

2019 • Vol. 71 • (Numero Speciale 2)

R eumatismo

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

56° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

sir

Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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



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



© Copyright 2019 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

In copertina

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente

Luigi Sinigaglia

Past President

Mauro Galeazzi

Presidente Eletto

Roberto Gerli

Vice Presidente

Guido Valesini

Segretario Generale

Gian Domenico Sebastiani

Consiglieri

Antonella Maria Vittoria Afeltra • Gianluigi Bajocchi
Mario Bentivegna • Salvatore D'Angelo • Andrea Doria
Marco Gabini • Serena Guiducci • Florenzo Iannone
Luca Quartuccio • Fausto Salaffi • Monica Todoerti

Segretario alla Presidenza

Roberto Caporali

Tesoriere

Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti

Presidente

Stefano Bombardieri

Vice Presidente con funzioni di Segretario

Giovanni Minisola

Umberto Ambanelli • Bianca Canesi • Carlomaurizio Montecucco

Giampiero Pasero • Marco Matucci Cerinic • Silvano Todesco

Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente

Carlo Leopoldo Lumi

Revisore

Oriana Baglieri

Revisore

Maurizio Pin

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)

M.A. Cimmino (Genova)

Condirettori (*Coeditors*)

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

Vicedirettori (*Associate Editors*)

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

Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

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

Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

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

Comitato Scientifico

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



56°

CONGRESSO
NAZIONALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA
DI REUMATOLOGIA

27/30 Novembre 2019
Rimini



INDICE

GIOVEDÌ 28 NOVEMBRE

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Basi patogenetiche dell'eterogeneità fenotipica delle spondiloartriti <i>F. Ciccia</i>	3
Artrite psoriasica: tra sindrome e malattia <i>E. Lubrano di Scorpaniello</i>	4
La rilevanza clinica dell'ecografia nell'entesopatia psoriasica <i>A. Becciolini, E. Di Donato</i>	7
La gestione del rischio cardiovascolare nelle spondiloartriti <i>M. Todoerti</i>	9

VASCULITI SISTEMICHE: WORK-UP DIAGNOSTICO E TERAPIA

Aortite isolate <i>C. Malvisi, C. Salvarani</i>	14
Granulomatosi eosinofila con poliangioite <i>F. Schiavon</i>	17
Nuove terapie della malattia di Behçet <i>L. Cantarini</i>	20

Comunicazioni

Sviluppo e validazione preliminare del Behçet's syndrome overall damage index (BODI) <i>M. Piga, A. Floris, G. Espinosa, L. Serpa Pinto, N. Kougkas, A. Lo Monaco, G. Lopalco, I. Orlando, V. Pirani, E. Santos, M. Muntoni, G. Bertias, L. Cantarini, A. Cauli, R. Cervera, L. Correia, M. Govoni, F. Iannone, A. Martins Da Silva, P. Neri, C. Vasconcelos, A. Mathieu</i>	21
Malattia di Behçet in Italia: analisi retrospettiva di 396 casi <i>S. Jurgen, D. Rigante, G. Emmi, G. Lopalco, I. Orlando, G.M. Tosi, B. Frediani, A. Vitale, S. Guerriero, F. Iannone, L. Vannozzi, C. Fabiani, L. Cantarini</i>	23

L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE (SESSIONE IN COLLABORAZIONE CON ReDO)

Obesità, microbiota e dieta nelle artriti infiammatorie <i>E. Gremese</i>	26
Espressione clinica e genere nelle artriti infiammatorie <i>F.R. Spinelli, S.L. Bosello, P. Conigliaro, E. Gremese, C. Iannuccelli, M. Vadacca, M.S. Chimenti</i>	27
Terapie delle artriti infiammatorie: età fertile, gravidanza e menopausa <i>A. Tincani, M.C. Gerardi</i>	31

Comunicazioni

Positività per anticorpi anti-SSA/Ro e rischio di blocco cardiaco congenito: esperienza di due centri di riferimento terziario su una coorte di donne gravide con positività per anticorpi anti-SSA/Ro con e senza malattia autoimmune <i>M. Gerosa, M. Fredi, L. Andreoli, C.B. Chighizola, L. Trespidi, F. Ferazzi, L. Argolini, P.L. Meroni, R. Caporali, R. Cimaz, A. Tincani</i>	36
Analisi del primo anno di arruolamento dello studio P-RHEUM.IT (The Italian registry of pregnancy in the rheumatic diseases) <i>L. Andreoli, M.C. Gerardi, F. Rumi, G. Carrara, A. Bortoluzzi, M. Gerosa, F. Serale, G. Pazzola, C. Salvarani, M.S. Chimenti, C. De Carolis, R. Perricone, A. Iuliano, G.D. Sebastiani, V. Canti, R. De Lorenzo, P. Rovere-Querini, S. Bellando Randone, S. Guiducci, M. Matucci Cerinic, M.S. Cutro, S. D'Angelo, C.A. Sciré, A. Tincani</i>	38

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)

Caratteristiche e prognosi renale dei pazienti con nefrite lupica sottoposti ad una seconda biopsia renale: risultati su 103 re-biopsie in 438 pazienti <i>M. Gatto, F. Saccon, F. Radice, P. Vercelloni, R.A. Sinico, G. Frontini, V. Binda, P.G. Messa, F. Alberici, G. Moroni, A. Doria</i>	41
---	----

- Artrite erosiva in corso di lupus eritematoso sistemico: applicazione della cluster analysis**
F. Ceccarelli, F. Natalucci, C. Perricone, E. Cipriano, S. Truglia, F. Miranda, C. Pirone, G. Olivieri, T. Colasanti, F.R. Spinelli, A. Alessandri, G. Valesini, F. Conti..... 43
- Analysis of baseline levels of BAFF, APRIL and circulating lymphocyte subpopulations as predictors of SLEDAI response after 12 months of treatment with belimumab in patients with refractory systemic lupus erythematosus**
S. Piantoni, F. Regola, L. Andreoli, T. Lowin, P. Airò, F. Franceschini, A. Tincani, G. Pongratz..... 45
- Exploring the genetic diversity of staphylococcus aureus in patients affected by systemic lupus erythematosus: association with disease-related features and activity**
G. Olivieri, F. Ceccarelli, A. Lo Presti, I. Leccese, S. Angeletti, C. Perricone, F. Spinelli, G. Valesini, M. Ciccozzi, F. Conti..... 46
- L'inviechiamento vascolare come predittore di eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti con lupus eritematoso sistemico: uno studio prospettico**
D. Zucchi, V. Signorini, C. Tani, R.M. Bruno, E. Elefante, L. Carli, C. Stagnaro, F. Ferro, A. Parma, L. Ghiadoni, S. Armenia, S. Taddei, M. Mosca..... 48
- Efficacia di eparina a basso peso molecolare e aspirina a basse dosi nelle pazienti gravide con storia di aborto idiopatico ricorrente non associato a sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi**
V. Canti, R. De Lorenzo, G.A. Ramirez, R. Erra, E. Bianchi, S. Rosa, M.T. Castiglioni, P. Rovere-Querini..... 50
- COMUNICAZIONI ORALI: SJÖGREN E MIOSITI**
- Quali fattori influenzano il rischio cardiovascolare nella sindrome di Sjögren? Risposte dall'utilizzo delle reti neurali artificiali**
E. Bartoloni Bocci, C. Baldini, F. Ferro, I. Riccucci, A. Alunno, R. Gerli, S. Bombardieri, E. Grossi..... 52
- The salivary gland ultrasonographic lesions related to salivary impairment in established Sjögren syndrome**
S. Zandonella Callegher, A. Zabotti, S. Gandolfo, F. Valent, I. Giovannini, E. Cavallaro, M. Lorenzon, S. De Vita..... 54
- Ultra high-resolution ultrasonography in Sjögren's syndrome: a novel tool for labial salivary glands characterization**
F. Ferro, N. Luciano, V. Iodice, S. Vitali, R. Izzetti, S. Fonzetti, V. Donati, A. Cecchetti, V. Dini, M. Mosca, M. Gabriele, D. Caramella, C. Baldini..... 56
- Strutture linfoidi ectopiche nella sindrome di Sjögren: veri centri germinativi?**
S. Colafrancesco, E. Pipi, S. Nayar, J. Joana, V. Iannizzotto, R. Priori, F. Arienzo, A. Gattamelata, G. Valesini, B. Fisher, F. Barone..... 57
- Anti-NXP2 antibodies: clinical and serological associations in a multicentric Italian study**
M. Fredi, I. Cavazzana, A. Ceribelli, S. Barsotti, M. Benucci, L. Cavagna, L. De Stefano, A. Doria, M. Fornaro, F. Furini, R. Gerli, M. Giudizi, M. Govoni, A. Ghirardello, F. Iannone, M. Infantino, M. Lazzaroni, A. Mathieu, E. Marasco, P. Migliorini, B. Parterer, M. Piga, F. Pratesi, A. Radice, V. Riccieri, C.F. Selmi, M. Tampoia, A. Tripoli, G. Zanframundo, A. Tincani..... 58
- Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect differences in epidemiological, immunological and prognostic features**
M. Lanzillotta, C. Campochiaro, M. Gaia, G. Tommaso, D. Lorenzo, D. Emanuel..... 60
- COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2020 (1)**
- The estimated 10-years cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: preliminary results from the "cardiovascular obesity and rheumatic disease (CORDIS)" study group of the Italian Society of Rheumatology**
F. Cacciapaglia, G.L. Erre, G. Sakellariou, O. Viapiana, M. Piga, E. Bartoloni Bocci, A. Manfredi, S. Colella, F. Castagna, G. Cafaro, M. Dessì, M. Fornaro, A. Giollo, S. Grignaschi, C. Vacchi, F.R. Spinelli, F. Atzeni, E. Gremese..... 62

Effect of carbamylated low-density lipoproteins on bone cells homeostasis <i>B. Lucchino, M. Leopizzi, T. Colasanti, V. Di Maio, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti, M. Di Franco, F.R. Spinelli</i>	64	La crioglobulinemia HCV correlata nell'era dell'eradicazione virale completa: qual è l'impatto degli agenti antivirali diretti (DAA) sulle manifestazioni extra-epatiche, e quale il ruolo della terapia sequenziale con rituximab? <i>M. Di Cicco, O.M. Epis, F. Filippini, L. Alvaro, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, M. Chevallard, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, N. Ughi, E. Verduci, D.A. Filippini</i>	77
Third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies improve prediction of clinical arthritis in second generation anti-cyclic citrullinated peptide positive subjects at risk of rheumatoid arthritis <i>A. Di Matteo, K. Mankia, L. Duquenne, L. Garcia-Montoya, D. Corscadden, J. Nam, M. Mahler, P. Emery</i>	66	Proposta dei "Core outcome domains" per la vasculite crioglobulinemica <i>G. Guerrini, C.A. Sciré, L. Vultaggio, S. Giambalvo, M. Sebastiani, C. Vacchi, L. Quartuccio, M. Pietrogrande</i>	78
High dimensional multiparametric characterisation of the regulatory T cells landscape in spondyloarthritis <i>D. Simone, I. Brough, L. Chen, F. Penkava, A. Ridley, H. Shi, H. Al Mossawi, P. Bowness</i>	68	Le cellule endoteliali circolanti (CEC) come indice di danno vascolare nella malattia di Behçet <i>A. Floris, S. Pinna, M.M. Angioni, P. Mascia, D. Perra, M. Congia, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli</i>	80
The deubiquinase trabid is a potential therapeutic target in spondyloarthritis <i>D. Mauro, F. Macaluso, A. Nerviani, M.A. Boutet, A. Rizzo, R. Alessandro, G. Guggino, C. Pitzalis, F. Ciccia</i>	69	Presentation and outcomes between 2000-2010 and 2011-2018 decades in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: a 20 years follow up monocentric study <i>M. Felicetti, R. Padoan, S. Bertocchi, F. Schiavon</i>	82
Handgrip strength characteristics using force-time curves in female fibromyalgic patients compared with healthy controls <i>S. Farah, M. Di Carlo, F. Salaffi</i>	70	Gli ANCA PR3: un fattore di rischio per danno severo nelle vasculiti ANCA-correlate <i>F. Ferro, S. Barsotti, E. Elefante, G. Governato, A. Tripoli, R. Talarico, M. Mosca, C. Baldini</i>	83
COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI SISTEMICHE		COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (1)	
A real-life observational study on the efficacy and safety of mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis <i>G.A. Ramirez, A. Cariddi, S. Noviello, L. Moroni, M.R. Yacoub, E.P. Bozzolo, L. Dagna</i>	73	Drug retention rate a lungo termine di anakinra e fattori predittivi di risposta in pazienti con malattia di Still ad esordio in età adulta <i>A. Vitale, J. Sota, C. Gaggiano, B. Frediani, L. Cantarini</i>	85
Persistent low-grade vascular inflammation in remitted large vessel vasculitis patients is associated with an increased risk of relapse. A longitudinal study using fully integrated 18F-FDG PET/MR <i>R. Padoan, M. Felicetti, F. Crimi, C. Lacognata, D. Cecchin, P. Zucchetta, F. Schiavon</i>	74	L'efficacia di certolizumab pegol nelle donne affette da artrite reumatoide in età fertile: analisi retrospettiva di una coorte multicentrica internazionale <i>E.G. Favalli, A. Becciolini, R. Caporali, P. Sarzi-Puttini, R. Gorla, R. Ionescu, S. Rednic, A. Balanescu, E. Rezus, C. Mogosan, C. Codreanu, C. Montecucco</i>	86
The impact of disease extent and severity detected by quantitative ultrasound analysis in the diagnosis and outcome of giant cell arteritis <i>S. Monti, C. Ponte, C. Pereira, F. Manzoni, C. Klersy, F. Rumi, G. Carrara, A. Hutchings, W. Schmidt, B. Dasgupta, R. Caporali, C. Montecucco, R. Luqmani</i>	75		

Influenza delle variazioni lipidiche e dello stato infiammatorio sul rischio cardiovascolare stimato con 4 algoritmi durante i primi mesi di terapia con bDMARD

S. Colella, M. Fornaro, A. Abbruzzese, G. Lopalco, V. Venerito, C. Scioscia, M.G. Anelli, D. Renna, F. Cacciapaglia, F. Iannone..... 87

Alfa 1 anti-tripsina omocisteinilata come nuovo bersaglio antigenico degli autoanticorpi nel siero dei pazienti affetti da artrite reumatoide sieronegativa

T. Colasanti, D. Sabatinelli, C. Mancone, A. Giorgi, A. Pecani, M. Speziali, L. Navarini, M. Vomero, C. Barbati, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Perricone, A. Afeltra, M.E. Schininà, V. Barnaba, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri..... 89

Immunomodulazione di un modello di artrite reumatoide con peptidi prodotti in piattaforme vegetali

E. Bartoloni Bocci, E. Pericolini, E. Tinazzi, E. Gabrielli, A. Falorni, M. Pezzotti, R. Gerli, C. Lunardi, A. Vecchiarelli, L. Avesani..... 91

Biomarcatori di risposta clinica all'inibizione dell'IL-6R nei pazienti con artrite reumatoide non responsivi ai dMARDs-convenzionali (AR-BIOM trial): IL-23 e BAFF come bersagli biologici e albumina come predittore di risposta

E. Gremese, B. Tolusso, M. Rossini, P. Sarzi-Puttini, M. Govoni, R. Foti, A. Doria, F.P. Cantatore, G. Miceli, O.M. Epis, A.L. Fedele, S. Alivernini, G. Lapadula, G. Ferraccioli..... 93

Aumento dell'artrite reumatoide come concausa di morte nella popolazione anziana: studio italiano su scala nazionale, tra il 2003 e il 2015

F. Ometto, U. Fedeli, C. Botsios, L. Punzi, E. Grande..... 95

Aderenza agli standard di cura nell'artrite reumatoide di recente insorgenza e impatto sul rischio di ospedalizzazione. Risultati dallo studio record della Società Italiana di Reumatologia

A. Zanetti, C.A. Scirè, G. Guerrini, G. Carrara, A. Zambon..... 97

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

REMS (Radiofrequency Ecographic Multi Spectrometry) per la valutazione della probabilità di frattura: risultati di uno studio osservazionale fino a 5 anni di follow up

G. Adami, G. Arioli, G. Bianchi, M.L. Brandi, C. Caffarelli, S. Casciaro, L. Cavalli, L. Cianferotti, F. Conversano, A. Giusti, S. Gonnelli, A. Grimaldi, F. Lombardi, M. Muratore, P. Pisani, E. Quarta, D. Gatti..... 100

Profilo psicometrico dei pazienti affetti da artriti infiammatorie croniche

G.L. Fonti, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, E. Bianciardi, G. Tarantino, M. Coviello, G. Lombardozi, C. Niolu, R. Perricone..... 102

Varianti genetiche rare e ruolo di IL-37 nella patogenesi della gotta

G.C. Cavalli, V. Kluck, R. Van Deuren, M. Cleophas, T. Crisan, P. Arts, N. Dalbeth, M. Steehouwer, T. Merriman, L. Dagna, M. Netea, A. Hoischen, C. Dinarello, L. Joosten..... 104

Multicenter validation of the detail questionnaire for the screening of SpA-IBD: a preliminary report

D. Benfaremo, M.M. Luchetti, M. Di Carlo, V. Marconi, M. Ciferri, C. Greco, R. Pica, M. Fiorani, R. D'incà, D.G. Ribaldone, M.C. Ditto, P. Scolieri, R. Lorenzetti, P. Tomietto, C. Tonello, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, L. Biancone, A. Picchianti-Diamanti, F. Baccini, F. Carubbi, R. Girolimetti, M. Serio, A. Scarcelli, V. Bruzzese, B. Laganà, R. Ramonda, F. Salaffi, R. Giacomelli, A. Gabrielli..... 105

Drug retention rate e fattori predittivi di persistenza al trattamento con farmaci inibitori IL-1 in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica

S. Jurgen, A. Insalaco, R. Cimaz, M. Alessio, M. Cattalini, R. Gallizzi, M. Maggio, G. Lopalco, F. La Torre, C. Fabiani, M. Pardeo, A. Olivieri, P. Sfriso, C. Salvarani, C. Gaggiano, S. Grosso, C. Bracaglia, F. De Benedetti, D. Rigante, L. Cantarini..... 107

Predictors of interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies
E. Zanatta, E. De Zorzi, E. Cocconcelli, A.S. Fraia, E. Balestro, C. Giraudo, L. Iaccarino, A. Doria..... 109

Il ruolo di nerve growth factor, sclerostina e DKK-1 nella patogenesi della complex regional pain syndrome 1 (CRPS-1): risultati di uno studio pilota su 41 pazienti
C. Crotti, M. Manara, F. Zucchi, D. Gatti, M. Rossini, M. Varenna..... 110

Peculiar clinical and histopathological findings in anti-Mi2 positive dermatomyositis patients
M. Fornaro, F. Girolamo, L. Coladonato, A. Amati, A. Lia, L. Serlenga, M.G. Giannotta, F. Cafarelli, D. D'Abbicco, M. Tampoia, F. Iannone..... 111

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Gestione del rischio cardiovascolare nel LES: unmet needs epidemiologici e clinici
D. Margiotta..... 114

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: trattamento convenzionale e possibili nuovi target terapeutici
M. Gerosa, I. Scotti, C. Artusi..... 115

La terapia del LES: nuovi approcci terapeutici tra presente e futuro
M. Govoni..... 118

Comunicazioni

Aferesi terapeutica in corso di gravidanza nelle malattie reumatiche
A. Colpo, P. Marson, T. Tison, A. Zambon, A. La Rosa, E. Zanetti, A. Ruffatti, G. De Silvestro, A. Hoxha..... 126

Ruolo della quantificazione semiautomatica del carico lesionale in sequenze RM pesate in T2 nella diagnostica del lupus neuropsichiatrico
G.A. Ramirez, P. Preziosa, M.A. Rocca, E.P. Bozzolo, V. Canti, E. Pagani, P. Valsasina, L. Moiola, P. Rovere-Querini, M. Filippi, A.A. Manfredi..... 127

ARTRITE REUMATOIDE: UNA MALATTIA SISTEMICA

Il polmone reumatoide
M. Sebastiani, G. Cassone, C. Vecchi, C. Salvarani, A. Manfredi..... 129

Il cuore reumatoide
F.R. Spinelli, F. Conti, G. Valesini..... 133

La chirurgia non protesica dell'artrite reumatoide
R. Viganò..... 138

Comunicazioni

Biomarcatori di differenziazione clinica in pazienti con artrite indifferenziata: applicazione di uno score semi-quantitativo di infiammazione tissutale sulla membrana sinoviale
L. Petricca, S. Alivernini, T. Tolusso, M.R. Gigante, M. Gessi, C. Di Mario, S. Perniola, A. Capacci, A.L. Fedele, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 139

Modulazione dell'espressione delle cellule staminali scheletriche circolanti nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con tofacitinib
C. Barbatì, F.R. Spinelli, M. Vomero, C. Garufi, I. Duca, T. Colasanti, F. Ceccarelli, L. Novelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti..... 140

VERSO LA CARATTERIZZAZIONE E LA DEFINIZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA FIBROMIALGIA

Fibromialgia: aspetti innovativi
P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, F. Atzeni..... 143

Categorizzazione degli stati di gravità della fibromialgia: un primo passo nel processo decisionale delle politiche sanitarie
F. Salaffi..... 144

Comunicazioni

Diagnosis of fibromyalgia syndrome: a comparison of the revised 2011/2016 american college of rheumatology criteria, ACTTION-APS pain taxonomy (AAPT) criteria and validation of the modified fibromyalgia assessment status criteria (2019ModFASCr)
M. Di Carlo, S. Farah, P. Sarzi-Puttini, F. Salaffi..... 145

Efficacia della ossigenoterapia iperbarica in pazienti affetti da fibromialgia <i>B. Raffener, F. Ometto, C. Botsios, D. Astorri, G. Pulga</i>	146
Studio osservazionale prospettico di terapia aggiuntiva con cannabis terapeutica in pazienti affetti da sindrome fibromialgica: risultati clinici a 6 mesi <i>P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, F. Atzeni, L. Bazzichi, M. Di Carlo, D. Marotto, F. Salaffi</i>	148
Impatto della fibromialgia sul raggiungimento della minimal disease activity o remissione in pazienti affetti da artrite psoriasica che iniziano un farmaco biotecnologico <i>M. Fornaro, M. Nivuori, G Lopalco, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, G. Laselva, C. Scioscia, L. Coladonato, G. Lapadula, F. Iannone</i>	150
VENERDI 29 NOVEMBRE	
ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI: PREVENIRE LA CRONICITÀ	
Il ruolo dell'ambulatorio territoriale nella diagnosi precoce <i>M. Bentivegna</i>	154
Artropatie da microcristalli: difficoltà diagnostiche <i>R. Ramonda, M. Felicetti, A. Scanu</i>	155
Gotta 2019: cosa c'è di nuovo? <i>G. Minisola</i>	159
Cosa c'è all'orizzonte nella terapia dell'artrosi <i>R. Meliconi</i>	163
MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO	
Update sulla vitamina D <i>A. Giusti</i>	165
Il trattamento dell'osteoporosi con anticorpi monoclonali <i>D. Gatti, A. Fassio, G. Adami, A. Giollo, O. Viapiana, M. Rossini</i>	166
Il ruolo del tessuto osseo nella patogenesi dell'Algodistrofia <i>M. Varenna</i>	168
Comunicazioni	
Changes in DKK-1, sclerostin, and RANKL serum levels following discontinuation of long-term denosumab treatment in postmenopausal women <i>G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, L. Idolazzi, G. Orsolini, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini</i>	170
Osteomalacia oncogenica: analisi retrospettiva monocentrica su 15 pazienti <i>F. Bartoli, C. Crotti, M. Manara, L.A. Coletto, P. Daolio, F. Zucchi, M. Varenna, L. Sinigaglia</i>	172
SIR-EULAR JOINT SESSION	
EULAR Strategy representing National Societies <i>A. Iagnocco</i>	174
Cytokines as therapeutic targets - are they now defining immune diseases? <i>I. McInnes</i>	175
Update on EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying anti-rheumatic drugs <i>R. Caporali</i>	176
COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (2)	
Prevalence and significance of antibodies against citrullinated alpha-enolase (anti-CEP1) in connective tissue diseases <i>A. Alunno, F. Carubbi, O. Bistoni, M. Antonucci, E. Bartoloni Bocci, R. Giacomelli, R. Gerli</i>	180
A multicentre study of 244 pregnancies in women with undifferentiated connective tissue disease: fetal/perinatal and maternal outcomes and disease evolution towards a definite connective tissue disease <i>M. Radin, K. Schreiber, I. Cecchi, A. Bortoluzzi, F. Crisafulli, A. De Freitas, B. Bacco, E. Rubini, S. Foddai, M. Padovan, S. Gallo Cassarino, F. Franceschini, D. Andrade, C. Benedetto, M. Govoni, T. Bertero, L. Marozio, D. Roccatello, L. Andreoli, S. Sciascia</i>	181

- Diagnosi e follow-up di sindrome da anticorpi antifosfolipidi sieronegativa in una coorte monocentrica di pazienti**
S. Truglia, A. Capozzi, S. Mancuso, G. Riitano, C. Alessandri, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, R. Misasi, M. Sorice, G. Valesini, F. Conti..... 183
- Caratterizzazione di biomarcatori epigenetici nel tessuto renale in pazienti affetti da nefrite lupica come parametri di attività di malattia, remissione e flare**
C. Di Mario, L. Petricca, G. Vischini, A. Paglionico, S. Alivernini, S. Costanzi, M.R. Gigante, L. Bui, V. Varriano, G. Tanti, F. Lazzaro, F. Federico, B. Tolusso, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 185
- Prevalenza della sindrome da anticorpi antifosfolipidi secondaria in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico e suo effetto su danno d'organo, remissione di malattia e sospensione dell'immunosoppressore**
F. Benvenuti, M. Zen, M. Gatto, F. Saccon, D. Astorri, L. Iaccarino, A. Doria..... 186
- Remission in systemic lupus erythematosus: prevalence, agreement and performance of different definitions in a real-life multicentre cohort**
F. Saccon, M. Zen, L. Iaccarino, D. Margiotta, A. Bortoluzzi, F. Ceccarelli, G. Frontini, F. Dall'Ara, V. Signorini, M. Govoni, M. Mosca, A. Tincani, G. Moroni, A. Frigo, A. Afeltra, F. Conti, A. Doria..... 187
- COMUNICAZIONI ORALI: SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE**
- Attività di malattia residua in pazienti con artrite psoriasica in remissione clinica o low disease activity: differenze tra dapsa e criteri MDA/VLDA**
E.G. Favalli, L. Idolazzi, S. Bugatti, A. Batticciotto, L. Quartuccio, M. Filippini, S. Parisi, M. Biggioggero, A. Fassio, G. Zanframundo, G. Guggino, I. Giovannini, M.C. Ditto, F. Ciccìa..... 190
- Remissione clinica indotta da farmaci e attività subclinica nell'artrite psoriasica: analisi del profilo trascrizionale per caratterizzare biologicamente lo stato di malattia**
M.M. Angioni, I. Cangemi, E. Mascia, D. Perra, S. Pinna, P. Mascia, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli..... 192
- Malattia materna e outcome di gravidanza nelle spondiloentesoartriti assiali: confronto tra pazienti trattati con anti-TNF alfa e pazienti bio-naïve**
F. Crisafulli, L. Andreoli, M.C. Gerardi, A. Garcia-Fernandez, C. Nalli, M. Fredi, M. Filippini, R. Gorla, M. Taglietti, M.G. Lazzaroni, A. Lojacono, S. Zatti, F. Franceschini, A. Tincani..... 194
- Studio di prevalenza dell'impegno subclinico entesico in 3 coorti di pazienti affetti da psoriasi, malattia infiammatoria intestinale e uveite anteriore acuta**
E. Cavallaro, G. Citriniti, A. Zabotti, A. Batticciotto, O. De Lucia, I. Giovannini, L. Idolazzi, G. Sakellariou, I. Tinazzi, S. Zandonella Callegher, C. Salvarani, A. Iagnocco, S. De Vita, P. Macchioni..... 196
- The role of ACPA and ANA in two cohorts of psoriatic arthritis and spondyloarthritis patients: how the autoimmune dysregulation can affect the course of disease, the drug-survival of monotherapy dMARDs and multi-failure to bDMARDs**
D. Cici, S. Berardi, C. Rotondo, N. Mansueto, G. Bellantuono, N. Maruotti, F. D'onofrio, A. Corrado, F.P. Cantatore..... 198
- Methotrexate versus biologic agents in treatment-naïve patients with early psoriatic arthritis: a propensity score-matched retrospective study**
V. Venerito, M.G. Giannotta, M. Fornaro, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, F. Iannone..... 199
- COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2020 (2)**
- Clinical manifestations of IgG4-related disease onset require admission to the emergency department in the majority of cases. Experience from a single Italian referral centre**
G. Mancuso, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G.A. Ramirez, E. Bozzolo, L. Dagna, E. Della Torre..... 202
- B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in IgG4-related disease**
E. Della Torre, E. Rigamonti, C. Perugino, S. Baghai Sain, L. Rovati, M. Lanzillotta, J.H. Stone, A. Manfredi, S. Pillai..... 203

Evaluation of autophagy in infiltrating and circulating lymphocytes from patients with Sjögren's syndrome

S. Colafrancesco, A. Minniti, R. Priori, M. Vomero, C. Barbati, F. Arienzo, V. Iannizzotto, E. Pipi, S. Nayar, F. Ciccia, F. Barone, G. Valesini, C. Alessandri..... 204

Upgrading therapy strategy improves pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome: a cohort management study

A. Hoxha, A. Favaro, A. Calligaro, T. Del Ross, A.T. Ruffatti, C. Infantolino, M. Tonello, E. Mattia, A. Ruffatti..... 205

Disease flares of rheumatoid arthritis during pregnancy: what is the impact of stopping bDMARDs at the beginning of pregnancy?

