height ratio was used for the evaluation of muscle mass and was found pathologically reduced in 37.2% of patients. Finally, physical performance tests had pathological results in 27.2% of SPPB, 9% of TUG and 15.1% of gait speed tests. According to the definitions proposed by the EWGSOP2, in our cohort sarcopenia was found in 13 (39.4%) SSc patients, of which 5 (15.1%) presented a severe form. In addition, BIVA found malnutrition in 12 patients and this happened in combination with a sarcopenic state in 75% of cases. Malnourished subjects had significantly lower hand grip strength values (p=0.007), worse SPPB scores (p=0.03), and longer TUG times (p=0.05).
Conclusion. Sarcopenia emerges as a relatively frequent complication in SSc, with important repercussions on the physical-dynamic sphere and a profound interrelationship with nutritional status. A multidisciplinary approach is essential for an accurate diagnosis of sarcopenia in potentially high-risk individuals such as those with SSc.

LONG-TERM USE OF RITUXIMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A REAL-LIFE ITALIAN MULTICENTRE STUDY

PO:29:509

De Luca G. [1], Campochiaro C. [1], Cacciapaglia F. [2], Del Papa N. [3], Zanatta E. [4], Airo P. [5], Lazzaroni M.G. [5], Giuggioli D. [6], De Santis M. [7], Alonzi G. [8], Stano S. [2], Binda M. [4], Moccaldi B. [4], Tonutti A. [7], Iannone F. [2], D'Agostino M.A. [8], Dagna L. [1], Matucci Cerinic M. [1], Bosello S.L. [8]

[1]Scleroderma Unit, Vita-Salute San Raffaele University, Milano; [2]Rheumatology Unit - DiMePReJ University of Bar; [3]Scleroderma Clinic, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [4]Rheumatology Unit, Padova University Hospital, Padova; [5]Scleroderma Unit, UOC Reumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili, Brescia; [6]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [7]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research, Rozzano; [8]Scleroderma Unit, Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Aim of the study. Rituximab (RTX) has been used for the management of systemic sclerosis (SSc). Its efficacy has been recently confirmed in a phase III clinical trial with extension observation up to 48 weeks, but long term data are limited. We analyzed the real life long-term use of RTX in SSc Italian patients.

Materials and methods. SSc patients treated with RTX and with a follow-up of at least 36 months were included. Disease features at baseline, 6, 12, 24 months and latest available follow-up were analyzed. Persistence of RTX, reasons for RTX introduction and suspension, immunosuppressive therapy (ISTs) modifications, and RTX-related adverse events (AEs) were recorded.

Results. 152 SSc patients (mean age 54.7±12.3 years; females 79.6%; diffuse cutaneous SSc [dcSSc] 77.6%) were included (Table 1). The median follow-up was 72 (52-96) months. RTX was primarily started for lung (38.8%), skin (36.2%), or arthritis (13.8%) worsening (Figure 1A). 138 patients (90.8%) were treated with at least 1 repeated RTX course. Patients were treated with RTX for a median of 42.5 (26.0-69.7) months. Duration of RTX treatment exposure was longer in dcSSc vs lcSSc (p=0.035) and when the main indication was calcinosis and/or refractory DUs (p=0.01 and p<0.001, respectively), conversely, it was shorter for arthritis or myositis (p=0.049 and p=0.047, respectively). Skin score significantly improved both at 6 months and at final follow-up in the entire cohort (mRSS: 11.9±8.0 and 8.3±7.4 vs 16.5±9.6) and in dcSSc patients with progressive skin involvement (mRSS: 15.6±9.6 and 9.2±7.9 vs 21.0±10.8) (p<0.001 for all). Mean predicted (%) FVC and DLCO remained stable at 6 months and at final follow-up, both in the entire cohort (FVC: 105.1±84.2 and 87.0±23.5 vs 91.1±49.3; DLCO: 69.4±23.2 and 63.0±26.5 vs 62.1±19.7) and in patients with ILD (FVC: 88.7±38.2 and 82.9±22.5 vs 89.0±54.8; DLCO: 63.8±18.0 and 56.9±18.8 vs 58.7±19.9) (p= ns for all). ILD worsened in 41 patients (27.0%) defining as a decline in pFVC equal or higher to 5% or in pDLCO equal or higher to 10% at 12±3 months.

During follow-up, in 26 (17.1%) RTX was stopped for complete clinical response, especially in dSSc (p<0.001); median time to discontinuation was 30.0 [24.0-48.0] months. RTX was stopped due to disease progression in 20 patients (13.2%) and due to infections in 5 (3.3%) (Figure 1B-C). AEs were recorded in 42 patients (27.6%) (Figure 1D).

Discontinuation for both clinical remission or AEs was not influenced by indication for RTX, disease features or therapeutic scheme (p=ns).

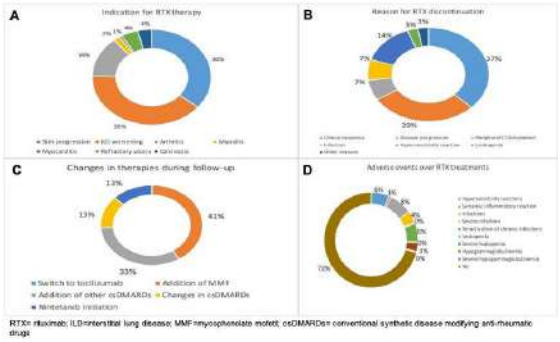
Conclusions. Our study shows that in Italian SSc patients, RTX is used as a long-term immunosuppressive drug due to its clinical effectiveness and satisfactory safety profile. The most common reason for RTX suspension was indeed clinical remission, whereas infectious concerns were only marginal.

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Patients n=152
Age (years), mean ±SD	54.7± 12.3
Females, n (%)	121 (79.6)
Disease duration (months), mean ±SD	146.9± 79.2
Diffuse cutaneous disease, n (%)	118 (77.6)
Anti-topoisomerase I, n (%)	96 (63.2)
Anti-centromere, n (%)	25 (16.4)
Interstitial lung disease, n (%)	115 (75.7)
Gastrointestinal involvement, n (%)	96 (63.2)
History of digital ulcers, n (%)	91 (59.9)
Musculoskeletal involvement, n (%)	63 (41.4)
Myositis, n (%)	21 (13.8)
Calcinosis, n (%)	26 (17.1)
Pulmonary arterial hypertension, n (%)	21 (13.8)
Primary heart involvement, n (%)	18 (11.9)
Renal involvement, n (%)	2 (1.4)
Previous and concomitant therapies	
Previous csDMARDs therapy, n (%)	141 (92.8)
Concomitant csDMARDs, n (%)	107 (70.4)
Rituximab treatment*	
Rituximab started for multiple clinical indications, n (%)	41 (27.0)
Rituximab routinely planned every 6 months, n (%)*	78 (51.3)
Rituximab re-treatment based on clinical status, n (%)*	74 (48.7)
Rituximab discontinuation, n (%)	70 (46.0)

SD= standard deviation; n= number; csDMARDs=conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug. *RTX administered at 1 gr repeated after 15 days in 98.7% of cases

Figure 1. RTX indications and reasons for discontinuation, therapeutic changes and adverse events.



RTX= rituximab; ILD=interstitial lung disease; MMF=mycophenolate mofetil; csDMARDs= conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs

DEFINIZIONE DEL FENOTIPO DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA CON POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-TOPOISOMERASI I: CONFRONTO TRA FORMA CUTANEA DIFFUSA E LIMITATA

PO:29:510

Bisconti I. [1], Reza Beigi D.M. [1], Pellegrino G. [1,2], Cadar M. [1], Di Ciommo F.R. [1], Platania E. [1], Landro J. [1], Truglia S. [1], Conti F. [1], Riccieri V. [1]
[1]Sapienza Università di Roma, UOC Reumatologia, Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano, UO Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è storicamente classificata in base al coinvolgimento cutaneo in due forme, limitata (lcSSc) e diffusa (dcSSc), rispettivamente associate a positività per anticorpi anti-centromero (ACA) e anti-topoisomerasi I (ATA). È descritto però che dall'11 al 23% dei pazienti ATA + presentano lcSSc, e un recente studio sulla coorte EUSTAR, nel tentativo di definire le caratteristiche di tale sottogruppo, ha valutato la prevalenza di coinvolgimento severo d'organo tra pazienti ATA o ACA+, suddivisi in dcSSc e lcSSc, non riscontrando differenze tra le due forme. Non sono stati mai esaminati altri aspetti clinico-strumentali che possano, già al momento della diagnosi, predire l'evoluzione cutanea.
L'obiettivo del nostro studio è pertanto quello di valutare retrospettivamente una popolazione di pazienti ATA+ e di definirne, se esistenti, le principali differenze clinico-demografiche e strumentali al momento della diagnosi e al follow-up.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 75 pazienti consecutivi affetti da SSc (secondo i criteri ACR/EULAR del 2013) con positività per ATA. Sono stati raccolti i principali dati clinico-demografici (puffy fingers-PF, sclerodattilia-SD, mRSS, ulcere digitali-DU, teleangectasie, calcinosi, interessamento gastrointestinale, cardiaco e polmonare), strumentali (reperti capillaroscopici-NVC e HRTC polmonare) e di trattamento alla diagnosi (T0) e nei successivi follow-up a 1, 2 e 5 anni (T1,2 e 3).
Tramite i test di Fisher e Mann-Whitney abbiamo analizzato le differenze nei diversi follow-up.
Risultati. Al momento dell'arruolamento, 34 dei 75 pazienti presentavano dcSSc (45% dei casi-gruppo 1) e 41 lcSSc (55%-gruppo2). Le loro caratteristiche sono riportate in Tabella 1. Nella valutazione retrospettiva, al momento della diagnosi (T0), il gruppo 1 presentava più UD (p 0.03) e SD (p 0.008) e un mRSS più elevato (p <0.001). Queste ultime due caratteristiche si confermavano ai follow-up successivi. Al T1 nel gruppo 1 era meno frequentemente presente la forma sine scleroderma (p 0.001) rispetto al gruppo 2, e più presente uno scleroderma pattern alla NVC (p 0.01), riscontro confermato al T2 e T3. Al T2, il gruppo 1 presentava più teleangectasie (p 0.006) e meno PF (p 0.01), caratteristica riscontrata anche al T3 (Tabella 2). La percentuale di pazienti con interstiziopatia polmonare (ILD) aumentava dal T0 al T3 in entrambe le coorti, indipendentemente dalle manifestazioni rilevate al basale (Grafico 1).
Conclusioni. Il nostro studio dimostra come la casistica di pazienti ATA+ con lcSSc sia sottostimata in letteratura, e che le principali alterazioni che ne definiranno il fenotipo sono presenti già entro due anni dalla diagnosi. Inoltre, questi aspetti insieme all'assenza di differenze nello sviluppo di ILD, sottolinea l'importanza della presenza di ATA nella stratificazione del rischio alla diagnosi. Per confermare questi risultati sarà necessario aumentare la numerosità campionaria.

Tabella 1: Confronto tra le principali caratteristiche demografiche e clinico-strumentali al T0 di pazienti ATA+ (n=75)

variabile	gruppo 1 (n=34; 45%)	gruppo 2 (n=41; 55%)	p
età (mediana-IQR)	54 (44.5-61.25)	54 (46.5-66.5)	ns
Sesso femminile (n%)	30 (88)	34 (82.9)	ns
BMI (mediana-IQR)	25.4 (21.5-28.45)	21.7 (21.6-23.6)	0.04
durata fenomeno di Raynaud	1 (0-2.25)	1 (0-3.5)	ns

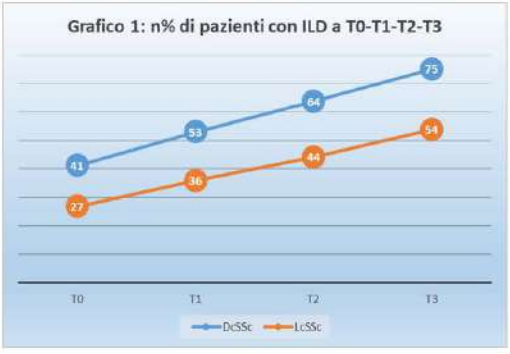


Tabella 2: Confronto tra le principali caratteristiche demografiche e clinico-strumentali di pazienti ATA+ (n=75) al T0-T1-T2-T3

		sine scleroderma (n%)	puffy fingers (n%)	sclerodattilia (n%)	mRSS (mediana-IQR)	telangectasie (n%)	ulcere digitali (n%)	calcinosi (n%)	interessamento GI (n%)	ipertensione polmonare (n%)	ILD (n%)	NVC: scleroderma pattern (n%)
T0	gruppo1 (n=34)	6 (17.6)	15 (44)	18 (53)	7 (3-16)	9 (26.5)	9 (26.5)	0 (0)	20 (59)	0 (0)	14 (41)	29 (85)
	gruppo2 (n=41)	14 (34)	20 (48.8)	9 (22)	0 (0-3.5)	7 (17)	3 (7.3)	0 (0)	16 (39)	1 (2.4)	11 (26.8)	27 (65.8)
	p			**0.008**	**<0.001**		**0.03**					
T1	gruppo1 (n=34)	0 (0)	10 (29.4)	29 (85)	8 (5.5-16)	12 (35.2)	8 (23.5)	1 (2.9)	18 (53)	0 (0)	18 (53)	31 (91)
	gruppo2 (n=39)	10 (25.6)	19 (48.7)	10 (25.6)	0 (0-4)	8 (20.5)	4 (10.2)	0 (0)	13 (33)	1 (2.5)	14 (36)	25 (64)
	p	**0.001**		**<0.001**	**<0.001**							**0.01**
T2	gruppo1 (n=33)	0 (0)	8 (24)	30 (91)	10 (5-17)	14 (42.4)	7 (21.2)	1 (3)	22 (66.7)	1 (3)	21 (63)	30 (90.9)
	gruppo2 (n=34)	5 (14.7)	19 (55.8)	11 (32.3)	0 (0-4)	4 (11.7)	12 (35)	1 (2.9)	14 (41)	1 (2.9)	15 (44)	21 (61.7)
	p		**0.01**	**<0.001**	**<0.001**	**0.006**						**0.009**
T3	gruppo1 (n=24)	0 (0)	3 (12.5)	23 (95.8)	12 (19-7)	16 (66.7)	6 (25)	1 (4.2)	16 (66.7)	1 (4.2)	18 (75)	23 (95.8)
	gruppo2 (n=26)	0 (0)	12 (46)	15 (57.6)	3 (0-4)	3 (11.5)	2 (7.7)	0 (0)	12 (46)	1 (3.8)	13 (50)	17 (65)
	p		**0.014**	**0.002**	**<0.001**							**0.01**

VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:29:511

Binda M., Moccaldi B., Fichera G., Pilati L., Giraudo C., Doria A., Zanatta E.
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento muscolo-scheletrico subclinico può essere riscontrato in una percentuale significativa di pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) ed esso rappresenta un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di sarcopenia, il cui ruolo risulta ad oggi scarsamente indagato nella SSc. Recentemente sono tuttavia emerse alcune metodiche di imaging atte a identificare marker sarcopenici quali l'alterazione della composizione muscolare e l'infiltrazione intramuscolare di grasso (miosteatosi). Il nostro studio si propone di valutare l'insorgenza di miosteatosi e il ruolo prognostico della composizione corporea, analizzata mediante tomografia computerizzata (TC), in una coorte di pazienti affetti da SSc.
Materiali e metodi. I pazienti appartenenti allo studio sono stati selezionati in maniera retrospettiva all'interno di un registro di pazienti con diagnosi di SSc (criteri EULAR/ACR 2013) seguiti presso la Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo di tempo compreso tra il 2015 e il 2021 e in precedenza sottoposti a TC del torace per valutarne il coinvolgimento polmonare. L'analisi della composizione corporea è stata eseguita tramite segmentazione semiautomatica del tessuto adiposo sottocutaneo e della muscolatura paravertebrale a livello della 12a vertebra dorsale, da cui sono state raccolte le seguenti variabili di composizione corporea (BCV): area di tessuto adiposo sottocutaneo, tessuto adiposo sottocutaneo Hu, area di muscolatura paravertebrale, muscolatura paravertebrale Hu. La presenza di miosteatosi è stata definita come valori di Hu <30.
Risultati. Sono stati arruolati sessanta pazienti affetti da SSc (51 femmine; età media 55,63±14 anni). La maggior parte dei pazienti risultava ANA-positiva (90%), con specificità per anti-topoisomerasi I nel 61,7% di essi; ventinove pazienti (48,3%) erano affetti dalla forma cutanea diffusa. Al baseline, il Rodnan Skin Score (mRSS) medio era 10,22 (±8,8), mentre l'EUSTAR activity-index medio risultava di 2,08 (±1,4). Segni di miosteatosi sono stati rilevati in quarantasette pazienti (78,3%). Nel sesso maschile sono state riscontrate aree muscolari significativamente maggiori (maschi 9732±3019 vs femmine 6599±1328 mm2; p<0,001) e tessuto adiposo sottocutaneo meno ipodenso (maschi -76±18 vs femmine 88±16 Hu; p=0,027). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata ritrovata tra BCV e mRSS. Complessivamente, sono stati registrati 7 decessi dopo un follow-up di 5 anni. Nessuna variabile radiologica di composizione corporea è stata identificata come fattore predittivo di sopravvivenza.
Conclusioni. La maggior parte dei pazienti con SSc presenta un quadro di miosteatosi, anche in assenza di sintomatologia muscolare. Nella nostra casistica, la composizione corporea non è risultata essere fattore predittivo di sopravvivenza. Il nostro studio sottolinea l'importanza del ruolo della composizione corporea nei pazienti affetti da SSc e potrebbe gettare le basi per più ampi studi prospettici che valutino tale aspetto nelle diverse fasi della malattia.

LA SEVERITÀ DEL FENOMENO DI RAYNAUD È ASSOCIATO A HOPELESSNESS NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RISULTATI DI UNO STUDIO BICENTRICO TRASVERSALE

PO:29:512

Bearzi P. [1], Minerba M. [1], Salvolini C. [1], Capra L. [1], Della Giovampaola T. [2], Battista A. [1], Rigon A. [3], Vadacca M. [3], Arcarese L. [3], Currado D. [3], Berardicurti O. [3], Marcoccia A. [4], Navarini L. [3], Giacomelli R. [3]

[1]Università Campus Bio-Medico di Roma, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma; [2]Università Campus Bio-Medico di Roma, Facoltà di Scienza Infermieristiche, Roma; [3]UOC di Immunoreumatologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma; [4]Unità di Medicina Vascolare e Autoimmunità, CRIIS, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Scopo del lavoro. "Hopelessness" è uno stato mentale caratterizzato da una mancanza di ottimismo, fiducia o aspettativa che le cose migliorino/cambino in meglio. Esso è associato a malattie croniche con significativo impatto sul benessere fisico, emotivo e sociale dei pazienti, e ad aumentato rischio di suicidalità. La Sclerosi Sistemica(SSc) è una malattia autoimmune sistemica fibrosante coinvolgente il tessuto perivascolare di diversi organi. L'interessamento cutaneo è precoce ed è caratterizzato da fibrosi cutanea, fenomeno di Raynaud, ulcere cutanee e calcinosi. Tali manifestazioni cliniche sono associate a dolore cronico e influiscono sulla qualità della vita e sulle attività quotidiane. Questo studio ha come obiettivo la valutazione della Hopelessness nei pazienti affetti da SSc e la correlazione con le manifestazioni di malattia.

Materiali e metodi. I pazienti arruolati rispondono ai criteri di SSc (criteri ACR/EULAR 2013, escluse sindromi Overlap) e controlli sani appaiati per età e sesso. Sono state valutate: durata della malattia, severità di malattia (es. mRSS, Medsger Severity Scale-MSS, ILD), presenza (DUVAS+DUCAS score)/storia di ulcere digitali, gravità del fenomeno di Raynaud (Raynaud Condition Score-RCS) e funzionalità delle mani (HAMIS scale). La hopelessness è stata valutata con la Beck Hopelessness Scale (BHS). Inoltre sono stati utilizzati i seguenti strumenti psicometrici: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Facit Fatigue Scale e Body Image Scale (BIS), Short Form Health Survey 36 (SF-36). Differenze di variabili continue tra gruppi sono state indagate con test di Mann-Whitney, mentre le tabelle di contingenza sono stati analizzate con test del chi2. Il test di Spearman è stato usato per valutare correlazioni; per valutare i fattori associati a BHS sono state utilizzate regressioni lineari uni- e multivariate.

Risultati. Sono stati arruolati 57 pazienti con SSc (Tabella 1), 71.9% affettI da variante cutanea limitata, e 19 controlli sani. I pazienti affetti da SSc mostravano livelli più elevati di Hopelessness rispetto ai controlli sani misurati con BHS (p=0.002). Nella popolazione affetta da SSc, pazienti con BHS superiore alla mediana, rispetto ai pazienti con BHS inferiore alla mediana, mostravano livelli più elevati di RCS (p=0.001), HAMIS (p=0.02) e BIS (p=0.001), mentre mostravano livelli inferiori di tutti i domini di SF-36. Nei pazienti con SSc, BHS mostrava correlazione significativa con molteplici parametri psicometrici (Tabella 3). In regressioni univariata e multivariata (corretto per età, sesso e durata di malattia), RCS si dimostrava essere l'unica variabile significativamente associata a Hopelessness (Coeff: 0.4279961, 95%CI: 0.0642384 to 0.7917537, p=0.022).

Conclusioni. I livelli di Hopelessness sono più elevati nella popolazione con SSc rispetto alla popolazione generale. La severità del fenomeno di Raynaud risulta il principale fattore significativamente associato alla Hopelessness nei pazienti con SSc. Questo studio permette di ipotizzare che un miglior controllo del fenomeno di Raynaud potrebbe migliorare questo costrutto psicometrico, associato a compliance terapeutica e alla suicidalità.

Variabile	Popolazione tot (n=57)	Popolazione con BHS<=8 (n=30)	Popolazione con BHS>8 (n=27)	p
Età, anni (25th-75th Pctl)	60 (54-70)	57 (51-60)	60 (56-70)	0.246
Femmine/maschi, (%)	96.5%/3.5%	96.7%/3.3%	96.15%/3.85%	0.918
SSc variante cutanea limitata/diffusa (%)	71.9%/ 28.1%	73.3%/26.7%	69.2%/30.8%	0.735
Medsger Severity score (25th-75th Pctl)	3 (2-5)	2 (3-5)	3 (2-5)	0.562
mRSS (25th-75th Pctl)	2 (4-10)	5 (3-12)	2(4-8)	0.448
Pattern capillaroscopico				
Nella norma/ Early/Active/Late	6.8%/22.7%/52.3%/18.2%	0.0%/ 24.0%/ 56.0%/ 20.0%	16.7%/ 22.2%/ 44.4%/ 16.7%	0.211
Storia di ulcere digitali SI/NO	53.6%/46.4%	50.0%/50.0%	57.7%/42.3%	0.565
Raynaud Condition Score (25th-75th Pctl)	4 (1-7)	2.5 (0-5)	7 (4-8)	**0.001**
FACIT fatigue	34 (26-44)	40 (34-46)	31 (22-34)	**0.002**
HADS	14 (9.5- 18)	10 (5-21)	18 (14-21)	**0.001**
HAMIS	0 (0-9)	0 (0-3)	2 (0-12)	**0.02**
SF-36				
Physical Functioning (IQR)	67.5% (35-90)	90 (60-95%)	47.5% (27.5-77.5)	**0.005**
Role limitation due to physical health (IQR)	25 (0-100)	60 (25-100)	0% (0-50)	**0.002**
Role limitation due to emotional problems (IQR)	66%(33-100)	100% (49.5-100)	33% (0-67)	**0.002**
Energy fatigue (IQR)	50% (35-65)	57.5% (50-70)	35% (25-50)	**0.001**
Emotional well-being (IQR)	60% (48-72)	68% (60-76)	52% (32-60)	**0.001**
Social functioning (IQR)	62% (38-75)	75% (50-88)	50% (25-62)	**0.001**
Bodily pain	55% (45-78)	76% (45-90)	45% (23-65)	**0.017**
General health	35% (25-50)	40% (35-57.5)	25% (20-35)	**0.002**
Health change	50% (25-50)	50% (50-50)	25% (25-50)	**0.036**
Body Image Scale	10 (4-19)	6% (1-10)	18.5% (12-26)	**0.001**

Tabella 1. Analisi descrittiva dei dati e divisione in sottogruppi rispetto alla mediana (=8) del Beck Hopelessness Score (BHS). La misura di associazione utilizzata è il Mann-Whitney test.

	Beck Hopelessness Scale		
	Rho	p-value	
FACIT fatigue	-0.5645	**0.001**	
PIGA	0.1911	0.1582	
HADS	0.6320	**0.001**	
SF-36 items			
Physical Functioning	-0.3771	**0.0064**	
Role limitation due to physical health	-0.4071	**0.0025**	
Role limitation due to emotional problems	-0.3245	**0.0178**	
Energy fatigue	-0.5102	**0.001**	
Emotional well-being	-0.4257	**0.0015**	
Social functioning	-0.3742	**0.0058**	
Bodily pain	-0.2803	**0.0421**	
General health	-0.4367	**0.0011**	
Health change	-0.2787	**0.0433**	
Body Image Scale	0.5385	**0.001**	

Tabella 2. Analisi della correlazione utilizzando il test di Spearman

	Analisi univariata		Analisi multivariata	
	Coefficient (95% CI)	P value	Coefficient (95% CI)	P value
Età	.0973989 (-0.0066914 to 0.2014801)	0.066	0.0501119 (-0.0489855 to .01492092)	0.315
Sesso	-3.185185 (-10.04764 to 3.677274)	0.356	-2.631796 (-8.744601 to 3.48101)	0.391
Mesi dalla diagnosi di SSc	**0.0136432 (0.0014882 to 0.0257982)**	**0.029**	0.0114614 (-0.0001999 to 0.0231227)	**0.054**
Variante cutanea di SSc	-0.8875 (-3.71872 to 1.94372)	0.532		
Medsger Severity Score	-.0268706 (-0.3606329 to 0.3068917)	0.872		
Presenza di ILD	-.4958678 (-2.962203 to 1.970467)	0.688		
mRSS	-.0797028 (-.2632558 to 0.1038503)	0.388		
Storia di ulcere digitali	0.3487179 (-2.223466 to 2.920902)	0.787		
Raynaud Condition score	0.4578346 (0.0808779 to 0.8347913)	**0.018**	0.4279961 (0.0642384 to 0.7917537)	**0.022**

Tabella 3. Regressione lineare univariata e multivariata. Variabile dipendente: Beck Hopelessness scale.

TOCILIZUMAB RIDUCE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI CON SCLERODERMIA LOCALIZZATA SEVERA O REFRATTARIA

PO:29:513

Aquilani A., Marasco E., De Benedetti F., Nicolai R.
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del lavoro. Il trattamento con methotrexate (MTX) è raccomandato per i pazienti con la sclerodermia localizzata (SL) a rischio di disabilità. Sfortunatamente, il 6- 10% dei casi di SL sono resistenti al MTX. I farmaci biologici sono stati proposti come opzioni terapeutiche per la SL refrattaria. Alcuni lavori hanno dimostrato l'efficacia del Tocilizumab (TCZ) in questi pazienti. L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è valutare l'efficacia del TCZ nei pazienti con SL resistenti e/o intolleranti alle precedenti terapie (come seconda o terza linea di terapia) oppure come prima linea in pazienti con SL severa.
Metodo. Abbiamo arruolato 10 pazienti con SL (circoscritta, lineare, pansclerotica e mixed), che hanno ricevuto TCZ per almeno due anni. Il "modified Localized Scleroderma Activity Index (mLoSSI)" e il "Localized Scleroderma Skin Damage Index (LoSDI)", "PGA-disease activity" e "PGA-damage" sono stati recuperati dalle cartelle cliniche del paziente e utilizzati per valutare l'attività di malattia e l'entità del danno.
Risultati. Tutti i pazienti sono stati trattati con MTX. 4 pazienti con esteso coinvolgimento cutaneo avevano iniziato TCZ in associazione al MTX in prima linea. 6 pazienti aveva avviato TCZ come seconda o terza linea terapeutica (4 per malattia refrattaria e 2 per effetti collaterali legati al MTX), 3 di questi avevano ricevuto Rituximab (RTX) prima del TCZ. Nei 6 pazienti che avevano iniziato il TCZ come seconda o terza linea terapeutica, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative nel mLoSSI e PGA activity tra baseline (pre-MTX) e pre-TCZ. 2 pazienti hanno mostrato una riduzione sia del mLoSSI che PGA activity con il MTX ma hanno sospeso il trattamento per effetti collaterali (aumento degli enzimi epatici). Gli altri 4 pazienti hanno mostrato una stabilità o un peggioramento del mLoSSI e PGA activity. Dopo un anno di trattamento con TCZ, tutti i 10 pazienti hanno mostrato una riduzione sia del mLoSSI che PGA activity; miglioramento ancora più evidente dopo 2 anni di trattamento (Figura A). Una riduzione statisticamente significativa del mLoSSI (Friedman test p= 0.00013, Kendall W coefficient = 0.814) e PGA activity (Friedman test p= 0.00013, Kendall W coefficient = 0.814) è stata registrata. Nei 6 pazienti che hanno avviato TCZ come seconda o terza linea terapeutica, non abbiamo osservato differenze significative nel LoSDI e PGA damage tra baseline (pre-MTX) e pre-TCZ. Dopo l'avvio del TCZ, i pazienti non hanno mostrato una significativa riduzione dello LoSDI nè PGA damage dopo 1 o 2 anni di trattamento (Figura B). Solo due pazienti hanno mostrato una pressoché completa risoluzione della lesione cutanea.
Conclusioni. Nella nostra coorte abbiamo dimostrato l'efficacia del TCZ nel ridurre l'attività di malattia e nel bloccare la progressione del danno cutaneo. Il TCZ rappresenta quindi una potenziale alternativa terapeutica per i pazienti con SL severa e/o refrattaria.

FIG. A

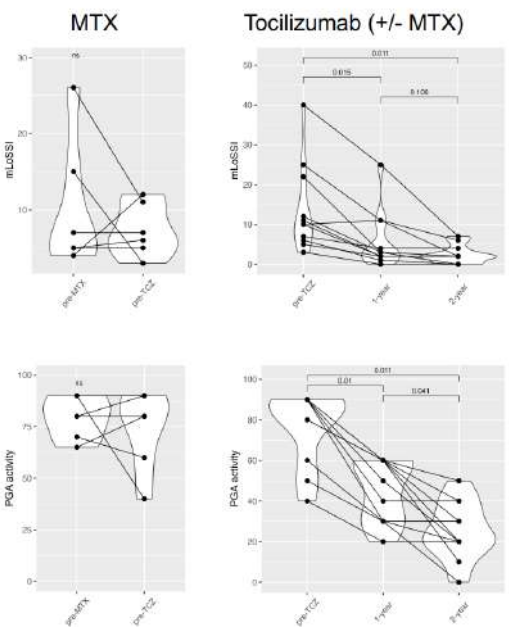
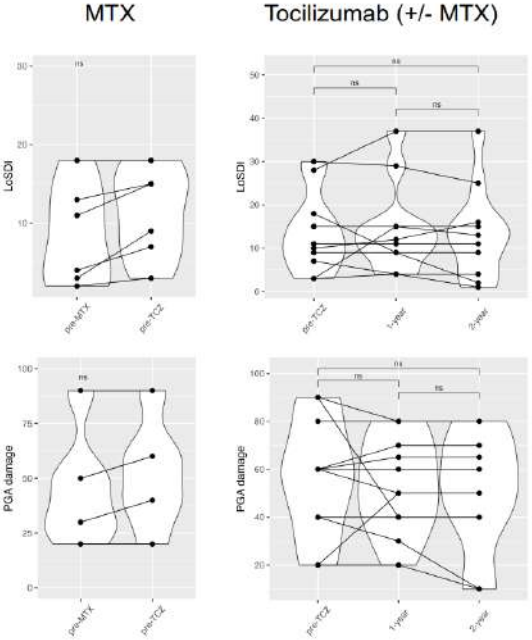


FIG. B



CRISI RENALE SCLERODERMICA IN PAZIENTE CON DOPPIA POSITIVITÀ AUTOANTICORPALE ANTI-SCL70+/ANTI-CENP. QUALE FENOTIPO CLINICO DI MALATTIA È PREVALENTE?

PO:29:514

Grieco G.P., D'Onofrio B., Morandi V., Conte C., Nicrosini A., Sabatelli F., Vismara E.M., Bobbio Pallavicini F., Bugatti S., Rossi S., Montecucco C., Codullo V.
IRCCS Policlinico San Matteo U.O.C. Reumatologia, Pavia

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune con possibile coinvolgimento multiorgano. Classicamente i principali subset di malattia si distinguono in base ad estensione del coinvolgimento cutaneo, limitato o diffuso. Nella SSc ad interessamento cutaneo diffuso è frequente l'associazione con la positività autoanticorpale per anti-Scl-70 (ATA). Nella forma limitata è più tipica l'associazione con gli anti-centromero (ACA). La presenza dei due autoanticorpi è di solito mutualmente esclusiva Sono stati descritti infrequentemente casi con doppia positività ACA/ATA in cui il fenotipo clinico dominante sembra essere quello legato alla positività ATA al quale si associa un più rapido e frequente coinvolgimento d'organo (1).
Materiali e metodi. Descriviamo il caso di una paziente affetta da sclerosi sistemica con doppia positività autoanticorpale ATA ed ACA che ha sviluppato una crisi renale sclerodermica a circa un anno dall'esordio di malattia.
Risultati. S.R., 76 anni, dal dicembre 2021 presenta fenomeno di Raynaud e febbricola serotina. Dal febbraio 2022 presenta anche puffy hands, artralgie infiammatorie con rigidità articolare mattutina di 30 minuti. All'autoimmunità si riscontra ANA 1:640 a pattern centromerico e specificità anti-ENA anti Scl-70 ed antiCENP. Il quadro capillaroscopico all'esordio è scleroderma pattern late. Gli esami di stadiazione eseguiti documentano una interstiziopatia polmonare iniziale con estensione <10%, mentre lo studio per screening eteroplastico di I livello risulta negativo. La paziente avvia terapia con idrossiclorochina con buon controllo del quadro articolare, tale da non richiedere uso di corticosteroidi o FANS.
A maggio 2023 la paziente viene ricoverata presso la nostra UO per dispnea rapidamente ingravescente, ipertensione arteriosa maligna e contrazione della diuresi. Gli esami ematochimici documentano la presenza di danno renale acuto con valori di creatinina >3 volte rispetto al basale, anemia emolitica e piastrinopenia da consumo; una RX del torace mostrava la presenza di versamento pleurico massivo. Escluse cause infettive di microangiopatia trombotica, si pone diagnosi di crisi renale sclerodermica, si avvia terapia con captopril ma si rende anche necessaria terapia sostituiva dialitica trisettimanale.
Si assiste successivamente a una progressiva stabilizzazione dei parametri vitali e a una graduale risoluzione del processo di emolisi con risalita dei valori di emoglobina e delle piastrine. La paziente prosegue Ace-inibitore e dialisi trisettimanale.
Conclusioni. Anche se infrequenti, esistono forme di SSc associate a doppia positività autoanticorpale ATA/ACA. In questi casi il fenotipo clinico di malattia sembra essere dominato dalla positività per ATA (1), come nella nostra paziente che peraltro, analogamente a quando già descritto nella casistica italiana (Codullo et Al J rheumatol) ha presentato una severa complicanza renale, frequente negli ATA+ in Italia (2).

CONFRONTO DEGLI SCORE DI ECOGRAFIA POLMONARE CON LE ALTERAZIONI ALLA TC QUANTITATIVA AUTOMATIZZATA: È POSSIBILE IL SUPERAMENTO DEI LIMITI DELLA METODICA ECOGRAFICA?

PO:29:515

Reza Beigi D.M. [1], Pellegrino G. [1], Landini N. [2], De Nardo C. [2], Paone G. [3], Bisconti I. [1], Di Ciommo F.R. [1], Cadar M. [1], Truglia S. [1], Panebianco V. [2], Conti F. [1], Riccieri V. [1]

[1]*Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza University of Rome;*
[2]*Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo Patologiche, Sapienza University of Rome;*
[3]*Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Sapienza University of Rome*

L'ecografia polmonare (EP) è una promettente metodica per la diagnosi di interstiziopatia polmonare associata alla sclerosi sistemica (SSc-ILD), caratterizzata dai reperti di linee B (LB) e alterazioni della linea pleurica (ALP). Pochi studi hanno confrontato gli score di EP con l'estensione della ILD tramite tomografia computerizzata quantitativa automatizzata (qTC). Inoltre, uno dei limiti della EP è l'impossibilità di esplorare le zone più profonde del parenchima polmonare.

Scopo del lavoro. Confrontare gli score di EP quantitativi con la qTC su 3 livelli (apici, campi medi e basi polmonari) e valutare un'eventuale associazione con l'estensione della ILD superficiale e del core polmonare.

Materiali e metodi. Nel periodo 2021-2022, pazienti affetti da SSc con una TC eseguita in un periodo di±6 mesi sono stati sottoposti ad EP da due operatori certificati in cieco, utilizzando la tecnica di valutazione di 14 spazi intercostali descritta da Gutierrez. È stata eseguito il conteggio del numero totale di LB ed applicato lo score quantitativo delle ALP adattato da Pinal-Fernandez, suddividendo il polmone in 3 livelli. Le immagini TC sono state valutate da due radiologi toracici per la definizione di ILD e sono state successivamente analizzate tramite software di texture analysis automatizzato, quantificando i volumi di ILD totale, ground-glass (GG), reticolazioni e differenziando la ILD della superficie e del core polmonare.

Risultati. Sono stati arruolati consecutivamente 29 pazienti, di cui 22 (76%) presentavano ILD alla TC (Tabella 1). La descrizione della valutazione tramite EP e qCT è riportata in Tabella 2. Sia il numero di LB sia lo score di ALP delle basi polmonari correlavano positivamente con l'estensione di ILD, GG e reticolazioni basali polmonari alla qCT ($p<0.05$). Lo score di ALP dei campi polmonari medi correlava con l'estensione di ILD, GG e reticolazioni della stessa sede alla qTC, mentre il numero di LB correlava solamente con le reticolazioni ($p<005$). A livello degli apici, lo score di APL, ma non il numero di LB, correlava con l'estensione di GG e reticolazioni ($p<0.05$). I valori mediani (cm3) di ILD, ground-glass e reticolazioni della periferia del polmone alla qCT sono risultati significativamente maggiori dei corrispettivi valori del core polmonare al t-test ($p<0.05$). Il numero di LB dei campi medio-basali è risultato correlare positivamente con l'estensione della ILD della superficie polmonare delle stesse sedi alla qCT, mentre per lo score di LP è emersa una correlazione positiva anche con l'estensione della ILD del core polmonare ($p<0.05$). L'analisi dettagliata dello studio di correlazione è riportata in Tabella 3.

Conclusioni. Dal nostro studio emerge come lo score di ALP sembrerebbe riflettere in maniera più accurata le alterazioni strutturali evidenziate alla qTC, suggerendo la possibilità di superare il tradizionale limite dell'EP di indagare esclusivamente la superficie polmonare.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio.

Femmine/maschi, N. (%)	26/3 (89.6/10.4)
Età mediana (anni) [quartili]	59 [49;70]
Mediana durata di malattia (anni) [quartili]	8 [4;12]
Forma diffusa/limitata, N. (%)	20/9 (69/31)
Positività anti-topoisomerasi I/anti-centromero, N. (%)	16/5 (55/17.2)
Terapia immunosoppressiva, N. (%)	15 (51.7)
FVC %, mediana (quartili)	96 (78;110)
DLCO %, mediana (quartili)	70 (54;84)
Presenza di ILD alla TC, N. (%)	22 (75.9)
NSIP/UIP pattern alla TC, N. (%)	21/1 (95.5/0.05)

Tabella 2. Analisi descrittiva della valutazione ecografica polmonare (EP) e tramite tomografia computerizzata quantitativa automatizzata (qCT).

Valutazione EP	**Totale polmone**	**Apici polmonari**	**Campi polmonari medi**	**Basi polmonari**
N. di linee B, mediana (quartili)	24 (8;57)	3 (0;8)	7 (1.5;19)	15 (4;27)
Score di alterazioni LP totale, mediana (quartili)	13 (4;22)	2 (0;3)	5 (1;8.5)	7 (3;12)
Analisi qTC	**Totale polmone**	**Apici polmonari**	**Campi polmonari medi**	**Basi polmonari**
Ground-glass (cm^3 / %), mediana (quartili)	323 [70;652] / 8.2 [1.6;19]	4.3 (0;40)	47 (0.9;165)	107 (20;219)
Reticolazioni (cm^3 / %), mediana (quartili)	47 (28;103) / 1.2 (0.6;5.2)	5.1 (0.2;15)	14 (3.4;55)	29 (7.9;55)
Estensione ILD (cm^3), mediana (quartili)	323 (70;652) / 8.2% (1.6;19)	17 (2.4;54)	85 (4.8;185)	191 (51;305)
Estensione ILD core polmonare (cm^3 / %), mediana (quartili)	43 (7.1;154.5)	0.8 (0;3.8)	14 (2;46)	15 (3.1;48)
Estensione ILD periferia polmonare (cm^3 / %), mediana (quartili)	267 (59.1;483)	11 (2.2;52)	60 (3;130)	155 (46;254)

Tabella 3. Correlazione di Spearman tra analisi TC e tre livelli polmonari con il numero di linee B e con lo score di alterazione di linea pleurica (ALP) delle stesse sedi. IC, intervallo di confidenza al 95%.

N. totale di Linee B	Apici polmonari	Campi polmonari medi	Basi polmonari
ILD [r (IC), p-value]	ns	ns	0.39 (0.02; 0.67), **0.03**
Ground-glass [r (IC), p-value]	ns	ns	0.37[-0.006;0.65],**0.04**
Reticolazioni [r (IC), p-value]	ns	0.49 (0.15;0.73) **0.006**	0.57 (0.25;0.78), **0.001**
ILD core polmonare [r (IC), p-value]	ns	ns	Ns
ILD periferia polmonare [r (IC), p-value]	ns	ns	ns
Score di ALP	Apici polmonari	Campi polmonari medi	Basi polmonari
ILD [r (IC), p-value]	ns	0.53 (0.19;0.76), **0.003**	0.53 (0.19;0.76), **0.003**
Ground-glass [r (IC), p-value]	0.38 (0.003;0.66), **0.042**	0.53 (0.19;0.76), **0.003**	0.53 (0.19;0.75), **0.003**
Reticolazioni [r (IC), p-value]	0.4 (0.03;0.67), **0.028**	0.59 (0.27;0.79), **0.0007**	0.53 (0.19;0.76), **0.003**
ILD core polmonare [r (IC), p-value]	ns	0.5 (0.15;0.7), **0.005**	0.46 (0.1;0.71), **0.012**
ILD periferia polmonare [r (IC), p-value]	ns	0.51 (0.17;0.74), **0.004**	0.48 (0.13;0.73), **0.007**

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSOCIATIONS WITH MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PERIPHERAL MICROVASCULAR STATUS

PO:29:516

Hysa E. [1], Cutolo C.A. [2], Cere A. [1], Toma P. [2], Cannavacciuolo T. [2], Toma C. [2], Balito S. [1], Gerli V. [1], Sulli A. [1], Smith V. [3], Traverso C.E. [2], Nicolò M. [2], Cutolo M. [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]Ophthalmology Clinic DiNOGMI, IRCCS Ophthalmology Unit San Martino Polyclinic, University of Genova; [3]Department of Internal Medicine, Department of Rheumatology, Ghent. University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium

Objectives. The involvement of the ocular microcirculation has been described in systemic sclerosis (SSc) but correlations with nailfold capillaroscopy (NVC) and laser speckle contrast analysis (LASCA) have been poorly investigated (1).

We compared Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) variables in SSc vs age- and sex- matched healthy controls (HCs).

The morphological peripheral microvascular status, assessed by NVC, and the functional perfusion, analysed by LASCA, were correlated with the OCTA data in the SSc cohort.

Methods. We included 32 SSc patients (mean age 61.1±13.4 years, mean disease duration 9.5±6 years) and 27 HCs in a single centre from March to October 2022.

The patients were classified by the ACR/EULAR 2013 criteria, and the assessments were performed, at the same day, including ophthalmological examinations, OCTA, NVC and LASCA.

Patients were under standard treatment for SSc and those requiring endovenous prostanoids were evaluated for the study assessment at least one month after the last infusion.

Results. Among the ocular features, the intraocular pressure (IOP) was significantly higher in SSc vs HCs (p=0.006). Additionally, a significant reduction in the perfusion variables at OCTA, including the superficial vascular plexus (SVP), deep vascular plexus (DVP), and choriocapillaris (CC), were detected in SSc vs HCs (Table 1).

When patients were stratified according to the clinical extension of skin involvement, diffuse cutaneous SSc (dcSSc) patients showed a lower perfusion of the CC than limited cutaneous SSc (lcSSc) (p = 0.03). Interestingly, the choroidal thickness (CT) in dcSSc was nearly twice that of lcSSc (p <0.0001). Furthermore, the mean number of capillaries per linear mm at NVC and the mean peripheral perfusion at LASCA from the 2nd to 5th fingertip were negatively correlated with the IOP (r = -0.30 and r = -0.36, both p <0.01).

Conversely, the mean capillary number at NVC was positively associated with the perfusion values of the SVP and DVP at OCTA (r = 0.3, p = 0.01 and r = 0.28, p = 0.01) and the mean peripheral perfusion detected by LASCA positively correlated with the DVP and CC perfusion (r = 0.29 and r = 0.28, both p = 0.01).

Conclusions. The higher IOP in SSc patients might be in line with glaucomatous changes related to vascular abnormalities occurring in the optic nerve head (2).

The reduced perfusion of the retina and choriocapillaris suggest an ocular microvascular impairment similarly to what is observed peripherally in SSc patients.

The increased CT limited to dcSSc might be related to attempts of ocular microvascular reactivity and deposition of sub-endothelial extracellular matrix in agreement with the fibrotic process observed in other tissues in such patients.

REFERENCES

1. Kreps et al. Semin Arthr Rheum. 2019.
2. Hysa et al. Aut Rev. 2021.

Table 1. Comparisons of ocular features and OCTA data between SSc and HCs.

Variable	SSc (n=32)			HCs (n=27)	p-value
Intraocular pressure, (mmHg)	13.6 ± 2.3			11.9 ± 2.2	**0.006**
Scan quality	61±6			63±5	0.315
Superficial capillary plexus, (% of perfusion)	39.4±2.4			40.8±2.7	**0.040**
Deep capillary plexus, (% of perfusion)	39.6±2.7			41.3±3.0	**0.026**
Choriocapillaris, (% of perfusion)	51.1±2.7			52.9±1.5	**0.003**
	lcSSc (n = 22)	**dcSSc (n = 10)**	**p- value**		
	51.8±1.5	49.8±3.6	**0.03**		
Choroidal thickness, (µm)	212±90			220±68	0.725
	lcSSc (n = 22)	**dcSSc (n = 10)**	**p- value**		
	176±79	304±57	**p < 0.0001**		
Retinal thickness, (µm)	267±28			275±15	0.181
RNFL, (µm)	101 ± 11			102 ± 10	0.707

Abbreviations. SSc: systemic sclerosis; HCs: healthy controls; lcSSc: localized cutaneous systemic sclerosis; dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis; RNFL= retinal nerve fiber layer.

IMPROVEMENT OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN A PATIENT TREATED WITH NINTEDANIB FOR SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A CASE REPORT

PO:29:517

D'Onofrio B. [1], Marazzi E. [1], Bianchessi L.M. [1], Cuzzocrea F. [1], Di Lernia M. [1], Cavagna L. [1], Zanframundo G. [1], Valentini A. [1], Codullo V. [1]

[1]SC Reumatologia, Università of Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [2]SC Radiologia Diagnostica per Immagini 1, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Background. Progressive fibrotic changes of the skin and organs is one of the major features of systemic sclerosis (SSc). Myocardial complications are a leading cause of death in patients with SSc, mostly due to arrythmias and conduction defects; these are believed to be extremely common and might derive from myocardial fibrotic remodelling. Nintedanib is a tyrosine kinase inhibitor with anti-inflammatory and anti-fibrotic properties. The SENSCIS trial first demonstrated the beneficial effect of Nintedanib in reducing the annual rate of decline in forced vital capacity in patients with SSc. However, at present time, there are no studies investigating the effects of anti-fibrotic therapy in myocardial involvement.

Methods. Here, we report the case of a SSc patient on Nintedanib treatment for the indication of progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD), which showed beneficial effect also on myocardial fibrotic changes as detected by cardiac magnetic resonance imaging (MRI).

Results. MV, woman, 70 years old; was diagnosed in 2011 having anti-topoisomerase I positive diffuse-cutaneous SSc. At the time of diagnosis, a high-resolution CT scan of the lung showed ILD with non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern. Hence, she received immunosuppressive therapy with cyclophosphamide (2011-2012), rituximab (2015) and lastly mycophenolate mofetil (2016); the latter was stopped in 2017 due to intolerance and recurrent cytopenia. Afterwards, the patient had not taken other immunosuppressive drugs. In April 2020 she started reporting tachycardia and fainting. An Holter-ECG showed multiple supraventricular extrasystoles. She underwent cardiac MRI with evidence of chronic myocardial changes with prolonged T1-mapping (1140 msec), fibrosis, and absence of active inflammation. She was treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor with benefit. After one year (April 2021), the patient was admitted to our department complaining worsening in dyspnoea. Resting transthoracic echocardiography was normal. Pulmonary function test (PFT) displayed worsening in diffuse capacity for carbon monoxide (>15% from April 2020 to April 2021), while CT scan of the chest showed progressive fibrotic changes of the lung with reticular fibrosis, ground-glass opacities, and bronchiectasis. In light of the deterioration of pulmonary involvement, the patient was started with Nintedanib with slightly improvement in dyspnoea. After one year of follow-up, altogether with PFT, echocardiography and CT of the chest, we repeated a cardiac MRI which showed a reduction in T1- mapping (1075 msec) as reduction in myocardial fibrosis.

Conclusions. As far as we know, this is the first case report in western SSc patients demonstrating an improvement in cardiac MRI parameters under treatment with Nintedanib. Further studies are needed in order to evaluate the potential beneficial effect of anti-fibrotic therapy in extra-pulmonary fibrosis in patients with SSc.

PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA NELLA SCLEROSI SISTEMICA

PO:29:518

Brancaccio M., Marchesano M.L., Milone A., Parlati C., Patrone M., Riccio F., Annunziata M., Ciccia F., Cuomo G.
Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del Lavoro. La Sindrome Metabolica è un'entità clinica che si associa a un aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. Nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico si osserva un'aumentata prevalenza di Sindrome Metabolica. Al momento in letteratura sono presenti pochi studi clinici per valutare la presenza della Sindrome Metabolica nei pazienti con Sclerosi Sistemica.
L'obiettivo dello studio è valutare la prevalenza della Sindrome Metabolica nei pazienti con SSc e comprenderne la relazione con le caratteristiche cliniche dei pazienti.
Materiali e metodi. Sono stati studiati 100 pazienti con SSc, con età media 55.96±13,5 anni, di cui 87 donne e 13 uomini. La diagnosi di Sindrome Metabolica è stata valutata usando i criteri di definizione National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII): obesità centrale (circonferenza vita >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna); ipertrigliceridemia >150 mg/dL o presenza di terapia farmacologica specifica in atto; bassi livelli di colesterolo-HDL (<40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne) o presenza di terapia anti-dislipidemica in atto; pressione arteriosa elevata (sistolica >130 mmHg e/o diastolica >85mmHg) o presenza di terapia antipertensiva in atto; iperglicemia a digiuno (>100 mg/dL) o Diabete Mellito di tipo 2 noto.
Sono state valutate le caratteristiche antropometriche, cliniche, laboratoristiche dei pazienti e i risultati delle indagini strumentali degli stessi.
Dei 100 pazienti, 76 sono stati sottoposti ad esame bio-impedenzometrico al fine di valutarne la composizione corporea.
Risultati. Dei 100 pazienti valutati, la Sindrome Metabolica era presente in 9 pazienti donne, con una prevalenza pari al 9%. Di questi pazienti, gli elementi che statisticamente si associano alla SM sono l'età (66.3±7,5 anni, vs 54.9±13.5 anni; p=0.0087), la circonferenza vita (102.3±9 cm, vs 86.04±13.5; p=0.0006), la durata di malattia 16.7±8.7 vs 10.6±6.6; p=0,07) e i valori di PAPs >40 mmHg (presenti in 4 pazienti su 8 studiati con SM, vs 7 pazienti su 70 senza SM; p=0,01).
Conclusioni. Nei pazienti studiati si è riscontrata una prevalenza bassa di Sindrome Metabolica definita secondo i criteri NCEP-ATPIII. Questi risultati potrebbero giustificare come la prevalenza di coronaropatia nei pazienti con SSc sia simile a quella della popolazione generale.

COINVOLGIMENTO ESOFAGEO E CORRELAZIONI CON LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:29:519

Annunziata M., Brancaccio M., Marchesano M.L., Milone A., Parlati C., Patrone M., Riccio F., Ciccia F., Cuomo G.
Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento esofageo è la manifestazione viscerale più frequente nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Obiettivo dello studio è valutare la frequenza delle manifestazioni esofagee e le correlazioni con le caratteristiche cliniche della SSc.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati in modo retrospettivo 550 pazienti con sclerosi sistemica classificati secondo i criteri ACR/EULAR seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato di SSc dal 2016 al 2021. Prevalenza femminile 89% vs maschi 11%; subset limitato 54,5% vs diffuso 46,5%, pattern auto-anticorpale ACA vs scl-70 63.6% vs 36.4%. Sono state valutate le seguenti alterazioni esofagee: dismotilità, reflusso (RGE), esofago di Barrett.
Risultati. Il coinvolgimento esofageo è stato trovato in 480 (87%) pazienti: disordini della motilità sono stati confermati dalla rx esofageo baritato in 400 pazienti (83%); RGE in 380 pazienti (79%); 20 (4%) pazienti con esofago di Barrett. La dismotilità esofagea è associata a teleangectasie (p=0.01), calcinosi (p=0.03), ulcere digitali (p=0.035); Il RGE correla con ACA (p=0.01), coinvolgimento cardiaco (p=0.02); l'esofago di Barrett correla con subset limitato (p=0.04)
Conclusioni. Il coinvolgimento esofageo è molto frequente nella nostra casistica, confermando i dati di altre casistiche di altri centri. Si conferma anche che sia la dismotilità esofagea sia il RGE correlano con diverse manifestazioni cliniche della sclerosi sistemica.

SCLEROSI SISTEMICA E SVILUPPO DI NEOPLASIE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

PO:29:520

Patrone M., Riccio F., Annunziata M., Brancaccio M., Citarella A., Marchesano M.L., Milone A., Parlati C., Ciccia F., Cuomo G.
UO di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia autoimmune del tessuto connettivo con coinvolgimento multisistemico. È stato suggerito che i pazienti con sclerodermia presentino una maggiore incidenza di neoplasie rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, sono state riportate varie stime. Presentiamo la nostra esperienza di pazienti con SSc e sviluppo di cancro nel Sud Italia (Campania).
Materiali e metodi. Sono stati inclusi i pazienti che soddisfacevano i criteri del 2013 dell'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism per SSc e sono stati seguiti dal 2000. Nel periodo 2000-2023 sono stati presi in considerazione i dati relativi all'insorgenza della malattia, alla durata della malattia, agli autoanticorpi, all'età, all'ipertensione polmonare e al tipo di malignità.
Risultati. Dei 550 pazienti (prevalenza femminile 89% vs maschi 11%; subset limitato 54,5% vs diffuso 46,5%, pattern auto-anticorpale ACA vs Scl-70 63.6% vs 36.4%), il 4,9% ha sviluppato diversi tipi di neoplasie (lcSSc n. 22 e dcSSc n. 5). La maggior parte di queste erano neoplasie mammarie. Più specificamente, tre pazienti hanno sviluppato neoplasie del polmone, (num. 3 con dcSSc); tre pazienti hanno sviluppato carcinoma papillifero della tiroide (2 con lcSSc, 1 con dcSSc), tre un adenocarcinoma colorettale (3 con lcSSc), uno un adenocarcinoma prostatico (1 lcSSc). Ventisei erano pazienti di sesso femminile, un solo paziente era di sesso maschile. L'età media al momento della diagnosi del cancro era di 55,6 anni, il fenomeno di Raynaud (RF) è esordito all'età media di 42,3 anni, mentre la SSc è stata diagnosticata all'età media di 47,1 anni. Il tempo medio di sviluppo di qualsiasi tipo di cancro era di circa 15,1 anni dopo l'esordio del RF. Tre pazienti sono fumatori/ex-fumatori, diciassette affetti da malattia da reflusso gastroesofageo, tredici affetti da fibrosi polmonare e 3 affetti da ipertensione polmonare. Quattordici pazienti erano stati trattati nel tempo con DMARDs.
Conclusioni. Il presente studio sulla SSc e sullo sviluppo del cancro fornisce dati che mostrano una potenziale associazione tra le due entità. Abbiamo riscontrato un'alta frequenza di sviluppo del cancro nei pazienti con SSc (4,9%). Pertanto, è necessario un attento monitoraggio e screening nel follow-up del paziente sclerodermico.

RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON NINTEDANIB IN PAZIENTI CON ILD-SSC E IPF

PO:29:521

Cuomo G. [1], Danzo F. [2], Pelosi L. [2], Santus P. [2]
[1]UOC Reumatologia - Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli;
[2]Division of Respiratory Disease, Ospedale Sacco, ASST Fatebenefratelli, Università di Milano

La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia multiorgano ad eziologia autoimmunitaria. L'interessamento polmonare è comune rappresenta la più frequente causa di morte.
Nel 2019 con lo studio SENSCIS è stato validato l'utilizzo del Nintedanib in pazienti con interstiziopatia polmonare associata a SSc (SSc-ILD). La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è un'interstiziopatia cronica progressiva a prognosi infausta, per cui l'utilizzo di Nintedanib è stato validato dal 2014. Attualmente in letteratura pochi studi hanno esplorato le eventuali differenze/analogie cliniche tra SSc e IPF.
Scopo. Riportare la risposta clinica valutando le differenze delle prove di funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da SSc e da IPF al baseline e dopo 6 mesi di trattamento con nintedanib
Materiali e metodi. Abbiamo studiato retrospettivamente 26 pazienti affetti da SSc afferenti all'ambulatorio della UOC reumatologia L. Vanvitelli di Napoli e 24 pazienti affetti da IPF afferenti all'ambulatorio di interstiziopatie dell'Ospedale Sacco di Milano. Per ciascuno di essi erano disponibili i valori al baseline del forced vital capacity (FVC) in % del predetto, la diffusion lung capacity of CO (DLCO) in %, e il rapporto della DLCO e del volume alveolare (VA).
Risultati. I pazienti maschi con IPF erano 16 e la media dell'età era 77+/-5,77; i pazienti maschi con SSc erano 6 e la media dell'età era 56+/-11,51. Al basale La media del FVC% era del 67% per i pazienti con SSc e dell'87% nei pazienti con IPF e tale differenza era statisticamente significativa (p<0,0001). A sei mesi dal trattamento FVC 84+/-16 (IPF) vs 87+/-16 (SSc), DLCO 49+/-12(IPF) vs 52+/-16 (SSc), e DLCO/VA 77+/-16 (IPF) vs 78+/-23 (SSc), avevano un trand di miglioramento rispetto al basale ma non erano statisticamente significativi. Anche tra i delta T6-T0 di entrambi i gruppi non vi erano significative differenze
Conclusioni. Sebbene in queste condizioni il trigger del danno iniziale sia diverso, i meccanismi pato-biologici che si innestano secondariamente, responsabili della fibrosi, sono simili non solo tra queste condizioni, ma in tutte le patologie polmonari interstiziali a carattere progressivo. Tuttavia, i collegamenti tra IPF e gli altri disturbi fibrotici devono essere esplorati a fondo. I dati preliminari del nostro studio mostrano che il nintedanib rallenta la progressione della malattia a sei mesi come riportato dalla valutazione spirometrica a tempo 0 e sei mesi. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi soprattutto valutando una casistica più numerosa e un tempo di osservazione più lungo.

IL RUOLO DELLA CAPILLAROSCOPIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA CON COLANGITE BILIARE PRIMITIVA: STUDIO CROSS-SECTIONAL MONOCENTRICO

PO:29:522

Cadar M. [1], Biancaniello F. [2], Reza Beigi D.M. [1], Bisconti I. [1], Di Ciommo F.R. [1], Pellegrino G. [1], Platania E. [1], Landro J. [1], Santoboni G. [3], Pesci L. [2], Cardinale V. [2], Truglia S. [1], Conti F. [1], Riccieri V. [1]
[1]Reumatologia, Università La Sapienza, Roma; [2]Gastroenterologia, Università La Sapienza, Roma; [3]Medicina generale, ASL Viterbo

La colangite biliare primitiva (CBP) è una epatopatia autoimmune colestatica cronica1 che nel 2-17% dei casi si presenta associata alla sclerosi sistemica (ScS)2,3. Ad oggi il riconoscimento delle forme overlap risulta tardivo e difficoltoso. La capillaroscopia (NVC) permette di porre diagnosi precoce di ScS.

Lo scopo dello studio è stato valutare le anomalie capillaroscopiche in due coorti di pazienti affetti da CBP e da ScS con CBP (ScS overlap) e ricercare eventuali differenze rispetto a una coorte di controllo di pazienti affetti da ScS.

Da febbraio a maggio 2023 sono stati reclutati consecutivamente 8 pazienti con ScS overlap e 13 con CBP provenienti dalla Scleroderma Clinic e dagli ambulatori di epatologia del nostro Policlinico universitario. Una coorte di 10 pazienti affetti da ScS, paragonabile per sesso ed età, è stata arruolata come controllo. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e di laboratorio di ogni paziente che è stato sottoposto a NVC e sono stati applicati 3 score capillaroscopici: qualitativo, semiquantitativo e quantitativo.

Tutti i pazienti erano di sesso femminile e i tre gruppi erano comparabili per età, sesso e durata di malattia. Si riscontrava una frequenza simile di xerostomia e xeroftalmia, mentre la presenza di positività per ANA era statisticamente maggiore nei pazienti con ScS e ScS overlap (p=0,02) (Tabella 1).

La NVC ha evidenziato nel gruppo ScS overlap la presenza di scleroderma pattern Active/Late confrontabile con la ScS e significativamente più frequente rispetto alle CBP (p=0,004). Nel gruppo CBP sono risultati due pazienti con alterazioni compatibili con scleroderma pattern. Allo score semiquantitativo si evinceva come le ScS overlap e le ScS presentassero maggiori alterazioni rispetto alle CBP, statisticamente significative per il punteggio 2 (alterazioni 33-66%/mm) (p=0,027). Nel gruppo ScS overlap si è riscontrata una riduzione significativa del numero di capillari (p=0,001), un maggior numero di capillari con diametro apicale >30 micron/mm (p=0,003) e un maggiore diametro medio apicale (p<0,001) rispetto alle CBP, ma non alle ScS. La presenza di microemorragie è risultata paragonabile nei tre gruppi di pazienti (Tabella 2).

Nel nostro studio i pazienti affetti da ScS overlap presentavano caratteristiche capillaroscopiche indistinguibili dalle ScS senza CBP, evidenziando come la presenza concomitante di CBP apparentemente non alteri il microcircolo. La frequenza di microemorragie nel gruppo CBP risulta comparabile con gli altri due gruppi; tuttavia, a causa della bassa numerosità campionaria è un risultato da confermare in coorti più ampie. Il riscontro di anomalie compatibili con scleroderma pattern nella coorte CBP ha permesso in un caso di porre diagnosi di ScS overlap non diagnosticata in precedenza evidenziando quindi l'utilità di effettuare la capillaroscopia nei pazienti affetti da CBP4.

Tab 1	Scs+CBP (N=8)	CBP (N=13)	ScS controlli (N=10)	p value
F:M (N)	8:0	13:0	10:0	ns
Età (media±SD)	61,88±11,74	66,85±7,63	58,00±13,47	ns
Fumo (N, %)	4 (50)	1 (8)	-	0.047
BMI (media±SD)	25,20±3,63	23,70±2,05	22,04±1,84	ns
Fenomeno di Raynaud (N, %)	8 (100)	3 (23)	10 (100)	ns
Durata di malattia (media±SD)	11,00±8,62	11,00±7,55	6,10±2,60	ns
Puffy fingers (N, %)	8 (100)	2 (16)	7 (70)	0,0004
Sclerodattilia (N, %)	6 (75)	0 (0)	9 (90)	<0,0001
mRSS (media±SD)	2,75±2,12	0±0	5,20±6,94	<0,0001
Ulcere digitali (N, %)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	ns
Pitting scars (N, %)	2 (25)	0 (0)	1 (10)	ns
Teleangectasie (N, %)	5 (63)	1 (8)	6 (60)	0,01
ILD (N, %)	2 (25)	0 (0)	2 (20)	ns
MRGE (N, %)	6 (75)	4 (31)	9 (90)	0,01
Disfagia (N, %)	2 (25)	0 (0)	2 (20)	ns
Xeroftalmia (N, %)	4 (50)	6 (46)	5 (50)	ns
Xerostomia (N, %)	4 (50)	4 (31)	3 (30)	ns
Fatigue (N, %)	5 (63)	7 (54)	-	ns
Prurito (N, %)	3 (38)	3 (23)	-	ns
OP (N, %)	2 (25)	3 (23)	2 (20)	ns
ANA (N, %)	8 (100)	8 (62)	10 (100)	0,02
ACA (N, %)	8 (100)	1 (8)	6 (60)	0,0001
antiSCL70 (N, %)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0,03
AMA (N, %)	8 (100)	12 (92)	0 (0)	<0,0001

Tab 2	ScS+CBP (N=8)	CBP (N=13)	ScS controlli (N=10)	p value
Score qualitativo				
Scleroderma pattern (N, %)	6 (75)	2 (15)	10 (100)	0,0001
Normale (N, %)	0 (0)	4 (31)	0 (0)	0,04
Aspecifico (N, %)	2 (25)	7 (53)	0 (0)	0,018
Early (N, %)	1 (13)	1 (8)	3 (30)	ns
Active/Late (N, %)	5 (62)	1 (8)	7 (70)	0,0043
Score semiquantitativo				
0 (nessuna alterazione) (N, %)	0 (0)	5 (38)	0 (0)	0,016
1 (<33%/mm) (N, %)	3 (37,5)	7 (53)	2 (20)	ns
2 (33-66%/mm) (N, %)	3 (37,5)	1 (9)	6 (60)	0,027
3 (>66%/mm) (N, %)	2 (25)	0 (0)	2 (20)	ns
Score quantitativo				
N cap/mm (media±SD)	6,15±2,15	10,01±1,63	5,51±1,73	0,001
N cap >30 um /mm (media±SD)	2,90±4,52	0,28±0,55	1,28±0,51	0,0005
% cap >30 um/mm (media±SD)	48,03±62,96	3,66±7,67	24,88±10,68	0,017
D medio apicale (media±SD)	51,92±23,33	23,52±8,97	50,24±8,44	<0,0001
Microemorragie (media±SD)	0,49±0,57	0,30±0,32	0,43±0,82	ns

BIBLIOGRAFIA

1. EASL. 2017.
2. Zheng B. 2017.
3. Lepri G. 2019.
4. Tovoli F. 2014.

IPOVITAMINOSI D NELLA SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE RUOLO DEL POLIMORFISMO FOKI DEL VDR NELL'ASSORBIMENTO DELLA VITAMINA D

PO:29:523

Bonomi F. [1], Damiani A. [1], Peretti S. [1], Fiorentini E. [1], Romano E. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Cianferotti L. [3], Bellando Randone S. [1], Guiducci S. [1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; [2]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR), Ospedale Vita e Salute San Raffaele, Milano; [3]Unità Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Os, Firenze

Introduzione. Molteplici studi hanno dimostrato l'effetto dei metaboliti della vitamina D nel modulare la risposta immunitaria innata e adattiva e il possibile ruolo della sua carenza nello sviluppo o esacerbazione nelle malattie sistemiche autoimmuni. Studi hanno mostrato come pazienti con sclerosi sistemica (SSc) abbiano livelli sierici di vitamina D (25OHD) inferiori rispetto alla popolazione generale. La 25OHD è il diretto precursore della vitamina D biologicamente attiva (1,25(OH)2D) che esplica le sue azioni legandosi al recettore specifico, vitamin D receptor (VDR). Sono stati descritti oltre 200 polimorfismi del recettore condizionanti possibili alterazioni della sua struttura, funzione, e del legame con la 1,25(OH)2D. Il più comune è FokI (rs2228570), una variante missenso di incerto significato. Col presente studio si è indagato la presenza del polimorfismo FokI nei pazienti con SSc valutandone la possibile influenza sulle caratteristiche cliniche e sul metabolismo fosfo-calcico.

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati 76 pazienti di età >18 anni, con diagnosi di SSc (ACR/EULAR 2013) e confrontati con un gruppo di controllo di 77 soggetti sani. È stato eseguito un prelievo di sangue venoso periferico da cui è stato estratto il DNA genomico usando il kit FlexiGene DNA (Qiagen, Hilden, Germania). Il polimorfismo FokI è stato poi genotipizzato nella popolazione in esame usando il saggio di discriminazione allelica TaqMan 5'. Caratteristiche di malattia e profilo fosfo-calcico sono stati raccolti ed il dosaggio sierico di 25OHD è stato eseguito al basale e dopo 6 mesi di supplementazione con 100.000UI/mese di Colecalciferolo.

Risultati. Il polimorfismo FokI è stato riscontrato in omozigosi nel 34.2% dei pazienti con SSc, in eterozigosi nel 56.6% e assente nel 9.2% mentre in omozigosi nel 44.2% dei controlli sani, in eterozigosi nel 45.5% e assente nel 10.4%. Non sono state rilevate differenze significative nelle caratteristiche di malattia stratificate per genotipo. Entrambe le coorti mostravano ridotti valori di 25OHD al basale (SSc 18.91±9.34, controlli 26.81±10.28). Dopo supplementazione, i valori di 25OHD sono risultati significativamente inferiori nei pazienti SSc con genotipo FokI (34.10±13.81) rispetto agli altri genotipi (45±15.94, p=0.002). Nella coorte con genotipo FokI sono stati riscontrati valori statisticamente inferiori di calcemia (9.28±0.51) e incremento nei livelli di PTH (59.54±15.20) rispetto agli altri genotipi (9.46±0.50; 43.98±30.34, p=0.014; p=0.004, rispettivamente) ed ai controlli sani (9.53±0.42; 44.08±14.24, p=0.0014; p=0.004, rispettivamente).

Conclusioni. Il nostro studio conferma che i pazienti con SSc mostrano livello più bassi di 25-OH-D. La presenza del polimorfismo FokI non è sufficiente a spiegare i ridotti valori di 25-OH-D nel gruppo SSc, essendo frequente anche nella popolazione sana. Data la scarsa risposta alla supplementazione nei portatori di tale polimorfismo, si può ipotizzare che esso contribuisca ad un incrementato catabolismo della 25OHD inducendone una riduzione dei valori sierici, per cui potrebbe essere utile supplementare con dosaggi maggiori tali pazienti.

NUOVO APPROCCIO DI SEDOANALGESIA PROCEDURALE CON TECNICA TARGET CONTROLLED INFUSION CON PROPOFOL E KETAMINA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA SOTTOPOSTI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI TESSUTO ADIPOSO

PO:29:524

Spinella A. [1], Carratta A. [2], Feminò R. [2], Pinto V. [3], de Pinto M. [1], Lattanzi M. [3], Secchi O. [1], Amati G. [1], De Santis G. [3,4], Sandri G. [1,4], Giuggioli D. [1,4]

[1]UOC Reumatologia, Scleroderma Unit, AOU Policlinico di Modena; [2]UOC Anestesia, rianimazione e terapia intensiva, AOU Policlinico di Modena; [3]UOC Chirurgia plastica e ricostruttiva, AOU Policlinico di Modena; [4]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno-Infantili e dell'Adulto, UNIMORE, Modena

Gli approcci di trapianto autologo di tessuto adiposo (lipofilling) orale/digitale possono migliorare gli aspetti estetici/funzionali nella Sclerosi Sistemica (SSc), ma la procedura chirurgica in sé è dolorosa e richiede un'adeguata sedazione. La Target Controlled Infusion (TCI) con propofol e remifentanil è una tecnica di anestesia ben consolidata, mentre meno studiata è la gestione della sedazione e analgesia procedurale (PSA) con l'associazione propofol e ketamina. A tal fine proponiamo un nuovo protocollo di analgesia procedurale per ottenere una sedazione da moderata a profonda per consentire un'analgesia completa, amnesia e una dimissione sicura nei pazienti con SSc sottoposti a procedure di lipofilling nel contesto di Day-Surgery.

Sono stati reclutati 23 pazienti affetti da SSc sottoposti a lipofilling orale/digitaleù tra luglio 2022 e maggio 2023. Dopo acquisizione del consenso informato, i pazienti sono stati monitorati con ECG/SpO2/NIBP e BIS. È stato posizionato un accesso venoso periferico ed è stata avviata la TCI con propofol target 2-4 mcg/ml al sito effettore (Schnider) e Ketamina con target 400-600 ng/ml al sito effettore (Kamp). I pazienti sono stati mantenuti in respirazione spontanea e supplemento di ossigeno (4L/min) con cannula rinofaringea. Mentre la sinergia tra propofol e remifentanil è ben nota, con il rischio principale di eccessiva sedazione, tali rischi sono in teoria meno frequenti in caso di associazione tra propofol e ketamina. Il Bispectral Index-BIS, impiegato per monitorare il livello di sedazione con l'associazione propofol-remifentanil, è stato registrato al fine di determinare il range di valori utili per le PSA con propofol e ketamina. I parametri vitali sono stati registrati ogni 5 minuti e sono state monitorate le potenziali complicanze (ipotensione ≤65 mmHg di pressione media, ipossia=SpO2 <92%). Paracetamolo 1 g/ketorolac 15 mg sono stati somministrati per l'analgesia postoperatoria. 22 pazienti SSc sottoposti a lipofilling con sedazione propofol/remifentanil sono stati reclutati come controlli.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti con successo alle procedure chirurgiche e non si è reso necessario alcun ricovero post-procedura. Abbiamo confrontato il gruppo di pazienti sedati con propofol e ketamina rispetto a quelli sottoposti a sedazione con propofol e remifentanil. I dati preliminari suggeriscono che i pazienti sedati con propofol e ketamina presentano un minor numero di episodi di ipotensione e desaturazione. Per contro, presentano un tempo più prolungato necessario per il risveglio. Non sono state riscontrate differenze in termini di uso di consumo di propofol, dolore post-operatorio, tempi di dimissione dalla recovery room e soddisfazione post-operatoria.

La TCI con propofol e ketamina potrebbe rappresentare un approccio anestesiologico promettente per garantire la sedazione procedurale e l'analgesia in contesti chirurgici di pazienti SSc, con minori complicanze da un punto di vista respiratorio e cardiovascolare rispetto all'utilizzo di propofol e remifentanil. Ulteriori dati sono necessari per valutare l'incidenza di possibili complicanze maggiori e il grado di soddisfazione dei pazienti.

PO:30:525 - PO:30:543 SESSIONI POSTER

SCLERODERMIA (III)

AMBULATORIO PNEUMO-REUMATOLOGICO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA: L'ESPERIENZA DELLA SCLERODERMA UNIT DEL POLICLINICO DI MODENA

PO:30:525

Amati G. [1], Spinella A. [1], Cerri S. [2], Andrisani D. [2], Gozzi F. [2], Bongiovanni B. [1], de Pinto M. [1], Oliva M. [1], Lumetti F. [1], Sandri G. [1], Clini E. [2], Giuggioli D. [1]

[1]Scleroderma Unit, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, AOU Policlinico di Modena; [2]Malattie rare del polmone, Unità Operativa Complessa di malattie dell'apparato respiratorio, AOU Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Le manifestazioni cardio-polmonari nella sclerosi sistemica (SSc) sono le più impattanti dal punto di vista prognostico, per cui si rende necessario un attento follow-up in questi termini. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare l'attività svolta dall'ambulatorio pneumo-reumatologico del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) della SSc dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, al fine di ottimizzare la gestione del paziente sclerodermico.

Materiali e metodi. Sono state valutate retrospettivamente le prestazioni effettuate negli ultimi 12 mesi, secondo la metodologia prevista dal PDTA SSc, relative alla valutazione dell'impegno polmonare dei pazienti affetti da SSc. Le prestazioni prese in considerazione sono state le prove di funzionalità respiratoria (PFR) comprensive di spirometria globale, test di diffusione della DLCO e 6-minute walking test, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT) e le sedute di sessione multidisciplinare in cui i pazienti vengono valutati congiuntamente o discussi collegialmente in funzione del quadro clinico-strumentale secondo follow-up variabile. In aggiunta, si consideravano le sedute di endoscopia bronchiale riservate ad eventuali approfondimenti diagnostici secondo indicazione pneumologica.

Risultati. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati relativi a 450 pazienti SSc afferenti consecutivamente alla Scleroderma Unit del Policlinico di Modena (F/M 378/72; subset L/D 285/165; età media 50.8±14.7 anni). Mediamente sono state eseguite 20 prestazioni/mese per PFR e 4 prestazioni/mese per HRCT in aggiunta alle prescrizioni su rete territoriale. Ogni mese erano previste 2 sessioni multidisciplinari congiunte pneumo-reumatologiche. Nell'ambito della casistica generale, sono stati valutati congiuntamente in totale 73 pazienti (M/F 10/63, subset L/D 26/47, età media 62,9±14,0 anni, età media alla diagnosi 52,2±15,0 anni, durata media di malattia 10,5±8,1 anni) di cui 52 mediante visita congiunta e 21 in forma di discussione multidisciplinare. In totale, 7 pazienti hanno ricevuto un primo inquadramento di malattia polmonare SSc-relata.

Conclusioni. L'attività dell'ambulatorio pneumo-reumatologico ha consentito di ottimizzare l'assesment dei pazienti sclerodermici, con particolare riferimento alla principale complicanza polmonare della SSc, ovvero la fibrosi polmonare più o meno associata a ipertensione polmonare. L'attività dell'ambulatorio ha consentito inoltre l'approfondimento delle comorbidità polmonari associate (es. BPCO, asma bronchiale, micobatteriosi, sarcoidosi, neoplasie polmonari). Tale approccio ha permesso inoltre la riduzione dei tempi di attesa sia in termini di valutazione del paziente che di esecuzione di esami strumentali, favorendone l'outcome in relazione alla diagnosi precoce. Il tentativo di standardizzazione dell'approccio pneumo-reumatologico, in accordo con la letteratura e gli indicatori internazionali di qualità, potrebbe rappresentare uno strumento fondamentale per migliorare ulteriormente la gestione di un paziente cronico e fragile quale è il paziente affetto da SSc.

CARATTERIZZAZIONE DELLE NEOPLASIE MALIGNE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:30:526

Morciano A., Bixio R., Appoloni M., Pedrollo E., Bertoldo E., Rossini M., Idolazzi L.
Sezione di Reumatologia, Dipartimento Di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) presentano un rischio aumentato di patologie neoplastiche che costituiscono una delle principali cause di mortalità in questi pazienti. Lo scopo del nostro lavoro è di descrivere le caratteristiche di tali neoplasie in una coorte di pazienti affetti da SSc.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente pazienti affetti da SSc afferenti ai nostri servizi per individuare i pazienti che presentassero una storia di neoplasia maligna. I dati clinici sono stati recuperati dalle cartelle elettroniche dei pazienti.
Risultati. Nella nostra coorte abbiamo individuato 15 pazienti (femmine 80%) con anamnesi di neoplasia maligna (riassunto delle caratteristiche della coorte in tabella 1). L'età media alla diagnosi della sclerodermia è di 45.9±15.9 anni. Il tempo trascorso in media tra la diagnosi e l'insorgenza di neoplasia è di 14.6±7 anni. In due pazienti, entrambi con neoplasie metacrone multiple, la diagnosi della prima neoplasia precedeva la diagnosi di SSc di 6.7 e 4 anni. I profili autoanticorpali più frequenti sono risultati gli anticorpi anti centromero (66.6%), anti Scl70 (26.6%). Le neoplasie più frequenti sono risultate a carico di polmone (40%), mammella (33.3%). Dal punto di vista istopatologico il riscontro più frequente è risultato l'adenocarcinoma (73%), seguito dai carcinomi squamosi (33.3%) e da neoplasie del sistema ematopoietico (13.2%). Circa metà dei pazienti aveva anamnesi positiva per tabagismo. Tutti i pazienti con neoplasia polmonare, tranne uno, presentavano un quadro di interstiziopatia polmonare (ILD) e il 60% storia di tabagismo. Invece, nei restanti pazienti con neoplasie non polmonari, solo uno presentava ILD. Sette pazienti della nostra coorte (46.6%) sono deceduti a causa della loro neoplasia, in particolare i pazienti con neoplasia polmonare (80%) e pancreatica (100%). Tra i pazienti con neoplasie multiple uno attualmente presenta recidiva di patologia
Conclusioni. I pazienti affetti da SSc presentano una frequenza aumentata di neoplasie anche multiple che costituiscono una causa di morte rilevante. Nella nostra corte l'organo interessato più spesso da neoplasia maligna è risultato il polmone, che è risultato correlato nel maggior numero dei decessi insieme alle neoplasie pancreatiche. La presenza di ILD e probabilmente il tabagismo appaiono fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonare.

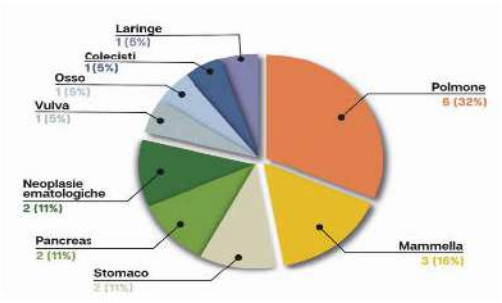
Tabella 1. Dati clinici e demografici

Età, media±DS (anni)		45.9±15.9
Età all'esordio di neoplasia, media ± DS (anni)		58.20± 12.44
Donne, n (%)		12 (80)
Fumatori, n (%)		7 (46.6)
Autoanticorpi, (%)		
	anti-Scl70	4 (26.6)
	anti-centromero	7 (26.6)
	altri	4 (26.6)
Ulcere digitali, n (%)		10 (66.6)
ILD, n (%)		6 (40)
Neoplasie, n (%)*		
	Polmone	6 (40)
	Pancreas	2 (13.2)
	Mammella	3 (20)
	Colecisti	1 (6.6)
	Vulva	1 (6.6)
	Gastrico	2 (13.2)
	Laringe	1 (6.6)
	Ematologico	2 (13.2)
	Osso	1 (6.6)
Istotipo, n (%)		
	adenocarcinoma	11 (73.2)
	squamoso	5 (33.3)
	Sarcoma	1 (6.6)
	altro	2 (13.3)

Legenda: DS=deviazione standard; ILD=interstiziopatia polmonare; n=numero
*totale maggiore di 100% perché due pazienti presentavano rispettivamente 3 neoplasie ciascuno

Figura 1.

GRAFICO A TORTA CON DISTRIBUZIONE NEOPLASIE



LA CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE, IL GERD-Q E GLI INDICATORI DI FUNZIONALITÀ E PERFORMANCE CLINICA POLMONARE SONO VARIABILI PREDITTIVE DI COMPARSA DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA

PO:30:528

Francioso F. [1], De Angelis R. [1], Carotti M. [2], Farah S. [1], Giovagnoni A. [2], Salaffi F. [1]
[1]Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Jesi;
[2]Università Politecnica delle Marche, Dipartimento di scienze radiologiche, Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo dello studio. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è considerata una delle complicanze più temibili in corso di sclerosi sistemica (SSc) e rappresenta una delle maggiori cause di exitus. Per valutare il grado di severità e la rapidità di progressione della malattia è essenziale un regolare monitoraggio, che include l'esecuzione di TC ad alta risoluzione (HRCT) e delle prove di funzionalità respiratoria (PFTs), la valutazione della sintomatologia clinica e l'utilizzo dei questionari di qualità della vita. Di recente, è stata sottolineata l'utilità della videocapillaroscopia periungueale (VCP) nella identificazione di anomalie del microcircolo in corso di ILD+SSc. L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare le principali variabili demografiche, cliniche, funzionali e di imaging, inclusa la VCP (analisi quantitativa) associate con la presenza di ILD, al fine di creare un algoritmo combinato, predittivo del rischio di sviluppare la malattia nei pazienti con SSc.
Materiali e metodi. Sono state considerate le principali variabili demografiche, cliniche e laboratoristiche associate con la presenza di ILD, la capacità vitale forzata (FVC), la DLCo, l'HAQ, il Rodnan Skin Score (mRSS), il numero medio di capillari periungueali-densità capillare (DC), il GERD-Q score, il BORG Dyspnea Index. Il valore discriminante di ogni variabile è stato determinato attraverso lo studio delle curve caratteristiche operative (ROC) ed è stato incluso in un modello predittivo basato sulla probabilità di sviluppare ILD. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando MedCalc (versione 19.0, MedCalc Software, Ostend, Belgium).
Risultati. Sono stati reclutati 78 pazienti, di cui 33 con TC ad alta risoluzione indicativa di ILD (valutata in maniera quantitativa mediante software Osirix). Le caratteristiche al basale dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. I risultati dell'analisi multivariata indicano che la combinazione di BORG Dyspnea Index, GERD-Q, DLCo e DC ha un coefficiente di determinazione R2 pari a 0.697. Il BORG Dyspnea Index ha dimostrato un'eccellente capacità discriminante (AUC=0,883, p <0,001) e un valore di cut-off >2 (sensibilità 84,8%, specificità 82,2%, +LR 4,77). Il GERD-Q ha mostrato un'AUC pari a 0,815 (p<0,001) e un valore di cut-off >7 (sensibilità 72,7%, specificità 86,7%, +LR 5,45). La DLCo ha rivelato un'AUC di 0,861 (p<0,001) e un valore di cut-off <72,3 (sensibilità 78,8%, specificità 91,1%, +LR 8,86). Infine, la DC ha mostrato un'AUC di 0,815 (p <0,001) e un valore di cut-off <4,78 (sensibilità 87,9%, specificità 68,9%, +LR 2,82).
Conclusioni. Una diminuzione della DC, una ridotta DLCo con performance polmonare (BORG Dyspnea Index) limitata e un GERD-Q aumentato rappresentano le variabili predittive di sviluppo di ILD nei pazienti con SSc.

Tabella 1. Caratteristiche basali della coorte di pazienti con SSc

Variabile	Media	SD	Mediana	25 - 75 P
Età (anni)	63,603	10,3363	65,000	56,000-71,000
BMI	27,898	4,3523	27,055	25,000-30,500
Durata di malattia (anni)	10,538	7,3885	8,000	5,000-16,000
modified Borg Dyspnoea Scale	2,731	2,2181	2,000	1,000-5,000
Gerd-Q	8,192	4,0293	6,000	5,000-11,000
modified Rodnan Skin Score	10,705	7,9693	9,000	4,000-16,000
HAQ-DI score	0,967	0,4542	0,920	0,620-1,120
FVC (% predicted)	87,719	18,5165	88,950	76,000-103,000
DLco (% predicted)	73,406	16,7637	78,150	59,000-88,000
HRCT estensione del disease score	5,644	3,6981	3,000	3,000-9,000
HRCT severità del disease score	5,974	4,0355	4,500	3,000-8,000
HRCT score totale	11,628	7,7930	6,000	5,000-18,000
Densità capillare (n° capillari/mm^2)	5,444	2,2203	5,156	3,438-7,656

Abbreviazioni: SD = deviazione standard; P = percentili; Gerd-Q = questionario sulla malattia da reflusso gastro-esofageo; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; FVC = capacità vitale forzata; FEV1 volume espiratorio forzato/1 secondo; DLco = capacità di diffusione del monossido di carbonio; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione.

5-YEARS SURVIVAL IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: MULTICENTRE ITALIAN STUDY

PO:30:529

Fornaro M. [1], Cacciapaglia F. [1], Giotta M. [2], Zanframundo G. [3], Lazzaroni M.G. [4], Bartoletti A. [3], Pedretti E. [4], Sambataro G. [5], Vancheri C. [5], Orlandi M. [6], De Pace C. [7], Colella S. [1], Lacedonia D. [7], Airò P. [4], Cavagna L. [3], Guiducci S. [6], Trerotoli P. [2], Iannone F. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Bari; [2]Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari Aldo Moro, Bari; [3]Department of Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia, [4]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili and University of Brescia; [5]Regional Referral Centre for Rare Lung Disease, A.O.U. Policlinico G.Rodolico-San Marco, University of Catania; [6]Department of Clinical and Molecular Sciences, Division of Rheumatology, University of Firenze; [7]Department of Medical and Surgical Sciences, University Foggia, Respiratory Medicine Unit, COVID-19, Foggia

Objectives. The aim of this study was to assess the 5-year survival in an Italian multicenter cohort of patients with interstitial lung disease (ILD) suffering from systemic sclerosis (SSc), dermatomyositis (DM), and anti-synthetase syndrome (ASS), compared to IPF patients.

Methods. Demographic and clinical data of patients with SSc, DM and ASS were retrospectively recorded from January 2015 for this study. The baseline was defined as the time of ILD confirmed by chest computed tomography (CT) scan. The IPF cohort was used as the control group. Progressive lung disease was based on the INBUILD criteria (1). All data were reported and analyzed with standard descriptive statistics, as appropriate. The 5-year survival was assessed with the Kaplan-Meyer method; univariate and multivariate Cox-regression models were built to look for possible risk factors. Data were analyzed with SAS/STAT® Statistics version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results. The overall cohort included 177 CTD-ILD patients (99 SSc, 25 DM, 53 ASS) and 153 IPF patients. As expected, at ILD diagnosis, CTD patients were younger [median age (IQR); IPF: 68 (63-73) years, SSc 58 (46-66) years, DM 54 (51-65) years and ASS: 59 (60-67) years; p <0.001 vs IPF] and predominantly female (IPF: 23%, SSc 83.5%, DM 81% and ASS 65%; p <0.001 vs IPF).

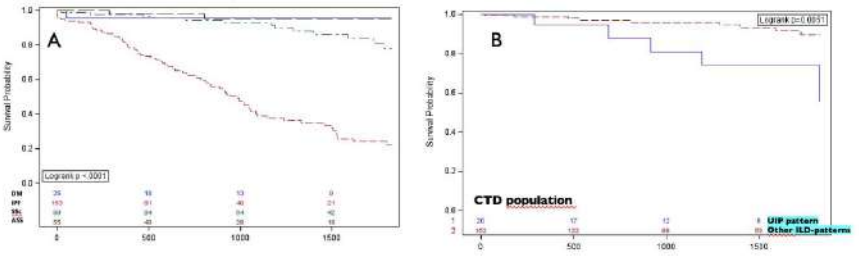
Usual interstitial pneumonia was observed in a low number of CTD patients, evidenced in 11 (11.5%) SSc, 7 (12.9%) ASS and 4 (16.6%) DM patients. At ILD diagnosis, the median (IQR) value of forced vital capacity (FVC%) was similar between IPF [75%(64-91)], DM [79%(60-90)] and ASS [77.5%(64-93)], while was significantly higher in SSc patients [94%(79-106), p<0.001 vs IPF]. At baseline, all CTDs showed a higher mean (SD) value of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO%) [SSc: 63%(18), DM: 62%(23), ASS: 63%(22)] than IPF [50%(15); p<0.001]. During follow-up, 10 (9.7%) patients with SSc, 4 (16%) with DM and 3 (8%) with ASS showed a progressive subset of ILD. CTDs showed better 5-year survival compared to IPF (log rank: p<0.0001) (Figure 1A). Among CTDs, UIP pattern showed lower survival compared to other ILD patterns (Figure 1B). Multivariate Cox analysis highlighted that male gender (HR: 2.29, 95% CI 1.25-4.18), age at diagnosis (HR: 1.07, 95% CI 1.04-1.10) and DLCO at baseline (HR: 0.95, 95% CI 0.94-0.97) were independent prognostic factors in CTD-ILD.

Conclusions. The prognosis of CTD patients with lung fibrosis appears to be significantly better than those with IPF. The early detection of lung involvement in at-risk patients like SSc, DM and ASS, and the availability of effective immunosuppressive treatment may explain this discrepancy. Of note male patients, older age and compromised DLCO at baseline represent poor prognostic factors.

REFERENCES

1. N Engl J Med. 2019; 381: 1718-1727.

Figure 1. A: 5-year survival in patients with systemic sclerosis (SSc), dermatomyositis (DM), Anti-synthetase syndrome (ASS) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). B: 5-year survival in CTDs with UIP and other ILD patterns



UN CURIOSO CASO DI GRANULOMATOSI IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

PO:30:530

D'Angelo N. [1], Cavalli S. [1], Gerosa M. [1], Murgo A. [2], Caporali R.F. [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo dello studio. I pazienti affetti da Sclerodermia (SSc) presentano un aumentato rischio di sviluppare patologie polmonari rispetto alla popolazione generale, come neoplasie polmonari, micobatteriosi o patologie granulomatose quali la Sarcoidosi.
Materiali e metodi. Descriviamo il caso del riscontro di lesioni polmonari bilaterali associate a linfadenopatie multiple in un paziente affetto da SSc.
Risultati. Uomo di 60 anni di origini senegalesi, giunto alla nostra attenzione nel luglio 2022 per poliartralgie, depigmentazione cutanea diffusa, disfagia, dispnea, calo ponderale di 10 kg in 5 mesi. Anamnesi patologica muta, possibile esposizione professionale (stampatore di gomma plastica). All'ingresso in reparto si riscontrava sclerosi cutanea diffusa, acrocianosi, ulcere acrali, miscrostomia, aree di pseudovitiligo e melanodermia (mRSS 24). Agli esami ematochimici risultavano incremento degli indici di flogosi e positività per anti-Scl-70. Si richiedeva TC torace di staging della sclerosi sistemica con evidenza di lesione eteroproduttiva parailare dx (7x2.7 cm), nodulo alla base sx, linfoadenopatie multiple e alterazioni a vetro smerigliato bibasali. Le prove di funzionalità respiratoria mostravano sindrome disventilatoria mista con moderata riduzione della DLCO. Quantiferon negativo, PCR per BK negativa. La PET-TB mostrava iperaccumulo in corrispondenza delle lesioni polmonari e delle linfadenopatie visibili alla TC. Nel sospetto di patologia oncologica, il paziente eseguiva agobiopsia polmonare TC guidata negativa per neoplasia, FBS con EBUS negativa per CTM ed HRTC seriate dall'esordio a marzo 2023 che mostravano stabilità dimensionale delle lesioni polmonari. Eseguiva infine biopsia linfonodale paratracheale con evidenza di linfoadenite granulomatosa non necrotizzante, in prima ipotesi ascrivibile a granulomatosi da accumulo di materiale esogeno sebbene non escludibile un quadro di natura sarcoidosica.
Discussione. L'interstiziopatia polmonare è una frequente manifestazione di pneumopatia in corso di SSc, tuttavia questa patologia è associata anche a una maggiore incidenza di tumori polmonari e di infezioni da micobatteri; anche la Sarcoidosi,



sebbene descritta in un numero esiguo di pazienti affetti da SSc, sembra essere più frequente che nella popolazione generale. Inoltre, la SSc, in particolare negli uomini con positività per gli anticorpi anti-Scl-70, è associata a pneumoconiosi come la Silicosi (Sindrome di Erasmus), che nelle fasi avanzate possono delineare quadri simil-sarcoidotici. Il caso sopradescritto, seppur in attesa di una diagnosi definitiva, potrebbe configurarsi come Sarcoidosi in corso di SSc o come malattia da accumulo, come suggerito dagli specialisti anatomopatologi, anche in considerazione della professione del paziente e dell'uso della silice e di altri agenti chimici nell'industria della gomma plastica.
Conclusioni. Il riscontro di formazioni polmonari in corso di SSc dovrebbe guidare verso indagini non solo in senso infettivo o neoplastico, ma anche finalizzate all'esclusione di patologie granulomatose come la Sarcoidosi o le pneumoconiosi, così da intraprendere precocemente terapie mirate.

ULCERE A RAPIDA EVOLUZIONE NECROTICA DOPO IMMUNOTERAPIA PER ADENOCARCINOMA DEL POLMONE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

PO:30:531

Rossi V., Lupi E., Bruschi E., Breda S., Ubiali T., Musaio L., Belotti Masserini A., Limonta M.
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione. L'immunoterapia (IT) ha rivoluzionato il trattamento della malattia oncologica con una generale migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia. L'IT ha un meccanismo d'azione che si basa sul potenziamento del sistema immunitario volto a contrastare le cellule tumorali. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) agiscono bloccando i down-regolatori dell'immunità, come CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) oppure PD1 (Programmed cell Death-1) o il suo ligando PDL1. Sono ormai noti gli eventi avversi immunorelati scatenati da una eccessiva attivazione del sistema immunitario contro tessuti sani. Tra questi vi sono malattie reumatologiche di nuova comparsa ma anche il peggioramento di una malattia reumatologica preesistente. In letteratura sono descritti pochi casi di Sclerosi sistemica progressiva indotta da ICI o casi di peggioramento di una malattia sclerodermica preesistente.
Materiali e metodi. Raccolta retrospettiva di dati clinici di una paziente donna di 72 anni non fumatrice. Nel 2011 diagnosi di Sclerodermia (SSc) Scl 70 + (f. Raynaud, sclerodattilia, ulcere digitali, teleangectasie mani e volto, videocapillaroscopia: scleroderma pattern late) e posta in trattamento con calcio-antagonisti (nifedipina), prostanoidi ev (iloprost), antiaggregante piastrinico, antagonista recettoriale dell'endotelina (bosentan) con discreto controllo di malattia. Dagli esami strumentali di stadiazione (ecocardiogramma, TC torace, PFR) non evidenza di interessamento cardio-polmonare di malattia. A 12/2020 riscontro di crepitii base polmonare dx di nuova comparsa per cui veniva richiesto controllo TC torace con evidenza di area di consolidamento parenchimale polmonare lobo inf dx. Valutata in ambito pneumologico: eseguita broncoscopia con BAL e successiva agobiopsia con istologia diagnostica per Adenocarcinoma, per cui veniva iniziato trattamento polichemioterapico. Dopo 3 mesi riscontro di metastasi pleuriche di Adenocarcinoma; veniva effettuata pleurodesi chimica e iniziato trattamento immunoterapico con Pembrolizumab associato a carboplatino e pemetredex (9/2021)
Dopo circa 2 mesi dall'introduzione del trattamento, comparsa repentina di lesioni ulcerative a rapida evoluzione necrotica a diverse dita di entrambe le mani (Figura 1). Programmate ravvicinate infusioni di iloprost e medicazioni presso ambulatorio infermieristico dedicato, impostata adeguata terapia analgesica e antibiotica (Figura 2); in ambito oncologico veniva decisa la sospensione della immunoterapia. In relazione alla rapida evoluzione di alcune lesioni in gangrena secca veniva posta indicazione a intervento di amputazione IV dito mano dx, III e V dito mano sx. Purtroppo, il successivo follow up della paziente in ambito oncologico è stato di breve durata per sopraggiunto exitus.



Fig. 1 prima di terapia con iloprost



Fig.2 dopo terapia con iloprost

Conclusioni. La Sclerosi sistemica indotta o aggravata da ICI è ancora poco conosciuta e la sua gestione è difficile. Nei casi di severo interessamento cutaneo sclerodermico viene utilizzato lo steroide ad alte dosi. Nel nostro caso essendo comparse ulcere necrotiche senza peggioramento dello skin-score abbiamo preferito evitare l'utilizzo di steroide potenziando la terapia con prostanoidi.

PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DI SVILUPPO DI OSTEOPOROSI IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:30:533

Parlati C., Patrone M., Riccio F., Annunziata M., Brancaccio M., Marchesano M.L., Milone A., Ciccia F., Cuomo G.
Università Luigi Vanvitelli, Napoli

Obiettivo. Nonostante le segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) in coorti internazionali, la prevalenza dell'osteoporosi nei pazienti italiani con SSc rimane sconosciuta. Riportiamo i tassi di scansione dell'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) in una coorte SSc presso una clinica ambulatoriale specializzata dell'ospedale terziario e la prevalenza e le associazioni di osteoporosi nei pazienti sottoposti a screening.
Metodo. È stata eseguita una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche per determinare se i pazienti sono stati sottoposti a scansione DXA tra il 2016 e il 2021 e sono stati estrapolati i T score della colonna lombare e del collo del femore, la storia della frattura e la terapia dell'osteoporosi.
Risultati. Dei 144 pazienti, 102 (70%) sono stati sottoposti a scansione DXA e tra i pazienti per i quali erano disponibili i T-score (n = 90), 30 (33,0%) avevano osteoporosi e 48 (53,3%) avevano osteopenia. I pazienti sottoposti a screening avevano una durata della malattia più lunga (19,9 vs 15,2 anni, P = 0,002), calcinosi (50,5% vs 36,4%, P = 0,028), miosite (12,6% vs 0,7%, P <0,001), sinovite (42,7% vs 28,6%, P =0,022), interessamento GI (76,7% vs 47,1%, P <0,001), ild (53,0% vs 40,0%, P <0,001).
Conclusione. Abbiamo identificato alti tassi di osteoporosi tra i pazienti italiani con SSc. È necessaria un'ulteriore valutazione in studi prospettici più ampi per stabilire linee guida per lo screening formale dell'osteoporosi nei pazienti con SSc e per la corretta valutazione dei fattori di rischio.