M.C. Gerardi, A. Garcia Fernandez, L. Andreoli, C. Bazzani, M. Filippini, M. Fredi, R. Gorla, M. Lazzaroni, C. Nalli, M. Taglietti, A. Lojaco, S. Zatti, F. Franceschini, A. Tincani..... 207

Performance of automated counting of nailfold capillary number in systemic sclerosis patients with different capillaroscopic patterns of microangiopathy (AUTOCAPI)

G. Ferrari, A. Sulli, A. Vanhaecke, C. Pizzorini, V. Smith, V. Tomatis, M. Pendolino, M. Cutolo..... 209

**COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE (2)**

Identificazione di varianti genetiche rare in pathway connessi a IL-1 in pazienti con artrite sistemica giovanile

G.C. Cavalli, R. Van Deuren, P. Arts, M. Steehouwer, C. Gilissen, P. Sfriso, P. Galozzi, S. Colafrancesco, R. Priori, L. Cantarini, M. Pardeo, A. Hoischen, C. Dinarello, F. De Benedetti, L. Dagna..... 211

Le caratteristiche istologiche delle biopsie sinoviali identificano i pazienti con artrite reumatoide in remissione sostenuta a rischio di riacutizzazione di malattia dopo interruzione del trattamento farmacologico

M.R. Gigante, B. Tolusso, C. Di Mario, L. Petricca, G. Peluso, L. Bui, A.L. Fedele, F. Federico, G. Ferraccioli, E. Gremese, S. Alivernini..... 212

Finding inflammatory resolution biomarkers: specialized pro-resolving mediator receptors in rheumatoid arthritis

S. Perniola, S. Alivernini, B. Tolusso, M.R. Gigante, M. Gessi, C. Di Mario, L. Petricca, A.L. Fedele, G. Ferraccioli, E. Gremese..... 213

Persistence of bDMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis after first line TNF-inhibitor failure. Results from the record study of the Italian Society for Rheumatology

G. Guerrini, G. Carrara, A. Zanetti, F. Rumi, M. Govoni, C.A. Sciré..... 214

In autoantibody-negative patients, the cut-off of six points according to the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis may miss a population of severe, persistent polyarthritis

S. Grignaschi, S. Bugatti, G. Sakellariou, F. Benaglio, A. Manzo, C. Montecucco..... 216

Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study

G. Cassone, M. Sebastiani, C. Vacchi, F. Furini, E. Gremese, V. Venerito, F. Atzeni, E. Arrigoni, G. Della Casa, S. Cerri, M. Govoni, L. Petricca, F. Iannone, C. Salvarani, A. Manfredi..... 218

Potenziali implicazioni della dieta mediterranea nell'artrite reumatoide

I. Scotti, T. Schioppo, G. Marano, P. Boracchi, O. De Lucia, A. Murgo, F. Ingegnoli, R. Caporali..... 220

Stratificazione del rischio cardiovascolare attraverso quattro diversi algoritmi in pazienti affetti da artrite reumatoide: analisi di una casistica monocentrica dello studio EDRA (Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis)

M. Dessì, I. Cangemi, I. Platè, M. Piga, G.L. Erre, A.L. Fedele, E. Gremese, G. Ferraccioli, G. Passiu, A. Mathieu, A. Cauli..... 221

**COMUNICAZIONI ORALI:
SCLERODERMIA**

Association of anti-RNA polymerase III antibody and silicone breast implants rupture in patients with systemic sclerosis: results from an italian multicentre study

M.G. Lazzaroni, C. Campochiaro, G. De Luca, C. Caimmi, E. Bertoldo, F. Franceschini, A. Tincani, P. Airò..... 225

- Heart failure secondary to pulmonary hypertension impairs the survival rate in systemic sclerosis patients: finding from a monocentric scleroderma unit**
F. Montini, F. Cacciapaglia, M. Fornaro, S. Colella, V. Venerito, L. Urso, S. Schiraldi, O. Magazzino, F. Cafarelli, L. Coladonato, M.G. Anelli, G. Lopalco, F. Iannone..... 227
- Validazione da parte dell'Omeract Ultrasound Working Group (WG) dei reperti ecografici riferibili all'interstiziopatia polmonare: risultati della riproducibilità su immagini**
A. Delle Sedie, L. Terslev, G.A. W Bruyn, M. Diaz, M. Di Carlo, M. Frigato, L. Gargani, M. Gutierrez, A. Hocevar, A. Iagnocco, A. Juche, P. Mandl, E. Naredo, C. Pineda, F. Porta, V. Ravagnani, C. Scirè, T. Serban, K. Smith, M. Stoenoiu, M. Tardella, K. Torralba, R. Wakefield, M.A. D'Agostino..... 228
- Systemic sclerosis patients with late onset (over 65 years) Raynaud's phenomenon: a peculiar disease subset?**
L. Urso, V. Venerito, F. Cacciapaglia, F. Montini, O. Magazzino, G. Lapadula, F. Iannone..... 229
- Evolution of systemic sclerosis-related interstitial lung disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation**
J. Ciaffi, N. Van Leeuwen, T. Huizinga, L. Kroft, A. Schouffoer, J. De Vries-Bouwstra..... 231
- Il coinvolgimento urinario in corso di sclerosi sistemica progressiva: nuove prospettive su una complicanza di malattia sottodiagnosticata**
G. Pacini, A.C. Trombetta, F. Goegan, S. Paolino, C. Pizzorni, E. Alessandri, M. Patanè, E. Gotelli, G. Ferrari, F. Cattelan, M. Ghio, A. Casabella, V. Smith, M. Cutolo..... 233
- The role of apremilast in the prevention of the transition of cultured human skin fibroblasts into profibrotic myofibroblasts**
M. Cutolo, P. Montagna, G. Martinelli, S. Tardito, C. Corallo, N. Giordano, E. Cozzani, P.P. Tavilla, C. Pizzorni, S. Paolino, M. Patane, A. Sulli, E. Alessandri, V. Smith, S. Soldano..... 234
- Nemo score in nailfold videocapillaroscopy is a good tool to assess both steady state levels and overtime changes of disease activity in patients with systemic sclerosis. A comparison with both the composite EScSG and EUSTAR indices for this disease status entity**
F. Pignataro, A. Minniti, W. Maglione, F. Campanaro, D. Sambataro, G. Sambataro, C. Vitali, N. Del Papa..... 235
- COMUNICAZIONI ORALI:
 VERSO EULAR 2020 (3)**
- Focus on ERAP1 active site in Behçet syndrome: one novel polymorphism, three points of view**
M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, T. Carbone, A.R. Limongi, R.P. Radice, A.A. Padula, G. Martelli, S. D'Angelo..... 237
- The interleukin family genetic profiling in a group of italian patients with Behçet syndrome: a preliminary genetic cohort study**
P. Leccese, S. D'Angelo, N. Lascaro, T. Carbone, A.A. Padula, G. Martelli, M.C. Padula..... 238
- Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) as a biomarker of primary Sjögren's syndrome and related lymphoma: results in independent cohorts**
S. Gandolfo, C. Fabro, S. Colafrancesco, F. Carubbi, F. Ferro, E. Bartoloni Bocci, E. Kapsogeorgou, A. Goules, L. Quartuccio, R. Priori, G. Valesini, R. Giacomelli, R. Gerli, C. Baldini, A.G. Tzioufas, S. De Vita..... 240
- Urinary biomarkers for prediction of disease flares in systemic lupus erythematosus**
S. Fasano, L. Pierro, A. Borgia, M. Coscia, R. Formica, L. Bucci, A. Riccardi, F. Ciccia..... 241
- ANCA status, organ involvement and disease severity are associated with myocardial fibrosis detected by cardiac MRI in patients with granulomatosis with polyangiitis**
A. Giollo, R.B. Dumitru, P. Swoboda, S. Plein, J. Greenwood, M.H. Buch, J. Andrews..... 243
- Performance and agreement of different operators and histological techniques for the assessment of germinal centers in minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome**
A. Alunno, F. Carubbi, P. Cipriani, G. Coletti, B. Bigerna, M. Manetti, P. Di Benedetto, O. Bistoni, G. Cipolloni, V. Liakouli, P. Ruscitti, R. Giacomelli, R. Gerli..... 245

Longitudinal changes in cerebral white matter tissue microstructure in patients with early-onset systemic lupus erythematosus: a prospective diffusion tensor imaging pilot study

E. Silvagni, F. Inglese, A. Bortoluzzi, A. Revenaz, M. Borrelli, G.M. Steup-Beekman, T.W.J. Huizinga, J. De Bresser, I. Ronen, E. Fainardi, M. Govoni, E. Ercan..... 246

Role of trained immunity in the pathogenesis of Erdheim-Chester disease

G.C. Cavalli, R. Biavasco, M. Ferrarini, E. Ferrero, E. Montini, S. Cenci, S. Cardaci, L. Dagna..... 248

CASI DIFFICILI

Enfisema polmonare senza fibrosi combinata in corso di sclerosi sistemica

E. Marasco, A. Franconeri, G. Zanframundo, V. Cadullo, D. Eliana, F. Meloni, R. Dore, F. Calliada, C. Montecucco, A. Valentini, L. Cavagna..... 250

Perforazione intestinale in un bambino con sindrome da anticorpi antifosfolipidi

T. Giani, M. Martinelli, R. Cimaz..... 252

Proteinuria in corso di LES: una diagnosi semplice?

A.I. Celia, F. Ceccarelli, R. Priori, G. Valesini, F. Conti..... 254

Comunicazioni

Rapida efficacia di Anakinra e Vemurafenib nella sindrome di Erdheim-Chester: istiocitosi con manifestazioni infiammatorie

A. Sonaglia, E. Treppo, L. Quartuccio, C. Campochiaro, L. Dagna, E. Cavallaro, G. De Marchi, S. De Vita..... 256

Rheumatic immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre real-life experience

C. Campochiaro, G. De Luca, A. Tomelleri, G. Cavalli, M. Tresoldi, R. Ferrara, D. Signorelli, A. Bulotta, V. Gregorc, M. Garassino, L. Dagna..... 257

SCLEROSI SISTEMICA DAL MICROCIRCOLO AL MACROCIRCOLO

Angiogenesi e vasculogenesi: un possibile meccanismo di riparazione endoteliale

N. Del Papa, W. Maglione, F. Pignataro, A. Minniti..... 260

Nailfold videocapillaroscopy: from the Raynaud's phenomenon up to the clinical complications in systemic sclerosis

M. Cutolo, V. Smith, A. Sulli, S. Paolino, C. Pizzorni..... 263

Il coinvolgimento cardiaco nella sclerosi sistemica

M. Matucci Cerinic..... 269

Comunicazioni

Impegno cardiovascolare e assetto adipochinico in pazienti affetti da sclerosi sistemica

L. Gigante, E. De Lorenzis, G. Natalello, L. Verardi, G.B. Canestrari, C. Di Mario, B. Tolusso, S.L. Bosello, E. Gremese..... 270

Very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): predittori di sviluppo di malattia definita da uno studio multicentrico internazionale

S. Bellando Randone, G. Lepri, D. Huscher, T. Minier, S. Guiducci, C. Bruni, L. Czirjak, M. Cutolo, V. Smith, J. Avouac, D. Furst, Y. Allanore, O. Distler, M. Matucci Cerinic..... 271

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): dalla ricerca alla clinica

V. Poletti..... 274

Interstiziopatie polmonari e profilo autoanticorpale: le sindromi miosite-associate

G. Zanframundo, S. Monti, L. Cavagna..... 275

La terapia corticosteroidica nella sindrome di Sjögren primaria: quando è necessaria

R. Priori..... 279

Comunicazione

Interessamento neurologico nella sindrome di Sjögren primaria: risultati di uno studio multicentrico

E. Bartoloni Bocci, C. Baldini, L. Quartuccio, R. Priori, F. Carubbi, A. Bonifacio, F. Ferro, S. Gandolfo, A. Gattamelata, A. Alunno, S. De Vita, R. Giacomelli, R. Gerli..... 282

INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN REUMATOLOGIA

Medical wearable devices & digital health:
anatomia di un cambio di paradigma
in Reumatologia
F. Salaffi..... 285

CoDesign, stampa 3D e medicina
per la progettazione dei prodotti
personalizzati d'uso quotidiano
*A. Romani, G. Orlando, R. Convertino,
F. Zappalà R. Baldassini, M.G. Pisu, A. Loré,
S Digione, E. Brambilla, G. Marcato,
I. Agresta, F. Basciu, V. Fausti, G. Rovelli,
A. Mantelli, M. Levi, C. Donati*..... 286

Car-T therapy: principi, progressi
e prospettive
A. Di Rocco..... 294

Comunicazioni

Quantificazione computerizzata
della disabilità articolare della mano
nell'artrite reumatoide attraverso
un guanto ingegnerizzato
*M. Patané, L. Carmiscino, E. Gotelli, V. Tomatis,
F. Cattelan, F. Goegan, E. Alessandri,
M. Ghio, A. Signori, M. Cutolo*..... 299

Harnessing the power of artificial neural
networks to predict radiographic changes
in early rheumatoid arthritis: a retrospective
study on 122 patients
*V. Venerito, M. Giannotta, G. Lopalco,
M. Fornaro, G. Righetti, O. Magazzino,
F. Cacciapaglia, G. Lapadula, M.G. Anelli,
F. Iannone*..... 300

MALATTIE RARE

Aggiornamento sulle attività svolte
nell'ambito dell'ERN ReCONNET
M. Mosca..... 303

Malattie rare che simulano il fenotipo
delle malattie reumatiche
R. Talarico..... 304

Morbo di Still dell'adulto
P. Sfriso..... 305

Sindromi Ehlers Danlos: diagnosi.
Ehlers Danlos Syndromes: diagnosis
M. Cutolo, A. Sulli..... 307

SESSIONE POSTER

- 1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti
sieronegative (1)..... 314
- 2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti
sieronegative (2)..... 341
- 3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti
sieronegative (3)..... 370
- 4 • Artrite reumatoide (1)..... 394
- 5 • Artrite reumatoide (2)..... 417
- 6 • Artrite reumatoide (3)..... 441
- 7 • Artrite reumatoide (4)..... 468
- 8 • Artrosi e artriti da microcristalli,
malattie metaboliche..... 486
- 9 • Casi difficili..... 516
- 10 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome
da anticorpi antifosfolipidi (1)..... 543
- 11 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome
da anticorpi antifosfolipidi (2)..... 565
- 12 • Miopatie infiammatorie idiopatiche..... 590
- 13 • Miscellanea (1)..... 615
- 14 • Miscellanea (2)..... 636
- 15 • Sclerodermia e sindrome di Sjögren (1)..... 657
- 16 • Sclerodermia e sindrome di Sjögren (2)..... 680
- 17 • Sclerodermia e sindrome di Sjögren (3)..... 703
- 18 • Vasculiti sistemiche (1)..... 720
- 19 • Vasculiti sistemiche (2)..... 743
- 20 • Associazioni pazienti..... 765
- 21 • Health professionals..... 772

INDICE AUTORI..... 797

GIOVEDÌ 28 NOVEMBRE 2019

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: S. D'Angelo (Potenza), R. Scarpa (Napoli)

- Basi patogenetiche dell'eterogeneità fenotipica delle spondiloartriti
Relatore: F. Ciccia (Napoli)
- Artrite psoriasica: tra sindrome e malattia
Relatore: E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)
- La rilevanza clinica dell'ecografia nell'entesopatia psoriasica
Relatore: A. Becciolini (Milano)
- La gestione del rischio cardiovascolare nelle spondiloartriti
Relatore: M. Todoerti (Alessandria)

BASI PATOGENETICHE DELL'ETEROGENEITÀ FENOTIPICA DELLE SPONDILOARTRITI

F. CICCIA

Napoli

Non pervenuto.

ARTRITE PSORIASICA: TRA SINDROME E MALATTIA

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

Cattedra di Reumatologia e UOSVD Reumatologia, Università degli Studi del Molise e Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

L'Artrite Psoriasica (AP) è una patologia multiforme. Generalmente il reumatologo identifica l'AP mediante tipiche caratteristiche cliniche: l'impegno articolare infiammatorio e le lesioni cutanee psoriasiche. In linea di principio, il processo diagnostico può essere molto semplice quando uno stato di attività di malattia infiammatoria si associa a tali caratteristiche fenotipiche, ma, può essere molto più sfidante, quando le manifestazioni preponderanti sono: il dolore, la stanchezza, la facile affaticabilità, l'entesite, e ancor più quando tale sintomatologia non è accompagnata da un chiaro stato di attività di malattia infiammatoria.

L'AP è il prototipo delle Spondiloartriti periferiche, di cui Verna Wright è da considerarsi il padre (1). Egli, infatti, inizialmente focalizzando il proprio interesse di ricerca proprio sull'AP e, con l'aiuto dei suoi giovani collaboratori, ha dato un contributo fondamentale alla conoscenza di questo ampio ed eterogeneo gruppo di condizioni patologiche (1).

Nell'ultimo decennio, le conoscenze sulla patogenesi dell'AP sono notevolmente migliorate. L'identificazione di citochine, chiaramente coinvolte nel processo patogenetico della malattia, ha determinato una rivoluzione nella strategia terapeutica dell'AP e nel target da trattare (2). Pertanto, l'identificazione di differenti "fenotipi clinici e biochimici" di malattia e di nuovi biomarcatori ci sta avvicinando sempre di più all'idea di una medicina "personalizzata" e "di precisione" (3). Di qui, sembrerebbe necessaria una ridefinizione di questa condizione patologica, al fine di una più corretta gestione terapeutica (4). Infatti, si è passati da una visione "artritico-centrica" associata alla psoriasi, ad un concetto più ampio di "malattia" (5).

Nel 2006 Scarpa e altri co-autori proposero infatti una nuova definizione, introducendo il termine di Malattia Psoriasica (Psoriatic Disease, PD), concetto che, al netto delle manifestazioni cutanee e

articolari, dava particolare enfasi alle caratteristiche extra-articolari e alle comorbidità (5). L'introduzione di questo concetto è stato accettato dalla comunità scientifica e, attualmente, i termini di AP e PD vengono utilizzati come sinonimi. Pur considerando valida questa nuova definizione, è bene notare che la patologia è caratterizzata da una certa "variabilità fenotipica": in molti casi, pazienti affetti solo da psoriasi resteranno tali, così come altri pazienti con AP non svilupperanno mai tutte quelle manifestazioni extra-articolari e comorbidità contemplate nel più ampio concetto di PD. L'identificazione dell'AP come PD, e quindi come condizione a carattere sistemico potrebbe non essere congruente con tanta variabilità fenotipica. Inoltre, è ancora da chiarire completamente se le comorbidità sono da considerarsi una espressione della malattia stessa, o semplicemente manifestazioni concomitanti ad essa, o ancora, eventi avversi, secondari all'utilizzo di farmaci (come per esempio i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) (6). Infatti, sono necessari ulteriori studi per capire se l'impegno metabolico, che può manifestarsi in corso di AP, è espressione di una via patogenetica comune o collaterale alla stessa AP (tanto da giustificare l'utilizzo del termine PD), o semplicemente è una condizione ad essa associata (7). Pertanto, l'introduzione del concetto di AP come "sindrome" potrebbe meglio definire un quadro caratterizzato da una combinazione di sintomi e segni che possono o meno coesistere, e che non sono (attenendoci alle conoscenze attuali) espressione di un processo patogenetico comune.

Basandosi sull'etimologia, il termine "malattia" (dal francese antico "*desaise*"), significa disagio-perdita, mentre il termine "sindrome" (dal greco antico "*sun+dromos*") significa letteralmente "correre insieme" (8).

Ritengo che il termine "Sindrome Psoriasica" meglio identifica la complessità fenotipica dell'AP.

Infatti il processo patologico, che principalmente esordisce a livello cutaneo, rimane confinato alla cute molti anni, e solo in un terzo dei casi si associa al coinvolgimento articolare con le diverse manifestazioni tipiche. Inoltre è stato descritto e riconosciuto, un interessamento articolare-sinoviale sub-clinico identificato all'imaging in pazienti con psoriasi ma senza sintomi articolari (9). Pertanto, per ottimizzare la strategia terapeutica è necessaria una stratificazione dei subset predominanti della componente articolare, tenendo conto della presenza di manifestazioni extra-articolari e comorbidità. La gestione di questa condizione è per lo più legata a due figure specialistiche, il dermatologo e il reumatologo, per le due componenti caratterizzanti, quali l'impegno cutaneo e quello articolare. L'obiettivo terapeutico è, al momento, il controllo clinico delle due manifestazioni con il raggiungimento della remissione e dell'attività minima di malattia. Infatti, la valutazione del raggiungimento della remissione o dell'attività minima di malattia è principalmente basata sull'attività e severità dei due domini (cutaneo e articolare), sulla percezione del paziente rispetto all'attività di malattia, sul dolore e, più in generale, sulla qualità della vita, senza una chiara importanza ad altre manifestazioni potenziali di malattia, quali le comorbidità o le manifestazioni extra-articolari (uveite e IBD) (10). Quindi, perché non provare a riconoscere questa condizione patologica come "sindrome"?

L'idea di questo nuovo concetto "tassonomico" è che l'identificazione dell'AP come "Sindrome Psoriasica" potrebbe essere utile per indirizzare il clinico verso una strategia di medicina personalizzata, provando a stratificare la condizione in base al subset predominante, all'attività di malattia, alla severità e, eventualmente, alla presenza di manifestazioni extra-articolari e comorbidità, ottimizzando di conseguenza la terapia. Ad esempio, l'obesità potrebbe essere una condizione associata ad un esordio tardivo della psoriasi e dell'AP, mentre l'HLA identificherebbe un esordio più precoce, identificando una fase diversa della malattia (11). Per chiarire meglio il perché dell'utilità di adottare il concetto di "sindrome", si potrebbe paragonare l'AP a un'altra sindrome in reumatologia, quale il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Infatti, il LES è il prototipo della "sindrome" in quanto è una condizione patologica multi-organo, e quindi multifforme. È infatti possibile riconoscere diversi tipi di LES (es: cutaneo, renale, neuro-psichiatrico ecc.), ed è molto importante identificare le varie manife-

stazioni cliniche al fine di ottimizzare la strategia terapeutica. In entrambe le condizioni (AP e LES) bisogna valutare i sintomi e segni per una corretta diagnosi, e le comorbidità associate per una migliore gestione del malato e per la stratificazione della malattia. Una recente curiosità è che le due condizioni condividono alcuni potenziali bio-marcatore, quali LL37 e gli anticorpi anti LL37 che sono stati proposti come elementi coinvolti nella patogenesi dell'AP e che quindi potrebbero diventare futuri target terapeutici (12). Le due condizioni condividono inoltre alcune vie patogenetiche e citochine (IL12 e IL23), dato confermato dalla dimostrata efficacia e sicurezza dell'ustekinumab, rispettivamente dal trial di fase III per l'AP (13) (con conseguente commercializzazione), e dal trial di fase II per il LES (14).

Una possibile spiegazione di questo nuovo concetto sembra essere in linea con la proposta attuale della patogenesi dell'AP, in cui i diversi siti di esordio (cute, articolazioni, entesi, intestino) sono stati identificati e riconosciuti, insieme a varie cellule e citochine. Pertanto, una sequenza potenziale di eventi può, oppure non può, avvenire ("correre insieme") nello stesso paziente e tra i vari pazienti con AP (15).

Anche se si riconosce al concetto di PD un'apertura patogenetica, con tale nuova proposta si identifica un percorso gestionale maggiormente mirato, che ha come obiettivo una medicina personalizzata, al fine di identificare il target da trattare (16), tenendo conto della "variabilità fenotipica" della patologia, senza però perdere di vista il paziente nella sua globalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Helliwell PS. Verna Wright: father of the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2019; 0: 1-2.
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391: 2273-84.
3. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Kubo S, Iwata S, Miyazaki Y, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018. doi: 10.1093/rheumatology/key069. [Epub ahead of print].
4. Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, de Wit M, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1759-66.
5. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006; 33: 210-2.

6. Manolis As, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Psoriasis and cardiovascular disease: the elusive link. *Int Rev Immunol.* 2018; 20: 1-22.
7. Haque N, Lories RJ, de Vlam K. Comorbidities associated with Psoriatic Arthritis compared with Non-psoriatic spondyloarthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol.* 2016; 43: 376-82.
8. Webster's New World™ Medical Dictionary Third Edition (May, 2008) John Wiley & Sons, Inv. ISBN-10:0470189282.
9. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, et al. Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology and Spanish ECO-Aps Group. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 1838-48.
10. Coates LC, Lubrano E, Perrotta FM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. What Should Be the Primary Target of "Treat to Target" in Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol.* 2019; 46: 38-42.
11. Eder L, Abji F, Rosen CF, Chandran V, Gladman DD. The association of obesity and clinical features of Psoriatic Arthritis: A case-control study. *J Rheumatol.* 2017; 44: 437-43.
12. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tolusso B, Bui L, et al. Anti-LL37 Antibodies Are Present in Psoriatic Arthritis (PsA) Patients: New Biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018; 9: 1936.
13. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 990-9.
14. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet.* 2018; 392: 1330-9.
15. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2095-6.
16. Lubrano E, Perrotta FM. Psoriatic arthritis: is it time to treat-to-target or target to treat? *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 2633-5.

LA RILEVANZA CLINICA DELL'ECOGRAFIA NELL'ENTESOPATIA PSORIASICA

A. BECCIOLINI, E. DI DONATO

U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Le entesi sono l'inserzione di un tendine, una fascia, un legamento, o una capsula articolare ad un osso (1). Questo cosiddetto "organo enteseale" può inoltre includere la presenza di tessuto sinoviale andando a formare una struttura chiamata complesso sinovio-enteseale (2). È stato proposto che l'infiammazione dell'entesi, definita entesite, rappresenti una delle caratteristiche patologiche delle spondiloartriti ed in particolare dell'artropatia psoriasica (AP) (3). La presenza di entesite è infatti una parte integrante dei criteri classificativi CASPAR per l'AP (4). Se da una parte è stato osservato che la presenza di entesite può essere obiettivata in circa il 35% dei pazienti (5), dall'altra bisogna riconoscere che la sua valutazione clinica può rappresentare un problema non indifferente. È infatti possibile che differenti patologie, quali ad esempio la fibromialgia, possano interferire con la valutazione clinica (6). Nel corso degli anni si è pertanto assistito ad un progressivo sviluppo delle metodiche di imaging in campo reumatologico al fine di poter meglio definire la presenza di un coinvolgimento infiammatorio a livello enteseale. In tale contesto, grazie all'avvento di macchine sempre più performanti e sensibili, e allo sviluppo di definizioni più standardizzate, l'ecografia ha raggiunto un ruolo di primo piano nella valutazione enteseale (7).

Sono state proposte differenti scale di valutazione dell'entesite ecografica, i principali sono rappresentati dal Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) (8) che esamina bilateralmente 5 inserzioni tendinee degli arti inferiori (Achillee, quadricipitale, patellare prossimale e distale, e fascia plantare), ed il Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) (9), che esamina 6 inserzioni tendinee (quella tricipitale in aggiunta a quelle del GUESS). Le caratteristiche ecografiche di entesite comprendono la presenza di alterazioni all'esame in scala di grigi (ispessimento ipocogeno del ten-

dine, erosioni ossee, calcificazioni inserzionali, flogosi sinoviale a carico delle borse adiacenti) che a quello in power Doppler (ipervascolarizzazione a livello inserzionale tendineo). Numerosi studi effettuati su pazienti affetti da AP hanno evidenziato che la valutazione ecografica enteseale sia in grado di rilevare, con maggiore frequenza rispetto al semplice esame obiettivo, la presenza di alterazioni indicative di entesite (8, 10, 11).

La presenza ecografica di entesite non è solo stata evidenziata a livello subclinico in pazienti affetti da AP, ma anche in pazienti affetti da psoriasi. Differenti studi hanno infatti evidenziato una più alta frequenza di alterazioni enteseali nei soggetti affetti da psoriasi rispetto ai controlli sani (12-14). Ancora non è stato completamente chiarito quale possa essere il significato nel lungo periodo di tali alterazioni. Alcuni dati prospettici su un periodo di sei mesi sembrano suggerire che anche nei soggetti affetti da psoriasi in assenza di sintomi muscolo-scheletrici è possibile osservare una progressione del coinvolgimento enteseale a livello ecografico (15). È interessante infine osservare che il rilievo di alterazioni enteseali ecografiche in soggetti affetti da psoriasi possa rappresentare un possibile fattore predittivo di sviluppo di AP (16). In conclusione l'ecografia riveste un ruolo di primaria importanza nell'identificazione delle alterazioni enteseali secondarie a processi flogistici a fini di diagnosi differenziale. È probabile che nel corso dei prossimi anni si delinei in modo più netto il possibile ruolo della valutazione ecografica enteseale quale predittore di sviluppo di AP.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin M, McGonagle D. The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 649: 57-70.
2. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-enthesal complex and its role in tendon and capsular asso-

- ciated inflammation. *J Rheumatol. (Suppl.)* 2012; 89: 11-4.
3. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 437-45.
 4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-73.
 5. Polachek A, Li S, Chandran V, et al. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 1685-91.
 6. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2012; 39: 849-55.
 7. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 741-8.
 8. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesial insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 905-10.
 9. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 169-74.
 10. D'Agostino M-A, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 523-33.
 11. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React.* 2005; 27: 159-62.
 12. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 26-30.
 13. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 553-6.
 14. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 407-12.
 15. Acquacalda E, Albert C, Montaudie H, et al. Ultrasound study of entheses in psoriasis patients with or without musculoskeletal symptoms: A prospective study. *Joint Bone Spine.* 2015; 82: 267-71.
 16. Elnady B, El Shaarawy NK, Dawoud NM, et al. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 1627-35.

LA GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLE SPONDILOARTRITI

M. TODOERTI

S.S.D. Reumatologia, A.O.N. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Oltre al possibile specifico coinvolgimento cardiovascolare in corso di malattia, maggiormente prevalente e meglio caratterizzato in corso di spondilite anchilosante/SA (Tabella I), è ben dimostrata nei pazienti affetti da spondiloentesoartrite/SpA una aumentata prevalenza ed incidenza di eventi cardiovascolari/CDV, secondari e pertanto sostenuti principalmente dal processo infiammatorio sistemico sottostante (1, 2).

Oltre a ciò i pazienti affetti da psoriasi e/o artrite psoriasica (AP) e SA presentano più frequentemente rispetto alla popolazione generale una o più stigmate (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, intolleranza glucidica, insulino-resistenza) che caratterizzano in modo congiunto la sindrome metabolica (3).

In aggiunta in corso di sindrome metabolica si assiste ad una disregolazione nella produzione di adipochine da parte del tessuto adiposo che rivestono un ruolo importante non solo dal punto di vista metabolico, ma anche immunologico e vascolare, contribuendo così sia alla disregolazione immunitaria che sostiene il processo patogenetico stesso, sia alla induzione della disfunzione endoteliale inizialmente, quindi di vere e proprie modificazioni morfo-strutturali vascolari irreversibili caratteristiche del processo di aterosclerosi. La sindrome metabolica e i singoli fattori di rischio tuttavia giustificano come detto solo in parte l'incrementato rischio CDV in corso di SpA. Il processo infiammatorio sistemico stesso, attraverso il complesso network citochinico, sarebbe infatti implicato in tutti gli steps del processo di aterosclerosi, tra cui l'attivazione delle cellule endoteliali, il recruitment di cellule del sistema immunitario, la differenziazione monocito-macrofagica, la formazione di cellule schiumose, la costituzione prima e la rottura poi della placca ateromastica, la trombosi in situ (4).

Tabella I - Manifestazioni CDV in corso di Spondilite Anchilosante (5).

- Aortite
- Insufficienza aortica
- Insufficienza mitralica
- Fibrosi miocardica
- Coronaropatia
- Disfunzione ventricolare sx
- Disturbi di conduzione (BAV I e II grado)

Dal punto di vista epidemiologico vari studi sintetizzati in una meta-analisi hanno riportato un incremento di sindrome coronarica acuta (IM) e stroke nei pazienti affetti da SA (6, 7). Per quanto riguarda l'aterosclerosi sub-clinica una recente meta-analisi includente 12 studi controllati ha riscontrato un incremento complessivo dello spessore medio-intimale (IMT) rispetto ai controlli sani matchati per fattori influenti, aspetto che tuttavia non è stato dimostrato negli studi includenti pazienti con bassa attività di malattia o coinvolgenti pazienti trattati con anti-TNF (8).

Ancora, la stiffness arteriosa misurata ad hoc mediante opportuni indicatori, è risultata associare significativamente con i livelli sierici di PCR e con l'ASDAS, supportando ulteriormente il concetto che l'attività di malattia è tra i principali drivers del rischio CDV nei pazienti affetti da SA (9).

In una meta-analisi includente studi su pazienti con artrite psoriasica (AP), il rischio complessivo rispetto alla popolazione generale relativo alla incidenza di IM è risultato pari a 1,41 ed è restato significativamente incrementato anche dopo la correzione di fattori confondenti, fatto che indica chiaramente l'impatto della malattia di per sé sull'aterosclerosi accelerata (10). Un'altra recente meta-analisi di Di Minno et al. ha dimostrato come altri marcatori surrogati del rischio CDV siano più frequenti nei pazienti con AP rispetto ai controlli, correlino positivamente con l'attività di malattia e negativamente con l'utilizzo di anti-TNF (11, 12).

Ne discende quindi indirettamente come il trattamento immunomodulatore, volto a contenere il burden citochinico, sia in grado non solo di controllare l'attività di malattia, ma anche limitare l'impatto del rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da SpA. Questo aspetto è stato maggiormente caratterizzato nei pazienti affetti da artrite reumatoide, e progressivamente confermato anche in altre forme di patologia articolare infiammatoria cronica, quale AP e SA, al punto tale che la task force dell'EULAR ha stilato una serie di generiche raccomandazioni (Tabella II) basate sulle evidenze scientifiche a disposizione e sul parere condiviso degli esperti del settore finalizzate alla gestione delle comorbidità cardiovascolari di questi pazienti proprio attraverso il contenimento della attività infiammatoria di malattia (13).

Vi sono infatti ormai numerose evidenze in vitro e in vivo che dimostrano come il trattamento con anti-TNF sia in grado di modificare biomarcatori indicativi del rischio CDV in corso di patologie infiammatorie articolari. Vari studi infatti hanno dimostrato come il trattamento con anti-TNF sia associato ad un sostanziale miglioramento di markers surrogati del rischio cardiovascolare come i livelli sierici di citochine pro-infiammatorie, l'insulino-resistenza, il profilo lipidico, la stiffness vascolare, la IMT, quali potenziali diretti ed indiretti indicatori di quella disfunzione endoteliale

che rappresenta il primo step patogenetico del processo di aterosclerosi sub-clinica (14, 15).

Più contrastanti e conflittuali sono invece le evidenze indicative della efficacia di tali agenti anti-TNF su endpoints CDV prettamente clinici, come l'incidenza di infarto miocardico, stroke e/o morte per eventi CDV. Alcuni studi condotti su pazienti con AR riportano una riduzione di incidenza di eventi CDV in seguito al trattamento con anti-TNF, altri invece non sembrerebbero evidenziare differenze sostanziali (16-18). In aggiunta questo aspetto è stato ancora poco indagato in patologie infiammatorie articolari diverse dalla AR, quali le SpA.

Molto recentemente in merito una analisi prospettica condotta su più di 4.000 pazienti affetti da AR, AP e SA inclusi in un registro australiano ha dimostrato non solo come dopo aver aggiustato per confondenti non vi siano differenze sostanziali nel rischio CDV tra i vari subsets di pazienti affetti dalle differenti patologie articolari, ma anche come complessivamente il trattamento con anti-TNF e con altri bDMARDs non anti-TNF ne riduca significativamente l'incidenza (19). Questo aspetto non sarebbe più osservato nei pazienti che sospendono tale trattamento (19).

I dati relativi all'impatto di bDMARDs non anti-TNF nei pazienti affetti da SpA relativamente al rischio CDV sono ancora esigui. Dati sperimentali

Tabella II - Raccomandazioni EULAR per la gestione delle comorbidità cardiovascolari nei pazienti affetti da patologie infiammatorie articolari (13).

- Disease activity should be controlled optimally in order to minimize CVD risk in all patients with RA, axSpA or PsA. III-IV B.
- CVD risk assessment is recommended for all patients with RA, axSpA or PsA at least once every 5 years and should be reconsidered following major changes in antirheumatic therapy. III-IV C.
- This risk estimation should be performed according to national guidelines. The SCORE CVD risk prediction model (e24) should be used if no national guideline is available. III-IV C-D.
- Total cholesterol and HDL cholesterol should be measured when disease activity in patients with RA, axSpA and PsA is low or when patients are in remission. Non-fasting lipid measurements can also be included in the risk assessment. III C.
- When conventional models are used for CVD risk assessment, the resulting values should be adjusted in RA patients, for example by a 1.5 multiplication factor. III-IV C.
- Screening for asymptomatic atherosclerotic plaques by methods such as carotid ultrasound may be considered as part of the CVD risk estimation in patients with RA. III-IV C-D.
- Recommendations for lifestyle changes should be made available to all patients, emphasizing the benefits of a healthy diet, smoking cessation and regular exercise programs. III C.
- CVD risk management should be carried out according to national guidelines in RA, axSpA or PsA. Antihypertensives and statins may be used for the same indications as in the general population. III-IV C-D.
- Especially for patients with increased CVD risk or documented CVD, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be prescribed with caution, i.e. only after a careful risk/benefit assessment. IIa-III C.
- For prolonged treatment, the glucocorticoid dosage should be kept to a minimum and a glucocorticoid taper should be attempted in case of remission or low disease activity. The reasons to continue glucocorticoid therapy should be regularly checked. III-IV C.

in vitro e in vivo suggeriscono un ruolo rilevante anche di IL17A, e pertanto della sua inibizione a scopo terapeutico, nel determinismo e nella gestione della comorbidità CDV nei pazienti affetti da SpA. In particolare su modelli animali murini, la persistente elevazione di IL17RA, IL17A e IL17F che si verificano dopo l'ischemia miocardica e/o il danno da riperfusione, contribuiscono a determinare il danno cardiaco permanente (20). Inoltre la neutralizzazione di IL17 ridurrebbe la necrosi e l'apoptosi dei miocardiociti, suggerendo possibili effetti benefici in tal senso (20). In aggiunta studi pre-clinici avrebbero dimostrato l'associazione tra una aumentata produzione di IL17 e lo sviluppo di disfunzione endoteliale e di ipertensione arteriosa a causa della induzione di stress ossidativo a livello renale e vascolare (21). Questi dati sono supportati dai risultati di uno studio clinico che ha mostrato come i livelli sierici di IL17 siano significativamente aumentati nei pazienti pre-ipertesi rispetto ai soggetti normotesi (22).

Ne discende pertanto come il controllo del processo infiammatorio sistemico, attraverso la inibizione e la modulazione di definiti pathway citochinici (TNF, IL17), attraverso i farmaci oggi a disposizione per le SpA, svolga un ruolo cruciale non solo nello spegnimento della attività di malattia, ma anche nel contenimento del rischio CDV, rilevante comorbidità in questi pazienti. In aggiunta, l'eventuale individuazione di specifici biomarcatori indicatori del rischio CDV potrebbe essere utile nella stratificazione iniziale del rischio CDV nei pazienti affetti da SpA, ma ad oggi ulteriori studi sono necessari per definire se e quali markers (citochine, adipochine, etc.) possano essere clinicamente utili in tal senso soprattutto in senso prognostico.

BIBLIOGRAFIA

1. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 409-16.
2. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 203-9.
3. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3294-304.
4. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26: 673-85.
5. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 (Suppl. 28): S11-5.
6. Mathieu S, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: A 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: e57.
7. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Ankylosing Spondylitis: Current Insights. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 415-21.
8. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *J Rheumatol.* 2015; 42: 2098-105.
9. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, et al. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: Results after 5-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1562-6.
10. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1396-404.
11. Di Minno MND, Ambrosino P, Lupoli R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015; 47: 346-53.
12. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. CaRRDs Study Group. Carotid Intima-Media Thickness in Psoriatic Arthritis: Differences between Tumor Necrosis Factor-Blockers and Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 705-12.
13. 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: 17-28.
14. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Adipokines, Biomarkers of Endothelial Activation, and Metabolic Syndrome in Patients with Ankylosing Spondylitis. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 860651.
15. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, Sattar N, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 1502-11.
16. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 576-82.
17. Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R, Morris SJ, An-

- tohe JL, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014; 66: 355-63.
18. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3790-8.
 19. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M and March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 171.
 20. Barry SP, Ounzain S, McCormick J, Scarabelli TM, Chen-Scarabelli C, Saravolatz LI, et al. Enhanced IL-17 signalling following myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2013; 163: 326-34.
 21. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ.* 2014; 38: 20-4.
 22. Yao W, Sun Y, Wang X, Niu K. Elevated serum level of interleukin 17 in a population with prehypertension. *J Clin Hypertens.* 2015; 17: 770-4.

VASCULITI SISTEMICHE: WORK-UP DIAGNOSTICO E TERAPIA

Moderatori: A. Doria (Padova), C. Montecucco (Pavia)

- Aortiti isolate
Relatore: C. Salvarani (Modena/Reggio Emilia)
- Granulomatosi eosinofila con poliangioite
Relatore: F. Schiavon (Padova)
- Nuove terapie della malattia di Behçet
Relatore: L. Cantarini (Siena)

COMUNICAZIONI

- Sviluppo e validazione preliminare del Behçet's syndrome Overall Damage Index (BODI)
M. Piga¹, A. Floris¹, G. Espinosa², L. Serpa Pinto³, N. Kougkas⁴, A. Lo Monaco⁵, G. Lopalco⁶, I. Orlando⁷, V. Pirani⁸, E. Santos³, M. Muntoni¹, G. Bertias⁴, L. Cantarini⁷, A. Cauli¹, R. Cervera², L. Correia³, M. Govoni⁵, F. Iannone⁶, A. Martins Da Silva³, P. Neri⁹, C. Vasconcelos³, A. Mathieu¹
(¹Cagliari, ²Barcelona - ES, ³Porto - PT, ⁴Heraklion - GR, ⁵Ferrara, ⁶Bari, ⁷Siena, ⁸Ancona, ⁹Abu Dhabi - UAE)
- Malattia di Behçet in Italia: analisi retrospettiva di 396 casi
S. Jurgen¹, D. Rigante², G. Emmi³, G. Lopalco⁴, I. Orlando¹, G.M. Tosi¹, B. Frediani¹, A. Vitale¹, S. Guerriero⁴, F. Iannone⁴, L. Vannozzi³, C. Fabiani¹, L. Cantarini¹
(¹Siena, ²Roma, ³Firenze, ⁴Bari)

AORTITI ISOLATE

C. MALVISI¹, C. SALVARANI^{1,2}

¹Cattedra di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia e Divisione di Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia;

²Azienda ospedaliero-universitaria di Modena

INTRODUZIONE

L'aortite e la periaortite sono malattie infiammatorie croniche che colpiscono l'aorta e i suoi rami principali. Differiscono principalmente nell'estensione dell'infiammazione che è confinata alla parete vasale nell'aortite, e estesa nello spazio periaortico nella periaortite (1). Entrambe le forme possono essere idiopatiche o secondarie a patologie reumatologiche, infettive, neoplastiche o essere le principali manifestazioni della malattia IgG4 correlata (2).

FORME CLINICHE, DIAGNOSI E TERAPIA

L'aortite isolata è un'infiammazione dell'aorta che compare in assenza di sintomi correlabili a patologie reumatologiche o infettive. Coinvolge principalmente l'aorta ascendente con una prevalenza intorno al 3,8 e 4,4% (3-6). Insorge tipicamente in pazienti con un'età intorno ai 63 e 72 anni senza prevalenza di genere (3-6). Spesso è asintomatica, finché non compaiono complicanze anche pericolose per la vita come dilatazioni aneurismatiche o scompenso cardiaco dovuto a insufficienza valvolare aortica. La periaortite è una rara patologia infiammatoria la cui prevalenza è stata descritta intorno all'1,4/100.000 abitanti. Colpisce principalmente gli uomini intorno ai 50-60 anni (7, 8). Le forme più descritte sono quelle che colpiscono l'aorta addominale sia nella forma di fibrosi retroperitoneale che nella forma di aneurisma infiammatorio dell'aorta addominale, ma anche l'aorta toracica e i suoi rami possono essere colpite (9, 10). Il tessuto fibro-infiammatorio che caratterizza l'infiammazione tende a comprimere le strutture adiacenti causando nell'80% dei casi un dolore sordo e persistente o addominale, o al fianco, che risponde poco agli anti-infiammatori/analgesici già all'esordio della malattia. Le complicanze più frequenti sono legate all'ostruzione ureterale, sia

unilaterale che bilaterale, che può portare a insufficienza renale acuta fino a ipoplasia renale in circa il 30% dei casi (11). Il gold standard per la diagnosi è l'esame istologico. Nell'aortite l'infiammazione coinvolge principalmente la tonaca media e si manifesta con un infiltrato denso di linfociti, plasmacellule e macrofagi organizzati in granulomi e cellule giganti a sostituire il tessuto danneggiato. L'avventizia solitamente non è coinvolta o lo è minimamente. Nella periaortite invece l'infiltrato infiammatorio ricco di linfociti, plasmacellule e eosinofili coinvolge principalmente l'avventizia e un denso tessuto fibroso ricco di miofibroblasti che producono collagene di tipo I si estende nello spazio peri-aortico (12). Ai nostri giorni però la diagnosi è sempre più spesso radiologica. Sia la tomografia computerizzata (TC) che la risonanza magnetica nucleare (RMN) permettono di valutare l'estensione del processo infiammatorio. L'aortite isolata si presenta come un ispessimento parietale localizzato a un solo segmento aortico o come un aneurisma che tipicamente non è accompagnato da calcificazioni aterosclerotiche (13). Il tessuto fibroso che caratterizza la periaortite invece appare alla TC come un tessuto omogeneo e isodenso rispetto al muscolo che si sviluppa in sede antero-laterale rispetto all'aorta e a livello addominale tende a coinvolgere la porzione infra-renale dell'aorta fino alla biforcazione delle iliache andando spesso ad avvolgere anche gli ureteri (14). Le immagini alla RMN appaiono ipointense nelle sequenze T1 pesate, mentre appaiono iperintense nelle sequenze T2. Entrambe le lesioni captano il mezzo di contrasto con enhancement. La tomografia a emissione di positroni (PET) è invece sempre più spesso utilizzata nel follow-up: le aree coinvolte che appaiono ipermetaboliche all'esordio tendono infatti a diminuire di intensità nelle forme che rispondono alla terapia (8, 15). Sia la periaortite che l'aortite possono presentarsi nel contesto di una malattia IgG4

correlata. In particolare, le casistiche più recenti hanno riportato che circa il 75% delle aortiti isolate e dall'11 al 30% delle fibrosi retroperitoneali sono secondarie alla malattia IgG4 correlata (16-21). In caso di sospetto è bene ricercare le IgG4 sieriche che tendono ad aumentare a livelli maggiori di 135 mg/dl e a cercare altre sedi di coinvolgimento della malattia, come pancreas, linfonodi e ghiandole salivari (22). La ricerca tissutale delle plasmacellule IgG4+ nei campioni biotipici è un altro importante elemento diagnostico: >40% delle plasmacellule IgG+ devono essere IgG4+ con >10 cellule per campo ad alta risoluzione.

I corticosteroidi rappresentano la terapia di prima linea. Sia l'aortite che la periaortite sono sensibili ai soli glucocorticoidi nella maggioranza dei casi. Nelle recidive o nelle forme resistenti sono impiegati altri immunosoppressori come methotrexate o micofenolato mofetile. Recentemente anche farmaci biotecnologici come il rituximab e il tocilizumab si sono dimostrati efficaci nell'induzione della remissione (23-25). Interventi di chirurgia vascolare sono spesso necessari nelle forme aneurismatiche o a rischio di dissezione aortica.

L'esito nel lungo termine non è noto e in più, soprattutto per quanto riguarda l'aortite isolata, non è chiara quale percentuale possa poi evolvere a vasculite sistemica (come arterite gigantocellulare o di Takayasu), per cui un attento follow-up è sempre consigliabile (6).

CONCLUSIONI

L'aortite e la periaortite sono rare patologie infiammatorie dell'aorta la cui diagnosi è ancora oggi una sfida. Spesso sono forme asintomatiche che danno manifestazione di sé solo nelle fasi più avanzate in cui compaiono complicanze anche pericolose per la vita del paziente. I corticosteroidi sono la terapia di prima linea, ma spesso sono richiesti anche interventi di chirurgia vascolare. Essendo malattie rare e spesso non riconosciute, l'*outcome* non è noto per cui è sempre richiesto un lungo follow-up nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Stone JR, Bruneval P, Angelini A, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol*. 2015; 24: 267-78.
2. Perugini CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3344.
3. Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove DM, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 901.
4. Miller D V., Isotalo PA, Weyand CM, Edwards WD, Aubry M-C, Tazelaar HD. Surgical Pathology of Noninfectious Ascending Aortitis: A Study of 45 Cases With Emphasis on an Isolated Variant. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1150-8.
5. Schmidt J, Sunesen K, Kornum JB, Duhaut P, Thomsen RW. Predictors for pathologically confirmed aortitis after resection of the ascending aorta: a 12-year Danish nationwide population-based cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R87.
6. Talarico R, Boiardi L, Pipitone N, et al. Isolated aortitis versus giant cell arteritis: are they really two sides of the same coin? *Clin Exp Rheumatol*. 32 (3 Suppl. 82): S55-8.
7. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2004; 363: 1422-6.
8. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011; 378: 338-46.
9. Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology*. 1984; 8: 589-600.
10. Palmisano A, Urban ML, Corradi D, et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology*. 2015; 54: 2004-9.
11. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2006; 367: 241-51.
12. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 1880-9.
13. Cinar I, Wang H, Stone JR. Clinically isolated aortitis: pitfalls, progress, and possibilities. *Cardiovasc Pathol*. 2017; 29: 23-32.
14. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007; 72: 742-53.
15. Accorsi Buttini E, Maritati F, Vaglio A. [18 F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Response to Therapy in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *Eur Urol*. 2018; 73: 145-6.
16. 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: 316-22.
17. Koo BS, Koh YW, Hong S, et al. Frequency of immunoglobulin G4-related aortitis in cases with aortic resection and their clinical characteristics compared to other aortitises. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17: 420-4.
18. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2015; 9742: 1-11.

19. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e680.
20. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015; 67: 2466-75.
21. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-Related Disease. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 1812-9.
22. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria-. *Mod Rheumatol*. 2017; 1-30.
23. Maritati F, Corradi D, Versari A, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1262-4.
24. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1171-7.
25. Huang IJ, Pugh T, Liew J. Early Initiation of Tocilizumab in Clinically Isolated Aortitis. *Cureus*. 2019; 11: e4479.

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE

F. SCHIAVON

U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

La granulomatosi eosinofila con poliangite (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA) è definita come una infiammazione granulomatosa a ricca componente eosinofila, che coinvolge spesso il tratto respiratorio, associata ad una vasculite necrotizzante dei piccoli e medi vasi, che si sviluppa in pazienti con asma ed eosinofilia (1).

È classificata tra le vasculiti ANCA associate benché gli anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA) siano presenti solamente nel 40% dei pazienti (2-6) con specificità verso la mieloperossidasi. Tra le vasculiti ANCA-associate è certamente la più rara, con una incidenza di 0,9-2,4 per milione ed una prevalenza di 10,7-17,8 per milione di persone (7, 8). A causa della sua rarità ancora oggi le conoscenze sulla patogenesi sono ancora limitate; analogamente sono stati realizzati pochi studi randomizzati e controllati contro placebo che permettano di definire una terapia standard.

La componente genetica sembra giocare un ruolo chiave nella patogenesi. Recentemente il primo studio genome-wide ha permesso di dimostrare 11 varianti associate alla malattia di cui solo una associata alla positività degli ANCA (HLA-DQ) e 2 alla negatività degli ANCA (GPA33 e IL-5). Risulta invece ancora incerta la presenza di trigger ambientali mentre il possibile ruolo patogenetico dei farmaci antagonisti dei leukotrieni sembra essere stato invece escluso (9).

L'infiammazione eosinofila rappresenta la principale caratteristica dell'EGPA ma anche le cellule B e T sono coinvolte nel processo patogenetico. IL-5 prodotta dalle cellule Th2 è in grado di indurre la differenziazione e la maturazione degli eosinofili ma anche di inibirne l'apoptosi. Gli eosinofili attivati esercitano effetti pro infiammatori rilasciando proteine citotossiche e mediatori lipidici in grado di indurre danno tissutale. Recentemente è emerso il ruolo delle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) in grado di produrre IL-5 anche in

assenza di una attivazione dell'immunità acquisita (10). Queste cellule sono stimulate da varie citokine come IL-25, IL-33 e TSLP e svolgono un ruolo fondamentale nell'omeostasi degli eosinofili. Elevate concentrazioni di ILC2 sono state evidenziate nel liquido di lavaggio broncoalveolare e in circolo nei pazienti con asma severo steroide-dipendente ma anche in pazienti con EGPA attiva, e correlano con il numero di eosinofili circolanti (11).

Anche il ruolo degli ANCA nella malattia è ancora non completamente definito. Sono anticorpi con specificità verso la mieloperossidasi in ELISA e pattern perinucleare all'immunofluorescenza indiretta. La presenza o assenza degli ANCA identifica due sottotipi di pazienti con differente coinvolgimento viscerale: i pazienti ANCA positivi presentano con maggior frequenza impegno renale (glomerulonefrite rapidamente progressiva), del sistema nervoso (centrale o periferico) porpora ed emorragia alveolare, mentre i pazienti ANCA negativi presentano più spesso interessamento cardiaco e polmonare (ad eccezione dell'emorragia alveolare) (12). Questa apparente distinzione clinica riflette peraltro differenti quadri istologici con evidenze di vasculite e capillarite nei pazienti ANCA positivi e infiltrato eosinofilo tissutale anche a localizzazione perivasale nei pazienti ANCA negativi. Sono stati identificati recentemente altri anticorpi (anticorpi anti pentrossina 3) il cui ruolo (patogenetico o solo epifenomeno), deve essere ancora chiarito.

La diagnosi è resa difficile dall'assenza di markers specifici. Gli eosinofili circolanti, IgE IgG4, eosinofilia e periosinofilia, pur elevati all'esordio della malattia, non permettono di discriminare tra forma attiva ed inattiva, né predirne il rischio di relapse (14, 15). È necessario un accurato work up diagnostico per differenziare l'EGPA da altre patologie caratterizzate da ipereosinofilia e manifestazioni cliniche sovrapponibili. Le recenti raccomanda-

zioni della consensus task force sottolineano la necessità di escludere infezioni elmintiche (*Toxocara* e *Strongyloides*), micotiche (*Aspergillo*si), HIV, sindromi ipereosinofile e le più rare forme di eosinofilia paraneoplastica (16).

Ad eccezioni delle manifestazioni più severe di malattia (che rappresentano le principali cause di mortalità) quali il coinvolgimento renale, cardiaco, gastrointestinale, e del sistema nervoso centrale o periferico nonché in corso di emorragia alveolare, che richiedono una terapia di induzione della remissione con elevate dosi di steroide e immunosoppressione con ciclofosfamide, nei pazienti senza coinvolgimento viscerale pericoloso per la vita anche il solo corticosteroide può essere sufficiente per controllare adeguatamente la malattia. L'aggiunta di un immunosoppressore (azatioprina) alla terapia steroidea standard infatti non sembra essere in grado di ridurre le riacutizzazioni vasculitiche né le esacerbazioni asmatiche o rinosinuitiche rispetto alla sola terapia cortisonica come dimostrato dallo studio CHUSPAN2 (17). In aggiunta alla terapia immunosoppressiva convenzionale, Rituximab ha dimostrato di essere efficace anche nel trattamento della EGPA come dimostrato da Mohammad et al in un recente studio retrospettivo in pazienti con EGPA refrattaria alla terapia tradizionale o con frequenti relapse. A 12 mesi l'88% dei pazienti migliorava, con sostanziale riduzione del dosaggio di corticosteroidi giornaliero e con un tasso di risposta del 80% nei pazienti ANCA positivi rispetto al 38% dei pazienti ANCA negativi (18). Attualmente due studi randomizzati e controllati (REOVAS e MAINRITSEG), del gruppo francese per lo studio delle vasculiti sono in corso, per verificare rispettivamente l'efficacia di Rituximab nei confronti della ciclofosfamide come terapia di induzione della remissione e rispetto all'Azatioprina nel mantenimento della remissione clinica.

In considerazione del ben noto ruolo dell'IL-5 come mediatore dell'attivazione degli eosinofili, nel trial MIRRA è stata valutata l'efficacia di Mepolizumab, un anticorpo umanizzato rivolto contro l'IL-5, nel trattamento dei pazienti con EGPA. Mepolizumab alla dose di 300 mg s.c ogni 4 settimane era in grado di determinare una remissione clinica a 12 settimane (BVAS 0 e terapia steroidea pari o al di sotto dei 4 mg die) nel 28% dei pazienti rispetto al placebo (3%), che si manteneva anche a 36 e 48 settimane (nel 32% rispetto al 3% dei pazienti trattati con placebo) (19). Il 47%

dei pazienti in Mepolizumab non raggiungevano la remissione clinica. Il relativo ridotto numero di pazienti (136) e la bassa positività dei soggetti ANCA positivi (10%) non permette analisi di sottogruppi (pazienti con manifestazioni vasculitiche nei confronti di soggetti con manifestazioni cliniche a prevalente espressione eosinofila) e pazienti ANCA + nei confronti di pazienti ANCA negativi. Altri anticorpi monoclonali anti IL-5 (reslizumab) o anti recettore dell'IL-5 (benralizumab) sono attualmente in corso di valutazione nel trattamento dell'EGPA.

BIBLIOGRAFIA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1-11.
- Sinico RA, Di Toma I, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2926-35.
- Sablè Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and Churg-Strauss syndrome *Ann Int Med.* 2005; 143: 632-8.
- Healy B, Bibby Y, Steele R, Weatherali M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 571-6 e 1-5.
- Keogh KA, Specks U. Churg Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies and leukotriene receptor antagonist *Am J Med.* 2003; 115: 284-90.
- Coumarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristic and long term follow-up of the 384 patients enrolled in the French Vasculitis study group cohort *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 270-81.
- Watts RA, Lane SF, Bentham G, Scott DC. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the UK. *Arthritis Rheum.* 200; 43: 414-9.
- Mahr A, Guillemin L, Poissonet M, Ayme S. Prevalence of polyarteritis nodosa microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 92-99.
- Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf.* 2007; 30: 837-43.
- Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and non allergic inflammation *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1253-64.
- Tsurikisawa N, Oshikata C, Watanabe M, Tsuburai T,

- Kaneko T, Saito H. innate immunoresponse reflects disease activity in eosinophil granulomatosis with polyangiitis *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 1305-16.
12. Ramentol-Sintas M, Martinez-Valle F, Solans-laque R. Churg Strauss syndrome: an evolving
 13. Padoan R, Felicetti M, Ghirardello A, Beggio M, Doria A, Schiavon F. Antipentraxin-3 autoantibodies in ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2019; 58 (Supp. 2) KEZ 057.038.
 14. Dejaco C, Oppl B, Monach P. Serum Biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) *PLoS One*. 2015; 10: e0121737.
 15. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carrette S, Hoffman GC, et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis *Rheumatology*. 2015; 54: 1351-9.
 16. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus task force recommendations for evaluation and management *European J Int Med*. 2015; 26: 545-53.
 17. Puechal X, Pagnoux C, Baron G. 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 Rheumatology*. 2017; 69: 2175-86.
 18. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala M, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 396-401.
 19. Wechsler MF, Akuthota P, Jaine D, Khoury F, Klion A, Langford MA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis *NEJM*. 2017; 376: 1921-32.

NUOVE TERAPIE DELLA MALATTIA DI BEHÇET

L. CANTARINI

Siena

Non pervenuto.

SVILUPPO E VALIDAZIONE PRELIMINARE DEL BEHÇET'S SYNDROME OVERALL DAMAGE INDEX (BODI)

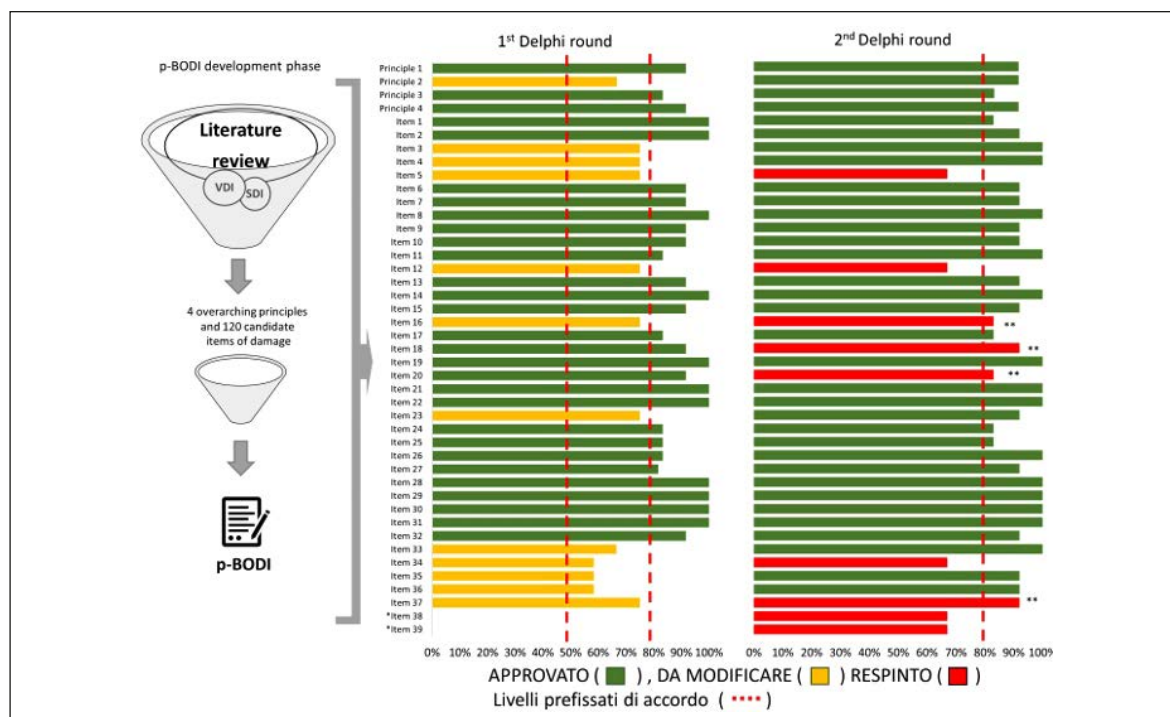
M. PIGA¹, A. FLORIS¹, G. ESPINOSA², L. SERPA PINTO³, N. KOUKAS⁴, A. LO MONACO⁵, G. LOPALCO⁶, I. ORLANDO⁷, V. PIRANI⁸, E. SANTOS⁹, M. MUNTONI¹², G. BERTSIAS⁴, L. CANTARINI⁷, A. CAULI¹, R. CERVERA², L. CORREIA³, M. GOVONI⁵, F. IANNONE⁶, A. MARTINS DA SILVA⁹, P. NERI¹¹, C. VASCONCELOS¹⁰, A. MATHIEU¹

¹University of Cagliari, Rheumatology Unit, Cagliari; ²University of Barcelona, Department of Autoimmune Diseases, Barcelona, Spain; ³Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Unidade de Imunologia Clínica, Porto, Portugal; ⁴University of Crete, Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy Unit, Heraklion, Greece; ⁵University of Ferrara, Rheumatology Unit, Ferrara; ⁶University of Bari, Rheumatology Unit, Bari; ⁷University of Siena, Rheumatology Unit, Siena; ⁸Università Politecnica delle Marche, Ophthalmology Clinic, Ancona; ⁹Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António, Neurology Department, Porto, Portugal; ¹⁰University of Porto, UMIB Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, Porto, Portugal; ¹¹Cleveland Clinic Abu Dhabi, Eye Institute, Abu Dhabi, United Arab Emirates; ¹²Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Behçet, SIMBA, Cagliari

Corpo del lavoro. Lo scopo del presente studio internazionale multicentrico è di sviluppare il primo strumento specifico per la descrizione e misurazione del danno d'organo nella Sindrome di Behçet (BS): il Behçet syndrome Overall Damage Index (BODI).

Materiali e Metodi. Una versione preliminare dello strumento (p-BODI) è stata sviluppata partendo da una lista di 120 items generata da un'approfondita revisione della letteratura e di

pre-esistenti indici di danno (es. Vasculitis Damage Index - VDI). Il p-BODI è stato implementato e rifinito, tramite l'utilizzo della metodologia Delphi, da un pannello internazionale di 5 reumatologi, 4 internisti, 1 oculista e 1 neurologo esperti nella BS ed un rappresentante dei pazienti. Un gruppo indipendente di clinici ha calcolato il BODI su un set di casi clinici reali e la reliability dello strumento è stata calcolata attraverso la k di Cohen ed il coefficiente di correlazione in-



traclasse (CCI). Il BODI è stato successivamente applicato su una coorte multicentrica di 228 pazienti affetti da BS (durata di malattia 11,7 anni; M:F = 1:1). Per la valutazione della construct e discriminant validity, il BODI è stato confrontato, rispettivamente, con il VDI e con l'attività di malattia misurata con il Behçet Disease Current Activity Form (BDCAF) ed il coefficiente di correlazione è stato calcolato tramite test di Spearman (r). Tramite regressione multipla, sono stati valutati i fattori associati al danno misurato dal BODI. La feasibility dello strumento è stata testata attraverso un'apposita survey.