MICROBIOTA INTESTINALE E SCLEROSI SISTEMICA: CARATTERIZZAZIONE DELLA COMPOSIZIONE E FUNZIONALITÀ MICROBICA IN PAZIENTI VEDOSS E SSC

PO:30:534

Russo E. [1], Baldi S. [1], Lepri G. [1,2], Fioretto B.S. [1], Di Gloria L. [3], El Aoufy K. [1], Ghezzi G. [4], Romano E. [1], Ramazzotti M. [3], Rosa I. [1], Bruni C. [1,5], Orlandi M. [1,2], Guiducci S. [1,2], Manetti M. [1], Matucci Cerinic M. [1,2,6], Amedei A. [1], Bellando Randone S. [1,2]

[1] niversity of Florence, Dept. of Clinical and Experimental Medicine, Florence; [2]AOU Careggi, Div of Rheumatology, Scleroderma Unit Dept. Geriatric Medicine, Florence; [3]University of Florence, Dept. of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, Florence, [4]University of Florence; [5]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [6] San Raffaele Hospital, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milan

Scopo dello studio. Circa il 90% dei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) presenta complicanze del tratto gastrointestinale (GIT), spesso fin dalle fasi precoci di malattia. Sebbene vi siano evidenze sul contributo del microbiota intestinale (MI) nella patogenesi della SSc, non ci sono ancora studi su pazienti con SSc molto precoce (VEDOSS). Lo scopo del lavoro è valutare la composizione e la funzionalità del MI in pazienti VEDOSS e SSc conclamata, rispetto ai controlli sani (HC).
Materiali e metodi. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e laboratoristici e prelevato un campione fecale da pazienti SSc, VEDOSS afferenti alla Scleroderma Unit della SOD di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (Firenze) e da controlli sani. Il coinvolgimento gastrointestinale è stato indagato con l'UCLA-Gastrointestinal Tract Questionnaire (GIT 2.0). La composizione del MI è stata valutata tramite il sequenziamento del 16S rRNA, mentre la valutazione funzionale è stata eseguita attraverso l'analisi degli acidi grassi a catena corta (SCFA) e media (MCFA) mediante gas-cromatografia accoppiata a spettrometria di massa.
Risultati. L'analisi ha incluso 29 pazienti SSc (27 femmine, durata della malattia 13,1±9,2 anni), 21 VEDOSS (19 femmine, durata media della malattia 6,4±5,2 anni) e 14 HC. Non sono state riscontrate differenze significative nel punteggio GIT 2.0 tra i pazienti SSc e VEDOSS.
Il profilo microbico dei pazienti SSc e VEDOSS è risultato significativamente diverso rispetto agli HC. In particolare, i pazienti SSc hanno mostrato un aumento delle abbondanze di Proteobacteria ed Acidaminococcaceae ma una riduzione dei generi Bifidobacterium e Blautia. I VEDOSS hanno mostrato un aumento dei livelli di Bacteroidales ed Oscillospirales e una riduzione delle abbondanze di Bacilli e dei generi Blautia, Roboutsia, e Streptococcus.
Inoltre, nei VEDOSS è stata osservata una riduzione di Eggerthellaceae, Marinifilaceae e Streptococcus spp. ed un aumento di Oscillospiraceae, Anaerostipes spp. e UCG-002 spp. rispetto ai pazienti SSc. I VEDOSS hanno mostrato anche un aumento di acido ottanoico rispetto agli SSc e HC. Infine, sia VEDOSS che SSc hanno presentato un aumento di acido nonanoico (pro-infiammatorio) ed una diminuzione di acido butirrico (antinfiammatorio) rispetto agli HC.
Conclusioni. I nostri dati mostrano, per la prima volta, un diverso profilo del MI nei pazienti SSc e VEDOSS. Il graduale aumento del phylum Proteobacteria, dagli HC ai VEDOSS agli SSc, suggerisce la progressione di una condizione pro-infiammatoria dalle prime fasi di malattia, da indagare come potenziale biomarcatore prognostico. Da un punto di vista funzionale, entrambi i gruppi di pazienti mostrano un incremento di metaboliti microbici pro-infiammatori. Infine, il riscontro di una abbondanza minore del genere Bifidobacterium nei VEDOSS potrebbe suggerire un possibile utilizzo di probiotici come trattamento precoce per le complicanze del GIT e la modulazione della risposta pro-infiammatoria.

IL MASSAGGIO COME TRATTAMENTO DELLA SCLERODERMIA IN ALCUNI TESTI ITALIANI DELL'OTTOCENTO

PO:30:536

Cozzi F. [1], Marson P. [1], Cozza A. [1], Perez Negrete A. [1], Zanatta E. [2], Punzi L. [1]
[1]Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedale Università di Padova

Scopo del Lavoro. Analizzare una serie di testi scientifici della Medicina italiana dell'Ottocento sulla sclerodermia, con l'obiettivo di cogliere eventuali intuizioni che possano riflettersi sugli odierni orientamenti terapeutici.
Materiali e metodi. È stata effettuata una ricerca della letteratura medica italiana sulla sclerodermia nell'Ottocento, ricavando almeno 15 testi scientifici sull'argomento, pubblicati nel periodo 1817-1895, da parte di autori, accademici e non, di ogni parte del nostro Paese, da Trieste a Pisa, da Padova a Napoli, da Bologna a Firenze.
Risultati. Dall'analisi di questi articoli si evince che uno dei trattamenti più utilizzati era il massaggio, riportato da almeno tre autori (Giorgio Nicolich jr, Trieste, 1883; Crescenzo Giannotti, Napoli, 1887; Achille Breda, Padova, 1889). Nello studio di Nicolich, il quale aveva pure applicato questa terapia in altre malattie articolari (Studi clinici sul massaggio, Lo Sperimentale, 1880), vengono definite alcune caratteristiche del trattamento (in particolare la durata di ogni singola seduta, di circa un'ora, quasi quotidianamente e per parecchi mesi): i brillanti risultati del trattamento vengono evidenziati anche attraverso alcune suggestive figure, che dimostrano un netto miglioramento, a livello della mano.
Anche nel lavoro di Breda viene sottolineata la particolare attenzione nel praticare il massaggio ("un inserviente clinico istruito, robusto e diligente si prestò a praticarglielo per 65 sedute di una ora e mezza cadauna"). Lo studio di Giannotti, invece, ci presenta le basi razionali del massaggio nella sclerodermia: "il tessuto iperplastico si arresta nel suo anormale accrescimento, e privato del suo materiale di nutrizione si avvizzisce, ed i suoi elementi cellulari, degenerandosi in grasso, vengono riassorbiti gradatamente".
Conclusioni. È evidente che nella Medicina italiana dell'Ottocento la terapia della sclerodermia si basasse quasi esclusivamente su intuizioni empiriche, come del resto sottolineato in un lavoro di Domenico Barduzzi del 1876, le cui affermazioni – applicabili anche all'utilizzo del massaggio, che ancora trova uno spazio, seppur marginale, nella cura della sclerodermia, e curiosamente proprio in Italia (1-3) – possono rappresentare ancor oggi uno spunto di riflessione: "Comprendiamo certo, che sopra argomenti vaghi e indiretti è basata la nostra indicazione; ma siamo d'altro lato convinti, che lo empirismo terapeutico razionale può tornare di non lieve utilità, in mancanza di più comprovati e precisi fondamenti di terapia".

BIBLIOGRAFIA

1. Clin Exp Rheumatol. 2009; 28: 1167-1173.
2. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 1134-1141.
3. BMC Musculoskeletal Disord. 2022; 93: 193.

GESTIONE DELLA SSC-PAH IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA RENALE CRONICA END STAGE: UN CASO CLINICO

PO:30:538

Fiore S., Alonzi G., Cerasuolo P.G., Di Murro S., Zoli A., Boni V., Bosello S.L., D'Agostino M.A.
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. L'ipertensione arteriosa polmonare (SSc-PAH) è una delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione affetta da Sclerosi sistemica (SSc). Questi pazienti possono presentare coinvolgimento multiorgano legato alla patologia sclerodermica, che impone un approccio terapeutico personalizzato. In particolare, non ci sono al momento evidenze sull'utilizzo dei farmaci per PAH in pazienti affetti da IRC terminale. Riportiamo il caso di una paziente di 57 anni affetta da SSc con storia di crisi renale sclerodermica in terapia dialitica, trattata con triplice terapia di combinazione per SSc-PAH intrapresa con graduale incremento posologico ottenendo una stabilizzazione del quadro clinico.
Caso clinico. Donna di 57 anni con diagnosi dal 2018 di Connettivite indifferenziata (ANA positività, artromialgie, Fenomeno di Raynaud). Nel 2020 veniva ricoverata presso il nostro reparto per peggioramento della funzione renale. La paziente presentava sclerosi cutanea diffusa, late-pattern alla capillaroscopia e interstiziopatia polmonare all'HRTC, pertanto si poneva diagnosi di SSc. La biopsia renale confermava la diagnosi di crisi renale sclerodermica, pertanto si intraprendeva terapia con calcio-antagonista, ACE-i, diuretico e si poneva indicazione a terapia dialitica trisettimanale. A Dicembre 2021, per peggioramento della dispnea (classe NYHA 3-4) e riscontro ecocardiografico di valori di PAPs di 45 mmHg con segni di sovraccarico delle sezioni destre, si poneva indicazione a cateterismo cardiaco con riscontro di ipertensione polmonare pre-capillare (PAPm 49 mmHg, PVR 8,25 WU, CI 2,47 L/min/m^2). Si intraprendeva dunque terapia con Macitentan 10 mg/die e dopo un mese Riociguat con lento e graduale incremento posologico fino ad un target di 2,5 mg x 3/die per tendenza all'ipotensione. A Marzo 2023 per riscontro di valori di PAPs di 65 mmHg in paziente con classe di rischio intermedio si ottimizzava la terapia con aggiunta di Selexipag 200 mg 2 cp/die. Attualmente, la paziente riferisce miglioramento della dispnea (classe NYHA 2) con buon controllo della pressione arteriosa e miglioramento del quadro funzionale polmonare documentato alla spirometria e al 6MWT.
Discussione. Ad oggi, in accordo con le linee guida internazionali per il trattamento della PAH, i farmaci raccomandati per il trattamento della SSc-PAH sono gli inibitori della PDE-5, gli stimolatori della guanilato ciclasi solubile (riociguat), gli ERA (macitentan) e in casi resistenti alla terapia, farmaci che agiscono sulla via delle prostacicline (epoprostenol per via endovenosa). Fatta eccezione per i prostanoidi di sintesi, limitati sono i dati sull'utilizzo di questi farmaci, sia in monoterapia che in combinazione, in pazienti con IRC terminale e/o in terapia dialitica. Nella nostra esperienza, una triplice terapia di combinazione sequenziale (macitentan, riociguat, selexipag), con graduale incremento posologico e stretto monitoraggio della pressione arteriosa, ha permesso di ottenere un netto miglioramento della dispnea e dei parametri funzionali in una paziente con SSc-PAH in classe di rischio intermedio.

MANIFESTAZIONI ORALI IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: VALUTAZIONE CLINICA DI UNA PERSONALE CASISTICA DI 13 PAZIENTI

PO:30:539

Spinella A. [1], Setti G. [2], De Pinto M. [1], Veronesi S. [2], Amati G. [1], Lumetti F. [1], Cabassi C. [1], Biasi B. [1], Sandri G. [1,3], Giuggioli D. [1,3]

[1]Scleroderma Unit, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, AOU Policlinico di Modena; [2]Struttura Complessa di Odontoiatria e Chirurgia oro-maxillo-facciale, AOU Policlinico di Modena; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Materno-Infantili e dell'Adulto, UNIMORE, Modena

Scopo del Lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una connettivite rara ad eziologia sconosciuta caratterizzata da disfunzione endoteliale e fibrosi della cute e degli organi interni con importante compromissione della qualità di vita ed elevata mortalità. Le manifestazioni oro-facciali sono comuni nella SSc ma sono spesso trascurate rispetto al coinvolgimento sistemico di malattia. La sclerosi cutanea che colpisce il viso determina la scomparsa delle pieghe e dei solchi facciali, la fibrosi periorale conduce ad una drastica riduzione dell'apertura orale del paziente, rendendo complesse l'igiene orale e le più banali procedure odontoiatriche. Scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare le principali manifestazioni orali in una personale casistica di pazienti sclerodermici inviati all'attenzione del Servizio di Odontoiatria del Policlinico di Modena.

Materiali e metodi. Sono stati reclutati 13 pazienti sclerodermici secondo i criteri ACR/EULAR 2013 afferenti alla Scleroderma Unit del Policlinico di Modena e inviati all'attenzione del Servizio di Odontoiatria tra Gennaio 2022 e Aprile 2023. I pazienti sono stati sottoposti a raccolta di dati demografici, clinico-bioumorali (incluso lo studio autoanticorpale e la qualità di vita mediante HAQ); abbiamo inoltre raccolto i dati odontostomatologici specifici con particolare riferimento all'indice Decayed Missing and Filled Teeth (DMFT); parametri parodontali quali la profondità di sondaggio (PD) e il livello di attacco clinico (CAL); l'indice di placca (PI); le misurazioni complessive di apertura del cavo orale; la funzione salivare valutata tramite il flusso salivare (SFR).

Risultati. I 13 pazienti sclerodermici reclutati erano F/M 12/1, con forma cutanea di malattia dcSSc/lcSSc 6/7, età media 56.5±23.6 anni. Tra i principali risultati scaturiti abbiamo osservato un'interessante correlazione tra l'indice di sanguinamento al sondaggio (BoP) e la positività autoanticorpale per anti-centromero; la ridotta apertura del cavo orale correlava significativamente con il dato di interstiziopatia alla TC torace; il subset cutaneo limitato di malattia correlava con ridotti valori di SFR; infine l'indice PI correlava con la maggior parte delle voci dell'HAQ e, in particolare, con il "disability index" complessivo.

Conclusioni. Sebbene le manifestazioni orali in corso di SSc siano di minore impatto globale rispetto al coinvolgimento sistemico di malattia, sono causa di un'importante compromissione della qualità di vita per i nostri pazienti. Nonostante il piccolo campione analizzato, i dati scaturiti dal nostro studio hanno fornito interessanti correlazioni e spunti di riflessione relativamente all'impegno odontostomatologico del paziente sclerodermico, meritevole di ulteriori futuri studi su casistiche più ampie di pazienti.

ILOPROST NEL TRATTAMENTO DELLE ULCERE DIGITALI SCLERODERMICHE: EFFICACIA E SICUREZZA

PO:30:540

Amati G., Spinella A., Sandri G., Patrono G., De Pinto M., Bongiovanni B., Lumetti F., Giuggioli D.
Scleroderma Unit, Unità Operativa Complessa di Reumatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia e la sicurezza di iloprost nel trattamento delle ulcere digitali sclerodermiche ed evidenziare le associazioni che influiscono sull'esito del trattamento e/o sullo sviluppo di effetti collaterali.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 100 pazienti consecutivi affetti da sclerosi sistemica afferenti alla Sclerodermia Unit del Policlinico di Modena, trattati con Iloprost endovena tra gennaio 2019 ed aprile 2022 per un follow-up complessivo di 12 mesi (T12). Sono stati analizzati i dati demografici, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (CV), le caratteristiche cliniche e/o strumentali della malattia di base e il pattern autoanticorpale.
Risultati. Analizzando le frequenze di ulcere pre- e post-trattamento a 12 mesi, si è ottenuto un miglioramento significativo (42% vs 15%, McNeman test p<0.001). Per la valutazione dei fattori che influiscono l'esito, si è considerato come esito un peggioramento del quadro come la comparsa di ulcere al T12 oppure il mancato miglioramento di un quadro ulcerativo pre-esistente; si è invece considerato come esito in termini di miglioramento la mancata comparsa di ulcere al T12 oppure la guarigione di un'ulcera preesistente.
Abbiamo osservato un peggioramento del quadro ulcerativo in associazione alla presenza di diabete (100% vs 11%, p<0.001), ipertensione arteriosa (23% vs 1%, p=0.033), aterosclerosi (75% vs 13%, p=0.010), presenza di malattia tiroidea (32% vs 1%, p=0.010), presenza di PCR aumentata (43% vs 10%, p=0.006), iperuricemia (33% vs 11%, p=0.027), assunzione di terapia diuretica (32% vs 10%, p=0.020).
In totale, 21 pazienti hanno manifestato effetti collaterali in corso di infusione (12% cefalea, 7% nausea, 2% flushing e/o palpitazioni), gestiti efficacemente mediante riduzione della velocità d'infusione o terapia sintomatica. Lo sviluppo di effetti collaterali si associava a valori di VES aumentati (p=0.015) e ad un BMI compreso tra 20 e 24,99 (p=0.058).
Conclusioni. Alla luce dei nostri dati, iloprost si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento e nella prevenzione delle ulcere sclerodermiche. L'associazione tra i fattori di rischio CV e il peggioramento del quadro ulcerativo fa emergere l'importanza di trattare tali fattori non solo in termini preventivi in senso lato, ma anche come parte integrante del percorso terapeutico della vasculopatia sclerodermica.

FRAGILITÀ OSSEA NELLA SCLEROSI SISTEMICA E ASSOCIAZIONE CON IL FENOTIPO CLINICO

PO:30:541

Carlino I., Mondillo C., Versienti A., Manasse G., Al Refaie A., Manzana G., Bisogno S., Pierguidi S., Gonnelli S., Caffarelli C.
UOC medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia infiammatoria del tessuto connettivo a patogenesi autoimmunitaria, con lesioni vascolari di tipo proliferativo ed obliterativo dei piccoli vasi arteriosi del derma, del sottocutaneo e dello stroma connettivale, con iperproduzione ed accumulo di fibre collagene. Basandosi sull'estensione dell'interessamento cutaneo, la SSc può essere distinta in una forma diffusa (SSc diffusa) ed in una limitata (SSc limitata). Numerosi studi hanno indagato il rapporto tra Sclerosi Sistemica e sistema muscolo-scheletrico. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare se i parametri della densità minerale ossea, la presenza di fratture da fragilità ed i livelli di Vitamina D sono correlati con il fenotipo clinico della sclerodermia.
Materiali e metodi. Sono stati studiati 76 pazienti con un'età compresa tra i 35 e gli 80 anni (età media 63.6±13.7 anni). In tutti i pazienti abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS) e a livello femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA. La presenza di fratture vertebrali è stata valutata dalle radiografia del Rachide Dorso-Lombo-Sacrale, dalle radiografie del Torace in proiezione Latero-Laterale e dalla TC Torace. In tutti abbiamo altresì valutato la calcemia, la fosforemia, creatinina, fosfatasi alcalina, il paratormone, la 25-idrossi-vitamina D. Inoltre sono stati misurati i parametri di funzionalità respiratoria, in particolare il diffusion lung CO (DLCO) ed è stata effettuata la videocapillaroscopia periungueale e rilevate le alterazioni capillaroscopiche specifiche osservabili nei pazienti con SSc (early, active, late patterns).
Risultati. Trentanove pazienti (51.3%) erano affetti da SSc limitata, mentre 37 pazienti (48.7%) da SSc diffusa. I valori di BMD è risultata ridotta nei pazienti con SSc diffusa rispetto a quelli con SSc limitata, raggiungendo la significatività statistica solo a livello del femore totale ($p<0.05$). La percentuale di pazienti affetti da SSc che presentavano fratture da fragilità era simile nei due fenotipi clinici (29.0% vs 35.9%). I pazienti con SSc diffusa hanno mostrato valori di Vitamina D e di DLCO% ridotti rispetto ai pazienti con SSc limitata senza però raggiungere la significatività statistica. Suddividendo la popolazione in base ai pattern ottenuti all'esame capillaroscopico, abbiamo osservato come il "late patterns" presentava valori ridotti di DLCO%, dei livelli sierici di Vitamina D e dei valori di BMD. Tale andamento si verificava sia nei pazienti con la forma SSc limitata che SSc diffusa.
Conclusione. I nostri dati evidenziano come l'interessamento scheletrico rappresenti una complicanza frequente nei pazienti affetti da SSc in entrambi i fenotipi. La maggior compromissione clinica sembra essere il determinante principale della compromissione ossea. Pertanto, nei pazienti con sclerodermia dovrebbe essere raccomandata una valutazione dello stato osseo che potrebbe contribuire ad iniziare precocemente un trattamento farmacologico e ridurre le conseguenze cliniche.

ANALISI DESCRITTIVA DI UNA POPOLAZIONE DI CONNETTIVITI SCLERODERMICHE IN OVERLAP: UNO STUDIO MONOCENTRICO

PO:30:543

Gavioli L., Magnani L., Macchioni P., Cocchiara E., Dardani L., Bajocchi G.
IRRCSS-AUSL Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Con il termine "sindromi overlap" si intende un gruppo di condizioni che esibiscono le caratteristiche cliniche e soddisfano i criteri per una o più malattie infiammatorie del connettivo. Lo scopo del lavoro consiste nel caratterizzare la popolazione di pazienti affetti da sindromi overlap afferenti alla Scleroderma Unit del nostro centro.
Materiali e metodi. Sono stati considerati i pazienti affetti da sindromi overlap attivamente afferenti alla Scleroderma Unit del nostro centro (elenco aggiornato a luglio 2023). La popolazione è stata caratterizzata per sesso, età, durata di malattia, tipo di malattia, profilo autoanticorpale, manifestazioni cliniche e terapie intraprese.
Risultati. La popolazione consiste di 29 pazienti, di cui 27 femmine e 2 maschi, con età media 51.5±16.1 anni. La durata di malattia media è di 1331.4±940 mesi. La frequenza delle patologie in overlap è la seguente: 7 con artrite reumatoide (24.1%), 15 (51.7%) con miosite (definita come alterazione degli enzimi di miocitolisi e/o anomalie elettromiografiche e/o presenza di edema muscolare in risonanza magnetica e/o conferma istologica), 3 (10.3%) con sindrome di Sjogren (sindrome sicca soggettiva e oggettiva), 4 con artrite reumatoide e miosite (13.8%). Dei pazienti con artrite reumatoide 5 sono positivi per il fattore reumatoide (45.4%), 4 (36.4%) sono positivi per ACPA (anticorpi anti-citrullina) e in 7 (63.6%) l'artrite è erosiva. Dei pazienti con miosite, 2 hanno anche manifestazioni cutanee (rash eliotropo e/o papule di Gottron). Inoltre 22 pazienti (75.9%) presentano fenomeno di Raynaud, 16 (55.1%), hanno alterazioni capillaroscopiche, 6 (20.7%) hanno sviluppato ulcere almeno una volta nel corso della loro storia di malattia e 13 (44.8%) hanno un coinvolgimento esofageo dimostrato tramite lo studio della deglutizione con pasto baritato. Dal punto di vista della fibrosi cutanea, la maggior parte dei pazienti (25, ovvero l'86.2%) presentano un subset limitato. Per quanto riguarda il coinvolgimento cardio-polmonare 19 pazienti (65.5%) ha alterazioni dell'interstizio, di cui 17 (58.6%) con pattern NSIP e solo 2 con pattern UIP; inoltre 6 pazienti (20.7%) presentano una PAPs >30 mmHg. I profili autoanticorpali sono i seguenti: 7 pazienti (24.1%) positivi per CENP-B, 10 (34.5%) positivi per PM-Scl100, 11 (37.9%) positivi per PM-Scl75, 9 (31%) positivi per SSA, 2 positivi per SSB, 2 positivi per Th/To, 2 positivi per SCL70, 4 positivi per RNA-polimerasi-III, 1 positivo per Mi2, 1 positivo per TIF-1gamma, 2 positivi per Ku. Per quanto riguarda le terapie in corso: 13 pazienti (44.8%) assumono calcio-antagonista, 7 (24.1%) eseguono infusioni di prostanoide, 3 assumono un anti-entotelina (10.3%), 22 (75.9%) ha assunto nel corso della storia di malattia almeno 5 mg/die di prednisone-equivalente, 28 assumono DMARDs (riassunti in Tabella 1).
Conclusioni. Le sindromi più comuni sono in overlap con artrite reuamatoide e miosite, che si associano a forme limitate di sclerodermia. I profili autoanticorpali più comuni sono PM-Scl100, PM-Scl75, CENP-B e SSA. Poco più della metà dei pazienti presentano coinvolgimento polmonare, quasi esclusivamente in pattern NSIP.

DMARD	N° pazienti	% pazienti
Metotressato	17	58.6
Micofenolato mofetil	8	27.6
Rituximab	11	37.9
Ciclofosfamide	4	13.8
Tocilizumab	4	13.8
Idrossiclorochina	13	44.8
Azatioprina	5	17.2
Altro	8	27.6

Tabella 1: DMARDs. Altri DMARDs: leflunomide, abatacept, sulfasalzina, immunoglobuline endovena, tofacitinib, ciclosporina.

PO:31:544 - PO:31:559 SESSIONI POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (I)

EXTRAVASCULAR MANIFESTATIONS OF TAKAYASU ARTERITIS PO:31:545

Padoan R. [1], Tomelleri A. [2], Kavadichanda C. [4], Jose A. [2], Singh K. [4], Iorio L. [1], Codirenzi M. [1], Davanzo F. [1], Rathore U. [3], Rinaldi E. [2], Baldissera E. [2], Agarwal V. [3], Dagna L. [2], Campochiaro C. [2], Misra D. [3], Doria A. [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), San Raffaele Scientific Institute, Milano; [3]Department of Clinical Immunology, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research (JIPMER), Puducherry, India; [4]Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (SGPGIMS), Lucknow, India

Background. Takayasu arteritis (TAK) is a rare systemic condition that mainly affects the aorta and its main branches. While the characteristics of vascular involvement of TAK are well understood, there is currently a lack of organized research examining the non-vascular manifestations of the disease. Our objective was to assess the features of non-vascular manifestations in TAK and establish a connection between the vascular and non-vascular aspects of the condition.

Methods. TAK patients from four independent cohorts were included in the study. Patient characteristics were retrospectively collected from the electronic dataset. Clinical findings including uveitis, skin lesions, oral ulcers, arthritis, and inflammatory bowel disease (IBD) were reviewed. Logistic regression analysis was performed to evaluate the association between vascular and extravascular manifestations.

Results. We included 407 patients (163 from Italy; 244 from India) with a median follow-up of 80 (IQR, 37-143) months. Median age at diagnosis was 30 (IQR 22-41) years, with a diagnostic delay of 3 (IQR 1-13) months. Extravascular manifestation of TAK was observed in 31.2% of patients, the most common being erythema nodosum (4.2%), followed by uveitis (3.6%), arthritis including sacroiliitis (3.2%), recurrent oral ulcers (1%) and IBD (1.7%). A multivariate logistic regression analysis revealed type IIB vascular involvement (adjusted odds ratio (OR) 2.956, 95% confidence interval (CI) 1.337–6.537, p=0.007) and the c-reactive protein (CRP) (adjusted OR 1.014, 95% CI 1.003–1.025, p=0.012) as significantly associated with the presence of erythema nodosum. Patients were treated with GCs in 348 (85.5%) of the cases, csDMARDs in 331 (81.3%), bDMARDs in108 (66.3%). Vascular procedures were performed in 101 patients (24.8%). Mean baseline DEI.Tak and ITAS2010 scores were 8.8±5.5 and 10.4±6.6, respectively.

Conclusion. Extravascular manifestations of TAK were observed in up to one-third of the patients. The most common extravascular manifestation was erythema nodosum, which was associated with a type IIB vascular involvement pattern and a high CRP.

NECROSI TESTICOLARE IN CORSO DI VASCULITE IGA DELL'ADULTO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E RUOLO TERAPEUTICO DEL RITUXIMAB

PO:31:546

Pelizza J., Guadalupi E., Maggiore F., Morandi V., Milanesi A., Codullo V., Delvino P., Montecucco C.
Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. L'interessamento testicolare in corso di vasculite IgA (IgAV) è descritto nel 20% dei casi pediatrici di malattia (1) mentre è più raramente riportato nei pazienti adulti. Ad oggi, le evidenze scientifiche a supporto della terapia della IgAV sono limitate; dati retrospettivi hanno suggerito l'efficacia clinica del rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, principalmente nei casi di coinvolgimento glomerulare (2). Scopo del nostro lavoro è descrivere per la prima volta il ruolo terapeutico del rituximab in un caso di IgAV a interessamento cutaneo, digestivo e testicolare severo.
Materiali e metodi. Paziente di 45 anni, con storia personale di diabete tipo I e sindrome di Brugada. Nel novembre 2022 veniva ricoverato per addominalgie, ematemesi, dolore testicolare destro, iperpiressia e porpora palpabile ai 4 arti (Figura 1), diffusa a livello scrotale, penieno ed addominale. A TC total-body riscontro di flogosi delle anse intestinali in FID con mesenterite e alla EGDS lesioni ulcerative esofagee e duodenali con petecchie mucosali. Autoimmunità completa e crioglobuline negative, riscontro di elevazione della calprotectina fecale (800 ng/mg), della PCR (8 mg/dl) e delle IgA (700 mg/dl). Negative le indagini microbiologiche su liquido seminale ed urine. Nel sospetto di IgAV, avviata terapia con metilprednisolone 60 mg/die, con risoluzione dei sintomi intestinali ed iniziale beneficio sul piano testicolare e cutaneo. Si eseguiva biopsia cutanea punch con riscontro di vasculite leucocitoclastica e depositi di IgA e fibrinogeno in sede dermica all'IFD. A completamento di accertamenti escluso interessamento renale e risultati negativi screening paraneoplastico di primo livello, indagini microbiologiche su siero e colonscopia. Al dècalage steroideo, recrudescenza di porpora cutanea estesa ai 4 arti e in sede scrotale e dolore testicolare, con evidenza ecografica di area necrotica non vascolarizzata (20x6 mm) in sede didimale (Figura 2). Negative ricerca BHCG e alfa-fetoproteina.
Risultati. In considerazione della severità del quadro testicolare e cutaneo, limitante la riduzione cortisonica sotto i 37.5 mg/die, si avviava terapia di induzione con rituximab (375mg/m2 per 4 infusioni settimanali), con regressione della porpora cutanea e della sintomatologia testicolare. Seguiva dècalage steroideo senza recidive in corso di follow-up. Un'ecografia testicolare di controllo dimostrava una riduzione delle dimensioni lesionali (12x5 mm) (Figura 3).
Conclusioni. Sulla scorta dei dati riportati in letteratura il nostro è il primo caso di efficacia del rituximab in corso di IgAV a coinvolgimento testicolare. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire l'efficacia del rituximab in questo tipo di patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Testicular infarction in an adult patient with systemic IgA vasculitis. Kinanah Yaseen. PMID: 36689035.
2. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, Emmi G, Urban ML, Rocco R, et al. PMID: 28973844.



Figura 1: porpora palpabile, arti inferiori

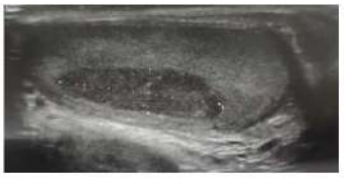


Figura 2: ecografia testicolo destro prima della terapia; area necrotica non vascolarizzata 20 x 6 mm



Figura 3: ecografia testicolo destro dopo induzione con Rituximab; area necrotica ridotta a 12 x 5 mm.

PRESENTAZIONE CLINICA E MANIFESTAZIONI ALL'ESORDIO DI MALATTIA DI 150 PAZIENTI CON DIAGNOSI DI ARTERITE GIGANTOCELLULARE DEFINITA SECONDO I CRITERI CLASSIFICATIVI ACR/EULAR 2022

PO:31:547

Mora J., Regola F., Franceschini F., Toniati P.
UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. L'arterite gigantocellulare (GCA) è la vasculite dei grossi vasi più frequente nell'età adulta. Sulla base dell'interessamento vascolare, è possibile descrivere tre fenotipi clinici: il fenotipo craniale (C-GCA), che interessa le branche arteriose dell'arteria carotide esterna e dell'arteria vertebrale, il fenotipo large vessel (LV-GCA), che interessa l'aorta e i vasi epiaortici, e il fenotipo misto (C-LV-GCA). L'obiettivo dello studio è stato analizzare le caratteristiche di una coorte retrospettiva monocentrica di pazienti con diagnosi di GCA definita secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2022 (1).
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 150 pazienti con diagnosi di GCA posta tra il 01/01/2005 e il 31/12/2020 presso una singola Unità Operativa italiana di Reumatologia e classificabili come GCA secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2022.
Risultati. Dei 150 pazienti arruolati (F 104, M 46, età mediana alla diagnosi di 74(67-78) anni), 96 sono stati classificati come C-GCA, 22 come LV-GCA e 32 come C-LV-GCA (tabella 1). Rispetto ai pazienti con C-GCA, quelli affetti da LV-GCA e C-LV-GCA erano più giovani, con una differenza ancora più significativa per i pazienti con LV-GCA. I pazienti con C-GCA mostravano una minore durata dei sintomi, ma una maggior frequenza di ricovero in ambiente ospedaliero al momento della diagnosi. Confrontando le manifestazioni cliniche, è emerso che alcuni sintomi sistemici, come astenia e calo ponderale, erano più frequenti nei pazienti con LV-GCA, mentre la febbre era egualmente riportata nelle tre coorti. La polimialgia reumatica era più frequente nei pazienti con C-GCA, in associazione ai sintomi e ai segni riferibili all'interessamento delle branche arteriose dell'arteria carotide, tra cui cefalea, iperalgesia dello scalpo, coinvolgimento oculare e claudicatio masseterina. Al contrario, nella coorte LV-GCA e C-LV-GCA, i sintomi più frequentemente riportati erano dolore toracico, claudicatio agli arti e claudicatio abdominis, quale espressione di coinvolgimenti di aorta toracica, arterie succlavie e aorta addominale. Non sono state trovate differenze statisticamente significative per quanto riguarda i parametri di laboratorio, inclusi i marker infiammatori.
Conclusioni. La GCA presenta tre fenotipi clinici di malattia, che mostrano caratteristiche cliniche distintive. Nei pazienti con LV-GCA i sintomi più frequenti sono risultati essere quelli sistemici, che sono però anche i meno specifici e questo potrebbe aver determinato la maggior latenza diagnostica. Viceversa, i pazienti con C-GCA mostravano una minore durata dei sintomi alla diagnosi, ma una maggiore gravità di presentazione clinica, condizionante nell'80% dei casi il ricovero in ambiente ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. C. Ponte, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81 (12): 1647-1653.

	GCA (*n*: 150)	C-GCA (*n*: 96)	LV-GCA (*n*: 22)	C-LV-GCA (*n*: 32)	*p*
Sesso (femmine/maschi)	104 (69%)/46 (31%)	66 (69%)/30 (31%)	16 (73%)/6 (27%)	22 (69%)/10 (31%)	0,933
Età alla diagnosi (anni)	74 (67-78)	75 (70-80)	63 (60-75)	72 (65-75)	< 0,001*
Latenza diagnostica (settimane)	5 (3-12)	4 (2-8)	13 (7-24)	10 (4-17)	< 0,001*
Setting diagnostico (ambulatorio/ricovero)	41 (27%)/109 (78%)	19 (20%)/77 (80%)	9 (41%)/13 (59%)	13 (41%)/19 (59%)	0,022*
Cefalea	117 (78%)	88 (92%)	0	29 (91%)	< 0,001*
Iperalgesia dello scalpo	64 (43%)	46 (48%)	0	18 (56%)	< 0,001*
Alterazioni dell'arteria temporale superficiale	63 (42%)	49 (51%)	0	14 (44%)	< 0,001*
Coinvolgimento oculare	55 (37%)	48 (50%)	0	7 (22%)	< 0,001*
Claudicatio masseterina	64 (43%)	51 (53%)	0	13 (41%)	< 0,001*
Dolore toracico	5 (3%)	0	3 (14%)	2 (6%)	0,003*
Claudicatio degli arti superiori	4 (3%)	0	1 (5%)	3 (9%)	0,014*
Claudicatio abdominis	5 (3%)	0	5 (23%)	0	< 0,001*
Eventi cerebrovascolari	4 (3%)	2 (2%)	0	2 (6%)	0,315
Febbre	63 (42%)	35 (37%)	11 (50%)	17 (53%)	0,181
Calo ponderale	70 (47%)	37 (39%)	14 (64%)	19 (54%)	0,028*
Astenia	110 (73%)	65 (68%)	16 (73%)	29 (91%)	0,040*
Polimialgia reumatica	70 (47%)	47 (49%)	5 (23%)	18 (56%)	0,040*
Sinovite e/o artrite	9 (6%)	5 (5%)	2 (9%)	2 (6%)	0,790
Proteina C reattiva (*mg/l*)	80 (43-127)	77 (41-121)	106 (44-127)	106 (67-135)	0,174
Velocità di eritrosedimentazione (*mm/h*)	68 (46-88)	68 (46-88)	78 (51-88)	66 (45-89)	0,742
Leucocitosi	52/123 (42%)	34/82 (42%)	8/18 (44%)	10/23 (44%)	0,965
Leucociti/μl	9320 (7385-11525)	8720 (7063-11400)	9460 (7493-12210)	9710 (8335-10975)	0,533
Anemia	92/123 (75%)	59/82 (72%)	14/18 (78%)	19/23 (83%)	0,534
Emoglobina (*g/dl*)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (10-12)	11 (10-12)	0,081
Eritrociti · $10^6/\mu l$	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-4)	0,142
Piastrinosi	47/117 (40%)	31/76 (41%)	6/18 (33%)	10/23 (44%)	0,792
Piastrine · $10^3/\mu l$	364 (309-441)	364 (297-447)	342 (288-411)	372 (355-422)	0,488
Dati espressi come mediana (IQR) o *n* (%); *: $p \leq 0,05$					

Tabella 1

CLINICAL FEATURES AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH TAKAYASU'S ARTERITIS AND CONCOMITANT INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: DATA FROM A MONOCENTRIC COHORT

PO:31:548

Cilona M.B. [1], Tomelleri A. [1,2], Campochiaro C. [1,2], Farina N. [2], Baldissera E. [2], Dagna L. [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, UNIRAR, Milano

Background. Takayasu's arteritis (TA) and inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory disorders which share some histologic features. Although their co-occurrence is not rare, data on clinical features and management of patients affected by both diseases are still scarce. The aim of this study is to investigate the clinical features and management of a monocentric cohort of patients with TA and IBD.
Methods. Data from patients clinically diagnosed with TA and IBD and followed-up at our centre between 1993 and 2002 were identified. Fulfilment of both 1990 and 2022 classification criteria was assessed. Demographics, baseline diseases features (i.e., symptoms, vascular territories affected, diagnostic delay) and management (need of csDMARD [conventional disease-modifying antirheumatic drugs] and bDMARD [biological disease-modifying antirheumatic drugs] introduction and of vascular procedures) were evaluated. A comparison with patients with isolated TA was performed.
Results. Out of 154 patients with TA, 9 patients (6%) with concomitant IBD (Crohn's disease, n=6; ulcerative colitis, n=3) were identified. Most patients were female (8/9, 89%) and mean age at diagnosis was 37.9±13.6 years. Mean diagnostic delay was 46.9±36.2 months. All patients fulfilled the 2022 ACR/EULAR criteria, whereas only 6 (67%) fulfilled the 1990 ACR criteria. At TA diagnosis, the most reported signs/symptoms were pulse loss (n=7, 77%), pulse inequality (n=5, 55%), vascular bruits (n=5, 55%), upper limbs claudication (n=5, 55%) and arthralgia (n=4, 44%). The mean number of affected arteries was 3.6±1.6. The most involved arteries were left subclavian artery (n=6, 67%), abdominal aorta (n=5, 55%) and coeliac trunk (n=5, 55%). All patients were treated with at least one csDMARD, whereas 6 patients (67%) with at least one bDMARD (infliximab, n=2 [33%], adalimumab, n=4 [66%]). Three of them (50%) switched to a second bDMARD (one infliximab, one tocilizumab). One out of three switched to ustekinumab. Two patients had vascular procedures: one underwent both bilateral iliac PTA and coronary artery bypass, one underwent superior mesenteric artery PTA. Compared with patients with TA and concomitant IBD, patients with isolated TA had similar age at diagnosis (35.9±13.6 years) and diagnostic delay (39.1±63.5 months). A similar percentage of patients received a bDMARD (75/145, 52%). The 2022 ACR/EULAR criteria were fulfilled by 133/145 patients (92%) and the 1990 ACR criteria by 115/145 (79%) patients. At diagnosis, patients with TA and IBD had more frequently arthralgia and erythema nodosum and showed less involvement of brachiocephalic and right carotid arteries (Table 1).
Conclusion. The presence of extra-vascular features such arthralgia and erythema nodosum and the presence of subdiaphragmatic arteries involvement should raise the suspicion of a concomitant IBD in TA patients. The 2022 ACR/EULAR criteria may have an higher diagnostic efficiency to identify patients with both TA and IBD.

	Takayasu arteritis and IBD N = 9	Isolated Takayasu arteritis N= 145	p-value (<0.05)
Arthralgia	4 (44%)	23 (15%)	**0.02**
Erythema nodosum	2 (22%)	7 (5%)	**0.03**
Carotidynia	2 (22%)	30 (21%)	0.9
Headache	2 (22%)	30 (21%)	0.9
Fatigue	2 (22%)	42 (29%)	0.7
Fever	1 (11%)	50 (35%)	0.2
Dizziness/vertigo	1 (11%)	16 (11%)	1
Stroke	0 (0%)	7 (5%)	0
Blurring vision	0 (0%)	12 (8%)	0.3
Loss of vision	0 (0%)	2 (1.4%)	0.7
Documented TAK retinopathy	0 (0%)	4 (3%)	0.6
Inflammatory ocular disease (e.g. uveitis, scleritis)	1 (11%)	9 (6%)	0.6
Pulse inequality	5 (56%)	73 (50%)	0.7
Pulse loss	7 (78%)	79 (55%)	0.2
Upper limbs claudication	5 (56%)	49 (34%)	0.2
Lower limbs claudication	0 (0%)	24 (17%)	0.2
New onset arterial hypertension	1 (11%)	55 (38%)	0.1
Abdominal angina	2 (22%)	18 (12%)	0.3
Bowel infarction	0 (0%)	3 (2%)	0.6
Chest pain	3 (33%)	34 (23%)	0.4
Acute coronary syndrome	1 (11%)	7 (5%)	0.4
Heart failure	0 (0%)	3 (2%)	0.7
Coronary	1 (11%)	15 (10%)	0.9
Right subclavian	3 (33%)	72 (50%)	0.3
Left subclavian	6 (67%)	92 (63%)	0.8
Right carotid	2 (22%)	88 (61%)	**0.02**
Left carotid	4 (44%)	89 (61%)	0.3
Right vertebral	0 (0%)	16 (11%)	0.3
Left vertebral	0 (0%)	22 (15%)	0.2
Pulmonary	1 (11%)	22/145 (15%)	0.8
Brachiocephalic	0 (0%)	45 (31%)	**0.05**
Ascending aorta	3 (33%)	43 (30%)	0.8
Aortic arch	3 (33%)	43 (30%)	0.8
Thoracic discending aorta	3 (33%)	49 (34%)	1
Abdominal aorta	5 (56%)	71 (49%)	0.6
Coeliac trunk	5 (56%)	46 (32)	0.1
Superior mesenteric	4 (44%)	47 (32%)	0.4
Inferior mesenteric	0 (0%)	8 (6%)	0.5
Right iliac	1 (11%)	26 (18%)	0.6
Left iliac	2 (22%)	25 (17%)	0.6
Right femoral	0 (0%)	10 (7%)	0.4
Left femoral	0 (0%)	9 (6%)	0.4

Table 1. Differences in signs/symptoms at presentation and involved vessels in patients with isolated TA and concomitant TA and IBD

TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB IN MONOTERAPIA DOPO TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI PER BREVE PERIODO IN PAZIENTI CON ARTERITE A CELLULE GIGANTI CON COINVOLGIMENTO DEI GRANDI VASI: EFFETTI SUI CHECKPOINT IMMUNITARI SOLUBILI

PO:31:549

Bonacini M. [1], Rossi A. [1], Ferrigno I. [2,1], Catellani C. [1], Buia V. [2,1], Muratore F. [3,4], Galli E. [3,4], Marvisi C. [2,3], Cassone G. [5], Zerbini A. [1], Salvarani C. [3,4], Croci S. [1]

[1]Lab di Autoimmunità, Allergologia e Biotecnologie Innovative, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia; [2]Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università di Modena e Reggio Emilia; [3]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia; [4]Dipartimento Chimomo, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; [5]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

Scopo del lavoro. Un nuovo protocollo terapeutico che prevede la somministrazione di alte dosi di glucocorticoidi (GC) per breve periodo seguita da Tocilizumab (TCZ) in monoterapia sta emergendo per pazienti affetti da arterite a cellule giganti con coinvolgimento dei grandi vasi (LV-GCA). L'effetto di questo trattamento sui checkpoint immunitari solubili non è ancora noto. Un'altra necessità clinica è la definizione di un "gold standard" di attività di malattia.
Scopo del lavoro:
– valutare gli effetti del nuovo protocollo terapeutico su checkpoint immunitari solubili
– identificare biomarcatori solubili in grado di discriminare i pazienti LV-GCA in diverse fasi della malattia

Materiali e metodi. 16 pazienti LV-GCA in fase attiva sono stati arruolati in uno studio a singolo braccio (NCT05394909). Criteri di inclusione: PET/TC con captazione FDG >1 in almeno un distretto vascolare e almeno uno tra VES >40 mm/h (o CRP >10 mg/L); manifestazioni craniche/sistemiche di GCA o polimialgia reumatica. Criteri di esclusione: >10 mg/giorno di prednisone per più di 10 giorni consecutivi nei tre mesi precedenti. Definizione di remissione: assenza di segni/sintomi clinici direttamente attribuibili a GCA; normalizzazione dei valori di PCR e VES; assenza di nuovo/peggiorato danno vascolare alla TC; PET/TC con captazione FDG <2 in tutti i distretti vascolari o interpretazione complessiva della PET di vasculite non attiva.
I pazienti hanno ricevuto metilprednisolone endovena 500 mg/giorno per tre giorni, seguito da TCZ sottocute ogni settimana dal giorno 3 fino alla settimana 52. Sono stati raccolti dati clinici e plasma prima della terapia, dopo le iniezioni di GC e per 10 pazienti anche al termine del trattamento. È stata determinata la concentrazione plasmatica dei checkpoint immunitari. Il Wilcoxon test è stato utilizzato per il confronto tra gruppi, mentre il test di Spearman per le analisi di correlazione.

Risultati. CD137L, CTLA4, CD40, CD40L, GITR, IDO, PD1 e PDL1 non sono stati rilevati in quasi tutti i campioni indipendentemente dal trattamento e dalla fase della malattia. Le iniezioni endovenose di GC hanno determinato una significativa riduzione di CD137, CD80, GITRL, ICOSL, LAG3, MICA e MICB e un aumento dei livelli di PTX3 e VISTA. Al termine del trattamento, sono stati osservati un aumento di ICOSL e una riduzione di LAG3, PTX3 e VISTA rispetto ai valori iniziali. A 52 settimane, 7 pazienti sono stati classificati in remissione, mentre 3 pazienti erano attivi. I cambiamenti nei livelli dei checkpoint immunitari si sono verificati indipendentemente dalla fase della malattia. I livelli dei checkpoint immunitari non erano correlati alle concentrazioni di ESR e CRP.

Conclusioni. Il trattamento con alte dosi di GC per breve periodo seguito da trattamento con TCZ in monoterapia modifica i livelli plasmatici dei checkpoint immunitari. I checkpoint immunitari valutati non hanno permesso di discriminare tra pazienti LV-GCA in diverse fasi della malattia.

STRATEGIA DI TRATTAMENTO STEP-DOWN CON MEPOLIZUMAB PER LA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA). ESPERIENZA REAL LIFE DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:31:550

Batani V. [1], Germinario B. [2], Lanzillotta M. [1], Cariddi A. [1], Moroni L. [1], Dagna L. [1]
[1]Università' IRCCS San Raffaele - Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e malattie rare, Milano;
[2]Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Mepolizumab (MPZ) è un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-5 (IL-5) approvato per l'EGPA alla dose di 300 mg ogni 4 settimane (300mg/4w). Da studi di real life, si stanno accumulando evidenze che la dose di 100 mg ogni 4 settimane (100mg/4w), abitualmente utilizzata nei pazienti asmatici, sia ugualmente efficacie nel controllo della patologia. Tuttavia non sono al momento disponibili evidenze né linee guida che indichino quale sia la tempistica di utilizzo dei diversi dosaggida preferire in questi pazienti. L'approccio preferenzialmente usato nel nostro centro è quello di iniziare il trattamento con MEPO 300 mg /4 settimane e di ridurre la dose a 100 mg/4 settimane una volta raggiunto un buon controllo globale di malattia (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS =0), contemporaneamente ad un buon controllo dell' asma (Asthma Control Test - ACT >20) e a una normalizzazione della conta degli eosinofili e dopo la sospensione dello steroide (approccio step down).
L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'efficacia a lungo termine del trattamento step-down con MPZ in EGPA.
Metodi. Abbiamo esaminato le cartelle cliniche dei pazienti con EGPA trattati con MPZ da aprile 2014 a dicembre 2022 selezionando i pazienti che erano stati trattati con MEPO secondo l'approccio step-down distinguendoli in due gruppi a seconda che avessero raggiunto la dose di 100 mg/4w (gruppo 300->100) o fossero rimasti in terapia con MPZ 300 mg/4w per tutta la durata del follow up. Abbiamo quindi analizzato l'attività di malattia durante tutto il follow-up nei due gruppi.
Risultati. Trentuno (31) pazienti totali sono stati trattati con approccio step down con MPZ 300 mg/4w e seguiti nel tempo con un follow-up mediano dall'introduzione della terapia biologica di 39 mesi (25-56). Ventidue pazienti (71%) hanno mantenuto il trattamento con il dosaggio iniziale mentre in nove pazienti (29%) è stato possibile ridurre il dosaggio a 100 mg/4w, senza che nessun paziente abbia dovuto aumentare nuovamente la dose. Entrambi i sottogruppi della strategia step-down hanno mostrato una riduzione significativa in termini di BVAS, ACT, eosinofili sierici, numero di esacerbazioni di asma per paziente in 6 mesi, e dose giornaliera di prednisone all'ultimo follow-up. Allo stesso tempo hanno presentato un'alta percentuale di esacerbazioni nasali (33 e 9) mentre nessuna esacerbazione non respiratoria (Tabella 1).
Conclusioni. Nella nostra esperienza, un approccio step-down con mepolizumab in EGPA è ragionevole e permette di raggiungere in sicurezza il regime a basso dosaggio in una grande percentuale di pazienti. Le riacutizzazioni nasali sono la nuova sfida per i clinici che trattano l'EGPA in un'epoca in cui la remissione senza steroidi è un obiettivo raggiungibile.

Tabella 1: Caratteristiche basali e follow up di pazienti con EGPA trattati con mepolizumab secondo l'approccio step-down.