Risultati. La versione finale del BODI era costituita da 4 principi generali e 42 items organizzati in 8 organi/sistemi: mucocutaneo, muscoloscheletrico, oculare, cardiovascolare, neuropsichiatrico, gastrointestinale, riproduttivo e miscellanea. La reliability è risultata ottima: k di Cohen pari a 0,84 (95%CI 0,78 to 0,90) e l'ICC di 0,88 (95%CI 0,80-0,95). Il BODI correlava significativamente con il VDI (r 0,693, $p < 0,001$), ma non con il BDCAF (r ,016, $p = 0,807$) dimostrando di soddisfare i requisiti

della construct e discriminant validity. Inoltre il BODI ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto al VDI nell'identificare il danno vascolare e neuropsichiatrico nei pazienti con BS. Ad ulteriore supporto della construct validity, fattori associati a più elevati valori di BODI erano il sesso maschile (B 0,143; $p = 0,014$), una maggiore durata di malattia (B 0,221; $p < 0,001$), il coinvolgimento vascolare e/o neurologico (B 0,377; $p < 0,001$) e terapia anti-TNF- α (B 0,222; $p < 0,001$). Il 94% degli intervistati ha giudicato lo strumento credibile, comprensibile e di facile utilizzo, indicando un tempo medio (range) di compilazione di 8,7 (2-20) minuti.

Conclusioni. Il BODI è il primo strumento specificamente sviluppato per la valutazione del danno nella BS. I risultati sinora ottenuti supportano l'estensione dello studio ad una più ampia e multietnica coorte di pazienti, al fine di validare l'utilizzo del BODI nei trials e nella pratica clinica.

Keywords: *Malattia di Behçet, Clinimetria, Danno d'organo.*

MALATTIA DI BEHÇET IN ITALIA: ANALISI RETROSPETTIVA DI 396 CASI

S. JURGEN¹, D. RIGANTE², G. EMMI³, G. LOPALCO⁴, I. ORLANDO¹, G.M. TOSI⁵, B. FREDIANI¹, A. VITALE¹, S. GUERRIERO⁶, F. IANNOE⁴, L. VANNOZZI⁷, C. FABIANI⁵, L. CANTARINI¹

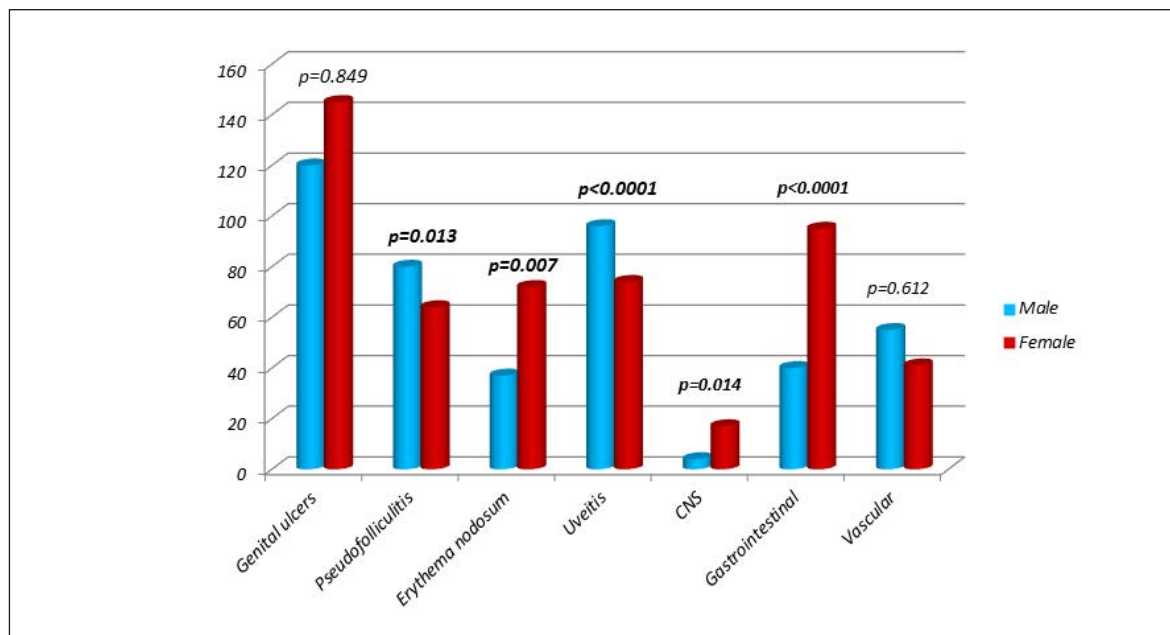
¹Research Center of Systemic Auto Inflammatory Diseases and Behçets Disease and Rheumatology-Ophthalmology Collaborative, Siena; ²Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ³Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; ⁴Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation (DETO), University of Bari; ⁵Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; ⁶Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; ⁷Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence

Corpo del lavoro: Lo scopo del lavoro era quello di analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche di una coorte di pazienti affetti da sindrome di Behçet (SB), sistematicamente seguiti in 3 centri di riferimento Italiani e individuare associazioni potenziali tra le diverse manifestazioni.

L'obiettivo principale dello studio era quello di analizzare le caratteristiche cliniche dei pazienti con BS, focalizzandosi nelle differenze di genere e potenziali associazioni tra le differenze manifestazioni cliniche. Un ulteriore campo di ricerca era l'individuazione di potenziali subset di malattia e di fattori predittivi di severità di malattia.

Materiali e Metodi. Le cartelle mediche di 396 pazienti (218 femmine, 178 maschi; rapporto femmine/maschi =1,22/1) sono stati retrospettivamente analizzate.

Risultati. L'età media all'esordio era 30,00±18,75 anni. Le manifestazioni mucocutanee rappresentavano i segni più frequenti sia all'esordio che durante il decorso della malattia, seguiti dall'infiammazione intraoculare. L'eritema nodoso ($p=0,007$), l'artrite/artralgie ($p=0,0115$), e l'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) ($p=0,014$) erano significativamente più frequenti nei pazienti di sesso femminile, mentre il sesso



maschile si associava con un'età media all'esordio significativamente inferiore ($p=0,031$), una più alta frequenza di lesioni pseudofollicolari, e uveite ($p=0,00134$ and $p<0,0001$ rispettivamente), in particolare uveite posteriore e panuveite ($p<0,0001$). Per quanto concerne l'eventuale associazione tra le diverse manifestazioni cliniche, le ulcere genitali erano negativamente associate con l'uveite ($p<0,0001$) e con il coinvolgimento vascolare ($p<0,0001$). Altre associazioni negative sono state individuate tra l'uveite e il coinvolgimento gastrointestinale ($p=0,008$), pseudofollicolite e segni del SNC ($p=0,031$), impegno vascolare ed eritema nodoso ($p=0,013$). All'analisi di regressione logi-

stica, il sesso maschile e le ulcere genitali erano rispettivamente associate ad un alto (OR 2,199 [1,397-3,461], $p<0,001$) e basso rischio (OR 0,157 [0,090-0,273], $p<0,0001$) di sviluppare coinvolgimento d'organo maggiore.

Conclusioni. I risultati hanno mostrato che la malattia esordisce prevalentemente nella seconda e terza decade di vita e risulta più severa nei maschi, mentre i pazienti che presentano impegno mucocutaneo, soprattutto aftosi genitale, sono meno predisposti a sviluppare impegno d'organo maggiore.

Keywords: *Sindrome di Behçet, Epidemiologia, Italia.*

L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE (SESSIONE IN COLLABORAZIONE CON ReDO)

Moderatori: A. Afeltra (Roma), M.S. Chimenti (Roma)

- Obesità, microbiota e dieta nelle artriti infiammatorie
Relatore: E. Gremese (Roma)
- Espressione clinica e genere nelle artriti infiammatorie
Relatore: F.R. Spinelli (Roma)
- Terapia delle artriti infiammatorie: età fertile, gravidanza e menopausa
Relatore: A. Tincani (Brescia)

COMUNICAZIONI

- Positività per anticorpi anti-SSA/Ro e rischio di blocco cardiaco congenito: esperienza di due centri di riferimento terziario su una coorte di donne gravide con positività per anticorpi anti-SSA/Ro con e senza malattia autoimmune
M. Gerosa¹, M. Fredi², L. Andreoli², C.B. Chighizola¹, L. Trespidi¹, F. Ferazzi¹, L. Argolini¹, P.L. Meroni¹, R. Caporali¹, R. Cimaz¹, A. Tincani²
(¹Milano, ²Brescia)
- Analisi del primo anno di arruolamento dello studio P-RHEUM.IT (The Italian registry of pregnancy in the rheumatic diseases)
L. Andreoli¹, M.C. Gerardi¹, F. Rumi², G. Carrara², A. Bortoluzzi³, M. Gerosa², F. Serale⁴, G. Pazzola⁵, C. Salvarani^{5,10}, M.S. Chimenti⁶, C. De Carolis⁶, R. Perricone⁶, A. Iuliano⁶, G.D. Sebastiani⁶, V. Canti², R. De Lorenzo², P. Rovere-Querini², S. Bellando Randone⁷, S. Guiducci⁷, M. Matucci Cerinic⁷, M.S. Cutro⁸, S. D'Angelo⁸, C.A. Sciré^{2,3}, A. Tincani^{1,9}, On behalf of The P-Rheum.it Investigators, SIR
(¹Brescia, ²Milano, ³Ferrara, ⁴Cuneo, ⁵Reggio Emilia, ⁶Roma, ⁷Firenze, ⁸Potenza, ⁹Moscow - RU, ¹⁰Modena)

OBESITÀ, MICROBIOTA E DIETA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE

E. GREMESE

Roma

Non pervenuto.

ESPRESSIONE CLINICA E GENERE NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE

F.R. SPINELLI¹, S.L. BOSELLO², P. CONIGLIARO³, E. GREMESE², C. IANNUCELLI¹, M. VADACCA⁴, M.S. CHIMENTI³

¹Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche – Reumatologia; ²Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, UOC di Reumatologia; ³Università di Roma Tor Vergata – Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica; ⁴Università Campus Biomedico Roma - Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica

La medicina di genere ha l'obiettivo di descrivere le differenze tra uomo e donna nella prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie. Di tutte le malattie, non solo delle malattie che prevalgono nelle donne o negli uomini. La medicina di genere, dunque, non è "medicina al femminile". Una doverosa distinzione, inoltre, va fatta tra sesso - che riguarda esclusivamente le differenze biologiche ed anatomiche tra maschio e femmina - e genere; quest'ultimo è rappresentato dal processo di costruzione sociale e culturale ed indica la rappresentazione e la definizione dei comportamenti che danno vita allo status di uomo/donna. La medicina di genere si occupa di studiare le differenze biologiche e socioculturali esistenti tra uomo e donna e la loro influenza sullo stato di salute, sull'insorgenza e sul decorso clinico delle malattie e sulla risposta ai farmaci.

Che le malattie autoimmuni reumatologiche siano più frequenti nelle donne è ben noto: il 75% dei pazienti affetti da tali patologie è di genere femminile (1). L'effetto del genere sull'espressione clinica delle artriti infiammatorie, in particolare dell'Artrite Reumatoide (AR), è oggetto di più recente interesse.

ARTRITE REUMATOIDE

Il genere contribuisce senza alcun dubbio al fenotipo clinico dell'AR: uno dei primi studi ad indagare l'impatto del genere sull'espressione clinica fu pubblicato da Cornelia Weyand nel 1998: lo studio caso-controllo, condotto su 55 uomini e 110 donne, concludeva che gli uomini mostravano una malattia più attiva ed erosiva, un prevalente impegno delle grandi articolazioni ed un diverso profilo di comorbidità (2). Da allora, molteplici evidenze hanno suggerito che non esista-

no differenze cliniche, biologiche o radiologiche tra uomini e donne o, al contrario, che le donne possano avere una malattia più attiva ed una risposta meno soddisfacente alla terapia e che gli uomini siano gravati da una maggiore prevalenza di manifestazioni extra-articolari (3, 4). Oltre al ritardo nell'inizio di una corretta terapia e ad una maggiore attività di malattia, il genere femminile sembra essere un fattore indipendentemente associato ad una malattia più refrattaria. In un recente studio austriaco condotto su 412 pazienti, 70 soggetti presentavano una malattia refrattaria - attività di malattia persistentemente elevata o moderata in due visite consecutive a distanza di 6 mesi, fallimento della terapia dopo 18 mesi (5). La probabilità di avere un'AR refrattaria era significativamente superiore nelle donne, tanto da suggerire agli autori di includere il genere femminile in una matrice di rischio messa a punto per stimare la probabilità di avere una malattia non responsiva al trattamento (5). Più di 10 anni fa, l'analisi retrospettiva dei dati del Gruppo Italiano per lo Studio dell'Early Arthritis (GISEA) condotta su 1.257 pazienti con AR di lunga durata trattati con farmaci anti-TNF, aveva identificato il sesso maschile come fattore predittivo positivo di risposta alla terapia (6). Negli ultimi anni diversi registri hanno confermato che gli uomini sono più favoriti nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici e che le donne rispondono complessivamente meno alla terapia - che si tratti di farmaci DMARDs convenzionali o DMARDs biologici - raggiungendo meno frequentemente la remissione clinica (3). Anche tra i pazienti con AR di recente insorgenza gli uomini sembrano raggiungere più frequentemente la remissione a parità di attività di malattia all'inizio del trattamento (7). Le maggiori discrepanze nell'attività di malattia sembra-

no riguardare lo stato di remissione di malattia; i risultati del programma QUETS-RA, infatti, evidenziavano una discrepanza nel tasso di remissione (17% nelle donne e 30% negli uomini), ma la differenza di genere non era più significativa quando si considerava l'attività di malattia elevata (8). Ad oggi non è del tutto chiaro se l'influenza del genere sull'attività di malattia sia strettamente legata ad aspetti biologici o piuttosto ad aspetti psicosociali o, infine, ad una non completa neutralità degli indici di attività di malattia: differenze di genere potrebbero derivare non tanto dall'attività di malattia in sé stessa quanto dagli indici compositi utilizzati per misurarla. Nello studio di Ahlmen e coll, condotto su 549 pazienti affetti da AR inclusi nel registro svedese BAREFOT (*Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy*), a parità di articolazioni tumefatte, le donne mostravano un numero più elevato di articolazioni dolenti ed una peggiore valutazione dello stato globale di salute: se le articolazioni tumefatte correlavano significativamente con il danno articolare, gli altri due parametri correlavano esclusivamente con il dolore e rendevano ragione della più elevata attività di malattia riscontrata nelle donne (9). Oltre ad una diversa percezione del dolore, lo studio evidenziava un differente contributo di VES e PCR durante il follow-up. Più recentemente, analizzando i dati di 589 pazienti inclusi nel registro olandese DREAM (*Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry*), Siemons e coll hanno confermato un diverso contributo di VES e PCR nei due generi: le donne avevano valori di VES 1.22 volte più elevati degli uomini mentre gli uomini valori di PCR 1.2 volte maggiori rispetto alle donne (10). Tuttavia, i dati sulla discrepanza di genere negli indici di flogosi non sono del tutto univoci (11). In una review della letteratura con meta-analisi dei dati di registro è emerso che il genere femminile è associato ad un minore tasso di persistenza in terapia con farmaci anti-TNF mentre non sembra influenzare la *retention rate* dei farmaci DMARDs biologici con diverso meccanismo d'azione (3, 12). Il genere femminile, inoltre, è uno dei fattori associati ad un'a minore aderenza ai farmaci anti-TNF, con evidenti implicazioni sull'efficacia e sulla persistenza in terapia (13). Uno studio recente, condotto allo scopo di testare le linee guida danesi per l'ottimizzazione della dose dei farmaci bDMARDs, ha evidenziato come il genere maschile sia associato ad una maggiore probabilità di ridurre la dose o sospendere

il bDMARD con successo, senza andar incontro a recidiva di malattia (14).

Un altro aspetto che differenzia uomini e donne con AR è la percezione della disabilità. Infatti, il punteggio dell'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) è significativamente maggiore nelle donne in quasi tutti gli studi. Una meta-analisi di 37 studi - con più di 24.000 pazienti inclusi - ha evidenziato come età, disabilità e dolore all'inizio della terapia e, non ultimo, il genere femminile, sono fattori associati ad una maggiore disabilità a lungo termine; inoltre, le donne in media riportavano un punteggio HAQ più alto di 0.08-0.38 punti rispetto agli uomini (15).

Va aggiunto che donne e uomini affetti da AR hanno un diverso spettro di manifestazioni extra-articolari ed un diverso profilo di comorbidità. Noduli reumatoidi ed interstiziopatia polmonare sono più frequenti nel genere maschile mentre sindrome secca e neutropenia nel sesso femminile (2,16,17). Inoltre il genere maschile è un fattore prognostico negativo nei pazienti con AR e manifestazioni polmonari (18). Tra le comorbidità, broncopneumopatia cronica ostruttiva e cardiopatia ischemica sono più frequenti negli uomini mentre tiroidite, osteoporosi, fibromialgia e depressione sono più prevalenti nelle donne (4,19). Lo stato depressivo associato all'AR, inoltre, sembrerebbe rispondere alla terapia con bDMARDs più frequentemente nelle donne che negli uomini (20,21).

ARTRITE PSORIASICA

Anche l'espressione clinica dell'Artrite Psoriasica (AP) sembra essere influenzata dal genere; tuttavia, l'eterogeneità della malattia rende più difficile far luce sull'impatto del genere sulle diverse manifestazioni cliniche della malattia. Il primo studio sulle differenze di genere nell'AP risale al 1992: Dafna Gladman e coll evidenziarono una forma assiale più grave negli uomini, senza alcuna differenza di genere nelle manifestazioni periferiche di malattia (22). Negli anni successivi diversi studi hanno confermato una maggiore prevalenza di spondiloartrite psoriasica negli uomini ed una maggiore prevalenza di poliartrite erosiva nelle donne (23-25). Gli uomini hanno valori di *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) maggiori delle donne (26). Tuttavia, se gli uomini sembrano avere manifestazioni cutanee più gravi, nelle donne è stata evidenziata una più stretta correlazione tra attività di malattia articolare - valuta con *il Clinical*

Disease Activity Index (CDAI) e l'estensione delle aree colpite da psoriasi (27). Le donne, inoltre, tendono ad avere una malattia più attiva ed una minore probabilità di raggiungere il target terapeutico (remissione o attività di malattia minima) (28, 29). I dati relativi all'impatto del genere sulla terapia dell'AP non sono del tutto univoci. Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici e i dati provenienti dai registri hanno evidenziato una minore risposta ai farmaci anti-TNF ed una minore persistenza in terapia nel genere femminile (30-33). Insieme all'obesità e alla presenza di comorbidità, il genere femminile influenza il raggiungimento della remissione clinica valutata con il CDAI (34). Una minore risposta agli anti-TNF è stata descritta anche nelle donne con prevalente componente assiale, a conferma di quanto osservato nei pazienti affetti da Spondiloartriti Assiali e da Spondilite Anchilosante (35, 36).

Rimane da chiarire se la peggiore risposta alla terapia con anti-TNF sottenda motivazioni biologiche legate al ruolo degli estrogeni nell'infiammazione (come testimoniato dai livelli più elevati di proteina C reattiva e del maggior numero di articolazioni tumefatte) o sia solo il riflesso della diversa espressione clinica (maggiore astenia, maggiore disabilità) e del diverso impatto della malattia nei due generi (35).

Come per l'AR, i dati di letteratura dimostrano univocamente che l'impatto dell'AP sulla disabilità e sulla qualità della vita svantaggia le donne (24, 28, 35).

Il profilo delle comorbidità associate all'AP conferma la maggiore prevalenza di osteoporsi e fibromialgia osservata nelle donne affette da AR (36, 37). Al contrario, nei pazienti affetti da AP la cardiopatia ischemica non sembra prediligere il genere maschile come avviene nell'AR (38).

CONCLUSIONI

Il genere influisce sulle malattie autoimmuni reumatiche a diversi livelli: dalla patogenesi al fenotipo clinico fino ad arrivare alla risposta ai diversi farmaci. L'obiettivo della medicina di precisione è offrire la migliore opzione terapeutica ad ogni paziente in base a caratteristiche biologiche, aspetti clinici e stile di vita. In quest'ottica, conoscere e tenere in considerazione l'impatto del genere sull'espressione clinica delle artriti infiammatorie rappresenta un primo passo verso una medicina personalizzata.

BIBLIOGRAFIA

- Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001; 2: 777-180.
- Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 817-822.
- Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Beciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56: 333-345.
- Krasselt M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56: 346-361.
- Bécède M, Alasti F, Gessl I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49: 211-217.
- Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1670-1673.
- Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B. BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 46-52.
- Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: R7.
- Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 230-233.
- Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 368.
- Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 1127-1131.
- Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 523-534.
- Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12: 1483-1503.
- Brahe CH, Krabbe S, Østergaard M, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology.* 2019; 58: 110-119.
- Gwinnutt JM, Sharp CA, Symmons DPM, Lunt M,

- Verstappen SMM. Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48: 384-398.
16. Fragoulis GE, Paterson C, Gilmour A, et al. Neutropenia in early rheumatoid arthritis: frequency, predicting factors, natural history and outcome. *RMD Open.* 2018; 4: e000739.
 17. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. *Respiration.* 2019; 1-6.
 18. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2019; 53. pii: 1800869.
 19. Aurrecochea E, Llorca Díaz J, Diez Lizuain ML, McGwin G Jr, Calvo-Alen J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatol Int.* 2017; 37: 479-485.
 20. Tokunaga T, Miwa Y, Nishimi A, et al. Sex differences in the effects of a biological drug for rheumatoid arthritis on depressive state *Open Rheumatol J.* 2015; 9: 51-56.
 21. Miwa Y, Ikari Y, Hosonuma M, et al. A study on characteristics of rheumatoid arthritis patients achieving remission in depression with 6 months of bDMARDs treatment. *Eur J Rheumatol.* 2018; 5: 111-114.
 22. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthritis in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med.* 1992; 15: 371-375.
 23. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Comparative analysis of psoriatic spondyloarthritis between men and women. *Rheumatol Int.* 2001; 21: 66-68.
 24. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 578-82.
 25. Nas K, Capkin E, Dagli AZ, et al. Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2017; 27: 345-349. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18: 583-590.
 26. Hägg D1, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients.
 27. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. *RMD Open.* 2019; 5: e000867.
 28. Orbai AM, Perin J, Gorlier C et al. Determinants of Patient-Reported Psoriatic Arthritis Impact of Disease: An Analysis of the Association with Gender in 458 Patients from 14 Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Oct 14. doi: 10.1002/acr.24090.
 29. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePSA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 407-413.
 30. Generali E, Sciré CA, Cantarini L, Selmi C. Sex Differences in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18: 203-208.
 31. Iannone F, Lopriore S, Bucci R, et al. Longterm Clinical Outcomes in 420 Patients with Psoriatic Arthritis Taking Anti-tumor Necrosis Factor Drugs in Real-world Settings. *J Rheumatol.* 201; 43: 911-917.
 32. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, et al. A 2-year observational study on treatment targets in psoriatic arthritis patients treated with TNF inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 2253-2260.
 33. Michelsen B, Sexton J, Wierød A, et al. Four-year follow-up of inflammatory arthropathy patients treated with golimumab: Data from the observational multicentre NOR-DMARD study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019. pii: S0049-0172(19)30082-4.
 34. Højgaard P, Ballegaard C, Cordtz R, et al. Gender differences in biologic treatment outcomes-a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57: 1651-1660.
 35. Ogdie A, Palmer JL, Greenberg J, et al. Predictors of Achieving Remission among Patients with Psoriatic Arthritis Initiating a Tumor Necrosis Factor Inhibitor. *J Rheumatol.* 2019; 46: 475-482.
 36. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, et al. The Sex Influence on Response to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors and Remission in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2018; 45: 195-201.
 37. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 174-182.
 38. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 304-310.
 39. Castañeda S, González-Juanatey C, González-Gay MA. Sex and Cardiovascular Involvement in Inflammatory Joint Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56: 278-292.

TERAPIA DELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: ETÀ FERTILE, GRAVIDANZA E MENOPAUSA

A. TINCANI, M.C. GERARDI

UO Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

La salute della donna e gli aspetti riproduttivi sono parte integrante dell'approccio globale alle pazienti con artrite cronica infiammatoria, come l'Artrite Reumatoide (AR), le Artriti Idiopatiche Giovanili (AIG), le Spondiloartriti assiali (axSpA) e l'Artrite Psoriasica (AP). Conoscere a fondo la propria malattia, gli esiti che ne possono derivare, le terapie disponibili, come può essere organizzata la propria vita quotidiana (casa, famiglia, lavoro), come potrà essere il futuro, aiuterà la paziente ad affrontare al meglio la propria condizione. Pertanto, è di fondamentale importanza per le pazienti parlare con il proprio reumatologo di argomenti come la sessualità, la contraccezione, la pianificazione familiare, la gravidanza e la menopausa.

ETÀ FERTILE

Sessualità

Sebbene esistano poche evidenze a riguardo, problemi della sfera sessuale sono stati descritti sia in pazienti con AR, che con axSpa e AIG. Le artriti croniche possono determinare problemi fisici e psicologici alterando la funzione sessuale in diversi modi. Il dolore cronico e la stanchezza uniti all'impatto psicologico che una tale diagnosi può comportare nella vita di una donna sono i fattori principali che impattano sulla vita sessuale. Infatti, la malattia può incidere negativamente sulla funzionalità del sistema muscolo-scheletrico causando dolore e limitazione nell'uso delle articolazioni. Inoltre, possono esserci problemi vaginali quali secchezza e dispareunia nonché risvolti estetici come modifiche della fisionomia del proprio corpo. Tutti questi fattori hanno sia conseguenze psicologiche (depressione, ansia, bassa stima di se stessa) che funzionali che possono in qualche modo alterare la vita sociale della paziente causando una perdita di interesse nella vita sessuale, una diminuzione della libido e una vita sessuale poco attiva e piacevole (1).

Screening per la neoplasia della cervice uterina e vaccinazione contro il papilloma virus umano (HPV)

Negli studi più recenti, il rischio di neoplasia della cervice uterina non sembrerebbe essere aumentato nelle donne con AR, anche se in terapia immunosoppressiva con farmaci anti-reumatici (DMARDs). Pertanto, le donne con artrite cronica dovrebbero seguire i programmi di screening per la prevenzione della neoplasia della cervice uterina ed eseguire la vaccinazione anti-HPV secondo le stesse tempistiche previste per la popolazione generale, come sottolineato dalle ultime raccomandazioni EULAR sulle vaccinazioni (2, 3).

Contraccezione

Le donne con artrite cronica sono candidabili a diversi metodi contraccettivi: preparati a base di estroprogestinici (pillola, cerotto o anello vaginale); preparati di solo progestinico (pillola, iniezione depot sottocutanea); dispositivo intrauterino - "spirale" - (con o senza rilascio di progesterone). La scelta del metodo contraccettivo andrà fatta in base alla presenza di fattori di rischio tromboembolici (fattori di rischio cardiovascolari tradizionali - fumo, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito - e fattori di rischio trombofilici come la positività per gli anticorpi antifosfolipidi- aPL), di eventuali controindicazioni ginecologiche e alle preferenze della paziente. Le artriti croniche non costituiscono una controindicazione all'utilizzo degli estroprogestinici, che in alcuni casi sono stati anche segnalati come protettivi verso una evoluzione severa della malattia. La nulliparità e la terapia immunosoppressiva cronica non sono considerate controindicazioni assolute all'utilizzo di dispositivo intrauterino (previa aderenza della paziente a regolare follow-up ginecologico). La contraccezione di emergenza, a base di solo progestinico, è praticabile in qualsiasi donna con artrite cronica (4).

Fertilità e fertilità assistita

Le artriti croniche non sembrerebbero essere di per sé causa di infertilità. Le condizioni che sembrano contribuire a una ridotta fertilità sono: una malattia attiva, l'insufficienza renale cronica, l'utilizzo di farmaci che riducono la riserva ovarica (es. ciclofosfamide, sebbene il suo utilizzo sia più raro nelle pazienti con artrite cronica) o l'utilizzo cronico di FANS che può indurre la cosiddetta "unruptured follicle syndrome" con conseguente assenza di ovulazione. Senza tralasciare le paure e le preoccupazioni di una paziente con malattia cronica nell'affrontare una gravidanza e la crescita di un figlio. In una donna con artrite cronica che presenti problemi di infertilità (mancato concepimento dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali non protetti) andranno indagati sia i fattori di rischio associati alla malattia, sia quelli generali, studiando sempre anche il partner. Andranno valutati eventuali problematiche anatomiche e/o ormonali e la presenza di stili di vita nocivi (fumo di sigaretta, consumo di alcool). Considerato l'impatto negativo dell'età materna sulla fertilità, una paziente con artrite cronica di età superiore ai 35 anni potrebbe essere inviata ad accertamenti per l'infertilità già dopo 6 mesi di rapporti non protetti (5).

La tecnica di procreazione medicalmente assistita (PMA) più idonea (inseminazione intrauterina - HIUI; fecondazione in vitro embryo transfer-FIVET- o in vitro fertilization-IVF-; iniezione intracitoplasmatica di un singolo gamete - ICSI) andrà scelta in base al quadro clinico di infertilità presentato dalla coppia. Nel caso in cui sia necessaria una stimolazione ormonale volta all'induzione dell'o-

vulazione per il prelievo di ovociti, sarà necessario valutare il rischio trombotico della singola paziente in base a fattori di rischio generali e specifici della malattia (es. positività per aPL). In presenza di fattori di rischio trombofilici, verrà consigliato un trattamento anti-trombotico con aspirina e/o eparina da iniziare nel periodo della stimolazione ormonale.

Un recente studio danese ha mostrato una ridotta percentuale di successo dopo tecniche di PMA nelle donne con AR rispetto a donne senza malattia e tale alterazione sembrerebbe dovuta a una ridotta probabilità di impianto dell'embrione (6).

GRAVIDANZA

Counselling preconcezionale

Le pazienti con artrite cronica che stanno programmando la gravidanza o che sono gravide devono essere monitorate da un'equipe multidisciplinare con controlli ostetrici e reumatologici stretti, che includano valutazioni cliniche, laboratoristiche ed ostetriche e altre visite specialistiche se presente un coinvolgimento d'organo. La stratificazione del rischio deve essere fatta tenendo conto della presenza di fattori di rischio ostetrici, dell'attività della malattia materna in aggiunta alla presenza di anticorpi (aPL, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La), che possono causare eventi avversi in gravidanza (Tabella I). L'obiettivo finale è quello di sviluppare un piano individualizzato di monitoraggio durante la gravidanza e il *puerperium* che assicuri un buon controllo della malattia materna con farmaci che non provochino quindi vanno sospesi prima del




Tabella I - Check-list dei fattori da considerare durante il *counselling* preconcezionale per la stratificazione del rischio in una paziente con Artrite cronica.

Fattori di rischio materni	
Attività di malattia	Paziente in remissione o malattia stabile negli ultimi 6-12 mesi e al concepimento
Autoanticorpi	Anti-Ro/SS-A e anticorpi antifosfolipidi
Impegno di organo	impegno cardiaco, polmonare, renale (es. interstiziopatia polmonare severa)
Farmaci teratogeni	Methotrexate
Pregresse complicanze ostetriche	Aborti spontanei, morti endouterine, pre-eclampsia/eclampsia, sindrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count Syndrome), parti prematuri, ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e neonati piccoli per età gestazionale (SGA)
Comorbidità	Età superiore >35 anni, ipertensione arteriosa, diabete, tireopatie, sovrappeso/obesità, pregressi eventi trombotici e fattori di rischio trombotici
Stili di vita nocivi	Fumo, alcool, sostanze d'abuso

concepimento, ma più numerosi sono i farmaci che possono essere utilizzati con danni al nascituro. Il periodo ideale per avviare una gravidanza è in una fase di remissione/bassa attività di malattia stabile da almeno 6-12 mesi. In caso di malattia attiva o artrite all'esordio è consigliato posticipare la gravidanza di almeno 6 mesi dopo un periodo di stabilità della malattia. Infatti, una malattia materna attiva durante la gravidanza può avere effetti negativi sullo sviluppo fetale e sull'esito gestazionale al contrario dell'assunzione di farmaci che possano mantenere in remissione la malattia senza evidenze di rischio per il feto. Alcuni DMARDs sono teratogeni e sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento. L'utilizzo di un farmaco può essere sconsigliato non necessariamente per evidenze positive di rischio ma per mancanza di sufficiente documentazione. Nell'attesa di acquisire informazioni circa la sicurezza di utilizzo di un farmaco, è preferibile sconsigliarne l'uso. Nel caso in cui un

certo farmaco sia l'unica opzione proponibile alla paziente, la bilancia rischio-beneficio deve essere valutata e condivisa con la paziente (7). Importante sottolineare come una malattia materna attiva possa avere conseguenze più dannose per il feto che la continuazione della terapia immunosoppressiva in corso compatibile con la gravidanza. In particolare, per le pazienti in terapia con DMARDs biologici (bDMARDs) anti-TNFalfa, per le quali la possibilità di riacutizzazione alla sospensione del farmaco è elevata, l'assunzione del farmaco in corso di gravidanza è la strategia di elezione per il controllo della malattia materna (8). Le donne con artrite cronica possono presentare una riacutizzazione nei mesi successivi al parto, talvolta dopo poche settimane. Pertanto, uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico è raccomandabile a partire da 40-60 giorni dopo il parto e per almeno i successivi 6 mesi. La riacutizzazione di malattia dovrebbe essere gestita in accordo con le preferenze

Tabella II - DMARDs in gravidanza e allattamento.

Gravidanza	X	Allattamento
Methotrexate Micofenolato Ciclofosfamide		Methotrexate Micofenolato Ciclofosfamide Leflunomide
Leflunomide Inibitori selettivi COX II DMARDs biologici (bDMARDs) (non anti TNF-alpha)*		DMARD biologici (bDMARDs) (non anti-TNF -alpha)**
FANS (evitare dopo la 32°) Prednisone Metilprednisolone Idrossiclorochina Clorochina Sulfasalazina (2gr/die) Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus Colchicina Anti TNF-alpha Immunoglobuline endovena		FANS (evitare dopo la 32°) Celecoxib Prednisone Metilprednisolone Idrossiclorochina Clorochina Sulfasalazina (2gr/die) Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus Colchicina Anti TNF-alpha Immunoglobuline endovena

*La struttura molecolare di molti di questi farmaci (anticorpi monoclonali) suggerisce che il loro passaggio attraverso la placenta possa essere virtualmente assente fino al secondo trimestre a causa della "immaturità" della placenta. In linea teorica, ricevere questi farmaci durante il primo trimestre non dovrebbe determinare effetti sul feto. Pertanto, il loro utilizzo può essere valutato se altre opzioni terapeutiche non risultassero indicate o percorribili.

**Questi farmaci sono molecole proteiche di grosse dimensioni e dunque dotate di scarse possibilità di passaggio nel latte materno. Anche qualora fosse presente nel latte materno, il farmaco verrebbe degradato nell'apparato digerente del neonato con impossibilità di assorbimento. Pertanto, la possibilità di allattare in corso di terapia può essere discussa.

della paziente in merito all'allattamento, laddove sia possibile operare una scelta terapeutica verso farmaci compatibili (Tabella II) (7). Il *puerperium* è un periodo ad aumentato rischio trombotico per cui le pazienti con fattori di rischio trombofilici dovrebbero ricevere una terapia anti-trombotica con eparina a dosaggio profilattico per 4-6 settimane dopo il parto. Ogni paziente andrebbe invitata a consultare il proprio Ginecologo in merito alla possibilità di contraccezione (compatibilmente con lo stato di attività della malattia, i fattori di rischio individuali, l'allattamento in corso, il desiderio di gravidanze future) (7).

Gravidanza e puerperium nelle artriti croniche.

Le artriti croniche hanno un comportamento eterogeneo durante la gravidanza. La maggior parte degli studi sono stati effettuati nell'AR, che un tempo si riteneva migliorasse in corso di gravidanza e peggiorasse dopo il parto. Rispetto al passato, tuttavia, i dati si sono ridimensionati. Una recente revisione della letteratura degli studi retrospettivi e prospettici condotti finora ha mostrato che il solo il 48-60% delle pazienti migliora in gravidanza e 39-50% delle pazienti peggiora nel *puerperium* (9). La causa di questa discrepanza di dati potrebbe 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. La positività per il FR e gli ACPA, una malattia attiva al concepimento e la sospensione del farmaco bDMARDs anti-TNFalfa in una fase precoce della gravidanza sono i fattori di rischio per una riacutizzazione di malattia in gravidanza. Inoltre una malattia attiva al concepimento espone anche ad un aumentato rischio di ipertensione gestazionale, ritardo della crescita intrauterina (IUGR), parti pretermine (<37° settimana) e bambini piccoli per età gestazionale (SGA) (peso inferiore al 10° percentile) (10). Nell'AIG gli studi in passato mostravano un miglioramento in gravidanza e poi una riacutizzazione in circa la metà delle pazienti nel primo anno dopo il parto. Dati più recenti invece mostrano come le pazienti in remissione al concepimento tendano a rimanere stabili e in una piccola percentuale a peggiorare dopo il parto, sottolineando ancora una volta l'importanza di un buon con-

trollo della malattia materna al concepimento (11). Recentemente è stato inoltre dimostrato che sia nelle pazienti con AR che con AIG l'utilizzo di un farmaco anti-TNFalfa in gravidanza non aumenta il rischio di SGA e parti pretermine, questi ultimi invece associati all'utilizzo dello steroide (12).

Nella maggior parte delle pazienti con axSpA l'attività di malattia rimane stabile o peggiora con riacutizzazioni soprattutto nel secondo trimestre. Parti pretermine, SGA, parti cesarei sembrerebbero essere le complicanze materno-fetali osservate nelle axSpA (10). Pochi studi sono stati finora condotti nell'AP: circa il 40-50% delle pazienti mostra un miglioramento della malattia in gravidanza e una percentuale molto variabile di pazienti presentano una riacutizzazione dopo il parto. Sembra invece che le pazienti con AP abbiano lo stesso tasso di complicanze maternofetali rispetto a popolazioni sane di controllo (10).

MENOPAUSA

Dal punto di vista articolare possiamo considerare la menopausa come l'età più fragile per la donna. Infatti, l'esordio di alcune forme, in particolare dell'AR mostra un picco di incidenza in età peri-menopausale, verosimilmente dovuto al crollo dell'effetto anti-infiammatorio degli estrogeni (13). Di conseguenza si potrebbe pensare che la menopausa di per sé sia un fattore aggravante l'artrite anche per chi ha avuto un esordio precoce di malattia. È stato, infatti, dimostrato che la menopausa nelle pazienti con AR è associata a un significativo peggioramento funzionale e ad un altrettanto importante aumento della velocità di progressione di tale peggioramento (14). In realtà, i dati a disposizione per attribuire questo peggioramento alla sola evoluzione dell'AR sono scarsi, contraddittori e anche di non facile analisi considerando l'aumentata prevalenza di osteoartrosi primaria o secondaria in questa fascia di età.

Nelle pazienti con artrite cronica, come del resto nella popolazione generale, la menopausa è caratterizzata anche da un aumentato rischio di comorbilità come per esempio l'osteoporosi e l'arteriosclerosi precoce. In particolare, l'osteoporosi, anche in menopausa, è più frequente nelle pazienti con AR rispetto alla popolazione generale a causa dell'effetto della malattia sull'osso. Considerato che il dato si conferma anche in pazienti sottoposte a trattamenti biologici molto efficaci nel controllo della flogosi, la perdita di massa ossea

semberebbe legata alla malattia di per sé più che all'infiammazione. Il rischio di malattie cardiovascolari è aumentato di 1,5-2,5 volte rispetto alla popolazione di controllo di pari età e risulta associato alla severità di malattia e all'infiammazione ma non alla sierologia (15).

Tutte queste premesse suggerirebbero un eventuale ruolo protettivo della terapia sostitutiva. In effetti, alcuni dati suggeriscono che l'utilizzo di terapia sostitutiva riduca il rischio di esordio di AR, soprattutto sieropositiva (16). Naturalmente la terapia sostitutiva può produrre benefici, almeno temporanei, sull'osteoporosi come descritto nella popolazione generale riducendo il rischio di fratture, tuttavia purtroppo, come pure descritto nella popolazione generale, aumenta il rischio di tumori della mammella e dell'utero, aumenta significativamente il rischio cardiovascolare, quello di ictus e di demenza (17). Pertanto, la prescrizione di terapia ormonale sostitutiva è stata negli anni molto ridimensionata e un ipotetico beneficio sull'artrite non sembra poter spostare per ora l'opinione generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 485-493.
2. Heinlen L, Chakravarty EF. Reproductive Health Screening in Women with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 161-171.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. [Epub ahead of print]
4. Sammaritano LR. Contraception in Patients with Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 173-188.
5. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 485-493.
5. Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S, Knudsen T, Fedder J. Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 328-334.
6. Østensen M. Preconception Counseling. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 189-199.
7. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 64.
8. Jethwa H, Lam S, Smith C, et al. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2019; 46: 245-250.
9. Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 391-402.
10. Andreoli L, García-Fernández A, Gerardi MC, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *IMAJ* 2019; 21: 464-470.
11. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 869-874.
12. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69: 1676-84.
13. Mollard E, Pedro S, Chakravarty E, Clowse M, Schumacher R, Michaud K. The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57: 798-802.
14. Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, et al. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2311-22.
15. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30: 449-57.
16. Moyer VA. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 47-54.

POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-SSA/R_o E RISCHIO DI BLOCCO CARDIACO CONGENITO: ESPERIENZA DI DUE CENTRI DI RIFERIMENTO TERZIARIO SU UNA COORTE DI DONNE GRAVIDE CON POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-SSA/R_o CON E SENZA MALATTIA AUTOIMMUNE

M. GEROSA¹, M. FREDI³, L. ANDREOLI³, C.B. CHIGHIZOLA⁴, L. TRESPIDI⁵, F. FERAZZI^{1,5}, L. ARGOLINI², P.L. MERONI⁴, R. CAPORALI^{1,2}, R. CIMAZ^{1,2}, A. TINCANT³

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; ²ASST Pini-CTO, Divisione di Reumatologia Clinica, Milano; ³Università degli Studi di Brescia, ASST-Spedali Civili di Brescia; ⁴Rheumatology Unit and Experimental Laboratory of Immunological and Rheumatologic Researches, IRCCS Istituto Auxologico, Milano; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corpo del lavoro. Il Lupus neonatale (NLS) è una patologia acquisita causata dal passaggio transplacentare degli anticorpi anti-SSA/R_o, la cui più grave manifestazione è rappresentata dal blocco cardiaco congenito (CHB). L'incidenza di CHB in donne gravide anti-SSA/R_o positive varia nei diversi studi tra il 1 al 5%. Scopo dello studio è stato quello di determinare retrospettivamente la prevalenza di CHB in una coorte di donne anti-SSA/R_o positive seguite prosettivamente durante la gravidanza.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati sulle gravidanze di tutte le donne anti-SSA/R_o positive afferenti alla pregnancy clinic della Divisione di reumatologia degli Spedali Civili di Brescia e dell'ASST Gaetano Pini CTO, Policlinico Mangia-

galli negli ultimi 10 anni. Le pazienti sono state sottoposte a visita ostetrica e reumatologica mensile con ecografia ostetrica e, dalla 14^a alla 26^a settimana di gestazione, a determinazione settimanale della frequenza cardiaca fetale mediante ecodoppler. Alla settimana 14 e 26, è stata effettuata anche l'ecocardiografia fetale. Un ECG è stato effettuato alla nascita a tutti i neonati.

Risultati. Sono stati raccolti dati di 274 gravidanze in 271 donne anti-SSA/R_o positive. Diagnosi e caratteristiche cliniche sono riassunte nella tabella I. In 4 pazienti (1,5%) è stato diagnosticato un CHB. In tutte le 4 pazienti, la positività per anti-SSA/R_o è stata determinata dopo la diagnosi di CHB. Nessuna delle 4 pazienti presentava sintomi di malattia autoimmune sistemica. Informazioni riguardo

diagnosi	n	%
Sindrome di Sjogren	50	18
Lupus Eritematoso Sistemico	72	27
Artrite reumatoide	7	2,1
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi primitiva	5	1,1
Carrier asintomatici	50	19,3
Connettivite indifferenziata	52	20
Altre malattie autoimmuni	35	12,5
	271	100

l'uso della idrossiclorochina (HCQ) erano disponibili per 180 casi: tra questi 49% era in terapia con HCQ.

Conclusioni. Sebbene nel complesso l'incidenza di CHB nella nostra casistica sia in linea con la letteratura, nessuna delle 267 pazienti seguite prospetticamente nelle due unità cliniche prima e durante la gravidanza ha sviluppato CHB. Questi dati suggeriscono che uno stretto follow up ed un

adeguato trattamento delle donne anti-SSA/Ro positive prima e durante la gravidanza può ridurre il rischio di CHB. Ulteriori studi sono necessari per confermare il possibile effetto protettivo delle terapie anti-reumatiche, in particolare di HCQ sullo sviluppo di CHB.

Keywords: *Blocco cardiaco congenito, Anti-SSA, Gravidanza.*

ANALISI DEL PRIMO ANNO DI ARRUOLAMENTO DELLO STUDIO P-RHEUM.IT (THE ITALIAN REGISTRY OF PREGNANCY IN THE RHEUMATIC DISEASES)

L. ANDREOLI¹, M.C. GERARDI¹, F. RUMI², G. CARRARA², A. BORTOLUZZI³, M. GEROSA⁴, F. SERALE⁵, G. PAZZOLA⁶, C. SALVARANI⁶, M.S. CHIMENTI⁷, C. DE CAROLIS⁸, R. PERRICONE⁷, A. IULIANO⁹, G.D. SEBASTIANI⁹, V. CANTI¹⁰, R. DE LORENZO¹⁰, P. ROVERE-QUERINI¹⁰, S. BELLANDO RANDONE¹¹, S. GUIDUCCI¹¹, M. MATUCCI CERINIC¹¹, M.S. CUTRO¹², S. D'ANGELO¹², C.A. SCIRÈ^{2,3}, A. TINCANI^{1,13}

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili; DSCS, Università degli Studi, Brescia; ²Centro Studi Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano; ³U.O. Reumatologia, Ospedale Sant'Anna e Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara;

⁴U.O. Reumatologia, ASST G. Pini - CTO e Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Milano; ⁵U.O. Reumatologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo; ⁶U.O. Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Università di Modena e Reggio Emilia;

⁷U.O. di Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Policlinico di Tor Vergata, Roma;

⁸Centro Polimedico per la prevenzione dell'Aborto Spontaneo Ricorrente, Roma; ⁹U.O. Reumatologia, A.O. San Camillo Forlanini, Roma; ¹⁰UO Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele e Università Vita-Salute, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ¹²Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Potenza; ¹³Sechenov Medical University, Mosca, Russia;

¹⁴On behalf of the P-RHEUM.it Investigators, SIR

Corpo del lavoro. Valutare l'esito materno-fetale di gravidanze seguite prospetticamente in donne con malattie reumatologiche (MR), al fine di identificare fattori di rischio per complicanze ed esplorare l'effetto del trattamento farmacologico e del monitoraggio multidisciplinare nel minimizzare l'impatto della MR sull'esito della gravidanza stessa.

Materiali e Metodi. Lo studio, multicentrico di tipo osservazionale, prevede l'arruolamento di pazienti consecutive con MR (18-45 anni) entro la 20^a settimana di gestazione (SG). Ogni paziente è seguita in gravidanza e 6 mesi dopo il parto, raccogliendo ogni trimestre e nel post-partum: i dati demografici, clinici, clinimetrici comuni (global health (GH), 0 peggiore-100 migliore; Euro Qol (-1.6 peggiore-1 migliore); Physician Global Assessment (PGA), 0 migliore-100 peggiore) e specifici per malattia, immunologici, farmacologici. Inoltre sono registrati l'esito gestazionale, le eventuali complicanze materno-neonatali e i dati sullo sviluppo psico-fisico dei primi 2 anni del bambino. A tutte le pazienti viene somministrato il questionario di screening per la depressione postpartum (EPDS) a 30/60 giorni e a 6 mesi dopo il parto.

Risultati. Da maggio 2018 a maggio 2019 sono state arruolate in 9 centri 147 pazienti gravide, età mediana all'arruolamento 34 (31-37). La Tabella

riassume le caratteristiche demografiche e cliniche al momento dell'arruolamento. Al basale: l'attività di malattia mediana (IQR), valutata con la GH, era 80 (70-90); la qualità di vita, valutata con l'EuroQol era 1(0,80-1) e il PGA mediano pari a 5 (0-15). Riguardo al trattamento, 33 pazienti erano in trattamento con farmaci bDMARDs nei 12 mesi prima del concepimento: 9 (6,1%) li hanno interrotti prima del concepimento, 8 (5,4%) hanno continuato la terapia con bDMARDs fino al test di gravidanza positivo (di queste: 12,5% ABA, 12,5% ADA, 12,5% ETA, 12,5% INF, 12,5% TCZ, 37,5% altro bDMARDs) e 16 (10,9%) durante la gravidanza (di queste: 25% ADA, 56,2% CTZ, 18,8% ETA). Due pazienti hanno iniziato il bDMARDs (entrambe CTZ) durante il primo trimestre di gravidanza.

Sono disponibili i dati di 31 (17,8%) pazienti seguite fino a 60 giorni dopo il parto: 2(6,5%) aborti spontanei nel primo trimestre, 1 (3,2%) IVG, 24 (77,4%) sono gravidanze con nato vivo (SG mediana -IQR 38,8 (37,3-39,9)). Tra queste, sono stati registrati 13 (54,2%) parti vaginali, 10 (41,7%) parti cesarei e 5 (20,8%) parti pretermine (<37 SG). A 30/60 giorni dal parto, 22 (91,7%) donne stavano allattando i loro bambini.

Conclusioni. I dati preliminari dimostrano che oggi le pazienti con MR affrontano la gravidanza in uno

VARIABILE		GH (0-100)	EuroQol (-1.6-1)	PGA (0-100)
	n (%)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)
Pazienti arruolate, n	147	-	-	-
Gravidanze arruolate, n	147	-	-	-
Numero di gravidanze complete, n	31 (17.8)	-	-	-
Etnia				
caucasica	125 (85.6)			
afro-americana	4 (2.74)			
asiatica	2 (1.37)	-	-	-
latino-americana	5 (3.42)			
araba	9 (6.16)			
altro	1 (0.68)			
Stato civile				
single	1 (0.71)			
non coniugata/non convivente,	8 (5.71)			
coniugata/convivente	119 (85)	-	-	-
separata/divorziata	1 (0.71)			
vedova	0 (0)			
non noto	11 (7.86)			
Livello di istruzione				
elementare/diploma scuola inferiore	7 (5.07)			
diploma scuola superiore	48 (34.78)	-	-	-
laurea/post-laurea	56 (40.58)			
non noto	27 (19.57)			
Fumatrici	15 (11.19)	-	-	-
BMI, mediana (IQR)	21.82 (19.74 - 24.81)	-	-	-
Nullipare	59 (41.84)	-	-	-
Durata malattia (anni), mediana (IQR)	6.85 (2.5 - 10.8)	-	-	-
Artrite Reumatoide	18 (12.41)	80 (70 - 100)	0.8 (0.76 - 1)	1 (0 - 30)
Artropatia Psoriasica	12 (8.28)	80 (72 - 86)	1 (0.87 - 1)	10 (0 - 13.5)
Spondilite Anchilosante	6 (4.14)	82.5 (71.25 - 90)	0.72 (0.66 - 0.83)	20 (10 - 45)
Artrite Idiopatica Giovanile	5 (3.45)	88 (84.5 - 92.5)	0.9 (0.8 - 1)	0 (0 - 20)
Artrite Indifferenziata	5 (3.45)	65 (50 - 70)	0.8 (0.6 - 0.85)	40 (20 - 45)
Lupus Eritematoso Sistemico	35 (24.14)	90 (70 - 94)	1 (0.85 - 1)	10 (1 - 14)
Sclerosi Sistemica	4 (2.76)	84 (63.75 - 94.75)	0.82 (0.62 - 0.86)	17.5 (6.75 - 29.25)
Sindrome di Sjögren Primaria	7 (4.83)	80 (18 - 87)	1 (1 - 1)	1 (0 - 12.5)
Poli-Dermatomirosite	0 (0)	-	-	-
Connettivite Mista e Sindromi Overlap	3 (2.07)	80 (75 - 85)	0.92 (0.87 - 0.96)	5 (2.5 - 7.5)
Connettivite indifferenziata	21 (14.48)	80 (60 - 90)	0.92 (0.75 - 1)	1 (0 - 9)
Malattia di Behcet	1 (0.69)	70 (70 - 70)	0.8 (0.8 - 0.8)	30 (30 - 30)
Arterite di Takayasu	2 (1.38)	49.5 (29.75-69.25)	1 (1 - 1)	8.5 (7.25-9.75)
Altre vasculiti (es. vasculite ANCA associata, sindrome di Cogan)	1 (0.69)	50 (50 - 50)	1 (1 - 1)	0 (0 - 0)
Positività confermata per anticorpi antifosfolipidi (inclusa la sindrome), in assenza di malattia sistemica autoimmune	19 (13.10)	80 (68.75 - 92.5)	1 (0.85 - 1)	0 (0 - 11.25)
Positività per anticorpi non-organo specifici	3 (2.07)	80 (75 - 85)	0.73 (0.73 - 0.86)	0 (0 - 0)
Altre malattie	3 (2.07)	80 (80 - 80)	0.82 (0.81 - 0.84)	0 (0 - 0)

stato di remissione e/o bassa di attività di malattia e riferiscono una buona qualità di vita. Lo studio P-RHEUM.it è nato per migliorare le nostre conoscenze sull'outcome delle gravidanze nelle MR e sull'utilizzo e sicurezza dei farmaci durante la gravidanza e l'allattamento. L'incremento dei centri partecipan-

ti e l'arruolamento a ritmo costante testimoniano un grande interesse e la necessità di dati della real life per migliorare la cura delle donne gravide con MR.

Keywords: *Gravidanza, Farmaci, Attività di malattia.*

**COMUNICAZIONI ORALI:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME
DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)**

Moderatori: E. Bartoloni Bocci (Perugia), L. Iaccarino (Padova)

**CARATTERISTICHE E PROGNOSI RENALE DEI PAZIENTI
CON NEFRITE LUPICA SOTTOPOSTI AD UNA SECONDA BIOPSIA RENALE:
RISULTATI SU 103 RE-BIOPSIE IN 438 PAZIENTI**

M. Gatto¹, F. Saccon¹, F. Radice², P. Vercelloni², R.A. Sinico², G. Frontini³, V. Binda³,
P.G. Messa³, F. Alberici³, G. Moroni³, A. Doria¹

¹Padova, ²Monza, ³Milano

**ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:
APPLICAZIONE DELLA CLUSTER ANALYSIS**

F. Ceccarelli, F. Natalucci, C. Perricone, E. Cipriano, S. Truglia, F. Miranda, C. Pirone,
G. Olivieri, T. Colasanti, F.R. Spinelli, A. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Roma

**ANALYSIS OF BASELINE LEVELS OF BAFF, APRIL AND CIRCULATING
LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AS PREDICTORS OF SLEDAI RESPONSE
AFTER 12 MONTHS OF TREATMENT WITH BELIMUMAB IN PATIENTS
WITH REFRACTORY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

S. Piantoni¹, F. Regola¹, L. Andreoli¹, T. Lowin², P. Airò¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹, G. Pongratz²

¹Brescia, ²Düsseldorf - DE

**EXPLORING THE GENETIC DIVERSITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS
IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
ASSOCIATION WITH DISEASE-RELATED FEATURES AND ACTIVITY**

G. Olivieri, F. Ceccarelli, A. Lo Presti, I. Leccese, S. Angeletti, C. Perricone, F.R. Spinelli,
G. Valesini, M. Ciccozzi, F. Conti

Roma

**L'INVECCHIAMENTO VASCOLARE COME PREDITTORE DI EVENTI
CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO: UNO STUDIO PROSPETTICO**

D. Zucchi¹, V. Signorini¹, C. Tani¹, R.M. Bruno¹, E. Elefante^{1,2}, L. Carli¹, C. Stagnaro¹,
F. Ferro¹, A. Parma¹, L. Ghiadoni¹, S. Armenia¹, S. Taddei¹, M. Mosca¹

¹Pisa, ²Siena

**EFFICACIA DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E ASPIRINA
A BASSE DOSI NELLE PAZIENTI GRAVIDE CON STORIA DI ABORTO
IDIOPATICO RICORRENTE NON ASSOCIATO A SINDROME DA ANTICORPI
ANTI-FOSFOLIPIDI**

V. Canti, R. De Lorenzo, G.A. Ramirez, R. Erra, E. Bianchi, S. Rosa, M.T. Castiglioni,
P. Rovere-Querini

Milano

CARATTERISTICHE E PROGNOSI RENALE DEI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA SOTTOPOSTI AD UNA SECONDA BIOPSIA RENALE: RISULTATI SU 103 RE-BIOPSIE IN 438 PAZIENTI

M. GATTO¹, F. SACCON¹, F. RADICE², P. VERCELLONI², R.A. SINICO², G. FRONTINI³, V. BINDA³, P.G. MESSA³, F. ALBERICI⁴, G. MORONI³, A. DORIA¹

¹Unità Operativa di Reumatologia, Università di Padova; ²Clinica Nefrologica, Università di Milano Bicocca, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza; ³Nefrologia, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁴Nefrologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Corpo del lavoro. Valutare il tasso di cambio di classe istologica (CI) dalla prima alla seconda biopsia renale (BR) e l'outcome renale dopo la seconda BR nei pazienti con nefrite lupica (NL).

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati raccolti prospettivamente di 438 pazienti con NL. I dati clinici e sierologici sono stati raccolti seguendo un protocollo standard condiviso tra i centri partecipanti. Le BR sono state classificate secondo la classificazione ISN/RPS

2003 e l'indice di attività e cronicità secondo Austin et al. Le indicazioni per la seconda BR erano: Gruppo 1) pre-sospensione terapia; Gruppo 2) aumento o persistenza di proteinuria; Gruppo 3) peggioramento della funzione renale; Gruppo 4) non nota. L'outcome considerato era l'insufficienza renale cronica (IRC), definita come creatinina sierica >1.0 mg/dL e velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min. Per i confronti statistici sono stati utilizzati test non parametrici. I pazien-

Tabella 1 - Confronto delle caratteristiche alla diagnosi di nefrite lupica tra i pazienti che hanno ricevuto solo la biopsia renale basale e quelli che hanno ricevuto anche una seconda biopsia renale.

Dati basali	n. 103 pazienti sottoposti alla 2° BR	n.335 pazienti sottoposti solo alla 1° BR	P
Follow-up totale dalla diagnosi di nefrite lupica (anni)			NS
Media (±DS)	17.68 (±9.78)	12.33 (±9.50)	
Mediana (min-max)	16.73 (2.72-46.90)	10.67 (0.22-53.42)	
Età alla prima BR (anni)			<0.001
Media (±DS)	28.33 (±9.27)	33.37 (±12.71)	
Mediana (min-max)	27.50 (13.36-50.24)	30.50 (10.24-76.84)	
Sesso			NS
M	11 (10.68%)	50 pz (14.92%)	
F	92 (89.32%)	284 pz (84.77%)	
C3 (mg/dl) alla prima BR			<0.001
Media (±DS)	53.38 (±22.13)	63.74 (±26.77)	
Mediana (min-max)	50 (10-1000)	62.00 (6.00-171.00)	
NA	3 (2.91%)	4 (1.19%)	
Classe istologica (ISN/RPS)			
I	1 (0.97%)	5 (1.49%)	NS
II	1 (0.97%)	13 (3.88%)	NS
III	23 (22.33%)	83 (24.77%)	NS
IV	64 (62.13%)	167 (49.85%)	0.03S
V	14 (13.59%)	64 (19.01%)	NS
VI	0 (0%)	1 (0.3%)	NS
NA	0 (0%)	2 (0.6%)	NS
Indice di attività			0.043
Media (±DS)	7.01 (±4.58)	5.93 (±4.78)	
Mediana (min-max)	7.00 (0-20.00)	5.00 (0 - 21.00)	
NA	29 (28.15%)	126 (37.61%)	
IRC all'ultima osservazione			0.003
NA	26 (25.24%)	41 (12.23%)	
	0	8 (2.39%)	

NA non disponibile; NS non significativo; IRC insufficienza renale cronica; BR biopsia renale.

Tabella II - Fattori associati a IRC in pazienti che hanno ricevuto una seconda biopsia renale.

Dati	n. 26 pazienti che hanno sviluppato IRC	n. 71 pazienti che non hanno sviluppato IRC	P
Tempo totale follow-up			
Media (\pm DS)	21.24 (\pm 9.18)	16.03 (\pm 9.89)	0.01
Mediana (min-max)	21.67 (5.1-46.9)	13.93 (2.72-38.54)	
Creatinina (mg/dl) alla 2° BR			
Media (\pm DS)	1.72 (\pm 1.11)	0.98 (\pm 0.5)	0.02
Mediana (min-max)	1.55 (0.5-4.8)	0.9 (0.42-2)	
NA n (%)	3 (11.54%)	13 (18.3%)	
Proteinuria (g/24h) alla 2° BR			
Media (\pm DS)	4.75 (\pm 3.99)	3.26 (\pm 2.67)	0.03
Mediana (min-max)	3.9 (0.4-15)	2.55 (0.25-11)	
NA n (%)	4 (15.38%)	9 (12.67%)	
Iperensione all'esordio			
SI	20 (76.9%)	31 (43.66%)	0.001
NO	6 (23.1%)	39 (54.93%)	
NA n (%)	0	1 (1.4%)	

BR biopsia renale; NA dati non disponibili; IRC insufficienza renale cronica.

ti sottoposti a rebiopsia per remissione sono stati esclusi dall'analisi per IRC.

Risultati. 103 pazienti su 438 sono stati sottoposti ad una seconda BR dopo 6.1 ± 4.7 anni dalla prima, in base alle indicazioni precedentemente definite: Gruppo 1) n=6 pazienti; Gruppo 2) n=60; Gruppo 3) n=26; gruppo 4) n=12. I pazienti sottoposti a seconda BR erano più giovani ($p < 0.001$), con più basso C3 ($p < 0.001$) alla diagnosi di NL, avevano più frequentemente una CI IV alla prima BR ($p = 0.0038$) e indice di attività istologico più elevato ($p = 0.043$). Alla fine del follow-up avevano sviluppato più frequentemente IRC rispetto ai pazienti con una sola BR ($p = 0.003$), (Tabella I). Alla seconda BR, la CI era invariata nel 55% dei pazienti, in particolare nel 73% dei pazienti con CI IV, nel 50% di quelli con CI V, e nel 43.5% con CI III. Tra le trasformazioni di classe, la più frequente era verso la CI IV. Indipendentemente dalla transizione, l'indice di cronicità alla seconda BR era aumentato rispetto a quello della prima (3.6 ± 2.4 vs 1.7 ± 1.7 ; $p < 0.001$). Complessivamente 26 pazienti dei 103 (25%) hanno sviluppato IRC: 0 nel gruppo 1, 10 nel gruppo

2, 14 nel gruppo 3, 2 nel gruppo 4 ($p < 0.001$). La creatinina elevata, l'entità della proteinuria, l'ipertensione e la CI IV alla seconda BR erano predittivi di IRC (Tabella II).