Gruppi di trattamento	300->100			300->300		
Numeri di pazienti	9 (29%)			22 (71%)		
Timepoint	t0 (start mepo 300 mg/4w)	t2 (fine del FUP)	p (t0 vs t2)	t0 (start mepo 300 mg/4w)	t2 (fine del FUP)	p (t0 vs t2)
Dose di mepolizumab	300 mg/4w	100 mg/4w		300 mg/4w	300 mg/4w	
Durata della malattia (mesi dopo la diagnosi) - mediana (IQR)	50 (21-91)	125 (100-153)		75 (34-108)	90 (67-137)	
Mesi dall'inizio della MEPO - mediana (IQR)	-	48 (38-89)		-	33 (12-50)	
Mesi dopo la riduzione MEPO - mediana (IQR)	-	24 (11-29)		-	-	
Eosinofili/microl - mediana (IQR)	600 (390-665)	75 (48-108)	p=0.022	590 (400-1040)	40 (0-100)	p <0.01
ACT - mediana (IQR)	19 (15-19)	25 (25-25)		19 (14,5-25)	25 (25-25)	p = 0.04
BVAS - median (IQR)	2 (2-3)	0 (0-2)	p=0.024	3,5 (2-5)	0 (0-2)	p <0.01
n° di pazienti BVAS <=1 - n (%)	0 (0%)	5 (56%)	-	0 (0%)	16 (73%)	-
n° di asma exac./paziente/6 mesi -	1 (1-1,5)	0 (0-0)	p=0.031	1 (0-3)	0 (0-0)	p= 0.002
n° di pazienti con asma exac./6 mesi - n (%)	7 (78%)	1 (11%)	-	15 (68%)	4 (18%)	-
n° di pazienti con esacerbazione nasale dal timepoint precedente - n (%)	-	3 (33%)	-	-	2 (9%)	-
n° di pazienti con esac. di EGPA non respiratoria dal timepoint precedente - n (%	-	0 (0%)	-	-	4 (18%)	-
Dose giornaliera di PDN - mediana (IQR)	5 (5-7,5)	0 (0-0)	p<0,05	8,75 (5-23,75)	0 (0-2,5)	p <0.01
n° di pazienti trattati con immunosoppressori - n (%)	7 (78%)	3 (33%)	-	15 (68%)	14 (64%)	-

ACT: Asthma Control Test; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; esac: esacerbazioni; FUP: follow-up; MEPO: mepolizumab; PDN: prednisone;

INIBIZIONE DI INTERLEUCHINA-6 CON TOCILIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA VASCULITE IgG4-CORRELATA

PO:31:551

Batani V. [1], Mahajne J. [1], Minici C. [1], Sanvito F. [2], Venturini E. [3], Dagna L. [1], Della Torre E. [1]
[1]Università' IRCCS San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e malattie rare, MIlano;
[2]Università' IRCCS San Raffaele, Unità di Patologia, Milano; [3]Università' IRCCS San Raffaele, Unità di Radiologia Clinica e Sperimental, Milano

Scopo del lavoro e metodi. A differenza delle altre manifestazioni d'organo, il coinvolgimento vascolare della malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è tipicamente caratterizzato da un aumento degli indici di flogosi. Questa evidenza suggerisce un background patogenetico maggiormente infiammatorio rispetto agli altri fenotipi di IgG4-RD1. L'inibizione di interleuchina-6 (IL-6) può quindi avere un razionale terapeutico in analogia ad altre forme di vasculiti infiammatorie dei grandi vasi.
Vogliamo qui descrivere l'efficacia dell'inibizione dell'IL-6 con tocilizumab in un paziente con aortite e coronarite IgG4-correlata istologicamente dimostrata e con evidenza di produzione in-situ di IL-6.
Risultati. Nel 2013, una donna di 60 anni con una storia di episodi ricorrenti di infarto del miocardio è stata sottoposta a sostituzione chirurgica della valvola aortica e dell'aorta ascendente per il riscontro di un aneurisma dell'aorta ascendente e delle arterie coronarie. L'analisi istopatologica del tessuto è risultata diagnostica di aortite IgG4-correlata (Figura 1.A). Agli esami si osservava una marcata elevazione delle IgG4 sieriche (11,5 g/L; valori normali < 2,3 g/L), di VES e PCR. ANA, anti-ENA, ANCA e complemento risultavano negativi o nella norma. Dal 2013 al 2018 la paziente è stata trattata con corticosteroidi, ma solo un aumento periodico della dose di steroidi permetteva un controllo ottimale dell'angina. Nel 2018, a causa della persistente attività di malattia alla risonanza magnetica (RM) e dell'aumento degli indici infiammatori, è stata trattata con un ciclo rituximab (1gr x 2) ripetuto poi nel 2021 per una recidiva. Tre mesi dopo rituximab la paziente ha ripresentato angina, flogosi sistemica ed evidenza di aumentata attività della malattia a livello dell'arco aortico e dell'aorta sottorenale alla RM come da riattivazione precoce di malattia / scarsa risposta a rituximab (Figura 1.B - frecce). In considerazione dell'efficacia dell'inibizione dell'IL-6 nell'arterite gigantocellulare, sono stati condotti studi di ibridazione in-situ e citometria a flusso sulla biopsia dell'aorta toracica dimostrando la produzione di IL-6 da parte di una popolazione di fibroblasti vimentina positivi (Figura 2). Sulla base di questi dati è stata iniziata una terapia con tocilizumab sottocute 162 mg a settimana che ha portato a una rapida risposta clinica, radiologica e sierologica con normalizzazione dei marcatori infiammatori, risoluzione dell'angina entro il primo mese di trattamento, e miglioramento radiologico alla RM a 6 mesi (Figura 1.B - frecce). La paziente non ha riportato altri episodi di angina o effetti avversi fino all'ultimo follow-up (maggio 2023).
Conclusioni. In questo lavoro riportiamo per la prima volta l'efficacia dell'inibizione di IL-6 con tocilizumab in una paziente con vasculite IgG4-correlata istologicamente dimostrata. Tocilizumab è stato somministrato sulla base dell'evidenza della presenza di IL-6 nella parete aortica e della recidiva precoce della malattia dopo rituximab.

BIBLIOGRAFIA

1. Nikiphorou, Elena et al. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. Autoimmunity reviews, 2020.

Figure 1

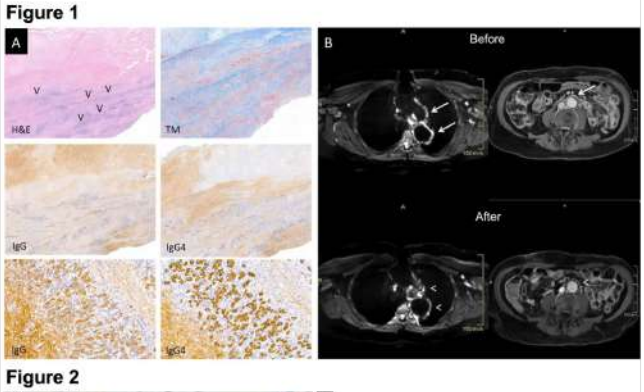
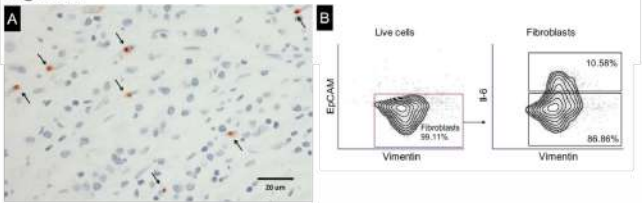


Figure 2



UN CASO CLINICO DI MALATTIA DI BUERGER CON ESORDIO ATIPICO: COINVOLGIMENTO UNGUEALE E ASPETTI ECOGRAFICI

PO:31:552

Virelli G. [1], Volpe A. [2], Marchetta A. [2], Rossini M. [1]
[1]Università di Verona; [2]IRCSS Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar di Valpolicella

Scopo del lavoro. La malattia di Buerger o tromboangioite obliterante è una rara vasculite caratterizzata dall'infiammazione di vene e arterie di piccolo e medio calibro, che si presenta tipicamente con ischemia degli arti inferiori in giovani uomini fumatori. In questo articolo si descrive un caso clinico di malattia di Buerger esordita con interessamento acrale degli arti superiori e onicopatia e le alterazioni ecografiche riscontrate durante l'iter diagnostico.
Materiali e metodi. Descrizione di caso clinico attraverso revisione della documentazione sanitaria del paziente e della letteratura su PubMed.
Risultati. Il paziente, uomo di 50 anni, forte fumatore, in buona salute, ha cominciato ad accusare disturbi ischemici alle dita delle mani. Presentava infatti estremità pallide, fredde e dolenti al II dito di sinistra e al II e III di destra; dopo alcuni mesi, comparivano leuconichia, paronichia e progressiva alterazione del letto ungueale con parziale distaccamento delle unghie. Eseguiva valutazione dermatologica in PS per peggioramento del quadro clinico dove veniva posta diagnosi di onicopatia psoriasica associata a fenomeno di Raynaud e si dava indicazione ad eseguire valutazione reumatologica.
Durante la visita, dall'analisi del quadro clinico generale si poneva il sospetto di ischemia su base vasculitica, secondaria a malattia di Buerger. Gli accertamenti successivi (esami ematochimici di routine, assetto coagulativo, profilo anticorpale, ecografia vascolare e angioTC arti superiori) hanno permesso di escludere altre malattie vascolari e di confermare il sospetto diagnostico. In particolare tra gli esami di imaging abbiamo eseguito uno studio ecografico della circolazione agli arti superiori che ha mostrato ispessimento ipoecogeno della parete vascolare (halo sign) a carico dell'arteria ulnare, dell' arcata palmare superficiale e della radice delle arterie digitali, prevalentemente a destra, e assenza di flusso al Doppler a livello della circolazione terminale.
Una volta concluso l'iter diagnostico il paziente ha avviato terapia con ASA, calcio-antagonisti e prostanoidi e ha sospeso l'abitudine tabagica con rapido miglioramento del quadro ischemico.
Conclusioni. Nel caso clinico descritto presentiamo un caso di malattia di Buerger con esordio atipico. Secondo quanto descritto in letteratura la patologia ha esordio più frequentemente con claudicatio degli arti inferiori secondaria a ischemia delle arterie tibiali. Nel nostro caso il paziente ha cominciato ad accusare sintomi ischemici agli arti superiori e interessamento ungueale. Dalla revisione della letteratura emerge che il coinvolgimento dell'unghia in corso di malattia di Buerger è raro e le alterazioni descritte in alcuni case report sono analoghe a quelle riscontrate nel nostro paziente ovvero leuconichia, paronichia cronica e progressivo ispessimento e degenerazione del letto ungueale fino al distacco dell'unghia.
Lo studio ecografico delle sedi interessate ha permesso inoltre di identificare delle alterazioni vascolari non ancora descritte in letteratura che potrebbero essere facilmente valutabili in corso di visita reumatologica e potenzialmente di aiuto durante l'iter diagnostico.



OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ: PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITI ANCA ASSOCIATE

PO:31:553

Moretti M. [1], Ferro F. [2], Maffi M. [1], De Mattia G. [1], Fonzetti S.. [1], D'Alessandro F. [1], La Rocca G. [1], Baldini C. [1], Mazzantini M. [2], Mosca M. [1]

[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Il trattamento delle vasculiti ANCA-associate (AAV) rimane tuttora basato sull'utilizzo cronico di glucocorticoidi, noto fattore di rischio per osteoporosi (OP) e fratture da fragilità. Scopo principale dello studio è stato valutare la prevalenza di OP e fratture da fragilità in pazienti affetti da AAV. Sono stati inoltre valutati l'aderenza prescrittiva alla nota 79 dell'Agenzia Italiana del Farmaco e fattori demografici, clinici, bioumorali o di imaging correlati con OP o fratture da fragilità.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo su una coorte monocentrica di pazienti affetti da AAV con esordio di malattia successivo alla pubblicazione della nota 79 (2007) e attualmente in follow up. La diagnosi di osteoporosi è stata formulata in presenza di fratture da fragilità, ovvero causate da sollecitazioni minori, e/o di valori di T-score inferiori/uguali a -2,5 a livello vertebrale o femorale.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 71 pazienti in follow-up in media da 5,5±5,15 anni, 34 donne (47,9%) e 37 uomini (52,1%). 22 (31%) sono affetti da poliangioite microscopica (MPA), 19 (26,8%) da granulomatosi con poliangioite (GPA) e 30 (42,3%) da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), caratterizzati per impegno d'organo secondo quanto illustrato in figura 1. Il punteggio medio del BVAS alla diagnosi è stato di 13,17±6,05, mentre quello relativo al VDI all'ultimo follow-up di 2,96±2,50.

Il 36,6% dei pazienti (26/71) presenta osteoporosi. Il 15,5% (11/71) ha riportato fratture da fragilità. Le indicazioni contenute nella nota 79 sono state osservate nel 70,40% dei casi, in particolare nei soggetti più giovani e senza impegno renale (p=0,038).

Non sono state osservate differenze significative nella prevalenza di OP e fratture da fragilità sulla base di diagnosi, impegno d'organo, terapie di induzione/mantenimento, BVAS e VDI.

Fattori di rischio alla diagnosi per l'insorgenza di osteoporosi sono risultati l'età media (61,27±12,67 anni versus 46,87±17,96 anni) (p=0,001), nelle donne la menopausa (p=0,007) e, nei pazienti affetti da EGPA, il picco di eosinofili circolanti (p=0,005).

Fattori di rischio per fratture da fragilità sono risultati la dose cumulativa di glucocorticoidi (33,1 g±21,5 g versus 18,7±13,1 g) (p=0,03) e, nei pazienti affetti da EGPA, il picco di eosinofili circolanti alla diagnosi (p=0,03).

L'aderenza prescrittiva alla nota 79 appare tendenzialmente un fattore protettivo rispetto all'insorgenza di fratture, benché in maniera non significativa (p=0,062).

Conclusioni. A medio-lungo termine l'osteoporosi e le fratture da fragilità rappresentano tuttora importanti comorbidità nei pazienti affetti da AAV. L'utilizzo di protocolli terapeutici di induzione e di mantenimento che impieghino basse dosi di steroide appare dunque fondamentale per ridurre l'accumulo di danno. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'impatto a lungo termine dei farmaci biotecnologici sulla prevalenza di osteoporosi e fratture da fragilità.

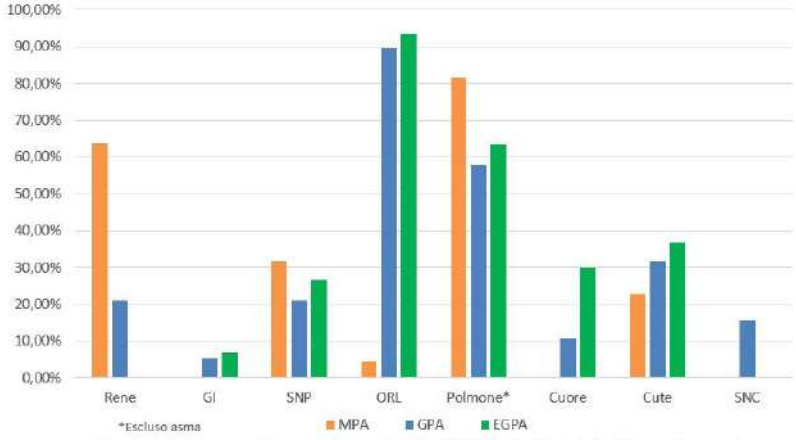


Figura 1. Impegno d'organo dei pazienti affetti da AAV, distribuiti per diagnosi.

PREVALENZA E DISTRIBUZIONE DELLE CALCIFICAZIONI VASCOLARI VALUTATE ALLA TC IN PAZIENTI CON VASCULITE DEI GRANDI VASI E LINFOMA: UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL

PO:31:554

Marvisi C. [1], Besutti G. [2], Mancuso P. [3], Farì R. [2], Monelli F. [2], Revelli M. [2], Durmo R. [4], Galli E. [1], Muratore F. [1], Spaggiari L. [2], Ottone M. [3], Luminari S. [5], Pattacini P. [2], Giorgi Rossi P. [3], Salvarani C. [1]

[1]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCSS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [2]Unità di Radiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCSS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [3]Unità di Epidemiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCSS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [4]Unità di Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCSS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [5]Unità di Ematologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCSS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Scopo dello studio. Comparare la prevalenza, entità e la distribuzione delle calcificazioni vascolari valutate alla TC in pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi e linfoma per esaminare la presenza di aterosclerosi accelerata nei pazienti affetti da vasculite.

Materiali e metodi. Venivano arruolati tutti I pazienti con una diagnosi di vasculite dei grandi vasi (GCA e TAK) con una PET TC basale eseguita tra il 2007 e il 2019. Tutti I pazienti venivano matchati per età (+/- 5 anni), sesso e anno della PET TC al basale (<2013; >2013) con i pazienti con linfoma. Le scansioni TC della PET TC venivano riviste da un singolo radiologo. Le calcificazioni venivano valutate in maniera semi-automatica in tre diverse localizzazioni (coronarie, aorta toracica e addominale) con una soglia minima di settaggio di 130 HU e venivano quantificate come score secondo Agatston.

Le quantità delle calcificazioni nei due gruppi venivano comparate per ogni sito utilizzando il test T a campioni appaiati e modelli di regressione aggiustata. La presenza (sì/no) delle calcificazioni veniva invece valutata utilizzando modelli logistici condizionali aggiustati per età e anno dell'imaging per evitare fattori di confondimento.

Risultati. Un totale di 266 pazienti (129 pazienti per ogni gruppo matchati e 8 pazienti con vasculite dei grandi vasi non matchati) venivano arruolati.

Il volume delle calcificazioni era maggiore a livello dell'aorta toracica nei pazienti con vasculite con una significatività statistica al limite rispetto ai pazienti con linfoma (volume medio 2026 vs 1014, p=0.054), mentre risultava più alto a livello delle coronarie nei pazienti con linfoma, anche se in maniera non significativa (volume medio 104 vs 198, p=0.13) ed era ugualmente distribuito a livello dell'aorta addominale (3220 e 2172) (Figura).

La diagnosi di vasculite dei grandi vasi era significativamente associata al rischio di sviluppare calcificazioni toraciche dopo avere aggiustato per età e anno alla diagnosi (OR=4.13, 95%CI=1.35-12.66; p=0.013). Le calcificazioni toraciche erano più estese nei pazienti con diagnosi di vasculite (p=0.048), mentre a livello delle coronarie erano più estese nei pazienti con linfoma con età >50 anni (p=0.027).

Conclusioni. I pazienti con vasculite dei grandi vasi presentavano un'estensione delle calcificazioni maggiore a carico dell'aorta toracica, ma non a livello delle coronarie e dell'aorta addominale.

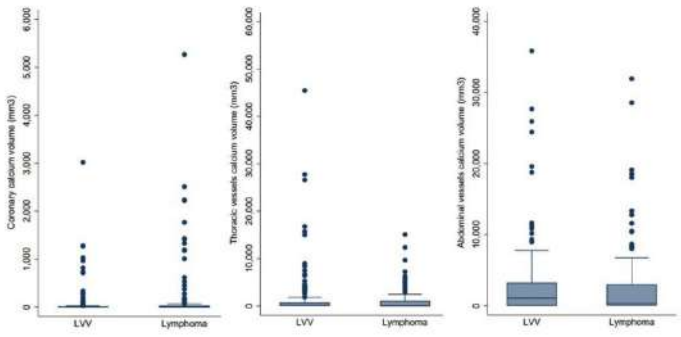


Figura. Distribuzione dell'estensione delle calcificazioni nei tre distretti in pazienti con diagnosi di vasculite dei grandi vasi e linfoma.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PRESENTING AS ISOLATED MULTIPLE RENAL TUMOUR-LIKE MASSES: A CASE REPORT AND SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

PO:31:555

Iorio L. [1], Padoan R. [1], Cecchin D. [2], Pizzi M. [3], Campaniello D. [1], Codirenzi M. [1], Davanzo F. [1], Doria A. [1]
[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Nuclear Medicine Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [3]Surgical Pathology and Cytopathology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Background. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic autoimmune disorder characterized by granulomatous inflammation and small-to-medium vessels necrotizing vasculitis. The most frequent renal involvement consists in a segmental necrotizing glomerulonephritis. Renal tumor-like masses are uncommon manifestations and bilateral masses are unusual.

Methods. Starting from our case, a complete literature review was conducted using searching engine in PubMed and as mesh terms, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, renal mass lesions, kidney mass, renal tumour-like masses, renal Wegner granulomatosis. We focused on clinical features, treatment strategy and outcomes.

Results. A 49-year-old female was admitted to our Rheumatology Unit because of persistent high fever, generalized weakness and arthomyalgias lasting for 2 months. Blood tests showed elevated CRP and ESR, normal renal function test and negative infectious investigations. Abdomen ultrasound showed a single small echogenic nodule. PET-MRI and contrast CT scan revealed bilateral multiple hypo-vascularized rounded renal lesions (SUV max 20). This aspect was suggestive of an infiltrating tumor such as a renal lymphoma. A CT guided needle biopsy was performed.The presence of ANCA-PR3 (42.3 KU/L) positivity and the evidence of necrotizing granuloma at renal biopsy confirmed the diagnosis of GPA (Figure 2). The patient was treated with high-doses glucocorticoids (40 mg of Methylprednisolone per day) and rituximab (1000 mg twice, two weeks apart). Prednisone dose was tapered in six months until a dose of 2,5 mg per day. Seven months after the beginning of treatment, the follow-up CT scan confirmed the reduction of the renal lesions. Consensually, a clinical and laboratory (ANCA negative, CRP normal) improvement was observed. As maintenance therapy, 8 months later, a single dose of rituximab 500 mg was administered.

Twenty-three patients with GPA renal masses were reported in the literature, mostly men (56%), with a median age of 45 [14-72] years. ANCA positivity was found in 65.2% of the cases (1 ANCA negative, 3 doubt, 4 not mentioned). The main extra-renal organ involvement was ENT district (74%). All the patients underwent renal biopsy or partial/total nephrectomy. Almost all histological specimens were characterized by granuloma. Clinical, laboratory and imaging improvement was obtained with different treatment regimens, based on glucocorticoid (78%) and immunosuppressive agents (cyclophosphamide 43%, rituximab 17%, cDMARDs 22%).

A case control study revealed the possibility of co-occurrence of GPA renal masses and renal cell carcinoma. Notably, there was a case report of single renal mass, classified both as GPA and IgG4 related disease.

Conlusions. GPA presenting as isolated multiple bilateral renal masses is extremely rare.

The diagnosis is challenging and an histological evidence of granuloma or vasculitis is mandatory.

Early diagnosis and prompt initiation of immunosuppressive therapy can prevent disease progression and irreversible damage.

More data on larger cohorts are warranted to identify potential predictors of this type of manifestation.

Table 1. Characteristics of published case report

Author	Patient, n	Extra-renal organ involvement	CRP (mg/L) ESR mm/h)	ANCA	Creatinine Urinalysis	Unilateral or bilateral	GN	Renal histology Granulomas	Vasculitis	Glucocorticoid	Immunosuppressive therapy	Nephrectomy	Outcome
Tiwari et al	1 (F, 60 y)	ENT, ocular	Unknown - 85	Anti-MPO	Normal	Unilateral	-	+	-	PN	MTX	-	+
Maguire et al.	1 (F, 27 y)	ENT, pulmonary	Unknown	Anti-PR3	Unknown	Unilateral	+	+	-	Unknown	CYC	Partial	+
Schapira et al	1 (M, 45 y)	ENT, pulmonary	Unknown - 140	Unknown	Proteinuria	Unilateral	+	+	-	PN	CYC	Partial	+
Schydlowsky et al	1 (M, 47 y)	ENT, pulmonary	Unknown - 101	Unknown	Unknown	Unilateral	+	+	-	PN	CYC	+	+
Schmith et al	1 (F, 52 y)	ocular	Unknown – Normal	Unknown	Unknown	Unilateral	+	+	-	PN	AZA	+	+
Boubenider et al	1 (F, 45 y)	ENT, skin	Unknown	Anti-PR3	Proteinuria, Haematuria, Renal failure	Unilateral	+	+	+	-	-	+	+
Fairbanks et al	1 (M, 68 y)	ENT, pulmonary	Unknown – 115	pANCA 1:20	Normal	Unilateral	-	+	+	PN	MTX	-	+
Dufour et al.	1 (M, 70 y)	ENT, neurologic, pulmonary	Unknown - Unknown	Anti-MPO	Renal failure	Unilateral	+	+	+	MPN	CYC	+	+
Vorswijvel et al	1 (M 24 y)	ENT	Unknown	Anti-PR3	Hematuria, renal failure	Unilateral	+	Unknown	Unknown	MPN	CYC	-	
Carazo et al	1 (M, 29 y)	ocular	Unknown	Anti-PR3	Normal	Bilateral	+	+	+	PN	CYC	+	+
Kapoor et al.	1 (M, 22 y)	substance abuse	Unknown	Anti-PR3	Proteinuria, haematuria, Renal failure	Bilateral	+	-	+	-	-	-	+
Leung et al	1 (M, 66 y)	ENT	109 - 76	Anti-MPO	Normal	Bilateral	-	+	-	PN	MTX	-	- + (MTX)
D'Hauwe et al	1 (F, 14 y)	ENT, joint	72 - Unknown	-	Pyuria	Unilateral	-	+	-	PN	RTX + MTX	-	+
Kramback et al	1 (M, 61 y)	ENT	Unknown - Unknown	Unknown	Normal	Unilateral	-	+	-	PN	AZA	Partial	+
Vandergheynst et al	1 (M, 32 y)	neurologic	330 - 78	Anti-PR3	Proteinuria	Unilateral	+	+	-	MPN	CYC	Partial	+
Sichani et al	1 (F, 22 y)	ENT	136 - Elevated	ANCA positive	Normal	Unilateral	-	+	+	-	-	-	Death before diagnosis and treatment
Negi et al	1 (M, 40 y)	ENT	101 - 142	Anti-PR3	Renal failure	Unilateral	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Uknown	-	+
Lo Gullo et al	1 (M, 38 y)	ENT, pulmonary	124 - Elevated	Anti-PR3	Normal	Unilateral	-	-	-	PN	RTX	-	+
Frigui et al	1 (F, 59 y)	ENT, ocular	20.2 – 135	Anti-PR3	Proteinuria	Bilateral	-	+	+	MPN pulses	CYC	-	+
Rousseau et al	1 (F, 72 y)	ENT	171 – 90	- (pANCA 1:20)	Normal	Unilateral	+	+	-	PN	CYC	-	+
Ward et al	1 (F, 48 y)	ENT, pulmonary	Elevated – elevated	- (cANCA 1:20)	Unknown	Unilateral	+	+	-	MPN pulses	CYC + RTX (relapse)	+	- (CYC) + (RTX)
Yamamoto et al	1 (M, 60 y)	-	24 - Unknown	Anti-MPO	Normal	Unilateral	-	+	+	PN	-	+	+
Present case	1 (F, 49 y)	-	147 - 116	Anti-PR3	Normal	Bilateral	-	+	-	MPN	RTX	-	+

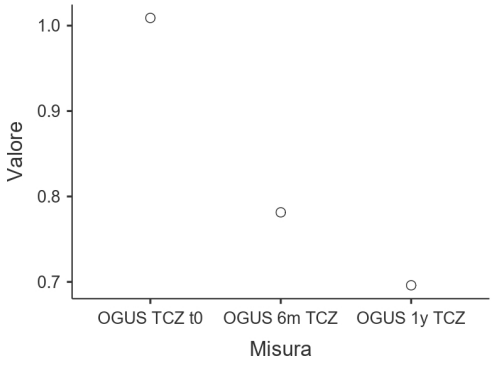
– Negative, + Positive, CRP c-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, f female, M male, MTX methotrexate, AZA azathioprine, CYC cyclophosphamide, RTX rituximab, MPN methylprednisolone, PN prednisolone, ENT ear nose and throat, ANCA antineutrophil cytoplasmic antibodies, cANCA cytoplasmatic-ANCA, pANCA perinuclear-ANCA, MPO myeloperoxidase, PR3 proteinase 3

SUPERIORITY OF TOCILIZUMAB VS METHOTREXATE IN A COHORT OF PATIENTS AFFECTED BY ACTIVE GCA: A COMPARATIVE CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC STUDY

PO:31:556

Grazzini S., Conticini E., Falsetti P., Sota J., Cantarini L., Frediani B.
UOC Reumatologia, AOU Senese Le Scotte, Siena

Aim of the study. Tocilizumab (TCZ) is the drug approved for the treatment of giant cell arteritis (GCA) and has proved its superiority over glucocorticoids (GCs) in clinical trials and in real-life studies.
Nevertheless, no head-to-head study was carried out in order to assess superiority of TCZ over Methotrexate (MTX), which in the real-life remains the cornerstone of the treatment of GCA.
Similarly, only the few studies displaying the effectiveness of TCZ in terms of ultrasonographic (US) findings did not comprise a control group.
In this regard, the primary endpoint of this study was to assess whether TCZ is superior to MTX in inducing the normalization of US findings, also in terms of rapidity, while secondary endpoint was to assess the effectiveness of our treatment scheme, characterized by a precocious withdrawal of GCs, which is halted at 6 months in case of treatment with TCZ.
Materials and methods. We prospectively enrolled all patients affected by GCA and evaluated for the first time at our Vasculitis Clinic. Inclusion criteria were clinical diagnosis of GCA, active disease and defined set of routine clinical, laboratory and US data, the latter graded according to halo count (HC) and OGUS. Clinical and US evaluation were repeated at 6 and 12 months.
Results. Thirty patients were included: 21 were treated with TCZ and 9 with MTX. At baseline, a strong positive correlation was found between inflammatory markers and US findings, while no statistically significant difference was evidenced between subgroups, except for age, which was higher in MTX-treated ones.
During follow-up, all but 3 TCZ-treated patients achieved remission as soon as at 6 months, while at 12 months all of them were in GCs-free clinical and serological remission. Conversely, up to 3 out of 9 MTX-patients suffered from lack of efficacy or minor relapses during the course of the treatment. No major relapses were reported in both subgroups.
In terms of US findings, TCZ-treated patients showed a statistically significant difference between baseline and both 6 and 12 months (OGUS p=0,002 and p<0,001; HC p=<0,001 and p<0,001). Such a difference was assessed also for MTX but appeared less significative (OGUS p=0,038 and p=0,099; HC p=0,161 and p=0,005).
A statistically significant lower GCs dosage was evidenced in TCZ group (p<0,001).
No severe GCs-related adverse events were reported, while 2 and 1 patients halted TCZ for thrombocytopenia and rectal adenocarcinoma, respectively.
Discussion. Our study evidences for the first time the superiority of a TCZ-based scheme over a MTX-one in inducing both laboratory and US remission in patients affected by GCA. A lower cumulative dosage of GCs, prescribed in association with bDMARDs, appears to be safe and its precocious withdrawal does not seem to lead to an increase risk of relapse.



VALUTAZIONE E CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE DELL'ACCUMULO DI DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI BEHÇET PROVENIENTI DA DIVERSE AREE DEL MONDO. RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PROBE

PO:31:557

Floris A. [1], Chadli S. [2], Lamouna A. [3], Ozogul Y.Y. [4], Serpa Pinto L. [5], Alikhani M. [6], Oliveira N. [7], Sota J. [8], Lopalco G. [9], Poddighe D. [10,11], Kougkas N. [12], Khabbazi Oskouei A. [13], Laconi R. [1], Wagner Silva De Souza A. [14], Lo Monaco A. [15], Espinosa G. [16], Butendieck R. [17], Govoni M. [15], Issayeva B. [18], Iannone F. [9], Fabiani C. [19], Cantarini L. [8], Vasconcelos C. [7], Shahram F. [20], Correia J. [5], Tazi Mezalek Z. [2], Ragab G. [3], Hatemi G. [4], Cauli A. [1], Piga M. [1]

[1]Unità di Reumatologia, AOU e Università di Calgiari, Monserrato; [2]Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco; [3]Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [4]Istanbul University, Istambul, Turkey; [5]Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Portugal; [6]Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; [7]Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal; [8]Rheumatology Unit, University of Siena; [9]Rheumatology Unit, University of Bari, Bari; [10]University Medical Center, Astana, Kazakhstan; [11]Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan; [12]University of Thessaloniki, Greece; [13]Tabriz University Of Medical Sciences, Tabriz, Iran; [14]Universidade Federal de São Paulo, Brazil; [15]AOU S. Anna and University of Ferrara; [16]Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; [17]Mayo Clinic, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Jacksonville, USA; [18]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; [19]Unit of Ophthalmology, Siena; [20]Shariati Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Scopo dello studio. Nonostante la nota variabilità nelle modalità di presentazione clinica della Sindrome di Behçet (SB) in funzione della diversa origine geografica delle popolazioni studiate, non sono al momento disponibili dati relativi ad eventuali differenze in termini accumulo di danno d'organo. L'obiettivo di questo studio è di fornire i primi dati relativi all'estensione, alle caratteristiche e ad i potenziali predittori di accumulo di danno d'organo in pazienti con SB provenienti da diverse aree del mondo.

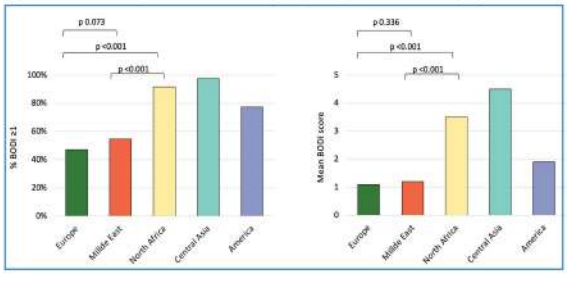
Metodi. Sono stati analizzati i dati demografici e clinici di una coorte multicentrica di 935 pazienti consecutivi con SB, prevenenti da 11 Paesi in 5 diverse aree geografiche: Europa (EU, n 345), Nord Africa (NA, n 278), Medio Oriente, (MO, n 227), Asia Centrale (AC, n 44), Americhe (AM, n 41). Il danno d'organo è stato misurato e caratterizzato tramite il Behçet' Syndrome Overall Damage Index (BODI). Modelli di regressione logistica e multivariata sono stati costruiti per valutare l'associazione tra area geografiche e l'accumulo di danno.

Risultati. I dati demografici e clinici dell'intera coorte di studio e delle specifiche aree geografiche sono riportati nella tabella. La prevalenza di danno d'organo (BODI>0) nelle aree UE, ME, NA, AC e AM è stata del 47.0%, 54,6%, 91.7%. 97.6% e 77.3%, rispettivamente; mentre il punteggio totale medio (DS) del BODI era 1,1 (1,7), 1,2 (1.7), 3.5 (2.4), 4.5 (2.6) e 1.9 (1.9). La prevalenza dei diversi domini del BODI è riportata in tabella. Differenze significative sono state registrate nelle coorti NA vs. UE e ME (Figura) (AC e AM non incluse nell'analisi statistica per la piccola dimensione del campione). Nell'analisi multivariata, l'area geografica è risultata indipendentemente associata ($p < 0.001$) al danno (NA vs EU OR 11,3; MO vs EU OR 1,5). Il sesso maschile (OR 1.5; p=0.004), l'età (OR 1.03 per anno; p=0.002), la durata di malattia (1,03 per anno; $p = 0.003$), l'interessamento oculare (OR 2.8; $p < 0.001$), vascolare (OR 5.3, $p < 0.001$) e il coinvolgimento neuropsichiatrico (OR 3.8, $P < 0.001$) erano anch'essi associati a BODI>0.

Tabella. Caratteristiche demografico-cliniche e del tipo danno d'organo nelle diverse aree geografiche.

	Europe	Middle East	North Africa	Central Asia	America
Males	37.1%	59.5%	80.2%	41.5%	40.9%
Age, yrs	46.3 (14.1)	37.4 (10.0)	37.7 (11.1)	36.2 (17.6)	44.1 (14.5)
Disease duration	14.6 (11.4)	12.1 (8.7)	8.6 (7.2)	11.6 (9.6)	14.3 (10.1)
Diagnosis delay	4.1 (7.2)	6.5 (7.4)	2.4 (4.8)	5.2 (6.1)	4.5 (6.5)
BODI domains					
Mucocutaneous	13.0%	14.5%	46.8%	92.7%	4.5%
Musculoskeletal	3.2%	0.4%	1.4%	7.3%	6.8%
Ocular	22.0%	31.3%	54.3%	68.3%	31.8%
Vascular	10.7%	12.3%	36.0%	7.3%	18.2%
Cardiovascular	11.9%	12.3%	37.4%	12.2%	18.2%
Neuropsychiatric	11.3%	4.8%	18.3%	46.3%	36.4%
Gastrointestinal	0.6%	1.3%	1.4%	0.0%	0.0%
Miscellaneous	10.4%	5.3%	4.0%	9.8%	9.1%
BODI score	1.1 (1.7)	1.2 (1.7)	3.5 (2.4)	4.5 (2.6)	1.9 (1.9)
In males	1.6 (2.1)	1.5 (1.8)	3.7 (2.3)	5.0 (2.9)	2.9 (2.2)
In females	0.8 (1.3)	0.9 (1.4)	2.6 (2.4)	4.2 (2.5)	1.7 (1.8)

Figura. Confronto della prevalenza di danno d'organo (BODI ≥1) nelle diverse aree geografiche.



Conclusioni. È stata osservata una variabile prevalenza di danno d'organo in pazienti con SB provenienti da diverse aree del mondo. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'origine di tale variabilità, potenzialmente imputabile a fattori biologici, ambientali o relativi ai diversi sistemi sanitari. Il BODI conferma la sua capacità di catturare la presenza di danno nella SB, indipendentemente dalla provenienza geografica della popolazione studiata.

TOCILIZUMAB VERSUS METOTRESSATO NELLA ARTERITE GIGANTOCELLULARE: STUDIO DI CONFRONTO RETROSPETTIVO IN DUE CENTRI DI TERZO LIVELLO

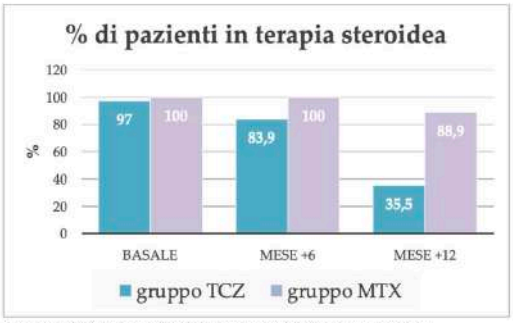
PO:31:558

Treppo E. [1], De Martino M. [2], Pillon M. [1], Perniola S. [3], Bruno D. [3], Isola M. [2], Gremese E. [3], Quartuccio L. [1]
[1] Rheumatology Division, Department of Medicine, University of Udine, [2] Institute of Statistics, Department of Medicine, University of Udine, [3] Division of Rheumatology, Institute of Rheumatology and Affine Sciences, School of Medicine, Catholic University of Roma

Scopo del lavoro. I glucocorticoidi(GC) sono da sempre alla base del trattamento dell'arterite gigantocellulare (AGC). Nonostante l'indubbia efficacia, il loro utilizzo è gravato da effetti collaterali e dal rischio di ricadute di malattia nella fase di riduzione del dosaggio. Questi sono i motivi principali per cui i clinici possono scegliere di associare una terapia risparmiatrice di steroide.
L'obiettivo di questo studio è confrontare l'efficacia e la rapidità di sospensione dei GC in pazienti affetti da AGC e trattati con tocilizumab (TCZ),primo farmaco biologico approvato per AGC, o metotressato (MTX), csDMARD di largo utilizzo nella pratica clinica.
Materiali e metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati clinici di pazienti affetti da ACG appartenenti a due centri italiani di reumatologia ad alta specializzazione (Udine e Roma). I criteri di inclusione erano:
1) la diagnosi di AGC confermata da almeno un esame diagnostico (biopsia o ecografia temporale, e/o TC-PET),
2) l'utilizzo di TCZ o MTX come primo farmaco risparmiatore di steroidi.

Risultati. Globalmente, sono stati raccolti i dati di 112 pazienti (81 F) con un'età mediana di 70 (IQ 65-75) anni, di cui 31/112 (27.7%) trattati con TCZ e 81/112 (72.3%) con MTX. La durata mediana del follow up in ciascuno dei due gruppi era rispettivamente di 28 (IQ 18.5-44) e 67 (IQ 42-99) mesi. All'ultima valutazione clinica, 110/112 (98.2%) pazienti erano in remissione clinica; 25/31 (80.6%) pazienti del gruppo TCZ e 60/81 (74.1%) dei pazienti del gruppo MTX avevano stabilmente sospeso la terapia con GC. A 6 mesi dall'esordio di malattia, la percentuale di pazienti in remissione clinica (e liberi da steroide) era di 16.1% nel gruppo TCZ (5/31) e 0% nel gruppo MTX (p-value=0.001). Analogamente, a 12 mesi dall'esordio di malattia, tale percentuale di pazienti era pari a 64.5% nel gruppo TCZ (20/31) e 11.1% nel gruppo MTX (9/81) (p-value<0.001). Il dosaggio di 5mg di prednisone equivalente (PN-eq) e la sospensione del GC sono stati raggiunti rispettivamente in 6 (IQ 5-7) e 10 (IQ 7-12) mesi con TCZ; e in 9 (IQ 6-12) e 24 (IQ 18-45) mesi con MTX (p-value<0.001).

Figura 1.



Legenda: TCZ, tocilizumab; MTX, metotressato; GC, glucocorticoide

Tabella 1.

	MTX (n=81)	TCZ (n=31)	P-value
Remissione (libera da steroide) a 6 mesi, n (%)	0	5 (16.1)	**0.001**
Remissione (libera da steroide) a 12 mesi, n (%)	9 (11.1)	20 (64.5)	**<0.001**
Mesi al raggiungimento di 7.5 mg PN-eq (IQR)	6 (4-9)	4 (3-5)	**0.002**
Mesi al raggiungimento di 5 mg PN-eq (IQR)	9 (6-12)	6 (5-7)	**<0.001**
Mesi alla sospensione dello steroide (IQR)	24 (18-45)	10 (7-12)	**<0.001**

Legenda: TCZ, tocilizumab; MTX, metotressato; GC, glucocorticoide; PN-eq, prednisone-equivalente

Nel periodo di osservazione, 50/112 pazienti hanno avuto almeno una ricaduta di malattia: 7 appartenenti al gruppo TCZ (7/31, 22.6%) e 43 al gruppo MTX (43/81, 53.8%) (p-value=0.003).
Diversamente, gli eventi avversi considerati (complicanze infettive, nuova comparsa di ipertensione arteriosa e/o diabete, osteoporosi e/o fratture da fragilità, eventi ischemici e neoplasie) non sono stati significativamente diverse nei due gruppi; anche se vi è stata una incidenza minore per lo sviluppo di osteoporosi con TCZ (p-value=0.086).
Conclusioni. Questo è il primo studio di confronto diretto dei due principali farmaci steroido-risparmiatori nella AGC. TCZ permette una più rapida sospensione del GC e un minor rischio di ricaduta di malattia rispetto al MTX.

TNF ALPHA RS1800629 POLYMORPHISM AND INFLIXIMAB IN BEHÇET SYNDROME: A TWO-STEPS STUDY

PO:31:559

Padula M.C. [1], Leccese P. [1], Lascaro N. [1], D'Angelo S. [1], Martelli G. [2], Padula A.A. [1]
[1]Istituto Reumatologico Lucano, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza;
[2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza, Italia

Aim. rs1800629 (-308 G>A) is a promoter polymorphism of tumor necrosis factor (TNF) alpha gene. Conflicting data were reported in literature about its role in affecting both the production of TNF alpha and the response to anti-TNF alpha therapy in various rheumatic diseases, including Behçet syndrome (BS). Aims of this study were: a) to investigate the frequency of rs1800629 in a cohort of Italian BS patients compared with healthy controls (HC), b) to investigate the association between rs1800629 genotypes and response to therapy (outcome) in the same cohort of BS Italian patients.

Patients and methods. BS patients fulfilling the ISG criteria who received infliximab (IFX) with a follow-up of at least 12 months after drug initiation, had available medical records (with information on treatment duration and efficacy) were extracted from our database and included in the study. Sex-age-ethnic matched HC were also recruited. Both patients and HC blood samples were collected and processed to genotype rs1800629 by PCR amplification, direct sequencing and bioinformatics analyses. rs1800629 GG and GA genotypes were assessed as predictors of outcome dividing the patients between IFX responders (IR) and IFX non-responders (INR).

Results. rs1800629 GG genotype was recognized in 46/55 (83.6%) BS patients and 91/100 (91%) HC; GA genotype was identified in 9/55 (16.4%) patients and 9/100 (9.0%) HC ($p>0.05$). Within BS patients group, we found 42/55 (76.4%) IR and 13/55 (23.6%) INR patients. rs1800629 GG genotype was found in 36/42 IR (85.7%) and 6/13 (46.2%) INR patients; GA genotype was identified in 6/42 IR (46.2%) and 7/13 (53.8%) INR patients ($p<0.05$) (Table 1). The percentage of non-responder female (61.5%) was significantly higher than non-responder males (38.5%) ($p<0.05$).

Conclusions. We found no statistically significant differences in the frequency of TNF alpha rs1800629 GA genotype when BS patients and HC groups were compared. A statically significant higher frequency of rs1800629 GA genotype was identified in IFX non-responder patients group than in responders, confirming the possible role of SNP-containing genotype in influencing therapy response. A higher frequency of non-responder females compared with males was also found. Our pivotal study underlines the significance of pharmacogenetics to better understand the potential role of genetic markers for predicting the biological response to TNF alpha inhibitors.

Genotypes	Responders (n=42)	Non-responders (n=13)	p-value	OR (95% CI)
GG	36 (85.7%)	6 (46.2%)	**0.003***	7.00 (1.74-28.14)
GA	6 (14.3%)	7 (53.8%)		

Table 1. Genotype of rs1800629 for IFX responders and IFX non-responders BS patients. Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

PO:32:560 - PO:32:575 SESSIONI POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (II)

CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA MULTIDISCIPLINARE DI PAZIENTI AFFETTI DA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA) IN TERAPIA CON MEPOLIZUMAB: ESPERIENZA REAL-LIFE DI UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:32:560

Moretti M. [1], La Rocca G. [1], Puxeddu I. [1], Seccia V. [3], Latorre M. [4], Fonzetti S. [1], D'Alessandro F. [1], Italiano N. [1], Baldini C. [1], Mosca M. [1], Ferro F. [2]

[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Reumatologia, Pisa; [3]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Otorinolaringoiatria, audiologia e foniatria, Pisa; [4]Azienda Usl Toscana nord ovest, Ospedale Apuane, U.O. Pneumologia, Massa

Scopo del lavoro. L'introduzione del mepolizumab nella terapia dell'EGPA, supportata dalle più recenti linee guida, rende necessaria una stretta collaborazione tra vari specialisti per identificare i pazienti candidabili a tale terapia. Scopo principale del nostro studio è stato analizzare le caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali dei pazienti affetti da EGPA in cui è stato introdotto mepolizumab e compararle con quelle dei pazienti in terapia con farmaci tradizionali.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati inclusi pazienti affetti da EGPA in terapia di mantenimento con mepolizumab 300 mg/4 settimane (gruppo MEP) o con altri DMARD tradizionali, DMARD + glucocorticoidi (GC) o GC in monoterapia (gruppo NON MEP). Le variabili demografiche, cliniche, bioumorali sono state raccolte e confrontate tra i due gruppi. La severità delle manifestazioni cliniche è stata definita in accordo con le recenti linee guida EULAR 2022.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 49 pazienti affetti da EGPA, 21 femmine (42,9%) e 28 maschi (57,1%), di età media di 54,8±13,6 anni, ANCA MPO positivi nel 36,7% dei casi, affetti da asma e poliposi nasale rispettivamente nel 93,9% e 63,3% dei casi. Trenta pazienti (61,2%) sono stati inclusi nel gruppo MEP; di essi diciotto (60%) sono maschi e dodici (40%) sono ANCA MPO positivi, con distribuzione sovrapponibile ai NON MEP. Ventuno pazienti (70%) presentano poliposi nasale esordita in media a 36,8±15,9 anni, età statisticamente superiore rispetto al gruppo NON MEP (p=0,027). Ventotto sono asmatici (93,3%) e di questi l'85,7% ha diagnosi di asma grave, in misura maggiore rispetto ai NON MEP (p=0,015). Le caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali dei pazienti sono raccolte nella tabella 1 e nella figura 1. Relativamente agli schemi di terapia di induzione, tutti i pazienti sono stati trattati con GC ad alte dosi o in boli, in associazione a ciclofosfamide (CFX) o altri DMARD in relazione alla severità del quadro clinico. Mepolizumab è stato utilizzato come terapia di induzione in 2 pazienti su 30 in combinazione con CFX o in monoterapia. Nel mantenimento della remissione (figura 2) mepolizumab è stato utilizzato da solo o in associazione con metotrexato nel 41,4% dei pazienti, con azatioprina nel 20,7% e con micofenolato nel 3,4%. Rispetto ai pazienti del gruppo NON MEP, i pazienti candidati al farmaco avevano all'introduzione del mepolizumab un BVAS statisticamente più elevato (3,8±2,2 vs 0,7±0,9, p<0,001). Il 65,2% dei pazienti con pregresso impegno organ/life-threatening è attualmente in terapia di mantenimento con mepolizumab. Non sono stati riscontrati effetti avversi riconducibili al farmaco.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano come mepolizumab nella real-life possa essere utilizzato nella terapia di mantenimento anche in pazienti con pregresse manifestazioni organ/life-threatening e in combinazione con altri DMARD tradizionali. Diventa dunque imprescindibile una fenotipizzazione personalizzata e multidisciplinare per impostare la strategia terapeutica più efficace.

	MEP (N=30)	NON MEP (N=19)	p-value
Sesso M/F	18/12 (60%/40%)	10/9 (52,6%/47,4%)	0,768
Età media	53,3±14,1 anni	57,2±12,8 anni	0,336
ANCA MPO positivi	12 (40%)	6 (31,6%)	0,762
Durata media di malattia	8,43±6,99 anni	11,16±6,09 anni	0,251
Età di esordio asma	32,86±15,77 anni	38,76±19,98 anni	0,232
Età di esordio poliposi*	36,81±15,89 anni	22,71±14,3 anni	0,027
Latenza asma-EGPA	10,33±7,53 anni	7,94±6,71 anni	0,521
BVAS all'esordio	14,5±6,6	13,4±5,6	0,558
BVAS pre-mepolizumab*	3,8±2,2	0,7±0,9	<0,001
VDI all'ultimo follow-up	4,0±3,0	4,0±3,7	0,972
Dose cumulativa GC	21,5±16,6 g	16,2±12,0 g	0,228
Eosinofilia ematica (picco)	4986±3905 eos/mcL	4885±4102 eos/mcL	0,937
Nasal surgery	12/20 (60%)	7/8 (87,5%)	0,214
SNOT-22	42,4±21,5	34,0±15,9	0,487

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali dei pazienti dei gruppi MEP e NON MEP.

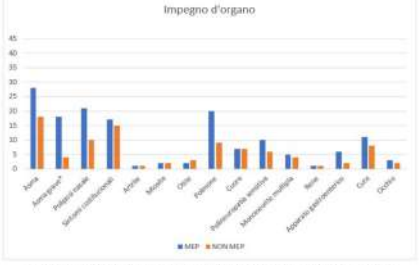


Figura 1. Distribuzione per impegno d'organo tra il gruppo MEP e il gruppo NON MEP. *p=0,015.

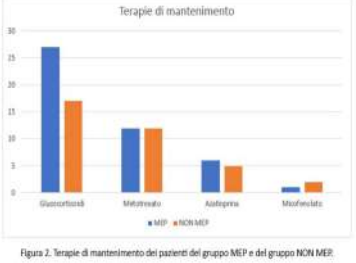


Figura 2. Terapie di mantenimento dei pazienti del gruppo MEP e del gruppo NON MEP.

UN TAPERING ACCELERATO IN 26 SETTIMANE DI GLUCOCORTICOIDI È EFFICACE E SICURO NEI PAZIENTI CON GCA DI NUOVA DIAGNOSI: A REAL LIFE EXPERIENCE

PO:32:561

Marvisi C. [1], Castrignanò P. [1], Muratore F. [1], Galli E. [1], Croci S. [2], Bonacini M. [2], Boiardi L. [1], Besutti G. [3], Spaggiari L. [3], Versari A. [4], Casali M. [5], Pipitone N. [1], Salvarani C. [1]

[1]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS Reggio Emilia; [2]Laboratorio AABI, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS Reggio Emilia; [3]Unità di Radiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS Reggio Emilia; [4]Unità di Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS Reggio Emilia; [5]Unità di Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia e la sicurezza dello schema di riduzione dei glucocorticoidi (GC) in 26 settimane proposto dal trial GiACTA in una coorte prospettica di pazienti con nuova diagnosi di GCA confermata dalla biopsia dell'arteria temporale.

Pazienti e Metodi. Venivano inclusi tutti i pazienti arruolati nel progetto START (molecular stratification of patients with GCA to tailor GC and tocilizumab therapy). Tutti i pazienti venivano trattati con GC in monoterapia da ridurre fino alla sospensione in 26 settimane. La valutazione dell'attività di malattia veniva effettuata al basale ed ogni 12 settimane.

Al basale, 18 pazienti eseguivano inoltre una PET TC. Il coinvolgimento dei grandi vasi veniva definito da un uptake vascolare dell'FDG maggiore di quello epatico. In tutti i pazienti con imaging al basale, veniva ripetuta una TC a 52 settimane e confrontata con la TC della PET. Il diametro aortico veniva misurato trasversalmente a carico di 4 livelli (ascendente, toracica, addominale). La dilatazione aortica veniva definita da un diametro > 40 mm a carico dell'ascendente e della toracica e > 30 mm a carico dell'addominale. Inoltre, ogni variazione > 5 mm valutata da TC seriali veniva considerata una progressione significativa di danno aortico.

La remissione veniva definita come l'assenza di sintomi clinici attribuibili a GCA, inclusa anche la normalizzazione di VES e PCR. Recidiva di malattia veniva definita dalla necessità di modificare il trattamento associata a 1 o più tra: ricorrenza di segni o sintomi di GCA o PMR; incremento di PCR o VES (>10 mg/L, >40 mm/1h) se considerati secondarie alla malattia dall'investigatore.

L'endpoint primario era il tasso di remissione a 52 settimane, gli endpoint secondari il tasso di remissione alla fine del follow-up e la percentuale di pazienti con nuova dilatazione aortico o progressivo danno aortico.

Risultati. 22 pazienti venivano inclusi da Dicembre 2018 a Febbraio 2022. Le caratteristiche basali della coorte sono riportate in Tabella.

Alla settimana 52, 10 pazienti (46%, 95% CI 24-68) erano in remissione. Dopo una mediana di follow-up (IQR) di 27.5 mesi (18.5-34), 7 pazienti (32%, 95% CI 14-55) erano in persistente remissione. 15/22 pazienti (68.2%) presentavano almeno una recidiva, ma nessun paziente presentava eventi cerebrovascolari o peggioramento dei sintomi visivi.

Alla TC a 52 settimane, nessuno presentava un danno vascolare progressivo.

Alla settimana 52 e alla fine del follow-up, la dose cumulativa media (DS) di prednisone era significativamente più bassa nei pazienti non recidivanti rispetto a quelli che presentavano una recidiva [3.7 (1.3) vs 4.8 (8.7) g, p=0.017; 4.3 (2.6) vs 6.8 (1.7) g, p=0.014, rispettivamente].

Conclusioni. Il regime di riduzione dei GC in 26 settimane si è mostrato sicuro ed efficace in indurre e mantenere la remissione in una coorte prospettica di pazienti con GCA cranica.

Tabella Caratteristiche basali della coorte

Popolazione (n=22)	
Età (anni)	74.8 (7.3)
Sesso femminile	19 (86%)
Sintomi cranici	21 (96%)
Sintomi visivi	9 (41%)
Sintomi sistemici	8 (36%)
PMR	8 (36%)
Halo sign	15 (68%)
Coinvolgimento grandi vasi	10/18 (56%)
Dilatazione aortica	3/18 (17%)

I dati sono riportati come media (DS) o n (%).

DIFFERENCES BETWEEN GLUCOCORTICOIDS, CONVENTIONAL DMARDS AND TOCILIZUMAB IN ACHIEVING DISEASE REMISSION AND IN PREVENTING THE PROGRESSION OF DAMAGE IN GIANT CELL ARTERITIS PATIENTS

PO:32:562

Davanzo F., Padoan R., Codirenzi M., Iorio L., Doria A.
Università degli studi di Padova, Dipartimento di Medicina DIMED, Padova

Objectives. Patients with Giant Cell Arteritis (GCA) may experience severe consequences caused by vasculitis and treatment. A validate damage tool and the activity overall assessment specific to LVV (Large vessel vasculitis) are lacking. The aim of the present study is to evaluate the efficacy of different regimens in achieving clinical, laboratory and imaging disease remission and in preventing the progression of disease-related and treatment-induced damage.
Methods. Patients with new diagnosis or relapsing GCA with LVV involvement and at least two consecutive PET scans were enrolled. Remission was defined as absence of GCA signs and symptoms and normalization of acute phase reactant. For each PET scan the vessel's metabolic activity was evaluated using Meller's grading and PETVAS score. Damage was evaluated using the LVV Index of Damage (LLVDI) and the Composite Glucocorticoid Toxicity Index (GTI), distinct in Cumulative Worsening Score (GTI-CWS) and Aggregate Improvement Score (GTI-AIS). The treatment considered were glucocorticoid (GC) monotherapy, conventional disease modifying anti-rheumatic-drug (cDMARDs) and tocilizumab (TCZ).
Results. The study included 49 patients exposed to a total of 76 treatments. Overall clinical remission rate was 69.2%, 71.4% and 87.5% in GC-treated, cDMARDs-treated and TCZ-treated patients respectively (p=0.363). All the treatment led to significant reduction of acute phase reactants and significant improvement in PETVAS: GC treated 12 vs 7 (p=0.033), cDMARDs treated 16 vs 4 (p=0.039), and TCZ - treated 12 vs 3 (p<0.001). Although the percentage decrease in PETVAS was numerically higher in TCZ-treated patients, no significant differences were noted between the three treatment regimens (p=0.199). Daily prednisone dose at last examination was 5 mg/d in the cDMARDs group vs 0 mg/d in the TCZ group (p=0.148). GC withdrawal was observed in 82% of TCZ-treated patients, while 58% in the GC group (p=0.112). At last evaluation LLVDI was similar in the three groups (2 vs 2 vs 3, p=0.073). Baseline GTI resulted higher in the TCZ group, when compared to DMARDs and GC (75 [48-101] vs 49 [35-64] vs 32 [10-74], respectively, p=0.008). At the last follow-up TCZ - treated patients showed higher GTI-CWS (p=0.025) than those treated with DMARDs and GC, while no differences were observed in GTI- AIS (p=0.154). When considering only those patients who received TCZ as a first line treatment (n=4), GTI-AIS at last follow-up resulted significantly lower compared to DMARDs and GC treated individuals (-30 [-71 to -5.5] vs 0 [77.5 to 127] vs 0 [-16 to 18.7], p=0.0249).
Conclusions. Tocilizumab treatment significantly reduce vessel's metabolic activity over time. None of the three different treatment regimens reduce the progression of damage caused by both vasculitis and glucocorticoid treatment. Tocilizumab as a first line treatment reduced significantly the GTI-AIS at the last follow up, when compared to the other treatments.

Characteristics	Value
Treatment regimens (n)	76
Patients (n)	49
Sex (F %; M %)	F 74,5%; M 25,5%
Age (y)	65 [60.25 – 69.75]
Delay in diagnosis (m)	9.5 [0 – 32.75]
PET-SCAN (n)	180 [min 2 – max 9]
Follow-up (m)	GC: 19 [6 – 66] cDMARDs: 15 [3 – 61] TCZ: 25 [7 – 41]

Table 1. Demographics of the cohort of GCA patients



Figure 1. Distribution of treatments regimens

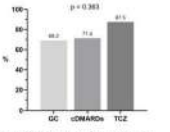


Figure 2. Clinical remission according to different treatment regimens

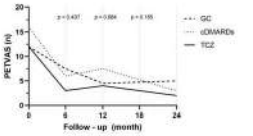


Figure 3. PETVAS score reduction according to different treatment regimens

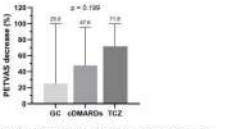


Figure 4. PETVAS score percental decrease at last follow – up according to different treatment regimens

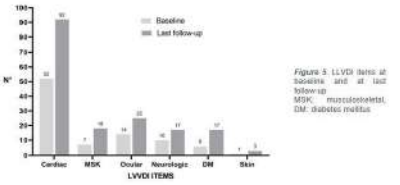


Figure 5. LLVDI items at baseline and at last follow-up
MSK: musculoskeletal; DM: diabetes mellitus

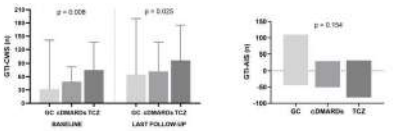


Figure 6. GTI-CWS at baseline and at last follow-up according to different treatment regimens

Figure 7. GTI-AIS at last follow-up according to different treatment regimens

COEXISTENCE OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND FEMORAL ARTERIAL VASCULITIS: AN UNUSUAL CASE REPORT

PO:32:563

Conte C., D'Onofrio B., Vismara E.M., Grieco G.P., Nicrosini A., Bobbio Pallavicini F., Codullo V., Bugatti S., Montecucco C.
Department of Internal Medicine and Therapeutics, Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. Vascular involvement can infrequently complicate the course of ankylosing spondylitis (AS). This usually appears in long-standing disease and can lead to aortic root inflammation and fibrosis. On the other hand, the onset of giant cell arteritis with large-vessel involvement (LV-GCA) might present with musculoskeletal involvement such as polymyalgia rheumatica, peripheral arthritis or tenosynovitis; however, at present, the coexistence of large vessels vasculitis and axial spondylarthritis is not described.
Methods. Here, we report the case of a patient with inflammatory back pain (IBP), morning stiffness, pelvic girdle and thighs pain, which was finally diagnosed having both AS and large vessels vasculitis.
Results. CR, woman, 64 years old, with a known history of hypertension and adult-onset asthma.
She was admitted to our department in May 2023. On the 6 th of July 2022 she started reporting IBP, morning stiffness in the spine lasting more than 30 minutes, and alternating thigh pain; she had some benefit with NSAID treatment. No peripheral or enthesis, nor muco-cutaneous, gastro-intestinal, or ocular involvement was described; moreover, she did not suffer from headache, weight loss, scapular girdle pain, fever, jaw claudication.
She performed blood samples showing a rise in acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate up to 100 mm/h, C-reactive protein up to 8 mg/dl); autoantibody testing for systemic autoimmune diseases showed negative results, as well as IgG4 samples and HLA-B27 typing. Investigations for infective aetiology (tuberculosis, Brucella, Bartonella, Coxiella, HIV, HBV, HCV, Salmonella, Borrelia, syphilis) were negative too. A magnetic resonance imaging of the pelvis displayed an extensive sacroiliitis of both joints with the presence of bone erosions; this latter finding was confirmed also by a CT scan.
Considering the very unusual presentation, we decided to perform both a bone biopsy, with negative result for hematologic neoplasms, and a PET-CC imaging, which showed a bilateral, extensive glucose absorption in both femoral arteries consistent with vasculitis, and in sacroiliac, sternoclavicular and interapophyseal joints consistent with spondylarthritis. A whole-body CT-angiography confirmed the former finding. The patient started with prednisone 1 mg/kg and anti-TNF therapy, with prompt resolution of back pain and stiffness and reduction of acute phase reactants.
Conclusions. As far as we know, this is the first report which demonstrates the coexistence of axial spondylarthritis and large vessel vasculitis of the femoral arteries. Clinicians should be aware of the possible existence of non-aortic arterial involvement in patients with AS.

INTENSIFIED B CELL DEPLETION THERAPY IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND VERY SEVERE RENAL INJURY: COMPARISON WITH A CONTROL COHORT RECEIVING A CONVENTIONAL THERAPY

PO:32:564

Roccatello D., Sciascia S., Murgia S., Quattrocchio G., Ferro M., De Simone E., Naretto C., Barreca A., Sammartino A., Rossi D., Fenoglio R.
Università di Torino

Objectives. Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody, has shown to be an effective induction treatment for small-vessel vasculitides associated with antineutrophil cytoplasm antibodies (AAV) in both newly diagnosed and relapsing patients. However, the role of RTX in the management of the most severe cases of AAV remains to be fully elucidated.
The aim of this study was to to assess both safety and efficacy of an intensified B-cell depletion therapy (IBCDT) protocol, including RTX, cyclophosphamide (CYC), and methylprednisolone pulses without additional maintenance immunosuppressive therapy compared to conventional therapy regimen based on oral CYC and steroids and prolonged maintenance therapy with azathioprine (AZA) in patients with AAV and severe renal injury.
Materials and methods. A cohort of 15 AAV patients with the most severe features of AVV renal involvement (as <15 ml/min GFR and histological findings of paucimmune necrotizing glomerulonephritis with more than 50% crescents of non-sclerotic glomeruli at the renal biopsy) was treated IBCDT and compared to compared toa control group of 10 patients with AAV treated with a conventional therapy regimen based on oral CYC and steroids and prolonged maintenance therapy with azathioprine (AZA). Independently on the pharmacologic regimen, plasma exchange (7 procedures with 1-1.5 plasma volume replacement) was performed in the presence of 1. alveolar haemorrhage, and 2. more than 50% florid crescents in the nonsclerotic glomeruli, or 3. dialysis dependence.
Results. Complete clinical remission (BVAS 0) was observed at 6 months in 14 of 15 patients (93%). All cases treated with IBCDT who achieved a complete clinical remission experienced a depletion of peripheral blood B cells at the end of therapy. Of the 10 dialysis dependent patients at onset, 6 subjects (60%) experienced a functional recovery allowing the suspension of dialysis treatment. When compared to the control group, no statistically significant difference was observed in patients treated with IBCDT in terms of overall survival, 6-month therapeutic response rate, and 6-, and 12-month functional renal recovery. The cumulative total dose of CYC in the case group was on average 1 g/patient while in the control group on average 8.5 g / patient ($p = 0.00008$). Plasmapheresis sessions were performed at part of the induction therapy among 13 patients (87%) in the case group and 8 (80%) in the control group.
Conclusions. The results of this study showed that IBCDT appeared to be safe and has the same efficacy profile when compared to conventional therapy with CYC plus AZA in the management of the most severe patients with AAV. Additionally, this avoids the need of prolonged maintenance therapy for long, and limits the exposure to CYC with consequent reduced toxicity and drug-related side effect rates.

EFFETTO STEROIDO-RISPARMIATORE DI MEPOLIZUMAB NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGIOITE: ESPERIENZA REAL-LIFE DI UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:32:565

Regola F., Bertocchi S., Taglietti M., Franceschini F., Toniati P.
UO Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. La terapia con glucocorticoidi (GC) rappresenta il cardine del trattamento della Granulomatosi Eosinofilica con Poliangioite (EGPA) ma il trattamento cronico con GC è associato a un alto rischio di sviluppare effetti collaterali. Mepolizumab (MEPO) ha dimostrato la sua efficacia in EGPA in uno studio randomizzato, il MIRRA trial [1]. Ad oggi, le raccomandazioni internazionali suggeriscono di usare MEPO come terapia di prima linea in EGPA in pazienti con malattia non grave. Tuttavia, in letteratura non sono presenti dati sufficienti per definire quale siano il dosaggio e la durata corretta della terapia con GC in corso di trattamento con MEPO.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto steroido-risparmiatore di MEPO in una coorte monocentrica di pazienti con EGPA.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 26 pazienti con diagnosi di EGPA secondo i criteri MIRRA [1]. È stato confrontato il dosaggio cumulativo di GC nei sei mesi precedenti l'avvio di MEPO e nei sei mesi successivi per analizzarne l'effetto steroido-risparmiatore. È stata inoltre analizzata l'efficacia del farmaco confrontando il numero di attacchi di asma, il BVAS e il VDI prima e dopo l'avvio del farmaco.

Risultati. L'età mediana alla diagnosi dei 26 pazienti (M/F 16/10) era pari a 57 anni (IQR 47-65) e all'avvio di MEPO presentavano una durata di malattia di 6 (1.5-10) anni. La descrizione clinica dei pazienti con le manifestazioni di malattia prima dell'avvio di MEPO, al momento dell'avvio del farmaco (T0) e dopo sei mesi di terapia (T6) è riportata in Tabella 1a. All'avvio di MEPO (T0), 24/26 (92%) pazienti erano in terapia con GC e 13/26 (50%) con un csDMARD (1 ciclosporina, 2 methotrexate, 3 micofenolato, 7 azatioprina).

La dose cumulativa di GC ricevuta dai pazienti nei sei mesi successivi all'avvio di MEPO era significativamente minore se confrontata con la dose cumulativa ricevuta nei sei mesi antecedenti. Dopo l'avvio di MEPO si è evidenziata inoltre una riduzione del numero di flares asmatici e del BVAS, dimostrando l'efficacia clinica del farmaco. Allo stesso tempo non ci sono stati incrementi del VDI, indice di danno di malattia (Tabella 1b e 1c).

1a. CARATTERISTICHE CLINICHE

	Dall'esordio di malattia a T0	T0	T6
Sintomi costituzionali	12 (46%)	1 (4%)	1 (4%)
Cutanei	9 (35%)	1 (4%)	0 (0%)
ORL	22 (85%)	9 (35%)	5 (19%)
Polmonari	25 (96%)	18 (69%)	1 (4%)
Cardiovascolari	6 (23%)	1 (4%)	0 (0%)
Gastrointestinali	4 (15%)	1 (4%)	0 (0%)
Neurologici	14 (54%)	6 (23%)	2 (8%)
Renali	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

1b. ATTIVITÀ DI MALATTIA PRIMA DELL'AVVIO DI MEPO (T0) E DOPO 6 MESI (T6)

	T0	T6	p
BVAS	2 (0-2)	0 (0-0)	0.0005*
VDI	2 (1,25-3)	2 (1,25-3)	0.5716

1c. CONFRONTO FRA I SEI MESI ANTECEDENTI L'AVVIO DI MEPO E I SUCCESSIVI SEI MESI

	Nei sei mesi antecedenti T0	Nei sei mesi successivi T0	p
Dose GC cumulativa (mg)	1376 (821-2045)	964 (521-1561)	0.0005*
Dose GC (mg/die)	8 (5-11)	5 (3-9)	0.0007*
Numero di attacchi asmatici	1 (0-1)	0 (0-0)	0.0211*

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%).* p value < 0.05
BVAS: Birmingham vasculitis activity index, VDI: Vasculitis damage index.

All'interno della coorte, 11 pazienti erano stati trattati con un dosaggio di MEPO pari a 300 mg/mese e 15 con 100 mg/mese, senza differenze significative nella risposta clinica.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con EGPA, MEPO ha dimostrato un significativo effetto steroido-risparmiatore, oltre ad aver confermato la sua efficacia nel ridurre l'attività di malattia (numeri di attacchi d'asma e BVAS).

BIBLIOGRAFIA

1. Wechsler et al, 2017, NEJM.

CROSS-CULTURAL ADAPTATION AND VALIDATION OF USS-IT SCORE IN BEHÇET'S DISEASE

PO:32:566

Italiano N. [1], Raso E. [1], Di Cianni F. [1], Marinello D. [1], Lorenzoni V. [2], Fortune F. [3], Mosca M. [1], Talarico R. [1]
[1]UO Reumatologia, Università degli Studi di Pisa; [2]Management Department, Istituto Sant'Anna, Pisa;
[3]London Behçet's Centre of Excellence, University of London, United Kingdom

Background. Behçet's Disease (BD) is a multisystemic auto-inflammatory disorder with a chronic relapsing/remitting course. One of the main clinical features of BD is mucocutaneous involvement primarily consisting in oro-genital ulceration, which greatly impacts patients' Quality of Life (QoL). An English-language Ulcer Severity Score (USS) questionnaire was recently validated in order to measure both quantitatively and qualitatively the course of aphthous stomatitis in BD. The aims of this study were to perform a cross-cultural adaptation and a validation of the USS in an Italian BD cohort.
Methods. The cross-cultural adaptation phase involved the translation from the USS-questionnaire English original version to Italian language, and subsequently a back-translation performed by an English native-speaker. In the second phase we administered the questionnaire to 32 consecutive Italian native-speaker patients followed-up in our BD clinic. In order to assess the reliability and reproducibility of the USS, also the physician who performed the examination was asked to fill a USS-questionnaire for each patient. Data were collected concerning mean and absolute number of ulcers, size, duration in weeks, ulcer-free period in weeks, pain perceived by the patient, mucosal site of the ulcers, presence of scarring and total USS-score. The consistency of the questionnaire was evaluated through the Cronbach's Alpha test.
Results. Mean age of our cohort was 45.4 (±13.2) years, and the mean disease duration was 2.9 (±2.5) years. All patients except one were treated with immunomodulatory or immunosuppressive therapy. Mean ulcer number was 1.1 (±0.7), mean size 1.4 (±1.0) mm, mean duration 0.64 (±0.5) weeks, and mean USS total score was 7.5 (±4.4). Cronbach's Alpha coefficient resulted to be 0.863, indicating solid internal consistency and reliability of the USS-questionnaire, and the correlation between individual items ranged from 0.601 to 0.822.
Conclusions. Our adaptation of USS-questionnaire proved to be reliable and user-friendly for both patients and physicians when employed in an Italian BD-cohort. The validation of this questionnaire will allow to possess a nation-uniformed tool to monitor and compare mucocutaneous disease activity among Italian BD-cohorts, also useful to optimize specific therapy during the follow-up.

SCORE DI SEVERITA' DELLE ULCERE(USS-IT)

Stomatite Aftosa Ricorrente(SAR)nella Malattia di Behçet

Nome:
Data di nascita:

Diagnosi:
Prima visita in questo Ambulatorio: ☐ ☐

Numero cartella ambulatoriale:

Paziente in trattamento per SAR: Si ☐ No ☐

Data:

Nome del farmaco:

Medico:

Durata del trattamento:

Raccogliere dati relativi alle 4 settimane precedenti alla valutazione

	CaratteristichedelleUlcere	Score	Descrizione USS-IT
Numero medio di ulcere			Score= numero medio di ulcere in raggruppamento Score massimo=20
Dimensione media delle ulcere (in mm)			Score= dimensione media delle ulcere in mm Score massimo=20
Durata media delle ulcere (in settimane)			Score= numero di ½ settimane Es. Metà settimana (3 giorni) score=1, una settimana e mezza (10 giorni) score=3. Score massimo=9
Periodo privo di ulcere (in settimane)			Score= 4 meno la media del periodo senza ulcere misurato in settimane Score massimo = 4 mai privo di ulcere
Dolore percepito dal paziente (in una scala da 0 – 10)			1 per indicare un leggero fastidio nel momento in cui le ulcere sono presenti 10 per indicare un dolore lancinante che interferisce con alimentazione ed eloquio
Sito mucosa	**Gruppo 1** Mucosa Labiale Mucosa Buccale Frenulo Labiale Palato Molle Ventre Linguale Laterale Linguale Pavimento della Bocca **Gruppo 2** Palato Duro Gengiva Propria Cresta Alveolare Dorso Linguale Tonsille Pilastri delle fauci Ugola		Score= totale dei siti interessati 1 per ogni sito del gruppo 1 (mucosa non cheratinizzata) 2 per ogni sito del gruppo 2 (muscosa cheratinizzata, specializzata o orofaringea)

Presenza di cicatrici Si ☐ No ☐

USS Totale

ione2mm 4mm○ 6mm ○mm ○m 12m○ ○ ○

EMERGENZE DIGESTIVE DI SIGNIFICATO REUMATOLOGICO: EMOPERITONEO MASSIVO SECONDARIO A VASCULITE NECROTIZZANTE DELL'OMENTO ED EMORRAGIA DEL TRATTO GASTROENTERICO SUPERIORE DA ROTTURA DI ANEURISMI ARTERIOSI VISCERALI IN UN PAZIENTE CON GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE

PO:32:567

Guerini M. [1], Sorace D. [1,2], Delvino P. [1,2,3], Milanesi A. [1,2,3], Palermo B.L. [4], Bobbio Pallavicini F. [1,2], Codullo V. [1,2], Cavagna L. [1,2], Viganò J. [5], Lucioni M. [6], Quaretti P. [7], Montecucco C. [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]PhD in Experimental Medicine, University of Pavia; [4]ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [5]Department of Surgery, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo and University of Pavia; [6]Department of Anatomic Pathology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [7]Interventional Radiology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Si descrive per la prima volta la coesistenza di eventi emorragici addominali massivi legati a due rare forme di interessamento digestivo: vasculite necrotizzante omentale e rottura di aneurismi splancnici secondarie a granulomatosi con poliangioite (GPA).

Materiali e metodi. Uomo, 68 anni, accedeva ad agosto 2022 presso un ospedale periferico per edemi declivi, ipoestesia ai quattro arti, deficit motorio distale e calo ponderale (20 kg). Agli esami ematochimici emoglobina 10,3 g/dl, PCR 17,8 mg/dl, funzionalità renale nella norma; una TC torace mostrava embolia polmonare acuta, trombosi della vena cava superiore e infiltrati escavati ai lobi polmonari superiori, con riscontro ENG di grave polineuropatia sensitivo-motoria. Per peggioramento clinico e della funzionalità renale (creatinina 4,4 mg/dl), nel sospetto di vasculite ANCA-associata (AAV), veniva trasferito al nostro reparto, dove si confermava la diagnosi con riscontro di positività degli anticorpi anti-PR3 (titolo 540 UI/ml), si avviava emodialisi trisettimanale e metilprednisolone 1 g/die per tre giorni, poi 1 mg/kg/die, rinviando il trattamento immunosoppressivo per l'induzione della remissione per infezione da Clostridioides difficile. Il 2 settembre, per improvviso dolore addominale con ipotensione e peggioramento dell'anemia (Hb 4,5 g/dl), si eseguiva TC addome mostrante emoperitoneo massivo (Figura 1). La laparotomia in urgenza rivelava un'emorragia peritoneale originante dal grande omento, che veniva rimosso: l'esame istologico evidenziava steatonecrosi, infiammazione acuta e necrosi fibrinoide linfo-granulocitaria dei vasi di medio calibro. Si avviava ciclofosfamide 10 mg/kg (schema EUVAS). Dopo due infusioni, il paziente presentava melena ed anemizzazione (Hb 7,5 g/dl), senza riscontro di anomalie emorragiche in EGDS, colonscopia e TC addominale. Un'angiografia mostrava dilatazioni aneurismatiche con aspetto a corona di rosario a carico dei vasi addominali e stravaso di mezzo di contrasto da alcuni aneurismi dell'arteria gastrica sinistra (Figura 2), che veniva embolizzata.

Risultati. Si completava la terapia di induzione della remissione con sei boli di ciclofosfamide seguiti dal mantenimento con rituximab 500 mg, con progressivo miglioramento clinico che consentiva lo svezzamento completo dall'emodialisi. Tre mesi dopo si raggiungeva la remissione con stabilità della funzione renale, dell'emoglobina e negativizzazione degli ANCA.

Conclusioni. Lo sviluppo di aneurismi arteriosi è una complicanza infrequente delle AAV, la cui rottura si verifica maggiormente in corso di malattia severa (1). Finora sono stati descritti due soli casi isolati di vasculite omentale da GPA (2, 3) trattati con omentectomia, associata rispettivamente a ciclofosfamide e steroide. La peculiarità del nostro caso è l'insorgenza sequenziale e in breve tempo di due rare forme di interessamento gastrointestinale, potenzialmente letali se non tempestivamente trattate con omentectomia, embolizzazione ed immunosoppressione.

BIBLIOGRAFIA

1. Hankard et al. Autoimmun Rev. 2023 May; 22 (5): 103293.
2. Kroot et al. Ann Rheum Dis. 2003 Dec; 62 (12): 1238-1239.
3. Komine et al. Case Rep Surg. 2018 Feb 28; 2018: 6145903.

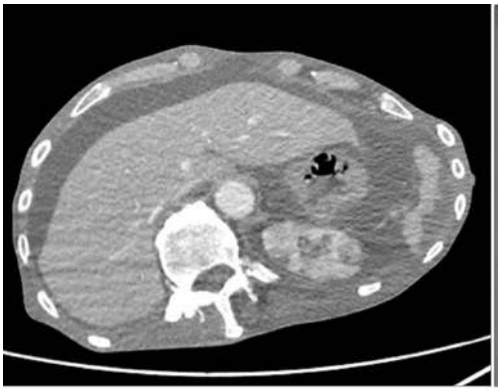


Fig. 1

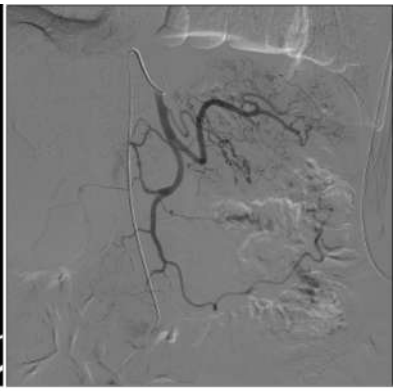


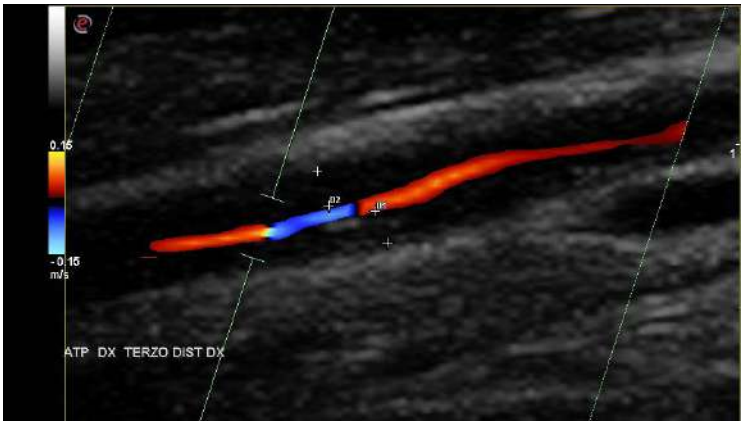
Fig. 2

ARTERITE A CELLULEGIGANTI, RUOLO DELL'ECOCOLORDOPPLER PER LA DIAGNOSI O LA RIATTIVAZIONE DI MALATTIA: ANALISI DESCRITTIVA DI UNA COORTE DI PAZIENTI CON SOSPETTA GCA O FLARE IN PAZIENTI CON ECD DELLE ARTERIE TEMPORALI POSITIVO

PO:32:568

De Luca R. [1], Ciuti G. [1], Lepri G. [1], Matucci Cerinic M. [1,2], Moggi Pignone A. [1], Guiducci S. [1]
[1]Università degli studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; [2] Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. L'ecocolordoppler (ECD) delle arterie temporali comune (ATC), dei suoi rami frontali (AF) e parietali (PA) e delle arterie ascellari rappresenta uno strumento di importanza sempre maggiore per la diagnosi di GCA. Lo scopo del nostro lavoro è quello di descrivere le caratteristiche dal punto di vista clinico, ecografico e laboratoristico, nei pazienti che eseguivano l'ECD delle arterie temporali per la prima volta per sospetta GCA o per sospetta riattivazione della malattia.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente 40 pazienti che hanno eseguito l'ECD delle arterie temporali per sospetta diagnosi di GCA o per sospetta riattivazione di patologia in pazienti già in trattamento con csDMARDs e bDMARDs, da Gennaio 2020 a Gennaio 2023. La presenza o assenza di "halo-sign" è stata confermata effettuando la CUS sui segmenti arteriosi.
Risultati. 40 pazienti con ECD positivo in almeno una delle arterie prese in esame sono entrati nello studio: 18 pazienti sono donne (45%), 22 uomini (55%) con età media di 76.58±9.04.
35 pazienti (87.5%) presentavano cefalea temporale; 23 (57.5%) claudicatio masseterina; 22(55%) Polimialgia Reumatica; 13 (32.5%) febbre; 11 (27.5%) parestesie a livello del cuoio capelluto; 10 (25%) disturbi visivi e 5 (12.5%) calo ponderale.
La VES presentava valori di 53.75±27.08 mm/h mentre la PCR 2.79±2.63 mg/dL.
31 pazienti erano in terapia con corticosteroide, 4 con Methotrexate, 2 con Methotrexate e corticosteroide e 6 con Tocilizumab.
Ecograficamente gli ispessimenti medi dei singoli segmenti sono:ATC destra 0.47±0.28mm, ATC sinistra 0.57± 0.26, AF destra 0.29±0.22, AF sinistra 0.29±0.25, AP destra 0.35±0.24, AP sinistra 0.34±0.26, Ascellare destra 1.05 ±0.57, Ascellare sinistra 1.02±0.49. Non ci sono differenze statisticamente significative sul valore degli ispessimenti tra chi eseguiva corticosteroidi (CCs) e chi non (ATC ds p=0.949; ATC sn p=0.726; AF ds P=0.235; AF sn p=0.235; AP ds p=0.849; AP sn p=0.211; Ascellare ds p= 0.949; Ascellare sn p=0.524), tra chi eseguita terapia con Tocilizumab e chi non (ATC ds p=0.7; ATC sn p=0.4; AF ds p= 0.439; AFsn p=0.091; AP ds p=0.413; AP sn p=0.494; Ascellare ds p=0.982; Ascellare sn p=0.522) e tra chi eseguiva terapia con Methotrexate e chi non (ATC ds p=0.433; ATC sn p=0.456; AF ds p=0.178; AF sn p=0.287; AP ds p=0.815; AP sn p=0.236; Ascellare ds p=0.505; Ascellare sn p=0.8).
Conclusioni. L'ECD delle arterie temporali, dei suoi principali rami e delle arterie ascellari rappresenta un valido strumento per confermare, insieme alla clinica, al laboratorio e all'esame obiettivo, una nuova diagnosi di GCA o una riattivazione di patologia. Questa analisi descrittiva rappresenta una fotografia dell'esordio di patologia o di flare; non risultano differenze statisticamente significative sulla misura dell'ispessimento in relazione alla terapia del paziente.



ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI OGUS, SOUTHEND HALO SCORE E HALO COUNT IN UNA COORTE DI PAZIENTI VALUTATI PER SOSPETTA ARTERITE GIGANTOCELLULARE

PO:32:569

Conticini E. [1], Falsetti P. [1], Al Khayyat S.G. [1], Grazzini S. [1], Baldi C. [1], Fabiani C. [1], Bellisai F. [1], Gentileschi S. [1], Bardelli M. [1], Cantarini L. [1], Dasgupta B. [2], Frediani B. [1]
[1]Università degli Studi di Siena; [2]Southend University Hospital, Westcliff-on-sea, United Kingdom

Scopo del lavoro. L'ecografia delle arterie ascellari e temporali ha un ruolo preminente nella diagnosi dell'arterite gigantocellulare)GCA). Il Southend halo score (HS) e halo count (HC) e l'OMERACT GCA Ultrasonography Score (OGUS) sono i primi score quantitativi ad essere stati proposti in tale contesto. Scopo del presente studio è stato pertanto quello di valutare l'accuratezza diagnostica di questi score in un scenario di real-life, così come di valutare i loro cut-off ottimali, suddividendo i pazienti in base all'età, al sesso e tra GCA craniali e GCA dei grandi vasi (LV).
Materiali e metodi. Sono stati inclusi retrospettivamente tutti i pazienti valutati presso il nostro ambulatorio vasculiti negli ultimi 3 anni con il sospetto di arterite gigantocellulare e sottoposti ad ecografia delle arterie ascellari e temporali. Sono stati esclusi i pazienti in remissione e quelli già in trattamento con Tocilizumab.
Sono state quindi calcolate le curve ROC e, mediante un'analisi di regressione binomiale, i cut-off ottimali per ciascuno dei tre score.
Risultati. Sono stati inclusi 79 pazienti, dei quali 43 hanno ricevuto una diagnosi definitiva di GCA.
Per OGUS, si è individuato un cut-off ottimale pari a 0.81 (sensibilità 79.07%, specificità 97.22%), inferiore rispetto allo 1.01 inizialmente proposto. Per HC e HS, i cut-off erano rispettivamente >1.5 (sensibilità 76.7%, specificità 97,2%) e >14,5 (sensibilità 74.4%, specificità 97.2%): per il primo era sovrapponibile a quanto già proposto, mentre per lo HS i valori sono risultati differenti dai due studi finora disponibili in letteratura. Per nessuno dei tre score si sono evidenziate differenze significative quando i pazienti sono stati stratificati in base all'estensione di malattia e, in misura minore, per età e sesso: solo per lo HS dei pazienti maschi è stato calcolato un cut-off inferiore rispetto a quello delle femmine.
L'ipocomprimibilità dei rami dell'arteria temporale è risultata presente in 34/38 pazienti con GCA craniale, mentre non è stata riscontrata in nessuno dei controlli e delle LV GCA (sensibilità 89%, specificità 100%).
Conclusioni. HC, HS e OGUS mostrano una buona sensibilità ed un'eccellente specificità, anche se con cut-off leggermente differenti da quanto proposto. In particolare, è possibile che per un impiego di OGUS nella pratica clinica sia necessario abbassare la soglia della positività, al fine di guadagnare in sensibilità ed evitare l'occorrenza di falsi negativi. In virtù dell' elevata sensibilità e specificità del compression sign nella GCA craniale, l'ecografia delle arterie temporali deve sempre comprendere una valutazione dinamica.

RARO CASO DI FAMILIARITÀ PER NEFROPATIA DA IgA E VASCULITE DA IgA

PO:32:570

Chiappinelli C.C., Rotondo C., Trotta A., Muscatiello F., Carabellese G., Corrado A., Cantatore F.P.
Policlinico Riuniti di Foggia

Scopo del lavoro. La vasculite da IgA (IgAV) anche detta Schonlein-Henoch, è una vasculite sistemica, mediata da immunocomplessi, leucocitoclastica dei piccoli vasi caratterizzata da porpora palpabile non trombocitopenica, artrite, dolore addominale e compromissione renale. Molti autori sostengono che la IgA-V e la nefropatia da IgA (IgA-N), anche detta malattia di Berger, siano due manifestazioni cliniche della stessa malattia, ovvero che l'una sia la manifestazione sistemica dell'altra. Finora sono stati descritti sporadici casi familiari di IgA-V, solo 19 segnalazioni che includevano 47 famiglie con un totale di 100 casi affetti. Ancora più rari sono i casi familiari di IgA-V e IgA-N descritti solo in due gemelli e padre e figlio. Nei casi familiari è stata suggerita un'associazione con il fenotipo dell'antigene leucocitario umano-HLA- DRB1*01, 07 e 11 in individui caucasici con IgA-V.
Materiali e metodi. In questo case report viene presentato un caso di IgA-V e IgA-N in nipote e zia paterna rispettivamente.
Risultati. A marzo 2023 si ricoverava presso il nostro Centro un ragazzo di 17 anni per addominalgia e successiva comparsa di lesioni purpuriche a livello degli arti inferiori (gamba dx e sx, gomiti con progressiva estensione a carico di piedi e caviglie, polsi e mani) al momento del ricovero in evoluzione crostosa, in assenza di febbre e prurito o altra sintomatologia associata. In anamnesi familiare veniva segnalata la presenza di IgA-N nella zia paterna esordita a 25 anni e confermata all'esame istologico su biopsia renale. All'esame obiettivo si evidenziavano lesioni purpuriche a livello delle gambe, delle caviglie, del dorso dei piedi, degli avambracci, dei polsi e delle mani e dolorabilità addominale alla palpazione profonda in ipocondrio dx ed ipocondrio sx. Per diversi episodi di addominalgia effettuava TC addome con mdc con il riscontro di lieve distensione fluida di alcune anse del piccolo intestino al fianco di sinistra, a pareti ispessite ed edematose, con discreto contrast enhancement, con aspetto conglomerato e discreta falda fluida nello scavo pelvico. L'istologico della biopsia renale segnalava la presenza di glomeruli con lieve incremento, focale e segmentario della matrice e della cellularità mesangiali; in due glomeruli evidenti segni di proliferazione extracapillare con formazione di semilune segmentarie di tipo cellulare, associate in uno di essi, a necrosi fibrinoide segmentaria del flocculo, conclusione diagnostica: vasculite da IgA con lieve attività e cronicità assente. Alla tipizzazione linfocitaria riscontro di HLA-DRB1*15. Agli esami ematici: proteinuria delle 24h in entrata 1402.5 mg/24h (in uscita 464 mg/24h dopo terapia steroidea ad alto dosaggio (mg pro kg) per 2 settimane).
Conclusioni. La segnalazione di questo caso di familiarità tra IgA-V e IgA-N fornisce un ulteriore supporto all'ipotesi di una comune patogenesi. Inoltre, il riscontro dell'aplotipo HLA-DRB1*15 aumenta il potenziale background genetico associato a tali patologie.

CONFRONTO TRA L'UTILIZZO DI METHOTREXATE E TOCILIZUMAB COME FARMACI STEROIDO-RISPARMIATORI NELL'ARTERITE GIAGANTOCELLULARE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

PO:32:571

Orsini F. [1,2], Argolini L.M. [2], Di Taranto R. [1,2], Carrea G. [1,2], Gerosa M. [1,2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini - CTO, UOC di Clinica Reumatologica, MIlano

Scopo del lavoro. I glucocorticoidi (GC) rappresentano il gold standard nel trattamento dell'arterite gigantocellulare (GCA). Le recidive in occasione della riduzione o sospensione della terapia e gli eventi avversi legati all'uso prolungato della terapia steroidea hanno reso necessario l'ampliamento dell'armamentario farmacologico: tocilizumab (TCZ) e methotrexate (MTX) sono utilizzati come agenti steroido-risparmiatori1. Pochi sono però i dati riguardanti durata ed efficacia di tali terapie.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo includendo pazienti affetti da GCA (criteri classificativi ACR/EULAR 2022) già in trattamento con MTX o TCZ. Sono stati raccolti dati relativi al sesso, età alla diagnosi, coinvolgimento extracranico, durata della terapia, remissione, posologia di GC (prednisone eq.) e valori di PCR (mg/dl) all'introduzione e alla sospensione del farmaco/ultimo follow-up. L'analisi statistica è stata effettuata col software IBM- SPSS
Risultati. 26 pazienti sono stati inclusi nello studio, (22 F, 84.61%). Dei 16 pazienti (57.14%) in terapia con MTX, 2 (14.28%) hanno switchato a TCZ per riacutizzazione; 8 (50%) hanno proseguito raggiungendo remissione; 4 (25%) hanno sospeso il farmaco per remissione prolungata e 2 (12.5%) mantengono terapia con MTX seppur senza completo controllo. Dei 12 pazienti in terapia con TCZ (42.85%), 6 (50%) proseguono farmaco in remissione, 5 (41.66%) hanno sospeso per remissione prolungata ed 1 paziente (8.33%) ha dovuto sospendere terapia per sopraggiunte controindicazioni (tumore solido).
Nel gruppo MTX l'età media (anni) alla diagnosi è stata 71.36±9.97, mentre nel gruppo TCZ (12, 42.85%) 68.16±11.06 (p=0.43). Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nella durata media (mesi) in terapia (MTX 27.3±21.6 vs TCZ 32.4±14.4; p=0.48). La mediana della posologia di GC rilevata all'ultima vista di FU o alla sospensione del farmaco è minore nel gruppo TCZ, 0 mg (0-2,5) vs 5 (0-7,5) rispetto al gruppo MTX (p=0.004). Nell'analisi di sopravvivenza (Kaplan-Meier) non vi è risultata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento (p=0.46). Il raggiungimento della remissione (HR 0.066; CI 0.009 – 0.483, p=0.007) ed il coinvolgimento cranico di malattia (HR 0.140; CI 0.025 – 0.790, p=0.026) sono associati ad un minor rischio di sospensione di MTX o TCZ statisticamente significativo nella regressione di Cox aggiustata per sesso, età alla diagnosi e valori di PCR e GC medi all'introduzione della terapia.
Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono che, sebbene non vi siano differenze nel tempo di sopravvivenza in terapia tra TCZ e MTX, il primo permetta di raggiungere una minore dose di GC al termine del follow up. Inoltre, abbiamo osservato una minore probabilità di sospensione della terapia nei pazienti in remissione e nella variante cranica, verosimilmente per ridurre il rischio di riacutizzazione, specialmente nei pazienti a maggior a rischio di complicanze irreversibili come quelle a livello oftalmologico.

	Pazienti in terapia MTX	Pazienti in terapia con TCZ	p-value
Età alla diagnosi	71.36 ± 9.97	68.16 ± 11.06	0.43
Sesso	14/16 (87.5%)	8/12 (66.6%)	0.35
Tempo in terapia	27.31± 21.61	32.41 ± 14.45	0.48
PCR (md/dl) inizio terapia	1,97 (0,6-3,12)	1,95 (0,78-6,40)	0.56
Dose GC inizio terapia	25 (12,5-37,5)	12,5 (7,5-25)	0.07
PCR (mg/dl) stop terapia/ ultimo FU	0,3 (0,2-0,57)	0,3 (0,1-0,3)	0.44
Dose GC stop terapia/ ultimo FU	5 (0 -7.5)	0 (0-2,5)	**0.004**
Remissione	12/16 (75%)	11/12 (91.66%)	0.35
Cranial GCA	12/16 (75%)	11/12 (91.66%)	0.67
Extra cranial GCA	5/16 (31.25%)	6/12 (50%)	0.97

EFFICACIA E SICUREZZA DI INFLIXIMAB SOTTOCUTE [CT-P13] IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

PO:32:572

Iorio L., Padoan R., Davanzo F., Codirenzi M., Doria A.
University of Padova, Department of Medicine DIMED, Division of Rheumatology, Padova

Scopo del lavoro. La malattia di Behçet (BD) è una patologia rara infiammatoria sistemica, ad andamento cronico recidivante. In caso di manifestazioni cliniche severe si rende necessario l'utilizzo di farmaci immunosoppressori convenzionali (cDMARDs) o farmaci biologici come gli inibitori del TNF-alfa. Recentemente, una nuova formulazione di infliximab (CT-P13) somministrata per via sottocutanea ha dimostrato la sua efficacia nel mantenimento della remissione in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondiloartriti sieronegative e malattie infiammatorie intestinali. L'obiettivo dello studio è stato quello di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di infliximab sottocute in un gruppo di pazienti affetti da BD.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato prospetticamente pazienti affetti da BD (classificati secondo i criteri ICBD), avviati al trattamento con infliximab CT-P13 sottocute (120mg ogni 14 giorni), sia per mantenimento della remissione dopo switch da formulazione endovenosa, che per nuova induzione della remissione. Dati clinici e laboratoristici sono stati raccolti e valutati al baseline e nel corso del follow-up. La remissione è stata definita secondo i criteri BDCAF 2006 (Behçet's disease current activity form) e Japan's criteria of activity, associati a negatività degli indici di flogosi e giudizio clinico. La sicurezza del farmaco è stata definita come assenza di reazioni avverse al farmaco (locali e sistemiche), di infezioni gravi e di tossicità epatica.
Risultati. Tra gennaio 2022 e maggio 2023, sono stati inclusi 7 pazienti (28.5% donne, età media di 50.1 anni) affetti da BD. Al momento dell'inizio della terapia con CT-P13, la malattia era in remissione in 5 (71.4%) pazienti, mentre 2 presentavano sintomi clinici. La durata mediana di malattia era di 172 [IQR 48-190] mesi. In totale 6 (85.7%) pazienti avevano fallito almeno un cDMARD e 4 (57.1%) anche un farmaco biologico (sia ant TNF-alfa che anti Il-6). La terapia con CT-P13 ha determinato un calo significativo del punteggio BDCAF 2006 (2[0-2] vs 0[0-1], p=0.037) e negativizzazione dei Japan criteria. Dal punto di vista clinico il farmaco ha permesso di raggiungere la remissione delle seguenti manifestazioni cliniche: ulcere orali, follicolite, artrite/artralgie infiammatorie, tromboflebite superficiale ed uveite. Nei pazienti in cui è stato eseguito switch da infliximab endovenso non si sono osservate variazioni significative degli indici di attività, nè a carico della PCR. Nessuno ha presentato reazioni avverse locali o sistemiche al farmaco o tossicità epatica. Non sono state evidenziate infezioni gravi in atto. Il 75% dei pazienti ha interrotto definitivamente lo steroide orale. Infine, i tassi di accettazione e soddisfazione dei pazienti trattati con CT-P13 sono risultati molto alti (Behçet Disease Quality of Life score).
Conclusioni. Infliximab CT-P13 sottocute appare un trattamento efficace e sicuro nei pazienti con BD, compresi quelli refrattari a diverse linee terapeutiche. Sono necessari studi prospettici futuri su coorti più ampie.

EFFICACY AND SAFETY OF MONOCLONAL ANTIBODIES TARGETING TYPE 2 INFLAMMATION IN PREGNANT PATIENTS WITH EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (EGPA)

PO:32:573

Davanzo F., Padoan R., Codirenzi M., Iorio L., Doria A.
Università degli studi di Padova, UOC di Reumatologia, Dipartimento di medicina DIMED, Padova

Objectives. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a potentially life-threatening disease that affects women of childbearing age. With the widespread availability of monoclonal antibodies targeting type 2 inflammation in EGPA, safety during pregnancy has become a crucial issue. The aim of the present study is to present a clinical case of a patient treated with biologic treatment for EGPA during pregnancy and to present a literature review of the published case reports.

Methods. Starting from our case, we conducted a comprehensive literature review using PubMed and the following mesh terms: "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis", "Churg-Strauss syndrome", "severe asthma", "Benralizumab", "Mepolizumab", "Dupilumab", "pregnancy", "post- partum", "breastfeeding". We focused on treatment management, maternal and fetal outcomes.

Results. A 35-years old ANCA-negative EGPA patient was treated with benralizumab for three years, achieving early withdrawal of oral glucocorticoids and a good asthma control. She experienced a miscarriage at 7 th week while on benralizumab but then became pregnant again. Benralizumab was administered until the end of the second trimester and discontinued during breastfeeding. Pregnancy was complicated by gestational diabetes requiring insulin and a cesarean delivery at 40 weeks. We did not observe vasculitis relapse, asthma exacerbation, increase in eosinophils and the infant was healthy. During post-partum period, she was treated with a short course of oral glucocorticoids, due to an asthma exacerbation and a transient increase in eosinophils (2300/mmc) and C-reactive protein (17mg/L).

We found no reports concerning anti-type 2 antibodies usage during pregnancy in EGPA patients. Two cases of benralizumab use were reported, one in asthma and other in hypereosinophilic syndrome, whereas three cases of mepolizumab use were found in chronic asthma and one in an EGPA patient treated only after delivery. Maternal outcomes were overall good, but one pregnancy ended for voluntary abortion due to insufficient information on the safety of mepolizumab. Two patients received the biologics also during the third trimester.