Conclusioni. I pazienti sottoposti a seconda BR hanno, alla diagnosi di NL, forme clinico/istologiche più aggressive. In circa il 50% dei pazienti la CI alla seconda BR cambia verso una CI più grave e con indice di cronicità significativamente più elevato. Nonostante il rinforzo della terapia $1/4$ dei pazienti re-biopsiati sviluppa IRC verso il 12% di quelli sottoposti a una sola BR, suggerendo che in questi pazienti un follow-up stretto rivesta particolare importanza.

BIBLIOGRAFIA

Austin HA, et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int.* 1994; 45: 544-50.

Keywords: *Nefrite Lupica, Insufficienza renale cronica, Predittori.*

ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DELLA CLUSTER ANALYSIS

F. CECCARELLI, F. NATALUCCI, C. PERRICONE, E. CIPRIANO, S. TRUGLIA,
F. MIRANDA, C. PIRONE, G. OLIVIERI, T. COLASANTI, F.R. SPINELLI, A. ALESSANDRI,
G. VALESINI, F. CONTI

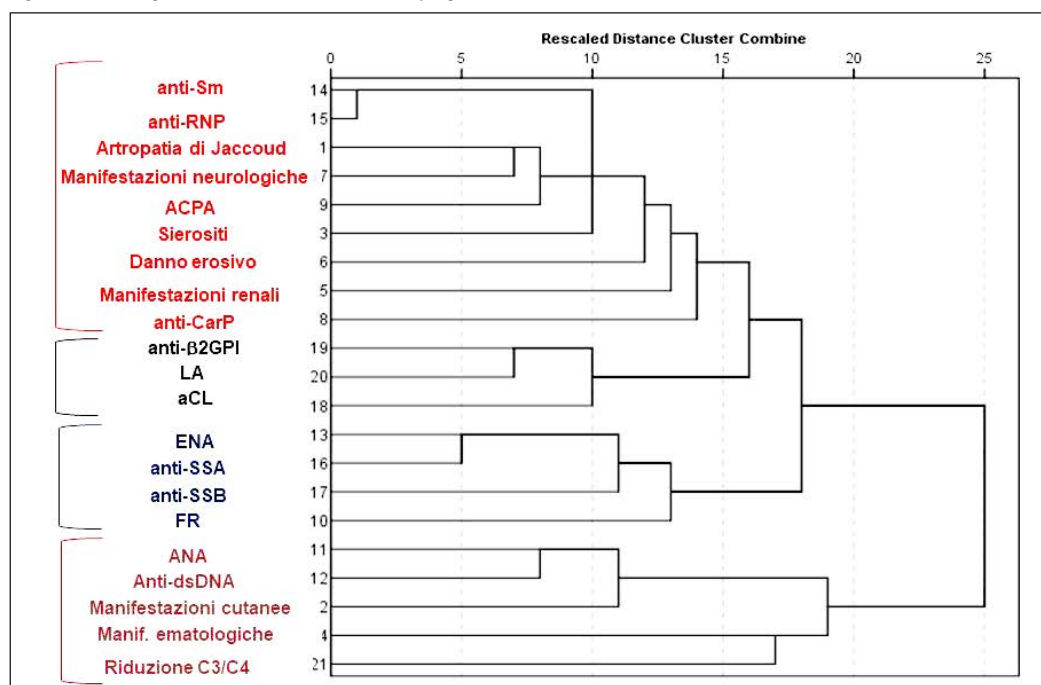
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma

Corpo del lavoro. Tradizionalmente considerata non erosiva, l'artrite in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) appare oggi caratterizzata da una notevole eterogeneità in termini di severità. Grazie all'impiego di metodiche di imaging sensibili nello studio della superficie ossea, è stato osservato come fino al 40% dei pazienti possa presentare danno erosivo, sottolineando la necessità di biomarcatori di questo fenotipo più aggressivo. Gli anticorpi anti peptidi citrullinati e carbamiliti (ACPA, anti-CarP) sembrerebbero candidati a svolgere questo ruolo. Nel presente studio abbia-

mo valutato una coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare mediante cluster analysis, allo scopo di identificare il fenotipo clinico-laboratoristico di malattia associato a danno erosivo.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 203 pazienti consecutivi affetti da LES [criteri ACR 1997; M/F 12/191, età mediana 46.0 anni (IQR 18); durata di malattia mediana 120.0 mesi (IQR 108)] che riferivano interessamento articolare durante la storia di malattia. Per tutti i pazienti sono state registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche; inoltre sono

Figura 1 - Dendrogramma della cluster analisi di tipo gerarchico.



Legenda: - ACPA: anticorpi anti-peptidi citrullinati; anti-CarP: anticorpi anti peptidi carbamiliti; anti-β GPI: antiβ2 glicoproteina I; LA: lupus Anticoagulanti; aCL: anticardiolipina; FR: fattore reumatoide.

stati ricercati Fattore Reumatoide (FR) e ACPA (ELISA commerciale) e anti-CarP (ELISA homemade); infine abbiamo valutato la presenza di danno erosivo a livello delle superfici ossee delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali e metatarsofalangee mediante ultrasonografia (in accordo con la definizione OMERACT). Tutti i dati sono stati valutati mediante applicazione della cluster analysis di tipo gerarchico utilizzando il programma SPSS, versione 16.

Risultati. Nella coorte studiata 53 pazienti (26.1%) presentava danno erosivo: tutti avevano presentato almeno un episodio di artrite; inoltre, 19 pazienti (9.3%) presentavano un'artropatia di Jaccoud. Relativamente agli autoanticorpi, il 29.5% dei pazienti risultava positivo per FR, il 28.5% per anti-CarP e l'11.2% per ACPA. L'analisi univariata (chi square test) ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di danno erosivo e la positività per anti-CarP ($p=0.01$) e ACPA ($p=0.03$), oltre che con la presenza di artropatia di Jaccoud ($p<0.0001$) e di manifestazioni renali ($p=0.03$). L'analisi multivariata (regressione logi-

stica) confermava l'associazione fra danno erosivo e artropatia di Jaccoud ($p=0.005$, OR 8.7, 95%IC 1.9-37.5). La figura 1 riporta il dendrogramma relativo alla cluster analysis di tipo gerarchico. In particolare, sono stati identificati quattro cluster: di rilievo la presenza di ACPA, aCarP, danno erosivo e manifestazioni renali nello stesso cluster. Inoltre, il FR si localizzava in un cluster differente, che includeva ENA, SSA, SSB.

Conclusioni. L'applicazione della cluster analysis su un'ampia coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare ha consentito di identificare un cluster caratterizzato dalla presenza di danno erosivo, manifestazioni renali e positività per aCarP e ACPA. È possibile ipotizzare un meccanismo patogenetico comune alla base di questo fenotipo, dove potrebbe svolgere un ruolo centrale la NETosi, coinvolta nello sviluppo della nefrite lupica e nella formazione di neo-antigeni citrullinati e carbammati.

Keywords: *Artrite erosiva, Biomarcatori, Cluster analysis.*

ANALYSIS OF BASELINE LEVELS OF BAFF, APRIL AND CIRCULATING LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AS PREDICTORS OF SLEDAI RESPONSE AFTER 12 MONTHS OF TREATMENT WITH BELIMUMAB IN PATIENTS WITH REFRACTORY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. PIANTONI¹, F. REGOLA¹, L. ANDREOLI¹, T. LOWIN², P. AIRO¹, F. FRANCESCHINI¹, A. TINCANI¹, G. PONGRATZ¹

¹Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; ²Department of Rheumatology and Hiller Research Center for Rheumatology, University Hospital Düsseldorf, Germany

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) patients show high circulating levels of BlyS (B lymphocyte stimulator) and of cytokines belonging to the tumor necrosis factor (TNF) superfamily and related to B cell activity [Ng LG, et al. *J Immunol*, 2004]. Belimumab is a monoclonal antibody against soluble BlyS used for treatment of refractory SLE. Although B cells are the main target of this therapy, a BlyS-dependent T cell activation pathway has also been demonstrated [Samy E, et al. *Int Rev Immunol*, 2017]. Clinical studies showed that high levels of anti-DNA antibodies and low complement at baseline are predictors of response to Belimumab treatment. Our study aims at exploring the role of biomarkers belonging to the TNF superfamily and of circulating number of lymphocytes as predictors of response in a monocentric post-marketing experience.

Materials and Methods. Twenty-one patients received Belimumab intravenously at standard regimen (10 mg/kg at 0-15-30 days and then every 4 weeks). Clinical evaluation and laboratory test were performed at baseline and every six months. Biomarkers belonging to the TNF superfamily (BAFF, APRIL, sBCMA, sCD40L, sTACI, TWEAK) were tested by high-sensitivity ELISA in all patients and lymphocyte immunophenotyping was performed by flow cytometry in ten subjects. SLE-disease activity was assessed by SLEDAI-2K score. General linear modelling and correlation analysis were performed using SPSS.

Results. Enrolled patients were 2 males and 19 fe-

males with a median (25th-75th percentile) age of 38 (31-42) years. The disease duration at time of Belimumab start was 12 (8-19) years. BAFF and APRIL baseline serum levels and the number of CD3+CD8+ effector memory T cells were correlated positively with SLEDAI-2K improvement after 12 months of treatment (Pearson correlation =0.535 (p=0.015), 0.504 (p=0.023) and 0.654 (p=0.040)). After backwards exclusion from linear regression analysis including SLEDAI-2K, effector T cell relative number and BAFF or APRIL at baseline, only APRIL remained as significant independent predictor of SLEDAI-2K improvement after 12 months of therapy (adjusted R square=0.649; p=0.025). Moreover, after comparing TNF-family members serum levels and SLEDAI-2K at baseline, only BAFF showed the best predictive value (adjusted R 0.564, p<0.001).

Conclusions. In our cohort of SLE patients, baseline serum level of APRIL together with percentage of CD3+CD8+ effector memory cells, or BAFF serum level alone, resulted as best predictors of response to Belimumab. Considering that immunophenotyping is often not done in clinical practice, BAFF baseline serum levels alone could be used routinely as a good predictor of response to therapy, as suggested by post-hoc analyses of the BLISS study and showed by a recent "real-life" observational study [Parodis I, et al. *ACR*, 2016].

Keywords: Biomarkers, Systemic lupus erythematosus, Anti-blyss.

EXPLORING THE GENETIC DIVERSITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ASSOCIATION WITH DISEASE-RELATED FEATURES AND ACTIVITY

G. OLIVIERI¹, F. CECCARELLI¹, A. LO PRESTI², I. LECCESE¹, S. ANGELETTI³, C. PERRICONE¹, F.R. SPINELLI¹, G. VALESINI¹, M. CICCOCCHI⁴, F. CONTI¹

¹Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma; ²Istituto Superiore di Sanità, Department of Infectious Diseases, Roma;

³Unit of Clinical Laboratory Science; University campus Bio-Medico of Rome; ⁴Unit of Medical Statistics and Molecular Epidemiology, University campus Bio-Medico of Rome

Background. Infectious agents can play a central role in the pathogenesis of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). In this regard, it has previously demonstrated the association between the *S. Aureus* (SA) colonization in SLE patients with a specific disease phenotype, characterized by renal and skin involvement, and higher prevalence of autoantibodies. In this study,

we evaluated epidemiology, molecular characterization, genetic diversity and evolution of SA isolated from SLE patients by means of phylogenetic analysis.

Materials and Methods. Consecutive SLE patients (ACR 1997 criteria) were enrolled: clinical/laboratory data were collected and a nasal swab for SA identification was performed. On the basis

Figure 1A - Phylogenetic analysis.

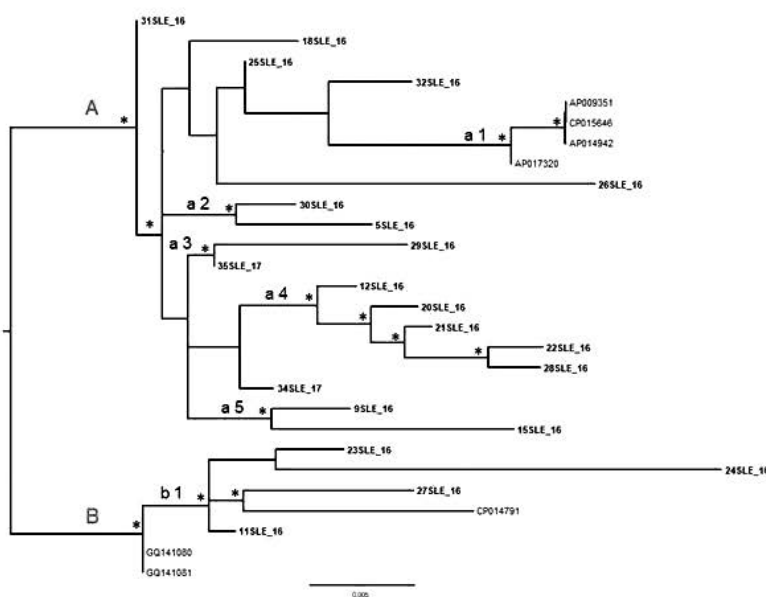


Figure 2A - Prevalence of joint involvement.

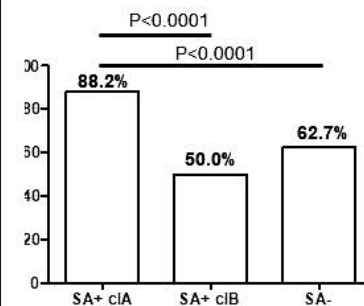
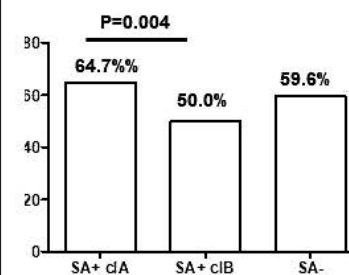


Figure 2B: Prevalence of haematological manifestations



Legend clA, clade A; clB, clade B.

of translation elongation factor (*tuf*) gene, a phylogenetic analysis was performed to investigate phylogenetic relationships and to assess significant clades. The first dataset was composed by seven SA *tuf* gene isolated from non-SLE individuals from different countries (downloaded from the GenBank database, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>) and *tuf* gene SA collected from SLE patients enrolled in the present study.

Results. We enrolled 118 SLE patients (M/F 10/198; median age 45.5 years, IQR 13,2; median disease duration 120 months, IQR 144). Skin involvement is the most frequent disease manifestation (86 patients, 72.9%), followed by joint involvement (78 patients, 66.1%). We registered a median SLEDAI-2k of 1 (IQR 2) and a median SDI of 0 (IQR 1).

Twenty-four patients (20.3%) were SA carriers (SA+), three of them resulted Methicillin-Resistant SA (MRSA). SA+ patients showed a significantly higher prevalence of joint involvement (79.2% versus 62.7%, $P=0.01$) and anti-dsDNA positivity (75.0% versus 55.3%, $P=0.004$). Moreover, SA+SLE showed a more active disease, in terms of SLE Disease Activity 2000 (SLEDAI-2k) values [SA+: median 2 (IQR 3.75) versus SA-: median 0 (IQR 2), $P=0.04$]. The phylogenetic analysis has

been restricted on the 21 non-MRSA SA+ patients. The maximum likelihood phylogenetic tree of the first dataset revealed a statistically supported larger clade (A, $N=17$) and a smaller one (B, $N=4$; figure 1A). SLE patients located in the clade A showed a significantly higher prevalence of joint involvement (88.2%) in comparison with clade B (50.0%, $P<0.0001$) and SA- (62.7%, $P<0.0001$, figure 2A). Moreover, haematological manifestations were significantly more frequent in clade A patients (64.7%) compared with B (50.0%, $P=0.004$, figure 2B).

Conclusions. The results of the present study confirmed the association between SA carriage status and disease activity, in terms of SLEDAI-2k values and anti-dsDNA positivity. The phylogenetic analysis on *tuf* gene showed a clustering of SA+ patients in two major clade (A and B). Interestingly the *tuf* genotype of clade A was significantly associated with a specific disease phenotype, characterized by joint involvement and positivity for anti-dsDNA. These findings support the hypothesis that bacterial genetic variants may be associated with specific disease features.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, Staphylococcus aureus, Phylogenetic analysis.*

L'INVECCHIAMENTO VASCOLARE COME PREDITTORE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UNO STUDIO PROSPETTICO

D. ZUCCHI¹, V. SIGNORINI¹, C. TANI¹, R.M. BRUNO², E. ELEFANTE^{1,3}, L. CARLI¹, C. STAGNARO¹, F. FERRO¹, A. PARMA¹, L. GHIADONI², S. ARMENIA², S. TADDEI², M. MOSCA¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²U.O. Ipertensione Arteriosa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Corpo del lavoro. Nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (SLE) si osserva un incremento del tasso di mortalità e morbilità rispetto alla popolazione generale. In particolare si osserva una maggior incidenza di eventi cardiovascolari (CV). La Stiffness Arteriosa (SA) è espressione di aterosclerosi in fase subclinica, e può essere valutata mediante tecniche non invasive quali la misurazione della Pulse Wave Velocity (PWV). Lo scopo di questo lavoro è valutare se la SA è in grado di predire eventi CV o renali maggiori in una corte di pazienti con SLE seguita prospetticamente presso un unico centro.

Materiali e Metodi. Per questo studio sono stati selezionati 65 pazienti. Abbiamo indagato per ogni paziente storia clinica, presenza di menopausa, dose cumulativa di glucocorticoidi (GC), fattori di rischio CV tradizionali, attività e danno di malattia al momento della valutazione (rispet-

tivamente mediante SELENA-SLEDAI e SLICC/DI). Al momento dell'arruolamento la SA è stata valutata misurando la PWV carotido-femorale. I pazienti sono stati seguiti prospetticamente e in occasione dell'ultima valutazione sono stati indagati: eventi CV maggiori (infarto cardiaco, esecuzione di angioplastica, posizionamento di bypass aorto-coronarico, ictus, TIA e mortalità) ed eventi renali maggiori (dialisi, trapianto renale e insufficienza renale terminale).

Risultati. Sono stati arruolati 65 pazienti (63 di razza caucasica, 63 femmine). Al momento dell'arruolamento l'età media era pari a 41,5±11,9 anni e la durata media di malattia a 14 anni (IQR 9-24). Trentuno pazienti (48,4%) avevano storia di glomerulonefrite, 48 (75%) di rash malare, 10 (15,6%) di impegno sierositico e 10 (15,6%) neuropsichiatrico. La dose cumulativa media di GC era pari a 16.75 g (IQR 10,25-30,00). Quindici pazienti (23,1%)

Fattore di rischio CV	Numero pazienti (%)
Fumo	20 (30,7%)
Diabete	1 (1,6%)
Ipertensione arteriosa	21 (32,8%)
Dislipidemia	17 (26,6%)
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	13 (20%)
Sovrappeso (BMI ≥ 25)	19 (29,2%)
Obesità (BMI ≥ 30)	7 (10,8%)

presentavano malattia attiva (SLEDAI >4), e 19 (29,2%) SLICC >0; in tali pazienti il valore medio dello SLICC-DI era pari a 2 (IQR 1-3). I fattori di rischio CV sono illustrati nella Tabella I.

Inoltre, la PWV al baseline risultava 7 (IQR 6,35-8,45) e l'età vascolare 48 (IQR 39,3-60,0).

Durante il follow up, della durata media di $4,5 \pm 2,4$ anni, sette pazienti (10,8%) hanno presentato eventi CV maggiori di cui 5 eventi cardiaci, 1 ictus e 1 decesso per altra causa (sepsi). Una sola paziente è andata incontro a trattamento dialitico e successivamente a trapianto renale. L'età media al momento dell'evento cardiovascolare era $43,8 \pm 9,8$.

Età al baseline (OR=1,078), PWV (OR=1,71) ed

età vascolare (OR=1.08) sono risultati predittori di futuri eventi CV maggiori (rispettivamente $p < 0.01$; $p < 0.01$ e $p < 0.02$) all'analisi statistica univariata eseguita mediante regressione di Cox, e. Anche lo SLICC al baseline è risultato predittore di eventi maggiori ($p < 0.01$).

Conclusioni. Questi dati suggeriscono che la SA potrebbe essere utilizzata come marker di invecchiamento vascolare precoce nei pazienti con SLE nell'ottica di impostare strategie terapeutiche e/o preventive ottimali per ogni paziente.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Stiffness, Rischio cardiovascolare.*

EFFICACIA DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E ASPIRINA A BASSE DOSI NELLE PAZIENTI GRAVIDE CON STORIA DI ABORTO IDIOPATICO RICORRENTE NON ASSOCIATO A SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

V. CANTI¹, R. DE LORENZO^{1,2}, G.A. RAMIREZ^{1,2}, R. ERRA², E. BIANCHI², S. ROSA³, M.T. CASTIGLIONI³, P. ROVERE-QUERINI^{1,2}

¹Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università San Raffaele, Milano;

³U.O. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. Gli anticorpi anti-fosfolipidi sono associati a complicanze ostetriche. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e l'aspirina a basse dosi (LDA) rappresentano il trattamento cardine della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) nelle donne in gravidanza. Il ruolo dei suddetti farmaci nei pazienti con aborto ricorrente idiopatico (ARI) è controverso. Nel presente studio abbiamo comparato l'*outcome* materno-fetale delle pazienti con APS a quello delle pazienti con ARI che hanno ricevuto o meno trattamento con EBPM e/o LDA.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti dati demografici e clinici durante la gravidanza e al momento del parto (età gestazionale, modalità di parto, insorgenza di ritardo di crescita intrauterina, IUGR, ipertensione e diabete gestazionale, pre-eclampsia e aborto) relativi a 136 pazienti con ARI. Le pazienti con trombofilia ereditaria o patologie autoimmuni diverse dal morbo di Hashimoto sono state escluse. Le pazienti con ARI sono state stratificate in base all'uso di LDA (ARI-LDA+/-) ed EBPM (ARI-EBPM+/-) e gli *outcomes* della gravidanza di tali pazienti sono stati comparati con quel-

li di 77 pazienti affette da APS (secondo i criteri revisionati di Sidney).

Risultati. Le pazienti ARI-EBPM+ hanno mostrato un tasso più basso di morbidità gravidica indipendentemente dalla causa rispetto alle pazienti con APS e ARI-EBPM- (6.9% vs. 26% vs. 28.1%, rispettivamente; chi-quadro 11.9; p=0.003). Gli aborti sono avvenuti con frequenze analoghe nelle pazienti ARI-EBPM+ (4 di 72, 5.6%) e quelle con APS (9 di 77, 11.7%), e sono stati registrati più frequentemente nelle pazienti ARI-EBPM- (17 di 64, 26.6%; chi-quadro 12.9; p=0.002). Le pazienti ARI-LDA+ hanno sperimentato un minor tasso di IUGR (5 di 108, 4.6%) rispetto alle pazienti ARI-LDA- (7 di 26, 26.9%) e alle pazienti con APS sottoposte a trattamento con LDA (8 di 68, 11.8%; chi-quadro 12; p=0.002).

Conclusioni. EBPM e LDA sembrano essere efficaci nelle pazienti con ARI così come lo sono nell'APS. Meccanismi patogenetici comuni tra APS e ARI potrebbero essere alla base di tale evidenza.

Keywords: Aborto ricorrente idiopatico, Eparina frazionata, Aspirina a basse dosi.

COMUNICAZIONI ORALI: SJÖGREN E MIOSITI

Moderatori: L. Dagna (Milano), C. Tani (Pisa)

QUALI FATTORI INFLUENZANO IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN? RISPOSTE DALL'UTILIZZO DELLE RETI NEURALI ARTIFICIALI

E. Bartoloni Bocci¹, C. Baldini², F. Ferro², I. Riccucci¹, A. Alunno¹, R. Gerli¹,
S. Bombardieri², E. Grossi³

¹Perugia, ²Pisa, ³Como

THE SALIVARY GLAND ULTRASONOGRAPHIC LESIONS RELATED TO SALIVARY IMPAIRMENT IN ESTABLISHED SJÖGREN SYNDROME

S. Zandonella Callegher, A. Zabotti, S. Gandolfo, F. Valent, I. Giovannini, E. Cavallaro,
M. Lorenzon, S. De Vita

Udine

ULTRA HIGH-RESOLUTION ULTRASONOGRAPHY IN SJÖGREN'S SYNDROME: A NOVEL TOOL FOR LABIAL SALIVARY GLANDS CHARACTERIZATION

F. Ferro¹, N. Luciano¹, V. Iodice², S. Vitali², R. Izzetti³, S. Fonzetti¹, V. Donati⁴,
A. Cecchetti⁵, V. Dini⁵, M. Mosca¹, M. Gabriele³, D. Caramella², C. Baldini¹

Pisa

STRUTTURE LINFODI ECTOPICHE NELLA SINDROME DI SJÖGREN: VERI CENTRI GERMINATIVI?

S. Colafrancesco¹, E. Pipi², S. Nayar², J. Joana², V. Iannizzotto², R. Priori¹,
F. Arienzo¹, A. Gattamelata¹, G. Valesini¹, B. Fisher², F. Barone²

¹Roma, ²Birmingham - UK

ANTI-NXP2 ANTIBODIES: CLINICAL AND SEROLOGICAL ASSOCIATIONS IN A MULTICENTRIC ITALIAN STUDY

M. Fredi¹, I. Cavazzana¹, A. Ceribelli², S. Barsotti³, M. Benucci⁴, L. Cavagna⁵, L. De Stefano⁵,
A. Doria⁶, M. Fornaro⁷, F. Furini⁸, R. Gerli⁹, M. Giudizi⁴, M. Govoni⁸, A. Ghirardello⁶,
F. Iannone⁷, M. Infantino⁴, M.G. Lazzaroni¹, A. Mathieu³, E. Marasco⁵, P. Migliorini³,
B. Parterer⁴, M. Piga¹⁰, F. Pratesi³, A. Radice¹¹, V. Ricci¹², C.F. Selmi², M. Tampona⁷,
A. Tripoli³, G. Zanframundo⁵, A. Tincani¹, F. Francheschini¹, on behalf of Forum Interdisciplinare
per la Ricerca Malattie Autoimmuni (Gruppo Firma)

¹Brescia, ²Rozzano, MI, ³Pisa, ⁴Firenze, ⁵Pavia, ⁶Padova, ⁷Bari, ⁸Ferrara, ⁹Perugia, ¹⁰Cagliari, ¹¹Milano,
¹²Roma

CLINICAL PHENOTYPES OF IgG4-RELATED DISEASE REFLECT DIFFERENCES IN EPIDEMIOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES

M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G. Mancuso, T. Germanò, L. Dania, D. Emanuel
Milano

QUALI FATTORI INFLUENZANO IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN? RISPOSTE DALL'UTILIZZO DELLE RETI NEURALI ARTIFICIALI

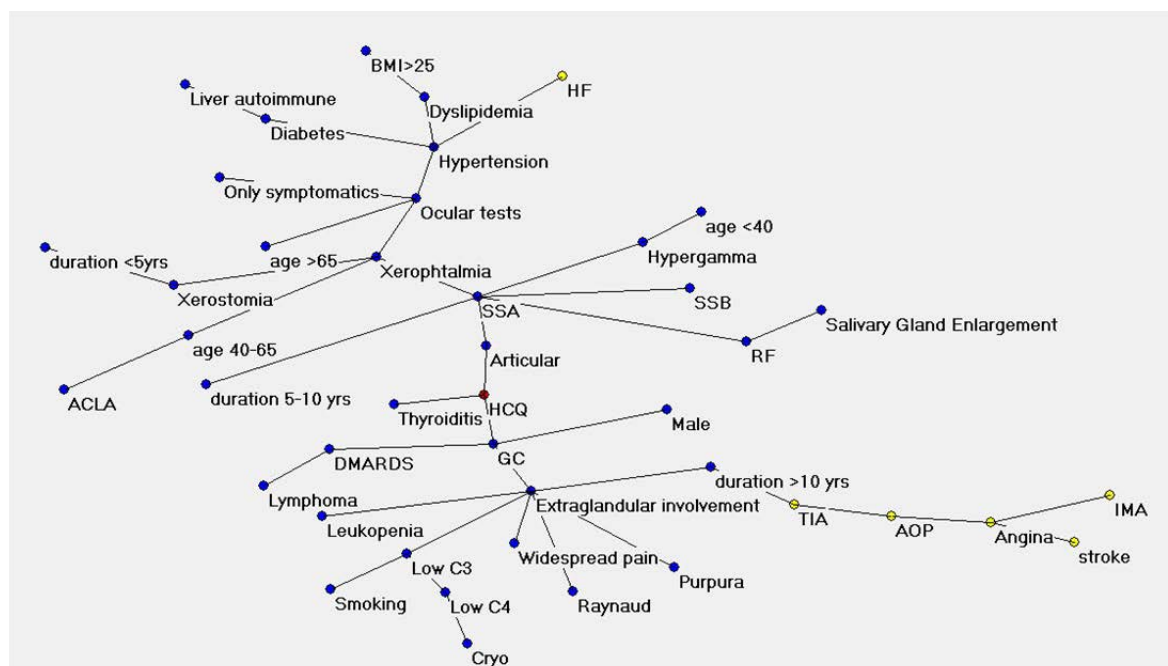
E. BARTOLONI BOCCI¹, C. BALDINI², F. FERRO², I. RICCUCCI¹, A. ALUNNO¹, R. GERLI¹, S. BOMBARDIERI², E. GROSSI³

¹S.C. Interaziendale Reumatologia. Dipartimento di Medicina, Perugia; ²U.O. Reumatologia. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; ³Fondazione Villa Santa Maria. Tavernerio, Como

Corpo del lavoro. La sindrome di Sjögren primitiva (pSS), al pari di altre malattie autoimmuni sistemiche, è caratterizzata da un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV) alla cui base vi è un danno aterosclerotico accelerato legato sia ad una aumentata prevalenza dei fattori di rischio CV tradizionali che a meccanismi infiammatori e di disregolazione autoimmune propri della malattia. Il peso di tali fattori nell'indurre eventi CV in corso di malattia rimane però da definire. Scopo del lavoro è analizzare il ruolo di fattori di rischio CV tradizionali e dei fattori specifici della malattia nel contribuire al danno aterosclerotico in corso di

pSS mediante utilizzo delle Reti Neurali Artificiali (ANN).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti con pSS (criteri AECG 2012 e ACR 2016). Sono state raccolte caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche con specifico interesse per i fattori di rischio CV (obesità, ipertensione, diabete mellito, dislipidemia, fumo), anticorpi atipici (antifosfolipidi) ed eventi CV, tra cui angina, infarto miocardico (IMA), attacco ischemico transitorio (TIA), stroke, arteriopatia obliterante periferica (AOP), scompenso cardiaco (HF). L'associazione tra le variabili in esame e gli eventi CV è stata ana-



lizzata attraverso l'utilizzo delle Auto Contractive maps (Auto-CM), un paradigma innovativo per il data mining che genera una mappa delle variabili del dataset che riflette la forza di associazione di ogni singola variabile con le altre senza ipotesi a priori.

Risultati. Sono stati arruolati 408 pazienti (395 F:13 M) con età media all'esordio di malattia 52 ± 14 anni e durata media di malattia 8 ± 7 anni. Le più frequenti caratteristiche della malattia risultavano: xerostomia 387/408 (94,9%), xeroftalmia 394/408 (96,6%), anti-Ro-SSA 316/408 (77,5%), impegno articolare 237/408 (58,1%), impegno sistemico moderato-severo 162/408 (39,7%). L'ipertensione arteriosa (152/408, 37,5%) e la dislipidemia (148/408, 36,5%) risultavano i fattori di rischio tradizionali CV più prevalenti. Dalla diagnosi, 21/408 pazienti (5%) sviluppavano eventi CV, tra cui angina 4/408 (1%), IMA 3/408 (0,7%), TIA 6/408 (1,5%), stroke 4/408 (1%), AOP 2/408 (0,5%), HF 8/408 (2%). L'Auto-CM evidenziava stretta associazione tra eventi CV, durata di malat-

tia ed attività sistemica moderata-severa. I fattori di rischio CV tradizionali, in particolare l'ipertensione arteriosa, erano associati all'HF e si localizzavano distanti nella mappa rispetto agli altri eventi CV.