Table 1: Characteristics of published case reports

Pt *n*, Age *(y)*	Age at onset *(y)*	Disease	Drug	Previous pregnancies	Involvement	Previous systemic treatment	Timing of exposure	Patient outcome	Fetal outcome	Author
1 (25)	20	Chronic asthma	Mepolizumab	0	Asthma and rhinitis	Mepolizumab	Until 5th gw (first trimester)	Good response, relapse during post-partum	Healthy infant	Odzen et al [2]
2 (36)	30	Chronic asthma	Mepolizumab	3	Asthma	Mepolizumab	Stop mepolizumab due to unknown possible effects on the fetus	-	Voluntary abortion	Odzen et al [2]
3 (26)	16	Chronic asthma	Mepolizumab	0	Chronic asthma, nasal polyposis	Mepolizumab until the research of pregnancy	Throughout pregnancy and breastfeeding (one week)	Good response, but two exacerbations requiring short term oral glucocorticoids	Caesarean delivery at 40th gw of healthy infant (weight 2750 g, APGAR score 9)	Vittorakis et al [3]
4 (27)	27	ANCA negative – EGPA	Mepolizumab	-	Allergic rhinitis, necrosis of digits exacerbated during pregnancy	High dose oral glucocorticoids	After delivery	-	Caesarean delivery at 28th gw of healthy infant (weight 1000 g)	Kasuya et al [4]
5 (31)	-	Chronic asthma	Benralizumab	-	Asthma, multifocal pulmonary infiltrates, eosinophilic pericarditis	High dose glucocorticoids + benralizumab, until becoming pregnant	Third trimester (for asthma exacerbation); not know if on breastfeeding	Good response: improving on peripheral edema, eosinophilia, asthma	Healthy infant	Saco et al [5]
6 (36)	22	PDGFRA - Negative HES	Benralizumab	-	Gastrointestinal, constitutional, sinus	Interferon, cromolyn, sirolimus	Throughout pregnancy, no breastfeeding	Good response	Cesarean delivery at 38th gw of healthy infant without eosinophils (3091 g weight, normal APGAR score)	Manetz et al [6]
7 (34)	31	ANCA negative – EGPA	Benralizumab	1	Asthma, rhinitis, sinusitis, polyposis, pulmonary infiltration	Methotrexate, Mepolizumab	First trimester; no during breastfeeding	Good response, but gestational diabetes and exacerbation during post-partum	1 miscarriage at 7th gw; 1 caesarian delivery at 40th gw of healthy infant	Present case

Gw: gestational week; ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies; EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; PDGFRA: platelet derived growth factor receptor alpha; HES: hypereosinophilic syndrome.

References:
1. Shakuntulla, Fnu, e Sergio E. Chiarella. «Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy». The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 10, fasc. 12: 3149–55.
2. Ozden, Guzin, e Pelin Pınar Deniz. «May Mepolizumab Used in Asthma Correct Subfertility?» Annals of Medicine 53, fasc. 1: 456–58.
3. Vittorakis, Stylianos K., Georgia Giannakopoulou, Konstantinos Samitas, e Eleftherios Zervas. «Successful and Safe Treatment of Severe Steroid Depended Eosinophilic Asthma with Mepolizumab in a Woman during Pregnancy». Respiratory Medicine Case Reports 41 (2023): 101785.
4. Kasuya, Akira, Seiya Kitano, Tomomi Hoshino, Jun-ichi Ishibe, Kie Imura, Haruka Goto, Hidehiko Miyazawa, Toshiharu Fujiyama, Naoko Takeo, e Yoshiki Tokura. «Successful Control of Severe Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in a Pregnancy and Perinatal Period: A Use of Mepolizumab». The Journal of Dermatology 46, fasc. 9.
5. Saco T, Tabatabaian F. Breathing for two: a case of severe eosinophilic asthma during pregnancy treated with benralizumab. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:S92.
6. Manetz, Scott, Irina Maric, Thomas Brown, Fei Li Kuang, Lauren Wetzler, Elizabeth Battisto, e Amy D. Klion. «Successful Pregnancy in the Setting of Eosinophil Depletion by Benralizumab». The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 9, fasc. 3: 1405-1407.e3.

No infants were breastfed while the mother was on monoclonal antibodies, except for one case (Table 1). Concerning dupilumab, there were twelve case reports in atopic dermatitis and pemphigoid patients, reporting good maternal and fetal outcomes (1).

Conclusions. This case supports the evidence of favorable outcome on the use of eosinophil- depleting therapies during pregnancy. Although no safety signals were identified, more data are needed to establish risks and benefits of such treatments during pregnancy and breastfeeding.

INTERESSAMENTO CORONARICO IN CORSO DI ARTERITE GIGANTOCELLULARE (GCA): CASO CLINICO DI UNA RARA COMPLICANZA

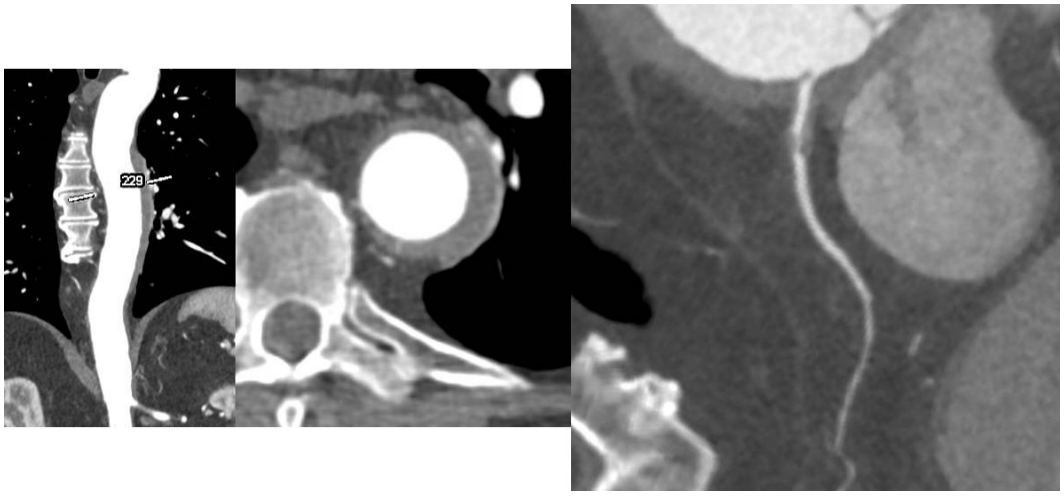
PO:32:574

Bottazzi F., Dichiara J., Morandi V., Maggiore F., Manna E., Rocca C., Pelizza J., Mauric E., Milanesi A., Delvino P., Montecucco C.
Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo REUMATOLOGIA, Pavia

Scopo del lavoro. La coronarite in corso di GCA è un evento raro che tuttavia può dare luogo a complicanze gravi e potenzialmente fatali, determinando eventi ischemici miocardici. Si descrive un caso clinico di coronarite da GCA.
Materiali e metodi. F.R, uomo di 72 anni. Nel 2020 eseguiva un'ecocardiografia di screening con riscontro di ectasia del bulbo aortico (42 mm) e dell'aorta ascendente (50 mm). All'angio-TC torace cardio-sincronizzata di approfondimento si evidenziava un manicotto circonferenziale dell'aorta toracica (coinvolgimento flogistico di parete) con interessamento del tronco comune della coronaria sinistra, dell'ostio della coronaria destra (non dominante) e dell'arteria interventricolare anteriore, che appariva subocclusa al tratto prossimale. Veniva quindi ricoverato in Cardiologia: non segni ischemici all'ECG, TnI negativa, PCR fino a 6 mg/dl. Eseguiva PET-TC che mostrava accumulo del segnale metabolico a livello della carotide comune di sinistra, dell'arco aortico e dell'aorta toracica (SUV max 9.8).
Risultati. Veniva esclusa una genesi infettiva dell'aortite (test di Wright, galattomannano, sierologia per Coxiella, Borrelia, VDRL, TPHA, coprocoltura, coproparassitologico, 2 set di emocolture, quantiferon negativi). Negativi ANA, ENA, ANCA, dsDNA; ACE, C3, C4 e Ig4 sieriche nella norma. All'ecocolordoppler arterioso presenza di halo sign al ramo parietale dell'arteria temporale destra, alla carotide sinistra e ascellare destra. Il paziente era asintomatico per sintomi arteritici, polimialgici o per angina. Si poneva diagnosi di GCA e si avviava prednisone 50 mg/die a scalare, con risposta ecografica e negativizzazione della PCR. A giugno 2022 per aumento isolato degli indici di flogosin corso di tapering steroideo, si avviava metotrexato 15 mg/settimana con normalizzazione di VES e PCR (non percorribile avvio di tocilizumab per pregresso intervento per diverticolite). Tuttavia, all'angio-TC di marzo 2023 peggioramento della stenosi coronarica destra, in assenza di ateromasia, con manicotto infiammatorio determinante stenosi del 70%. Si incrementava metotrexate a 20 mg/settimana. Non indicazione cardiologica a procedure interventistiche coronariche.
Conclusioni. La coronarite da GCA ha una prevalenza dell'1% (1). Probabilmente l'interessamento coronarico è sottostimato in quanto non ricercato in maniera sistematica nell'ambito della stadiazione della malattia e per questo non esiste un protocollo terapeutico standardizzato. Questo caso clinico sottolinea l'importanza di porre attenzione a questa rara ma grave complicanza, da considerare anche in pazienti asintomatici.

BIBLIOGRAFIA

1. T. Penet et al, Rev Med Int. 2023.



ANGINA VASOSPASTICA EOSINOFILO-RELATA: UN CASO SECONDARIO A GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE

PO:32:575

Ricordi C. [1], Crescentini F. [2], Marvisi C. [1,2], Galli E. [1,2], Muratore F. [1,2], Salvarani C. [1,2]
[1]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Il vasospasmo coronarico relato all'eosinofilia è una condizione rara, potenzialmente letale, di cui in letteratura sono riportati solo sporadici case reports. Tra le condizioni eziologiche ritroviamo la granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA), di cui descriviamo un caso clinico.
Caso Clinico. Donna di 44 anni, con anamnesi patologica remota di asma bronchiale, microadenoma ipofisario, pansinusite ed addensamenti polmonari fugaci.
Nel marzo 2021 la paziente si recava in PS per insorgenza di dolore toracico tipico, irradiato agli arti superiori, della durata di 40 minuti. Alla luce della positività della curva troponinica, si ricoverava presso la cardiologia dell'ospedale di residenza. All'ingresso in reparto la paziente presentava recidiva di angor con ipotensione; all'ECG si riscontrava un sopraslivellamento del tratto ST in V1-V2 e aVr. L'ecocardiografia mostrava acinesia apicale e frazione di eiezione del 45%. Veniva quindi eseguita una coronarografia che evidenziava un'occlusione del tratto prossimale-medio dell'arteria interventricolare anteriore (IVA), trattata mediante impianto di drug-eluting stents. Si dimetteva con diagnosi di "STEMI in corso di dissezione spontanea ed occlusiva dell'IVA" e si impostava doppia terapia antiaggregante e calcio antagonista.
Nel giugno 2021 accedeva presso la nostra unità operativa nel sospetto di vasculite. Veniva posta diagnosi di EGPA sulla scorta della storia clinica e di plurimi riscontri di ipereosinofilia periferica. La paziente, inoltre, soddisfaceva i criteri classificativi dell'ACR 1990. Gli esami ematochimici mostravano ipereosinofilia (2.320/mmc - 33%), negatività degli indici di flogosi, degli enzimi cardiaci e degli autoanticorpi, in particolare ANCA. L'ecocardiografia e la RMN cardiaca escludevano segni di miocardite attiva e/o pregressa. Alla revisione delle immagini coronarografiche veniva riformulata la precedente ipotesi di dissezione spontanea ed inquadrato il caso come vasospasmo coronarico. Durante il ricovero la paziente presentava ulteriori episodi di angina pectoris, regrediti parzialmente dall'assunzione di nitrato e completamente dall'introduzione della terapia steroidea orale (1 mg/kg). Considerando il coinvolgimento cardiaco come fattore prognostico negativo nella storia naturale di malattia (Five Factor Score=1), veniva indotta la remissione con ciclofosfamide secondo schema NIH.
Conclusioni. La malattia cardiaca correlata agli eosinofili si presenta più comunemente sottoforma di fibrosi endomiocardica, trombosi endocardica e danno vasculitico. Il più raro vasospasmo coronarico sembra derivare dal rilascio di sostanze vasoattive da parte degli eosinofili e tipicamente risponde alla terapia con vasodilatatori e corticosteroidi. L'interessamento cardiaco nell'EGPA risulta dall'infiammazione eosinofilo-mediata, congruentemente con il frequente riscontro di ANCA negatività in questo subset di pazienti. Quando presente, il coinvolgimento cardiaco rappresenta un fattore prognostico indipendente di letalità nell'EGPA; pertanto, richiede l'implementazione di una terapia immunosoppressiva maggiore.

PO:33:576 - PO:33:589 SESSIONI POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (III)

VASCULITE DA DEFICIT DI ADA2: ASSOCIAZIONE CON MALATTIA DI BEHÇET?

PO:33:576

Colangelo A., Tromby F., Cafaro G., Gerli R., Bartoloni Bocci E., Perricone C.
Reumatologia, dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Perugia

Il deficit di adenosina deaminasi 2 (DADA2) è una rara vasculopatia monogenica causata da mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta con perdita di funzione del gene ADA2, precedentemente noto come CECR1 (cat eye syndrome chromosome region 1). Il fenotipo clinico del DADA2 è ampiamente eterogeneo e i pazienti possono presentare febbre, calo ponderale, livedo reticularis o racemosa, ischemia digitale e ulcerazione cutanea, neuropatia periferica, dolore addominale, perforazione intestinale e ipertensione portale o nefrogenica. Manifestazioni più specifiche includono ictus ischemico o emorragico ad esordio precoce, lieve ipogammaglobulinemia, citopenia e disturbi del visus.
Presentiamo il caso di un giovane maschio affetto da vasculite associata a DADA2, esordita all'età di 8 mesi di vita. Il paziente, omozigote per CECR1, ha presentato febbre, livedo racemosa degli arti inferiori, ictus ischemici, epatosplenomegalia, ipertensione portale, poliarterite nodosa cutanea, neutropenia e vasculite intestinale. Le analisi genetiche hanno anche rivelato la presenza dell'allele HLA-B51 e della variante missenso eterozigote NOD2 c.802 C>T (p.P268S). Nel corso degli anni ha fallito diverse terapie che includevano etanercept, anakinra, canakinumab e immunosoppressori convenzionali (metotrexato, azatioprina e ciclosporina) e ha risposto al rituximab interrotto però nel 2020 per la pandemia da SARS-CoV-2. Inoltre, ha mostrato buona risposta alla terapia con prednisone se mantenuto a dosaggi >10 mg/die.
Il paziente è stato valutato a novembre 2022 per la comparsa di rettorragia e anemizzazione con riscontro di ulcera solitaria del retto e ripristino della terapia con rituximab con beneficio.
Quello descritto è il primo caso in letteratura a presentare tale genotipo associato alla malattia di Behçet, alla malattia di Crohn, alla sindrome di Blau e alla sarcoidosi ad esordio precoce. È interessante che esistano alcune somiglianze tra il fenotipo clinico del nostro paziente e le manifestazioni da malattia di Behçet, in particolare in termini di coinvolgimento mucocutaneo e per la presenza di aspetti autoinfiammatori, trombotici e vasculitici. Studi ulteriori possono permettere di dirimere se esista una vera associazione malattia di Behçet e DADA2.
Rimane la problematica del trattamento di questi pazienti data l'estrema rarità della condizione e l'assenza di studi randomizzati. Si conferma il ruolo centrale della terapia steroidea mentre rimane incerto il target molecolare e l'effettiva efficacia dei diversi bDMARDs. La buona risposta a farmaci anti-TNF, confermata da dati di letteratura, ribadisce la vicinanza di questa condizione con la malattia di Behçet.

CARATTERISTICHE DEL COINVOLGIMENTO EXTRACRANIALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE A CELLULE GIGANTI

PO:33:577

Tur C., Lazzaro F.G., Ortolan A., Leone F., Masnata R., D'Agostino M.A., Fedele A.L.
Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCC, Roma

Background. La prevalenza del coinvolgimento extracraniale isolato di arterite gigantocellulare (ECGCA) rispetto al coinvolgimento craniale (CGCA), e le sue specifiche caratteristiche, sono scarsamente definite in letteratura. Rispetto al coinvolgimento extracraniale che accompagna il CGCA, le forme di ECGCA isolate potrebbero essere di più difficile valutazione e follow up, per l'aspecificità della loro presentazione.
Scopo. Valutare la prevalenza dell'ECGCA isolato e descriverne le caratteristiche cliniche
Materiali e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i sintomi all'esordio, i dati clinici e laboratoristici di 100 pazienti affetti da GCA afferenti al nostro Ambulatorio nel periodo 2012-2022, e abbiamo distinto i pazienti in coloro che presentavano all'esordio impegno extracraniale isolato (ECGCA) con coloro che presentavano (anche o esclusivamente) impegno craniale (CGCA). Le caratteristiche di malattia tra pazienti con ECGCA e CGCA sono state confrontate con test Chi quadro per le variabili categoriali e test di Mann Whitney per le variabili continue. Valori di p<0.5 sono stati considerati come significativi.
Risultati. Le ECGCA costituivano il 26% della nostra coorte. Tra le manifestazioni cliniche la presenza di sintomi costituzionali (febbre, calo ponderale, astenia) costituiva l'hallmark dell'ECGCA rispetto al CGCA. La claudicatio a carico degli arti inferiori era scarsamente presente in entrambi i subset di malattia. I pazienti affetti da ECGCA erano in media più giovani e presentavano meno comorbidità rispetto ai pazienti affetti da CGCA (Tabella). Gli indici di attività di malattia e di danno risultavano significativamente più bassi nell' ECGCA. I valori medi di PCR e VES erano invece sovrapponibili all'esordio di malattia nei due gruppi (Tabella).
Conclusioni. I pazienti affetti da ECGCA presentano un esordio di malattia estremamente aspecifico dal punto di vista clinico e laboratoristico rispetto ai CGCA, che da un lato si caratterizza per uno scarso indice di danno d'organo e di attività di malattia, ma allo stesso tempo impone un maggior livello di attenzione e scrupolosità nel processo diagnostico differenziale e di valutazione terapeutica. Inoltre, l'impiego del BVAS e del VDI in questo subset di malattia potrebbe essere fuorviante o scarsamente indicativo del reale impatto della malattia.

Tabella 1. Caratteristiche clinico-demografiche all'esordio di pazienti affetti da GCA distinti in base al coinvolgimento craniale ed extracraniale

Variabile	ECGCA n=26 (%)	CGCA n=74 (%)	p-value
Sesso, donne	18 (69,2)	55 (74,3)	0,61
Età alla diagnosi	**68 ± 8,8**	**72.8 ± 7,7**	**0,043**
BMI	24,6 ± 2,9	24,1 ± 4,1	0,44
Comorbidità	**1,6 ± 1,4**	**2,3 ± 1,6**	**0,037**
Ipertensione	15 (58)	46 (66)	0,47
CVD	2 (8)	12 (17)	0,23
Durata malattia (mesi)	2,7 ± 4,2	3,9 ± 10,4	0,52
PMR	7 (28)	17 (23)	0,63
Sintomi craniali	0 (0)	74 (100)	-
Cefalea	4 (15)	60 (81)	-
Amaurosi	1 (4)	27 (37)	-
Visual loss	0 (0)	24 (33)	-
Claudicatio masticatoria	6 (23)	28 (38)	0,17
Claudicatio arti inferiori	1 (4)	5 (7)	0,61
Sintomi costituzionali	**21 (81)**	**46 (63)**	**0,024**
VDI	**0,7 ± 0,7**	**1,6 ± 0,98**	**0,0006**
BVAS	**3,0 ± 3,3**	**4,9 ± 3,7**	**0,0026**
PCR (mg/L)	70,9 ± 45,6	84,1 ± 52,0	0,34
VES (mm/h)	94,1 ± 25,3	82,1 ± 31,9	0,09
PET eseguita	17	24	-
PET positiva	16 (76)	19 (30)	<0,001
US TA eseguita	13 (56)	34 (53)	-
US TA positiva	9 (45)	26 (46)	0,96
Biopsia TA eseguita	10 (42)	27 (40)	-
Biopsia TA positiva	6 (29)	20 (33)	0,68
PDN boli	2 (8)	14 (19)	0,21
PDN 1mg/kg	21 (95)	52 (74)	0,10
CYC	3 (12)	13 (18)	0,48
MTX	8 (32)	24 (33)	0,84
TCZ	0 (0)	6 (8)	0,13

Legenda: PMR=polimialgia reumatica; VDI= Vasculare Damage Index; BVAS= Birmingham vasculitis activity score; US TA=ultrasonografia arteria temporale; PDN= prednisone; CYC=ciclofosfamide; MTX= metotrexate; TCZ= tocilizumab

VASOSPASMO CORONARICO ED IPEREOSINOFILIA (SINDROME DI KOUNIS) IN CORSO DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:33:578

Sabatelli F. [1,2], **Bartoletti A.** [1,2], **Delvino P.** [1,2,3], **Guida S.** [4], **Codullo V.** [2], **Cavagna L.** [1,2], **Bottazzi F.** [1,2], **Milanesi A.** [1,2,3], **Montecucco C.** [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]PhD in Experimental Medicine, University of Pavia; [4]Division of Cardiology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

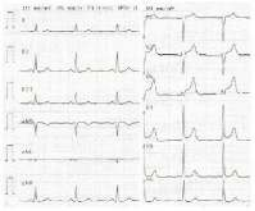
Scopo del lavoro. La Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA) è una vasculite dei piccoli vasi caratterizzata da un coinvolgimento cardiaco nel 16-29% dei casi, più frequentemente miocardite, pericardite o coronarite, responsabile di circa la metà dei decessi. La sindrome di Kounis (SK) indica un'occlusione coronarica dinamica nel contesto di una reazione allergica, da ipersensibilità, anafilattica o anafilattoide, scatenata da mediatori in seguito ad iperattivazione di mastociti ed eosinofili. Il vasospasmo coronarico, nella forma di SK, è una manifestazione cardiaca di EGPA più rara e spesso sottodiagnosticata. Di seguito presentiamo un caso peculiare di EGPA caratterizzato dalla coesistenza di mio-pericardite e vasospasmo coronarico recidivante.

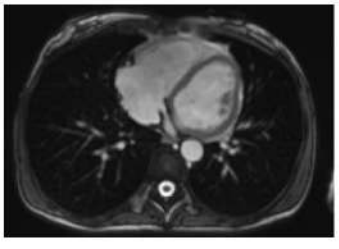
Materiali e metodi. V.M., donna caucasica di 50 anni, con lunga storia di asma in terapia inalatoria, massiva poliposi naso-sinusale, eosinofilia da oltre 10 anni (fino a 1940/ul), dislipidemia trattata con statine e familiarità per cardiopatia ischemica, si presentava alla nostra attenzione per episodi ricorrenti di angina vasospastica a coronarie indenni, in terapia cardioattiva con diltiazem e isosorbide dinitrato. Una recente coronarografia evidenziava vasospasmo responsivo a calcioantagonista del tratto medio dell'arteria discendente anteriore sinistra. Agli esami bioumorali: lieve ipereosinofilia (690/ul), ANCA negativi, IgE nella norma. Su indicazione cardiologica, si avviava prednisone 25 mg/die e si trasferiva la paziente presso la nostra UO. A qualche ora dall'ingresso in reparto si verificava episodio di angor con sovraslivellamento ST in V3-V4 ed incremento troponinico, con pronta regressione dopo somministrazione di nitrato sublinguale. Alla RM cardiaca quadro compatibile con mio-pericardite, con late enhancement subepicardico della parete inferiore basale e ipocinesia del setto distale estesa alla parete inferiore contigua. La TC torace e l'EMG escludevano coinvolgimento polmonare e neurologico di malattia. Venivano inoltre escluse cause alternative di ipereosinofilia, tramite riarrangiamenti per sindrome ipereosinofila e ricerca di parassiti.

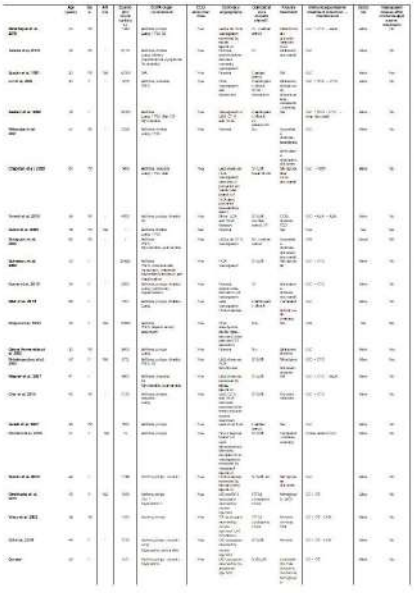
Risultati. Alla luce della storia di ipereosinofilia, asma bronchiale, poliposi nasale, angina vasospastica con coronarie indenni e il quadro di miocardite in atto, si poneva diagnosi di EGPA associata a SK e si avviava prednisone 50 mg/die, a scalare, a seguire terapia di induzione con ciclofosfamide (6 infusioni da 15 mg/kg secondo schema EUVAS).

È stata compiuta una revisione della letteratura con identificazione di 25 casi di EGPA complicati da SK, da cui emerge una concordanza circa la negatività agli ANCA e l'assenza di nuovi episodi vasospastici in seguito all'avvio della terapia immunosoppressiva, analogamente al caso clinico esposto.

Conclusioni. La SK può verificarsi nel contesto di un'EGPA e può essere potenzialmente fatale se non viene avviato un trattamento tempestivo. Pertanto, nei casi di angina vasospastica inspiegati e refrattari al trattamento con vasodilatatori, un'attenta anamnesi e una valutazione della conta leucocitaria sono cruciali al fine di consentire una diagnosi precoce e prevenire severe sequele cardiovascolari.







SLEEP PATTERNS IN BEHÇET'S SYNDROME: INSIGHTS FROM ACTIGRAPHIC AND SELF-REPORTED SLEEP CHARACTERIZATION

PO:33:579

Di Cianni F. [1], Colitta A. [1], Italiano N. [1], Marinello D. [1], Faraguna U. [2], Mosca M. [1], Talarico R. [1]
[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]Department of Translational Research and of New Surgical and Medical Technologies, University of Pisa

Aim of the study. Compared to the general population, Behçet's syndrome (BS) patients show a higher prevalence of sleep disturbances. However, limited research is available on BS patients' sleep characterization, with no studies using actigraphy, a non-invasive and objective measure of sleep quality. Furthermore, previous literature identified disease activity as a pivotal determinant of sleep disturbances in BS patients, although possible confounding factors such as fibromyalgia and glucocorticoids (GC) treatment were not considered. Finally, sleep regularity has never been investigated in BS patients. Within this framework, in the present cross-sectional study we aimed at:

1) testing the independency of the association between BS patients' sleep alterations and both fibromyalgia and disease activity;
2) exploring the role of GCs in BS patients' sleep disturbances.

Methods. Sleep parameters were evaluated through the Pittsburgh Sleep Quality Index and a 7-day actigraphic continuous monitoring. Sleep efficiency (%) and Wake After Sleep Onset (WASO, minutes) were considered as sleep fragmentation parameters. A comprehensive clinical evaluation was performed in BS patients including sociodemographic data, disease activity, presence of fibromyalgia and sleep disorders, current GC treatment and treatment of both mood disorders and insomnia. Possible predictive sleep parameters were tested estimating multiple linear regression models.

Results. Forty-two BS patients were included in the study. Lower perceived sleep quality was significantly associated with both fibromyalgia (β=3.4, p=0.011) and active disease (β=5.1, p<0.001). Moreover, whilst active BS patients showed lower sleep regularity (β=-7.9, p=0.020), fibromyalgic BS patients showed both shorter total sleep time (β= -0.073, p=0.032) and lower sleep efficiency (β= -4.7; p = 0.008), irrespective of age, BMI and treatment of mood disorders and insomnia. In parallel, GCs users showed improved sleep regularity (β=8.5, p<0.001), higher sleep efficiency (β=3.3, p=0.037), and lower WASO (β=-18, p=0.015), irrespective of fibromyalgia, disease activity, age and BMI.

Conclusion. Fibromyalgia and disease activity independently correlate with sleep impairment in BS patients. Active BS patients and fibromyalgic BS patients show different actigraphic sleep patterns. Moreover, treatment with GCs may improve BS patients' sleep quality by limiting disease activity-related sleep disruption.

*Di Cianni Federica and Colitta Alessandro equally contributed to this work.

TABLE 3

	PSQI		WASO		SE		TST		SRI	
Independent Variables[1]	**Beta**	**p-value[2]**	**Beta**	**p-value[2]**	**Beta**	**p-value[2]**	**Beta**	**p-value[2]**	**Beta**	**p-value[2]**
FM	5.1	<0.001***	20	0.016*	-4.66	0.008**	-0.73	0.032*	-2.0	0.5
Active Disease	3.4	0.011*	12	0.2	-2.22	0.27	-0.18	0.6	-7.9	0.020*
Age	0.04	0.3	-0.18	0.6	-0.05	0.41	0.00	0.8	0.17	0.14
BMI	0.09	0.5	0.44	0.6	-0.09	0.66	-0.05	0.3	-0.76	0.029*
Treatment of Mood Disorders and/or Insomnia treatment	-0.80	0.6	5.2	0.6	-0.00	0.99	1.1	0.017*	2.5	0.5
R2	0.49		0.25		0.24		0.19		0.29	
Adjusted R2	0.42		0.15		0.14		0.09		0.19	

[1] SE: actigraphic Sleep Efficiency (%); TST: actigraphic Total Sleep Time (hours); WASO: Wake After Sleep Onset (minutes); SRI: Sleep Regularity Index (%); PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; Active Disease was defined as Behçet Disease Current Activity Form (BDCAF) ≥ 3; BMI: Body-Mass Index (kg/m^2); Treatment of Mood Disorders and/or Insomnia (yes/no): patients assuming antidepressants, mood stabilizers and/or hypnotic drugs at the time of recruitment

[2]*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

REAZIONE AVVERSA DI VASCULITE IN SEGUITO A TERAPIA CON ANTI-TNF

PO:33:580

Marchel M., Antolini S., Galvagni I., Orsolini G., Rossini M.
UOC Reumatologia AOUI Verona

Scopo del lavoro. Esposizione di un caso clinico di reazione avversa ad anti-TNF in paziente affetta da Spondiloartrite.
Materiali e metodi. Descrizione del caso clinico attraverso la documentazione sanitaria del paziente con una breve revisione della letteratura in merito.
Risultati. Si presenta il caso clinico di una paziente di anni 58, affetta da Spondiloartrite sieronegativa e con recente comparsa di lesioni purpuriche agli arti inferiori. La paziente era precedentemente seguita presso altro centro, dove era in terapia con Adalimumab (40 mg ogni 15 giorni), sospesa all'esordio delle lesioni cutanee. Si presenta alla nostra attenzione per recente comparsa di lesioni purpuriche rilevate agli arti inferiori, artralgie prevalentemente a livello di mani, polsi e caviglie, episodi di febbricola (max 37,5°C) e sudorazioni notturne. Agli esami ematochimici costante rialzo degli indici di flogosi (PCR intorno ai 60 mg/L), anemia normocitica, il resto nei limiti. Eseguiti inoltre screening epatiti e Quantiferon ed approfondimenti in ambito ematologico risultati negativi.
La paziente era stata valutata inoltre prima del ricovero presso altro centro, nel sospetto di manifestazione cronica di malattia di Lyme (positività alla Borrelia nel 2022) che però viene esclusa. Venivano consigliati ulteriori accertamenti in ambito infettivologico nel sospetto di Whipple: PCR T.Whipplei positiva su feci e saliva. Vengono quindi eseguite biopsie duodenali per conferma del sospetto Whipple che risultavano essere negative.
L'autoimmunità mirata ad escludere una possibile vasculite risultava negativa, si eseguiva quindi biopsia cutanea delle lesioni con riscontro di vasculite dei piccoli vasi con depositi di IgA.
In seguito alla sospensione della terapia con anti-TNF e all'introduzione di bassa dose di steroide si assisteva ad un miglioramento della sintomatologia, escluso inoltre un coinvolgimento sistemico.
Conclusioni. In letteratura è stata riportata una possibile implicazione degli inibitori TNF nella patogenesi di tali vasculiti. Più frequentemente tra gli anti-TNF troviamo Infliximab e Adalimumab, implicati principalmente in vasculite leucocitoclastica seguita da vasculite ANCA-associata, vasculite dei grossi vasi e Schonlein-Henoch.
Il meccanismo con cui si verifica non è ben chiaro. Tra le ipotesi vi è che il deposito di immunocomplessi da anti-TNF nei piccoli capillari porti all'attivazione del sistema del complemento e scateni una conseguente reazione. In generale, queste vasculiti hanno una buona prognosi con una completa risoluzione dei sintomi nel 75% dei casi in seguito all'interruzione del farmaco.

INSORGENZA DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE IN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON DUPILUMAB PER POLIPOSI NASALE RECIDIVANTE: CASE REPORT

PO:33:581

Giambalvo S. [1], Pettiti G. [1], Goegan F. [1], Serale F. [2], Gollè G. [3], Romeo N. [1]
[1]SSD Reumatologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; [2]Ambulatorio Reumatologia, ASL CN1, Cuneo;
[3]SC Medicina Interna, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) é una vasculite dei piccoli vasi caratterizzata da asma, eosinofilia e coinvolgimento granulomatoso o vasculitico di diversi organi, associata nel 40% dei casi ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA).
Gli eosinofili mediano il danno tissutale, i linfociti T CD4 stimolano la reazione eosinofilica attraverso un fenotipo Th2 con disregolazione delle cellule B. La clinica è eterogenea e può essere difficile distinguere EGPA da altre patologie associate ad ipereosinofilia. Negli ultimi anni la maggior conoscenza della patogenesi ha permesso lo sviluppo di nuove terapie come i farmaci biologici anti-IL5. Riportiamo un caso clinico di EGPA insorta in corso di trattamento con dupilumab.
Materiali e metodi. Un paziente di 63 anni é stato valutato in ambulatorio di Reumatologia a gennaio 2023 per comparsa di lesioni vasculitiche agli arti inferiori ed emorragie subungueali alle mani, associate a disestesie ai quattro arti, in corso di terapia con dupilumab per poliposi nasale recidivante su indicazione di specialista otorinolaringoiatra (ORL). In anamnesi storia di asma ed allergia ad acido acetilsalicilico. Agli esami ematici leucocitosi neutrofila, eosinofili 750/mm3, funzionalità renale ed esame urine nella norma, gammaglobuline al 24%, crioglobuline negative, IgA nella norma, ANA positivi a basso titolo pattern finemente granulare, ENA negativi, complemento non consumato, ANCA positivi 1:80 con MPO e PR3 negativi, sierologia per epatite virale negativa. All'elettromiografia sofferenza polineuropatica sensitivo-motoria ai 4 arti a genesi mista assonale-demielinizzante. Formulata diagnosi di EGPA ed impostata terapia con steroide (prednisone 37.5 mg/die) ma peggioramento della neuropatia periferica ed estensione delle lesioni cutanee agli arti superiori: incrementato steroide a 1 mg/kg ed effettuato ciclo con immunoglobuline endovena (400 mg/kg/die per 5 giorni) con beneficio dal punto di vista cutaneo ma peggioramento della neuropatia. Sospeso dupilumab in accordo con collega ORL ed avviata terapia con rituximab 1000 mg a distanza di 2 settimane. Alla rivalutazione clinica dopo un mese risoluzione del quadro cutaneo e stabilità neurologica proseguita anche nelle settimane successive con decalage dello steroide.
Risultati. Dupilumab é un anticorpo monoclonale contro interleuchine 4 e 13, indicato per dermatite atopica, asma e sinusite cronica con poliposi nasale. In letteratura sono descritti alcuni casi di comparsa di manifestazioni vasculitiche e di slatentizzazione di EGPA nei pazienti trattati con tale farmaco.
Conclusioni. Il meccanismo attraverso cui dupilumab può scatenare lo sviluppo di EGPA richiede ancora approfondimenti. Nei pazienti candidati a tale trattamento potrebbe essere necessaria una valutazione multidisciplinare preliminare per individuare eventuale coinvolgimento sistemico. Inoltre, in corso di terapia, risulta utile un attento monitoraggio clinico e/o laboratoristico per cogliere precocemente segni e sintomi suggestivi per insorgenza di EGPA.

ARTERITE GIGANTOCELLULARE E LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA: SEMPLICE ASSOCIAZIONE O SINDROME PARANEOPLASTICA?

PO:33:582

Carrea G. [1,2], Scotti I. [2], Trignani G. [1,2], Gerosa M. [1,2], Murgo A. [2], Caporali R.F. [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[2]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Introduzione. Le vasculiti ad interessamento di vasi di ogni calibro, ma più frequentemente dei piccoli vasi, possono rappresentare una manifestazione paraneoplastica in circa il 5% dei casi, più spesso in corso di neoplasie ematologiche.
Caso clinico. Il caso clinico riguarda una paziente di 69 anni con diagnosi di arterite gigantocellulare (GCA) posta presso altro centro ad Ottobre 2022 sulla scorta di sintomi costituzionali associati a rialzo degli indici di flogosi e PET-TC TB con FDG suggestiva per processo vasculitico a carico di arterie carotidi, succlavie e ascellari.
Inizialmente la paziente veniva trattata con prednisone (PDN) 25 mg die con rapido décalage; per la comparsa di rialzo pressorio, dopo tre settimane veniva introdotta terapia steroid sparing con metotrexato 10 mg/sett per os. Agli esami eseguiti a due settimane dall'inizio della terapia, primo riscontro di neutropenia relativa (GB 5280 con N 1050).
A Febbraio 2023 ripeteva gli esami ematici che evidenziavano severa neutropenia, anemia macrocitica e rialzo degli indici di flogosi (GB 1970 con N 170; Hb 9,9, MCV 103, VES 42, PCR 4,9 mg/dL) per cui veniva inviata in urgenza presso ematologia di altro centro dove veniva incrementata la terapia steroidea (PDN 25 mg/die), sospeso il metotrexato ed effettuata terapia con filgrastim, con modesto rialzo dei neutrofili (N 1600).
A Marzo 2023 giungeva alla nostra attenzione per astenia e persistente rialzo degli indici di flogosi per cui veniva ricoverata per accertamenti.
Gli esami ematici all'ingresso mostravano GB 5800 con N 1510, HB 9,5, VES 27, PCR 0,7 mg/dL.
L'ecografia delle arterie temporali e dei TSA risultavano negative mentre la PET-TC TB evidenziava captazione a livello dell'aorta toracica e addominale. Inoltre, era presente intensa captazione di radiofarmaco a livello midollare, di difficile interpretazione alla luce della recente assunzione di filgrastim.
Durante il ricovero si assisteva ad una rapida riduzione dei valori assoluti dei neutrofili (fino a N 130) per cui si eseguiva striscio su sangue periferico conclusivo per displasia della serie mieloide, seguito da biopsia osteo-midollare e agoaspirato midollare con riscontro di infiltrazione pari al 50% della cellularità da parte di elementi blastici con immunofenotipo CD33+, MPO+, CD68/KP1+, CD34+/-, CD117 rare, CD14 -/+: reperto coerente con leucemia mieloide acuta mielo-monocitica.
Conclusioni. Nel caso della paziente presentata la diagnosi di GCA ha preceduto la diagnosi di leucemia mieloide acuta, in assenza di alterazioni nella crasi ematica agli esami precedenti. Esistono studi di coorte retrospettivi che mostrano un aumentato rischio di sviluppo di leucemia in pazienti affetti da GCA. Solo pochi case report riportano una diagnosi di leucemia mieloide acuta a pochi mesi di distanza dalla comparsa della GCA, non preceduta da sindrome mielodisplastica. Non è chiaro se in questi pazienti la GCA sia una manifestazione paraneoplastica o se siano due patologie distinte

GASTRIC MASS AS AN ATHYPICAL PRESENTING SIGN OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (GPA)

PO:33:583

Prencipe A. [1], Palumbo C. [2], Susca N. [3], Leone P. [4], Guastadisegno C.M. [1], Racanelli V. [5], Vacca A. [1], Prete M. [4]
[1]University of Bari, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Internal Medicine Unit, Bari; [2]University of Bari, Department of Emergency and Organ Transplantation, Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Bari; [3]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Emergency Department Unit, Bari; [4]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Internal Medicine Unit, Bari; [5]University of Trento, Centre for Medical Sciences (CISMed), Santa Chiara Hospital, Internal Medicine Unit, Trento

Background. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a multisystem disease with unknown etiology characterized by necrotizing granulomatous inflammation and belongs to anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides.
Early diagnosis of GPA can be difficult, especially in patients with atypical symptoms and is established by a clinical examination along with laboratory tests for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and specimen observation.
Findings. We describe the case of a 58 year-old Caucasian female with an unusual presentation of gastric involvement in GPA, developing perforation of the bowel after one year from onset of the abdominal symptoms.
In May 2021, she presented with complaints of abdominal distention and cramps, fever, anorexia and anemia from 2 months. Gastroscopy was carried out two times, and stomach cancer was suspected. However, histopathology of gastric biopsy revealed a chronic inflammation with mucosal ulceration, infiltration of neutrophils, eosinophils and lymphocytes, glandular distortion and local granulomatous formation, whereas no sign of stomach carcinoma was observed. PET (positron emission tomography) examination confirmed gastric uptake with SUV of 8.5.
A diagnosis of granulomatosis intestinal disease, like Crohn's disease was suspected. The patient was successfully treated with corticosteroids and azathioprine for fifteen months.
In August 2022, the patient presented to Emergency Department for trigeminal headache, fever and episodes of epistaxis. She was admitted to Internal Medicine Unit where the hypothesis of systemic vasculitis was considered and specific clinical investigations were performed. Routine serological tests showed ESR 131 mm/h, CRP 44 mg/dl and ferritin 8408 ng/ml; ANA were positive (1/320) as well as c-ANCA with anti-PR3 >500 Q/mL. Facial MRI revealed spheno-ethmoid-maxillary sinus inflammatory disease. Chest CT showed multiple lung nodules (2 cm), Total body PET-CT displayed hyper accumulation to the right nasal cavity of the ipsilateral ethmoidal and maxillary bone (SUV 19.1) and to lung nodules (SUV 7.4). BAL test was unremarkable.
During hospitalization, she presented sudden abdominal pain symptoms with signs of paralytic ileus. An emergency CT scan of the abdomen showed ischemia at the mesentery level of some jejunal loops. After one month from surgery, anti-CD20 rituximab therapy was started at a dose of 300 mg once a week for four weeks (total dose 1,200 mg).
Follow-up to six months showed a remission was achieved.
Conclusions. Patients who present only with gastrointestinal manifestations represent challenges to diagnosis. ANCA testing can serve as a decisive diagnostic tool. Although uncommon, GI involvement may be a major feature in GPA, sometimes presenting as gastric tumor-like lesions. ANCA testing can serve as a decisive diagnostic tool to clarify differential diagnosis. The course of disease of this patient suggests that very early initiation of intensified immunosuppressive treatment, preferentially with B cell depletion strategies, needs to be considered to avoid life-threatening complications of GI involvement in GPA.

ECMO (EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION) COME TERAPIA DI SALVATAGGIO NEL PAZIENTE AFFETTO DA EMORRAGIA POLMONARE DIFFUSA SECONDARIA A VASCULITE ANCA ASSOCIATA

PO:33:584

Mascella F. [1], Bitondo M. [2], Gamberini E. [2], Bezzi A. [1], Focherini M.C. [1]
[1]Medicina Interna e Reumatolgia, Rimini; [2]Anestesia e Rianimazione, Rimini

Scopo del lavoro. Descrizione di caso di emorragia polmonare diffusa secondaria a Vasculite ANCA associata che ha richiesto supporto con ECMO per il fallimento delle metodiche tradizionali di supporto respiratorio invasivo. L'adozione della ECMO ha permesso di mantenere un bilancio emodinamico e respiratorio stabile nell'attesa che la terapia con boli di steroide e Rituximab determinassero la risoluzione del quadro polmonare.
Materiali e metodi. Paziente di 58 anni, donna, con pregressa diagnosi di vasculite ANCA associata con esclusivo coinvolgimento cutaneo e articolare in remissione da oltre 2 anni, viene ricoverata per comparsa di dispnea progressivamente ingravescente e febbre elevata. Giunta in Pronto Soccorso esegue Rx torace che evidenzia di sfumato addensamento polmonare basale destro, pertanto intraprende terapia antibiotica e viene ricoverata con sospetto diagnostico di polmonite. Nei due giorni successivi la dispnea mantiene un andamento ingravescente pertanto viene eseguita un approfondimento con Tac torace HR che evidenzia multiple e diffuse consolidazioni parenchimali centro-lobulari, associate ad estese chiazze di ground-glass. Viene pertanto eseguita broncoscopia urgente che mostra una raccolta ematica e colturale del Lavaggio broncoalveolare (BAL) negativo. Gli accertamenti ematici evidenziano una spiccata sindrome biologica da flogosi, elevazione degli Anticorpi anti Mieloperossidasi-MPO ANCA >134 KUI/L, assenza di alterazione agli indici di funzionalità epatica e renale. Viene pertanto formulata diagnosi di emorragia alveolare diffusa da localizzazione polmonare di Vasculite ANCA associata e intrapresa terapia con boli di solumedrol da 500 mg e Rituximab 1000 mg ev.
Risultati. Nei due giorni successiva il quadro polmonare tende a deteriorare rapidamente nonostante la terapia immunosoppressiva praticata e la paziente richiede intubazione orotracheale e trasferimento in terapia intesiva (TI). In quarta giornata dal trasferimento si assiste ad un ulteriore peggioramento del quadro polmonare secondario ad un coinvolgimento emorragico diffuso di entrambe i polmoni. Viene pertanto applicata la ECMO veno-venosa che permette di ripristinare un normale bilancio emodinamico e una normale ossigenazione tissutale periferica. In 10a giornata il quadro polmonare inizia progressivamente a migliorare, questo permette di interrompere il supporto con ECMO e praticare, nei giorni successivi, la seconda infusione di Rituximab da 1000 mg, proseguendo con terapia steroidea al dosaggio di 1 mg/Kg/die. Il quadro respiratorio migliora ulteriormente e questo consente il trasferimento in degenza ordianaria in 20ma giornata. La paziente viene infine dimessa al domicilio con completa risoluzione dell'insufficienza reapiratoria.
Conclusioni. L'utilizzo della ECMO permette di sostenere efficacemente le funzioni vitali del paziente affetto da severa emorraggia endoalveolare massiva da localizzazione polmonare di vascolite ANCA associata, rappresentando pertanto un efficacie strumento terapeutico di salvataggio in attesa del conseguimento della risposta clinica indotta dalla terapia immunosoppressiva.

UN CASO CLINICO COMPLESSO DI VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA HCV NEGATIVA ASSOCIATA A IPOGAMMAGLOBULINEMIA SEVERA

PO:33:585

Guiotto A., Longhino S., Nano A., Fazzi B., Pillon M., Guella S., Giovannini I., De Marchi G., De Vita S., Quartuccio L.
Università degli Studi di Udine

Background. La vasculite crioglobulinemica è una vasculite dei piccoli e medi vasi causata da deposito di crioglobuline, immunocomplessi anticorpo-anticorpo classificati storicamente da Brouet in base alla tipologia e alla clonalità anticorpale. Le diverse tipologie di crioglobuline sottendono entità patologiche diverse e dunque necessitano di trattamenti differenti.
Caso clinico. Presentiamo il caso clinico di Z.Z., donna di 74 anni affetta da vasculite crioglobulinemica HCV negativa esordita a Dicembre 2022 con interessamento cutaneo (porpora AAII), ipogammaglobulinemia nota dal 2014 e sicca orale soggettiva. Al profilo autoimmune: crioprecipitato <1%, FR ad alto titolo (662 UI/mL) e consumo di C4. ANA,ENA negativi. Il quadro clinico inizialmente rispondeva allo steroide ma al decalage si osservava la ripresa di porpora e la comparsa di artrite e, a distanza di un mese, la comparsa di neuropatia sensitiva agli AAII. Il criocrito risultava pari al 6% e la tipizzazione era coerente con crioglobuline di tipo I/II. Si escludeva eziologia infettiva e co-presenza di sindrome di Sjögren. Le indagini mostravano segni di linfoproliferazione (presenza di componente monoclonale IgM tipo kappa, rapporto di kappa/lambda sierico alterato (4.63), proteinuria di Bence Jones positiva); la citofluorimetria su sangue midollare, la BOM e la TC pluridistrettuale (collo-torace-addome) risultavano tuttavia negative per neoplasie ematologiche. Data la refrattarietà allo steroide e la comparsa di interessamento neurologico la paziente avviava trattamento plasmaferetico con iniziale beneficio dai primi 3 cicli ma successivamente riattivazione cutanea. Dopo il 10° ciclo di plasmaferesi comparivano nuove gittate purpuriche e peggioramento delle parestesie. Le analisi mostravano persistenza di flogosi sistemica, una marcata elevazione del FR (>6000 UI/mL), una severa ipogammaglobulinemia (135 mg/dL) che non è stato possibile coreggere con infusioni di immunoglobuline per rapida comparsa di reazione infusionale. Data la persistenza clinico-laboratoristica di attività di malattia, la paziente avvierà trattamento immunosoppressivo con Rituximab.
Conclusioni. Il caso descritto rappresenta una vasculite crioglobulinemica mista essenziale con aspetti di linfoproliferazione non neoplastica, associata ad una severa ipogammaglobulinemia verosimilmente secondaria a precipitazione periferica e accelerato catabolismo delle immunoglobuline. In letteratura la crioglobulinemia non HCV-relata, soprattutto se associata a vasculite e ipogammaglobulinemia, è stata correlata ad una aumentato rischio di linfoma e morte (1). Questi pazienti necessitano di attento follow up per l'elevato rischio di evoluzione a neoplasia ematologica

BIBLIOGRAFIA

1. Saadoun D et al. Arch Intern Med. 2006.

EFFICACIA DELLA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE NELL'ARTERITE DI TAKAYASU: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO DI COMPARAZIONE TRA DIVERSI APPROCCI TERAPEUTICI

PO:33:586

Codirenzi M., Padoan R., Iorio L., Davanzo F., Doria A.
Università degli studi di Padova

Scopo. L'arterite di Takayasu (TAK) è una vasculite dei grandi vasi con un'alta morbidità e mortalità.
Nonostante i progressi degli ultimi anni non vi sono ancora forti evidenze su quale sia l'approccio terapeutico più efficace nel controllare ed ottenere una remissione. Lo scopo dello studio è quindi valutare l'efficacia clinica e radiologica di diverse linee terapeutiche.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di TAK afferenti al nostro centro di terzo livello, con almeno un anno di follow-up. I pazienti sono stati stratificati e confrontati in base a cinque diversi approcci terapeutici: glucocortidoidi (GC) in monoterapia, farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia (cDMARDS), inibitori del TNF (anti-TNF), tocilizumab (TCZ) e terapia di associazione (cDMARDS + anti-TNF). Sono stati inoltre raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici e di imaging (PET, angio-RM, angio-TC, ecografia). L'attività clinica di malattia è stata valutata utilizzando l'Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) (1) mentre il danno con il "Large-Vessel Vasculitis Index of Damage (LVVID) (2).
Risultati. Abbiamo incluso 31 pazienti affetti da TAK (età mediana 28 [21-48] anni, 87% donne) sottoposti ad un totale di 52 regimi terapeutici (n=4 GC, n=17 cDMARDs, n=5 anti TNF, n=20 cDMARDs+antiTNF, n=6 TCZ). Complessivamente il tasso di remissione clinica di malattia all'ultimo follow-up (LFU) si è attestato al 75% nei trattati con GC, al 70.6% con cDMARDs, al 100% con anti-TNF, all'80% con cDMARDs+anti-TNF e al 100% con TCZ. La persistenza del trattamento è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra i vari regimi (GC 19[8-30.75] mesi, cDMARDs 10[5.5-26.5], anti-TNF 15[12-44], cDMARDs+antiTNF 21[12.75-81.75] e TCZ 4 [17-64.5]).
La terapia di associazione cDMARDs+antiTNF e quella con TCZ hanno portato ad una significativa riduzione della PCR (cDMARDs+antiTNF 31[9.1-93] vs 2.9[0.4-16] mg/L, p<0.001; TCZ 31.5[10.5-59] vs 2.9[0.2-8.75] mg/L, p=0.009) e VES (cDMARDs+antiTNF 43[14-84] vs 17.5[10-25.75] mmh, p=0.017; TCZ 15[5-55] vs 5.5 [2-11.75] p>0.5).
La dose giornaliera di GC al LFU era 0 nel gruppo cDMARDs + antiTNF (25vs0 mg, p<0.001) e in quello TCZ (11.25 vs 0 mg, p<0.007).
Una significativa riduzione dell'attività di malattia al LFU si è osservata nei pazienti trattati con cDMARDs, cDMARDs + antiTNF e TCZ (p<0,001; p<0,001, p=0.05, rispettivamente).
Nei pazienti trattati con cDMARDs, anti-TNF, cDMARDs + anti-TNF e TCZ non si è osservato un incremento significativo del LVVID durante il follow-up.
Analizzando i dati di imaging si è osservato al LFU un miglioramento in termini di attività metabolica nel 33.3% dei pazienti trattati con TCZ e nel 40% di quelli trattati con cDMARDs + anti-TNF.
Conclusioni. Le diverse linee terapeutiche con anti-TNF, cDMARDs + anti-TNF e TCZ hanno portato ad una riduzione significativa della dose giornaliera di GC. I regimi terapeutici con TCZ e l'associazione cDMARDs + anti-TNF hanno mostrato un miglior controllo di malattia in termini di attività clinica, marker infiammatori e sono stati gli unici tra quelli esaminati a determinare un miglioramento dell'attività metabolica all'imaging.