Conclusioni. Si conferma, in linea con la letteratura, una aumentata prevalenza nei soggetti con pSS di alcuni fattori di rischio CV tradizionali quali ipertensione arteriosa e dislipidemia. La frequenza di eventi CV rimane relativamente bassa. Rispetto all'analisi statistica tradizionale, l'Auto CM permette di evidenziare, anche su piccoli numeri, come i fattori di rischio CV tradizionali siano associati all'HF mentre i restanti eventi CV sono più strettamente legati alle caratteristiche infiammatorie intrinseche della malattia. Un controllo migliore dell'infiammazione sistemica potrebbe tradursi in un miglior controllo della comorbidità CV in corso di pSS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Rischio cardiovascolare, Rete Neurale Artificiale.*

THE SALIVARY GLAND ULTRASONOGRAPHIC LESIONS RELATED TO SALIVARY IMPAIRMENT IN ESTABLISHED SJÖGREN SYNDROME

S. ZANDONELLA CALLEGHER¹, A. ZABOTTI¹, S. GANDOLFO¹, F. VALENT², I. GIOVANNINI¹, E. CAVALLARO¹, M. LORENZON³, S. DE VITA¹

¹Clinica di Reumatologia- ASUIUD, Udine; ²Istituto di Igiene e Epidemiologia Clinica - ASUIUD, Udine;

³Istituto di Radiologia - ASUIUD, Udine

Background. In primary Sjögren's syndrome (pSS) dryness of eye and mouth is the cardinal referred symptom and current therapies failed to show efficacy in its improvement. Assessing the rate of activity (theoretically reversible with therapy) and damage (theoretically irreversible despite treatment) in the salivary glands (SGs) of patients suffering from pSS is of crucial importance because

it could lead to improve the disease management. Up to now, a differentiation of activity and damage ultrasonographic (US) lesions are an open issue; actually, hypoechoic areas seem to be related to activity, while hyperechoic bands to glandular damage. The aim of this preliminary study was to identify US lesions of the SGs which better correlates with loss of function of SGs in pSS.

Table I - Logistic regression model after stepwise selection for sialometry.

Variable	Odds Ratio	95% Confidence Interval
PG hyperechoic bands [§]	2.51	1.01-6.23
SMG hyperechoic bands [§]	2.57	1.05-6.27

[§] Likelihood increase for increase in hyperechoic bands from none to <50% parenchyma and from <50% to ≤50% parenchyma.

Figure 1 - ROC curve for linear regression model sialometry.

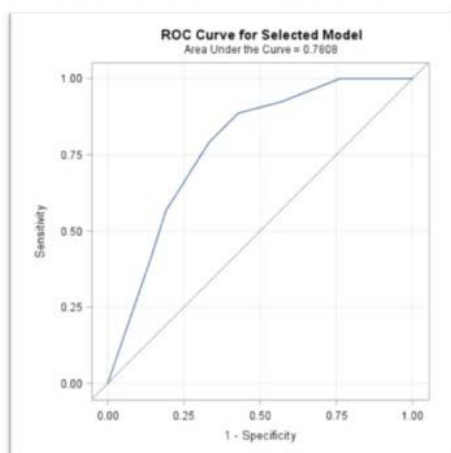


Table II - Linear regression model after stepwise for Visual Analogue Scale (VAS) oral sicca.

Variable	β -coefficient	p-value	R-square of the model
SMG homogeneity	2.250	0.024	0.3162
SMG hyperechoic bands [§]	1.258	0.004	
PG abnormal lymph nodes	-1.806	0.003	

[§] Increase in VAS sicca for increase in hyperechoic bands from none to <50% parenchyma and from <50% to \leq 50% parenchyma

Table III - Sensitivity, specificity, PPV, NPV of US lesion associated with sialometry.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
PG echogenicity	75.5%	47.6%	78.4%	43.5%
SMG echogenicity	88.9%	47.6%	81.4%	62.5%
SMG homogeneity	94.4%	28.6%	77.3%	66.7%
PG hyperechoic bands	96.2%	38.1%	79.7%	80.0%
SMG hyperechoic bands	92.6%	42.9%	80.6%	69.2%
PG location of the hypoechoic areas in the gland	71.7%	61.9%	82.6%	46.4%
SMG location of the hypoechoic areas in the gland	75.9%	66.7%	85.4%	51.8%
PG score by De Vita et al.	77.4%	52.4%	80.4%	47.8%
SMG score by De Vita et al.	81.5%	66.7%	86.3%	58.3%

Materials and Methods. Salivary glands US (SGUS) of consecutive patients with pSS, satisfying AECG and ACR/EULAR criteria, was performed according to OMERACT scanning procedures and accepted definitions of SGUS lesions. The proportion of patients with abnormal sialometry and the Visual Analogue Scale (VAS) oral sicca distribution was calculated in each category of US lesions and the statistical significance of differences across categories was assessed. To assess which US lesions were independently associated with sialometry or VAS oral sicca, a stepwise regression analysis was conducted.

Results. In 75 pSS patients, mean disease duration 12.4 ± 7.2 years, the hyperechoic bands of parotid gland (PG) and submandibular gland (SMG) were significantly associated with sialometry ($p < 0.001$) and VAS oral sicca (PG $p = 0.002$, SMG $p < 0.001$). The score by De Vita et al. was associated with sialometry (PG $p = 0.025$, SMG $p < 0.001$) and with VAS oral sicca (PG $p = 0.015$, SMG $p < 0.001$). The stepwise logistic regression analysis selected as variables independently associated with sialometry the hyperechoic bands of both PG and SMG (Table

I); the area under the ROC curve indicates a fair/good accuracy of this final model (Fig. 1). The linear regression analysis selected as associated with VAS oral sicca the hyperechoic bands and the homogeneity in the SMG (Table II). Among the US lesions, the hyperechoic bands in the PG had the highest sensitivity (96.2%), but the specificity was low (38.1%), while the sensitivity and the specificity of the hyperechoic bands in the SMG were respectively 92.6% and 42.9%. The score by De Vita et al. in the SMG has the best performance in terms of balance between sensitivity and specificity (81.5% and 66.7%) (Table III).

Conclusions. These results seem to suggest that salivary impairment, evaluated by sialometry, could be mainly associated with damage (i.e. hyperechoic bands) rather than inflammation (i.e. hypoechoic areas). Furthermore, indirectly this study confirms that SGs fibrosis is an element of pSS pathology and not solely attributable to age.

Keywords: Sjögren syndrome, Salivary glands, Ultrasonography.

ULTRA HIGH-RESOLUTION ULTRASONOGRAPHY IN SJÖGREN'S SYNDROME: A NOVEL TOOL FOR LABIAL SALIVARY GLANDS CHARACTERIZATION

F. FERRO¹, N. LUCIANO¹, V. IODICE², S. VITALI², R. IZZETTI³, S. FONZETTI¹, V. DONATI⁴, A. CECCHETTINI⁵, V. DINI⁵, M. MOSCA¹, M. GABRIELE³, D. CARAMELLA², C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; ²U.O. Diagnostica per immagini, Pisa;

³U.O. Odontoiatria - Chirurgia Orale, Pisa; ⁴U.O. Anatomia Patologica, Pisa; ⁵U.O. Dermatologia, Pisa

Background. Conventional imaging modalities have been increasingly used for the assessment of major salivary involvement in pSS. Nowadays, however, interest is also growing in last-generation ultra high-resolution ultrasound (UHFUS) transducers, which can produce frequencies up to 70 MHz and achieve tissue resolution up to 30 μ m, opening up new possibilities for the study labial salivary glands (LSG). In this work, we investigated the diagnostic accuracy of UHFUS in detecting LSGs involvement in patients with suspected SS. We also explored the usefulness of UHFUS in LSG ultrasound-guided biopsy and preoperative planning.

Materials and Methods. Consecutive patients with clinically suspected pSS were included in this study. All patients underwent a complete diagnostic work-up including LSG biopsy. The same expert pathologist calculated LSG focus score (FS), number of foci and evaluated the presence of ectopic germinal centers (GCs). UHFUS of LSG was performed by specialized radiologists scanning first the central compartment of the inferior lip, and then both peripheral compartments. The following parameters were evaluated: distribution of the glands, parenchymal inhomogeneity (score 0-3, from normal to evident), fibrosis and eco color-Doppler vascular pattern and grade of vascular intensity.

Results. We included 71 patients with suspected pSS; out of them 35 (49.3%) patients fulfilled the criteria for pSS at the end of the diagnostic work-up. With respect to no-SS sicca controls, pSS patients presented higher UHFUS inhomogeneity scores in both central ($p=0.001$) and peripheral labial compartments ($p=0.001$) as well as higher degree of central ($p=0.008$) and peripheral fibrosis ($p=0.01$). Considering a score >1 in LSG parenchymal inhomogeneity, the sensitivity of HUFUS was 73.7%, the specificity 78.8%, the PPV 80% and the NPP 72.2%. There were no complications from the HUFUS-guided LSG biopsy. Moreover, the mean glandular surface area obtained was significantly higher than that obtained by traditional LSG biopsy procedure (was 7.2 ± 4.2 mm² vs 5.3 ± 3.2 , $p=0.02$). Finally, there was a good correlation between UHFUS inhomogeneity and LSG FS (UHFUS $r=0.508^{**}$), number of foci (UHFUS $r=0.496^{**}$), number of ectopic GCs (UHFUS $r=0.308^{*}$), and percentage of total area infiltrated (UHFUS $r=0.487^{*}$).

Conclusions. UHFUS of LSG appeared feasible and sensitive in pSS, potentially offering unique advantages also in LSG ultrasound-guided biopsy.

Keywords: Ultrasonography, Ultra high frequency, Salivary glands.

STRUTTURE LINFOIDI ECTOPICHE NELLA SINDROME DI SJÖGREN: VERI CENTRI GERMINATIVI?

S. COLAFRANCESCO¹, E. PIPÌ², S. NAYAR², J. JOANA², V. IANNIZZOTTO², R. PRIORI¹, F. ARIENZO¹, A. GATTAMELATA¹, G. VALESINI¹, B. FISHER², F. BARONE²

¹Università Sapienza, Roma; ²University of Birmingham, United Kingdom

Corpo del lavoro. La maturazione di affinità dell'antigene dei linfociti B avviene nei centri germinativi (CG) degli organi linfoidei secondari (OLS). In corso di Sindrome di Sjögren (SS), il processo infiammatorio cronico a livello delle ghiandole salivari (gs), può portare alla costituzione di CG ectopici che si ritengono essere sede di formazione di linfociti autoreattivi ed autoanticorpi. Sebbene sia dibattuto se la presenza di CG ectopici nella SS indentifichi pazienti a maggior rischio di linfoma, è ben noto come essi si associno ad una malattia più aggressiva. I CG ectopici sono stati così denominati per via della somiglianza strutturale con i CG degli OLS, tuttavia, le caratteristiche fenotipiche e funzionali di tali strutture sono ancora da chiarire. Scopo di questo studio è investigare il profilo di trascrizione dei CG ectopici dei pazienti con SS ed identificare similitudini o differenze con i normali CG degli OLS.

Materiali e Metodi. 20 gs minori di pazienti con SS con evidenza di CG ectopici all'esame istologico sono state congelate. Come controlli sono state utilizzate tonsille umane provenienti da soggetti sani. La presenza di CG ectopici è stata verificata in ematossilina eosina ed immunoistochimica (CD21+). Ulteriori sezioni sono state tagliate su Palm Slides per esecuzione di staining in Cresyl Violet e microdissezione (Laser Capture Microdissection Microscope). Sono stati microdissezionati: CG di tonsilla, CG ectopici di gs (CD21+),

grandi infiltrati di gs (CD21-). Su di essi è stato effettuato RNA sequencing (ClonTech SMART-seq v4 kit).

Risultati. L'analisi del profilo di trascrizione dei CG ectopici ha mostrato delle profonde differenze rispetto ai CG delle tonsille. Il sequencing ha rivelato un profilo cellulare aberrante negli infiltrati CD21+ con down regolazione sia di Bcl6 che AID, enzima responsabile della maturazione di affinità dei linfociti B ($p < 0.0001$). Nelle gs l'espressione del CD21 e di AID è risultata significativamente più alta negli infiltrati CD21+ (CG ectopici) rispetto ai grandi infiltrati CD21- ($p = 0.002$ e $p = 0.0006$ rispettivamente). Nei CG ectopici è stata inoltre identificata una signature infiammatoria e pro apoptotica caratterizzata da una iperespressione di diverse molecole tra cui: TNF alfa, IFN gamma, BAFF, APRIL, CCL12, CXCL13, FAS e FASL.

Conclusioni. Dimostriamo per la prima volta come il profilo di trascrizione dei CG ectopici sia diverso dai CG degli OLS. I CG ectopici della SS sono caratterizzati da bassi livelli di espressione di AID e Bcl6, da una aberrante apoptosi e da una signature pro infiammatoria. Tali differenze sono verosimilmente implicate nello sviluppo di linfociti autoreattivi nonché nella loro aberrante sopravvivenza e proliferazione.

Keywords: Centri germinativi, Sjögren, Tascrittomico.

ANTI-NXP2 ANTIBODIES: CLINICAL AND SEROLOGICAL ASSOCIATIONS IN A MULTICENTRIC ITALIAN STUDY

M. FREDI¹, I. CAVAZZANA¹, A. CERIBELLI², S. BARSOTTI³, M. BENUCCI⁴, L. CAVAGNA⁵, L. DE STEFANO⁵, A. DORIA⁶, M. FORNARO⁷, F. FURINI⁸, R. GERLI⁹, M. GIUDIZI¹⁰, M. GOVONI⁸, A. GHIRARDELLO⁶, F. IANNONE⁷, M. INFANTINO⁴, M.G. LAZZARONI¹, A. MATHIEU¹¹, E. MARASCO⁵, P. MIGLIORINI¹², B. PARTERER¹⁰, M. PIGA¹¹, F. PRATESI¹², A. RADICE¹³, V. RICCIERI¹⁴, C.F. SELMI², M. TAMPOIA¹⁵, A. TRIPOLI³, G. ZANFRAMUNDO⁵, A. TINCANI¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ²U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica Humanitas Rozzano; ³U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ⁴U.O.S. Reumatologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; ⁵S.C. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶U.O.C. Reumatologia Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ⁷Reumatologia, Università di Bari; ⁸U.O. e Sezione di Reumatologia Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara; ⁹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia; ¹⁰Immunologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ¹¹Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Università degli Studi e A.O.U. di Cagliari; ¹²U.O. Immunologia Clinica, azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ¹³U.O.C. Microbiologia e Virologia ASST Santi Paolo e Carlo Ospedale San Carlo Borromeo, Milano; ¹⁴Dipartimento medicina interna e specialità mediche A.O.U. Policlinico Umberto I Università La Sapienza, Roma; ¹⁵Laboratorio Patologia Clinica, Policlinico Bari; ¹⁶On behalf of Forum Interdisciplinare per la Ricerca Malattie Autoimmuni (Gruppo Firma)

Background. Anti-NXP2 antibodies is considered a serological marker of dermatomyositis (DM) with severe calcinosis and, in some series, with concomitant onset of cancer. The aim of this collaborative project was to analyse the clinical fea-

tures associated to anti-NXP2 antibodies, including the onset of concomitant cancers.

Patients and methods: we retrospectively analysed clinical and serological data from medical charts of 213 patients with a diagnosis of inflammatory mio-

	Positive clinical associations			Negative clinical associations		
	Clinical association	P value	OR; 95%CI	Clinical association	P value	OR; 95%CI
NXP2+ (n=55) versus anti-NXP2- (n=213)	DM	<0.001	5; 2.6-9.45	OM	0.005	0.1; 0.013-0.75
	IBM	0.028	12.2; 1.25-11	Anti-synthetase syndrome	<0.001	
	Facial Rash	0.037	1.9; 1.06-3.56	Sclerodactily /puffy hands	0.004	0.163; 0.038-0.7
	Heliotope Rash	<0.001	3.2; 1.74-5.9	Mechanic hands	0.002	0.149; 0.03-0.64
	Periorbital edema	0.047	2.4; 1-5.5	Raynaud	<0.001	0.25; 0.12-0.5
	Calcinosis	0.03	2.78; 1.13-6.8	Arthritis	0.003	0.32; 0.144-0.7
	Periorbital edema	0.047	2.4; 1-5.5	ILD	<0.001	0.13; 0.06-0.51
	Calcinosis	0.03	2.78; 1.13-6.8	Capillaroscopy SSc/DM pattern	0.014	0.22; 0.06-0.81
DM NXP2+ (n=37) versus DM NXP2- (n=63)	Miositis	0.003	7.6; 1.67-35	EMG pos	<0.001	0.17; 0.09-0.33
				Muscle biopsy pos	0.001	0.27; 0.12-0.56
	Calcinosis	0.012	4.5; 1.44-13.9	Death		
				Gottron's rash	0.012	0.32; 0.14-0.75
				Periungueal teleangectasias	0.016	0.24; 0.07-0.76
				Periorbital edema	0.029	0.27; 0.08-0.89
				ILD	0.007	0.18; 0.051-0.68
				Capillaroscopy SSc/DM pattern	0.007	0.18; 0.056-0.62
MAA associated	0.002	0.15; 0.004-0.55				

sidites without anti-NXP2 antibodies (NXP2), followed-up by two third-level Rheumatological Italian Centers, and 55 anti-NXP2+ patients from 10 Rheumatological centers. Concomitant cancer were defined as neoplastic disease onset 3 years before or 3 years after myositis' diagnosis.

Materials and Methods. Anti-myositis specific (MSA) and anti-myositis associated antibodies (MAA) were detected in single centers by commercial line blot or immunoblot assay.

Results. anti-NXP2+ cases showed a significant lower age at onset ($p < 0.0001$) and current age ($p < 0.0001$), and a significant lower rate of death ($p: 0.05$). A lower age at onset was confirmed also when considered only adult anti-NXP2+ cases ($p: 0.021$). Positive or negative clinical associations with anti-NXP2 antibody are reported in the table. Anti-NXP2 patients showed more frequently DM and inclusion body myositis and lower rate of overlap disease and anti-synthetase syndrome.

Facial rash, heliotrope rash, periorbital edema and calcinosis were significantly associated with anti-NXP2, while sclerodactily, mechanic' hands, Raynaud, arthritis and interstitial lung disease (ILD) were more frequently found in other cases. Cancers were diagnosed in 9% of anti-NXP2+ and 18,3% of anti-NXP2- patients: when considered only concomitant cancers, no differences was found in the two groups (3.6% vs 8.9%).

Analysing only DM cases, the lower age at onset ($p: 0.002$) and lower current age ($p: 0.0003$) were confirmed associated to anti-NXP2+, mainly due to a higher rate of juvenile DM in anti-NXP2+ group (19% vs 0%). When considered only adult DM, the age at onset was comparable between groups. Anti-NXP2+ DM patients showed higher rate of myositis and calcinosis; while Gottron papules, periungueal teleangectasias, periorbital edema and ILD were more rarely detected. Moreover, specific capillaroscopy patterns (scleroderma or DM) were more frequently detected in DM NXP2 negative patients. No association between anti-NXP2 and cancer was found in DM, considering all cancers and concomitant ones.

Anti-NXP2+ DM patients rarely showed other MAA antibodies (8%) compared with other DM (36%) ($p: 0.002$): anti-NXP2 resulted to be the only serological marker of DM in 86.4% of sera

Conclusions. Anti-NXP2 autoantibodies are associated with DM, with a lower age at onset and typical DM skin features. Within DM group, anti-NXP2 patients showed more frequently myositis and calcinosis. No associations with cancer have been detected. Anti-NXP2 antibodies represent the only serological marker in most of DM patients.

Keywords: *Myositis specific antibodies, Clinical association, Cancer associated myositis.*

CLINICAL PHENOTYPES OF IgG4-RELATED DISEASE REFLECT DIFFERENCES IN EPIDEMIOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES

M. LANZILLOTTA, C. CAMPOCHIARO, G. MANCUSO, T. GERMANÒ, L. DANIA, D. EMANUEL

San Raffaele Scientific Institute, Unit of Rheumatology, Allergy, and Rare Diseases, Milano

Background. IgG4-related disease (IgG4-RD) is a multifaceted fibroinflammatory disorders that involves virtually any organ system. By using Latent Class Analysis (LCA), we recently identified four clinical phenotypes of IgG4-RD according to the spectrum of organ involvement and clinical presentation: pancreato/biliary (Group 1); retroperitoneum/aortitis (Group 2); head and neck limited (Group 3); Mickulicz/systemic (Group 4). The relevance of this classification for patient management and long-term follow-up remains unknown. We aim:

- 1) to evaluate epidemiological and laboratory features of IgG4-RD clinical phenotypes;
- 2) to address potential differences in disease outcomes of the four phenotypes;
- 3) to assess whether clinical judgement can replicate LCA classification of IgG4-RD phenotypes in daily clinical practice.

Materials and Methods. All patients diagnosed with IgG4-RD according to the 2011 Comprehensive diagnostic criteria and followed at our clinic for at least 24 months were included in the study. LCA was used to classify patients in the four clinical phenotype Groups according to organ involvement. Phenotype classification was also conducted in parallel based on clinical judgement by four clinicians trained in evaluating IgG4-RD patients. For each patient the following features were acquired: serum IgG4 and IgE levels, inflammatory markers, circulating eosinophils and plasmablasts, IgG4-Responder Index (RI), history of atopy, relapses, and tumors.

Results. The study included 139 patients: 59 in Group 1 (43%), 29 in Group 2 (21%), 27 in Group 3 (19%), and 24 in Group 4 (17%). There was strong agreement between the four clinicians in the clusterization process of the patient cohort ($k=0.841$, $p<0.0005$), and this classification based on clinical judgment recapitulated the one performed through LCA. Patients in Group 3 had the highest rate of definite IgG4-RD diagnosis (81%). Patients in Group 1 had the highest levels of serum IgG4 and IgE. The highest and the lowest IgG4-RD RI were recorded in Group 4 (9; 6-12) and 2 (6; 6-9), respectively. The shortest and the longest diagnostic delay were found in Group 1 (4; 2-9) and 4 (11; 2-33), respectively. No differences between Groups were found with regard to inflammatory markers, eosinophils count, and circulating plasmablasts at baseline. Group 4 patients were significantly more atopic than Group 1 patients. Relapse rate at 2 years was not statistically different between the four Groups with a higher tendency to flare in Group 3 ($p=0.08$). Female sex represented an independent risk factor for relapse (OR= 2.59). Incidence of tumors was similar between Groups. **Conclusions.** Clinical phenotypes of IgG4-RD differ in serum IgG4, IgE levels and disease activity at baseline but seem to have similar disease outcomes. Further prospective studies on a larger number of patients are necessary to confirm our results in order to implement personalized therapeutic approaches and follow-up strategies.

Keywords: *IgG4, Fenotipi clinici, Epidemiologia.*

**COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR 2020 [1]**

Moderatori: F. Atzeni (Messina), F. Perosa (Bari)

THE ESTIMATED 10-YEARS CARDIOVASCULAR RISK IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS FROM THE “CARDIOVASCULAR OBESITY AND RHEUMATIC DISEASE (CORDIS)” STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

F. Cacciapaglia¹, G.L. Erre², G. Sakellariou³, O. Viapiana⁴, M. Piga⁵, E. Bartoloni Bocchi⁶, A. Manfredi⁷, S. Colella¹, F. Castagna², G. Cafaro⁶, M. Dessi⁵, M. Fornaro¹, A. Giollo⁴, S. Grignaschi³, C. Vacchi⁷, F.R. Spinelli⁸, F. Atzeni⁹, E. Gremese⁸
¹Bari, ²Sassari, ³Pavia, ⁴Verona, ⁵Cagliari, ⁶Perugia, ⁷Modena, ⁸Roma, ⁹Messina

EFFECT OF CARBAMYLATED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS ON BONE CELLS HOMEOSTASIS

B. Lucchino, M. Leopizzi, T. Colasanti, V. Di Maio, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti, M. Di Franco, F.R. Spinelli
Roma

THIRD GENERATION ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES IMPROVE PREDICTION OF CLINICAL ARTHRITIS IN SECOND GENERATION ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE POSITIVE SUBJECTS AT RISK OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A. Di Matteo^{1,2}, K. Mankia¹, L. Duquenne¹, L. Garcia-Montoya¹, D. Corscadden¹, J. Nam¹, M. Mahler³, P. Emery¹
¹Leeds - UK, ²Jesi, AN, ³San Diego - CA

HIGH DIMENSIONAL MULTIPARAMETRIC CHARACTERISATION OF THE REGULATORY T CELLS LANDSCAPE IN SPONDYLOARTHRITIS

D. Simone, I. Brough, L. Chen, F. Penkava, A. Ridley, H. Shi, H. Al Mossawi, P. Bowness
Oxford - UK

THE DEUBIQUINASE TRABID IS A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET IN SPONDYLOARTHRITIS

D. Mauro¹, F. Macaluso¹, A. Nerviani², M.A. Boutet², A. Rizzo¹, R. Alessandro¹, G. Guggino¹, C. Pitzalis², F. Ciccia³
¹Palermo, ²London - UK, ³Napoli

HANDGRIP STRENGTH CHARACTERISTICS USING FORCE-TIME CURVES IN FEMALE FIBROMYALGIC PATIENTS COMPARED WITH HEALTHY CONTROLS

S. Farah, M. Di Carlo, F. Salaffi
Jesi, AN

THE ESTIMATED 10-YEARS CARDIOVASCULAR RISK IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS FROM THE “CARDIOVASCULAR OBESITY AND RHEUMATIC DISEASE (CORDIS)” STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

F. CACCIAPAGLIA¹, G.L. ERRE², G. SAKELLARIOU³, O. VIAPIANA⁴, M. PIGA⁵, E. BARTOLONI BOCCI⁶, A. MANFREDI⁷, S. COLELLA¹, F. CASTAGNA², G. CAFARO⁶, M. DESSÌ⁵, M. FORNARO¹, A. GIOLLO⁴, S. GRIGNASCHI³, C. VACCHI⁷, F.R. SPINELLI⁸, F. ATZENI⁹, E. GREMESE^{10,11}

¹Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organs Transplantation, University and AOU Policlinico of Bari; ²Specialità Mediche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari; ³Chair and Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ⁴Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona; ⁵Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University and AOU Policlinico of Cagliari; ⁶Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ⁷Rheumatology Unit, Department of Medical Specialties, AOU Policlinico of Modena; ⁸Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine and Medical Speciality, Sapienza University of Rome; ⁹Rheumatology Unit, University of Messina; ¹⁰Rheumatology Unit, Catholic University of the Sacred Heart, Roma; ¹¹UOC di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) patients present high cardiovascular (CV) morbidity and mortality. International guidelines suggest estimating CV-risk in these patients, but no indications about the strategy to use are specified. This multicentre cross-sectional study aimed to investigate the performance in real-life setting of three different 10-years CV-risk estimating algorithms in SLE and RA.

Materials and Methods. Data of 989 patients with SLE (140 patients; female 85.7%; age 40±16 years; disease duration 155±106 months) and RA (849 patients; female 79.3%; age 61±12 years; disease duration 133±110 months), according to specific classification criteria, were collected since January 2019 in 10 rheumatologic University Hospitals. Clinical and laboratory parameters were registered, and individual CV-risk was calculated using the “Progetto Cuore”, QRisk3 and Reynolds risk scores (RRS), as stated by suitable algorithms. Statistical analysis was performed with appropriate tests using the Statistical System Prism (Graphpad Instat 6.0 - San Diego CA-USA).

Results: Fifty-six (6.6%) RA and 14 (10%) SLE patients had experienced a previous CV event

(mainly myocardial-infarction). Among traditional CV-risks RA patients were significantly older ($p<0.0001$), hyperlipidaemia was more prevalent in RA than SLE (57.8% vs 37.1%; $p<0.001$), and similar prevalence of hypertension and diabetes was recorded. Mean BMI was not significantly different between groups, nevertheless a BMI>25 Kg/m² was more prevalent in RA than SLE (47.8% vs 14.2% - $p<0.0001$). RA patients were more frequently smokers (23.7% vs 13.6% - $p=0.007$). C-reactive protein was significantly higher in RA compared to SLE patients (6.8 ± 1.1 vs 3.8 ± 0.4 mg/l - $p=0.01$). Median (IQR) CDAI and SLEDAI were 7 (3-12) and 2 (0-2) in RA and SLE, respectively, and low-disease or remission according to CDAI (<10) and SLEDAI (<4) was similar. Sixty-eight percent of SLE patients were on a mean prednisone-dose of 5.9 ± 2.6 mg/day whereas 41% of RA patients took 5.0 ± 2.8 mg/day of prednisone ($p<0.01$). All SLE patients were on hydroxychloroquine, 78 (55.7%) were co-treated with an immunosuppressant agent and 9 (6.4%) with belimumab or rituximab. Seventy percent of RA patients were on csDMARDs, mainly methotrexate, and 49.5% used also a biologic agent. CV-risk with QRisk3 results 2 to 3-fold higher

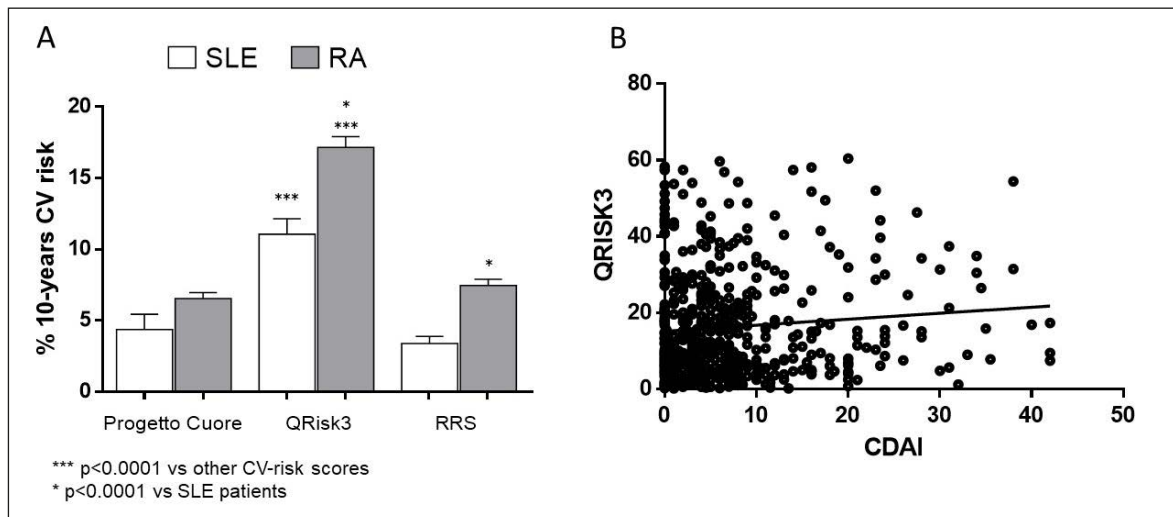


Figure 1

compared to RRS and “Progetto Cuore” score in both patient groups. Moreover, QRisk3 and RRS resulted significantly higher in RA compared to SLE (Figure 1A). Interestingly, only in RA a positive correlation between CDAI and QRisk3 ($r=0.1$; $p=0.03$) was detected (Figure 1B).

Conclusions. This multicentre study showed a different performance in SLE and RA patients of the commonly used algorithms to estimate CV-risk

in clinical practice. With a good disease activity control, traditional CV-risk factors may differently impact on predictable CV-risk using the “Progetto Cuore” scores, QRisk3 or the RRS. These findings should be considered when CV-risk is estimated routinely in such patients.

Keywords: Cardiovascular risk, 10-years CV-risk algorithms, CORDIS study group.