IMPATTO DELL'HLA-B51 SULLE MANIFESTAZIONI CLINICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ALMENO UNA DIAGNOSI POSSIBILE DI BEHÇET

PO:33:587

Busto G., Rotondo C., Angiola M., Maruotti N., Barile R., Carafa A., Carabellese G., Corrado A., Cantatore F.P.
Policlinico Riuniti di Foggia, UOC Reumatologia Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche., Foggia

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (BS) è una vasculite cronica, recidivante, multisistemica la cui eziopatogenesi resta ancora da chiarire. È ormai nota però l'associazione tra l'allele HLA B-51 e BS. Lo scopo dello studio è di valutare l'impatto dell'HLA-B51 sulle manifestazioni cliniche in una coorte di pazienti che presentava almeno una diagnosi possibile di BS secondo i criteri della Japanese Behçet Researh Commitee (1).

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 44 pazienti che rispettavano i seguenti criteri di inclusione: 1) soddisfare almeno un criterio maggiore dei criteri della Japanese Behçet Researh Commitee, 2) Tipizzazione tissutale per HLA B; 3) età superiore ai 18 anni.

Risultati. Il 66% dei pazienti presentava positività per l'HLA-B51. I pazienti con HLA-B51+ rispetto a quaelli con HLA B 51 – soddisfacevano in minore percentuale i criteri classificativi per la malattia di Behçet sia Koreani (2) (45% vs 87%, p=0,007), ICBD (3) 34,5% vs 93%, p=0,0001), ISG (4) (7% vs 67%, p=0,0001), e per diagnosi completa (0% vs 13%, p=0,004) e incompleta (28% vs 60%, p=0,001) secondo i criteri della Japanese Behçet Researh Commitee. Gli HLA-B51+ soddisfacevano, invece, in maggiore percentuale i criteri per diagnosi sospetta (28% vs 27%, p=ns) e per diagnosi possibile (45% vs 0%, p=0,0001) secondo la Japanese Behçet Researh Commitee.

Una più alta frequenza di HLA-B51+ è stata riscontrata nei pazienti con manifestazioni oculari (62,5% vs 37,5% con HLA-B51–, p=0,576), con aftosi orale (58% vs 42%; p=0,043), con lesioni mucocutanee (55% vs 45%; p=0,163), con artrite (73% vs 27%, p=0,098), con manifestazioni gastro-intestinali (57% vs 43%, p= 0,594), con manifestazioni vascolari (60% vs 40%, p=0,767). Mentre una più bassa frequenza di HLA-B51+ è stata riscontrata nei pazienti con manifestazioni neurologiche (33% vs 67%, p=0,070).

Conclusioni. La positività dell'HLA-B51 sembra essere associata a una maggiore frequenza non solo di manifestazioni muco-cutanee e oculari come precedentemente dimostrato, ma anche alla presenza di artrite, coinvolgimento gastro-intestinale e manifestazioni vascolari. Inoltre, data la maggiore frequenza di soggetti HLA-B51+ con diagnosi possibile di BS, tale aplotipo potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi di particolari subset di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mizushima Y. Recent research into Behçet's disease in Japan. Int J Tissue React. 1988; 10 (2): 59-65.
2. Chang HK, Kim SY. Survey and validation of the criteria for Behcet's disease recently used in Korea: a suggestion for modification of the International Study Group criteria. J Korean Med Sci. 2003 Feb; 18 (1): 88-92.
3. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107. Epub 2013 Feb 26.
4. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990 May 5; 335 (8697): 1078-80.

REFRACTORY TAKAYASU ARTERITIS SUCCESSFULLY TREATED WITH INFLIXIMAB: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

PO:33:588

Susca N. [1], Di Paola V. [2], Leone P. [3], Guastadisegno C.M. [4], Vacca A. [4], Racanelli V. [5], Prete M. [3]
[1]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Emergency Department Unit, Bari; [2]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Postgraduate School in Hygiene and Preventive Medicine, Bari; [3]University of Bari, Department of Interdisciplinary Medicine, Internal Medicine Unit, Bari; [4]University of Bari, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Internal Medicine Unit., Bari; [5]University of Trento, Centre for Medical Sciences (CISMed), Santa Chiara Hospital, Internal Medicine Unit, Trento

Takayasu arteritis (TA) is a rare, chronic inflammatory disease of large arteries which progressively develop stenosis, occlusion or aneurismal degeneration. Treatment with Infliximab has been proposed for the treatment of TA in patients refractory to conventional therapy. No RCTs have been done evaluating TNF inhibitors in TAK; however, data across studies showed that ~70% of patients were able to achieve remission with anti-TNF therapy in patients resistant to non-GC non biologic medications.

Here, we report the case of a young patient affected by TA unresponsive to conventional therapy who was then successfully treated with infliximab and obtained a clinical remission of the disease.

In 2020, a 35-year-old caucasian patient presented with chest pain and poor exercise tolerance. Cardiological examinations excluded cardiac problems. In the following months, she complained of scotomas, neck pain and paresthesias in all four limbs and occasionally to the scalp. Laboratory data revealed high inflammation parameters (ESR 93 and CRP 31) and negative autoimmune serology. In November 2021, for episodes of self-limiting pain in the cervico-dorsal spine and associated intermittent claudication with a maximum range of 800 meters, pain in the lower limbs and left radial wrist anisohypospphygmia, she performed ultrasonography of supra-aortic trunks vessels and of the lower limbs with finding of concentric stenosis at the origin of the common carotids and subclavian stenosis. Total body CT showed "circumferential and regular thickening of the vascular wall of the rachiocephalic trunk, right carotid artery, left common carotid artery and left subclavian artery, thickening extended to the ascending carotid artery and aortic arch". A PET scan confirmed vascular involvement and showed increased metabolism along the parietal profile of the ascending aorta, aortic arch, left subclavian artery, and bilateral common carotid artery.

The diagnosis of TA type IIa was formulated. Treatment with corticosteroids 0.8 mg/kg and methotrexate 25 mg/week was set. On May 2022, she performed an imaging revaluation due to an increase in inflammation indices (ESR 44, CPR 14) in the absence of new relevant clinical manifestations. PET showed persistence of diffuse uptake (SUV max 4.2) in the disease sites and MR angiography revealed thickening and reduction in the caliber of the descending thoracic aorta, left subclavian and abdominal aorta. MRI of the pelvis showed aseptic necrosis of the femoral head without treatment with clodronate acid.

Therapy with infliximab 5 mg/kg (300 mg) was started according to the 0, 2, 6 week schedule which made it possible to reduce the corticosteroid dosage over four months to 7.5 mg/day. On October 2022 the patient is asymptomatic and the laboratory parameters showed (ESR 10 and CRP 0.7).

The last outpatient checkup on February 2023 confirmed the state of disease remission.

CHALLENGING CASE OF ISCHEMIC COLITIS IN A YOUNG WOMAN WITH SMALL VESSEL VASCULITIS

PO:33:589

Mazzanti C. [1], Santoboni G. [2]
[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, Roma; [2]Ospedale Belcolle, Viterbo

Introduction. Mesenteric ischemia, ischemic colitis, or the development of an aneurysm in the aorta or in the intestinal blood vessels are all possible outcomes of various types of vasculitis. ANCA-associated small vessel vasculitis can cause local or diffuse pathologic changes in the gastrointestinal tract. Here, we discuss the case of a young woman with ANCA-associated vasculitis, whose gastrointestinal involvement was the first notable sign of the illness. The atypical manifestation caused a delay in diagnosis and treatment, which increased the risk of a potentially fatal consequence. Previous case reports about GI symptoms described these events as extremely uncommon entities. These unique ANCA-associated vasculitis presentations must be emphasized because they are more common than previously believed. Early disease detection can prevent fatalities.

Case report. A 43-year-old with a history of nasal ulceration, livedo reticularis, three abortions, and heterozygous MTHFR gene mutation was admitted to our emergency room because of diffuse abdominal pain with bradycardia and profuse sweating. She denied asthma, paresthesias, headache, epistaxis, Raynaud's phenomenon, xerostomia or xerophthalmia, asthenia or fever. A physical examination confirmed peritonitis symptoms as well as generalized abdominal discomfort. Laboratory tests showed leukocytosis (white blood cell WBC 11200) with normal C-reactive protein levels (0.6 mg/L) and slightly elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) (33 mm/h). Abdominal computed tomography (CT) revealed images of ischemic colitis (bowel wall thickening and dilatation with fat stranding and mesenteric edema). The patient underwent total proctocolectomy with ileostomy. Histopathological analysis of the total colectomy specimen suggested ischemic necrosis with widespread edema, ischemic damage with multiple foci of suppurative necrosis and thrombosis of small and medium size vessels with predominantly neutrophilic granulocytic vasculitis. Rheumatological testing revealed an elevated p-ANCA and all other tests were negative (thrombophilia screen, antinuclear antibodies [ANA], rheumatoid factor, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-endomysial antibodies (EMA), anti-mitochondrial antibodies (AMA), anti-smooth muscle antibodies (ASMA), hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus [HIV], and tuberculosis). A granular lesion was discovered in the patient's nasal cavity during evaluation by a specialist in otorhinolaryngology; a histological examination is currently ongoing. Following a small vessel vasculitis diagnosis, the patient started induction of remission therapy with three intravenous bolus of 500 mg of mycophenolate mofetil (MMF), prednisone 1 mg/kg/daily followed by Rituximab 1000 mg twice followed by maintenance therapy with rituximab 500 mg every six months.

Conclusion. One of the most serious vasculitis complications is gastrointestinal involvement, which necessitates intense immunosuppressive therapy and even invasive procedures. Prompt identification is essential for a full recovery and the avoidance of irreparable damage.

PO:34:590 - PO:34:597 SESSIONI POSTER

ASSOCIAZIONE PAZIENTI, HEALTH PROFESSIONALS

INNOVAZIONE FARMACEUTICA CHE SPINGE ALL'INNOVAZIONE ORGANIZZATIVA

PO:34:592

Tonolo S., Grossi P., Verducci A., Severoni S., Padovani F.
ANMAR, Roma

Le condizioni su cui versa il SSN sono drammatiche, Liste di attesa Accessi alle prestazioni nel privato Persone fragili spesso abbandonate dal SSN riorganizzazione dei servizi territoriali per dare concretezza alla presa in carico della pelle persone e fare delle case della comunità una sede in grado di semplificare l'accesso ai servizi. Si rende necessario un ammodernamento della norma sulla distribuzione dei farmaci per far si che le terapie prescrivibili dal MMG siano disponibili sul territorio e contabilizzate come tali. Per quelle che riguardano i prodotti specialistici NON PRESCRITTI DAL MMG, sarebbe opportuno creare una lista di farmaci da distribuire in DPC piuttosto che nei centri ospedalieri, in base alle caratteristiche scientifiche e cliniche

In questo modo si eviterebbero accessi non necessari in H, gestione efficiente di tutte le opzioni distributive a beneficio della facilità di accesso alle cure per i pazienti, si valorizzerebbero i medici (MMG e Specialista) e i farmacisti attraverso il ruolo della farmacia dei servizi.si dovrebbero indirizzare alla distribuzione diretta ospedaliera esclusivamente i farmaci che per somministrazione ed esigenza di controllo richiedono il necessario passaggio nei centri clinici.

Si dovrebbe evidenziare l'importanza di un ritorno alla centralità della dispensazione dei medicinali per il tramite delle farmacie aperte al pubblico per la definizione di un nuovo ed efficace sistema di assistenza, nell'ottica della continuità H/T.

Assolutamente non da ultimo va dimenticato il disagio dei pazienti costretti a recarsi esclusivamente c/o le farmacie ospedaliere che non hanno di certo una dislocazione capillare e posizioni raggiungibili da tutte le fasce della cittadini come le farmacie territoriali ed anche al disomogeneità attualmente esistente nel canale distributivo tra le regioni determina una disuguaglianza di trattamento, mettendo ancor di più in evidenza i problemi legati alla diversità delle politiche regionali riassetto organizzativo mmg/pediatri specialisti infermieri OSS farmacisti e i servizi farmacisti H istituzioni payer associazioni pazienti nell'area dell'assistenza al paziente cronico: l'implementazione e la diffusione dei PDTA condivisi e di riconosciuta efficacia; l'assunzione di responsabilità e l'educazione terapeutica del paziente cronico e della sua famiglia al fine di migliorare i processi di autocura e di gestione attiva della malattia; il consolidamento delle cure palliative, anche con strutturazione dell'attività ambulatoriale ad integrazione e supporto delle cure domiciliari e dell'ospedalizzazione; l'individuazione del corretto setting assistenziale e dell'appropriato approccio terapeutico nella gestione dei pazienti affetti da patologie reumatiche, anche alla luce dell'introduzione dei nuovi farmaci ad alto costo in grado di modificarne il decorso; lo sviluppo dei team della medicina e pediatria di famiglia, sviluppando il ruolo dell'infermiere e del personale di studio, e con gli specialisti ambulatoriali interni ed ospedalieri ed altri operatori del sistema.

REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA FINALIZZATA ALLO STUDIO EL PROFILO DI SICUREZZA DEI JAKI E CONSIDERAZIONI SULLA RILEVANZA CLINICO-GIURIDICA DEI RISULTATI RISPETTO ALLE RACCOMANDAZIONI DELL'EULAR

PO:34:593

Galeazzi M., Tonolo S., Comite P.
ANMAR Oservatorio Capire, Padova

Le raccomandazioni recentemente promulgate dall'EULAR, asseriscono che il JAKi denominato Tofacitinib aumenti la probabilità di comparsa di neoplasie maligne, eventi cardiovascolari e trombo-embolici in soggetti di età superiore ai 60 anni, portatori di determinati fattori di rischio. Contemporaneamente si è ritenuto che questi eventi avversi rappresentassero un problema comune a tutti i JAKi pur mancando le necessarie evidenze scientifiche per affermarlo.

Scopo lavoro. Con la revisione narrativa della letteratura abbiamo voluto innanzi tutto verificare la effettiva pericolosità di questi farmaci, tra loro molto diversi come meccanismo di azione, nel trattamento di pazienti affetti da AR, o altre patologie croniche infiammatorie. Materiali e metodi. A tale scopo abbiamo valutato la sicurezza di Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib e Filgotinib, tramite la analisi di 69 pubblicazioni scientifiche, inclusi diversi abstract presentati in vari congressi di livello internazionale, fino al Giugno 2023. Risultati. Queste molecole hanno dimostrato di possedere un livello di sicurezza non dissimile da altre terapie con farmaci biotecnologici, relativamente a comparsa di neoplasie maligne, eventi cardiovascolari o tromboembolici inclusi ictus cerebrale e infarto del miocardio. Alcuni studi hanno altresì confermato ciò che è già ampiamente risaputo e cioè che il rischio di comparsa delle sopra citate complicanze, correla sicuramente con il tipo di malattia, la sua durata e gravità, il grado di attività e con le comorbidità che sono più frequenti e gravi nei soggetti anziani. In questo la artrite reumatoide sarebbe la malattia in cui, più frequentemente, gli eventi avversi possono comparire indipendentemente dalle terapie. Quindi, stando a questi dati, il pericolo non risiederebbe soltanto nel farmaco JAKi ma piuttosto nelle diagnosi tardive, nellla somministrazione di farmaci inadeguati e nel mancato raggiungimento del target della remissione come raccomandato in tutte le linee guida nazionali e internazionali.

Conclusione. Sulla base dei risultati analizzati, possiamo ragionevolmente affermare che non esiste evidenza scientificamente comprovata del rischio neoplastico o Cardiovascolare dei JAKi e che studi specificamente disegnati o provenienti dalla analisi dei dati di "real life", siano necessari per meglio definire i rischi e i vantaggi della loro prolungata assunzione e quanto, invece, lo stesso rischio sia da attribuirsi alle caratteristiche della malattia stessa e alle comorbidità che la accompagnano. È quindi nostra opinione che, fino a quando non saranno disponibili i risultati di tali studi, la decisione circa la prescrizione dei JAKi e del dosaggio da utilizzare, stante la rimborsabilità dei medesimi, garantita dal SSN, debba essere devoluta unicamente al medico, che valuterà il rapporto rischio/beneficio in base alle caratteristiche dell'assistito, unitamente al consenso del malato, che dovrà essere correttamente informato.

INTELLIGENZA ARTIFICIALE E PRE-DIAGNOSI NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

PO:34:595

Tonolo S., Severoni S., Grossi P., Mussi G., Padovani F.
ANMAR, Roma

Sviluppare, nell'ambito del FSE, un sistema che faciliti l'inserimento e la condivisione dei dati anamnestici e clinici, anche attraverso strumenti di compilazione automatica (es. Intelligenza Artificiale) o guidata permetta la velocizzazione del passaggio da visita periodica a visita preventiva (monitoraggio, assistenza controllo) attraverso lo sviluppo di un sistema digitale (che include telemonitoraggio, teleassistenza telecontrollo) capace di mettere in condivisione i dati clinici e anamnestici – condivisione utile anche per gestire in modo efficace il follow up. Tale beneficio è stato suddiviso in due macrobenefici, che articolano quello macro e che servono per individuare al meglio i mezzi, i tempi e gli ostacoli della sua realizzazione:
1. Facilitare la pre-diagnosi della malattia: è necessario aumentare le diagnosi precoci al fine di ridurre potenziali errori diagnostici e terapeutici, favorendo al tempo stesso un accesso alle cure più tempestivo (screening e telescreening) 2. Agevolare la gestione della malattia: è necessario supportare il MMG con servizi integrati e con una messa in rete dei suoi dati con quelli degli specialisti. (Teleconsulto, teleassistenza telecontrollo, telemonitoraggio)
La digitalizzazione come processo di ottimizzazione della gestione della malattia anche lato paziente: la conoscenza più dettagliata e la migliore comprensione dei dati clinici permette al paziente di rendere efficiente il suo ruolo e talvolta monitorare autonomamente la propria situazione, richiedendo l'intervento immediato in caso di bisogno;
2. FSE come elemento necessario per ricevere diagnosi rapide e precise. L'aggiornamento in tempo reale da parte dei medici permette ai pazienti di avere analisi sempre aggiornate e puntuali sullo stato della loro malattia;
3. Intelligenza Artificiale come strumento che permette ai medici di identificare trattamenti efficaci e personalizzati, oltre che prendere decisioni cliniche più accurate per una restituzione tempestiva della diagnosi del paziente.
La soluzione assistenziale tecnologica è un sistema di alert che, anche tramite l'IA, identifichi precocemente i sintomi e quindi la malattia, cosicché il paziente possa essere presto indirizzato al professionista adatto e seguito a 360° grazie alla messa in rete dei suoi dati con quelli del MMG. Le conseguenze utili che deriverebbero da questa soluzione sono:
1. Maggiore soddisfazione dei pazienti;
2. Efficienza diagnostica
3. Risparmio dei costi diretti e indiretti della malattia
4. Riduzione delle liste d'attesa
Ottimizzazione dei tempi di gestione della cronicità.

GENERE DONNA: COME EVOLVE IL PROGETTO ITALIANO SU MEDICINA DI GENERE E AUTOIMMUNITA A SUPPORTO DELLE DONNE CON PATOLOGIE REUMATOLOGICHE E DERMATOLOGICHE

PO:34:596

Faravelli L. [1], Celano A. [2], Corazza V. [3], Tonolo S. [4]
[1]Media For Health Srl, Milano; [2]APMARR Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS, Lecce; [3]APIAFCO Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza, Bologna; [4]ANMAR Italia Onlus Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus, Roma

Scopo del lavoro. La Medicina di Genere (MdG) è lo studio di come le differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) influenzino lo stato di salute e di malattia delle persone.1 Nelle malattie autoimmuni (MA), in particolare reumatologiche e dermatologiche, il genere fa la differenza. Colpiscono milioni di persone, le donne nell'80% dei casi.2 Le MA possono insorgere più frequentemente in età fertile e impattare su fertilità e gravidanza, con conseguenze sulla qualità di vita di pazienti, familiari e caregiver.
Genere Donna è un progetto su Medicina di Genere (MdG) nell'autoimmunità, con focus sulle malattie autoimmuni (MA) reumatologiche e dermatologiche (cfr. poster 355 congresso SIR 2021 e 163 SIR 2022). Fornisce contenuti aggiornati e chiari, validati da esperti, sulla MdG e le MA reumatologiche e dermatologiche per promuovere l'empowerment delle pazienti e l'importanza di un approccio di genere nella Sanità pubblica. La piattaforma è rivolta a donne di ogni età che cercano supporto e informazioni corrette, per chiarire dubbi e vivere una vita piena, nonostante la patologia.
Materiali e metodi. Genere Donna è stato lanciato nel 2021. La collaborazione tra le principali associazioni nazionali di pazienti ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), APIAFCO (Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza) e APMARR (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APS) e alcuni autorevoli esperti in MA (4 medici, 1 psicologa, 1 fisioterapista e 1 esperta di welfare) è la chiave del successo. Il sito www.generedonna.it è il cuore del progetto e ai contenuti viene data visibilità attraverso i profili social anche con una pianificazione adv e un piano di content marketing ad hoc. Le sezioni tematiche ospitano approfondimenti su genere e autoimmunità, patologie, ricerca, terapie. Una, Donna e Mamma, è dedicata alla pianificazione familiare.
Dal 2023, il progetto dà visibilità anche ai protagonisti della MdG in Italia, alle Best Practice nazionali e regionali e ai pazienti attraverso le testimonianze dirette in video o interviste.
Risultati. Dal lancio: oltre 185mila accessi al sito (66% donne), 6,9 milioni di reach e 290mila interazioni sui social media, una community di oltre 29mila persone. Le domande ricevute tramite il servizio Chiedi all'Esperto sono 240. Genere Donna è stato presentato all'Osservatorio sulla MdG, al congresso IGM 2022, ad EULAR23 e ha ricevuto il patrocinio di SIR, SIDeMaSt e CReI.
Conclusioni. La sete di informazioni sulle MA reumatologiche e dermatologiche in ottica di genere è testimoniata dall'ampio numero di interazioni sui social, dagli accessi al sito e dall'incremento dei risultati nel corso dell'ultimo anno. Anche l'interesse delle Istituzioni è ampio. Genere Donna vuole diventare sempre di più un punto di riferimento nella Rete, a supporto delle pazienti con MA reumatologiche e dermatologiche.

BIBLIOGRAFIA

1. ISS, 2 C.Selmi, Fortissime per Natura. 2020.

INDICE AUTORI

A
Abdel Jaber M., 190
Accapezzato D., 253
Acciai C., 774
Acquaro M., 222
Acquati F., 472
Adami G., 123, 138, 140, 239, 450, 461, 462, 484, 644, 724
Addimanda O., 382, 790
Adinolfi A., 88, 203, 501, 513, 574
Adorni G., 323
Affatato S., 235
Agarinis R., 424, 457, 475, 515, 557, 780
Agarwal V., 237, 769, 867
Aggarwal R., 769
Agnoletti D., 503
Agugliaro F., 620, 672
Aiello A., 617
Aiello F., 691
Airò P., 72, 113, 417, 499, 676, 816, 817, 830, 832, 835, 855
Aiuti A., 97
Al Khayyat S.G., 350, 523, 764, 774, 892
Al Refaie A., 642, 864
Al-Maghlouth I.A., 129, 663
Al-Mayouf S., 793
Albanese A., 516, 791
Albano L., 97
Alberici F., 235
Aldegheri F., 682, 704, 724
Alessandri C., 78, 90, 95, 210, 257, 482, 514, 579, 584, 589, 601, 614, 679, 713
Alessandri E., 527, 543, 752, 827
Aletaha D., 419, 443
Alfieri R., 97
Alia C., 571
Alikhani M., 879
Aliprandi A., 762
Alivernini S., 40, 66, 170, 401, 449
Allanore Y., 813
Almaghlouth I., 348, 806
Alonzi G., 821, 822, 826, 835, 861
Alten R., 453
Altieri P., 349, 512, 558, 725, 728, 731, 785, 789
Altomare A., 527, 771
Alunno A., 349, 512, 558, 725, 728, 729, 731, 785, 786, 789
Alveslopes C., 88
Amati A., 322, 392, 466, 494, 555, 592, 643, 799, 800
Amati G., 669, 740, 788, 828, 850, 852, 862, 863
Amato G., 382
Amedei A., 859
Amitrano M., 787
Ananieva L.P., 111
Andracco R., 323, 382
Andrade D., 81
Andreola S., 644
Andreoli L., 3, 472, 577, 594, 603, 830
Andreozzi G., 662
Andrisani D., 410, 689, 707, 852
Anedda J., 335, 346, 352, 357
Anelli M.G., 61, 68, 145, 572, 703, 712
Angeli F., 417, 472, 720
Angelici S., 394
Angelini J., 624
Angiola M., 605, 911
Angioni M.M., 335, 346, 352, 357, 363, 608, 632
Angius F., 468
Anic B., 813
Annunziata M., 609, 629, 635, 844, 845, 846, 858
Antenucci L., 208
Antignani G., 787
Antolini S., 721, 904
Antonelli G., 467
Antovic A., 594
Anyanwu S.I., 476
Appenzeller S., 82
Appoloni M., 853
Aprile M.L., 413
Aquilani A., 795, 796, 804, 807, 839
Aquilino P., 317
Arbrile M., 770
Arcarese L., 838
Argolini L.M., 17, 216, 233, 592, 595, 598, 600, 653, 798, 894
Argyropoulou O., 230
Ariani A., 323, 382, 394, 781, 782
Arippa F., 363
Armentano G., 189
Armentaro G., 109, 518, 818
Arrigoni E., 678
Arroyo-Sánchez D., 600
Arru F., 199, 442, 487, 493, 606, 623
Artusi C., 17, 592, 598
Ascione A., 203, 574
Asperti C., 600
Attar S., 477
Atteno M., 787
Atzeni F., 368, 370, 408, 410, 413, 423, 459, 729
Atzori L., 335, 346, 352, 357
Avcin T., 802
Avouac J., 473, 477

B
Bacarelli M.R., 615
Badiu I., 597, 628, 660
Baggi P., 832
Baggio C., 367, 519, 520, 651, 652, 675
Bagnacci G., 762
Bagnoli F., 548
Bajocchi G., 865

Bajracharya R., 340, 342
Balbinot E., 90, 378, 713
Balbir-Gurman A., 72, 113
Baldi C., 350, 430, 433, 460, 480, 545, 744, 764, 774, 892
Baldi S., 859
Baldini C., 56, 57, 261, 681, 692, 693, 718, 729, 739, 875, 883
Baldissera E., 237, 437, 471, 486, 521, 867, 870
Balito S., 842
Baraliakos X., 318, 349, 355
Barbagli S., 350, 764
Barbati C., 90, 210, 257, 713
Barbiellini Amidei C., 193, 442
Bardelli M., 350, 433, 545, 560, 677, 744, 764, 892
Bargagli E., 642, 700, 774
Barichello M., 203, 574
Barile A., 314
Barile R., 553, 605, 911
Barinotti A., 770
Barison C., 463, 604, 625
Barone E., 402, 405, 412
Barreca A., 81, 887
Barreca C., 774
Barsotti S., 571, 694, 699, 716, 717
Bartoletti A., 656, 763, 855, 902
Bartoli F., 347, 541, 647, 750
Bartoloni Bocci E., 129, 459, 663, 710, 718, 729, 739, 900
Baschino S., 503
Basili S., 467
Basso D., 384
Basso-Ricci L., 97
Batani V., 148, 650, 654, 659, 872, 873
Battista A., 838
Battisti E., 516, 791
Bazzani C., 423, 430, 441, 463, 480
Bearzi P., 195, 400, 838
Becciolini A., 323, 382
Becker J.U., 81
Becvar R., 72, 111, 813
Behrens F., 313, 340
Bellan M., 251
Bellando Randone S., 143, 221, 347, 377, 647, 671, 744, 747, 750, 849, 859
Belletti L., 458
Bellicini I., 806
Bellio S., 193
Bellis E., 388, 491, 506, 572, 683
Bellisai F., 225, 581, 615, 774, 892
Bellisario F., 512
Bello F., 233, 235
Bellocchi C., 600
Belloli L., 203, 501, 574
Belloni L., 688
Belluzzi E., 327
Belotti Masserini A., 500, 502, 714, 857
Benanti G., 471
Benassi V., 757
Bendoni M., 830
Benedetti S., 203, 574
Benini C., 123, 140, 461, 462, 484
Bentivegna M., 413
Bentivenga C., 503
Berardicurti O., 51, 195, 390, 400, 729, 838
Berardini L., 819
Beretta L., 600, 816, 820
Bergamini A., 361, 362, 372, 440, 451, 505, 611, 658, 666, 691, 701, 751
Bergantini L., 700
Bergmann C., 813
Bergossi F., 503, 790
Berlengiero V., 225, 615
Bernardi S., 382
Bernardini P., 433, 541, 647, 671, 810
Bertazza L., 214
Berti A., 216, 233
Bertocchi S., 603, 888
Bertoldo E., 651, 853
Bertolini N., 225
Bertsias G., 82
Bessette L., 313, 497
Besutti G., 876, 884
Betteridge N., 473
Bettio S., 216
Bettiol A., 233
Bevers K., 473
Bevignani G., 360, 378, 387, 776
Bezzi A., 908
Biaggi A., 390
Biagi F., 117
Biancaniello F., 848
Bianchessi L.M., 197, 365, 843
Bianchi B., 564, 565, 566
Bianchi E., 334, 677
Bianchi G., 382
Bianconi V., 710
Biasi B., 458, 740, 828, 862
Biasi G., 774
Bica P.F., 657
Biganzoli G., 330
Biggioggero M., 53, 315, 322, 330, 435, 441, 756
Biglia A., 88, 656
Binda M., 824, 835, 837
Bindoli S., 519, 651, 675
Bird P., 313
Bisagni A., 232
Bisconti I., 811, 825, 833, 836, 841, 848
Bisogno S., 864
Bistoni O., 710, 739

Bitondo M., 908
Bixio R., 375, 434, 630, 644, 651, 682, 704, 721, 724, 783, 853
Bizioli P., 463, 492
Bizzaro N., 739
Bizzoca R., 68
Blagojevic J., 541, 647, 671, 829
Blanchard M., 47
Blasi F., 816
Blauvelt A., 321
Blazina S., 802
Bobbio Pallavicini F., 373, 559, 815, 840, 886, 890
Bocci G., 692
Bodio C., 227
Boffini N., 405, 437, 471, 486, 521
Bogliolo L., 139, 409, 546, 640, 645
Boiardi L., 232, 884
Bolce R., 310, 320
Bombardieri M., 210, 257
Bonacini M., 232, 446, 688, 871, 884
Bonardelli S., 832
Bond M., 177, 239
Bonetto C., 375
Bongiovanni B., 458, 740, 788, 828, 852, 863
Boni A., 794
Boni V., 366, 539, 821, 822, 861
Bonini C., 372, 440, 751
Bono E., 501
Bonomi F., 143, 377, 747, 810, 829, 849
Boracchi P., 330, 518
Borghero G., 705
Borghi C., 503
Borghi M.O., 227
Borgiani P., 440
Borrelli R., 597, 628, 660, 668
Bortolotti R., 190, 216, 233
Bortoluzzi A., 82, 88, 187, 415, 428, 488, 581, 588, 616, 627, 737
Bosco L., 708
Bosello S.L., 100, 189, 208, 219, 550, 749, 812, 819, 820, 821, 822, 823, 826, 835, 861
Bosio C., 483
Bosisio D., 472
Bossi B., 750
Botsios K., 199, 445, 493
Botta A., 501
Bottazzi F., 640, 726, 897, 902
Botticelli A., 95
Bottini P., 313, 452
Bovis F., 793
Bozzalla Cassione E., 197, 373, 411, 470
Bozzola M., 656
Bozzolo E.P., 591, 598, 600, 621
Bracaglia C., 794
Bracciali A., 377, 747
Bracco C., 732, 778, 784
Bragagni A., 503
Brancaccio M., 609, 629, 635, 844, 845, 846, 858
Brandolino F., 268, 446
Bravi E., 678
Brazzelli V., 373
Breda S., 500, 502, 714, 857
Bremme K., 594
Briani C., 522
Brocadello F., 384
Brogan P., 793
Brucato A.L., 734
Brunetta E., 402, 412
Bruni C., 72, 113, 221, 768, 810, 813, 820, 859
Bruno C., 510
Bruno D., 40, 66, 449, 596, 880
Bruno L., 710, 718
Bruschi E., 500, 502, 714, 857
Brussino L., 597, 628, 660, 664, 668
Buch M.H., 443
Bugatti S., 28, 197, 213, 365, 373, 409, 411, 420, 423, 441, 470, 491, 506, 529, 546, 738, 815, 840, 886
Bui L., 66
Buia V., 871
Buoncuore G., 90, 713
Burmester G., 419, 425, 473
Burmester G.R., 419, 425, 443, 453
Bursi R., 242, 413, 537, 552
Buscaroli A., 233
Busto G., 911
Butendieck R., 879

C

Cabas N., 44, 333, 515, 759, 760
Cabassi C., 458, 532, 740, 788, 828, 862
Caccavale R., 323, 382
Cacciapaglia F., 61, 64, 68, 171, 189, 219, 221, 459, 673, 712, 729, 816, 820, 823, 835, 855
Cacciavillani M., 522
Cacioppo S., 333, 424, 457, 475, 547, 624
Cadar M., 679, 811, 825, 833, 836, 841, 848
Cadeddu C., 749
Cafaro G., 459, 710, 718, 739, 900
Caffarelli C., 642, 864
Caggiano V., 129, 348, 663, 806
Caiello I., 794, 795
Caira V., 395, 510
Calabrese C., 591
Calabrese G., 144, 317, 351, 366, 567, 570, 715
Calatroni M., 613
Calciolari I., 415, 737
Caligiuri I., 270
Caliste M., 210

Calligaro A., 80, 199, 445, 586, 590, 606, 742, 761
Calvacchi S., 710, 718
Calvi M., 763
Calvisi S.L., 437, 471, 486, 521
Camarda F., 312, 398, 413
Cameli P., 642, 700
Camellino D., 382
Caminati A., 93
Campaniello D., 877
Campanozzi E., 512
Campitiello R., 212, 495, 827
Campochiaro C., 97, 111, 159, 189, 216, 221, 237, 239, 820, 823, 835, 867, 870
Canarutto D., 97
Cangemi I., 672
Cannavacciuolo F., 787
Cannavacciuolo T., 842
Cannistrà C., 347, 810
Canofari C., 410, 505
Canta R., 732, 784
Cantarini L., 15, 129, 225, 334, 348, 350, 381, 403, 433, 545, 653, 663, 680, 700, 744, 764, 774, 793, 802, 806, 878, 879, 892
Cantatore F.P., 225, 408, 423, 429, 553, 605, 634, 771, 893, 911
Canti V., 86, 586, 591, 708
Cantini F., 216
Cantoni E., 97
Canzona A., 587
Canzonieri V., 270
Caorsi R., 657
Capacci A., 144, 317, 351, 366, 567, 570, 715
Capassoni M., 460
Capellato G., 662
Capocotta D., 389, 393, 523
Capodiferro M., 47, 68, 703, 712
Caporali A., 472
Caporali R.F., 17, 53, 93, 109, 216, 227, 233, 315, 322, 330, 392, 399, 405, 408, 416, 419, 420, 423, 426, 435, 443, 447, 456, 466, 473, 481, 491, 494, 506, 518, 595, 531, 555, 572, 592, 598, 600, 643, 653, 729, 741, 756, 765, 798, 799, 800, 803, 816, 818, 856, 894, 906
Capozzi A., 589, 601
Capparelli E., 338, 372, 701
Cappellini A., 117
Capra L., 838
Caprioli M., 223, 402, 412
Caproli A., 417, 492, 499, 603
Capuano A., 61, 64, 687, 703
Capuano B., 553, 634
Carabellese B., 533
Carabellese G., 893, 911
Carafa A., 911
Cardelli C., 84, 184, 571, 573, 607, 694, 699, 716, 717, 779
Cardinale V., 848
Caria P.E., 468
Cariddi A., 233, 437, 471, 521, 872
Carletto A., 370, 375, 434, 441, 783
Carli L., 70, 84, 184, 358, 571, 573, 583, 607, 694, 699, 716, 717, 735, 746, 779
Carlino G., 429
Carlino I., 642, 864
Carlucci F., 611
Carmassi C., 662
Carnevale G., 446, 743
Caroti L., 81
Carotti M., 325, 854
Carrara G., 88, 187, 401, 420, 510, 511, 581, 588
Carratta A., 850
Carrea G., 416, 456, 466, 481, 572, 595, 798, 894, 906
Carreira P., 72, 111, 113
Carriero A., 42, 287, 368, 370
Carsetti R., 795
Carubbi F., 349, 512, 558, 725, 728, 729, 731, 785, 786, 789
Caruso A., 446
Caruso L., 165, 407, 482
Casali M., 884
Casari S., 315, 322, 330
Casato M., 467
Cascarano G., 70, 184, 573, 583, 681, 735, 746
Casciaro E., 646
Casciaro J., 634
Casciaro M.A., 758
Casciaro S., 646, 648
Caso F., 225
Casoria A., 787
Cassai L., 700
Cassandro R., 93
Cassarà E., 413
Cassone G., 233, 410, 458, 689, 707, 871
Castagnaviz E., 557, 638
Castellani C., 32, 360, 378, 387, 514, 776, 781, 782
Castellví I., 72, 113
Castelnovo L., 479
Castiglioni M.T., 86
Castori M., 125
Castrignanò P., 884
Casu C., 203, 501, 574
Cataldi G., 364
Cataleta P., 233
Catanoso M.G., 233, 446
Catellani C., 871
Cattalini M., 797, 806
Cattani G., 239
Cauli A., 42, 277, 187, 335, 339, 346, 352, 353, 357, 359, 363, 370, 408, 423, 441, 468, 581, 582, 608, 632, 653, 696, 705, 879

Cavagna L., 222, 265, 640, 656, 709, 726, 769, 815, 843, 855, 890, 902
Cavalli G., 97
Cavalli S., 109, 416, 426, 447, 456, 466, 481, 494, 729, 816, 818, 856
Cavallo L., 86, 591, 598
Cavazza A., 230, 232
Cavazzana I., 492, 499, 720
Cazzato M., 410, 433, 681
Ceccarelli F., 90, 95, 407, 482, 584, 589, 614
Cecchi I., 81, 770
Cecchin D., 877
Cecconi M., 548
Cela E., 505, 701
Celano A., 483, 918
Celia A.I., 78, 90, 579, 713
Celletti E., 364, 490, 504, 730
Cenci S., 97
Ceolotto G., 214
Cerasuolo P.G., 189, 208, 317, 550, 819, 821, 822, 826, 861
Cere A., 125, 602, 657, 775, 827, 842
Ceribelli A., 223, 311, 402, 412, 509, 690, 695
Cerri S., 689, 707, 852
Cesareo M., 611, 691
Cesario A., 208
Chadli S., 879
Charieti R., 594
Chessa E., 335, 339, 346, 352, 353, 357, 359, 363, 468, 581, 582, 608, 632
Chevallard M., 734
Chianella L., 804
Chiapparoli I.
Chiapparoli I., 268, 446
Chiappinelli C.C., 893
Chiei Gallo A., 501
Chighizola C.B., 227, 741, 798, 799, 800, 803
Chimenti M.S., 205, 225, 336, 338, 361, 362, 368, 372, 408, 440, 451, 505, 572, 611, 617, 658, 666, 691, 701, 751
Chiricolo C.S., 409
Ciancarella C., 90, 584, 614, 713
Cianci F., 790
Cianferotti L., 646, 849
Ciccacci C., 440
Ciccia F., 129, 202, 225, 312, 329, 348, 364, 379, 398, 525, 535, 554, 582, 609, 629, 631, 635, 663, 844, 845, 846, 858
Ciceri F., 97
Cicero A.F., 503
Cigolini C., 358, 662
Cilento M.S., 364
Cilona M.B., 521, 586, 870
Cimino L., 232
Cimmino M.A., 781, 782
Cincinelli G., 53, 315, 330, 399, 405, 416, 426, 435, 447, 456, 466, 481, 494, 518
Cinti L., 467
Cipolletta E., 38, 88, 219, 510, 511, 513, 823
Cipollone F., 364, 490, 504, 730
Cipollone J., 728, 731
Cipriani P., 51, 225, 314, 364, 498, 581, 633, 729
Cirilli F., 428, 575, 627
Cirillo A., 95
Cirillo D., 513
Citarella A., 635, 846
Cito A., 439, 712
Citriniti G., 446
Ciuti G., 891
Clini E., 707, 852
Coarse J., 340
Coates L.C., 313
Cocchiara E., 446, 865
Coccia C., 433, 647, 671, 810
Cocco C., 561, 636
Codirenzi M., 867, 877, 885, 895, 896, 910
Codullo V., 10, 219, 221, 222, 709, 726, 763, 815, 820, 823, 840, 843, 868, 886, 890, 902
Cohen A.D., 309
Colaci M., 216, 413
Coladonato L., 61, 187, 581, 673, 687, 703, 712, 722
Colafrancesco S., 59, 257, 665, 706, 711
Colangelo A., 710, 900
Colella S., 370, 429, 855
Colia R., 605, 771
Colina M., 382
Colitta A., 903
Colleoni M., 93
Collesei A., 70
Collina U., 389, 393
Colombi D., 678
Combe B., 425, 443
Cometi L., 189, 460, 541, 744
Comite P., 916
Congia M., 42, 335, 339, 346, 352, 353, 357, 359, 363, 468, 608, 632
Congiu F., 582, 608, 632
Conigliaro P., 336, 338, 361, 362, 372, 440, 451, 581, 611, 691, 701
Conte C., 815, 840, 886
Conti C., 714
Conti F., 59, 75, 78, 90, 95, 165, 187, 210, 216, 257, 360, 378, 387, 407, 408, 423, 441, 454, 467, 482, 514, 568, 572, 579, 581, 584, 588, 589, 601, 610, 614, 665, 679, 698, 706, 711, 713, 736, 776, 811, 825, 833, 836, 841, 848
Conti G., 663
Conticini E., 180, 216, 235, 350, 460, 680, 700, 764, 774, 878, 892

Conversano F., 646, 648
Coppa G., 714
Corazza V., 918
Corbelli T., 745
Corberi E., 195, 400
Cornalba M., 315, 330, 600, 798, 799, 803
Cornet A., 587
Corradi F., 597, 628, 660
Corradini D., 359, 468
Corrado A., 131, 225, 441, 553, 605, 634, 771, 893, 911
Corrao S., 413, 620, 672
Correia J., 879
Corsi I., 691
Corsiero E., 210
Coscia M., 485, 684
Cosentini E., 710
Costa M.M., 88
Costanza D., 639, 723
Costi S., 741, 798, 799, 800, 803
Coutinho M.I., 88
Covad Study Group, 769
Coviello F.E., 634
Cozza A., 766, 860
Cozzi F., 860
Cozzi G., 327, 332, 367, 368, 370, 384, 522, 805
Crepaldi G., 388, 683
Crepaldi M., 709
Crescentini F., 446, 898
Crisafulli F., 676, 761
Cristiano F., 317, 539
Cristiano I., 338, 666
Croci S., 230, 232, 446, 688, 871, 884
Crotti C., 136, 322, 330, 531, 643
Cruciani C., 613
Cuadrado M.J., 81
Cuomo G., 72, 111, 609, 629, 631, 635, 844, 845, 846, 847, 858
Curina L., 561
Currado D., 51, 195, 390, 400, 838
Cusato M., 763
Cusumano C., 825
Cutolo C.A., 842
Cutolo M., 125, 212, 495, 527, 543, 602, 657, 752, 767, 775, 827, 842
Cuzzi G., 617
Cuzzocrea F., 546, 559, 763, 843

D

D'Abbico D., 687
D'Agostino C., 64
D'Agostino M.A., 66, 144, 189, 208, 144, 317, 351, 366, 539, 550, 567, 570, 655, 715, 749, 812, 819, 821, 822, 826, 835, 861, 901
D'Alessandro A., 97
D'Alessandro F., 433, 681, 875, 883
D'Alessandro M., 700, 774
D'Alessandro R., 187, 225, 615, 768, 774
D'Ambrosio G., 738
D'Angelo N., 729, 856
D'Angelo S., 42, 287, 368, 370, 572, 881
D'Angiò P., 535
D'Antonio A., 361, 658, 666, 701
D'Ignazio E., 545, 744
D'Isanto A., 412
D'Onofrio B., 213, 409, 491, 506, 815, 840, 843, 886
D'Onofrio F., 553, 634
Da Rio M., 662
Dagna L., 97, 127, 129, 159, 216, 233, 235, 237, 239, 405, 437, 471, 486, 521, 591, 598, 600, 621, 650, 654, 659, 663, 820, 835, 867, 870, 872, 873
Dal Bosco Y., 370, 413
Dal Pozzolo R., 710, 718
Dalbeth N., 513
Damasco A.C., 367, 520
Damiani A., 143, 347, 433, 750, 829, 849
Danzo F., 847
Dapavo P., 388, 683
Daperno M., 388
Dardani L., 446, 532, 669, 689, 865
Dasgupta B., 892
Data V., 388, 683
Davanzo F., 542, 867, 877, 885, 895, 896, 910
Davolio C., 788
De Amici M., 640
De Andres M.I., 413
De Angelis R., 219, 221, 767, 820, 823, 854
De Benedetti F., 794, 795, 796, 804, 807, 839
De Benedittis G., 440
De Berardinis A., 314
de Bray T.T., 473
De Carolis S., 572, 698
De Leonardis F., 473
De Lorenzis E., 189, 812, 819, 821, 822, 826
De Lorenzo R., 86, 708
De Luca G., 189, 219, 820, 823, 835
De Luca R., 347, 541, 671, 810, 891
De Lucia F., 382
De Lucia O., 518, 523, 592
De Marchi G., 92, 424, 457, 475, 536, 624, 638, 748, 759, 760, 909
De Marco L., 362, 617
De Marco M., 818
De Martino M., 235, 880
De Masi R., 497
De Mattia G., 875
De Michele M., 601
De Nardo C., 841
De Pace C., 855

De Paola F., 689
de Peyrecave N., 318, 355
De Pinto M., 102, 189, 458, 740, 788, 828, 850, 852, 862, 863
De Santis G., 850
De Santis M., 189, 223, 311, 402, 412, 548, 690, 695, 835
De Simone C., 144
De Simone E., 81, 887
De Stefano L., 197, 213, 365, 373, 409, 411, 470, 559, 738
De Vita A., 454, 568, 569, 679
De Vita S., 44, 92, 270, 333, 424, 457, 475, 536, 547, 624, 674, 697, 727, 748, 759, 760, 780, 909
De Vitis I., 819
De Vito M., 575
De Vries-Bouwstra J., 113
De Vries-Bouwstra J., 72, 813
Debilio C., 413
Degli Esposti D., 503
Dei B., 718
Dejaco C., 88, 239
Del Bosco Y., 382
Del Chiaro A., 350, 764
Del Frate G., 530, 759, 760, 780
Del Galdo F., 111, 189, 826
Del Giudice E., 806
Del Medico P., 382
Del Papa N., 101, 109, 189, 227, 729, 756, 816, 818, 835
Del Prete A., 472
Del Ross T., 80, 493, 590, 606, 742
Del Rosso S., 739
Del Rosso W., 394
Del Vescovo S., 64, 68, 145
Dell'Osso L., 662
Della Casa F., 806
Della Giovampaola T., 838
Della Pina S.E.L., 499, 604, 625
Della Porta M., 548
Della Rossa A., 834
Della Torre E., 127, 148, 650, 654, 659, 873
Della Torre I., 453
Delle Sedie A., 358
Dellisanti Fabiano Vilardi M., 396
Delvino P., 529, 546, 656, 763, 868, 890, 897, 902
Deodhar A., 321
Depascale R., 542, 613
Desiati F., 315, 322, 330
Dessì M., 335, 346, 352, 357
Destro Castaniti G.M., 225
Di Battista M., 834
Di Carlo M., 325, 480, 507, 564, 565, 566, 762
Di Cianni F., 653, 889, 903
Di Cicco M., 203, 501, 574
Di Ciommo F.R., 811, 825, 833, 836, 841, 848
Di Cola I., 314, 498
Di Domenico F., 807
Di Donato E., 323
Di Donato S., 189, 225, 826
Di Franco M., 454, 482, 568, 569
Di Gloria L., 859
Di Lernia M., 409, 843
Di Lorenzo A., 403
Di Loreto C., 270
Di Luca E., 503
Di Marco F., 714
Di Mario C., 40, 66, 449, 593, 596
Di Matteo A., 38, 88
Di Matteo B., 509
Di Meglio N., 348, 762
Di Micco R., 97
Di Murro S., 317, 550, 821, 822, 826, 861
Di Muzio C., 364, 498
Di Paola M., 646, 648
Di Paola V., 912
Di Paolo A., 692
Di Penta M., 490, 504, 730
Di Poi E., 424, 457, 475, 536, 557, 748, 780
Di Raimondo G., 203, 574
Di Ruscio E., 349, 512, 558, 725, 728, 731, 785, 789
Di Sanzo L., 360, 378, 387, 514, 679, 776
Di Taranto R., 53, 322, 399, 416, 426, 435, 456, 466, 481, 592, 643, 894
Di Tinco R., 446
Dias J.A., 88
Diaz C., 309
Dichiara J., 529, 640, 897
Digito F., 556
Diomedi M., 571, 694, 699, 716, 717
Diral E., 97
Direskeneli H., 129, 663
Distler J., 113, 813
Distler O., 72, 113, 810, 813
Ditto M.C., 382, 460
Docimo L., 225
Dolci G., 569
Dolcini G., 454, 568, 679
Domanico D., 145, 673, 712
Donati V., 57, 693
Donzella D., 388, 683
Doria A., 22, 49, 80, 193, 199, 214, 187, 327, 332, 367, 368, 370, 384, 432, 442, 445, 487, 493, 519, 520, 522, 528, 542, 581, 586, 588, 590, 606, 610, 613, 623, 651, 652, 675, 742, 761, 805, 824, 837, 867, 877, 885, 895, 896, 910
Doronzo I., 828
Drigo M., 377, 747
Dupuis A., 732, 778, 784
Durez P., 75
Durmo R., 876

E
Eberhart N., 309
Economou A., 647, 671, 781, 782, 810
Edwards C.J., 452, 453
Eells J., 340
El Aoufy K., 859
Elefante E., 70, 84, 184, 573, 583, 607, 735, 746, 779
Eleftheriadi A., 309
Elia D., 93
Elmesmari A., 66
Emersic N., 802
Emmi G., 81, 216, 233, 235, 581, 653
Epis O.M., 203, 405, 501, 574
Ermann J., 355
Erre G.L., 459
Erroi F., 553, 771
Espinosa G., 653, 879
Esposito G.L., 763
Esposito M., 314
Esti L., 358
Eugenio G., 88
Evangelista F., 384

F
F. Frizzera 432
Fabbroni M., 350
Fabiani C., 129, 348, 653, 663, 802, 806, 892, 879
Fabro C., 624
Fadda M., 359, 468
Faggiano A., 669
Faggioli P., 391, 479, 517, 641, 816
Falaschi S., 718
Faletti C., 762
Falsetti P., 348, 350, 460, 680, 764, 774, 878, 892
Falzone Y.M., 708
Fanouriakis A., 82
Fantasia S., 662
Faraguna U., 903
Farah S., 325, 430, 480, 507, 564, 565, 566, 762, 854
Faravelli L., 918
Fargnoli M.C., 314
Farì R., 876
Faria R., 348
Farina A., 382, 394
Farina G., 539
Farina N., 159, 437, 471, 521, 870
Fasano S., 389, 393, 581, 609, 629, 631
Fasiello A., 755
Fassio A., 123, 140, 233, 450, 461, 462, 484, 644, 651, 724
Fatica M., 205, 336, 361
Fattorini F., 358, 571, 662, 681, 694, 699, 716, 717
Fautrel B., 453
Fava A., 78, 579
Favale R., 806
Favalli E.G., 53, 315, 322, 330, 342, 399, 423, 426, 435, 441, 453, 456, 466, 756
Favaro M., 80, 493, 590, 606, 742, 761, 824
Favero M., 327, 332, 384, 520, 522
Favoino E., 496
Favretti M., 360, 454, 514, 568, 569
Fazzi B., 624, 638, 674, 909
Fazzi E., 830
Fedele A.L., 655, 901
Fedeli U., 193, 442
Federici M., 611
Feely M., 321
Feist E., 477
Felicetti M., 190
Feminò R., 850
Fenoglio L.M., 732, 778, 784
Fenoglio R., 81, 887
Ferracane G., 365, 470, 529
Ferraccioli G., 408, 423
Ferraioli M., 362, 617
Ferraiolo A., 752
Ferrari G., 602
Ferrari S., 97
Ferreli C., 335, 346, 352, 357
Ferrero G., 323, 382
Ferri C., 219, 221, 349, 512, 558, 725, 728, 731, 785, 786, 789, 820, 823
Ferrigno I., 232, 446, 688, 871
Ferrigno S., 611, 691
Ferrito M., 53, 315, 322, 330, 435
Ferro F., 56, 57, 84, 184, 261, 573, 583, 607, 681, 693, 718, 779, 875, 883
Ferro M., 887
Ferrucci S., 755
Festa P., 804
Fiannacca L., 362, 372, 451
Fichera G., 837
Filippi F., 516, 791
Filippi T., 483
Filippini D.A., 203, 501, 574
Filippou G., 88, 511, 513
Filippucci E., 38, 88, 510, 511, 513
Finucci A., 549, 777
Fioravanti A., 523, 739
Fiore S., 539, 821, 822, 826, 861
Fiorentini E., 143, 541, 810, 829, 849
Fiorenza A., 551
Fioretti M., 394
Fioretti P., 561, 636
Fioretto B.S., 859
Fiori G., 347, 647
Fiorilli V., 467, 679
Firenze I., 634
Fischetti I., 706, 711, 729

Fiumara M., 97
Fleischmann F., 425
Fleischmann R., 497
Fleurinck C., 318, 344, 355
Floris A., 335, 339, 346, 352, 353, 357, 359, 363, 468, 582, 608, 632, 653, 696, 879
Focherini M.C., 908
Foddai S.G., 770
Fogliame G., 350, 764
Fonollosa A., 806
Fontana G., 577, 676, 797
Fonzetti S., 56, 57, 662, 693, 718, 875, 883
Fornaro M., 68, 219, 408, 429, 430, 439, 480, 673, 687, 688, 703, 712, 722, 739, 769, 855
Fornero V., 339, 353
Forte G., 225, 329
Fortune F., 889
Foti M., 569
Foti R., 216, 370, 382, 413, 423, 441, 464, 488
Fotis L., 129, 663
Fracassi E., 375, 540, 783
Franceschini F., 187, 233, 417, 423, 463, 492, 499, 577, 581, 594, 603, 604, 622, 625, 676, 720, 739, 797, 817, 830, 832, 869, 888
Franchina V., 382, 413
Francioso F., 38, 854
Franco C., 214
Franculli D., 387, 454, 568, 569
Frassi M., 348, 676, 797
Frau A., 346, 352, 357
Fredi M., 187, 581, 604, 622, 625, 761
Frediani B., 129, 216, 235, 286, 334, 348, 350, 381, 408, 410, 433, 460, 477, 523, 545, 560, 615, 663, 677, 680, 700, 744, 764, 768, 774, 802, 806, 878, 892
Fretheim H., 113
Frizzera F., 49, 199, 445, 528
Frontini G., 613
Fulvio G., 56, 57, 261, 662, 692, 693, 718
Fumagalli A., 708
Furini F., 503
Furst D., 111
Fusaro E., 423, 460, 572
Fusconi M., 503
Fustini C., 662
Fuzzi E., 623

G

Gabini M., 364, 549, 572, 777
Gaggiano C., 129, 348, 433, 663, 744, 802, 806
Gaggiano E., 364
Gagliardi C., 203, 501, 574
Gaglioti A., 662
Galant C., 75
Galardo G., 736
Galeazzi M., 916
Galeone M.G., 403
Galeotti A., 804
Galimberti S., 692
Galli E., 230, 235, 532, 871, 876, 884, 898
Galli J., 830
Galliano R., 778
Gallina G., 600, 621
Galloway J., 473
Galluzzo C., 42, 268, 669
Galoppini G., 627
Galvagni I., 434, 721, 904
Gamba A., 761
Gamba L., 561, 636
Gambaro G., 644
Gamberini E., 908
Gammino M., 388
Gandolfo S., 303, 389, 393
Gao T., 477
Garaffoni C., 82, 415, 428, 441, 588, 627, 737
Garau P., 705
Garcia Gonzalez E., 581, 615
Garrafa E., 492, 499, 720
Garrelts A., 309
Garufi C., 165, 407, 482, 698
Gasparotto M., 214
Gattamelata A., 59, 233, 482, 706, 711
Gatti D., 123, 140, 450, 461, 462, 484, 644, 724
Gatti M., 644
Gattinara M., 798, 799, 803
Gatto M., 21, 214, 388, 610, 613, 623, 683
Gattorno M., 657, 793
Gavioli L., 865
Geginat J., 595
Gelsi V., 70, 735, 746
Gennaio I.A., 442, 487, 606, 623
Gentile M., 633, 777
Gentileschi S., 129, 334, 350, 381, 410, 433, 545, 663, 744, 764, 768, 774, 802, 892
Gerardi M.C., 203, 405, 501, 574
Gerli R., 710, 718, 739, 762, 781, 782, 900
Gerli V., 495, 527, 842
Germanò G., 446
Germinario B., 872
Germinario S., 53, 435, 799, 800
Gerosa M., 17, 392, 555, 572, 581, 592, 595, 598, 600, 756, 765, 798, 856, 894, 906
Gerwien J., 452, 453
Gessi M., 40, 66
Gheorghiu A.M., 111
Ghezzi G., 859
Ghidini A., 232
Ghio S., 222
Ghirardello A., 214, 445, 739

Giacobbe E., 203, 574
Giacomassi C., 210
Giacomelli R., 51, 129, 195, 225, 364, 390, 400, 498, 581, 663, 838
Giambalvo S., 526, 772, 905
Giancaspro S., 804
Giannella A., 214
Gianneramo C., 314
Giannotta M.G., 64
Giardina A., 413, 620, 672
Giardini H.A.M., 129, 663
Gigante M.R., 40, 66, 208, 449, 593
Gigliotti A., 535
Gioia C., 253, 454, 568, 569, 758
Giollo A., 49, 193, 199, 216, 233, 332, 432, 442, 445, 487, 493, 528, 542
Giorgi Rossi P., 233, 876
Giorgi V., 201
Giorgio F., 540, 670, 783
Giotta M., 855
Giovagnoni A., 762, 854
Giovannini I., 44, 92, 333, 424, 457, 475, 515, 547, 674, 697, 780, 909
Girardelli S., 86
Girardi D., 763
Giraudo C., 837
Girelli F., 382
Girolamo F., 687, 722
Girolamo R.G., 377, 747
Girolimetto N., 370
Giudice L., 416, 426, 447, 456, 466, 481, 494, 756
Giuggioli D., 102, 113, 189, 219, 221, 323, 458, 740, 767, 788, 812, 820, 823, 828, 835, 850, 852, 862, 863
Giustozzi A., 564, 565, 566
Goegan F., 526, 772, 905
Goffredo B.M., 796
Goldaniga M., 109
Goletti D., 617
Gollé G., 772, 732, 778, 784, 905
Gómez-Puerta J.A., 443
Gonnelli S., 642, 864
Gonzales Garcia E., 187
Gorgoulis V., 230
Gori S., 70, 735, 746
Gorla R., 408
Gossec L., 340
Gotelli E., 125, 212, 495, 602, 657, 767, 775, 827
Gottenberg J.E., 419, 443
Gottlieb A.B., 309, 321, 340
Goules A., 230
Governato G., 57, 693
Govoni M., 82, 129, 408, 415, 423, 428, 464, 488, 575, 581, 588, 616, 627, 737, 879
Gozzi F., 689, 852
Gozzoli G.I., 577, 797
Gracassi E., 670
Graffigna G., 483
Granata V., 509
Grassi W., 38, 511
Gravina A., 329
Grazzini S., 680, 774, 878, 892
Greco A., 222
Greco E., 338, 361, 362, 372, 451, 658, 701
Gregori L.M., 804
Gremese E., 40, 66, 401, 408, 423, 441, 449, 459, 593, 596, 880
Grieco G.P., 763, 815, 840, 886
Grigis M., 709, 726
Grillo V., 833
Grimaldi A., 639, 723
Grossi P., 915, 917
Grosso M., 699
Guadalupi E., 546, 709, 726, 868
Gualtieri L., 84, 184, 573, 583, 607, 779
Guardo V., 388
Guastadisegno C.M., 661, 907, 912
Guella S., 92, 233, 333, 536, 759, 760, 909
Guerini M., 197, 546, 890
Guerriero S., 806
Guggino G., 225, 312, 398, 413
Guida S., 902
Guidea I., 49, 652, 675
Guidelli G.M., 311, 368, 370, 402, 412
Guiducci S., 143, 189, 221, 347, 377, 433, 460, 541, 581, 647, 671, 744, 747, 750, 767, 768, 829, 849, 855, 859, 891
Guiotto A., 557, 748, 909
Gul A., 793
Gunnarson I., 594
Gupta L., 769

H

Hachulla E., 72, 111, 113, 813
Haladyj E., 452, 453
Hall S., 476, 497
Harari S., 93
Haroon N., 318, 329
Harris K., 473
Hatemi G., 879
Hernández-Rodríguez J., 348, 806
Hinojosa-Azaola A., 129, 806
Hoffmann-Vold A.-M., 72, 111, 113, 813
Holmquist O., 127
Holzkämper T., 313
Hourani Soutari N.M., 594
Hoxha A., 80, 216, 590
Hsieh S.-C., 477
Hügle T., 47

Huizinga T.W., 213
Hunzelmann N., 111
Husni M.E., 340
Hussein Amin R., 806
Hysa E., 125, 527, 602, 657, 775, 827, 842

I
Iaccarino L., 214, 187, 581, 613, 623, 742, 761
Iacono D., 430, 480
Iacovantuono M., 362, 372, 440
Iagnocco A., 88, 129, 225, 388, 401, 423, 498, 683, 816
Iandoli C., 525
Ianniello A., 323, 465
Iannone C., 93, 109, 592, 595, 729, 800, 816, 818
Iannone F., 47, 61, 64, 68, 145, 187, 189, 219, 348, 403, 408, 410, 420, 423, 429, 439, 441, 581, 653, 673, 687, 688, 703, 712, 722, 769, 835, 855, 879
Iannone L., 129
Iannuccelli C., 454, 482, 568, 569
Ianonne C., 799
Iaquinta F.S., 24
Idolazzi L., 296, 853
Ienna L., 542
Ietto C., 70, 735, 746
Infantino M., 739
Ingegnoli F., 219, 221, 399, 416, 426, 447, 456, 466, 481, 494, 518, 756, 767, 820, 823
Ingrao L., 392, 513
Ink B., 340, 342
Innocenti S., 81
Iorio L., 237, 867, 877, 885, 895, 896, 910
Iorio V., 787
Iovene B., 821
Irace R., 535
Isailovic N., 223, 311, 402, 412, 690, 695
Isola M., 235, 880
Issayeva B., 879
Italiano G., 485, 684
Italiano N., 225, 364, 777, 883, 889, 903
Iuliano A., 410, 505
Iuluano N., 787
Izzetti R., 57
Izzo R., 233, 253, 698, 706, 711, 758

J
Jain M., 328, 497
Jauffret C., 513
Jose A., 237, 867
Jossart C., 309

K
Kakehasi A., 497
Kakkar V., 826
Karakikl-Mitsakou Z., 587
Kasapcopur O., 793
Kaufmann C., 328
Kavadichanda C., 237, 867
Kavanaugh A., 310, 320
Keller Sarmiento L., 650
Khabbazi Oskouei A., 879
Khan N., 425
Khattri S., 309
Kim M., 344
Kirkham B.W., 452
Kone-Paut I., 793
Koren Jeverica A., 802
Kougkas N., 879
Kristensen L.E., 310, 313, 320, 340
Kroegler B., 440, 451, 701, 751
Kuemmerle-Deschner J., 793
Kun L., 390
Kurowska - Stolarska M., 40, 66
Kuwana M., 769

L
La Barbera L., 312, 398, 413
La Corte L., 410
La Ferrara R., 317, 539
La Rocca G., 56, 57, 261, 693, 718, 875, 883
La Torre F., 663, 806
Lacedonia D., 855
Laconi R., 879
Lago E., 704
Lagunes-Galindo I., 425, 477
Lalic-Cosic S., 594
Lalli F., 125, 543, 775
Lamouna A., 879
Landini N., 841
Landolfi G., 88, 588, 610
Landro J., 679, 811, 825, 833, 836, 848
Lanza G., 415, 737
Lanzillotta M., 127, 148, 405, 650, 654, 659, 872
Lanzo L., 208, 317, 366
Lapadula G., 408, 423
Lapaglia G., 734
Lari S., 357
Lari S.A., 335, 346, 352
Laria A., 391, 517, 641
Larosa M., 382, 623
Lascaro N., 255, 881
Laskari K., 129
Latini A., 440
Latorre M., 883
Lattanzi M., 850
Laurenti P., 749
Laurino E., 410, 571, 694, 699, 716, 717
Lauwerys B., 75
Lavista M., 61, 396, 403, 410, 722

Lavorini F., 377, 747
Lazzari G., 745
Lazzaro F.G., 655, 901
Lazzaroni M.G., 817, 820, 830, 832, 835, 855
Lebwohl M., 321
Leccese P., 124, 216, 255, 881
Ledda R.E., 689
Leone F., 550, 901
Leone P., 661, 685, 907, 912
Lepri G., 189, 848, 859, 891
Lercara A., 543, 602, 775
Leto G., 57
Levani J., 671, 810
Lewis M., 210
Li Volsi L., 335, 346, 352, 357
Liakouli V., 225, 329, 525
Lilleri D., 763
Lilli L., 208
Limonta M., 500, 502, 714, 857
Lini D., 577, 594
Lisse J., 310, 320
Litinsky I., 72
Lledo-Ibanez G.M., 653
Lo Gullo A., 225, 382, 413
Lo Monaco A., 879
Lo Pizzo M., 312, 398
Lo Re F., 624
Lo Sardo L., 597, 664, 668
Locatelli A., 734
Loffredo L., 758
Lohr M., 127
Lomater C., 388, 683
Lombardi F.A., 646, 648
Lommano G., 564
Lommano M.G., 480, 507, 565, 566
Longhi M., 203, 501, 574
Longhino S., 430, 480, 515, 547, 624, 697, 727, 909
Longo S., 611
Lopalco G., 64, 68, 129, 145, 283, 344, 348, 403, 429, 439, 653, 663, 673, 806, 879
López-Medina C., 344
Lopriore S., 429
Lorenzin M., 327, 332, 367, 368, 370, 384, 522, 805
Lorenzoni V., 662, 889
Lotesoriere A., 428
Lovisotto M., 80
Lowin T., 603
Lubrano E., 42, 205, 336, 364, 368, 533
Lucchini G., 323
Lucchino B., 734
Luchetti Gentiloni M.M., 368, 370
Lucia A., 513, 562
Luciano N., 311, 402, 405, 412
Lucioni M., 890
Luconi E., 330
Luisi F., 93
Lumetti F., 102, 323, 740, 788, 812, 828, 852, 862, 863
Luminari S., 876
Lupi E., 500, 502, 714, 857
Luppino F., 413
Lurati A.M., 391, 479, 517, 641
Luvaro T., 411, 470, 738

M

Maccabeo A., 705
Maccaferri M., 743, 745
Maccarrone V., 510, 511
Macchioni P., 865
Macinga P., 127
Maffi M., 184, 573, 583, 662, 875
Maggi F., 617
Maggio M.C., 273, 663
Maggiore F., 559, 645, 868, 897
Magi I., 592
Magnani L., 446, 865
Magnani M., 790
Magnanimi C., 601
Magni Manzoni S., 795, 796, 804, 807
Magrey M., 318, 328
Magrini L., 736
Mahajne J., 650, 654, 659, 873
Mai C., 604, 625
Maioli G., 53, 426, 447, 456, 466, 494, 756
Maioli M.A., 705
Malchiodi G., 232
Malfait F., 125
Malvica S., 78, 579
Manara M., 42, 315, 318, 330, 368, 370, 405, 555, 756
Manasse G., 642, 864
Mancino R., 611
Mancuso P., 876
Mancuso S., 210, 407, 482, 589, 601
Mandraffino G., 225
Manetti M., 859
Manfrè V., 270, 536, 697, 727, 780
Manfredi A., 246, 410, 423, 441, 458, 459, 689, 707
Manfredi L., 561, 636
Manganelli V., 601, 713
Mangiacapra S., 787
Mangiafico M., 480, 507
Mangiapia M., 388
Manigold T., 47
Manna E., 409, 897
Mansueto N., 323, 382
Manzana G., 864
Manzo A., 411, 470, 738
Mapelli P., 659
Marangoni A., 82, 428, 464, 588

Maranini B., 428, 464, 488
Marano G., 518
Marasco E., 794, 795, 796, 804, 807, 839
Marazzi E., 843
Marchel M., 721, 904
Marchesano M.L., 609, 629, 635, 844, 845, 846, 858
Marchesoni A., 42, 368, 370
Marchetta A., 874
Marchionni G., 368, 370
Marchiori F., 587
Marcoccia A., 838
Marena C., 763
Mariani F.M., 349, 512, 558, 725, 728, 731, 785, 786, 789
Marin F., 519
Marinello D., 889, 903
Marini M., 505
Marino A., 195, 278, 390, 400, 741, 798, 799, 800, 803
Marino V., 202, 364, 525
Mariotti D., 617
Markelj G., 802
Markham D., 47
Marotta M.G., 615
Marrani E., 57
Marrazza M., 391, 517, 641
Marrella V., 509
Marrone S., 525, 554
Marson P., 766, 781, 782, 860
Martelli G., 881
Martín-Nares E., 806
Martinelli E., 554
Martinelli R., 463
Martinelli S., 749
Martini A., 824
Martini C., 725, 786
Martini G., 805
Martino F., 762
Martinoli C., 602
Marucco E., 388, 683
Maruotti N., 911
Marvisi C., 216, 230, 233, 871, 876, 884, 898
Marziliano D., 496
Marzo-Ortega H., 318
Mascarino G., 808
Mascella F., 908
Masciocchi C., 208
Masella C., 483
Masera G., 251
Masnata R., 550, 901
Massa A., 535
Massari C., 614
Massow U., 318, 344, 355
Mastrangelo M., 314
Mastroianni M., 787
Mastromanno L., 59, 514, 679, 706, 711, 736
Mastropaolo F., 375, 630, 783
Mastropasqua M., 687, 722
Mattioli I., 653
Matucci Cerinic C., 657, 793
Matucci Cerinic M., 72, 97, 111, 113, 219, 221, 347, 523, 647, 671, 750, 768, 810, 813, 820, 823, 829, 835, 849, 859, 891
Matys V., 698
Maule M., 233
Mauric E., 365, 640, 897
Mauro A., 806
Mauro D., 225, 329, 364, 379, 525, 554, 609, 629, 631
Mayrink Giardini H.A., 348
Mazzanti C., 913
Mazzantini M., 875
Mazzarella D., 93
Mazzei M.A., 348, 762
Mazzocchi D., 391, 517, 641
Mazzola M., 597, 628, 660
Mc Nicholas A., 594
McDearmon-Blondell E., 328
McGonagle D., 310, 320, 328, 342, 344
McInnes I., 320, 340
Mease P.J., 340, 344
Medicine Partnership the Accelerating, 78, 579
Meerwein S., 497
Melchio R., 784
Meli F., 597, 668
Melis N., 339, 353, 359
Melloni G., 709
Meloni F., 709
Menegatti E., 770
Mengoli C., 373
Merelli I., 97
Meric De Bellefon L., 75
Merola J., 310, 320, 321, 342
Meroni P.L., 227
Meschi S., 617
Messina V., 434, 682, 704, 724
Mezzetti M., 309, 321
Miceli G., 413
Miceli M.C., 386, 537, 538, 552
Migliore A., 350, 523
Migliorini P., 692, 753, 757
Milanesi A., 529, 546, 656, 868, 890, 897, 902
Milano P., 689
Milesi A., 227
Milone A., 535, 609, 629, 635, 844, 845, 846, 858
Minerba C., 451, 505, 666
Minerba M., 838
Minerba P., 117
Minici C., 654, 873
Mininni A., 225
Minniti A., 109, 729, 816, 818

Minsky H., 78, 579
Mirenda M.R., 93
Misasi R., 589
Miserocchi E., 245, 799
Misra D., 237, 867
Misuraca F., 310, 320
Moccaldi B., 824, 835, 837
Modica S., 658, 701
Moggi Pignone A., 891
Mohammad Reza Beigi D., 811
Mohammadnezhad L., 312, 398
Molica Colella A., 382, 413
Molica Colella F., 382
Molinaro A., 830
Molteni E., 32, 360, 378, 387, 776
Molteni R., 97
Monacci F., 70, 735, 746
Monaco G., 573
Mondillo C., 642, 864
Monelli F., 876
Monosi B., 338, 361, 691
Montagna P., 212
Montalbano S., 389, 393
Montecucco C., 197, 213, 216, 222, 233, 235, 365, 373, 408, 409, 411, 420, 470, 491, 506, 529, 546, 559, 572, 640, 645, 656, 738, 763, 815, 840, 868, 886, 890, 897, 902
Montefrancesco R., 723
Monteiro Serra S., 88
Monti S., 180, 216, 233, 235, 529, 656, 663
Monticone M., 363
Montini F., 396, 429
Montozzi G., 561, 636
Mora J., 869
Morandi V., 559, 645, 815, 840, 868, 897
Morano D., 575
Moratti C., 669
Morciano A., 434, 853
Morelli S., 758
Morello F., 476, 477, 497
Moretti A., 523
Moretti B., 762
Moretti M., 681, 875, 883
Moretti V., 584
Morganti R., 834
Morlacchi L.C., 816
Moroncini G., 561, 636
Moroni G., 81, 613, 761
Moroni L., 233, 235, 591, 598, 600, 621, 872
Moronti V., 786
Morrone M., 61, 396, 403, 653
Mosca M., 56, 57, 70, 84, 184, 261, 410, 433, 571, 572, 573, 581, 583, 653, 662, 681, 692, 693, 694, 699, 716, 717, 718, 735, 746, 779, 834, 875, 883, 889, 903
Moschetti L., 817, 830, 832
Mosci E., 793
Moscioni E., 510, 511
Motta F., 189, 223, 402, 690, 695
Mugheddu C., 335, 346, 352, 357
Mulè R., 503
Muller-Ladner U., 113, 813
Muratore F., 216, 230, 232, 233, 871, 876, 884, 898
Muratore M., 639, 646, 648
Murgia S., 887
Murgo A., 392, 518, 523, 555, 765, 856, 906
Murru C., 696
Musaio L., 500, 502, 714, 857
Muscatiello F., 893
Mussi G., 917
Musso T., 472
Muto P., 510
Mutti A., 734

N

Nacci F., 347, 430, 460, 480, 647, 750
Naitza M., 363, 608, 632
Naldini L., 97
Nalli C., 572, 577, 604, 625, 830
Namas R., 477
Nannini C., 216
Nannipieri S., 471
Nano A., 536, 748, 909
Napoletano A., 145, 687, 712
Nappi E., 223, 548
Nardella L., 634
Naretto C., 887
Natalello G., 189, 812, 819, 821, 822, 826
Natalucci F., 75, 95, 584, 614
Natuzzi D., 68
Navarini L., 51, 195, 225, 364, 390, 400, 838
Navarro Garcia I., 261, 662, 681, 693
Navarro I., 56, 57
Navarro-Compán V., 318, 355
Naveen R., 769
Negrini S., 602
Nesi C., 611
Ng K.J., 453
Nicola C., 92
Nicola S., 597, 628, 660, 664, 668
Nicolai R., 794, 795, 796, 804, 807, 839
Nicolò M., 842
Nicosia A., 764
Nicrosini A., 815, 840, 886
Nikiphorou E., 452
Novelli G., 440
Novelli L., 328, 425
Nucci C., 611, 691
Nucci M., 539, 749

Nucera V., 323, 465
Nunziata M., 787
Nzeusseu Toukap A., 75

O
Occhialini D., 491, 506
Occhipinti I., 475
Occhipinti L., 92, 424, 457, 530, 557, 674
Okada M., 313
Oliva M., 458, 852
Oliveira D., 348
Oliveira N., 879
Olivi E., 246, 458
Oliviero F., 327, 367, 519, 520, 522, 652, 675
Ometto F., 327, 384, 522
Onida F., 109
Orefice V., 187
Orlandi C., 604, 622, 625
Orlandi M., 102, 143, 221, 377, 671, 747, 855, 859
Orlando A., 386
Orsaria M., 556
Orsini F., 53, 322, 399, 435, 518, 531, 643, 894
Orsolini G., 450, 461, 484, 630, 670, 704, 721, 724, 783, 904
Ortalli N., 468
Ortiz-Santamaria V., 111
Ortolan A., 144, 208, 317, 351, 355, 366, 370, 567, 570, 655, 901
Osele A.G., 724
Östör A., 425, 477
Ottone M., 233, 876
Overbeek K., 127
Ozen S., 793
Ozogul Y.Y., 879

P
Pace I., 59
Pacenza G., 375
Pacheco Tena C.F., 425
Paci V., 368, 370
Pacini G., 752, 768
Padilla B., 328
Padoan R., 216, 233, 235, 237, 651, 867, 877, 885, 895, 896, 910
Padovan M., 572, 575
Padovani F., 915, 917
Padula A.A., 255, 881
Padula M.C., 255, 881
Paglionico A., 40, 66, 449, 593, 596
Pagliuca F., 525
Paladino M.T., 335, 346, 352, 357, 359
Palermo B., 203, 574
Palermo B.L., 222, 233, 501, 890
Palla I., 662
Palluy H., 793
Palterer B., 739
Palumbo C., 907
Pandolfi M., 42, 315, 330, 416, 456, 466, 481, 799, 800, 803
Panebianco V., 841
Panigada M., 97
Panini L., 689
Pantano I., 364, 379, 525, 554
Paolazzi G., 233
Paolino S., 527, 543, 572, 657, 752, 775, 827
Paone G., 841
Papa A., 819
Papaleo E., 586
Papp K.A., 321
Parenti L., 828
Parisi S., 270, 382, 441, 460, 523
Parlati C., 525, 609, 629, 635, 844, 845, 846, 858
Paroli M., 323, 382, 806
Parretti V., 802
Pascart T., 513
Pascucci D., 749
Pasi F., 86, 586
Passari M., 472
Pata A.P., 381, 744
Patarnello S., 208
Patrone M., 525, 609, 629, 631, 635, 844, 845, 846, 858
Patrono G., 863
Pattacini P., 876
Patti G.D., 633
Pau A., 335, 346, 352, 357
Pau M., 363
Pavanelli M.C., 551
Pavlych V., 633, 729
Pazzola G., 572
Pedrazzoli R., 251
Pedretti E., 603, 720, 817, 830, 832, 855
Pedrinelli V., 662
Pedrollo E., 450, 853
Pegolo E., 270
Pelizza J., 197, 868, 897
Pellegrini C., 314
Pellegrino G., 189, 562, 811, 823, 825, 833, 836, 841, 848
Pellico M.R., 93, 109, 598, 656, 729, 798, 799, 800, 803, 816, 818
Pelosi L., 847
Pelosi S., 788
Peluso G., 144, 317, 351, 366, 550
Peretti S., 810, 829, 849
Perez Negrete A., 766, 781, 782, 860
Perin N., 80
Perniola S., 40, 66, 401, 430, 449, 480, 596, 880
Peroni C.L., 460
Perosa F., 225, 496
Perricone C., 710, 718, 900

Perrotta F.M., 205, 336, 340, 364, 533
Pesci L., 848
Petelytska L., 72, 810, 813
Petri M., 78, 579
Petricca L., 40, 66, 208, 449, 539, 593
Petruneva T., 504
Pettiti G., 526, 732, 772, 905
Pettorossi F., 214
Pianesi I., 480
Piano Mortari E., 795
Piantoni S., 417, 472, 492, 499, 603
Piazzola M., 704
Picasso R., 602
Picciariello L., 95, 584, 614
Piccin V., 365, 738
Piccinelli A., 540, 670, 783
Piccinni F., 661
Piccioni M.G., 698, 825
Picco L., 556
Picerno V., 287
Pierguidi S., 864
Piffero R., 251
Piga M., 82, 187, 307, 335, 339, 346, 352, 353, 357, 359, 363, 459, 468, 581, 582, 608, 632, 653, 696, 879
Piga S., 804
Pignatelli P., 253, 758
Pignatti E., 446, 743, 745
Pilati L., 837
Pilato A., 390
Pillon M., 748, 880, 909
Pincelli A., 483
Pinelli A., 125, 775
Pinto V., 850
Piovani A., 464
Piovani E., 463
Pipitone N., 268, 688, 884
Pireddu D., 513, 765
Pireddu M.P., 582, 608, 632
Pirisi M., 251
Pirone C., 614
Pirro M., 710
Pisani P., 646, 648
Pisano G., 90, 834
Pisciotta A., 446, 743
Pisegna S., 95
Pistillo F., 540, 670, 783
Pistoia F., 602
Pitzalis C., 24, 51, 257
Pitzalis M., 582
Piunno S., 208, 715
Pizzi M., 877
Pizzorni C., 125, 495, 527, 543, 657, 752, 767, 775, 827
Platania E., 811, 825, 833, 836, 848
Platé I., 678
Po' M., 766
Podda G., 714
Poddighe D., 879
Poddubnyy D., 329, 344
Pollastri F., 644
Pongratz G., 603
Pontalti M., 190
Pontarini E., 257
Porcelli B., 615, 700
Pordon E., 700
Posillico F., 732, 778, 784
Posio C., 416, 426, 447, 456, 466, 481, 494
Poulsen J., 127
Pradotto L.G., 227
Praino E., 396, 429
Prencipe A., 907
Prete M., 661, 685, 907, 912
Prete S., 824
Prevete I., 187, 505, 581, 617
Previtali S.C., 708
Prignano F., 143
Priora M., 784
Priori R., 59, 216, 257, 482, 665, 698, 706, 711, 713, 729, 736, 825
Proft F., 355
Provenzano G., 242, 386, 413, 537, 538, 552
Puca I., 787
Puccetti G., 184
Puccini C., 834
Puig L., 309
Pulvirenti N., 595
Punzi L., 766, 781, 782, 860
Pustizzi J., 310, 320
Putzu S., 779
Puxeddu I., 692, 883

Q

Quaglini S., 613
Quaranta L., 586
Quaranta P., 97
Quaretti P., 890
Quarta E., 429, 639, 723
Quarta L., 429, 639, 723
Quartuccio L., 44, 92, 216, 233, 235, 270, 333, 424, 430, 457, 475, 480, 507, 515, 530, 536, 547, 557, 624, 638, 674, 697, 727, 729, 748, 759, 760, 780, 880, 909
Quattrocchio G., 887
Quinternetto A., 597, 628, 660
Quinzi V., 804

R

Racanelli V., 661, 685, 907, 912
Racca G., 732, 784
Radin M., 81, 770

Raffeiner B., 88
Raffone G., 658
Ragab G., 129, 348, 663, 806, 879
Ragusa R., 509
Rahman P., 321
Rahmé Z., 742
Rai A., 410, 423, 707
Raimondi M., 364, 379
Raimondo M., 787
Rajendran V., 419, 443
Ramazzotti M., 859
Ramirez G.A., 587, 591, 598, 600, 621
Ramiro S., 318, 344
Ramonda R., 42, 155, 199, 327, 332, 367, 368, 370, 384, 519, 520, 522, 523, 572, 805
Ramoni V., 709
Randisi G., 734
Rani N., 509
Ranza R., 328
Rapino L., 360, 589, 601
Raschi E., 227
Rashidy N., 597, 628, 660, 668
Raso E., 889
Raspa A.C., 549, 777
Rathore U., 237, 867
Rava D., 587, 808
Ravecca V., 753, 757
Re K.A., 391, 517, 641
Re R., 551
Reatini M.A., 239
Rebella M., 477
Recalchi S., 589
Rednic S., 813
Regazzi L., 749
Reggiani F., 613
Regola F., 233, 603, 869, 888
Rella V., 553, 771
Renna D., 223, 402, 412, 548
Renna S., 386
Repetto O., 270
Reta M., 382, 503, 790
Revelli M., 876
Reza Beigi D.M., 825, 833, 836, 841, 848
Ricci M., 533
Ricciardi M.R., 639, 723
Riccieri V., 189, 219, 221, 482, 739, 767, 811, 820, 823, 825, 833, 836, 841, 848
Riccio F., 202, 535, 609, 629, 631, 635, 844, 845, 846, 858
Riccio L., 202
Richeldi L., 819, 821, 826
Ricordi C., 230, 898
Riemekasten G., 113, 813
Rigante D., 348, 806
Righini M., 233
Rigon A., 739, 838
Riitano G., 589, 601
Rinaldi E., 237, 867
Rindone A., 109, 818
Risa A.M., 325
Ristic B., 375
Ritchlin C., 310, 320, 342
Rivellese F., 24, 51
Rizza S., 611
Rizzelli G.M.L., 753, 757
Rizzo C., 312, 398, 413
Rizzo G., 582, 608, 632
Rizzo M., 428, 616
Rizzo M.T., 557, 674, 727, 729
Rizzolio F., 270
Rizzuti P., 539, 567, 570
Roberto P., 467
Roccatello D., 81, 770, 887
Rocchi V., 757
Rodolfi S., 223, 548
Romagnolo D., 808
Romano E., 849, 859
Romano M.E., 734
Romano S., 704
Romei C., 56
Romeo N., 526, 732, 772, 905
Rosa I., 859
Roselli G., 64, 145, 703, 722
Rosenberg A., 78, 579
Rosendhal J., 127
Rosi E., 143, 377, 747
Rossetti V., 816
Rossi A., 232, 446, 688, 834, 871
Rossi D., 887
Rossi E., 253, 503
Rossi M., 728, 731
Rossi S., 88, 815, 840
Rossi V., 500, 502, 714, 857
Rossini M., 140, 216, 239, 423, 434, 450, 461, 462, 484, 540, 630, 644, 670, 682, 704, 721, 724, 783, 853, 874, 904
Rotondo C., 429, 553, 605, 634, 771, 893, 911
Rotta D., 630, 721, 724, 783
Rovera G., 551
Rovere Querini P., 86, 572, 586, 591, 708
Rovisco J., 88
Rozza D., 88, 187, 420, 510, 511, 581, 588, 610
Rubbert-Roth A., 476, 497
Rubini E., 770
Rubortone P., 144, 317, 351, 366, 567, 570, 715
Rudwaleit M., 318
Ruffatti A., 590, 606
Ruffilli F., 575

Ruggieri M., 687, 722
Ruggieri P., 327
Ruggiero A., 202, 225
Ruocco I., 732, 778, 784
Ruperto N., 793
Ruscitti P., 51, 129, 225, 314, 348, 364, 498, 633, 663
Russo E., 859
Ruzzon F., 375

S
Saadoun D., 793
Sabatelli F., 709, 726, 840, 902
Sabatini E., 490, 504, 730
Sabba C., 685
Sabella D., 61, 396, 420, 722
Sacco S., 424, 457, 475, 536, 557, 638, 674
Saia M., 193, 442
Sainaghi P.p., 251
Sakellariou G., 88, 459
Saketkoo L.A., 72, 113
Salaffi F., 38, 325, 430, 480, 507, 564, 565, 566, 570, 762, 854
Salmaso L., 193, 442
Salmi A., 617
Salustro E., 339, 353, 705
Salvarani C., 42, 216, 230, 232, 233, 235, 268, 321, 323, 370, 446, 458, 532, 551, 669, 688, 689, 707, 743, 745, 871, 876, 884, 898
Salvato M., 42, 49, 199, 432, 445, 487, 493, 528
Salvi M., 622
Salvi V., 472
Salvo P., 749
Salvolini C., 838
Salvucci S., 561
Salzillo A., 329
Sambataro D., 707
Sambataro G., 689, 707, 855
Sammartino A., 887
Sammorì S., 125, 827
Sandri G., 102, 323, 458, 740, 788, 812, 828, 850, 852, 862, 863
Santangeli R., 561, 636
Santaniello A., 755
Santilli D., 323
Santilli J., 786
Santo L., 396, 408, 429, 572
Santoboni G., 848, 913
Santus P., 847
Sanvito F., 873
Sapart E., 75
Sapin C., 310, 313, 320
Sapio M., 201
Saponara A., 350
Saporiti G., 109
Sara B., 652
Saraccco M., 683
Saracco E., 597, 668
Saracco M., 388, 816
Sartorelli S., 233
Sarzi-Puttini P., 201, 562, 564
Sasia G., 732, 778, 784
Scagnellato L., 327, 332, 367, 368, 370, 384, 522, 662, 805
Scala S., 97
Scarpato S., 581
Scelsi L., 222
Schenone C., 752, 827
Schettino M. 203, 501, 574
Schiavetti I., 752
Schiavon F., 216, 233, 235
Schilirò D., 84, 184, 573, 583, 607, 662, 681, 779
Schioppa T., 472, 714
Schuster C., 309
Schwartzman S., 309, 321
Sciacca S., 634
Sciarra G., 360, 378, 387, 776
Sciascia G., 753, 757
Sciascia S., 81, 587, 770, 887
Scioscia C., 64, 439, 703
Scirè C.A., 44, 88, 187, 221, 290, 333, 401, 415, 420, 511, 581, 588, 610, 737
Scirocco C., 187, 505
Scolieri P., 382
Sconza C., 509
Scorda A., 90, 713
Scotti I., 17, 456, 466, 598, 600, 906
Scriffignano S., 42, 205, 336, 533
Scrivo R., 32, 360, 378, 387, 482, 514, 679, 776
Scutera S., 472
Sebastiani G.D., 129, 187, 410, 505, 581, 588, 610, 617, 781, 782
Sebastiani M., 216, 246, 408, 410, 423, 458, 689, 707, 767
Secchi O., 828, 850
Seccia V., 883
Segatto G., 203, 501, 574
Seguino E., 389, 393
Selmi C.F., 223, 311, 329, 368, 370, 402, 405, 412, 509, 548, 690, 695
Selvi E., 560, 615
Semeraro A., 370, 408, 423, 429, 441
Semeraro P., 417
Sensi F., 505
Serafino L., 429
Serale F., 572, 784, 905
Serena N., 708
Serpa Pinto L., 879
Seshan S.V., 81

Sette M., 109, 518, 729, 756
Setti G., 862
Severi C., 833
Severino A., 816
Severoni S., 915, 917
Sfikakis P.P., 129, 663
Sfriso P., 129, 519, 520, 651, 652, 663, 675
Shahram F., 793, 879
Shaw T., 477
Sheesh M., 452
Shmagel A., 425, 476
Sica S., 749
Sichi L., 335, 346, 352, 357
Sidiropoulos P., 477
Siegert E., 113, 813
Signorini V., 84, 184, 573, 583, 607, 779
Sili Scavalli A., 90
Silva I., 88, 348
Silvagni E., 44, 82, 88, 187, 333, 415, 464, 488, 588, 616, 627, 737
Silvestri E., 762
Simeoli R., 796
Simeon-Aznar C.-P., 113
Simioni P., 80
Simoncelli E., 59, 257, 378, 706, 711
Simonini G., 663
Singh K., 237, 867
Sinico R.A., 613
Sinigaglia L., 762, 781, 782
Sirotti S., 88, 511, 513
Sisto A., 496
Smerilli G., 38
Smith V., 111, 113, 125, 212, 495, 752, 775, 842
Sobacchi C., 509
Soddu M., 734
Sokolova T., 75
Sola D., 251
Solanki K., 813
Soldano S., 212
Solinas G., 363
Somma D., 40, 66
Song Y., 425, 476, 497
Sorace D., 546, 890
Sorgia J., 335, 346, 352, 357
Sorice M., 589, 601, 713
Sota J., 129, 348, 460, 653, 663, 768, 802, 806, 878, 879
Sottini L., 233
Sozio F., 472
Sozzani S., 472
Spadea A., 749
Spaggiari L., 876, 884
Sparks J., 497
Sparti R., 472
Spedicato V., 61, 219, 348
Spinazzola D., 396
Spinella A., 102, 458, 740, 788, 812, 828, 850, 852, 862, 863
Spinelli F.R., 165, 187, 407, 430, 459, 467, 480, 482, 507, 581, 584, 589, 614
Stagnaro C., 84, 184, 573, 583, 607, 779
Stameknovic B., 813
Stamp L., 813
Stano S., 61, 64, 68, 673, 687, 703, 712, 729, 816, 835
Stefanizzi P., 403
Stefanoni D., 97
Stella C., 548
Stella S.M., 350, 764
Stiers P.J., 419, 443
Stigler J., 328
Strand V., 476
Striani G., 384
Strigini F., 735, 746
Strober B., 310
Strober B.E., 320
Stucchi E., 797
Suardi I., 416, 426, 447, 456, 466, 481, 494, 595, 600, 741, 798
Suboticki J., 425, 497
Sulli A., 125, 212, 495, 527, 543, 602, 657, 752, 767, 775, 827, 842
Susca N., 661, 685, 907, 912
Svenungsson E., 594
Sverzellati N., 689

T

Tacchelli C., 251
Tafuri S., 403
Taglietti M., 888
Taha M., 464, 488
Taieb V., 342, 344, 355
Takeuchi T., 419
Talarico R., 653, 889, 903
Tamburello A., 479
Tamburrini E., 749
Tamussin M., 415, 737
Tanaka Y., 340, 342, 419, 443
Tangsirisa N., 309
Tani C., 19, 70, 84, 184, 187, 573, 581, 583, 662, 735, 746, 779
Tarantino G., 795, 796, 804, 807
Tarsia M., 129, 663, 802, 806
Tavoni A., 753, 757
Taylor P.C., 452
Tazi Mezalek Z., 879
Tedeschi M., 604, 625
Tedeschi S., 513
Telesca S., 802

Teocchi M., 664
Terkeltaub R., 513
Terribili R., 433, 680
Tescaro L., 93
Testa D., 753
Testoni S., 458, 532
Thaçi D., 342
Tibaldi G., 772
Tiberio L., 472
Tillett W., 342
Tinazzi I., 44, 333
Tincani A., 577, 603, 761, 830
Tirri E., 389, 393, 631
Tirri R., 202, 631
Todisco G., 548
Tofani L., 72, 113, 813
Tolusso B., 40, 66, 449, 593, 596
Toma C., 842
Toma P., 842
Tomai Pitinca M.D., 642
Tomassetti S., 377, 747
Tombetti E., 235
Tomelleri A., 97, 159, 177, 216, 237, 239, 297, 437, 471, 521, 867, 870
Tommasini C., 410
Tonello M., 80, 586, 590, 606, 742, 761
Toniati P., 233, 869, 888
Tonolo S., 915, 916, 917, 918
Tonutti A., 223, 311, 509, 548, 690, 695, 835
Toplak N., 802
Torracchi S., 377, 541, 747, 750, 810
Torres A., 88
Tosato S., 375
Tosi G.M., 806
Tragni D., 496
Traille C., 75
Tranquilli Leali P., 762
Traverso C.E., 842
Trentin F., 184, 187, 573, 583, 662, 779
Treppo E., 233, 235, 557, 727, 880
Trerotoli P., 855
Trevisani M., 503
Trezzi B., 613
Tricò D., 757
Triggianese P., 129, 205, 225, 336, 338, 361, 362, 372, 451, 658, 666, 701, 751
Trignani G., 555, 816, 906
Tripodi G., 601, 713
Tripoli A., 716, 717
Troiano F., 490, 730
Tromby F., 710, 900
Trotta A., 893
Trovato E., 381, 545
Truchetet M.E., 111
Truglia S., 210, 407, 482, 589, 601, 811, 825, 833, 836, 841, 848
Tufan A., 129, 348, 806
Tullio A., 44
Tuninetti M.T., 808
Tur C., 317, 901
Turchetti G., 662
Turco M.C., 818
Tzioufas A., 230

U
Ubiali T., 500, 502, 714, 857
Ucci F.M., 90, 601, 713
Ughi N., 203, 293, 405, 501, 574
Ulian A., 833
Ursini F., 498

V
Vacca A., 661, 907, 912
Vacchi C., 410, 458, 689, 707, 788
Vadacca M., 838
Vaglio A., 288
Valente G., 551
Valentini A., 843
Valentini V., 208
Valentino L., 372
Valevich A., 184, 573, 583, 662, 681
Vallifuoco G., 433, 560
Vallogini G., 804
Valsecchi P., 586
Van Beneden K., 419, 443
van der Heijde D., 355
Van Der Helm-Van Mil A., 213
Van Hoek P., 419, 443
Van Mullem C., 75
Van Mulligen E., 213
van Tubergen A., 355
Van Vollenhoven R., 476
Vancheri C., 707, 855
Vanini V., 617
Vanni V.S., 586
Vantaggio L., 736
Varcasia G., 395
Varenna M., 136, 322, 531, 643
Varesi A., 97
Varone F., 821, 826
Varriano A., 40
Varriano V., 66, 449, 593, 596
Vasconcelos C., 879
Vasi I., 348
Vaux T., 318
Vecellio M., 402
Velauthapillai A., 72, 813
Vella F.S., 685

Vellone V.G., 752
Vendola A., 451
Venerandi B., 86
Venerito V., 47, 64, 68, 403, 410, 420, 429, 610, 653, 769
Ventura D., 734
Venturelli V., 464
Venturini E., 873
Venturini V., 834
Verardi L., 189, 317, 549, 777, 819, 821, 826
Verde I., 225
Verducci A., 915
Verduci E., 203, 501, 574
Veronesi S., 862
Veroutis D., 230
Versari A., 884
Verschueren P., 473
Versienti A., 642, 864
Vesel Tajnsek T., 802
Vesentini F., 193, 442, 487, 606, 623
Vezzoli M., 492, 499
Viapiana N., 237, 437, 650
Viapiana O., 140, 450, 459, 461, 462, 484, 630, 644, 682, 704, 724
Viganò J., 890
Villa M., 59, 665, 706, 711
Villalta D., 739
Villani F., 601
Vincenzi M., 816
Vio S., 522
Viora U., 808
Virelli G., 874
Virzì G., 620
Visalli E., 370, 382
Visconti L., 830
Visentini F., 493
Visentini M., 467
Vismara E.M., 815, 840, 886
Vitale A., 129, 348, 350, 663, 802, 806
Vitali I., 597, 628, 660
Vitetta R., 551
Vogrig A., 759
Vojinovic T., 495, 543, 827
Volpe A., 874
Volpe P., 364, 549, 777
Volpi S., 657
Vomero M., 51, 195, 390, 400
Vonk M., 72, 111, 813
Vukatana G., 503
Vultaggio L., 88

W
Wagner Silva De Souza A., 879
Walsh J.A., 342
Warren R.B., 340
Weber A., 97
Weber Y., 113
Wenzel Kragstrup T., 344
Westhovens R., 443
Wiesik-Szewczyk E., 348, 806
Winthrop K., 419

X
Xavier R.M., 476
Xhihani G., 720
Xoxi B., 411, 470, 738

Y
Yang X., 579
Yang X., 78
Yazdany J., 81
Yue C., 328
Yuste S.R., 473

Z
Zabotti A., 44, 88, 270, 333, 424, 457, 475, 515, 547, 624, 638, 674, 697, 780
Zaccara E., 479, 816
Zagnoni E., 464
Zajc Avramovic M., 802
Zambon A., 742, 761
Zampaglione C., 709, 726
Zanatta E., 113, 214, 820, 824, 835, 837, 860
Zandonella S., 88
Zanetti A., 187, 401, 510, 511, 588
Zanetti G., 783
Zanframundo G., 222, 265, 709, 726, 843, 855
Zaremba-Pechmann L., 452, 453
Zen M., 193, 199, 432, 442, 445, 487, 493, 528, 590, 606, 613, 623, 742, 761
Zerbini A., 232, 446, 688, 871
Zhu D., 309, 321
Zicolella R., 364, 549, 777
Zignani M., 473
Zoli A., 144, 317, 351, 539, 550, 567, 570, 812, 821, 822, 826, 861
Zompa D., 510, 511
Zoratti R., 530
Zozi L., 698
Zuccaro C., 429
Zucchi D., 70, 84, 184, 573, 583, 607, 717, 735, 746, 779
Zucchi F., 136, 531, 643
Zulian F., 805