EFFECT OF CARBAMYLATED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS ON BONE CELLS HOMEOSTASIS

B. LUCCHINO¹, M. LEOPIZZI², T. COLASANTI¹, V. DI MAIO², C. ALESSANDRI¹, G. VALESINI¹, F. CONTI¹, M. DI FRANCO¹, F.R. SPINELLI¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico - Chirurgiche - Sapienza Università di Roma

Background. Carbamylation is a post-translational modification occurring under several conditions such as uremia, smoking and chronic inflammation as in rheumatoid arthritis (RA). Low-density lipoproteins (LDL) represent a target of carbamylation. Carbamylated-LDL (cLDL) have an increased inflammatory and atherogenic potential. Growing evidence supports an influence of modified lipids on bone cells homeostasis. However, the role of cLDL on bone cells physiology is still unknown. Considering the rate of carbamylation and the role of anti-carbamylated proteins antibodies as markers of erosive disease in RA, the purpose of this study is to investigate the effect of cLDL on bone homeostasis.

Materials and Methods. In-vitro carbamylation of LDL was performed as previously described by Ok et al. (Kidney Int. 2005). Briefly, native LDL (nLDL) were treated with potassium cyanate (KOCN) for 4 hours, followed by excessive dialysis for 36 hours to remove KOCN. Both osteoclasts (OCs) and osteoblasts (OBLs) were treated at baseline with 20 µg/ml, 100 µg/ml and 200 µg/ml of cLDL or nLDL.

To induce osteoclast differentiation, CD14⁺ monocytes were isolated from peripheral blood of healthy donors by magnetic microbeads separation and then cultured on a 96-wells plate in DMEM media supplemented with RANKL and M-CSF. After 10 days cells were fixed, stained for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), a marker of OC differentiation, and counted.

OBLs were isolated from bone specimens of 3 patients who had undergone to knee or hip arthroplasty for osteoarthritis and treated for 5 days with different concentrations of cLDL and nLDL. OBLs were fixed and stained for alkaline phosphatase positive activity (ALP), a marker of osteogenic differentiation. Total RNA was extracted from cell

lysates. Copies of single-stranded complementary DNA (cDNA) were synthesized and analyzed by real-time PCR to evaluate RANKL and Osteoprotegerin (OPG) mRNA expression levels.

Results. In OCLs culture, cLDL significantly decreased the number of OC compared to untreated cells (200 µg/ml p=0,0015) and nLDL treated cells (200 µg/ml p=0,011; 20 µg/ml p=0,0014) (Fig. 1). Moreover, treatment with cLDL induced

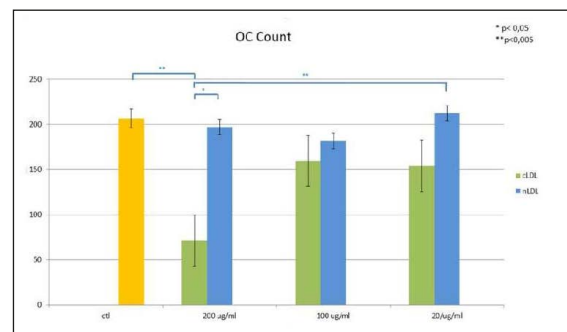


Figure 1

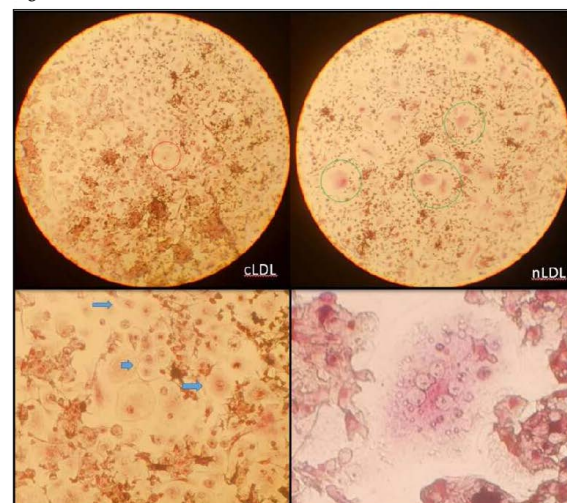


Figure 2

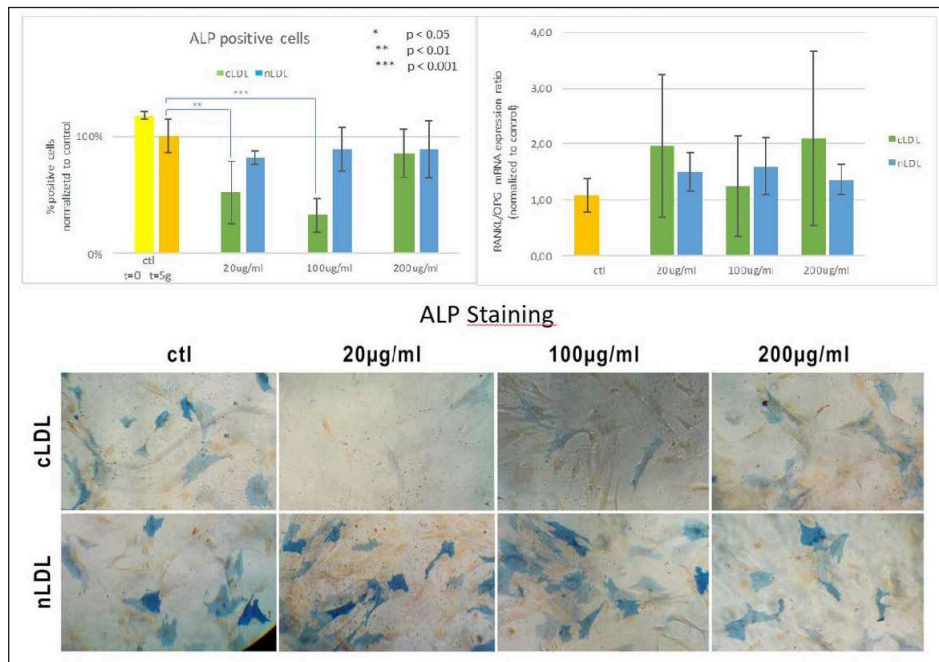


Figure 3

an increase of not terminally differentiated OCs, reduced dimensions of OCs, less intense TRAP staining and vacuolization (Fig. 2).

In OBLs culture, cLDL (20, 100 µg/ml) significantly reduced the ALP activity of OBLs compared with untreated cells ($p < 0.05$). nLDL did not affect the ALP expression. Treatment with cLDL stimulated RANKL mRNA expression in osteoblasts increasing the RANKL/OPG ratio (Fig. 3).

Conclusions. cLDL induce a significant depres-

sion of OC and OBL differentiation. Moreover, cLDL increase RANKL expression in OBL, unbalancing bone tissue turnover towards bone resorption. Accordingly, cLDL could be implicated in the bone loss characterizing several conditions associated to an increased carbamylation, such as RA.

Keywords: *Low density lipoproteins, Carbamylation, Bone cells homeostasis.*

THIRD GENERATION ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES IMPROVE PREDICTION OF CLINICAL ARTHRITIS IN SECOND GENERATION ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE POSITIVE SUBJECTS AT RISK OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A. DI MATTEO^{1,2,3}, K. MANKIA^{1,2}, L. DUQUENNE^{1,2}, L. GARCIA-MONTOYA^{1,2}, D. CORSCADDEN^{1,2}, J. NAM^{1,2}, M. MAHLER⁴, P. EMERY^{1,2}

¹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom;

²NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom;

³Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Jesi (AN); ⁴iNOVA, California, USA

Background. ACPA positive individuals with musculoskeletal symptoms are at risk of developing RA. In such individuals, ACPA are conventionally identified on the basis of a positive serum IgG anti-CCP2 antibody (Ab) test.

Third-generation anti-CCP (CCP3) Ab (iNOVA

Diagnostic) have been recently introduced and their diagnostic value has been evaluated in patients with early and established RA.

The value of anti-CCP3 for predicting progression to RA in at-risk individuals is not known. The main aims of the study were:

- to determine the prevalence of anti-CCP3 Ab in anti-CCP2 positive at-risk individuals and the agreement between the 2 tests;
- to investigate the association between anti-CCP3 Ab and progression to RA;
- to explore the stability of anti-CCP3 Ab status over time.

Materials and Methods. Anti-CCP3 Ab were tested on stored serum samples obtained from

Table I - Agreement between anti-CCP2 and anti-CCP3 test.

CCP3	CCP2	
	Low +ve	High +ve
-ve	79	59
Low +ve	10	9
High +ve	12	168

Table II - Proportions of patients progressing to arthritis (ever) according to CCP and CCP3 status.

		Progressed (ever) n (%)	
CCP2: Low positive	n=92	6 (6.5%)	
	High positive n=216	77 (35.6%)	
CCP3: Negative	n=126	7 (5.5%)	
	Low positive n=16	4 (25%)	
	High positive n=166	72 (43.4%)	
CCP3: Negative	CCP2: Low positive n=73	2 (2.7%)	
	High positive n=53	5 (9.4%)	
Low positive	CCP2: Low positive n=7	1 (14.2%)	
	High positive n=9	3 (33.3%)	
High positive	CCP2: Low positive n=12	3 (25%)	
	High positive n=154	69 (44.8%)	

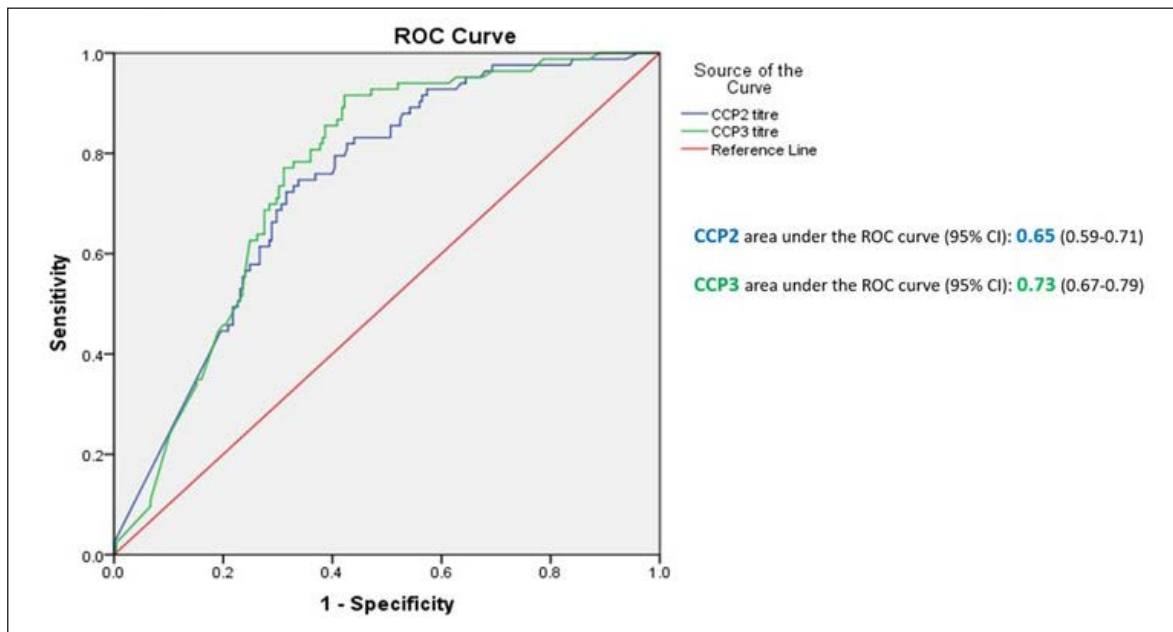


Figura 1

337 anti-CCP2 positive at-risk individuals without synovitis from the Leeds CCP study.

Anti-CCP2 and anti-CCP3 tests positivity threshold was >2.99 IU/ml and >20 units, respectively. Anti-CCP2 and anti-CCP3 titres were considered low (LT) or high (HT) if $<$ or $>$ than 3 times the positivity threshold, respectively.

Only subjects with at least one follow-up visit were included in the progression analysis ($n=308$). Sequential samples were tested for CCP3 in 132 individuals.

Results. Anti-CCP3 Ab tended to be either negative (138/337; 40.9%) or HT positive (180/337; 53.4%), with a few subjects showing a LT (19/337; 5.6%). For anti-CCP2, there were relatively more LT (101/337; 30%).

The Cohen's k agreement between anti-CCP2 and anti-CCP3 test was 0.22 ($p<0.001$) (Table, I).

Eighty-three out of 308 subjects (27%) developed arthritis (median follow up 273 days, min 3–max 3402), 73 of whom fulfilled 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA.

The proportions of patients progressing to arthritis (ever) according to anti-CCP2 and anti-CCP3 Ab status are illustrated in Table II.

The rate of progression of LT and HT CCP2, when

CCP3 was negative, fell from 6.5% to 2.7%, and 45.6% to 9.4%, respectively. Progression in CCP2 HT increased from 35.6% to 44.8%, when CCP3 was positive.

The hazard ratio for HT anti-CCP2 and HT anti-CCP3 Ab was 4.88 (CI 2.122-11.238) and 6.89 (CI 3.167-15.010) ($p<0.001$), respectively.

The ROC curves for anti-CCP2 and anti-CCP3 tests are shown in Figure 1.

At baseline, 33 out of 132 individuals who had CCP3 tested at ≥ 1 timepoint for samples were anti-CCP3 negative (25%) and 99 were anti-CCP3 positive (75%) (5 LT, 94 HT). The anti-CCP3 Ab titer remained stable in 125 out of 132 individuals (94.7%), in 559 out of 575 sequential samples (97.6%) (mean follow-up 551 days ± 623.53).

Conclusions. The distributions of anti-CCP2 and anti-CCP3 assays differed and their agreement was poor.

Our results suggest a potential value of anti-CCP3 antibodies in improving prediction of clinical arthritis in both LT and HT CCP2 positive at-risk subjects.

Keywords: Anti-CCP antibodies, Preclinical disease, Rheumatoid arthritis.

HIGH DIMENSIONAL MULTIPARAMETRIC CHARACTERISATION OF THE REGULATORY T CELLS LANDSCAPE IN SPONDYLOARTHRITIS

D. SIMONE, I. BROUGH, L. CHEN, F. PENKAVA, A. RIDLEY, H. SHI, H. AL MOSSAWI, P. BOWNESS

Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, United Kingdom

Background. The Spondyloarthritis (SpA) are immune-mediated conditions characterised by spinal and joint inflammation. The pathogenic role of Th17 lymphocytes has been shown by multiple studies but few reports exist on the phenotype of regulatory T cells (Tregs) and their role in the course of the disease. Given the complexity of the Treg landscape, a multi-dimensional approach, including both protein and gene analysis, offers novel mechanistic insights that can be leveraged to develop new treatments.

Aims of our work include:

- 1) To describe the Treg phenotype in SpA patients compared to controls.
- 2) To identify differential expression of markers, such as trafficking molecules or co-inhibitory molecules, within Tregs at the inflammatory site.
- 3) To define the gene expression landscape in Tregs in the peripheral blood and synovial fluid in patients with active SpA.

Materials e Methods. A total of 61 patients with SpA (38 with Ankylosing Spondylitis (AS), 23 with Psoriatic Arthritis (PsA)) and 16 age-matched healthy controls were recruited. Peripheral blood (PB) and paired synovial fluid (SF) mononuclear cells (n=8) were also analyzed. Isolated mononuclear cells were stained with 3 multicolor flow cytometry panels, including a total of 35 surface and intracellular protein markers. Manual gating was done in parallel with unsupervised data analysis using FlowSOM and tSNE. Cells from blood and SF from three treatment-naive PsA patients were isolated and their RNA sequenced at a single cell level with the 10x Genomics platform.

Results. Whereas no major difference in the Treg

frequency was observed comparing the PB of SpA patients and healthy controls, in the SF we observed a higher Treg frequency, with a prevalence of the memory compartment (mean: 11.7 vs 4.7%; $p=0.01$) and a higher expression of Foxp3 ($p=0.04$). Trafficking markers demonstrated considerable heterogeneity, as visualized on the unsupervised analysis, mirroring the classification of T helper cells, but little difference in terms of relative frequency compared to healthy controls. Within the Treg compartment we identified population of Helios-negative Th17-like cells able to secrete higher levels of IL-17A (mean: 2.8 vs 1.2%; $p=0.02$) while expressing normal levels of Foxp3.

The analysis of the single cell transcriptomic data confirmed a high degree of heterogeneity, both in the SF and the PB, with consistent findings across patients. Unsupervised clustering identified different subsets that share a core of regulatory transcripts, onto which additional programs are added, including a very distinct Th17-like module. Of note, various Treg subsets express preferentially different co-inhibitory genes, suggesting a functional specialization.

Conclusions. High-dimensional immunoprofiling in SpA patients shows normal frequency of Tregs in the PB, but increased Tregs with activated phenotype in the inflammatory site. The presence within the Treg population of a Th17-like population is intriguing preliminary findings that require further evaluation. Preliminary transcriptomic analysis confirms the presence of specialized subsets within the Treg compartment.

Keywords: *Regulatory T cells, Transcriptomics, Immunophenotype.*

THE DEUBIQUINASE TRABID IS A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET IN SPONDYLOARTHRITIS

D. MAURO¹, F. MACALUSO¹, A. NERVIANI², M.A. BOUTET², A. RIZZO³, R. ALESSANDRO¹, G. GUGGINO¹, C. PITZALIS², F. CICCIA⁴

¹University of Palermo; ²Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, United Kingdom; ³Pathology Unit, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, Palermo;

⁴University della Campania L. Vanvitelli, Naples

Background. Interleukin 12 (IL-12) and 23 (IL-23) may play a pivotal role in the pathogenesis of inflammatory diseases including Spondyloarthritis (SpA). In mice, the deubiquitinase Trabid, encoded by *Zranb1*, participates to the epigenetic regulation of IL-12 and IL-23 genes via the stabilization of the histone demethylase JMJD2D. TRABID also regulates the methyltransferase EZH2, involved in the epigenetic control of the inflammatory response in human.

This study aims to assess the expression and the functional relevance of TRABID in controlling the inflammation and activation of IL-12/IL-23 axis in SpA.

Materials and Methods. TRABID expression was assessed in synovial tissues (STs) (n=10), Peripheral blood (PBMCs) (n=10), Bone Marrow (BM) (n=5) and Gut (n=10) of SpA patients with active disease and matched healthy by immunohistochemistry (IHC) and Real-Time quantitative PCR (qPCR).

Gene expression of *ZRANB1*, *JMJD2D*, *EZH2*, *IL-23*, *IL-12*, *IL-17* was further investigated in the Pathobiology of Early Arthritis Cohort (PEAC) in DMARDs naïve patients via RNA sequencing.

Then, 25 patients (11 males) with active (DAS: mean 4.3; SD 1.1) SpA underwent a baseline US-guided synovial biopsy of a clinically active joint. The degree of synovitis was assessed histologically by hematoxylin and eosin staining. IHC followed by semi-quantitative scoring was performed to determine the degree of CD20+ B cells, CD3+ T cell, CD68+ macrophage and CD138+ plasma cell infiltration.

STs were then categorized STs into fibroid/pauci

immune, myeloid and lymphoid-myeloid pathotypes and TRABID, IL-23p19a and IL-23R expression was assessed by IHC.

Results. The expression of *ZRANB1* was increased in AS PBMCs and gut samples (p<0.001). The number of TRABID+ cells was increased in SpA STs (p<0.001), Gut (p<0.001) and BM (p<0.001). Within the early arthritis cohort the expression of *ZRANB1* in STs was higher in PsA versus Rheumatoid arthritis (RA) (p<0.05) and expression of the TRABID target *EZH2* correlated with the levels of IL12A (r= 0.46; padj <10⁻⁵), IL23A (r=0.45; padj <10⁻⁵) and IL-17A (r=0.23; padj<0.05). In ST the number of TRABID+ cells was increased in the lymphoid and myeloid pathotypes compared to the pauci-immune fibroid (p<0.01) and correlated with the synovitis score (r=0.48; p<0.05), CD68 in the sublining (r=0.69; p<0.001), CD3 (r=0.57; p<0.01), and CD20 (r= 0.64; p<0.01). Finally, TRABID+ cells were enriched in the STs rich in IL-23p19 versus the low expressing IL-23p19 STs (p<0.05) and correlated with the protein level of IL-23 receptor (r= 0.58; p<0.05).

Conclusions. *ZRANB1*/TRABID levels are increased in the synovial tissue, bone marrow and gut of SpA patients. In the synovial tissues, the level of TRABID correlates with the lymphoid and myeloid pathotypes, the degree of synovitis and the levels of IL-23 and IL-23R. In conclusion, this study may pave the way for future TRABID therapeutic inhibition in the treatment of SpA.

Keywords: Spondyloarthritis, Interleukin-23, TRABID.

HANDGRIP STRENGTH CHARACTERISTICS USING FORCE-TIME CURVES IN FEMALE FIBROMYALGIC PATIENTS COMPARED WITH HEALTHY CONTROLS

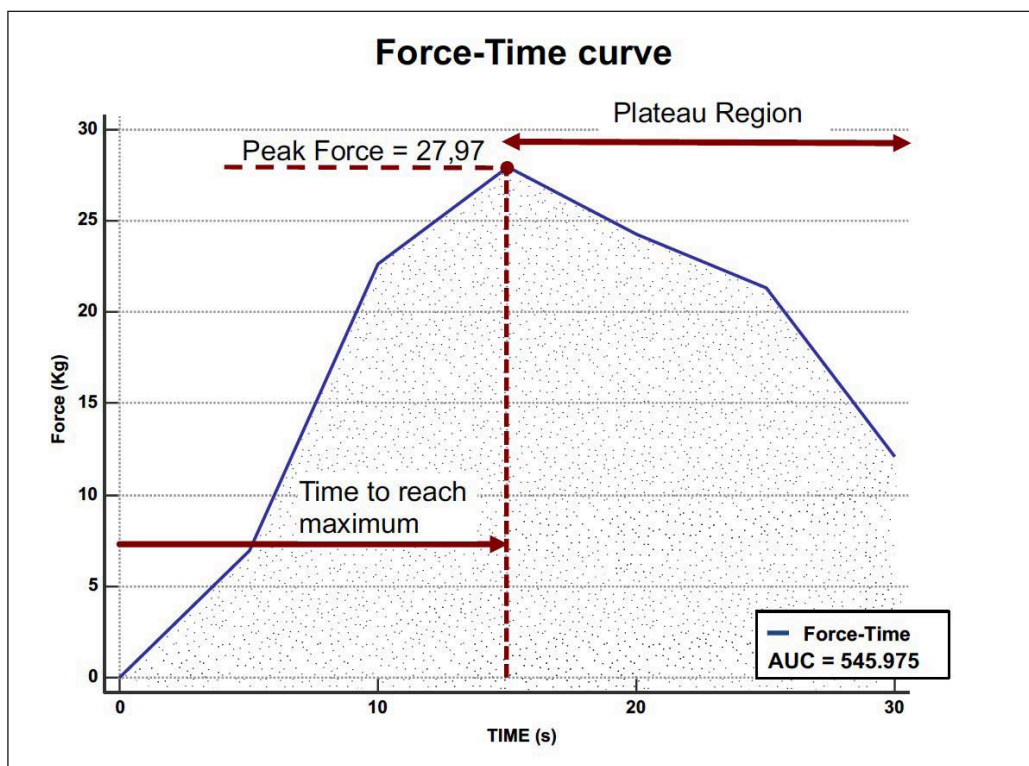
S. FARAH, M. DI CARLO, F. SALAFFI

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

Background. Factors associated with handgrip strength (HG), in female FM, use of force-time (FeT) curve to assess peak force, area under the curve (AUC), and variability of the time to reach maximum plateau of the curves to identify the impact of FM patients versus healthy controls have not been extensively studied. The aim of the study was to compare the HGs of FM with healthy subjects and to evaluate the relationship between curve characteristics and FM disease severity.

Materials and Methods. One hundred and ten women (mean age 53.8 ± 12.4 years; range 18 to 80) who fulfilled the 2016 ACR criteria were in-

cluded and compared with 111, age and BMI matched, female healthy controls. HGs was measured with an electronic device, while demographic and clinical characteristics of the subjects were obtained by the Revised version of the Fibromyalgia impact questionnaire (FIQR) and Fibromyalgia Activity Score (FAS). The patient opinion of their symptoms state (PASS) was also evaluated as external criterion. The HGs threshold that best discriminates between the presence and absence of FM, as well as between moderate and severe FM, was determined using the receiver operating characteristic (ROC) curves analyses. Multivariate



regression procedure was used in order to assess the relative contribution of the covariates on the HGs.

Results. HGs-AUC and peak force levels were lower in patients with FM than healthy women (median 342.7 vs 496.5; and in Kg median was 13.9 vs 19.9, respectively; both at significant level of $p < 0.001$) and in women with severe FM compared with those with mild-moderate FM ($p < 0.0001$). The time to reach maximum plateau of the curves was significantly higher in patients with FM than healthy women (15.5 vs 11.8 sec; $p > 0.001$). ROC analyses revealed that the HGs peak force threshold that best discriminated between the presence and absence of FM was 14.2 kg (AUC 0.801; $p < 0.001$), whereas the HGs peak force threshold that best discriminate between PASS was 16.3 kg (AUC 0.834; $p < 0.001$). A negative correlation was found between FIQR and FAS

scores and peak force, AUC in patients with FM (all at $p < 0.001$). Furthermore, a correlation was observed between widespread pain index (WPI) and peak force, AUC (both at $p < 0.0001$), and of the time to reach maximum plateau of the curves ($P = 0.04$) in patients with FM. Factors significantly associated with HGs-AUC in multivariate analysis were WPI and FIQR (both at $p < 0.001$).

Conclusions. HGs is reduced in woman FM patients and is inversely related to FM severity and symptomatology. The FeT curve gave more information about grip in the FM and could be used as a complementary tool in the assessment and monitoring of FM. Further research on male FM patients is needed to confirm or contrast these findings.

Keywords: *Fibromyalgia, Handgrip strength, Force-Time Curve.*

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI SISTEMICHE

Moderatore: G. Paolazzi (Trento), C. Salvarani (Modena/Reggio Emilia)

A REAL-LIFE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EFFICACY AND SAFETY OF MEPOLIZUMAB IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

G.A. Ramirez¹, A. Cariddi¹, S. Noviello^{1,2}, L. Moroni¹, M.R. Yacoub¹, E.P. Bozzolo¹, L. Dagna¹
¹Milano, ²Bari

PERSISTENT LOW-GRADE VASCULAR INFLAMMATION IN REMITTED LARGE VESSEL VASCULITIS PATIENTS IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF RELAPSE. A LONGITUDINAL STUDY USING FULLY INTEGRATED 18F-FDG PET/MR

R. Padoan, M. Felicetti, F. Crimi, C. Lacognata, D. Cecchin, P. Zucchetta, F. Schiavon
Padova

THE IMPACT OF DISEASE EXTENT AND SEVERITY DETECTED BY QUANTITATIVE ULTRASOUND ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND OUTCOME OF GIANT CELL ARTERITIS

S. Monti¹, C. Ponte², C. Pereira³, F. Manzoni¹, C. Klersy¹, F. Rumi⁴, G. Carrara⁴, A. Hutchings⁵, W. Schmidt⁶, B. Dasgupta⁷, R. Caporali¹, C. Montecucco¹, R. Luqmani³
¹Pavia, ²Lisbon - PT, ³Oxford - UK, ⁴Milano, ⁵London - UK, ⁶Berlin - DE, ⁷Westcliff-on-sea - UK

LA CRIOGLOBULINEMIA HCV CORRELATA NELL'ERA DELL'ERADICAZIONE VIRALE COMPLETA: QUAL È L'IMPATTO DEGLI AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA) SULLE MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE, E QUALE IL RUOLO DELLA TERAPIA SEQUENZIALE CON RITUXIMAB?

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

PROPOSTA DEI "CORE OUTCOME DOMAINS" PER LA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA

G. Guerrini¹, C.A. Sciré¹, L. Vultaggio¹, S. Giambalvo¹, M. Sebastiani², C. Vacchi², L. Quartuccio³, M. Pietrogrande⁴
¹Ferrara, ²Modena, ³Udine, ⁴Milano

LE CELLULE ENDOTELIALI CIRCOLANTI (CEC) COME INDICE DI DANNO VASCOLARE NELLA MALATTIA DI BEHÇET

A. Floris, S. Pinna, M.M. Angioni, P. Mascia, D. Perra, M. Congia, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli
Cagliari

PRESENTATION AND OUTCOMES BETWEEN 2000-2010 AND 2011-2018 DECADES IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS AND MICROSCOPIC POLYANGIITIS: A 20 YEARS FOLLOW UP MONOCENTRIC STUDY

M. Felicetti, R. Padoan, S. Bertocchi, F. Schiavon
Padova

GLI ANCA PR3: UN FATTORE DI RISCHIO PER DANNO SEVERO NELLE VASCULITI ANCA-CORRELATE

F. Ferro, S. Barsotti, E. Elefante, G. Governato, A. Tripoli, R. Talarico, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

A REAL-LIFE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EFFICACY AND SAFETY OF MEPOLIZUMAB IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

G.A. RAMIREZ¹, A. CARIDDI^{1,2}, S. NOVIELLO^{1,3}, L. MORONI¹, M.R. YACOUB¹, E.P. BOZZOLO¹, L. DAGNA^{1,2}

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ³Dipartimento di Medicina G. Baccelli, Università di Bari

Background. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare small-vessel vasculitis characterised by a peculiar association with eosinophilic inflammation. Conventional immune suppressants are most effective on microvascular inflammation, whereas residual asthma and other eosinophil-driven manifestations often persist in patients with longstanding disease, constituting a major cause of morbidity. In turn, need for long-term corticosteroid treatment and refractory disease are associated with damage accrual and reduced survival. Mepolizumab (MPZ), an anti-IL5 monoclonal antibody proved superior to placebo in addition to standard of care in promoting remission in EGPA according to a recent randomised clinical trial. Little is known about efficacy and safety of MPZ in a real-life setting. We thus aimed to describe the therapeutic outcomes of patients with EGPA treated with MPZ in routine clinical practice.

Materials and Methods. Fourteen patients were started on 300 mg monthly subcutaneous MPZ for refractory EGPA and followed up for a median time of 16 months. Demographics and clinical features in the five years preceding MPZ initiation were retrospectively collected. Prospective assessment included concomitant medications, disease activity (as per the Birmingham Vasculitis Disease Activity Score, BVAS) and chronic damage (as per the Vasculitis Damage Index, VDI). In addition, incidence rates of asthma exacerbations, EGPA flares and infections during treatment with MPZ were compared with the corresponding outcomes in the preceding five years.

Results. MPZ treatment associated with a decrease in asthma exacerbation rates compared to the pre-MPZ period (1.11 vs 7.64 cases/100 person-months; $p=0.00003$), while non-asthmatic exacerbations did not change. BVAS decreased from MPZ start to last visit ($p<0.0001$), whereas VDI was not affected. All patients could taper corticosteroids with 5/14 being off prednisone at last evaluation. Eight patients (57.1%) could taper or discontinue a concomitant immune suppressant during MPZ treatment. A higher number of infections (18.15 vs 3.58/100 person-months in the pre-MPZ period) was reported during MPZ treatment ($p<10^{-6}$), although none of them was severe. Hospitalisation rates were similar during MPZ compared to the preceding five years. None of the patients required discontinuation of the drug.

Conclusions. MPZ can safely and effectively improve the control of asthma and possibly of other eosinophil-related manifestations in patients with refractory EGPA. Relative event overreporting might account for an apparent rise in infection rates, which, indeed, are similar to those reported in patients with asthma treated with MPZ long-term. However, a drug-related effect could not definitely be excluded. Microvascular inflammation might elude MPZ therapeutic effect, highlighting the importance of personalised treatment approaches in the management of patients with EGPA.

Keywords: EGPA, mepolizumab, real-life.

PERSISTENT LOW-GRADE VASCULAR INFLAMMATION IN REMITTED LARGE VESSEL VASCULITIS PATIENTS IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF RELAPSE. A LONGITUDINAL STUDY USING FULLY INTEGRATED 18F-FDG PET/MR

R. PADOAN¹, M. FELICETTI¹, F. CRIMÌ², C. LACOGNATA², D. CECCHIN³, P. ZUCCHETTA³, F. SCHIAVON¹

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; ²Radiology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; ³Nuclear Medicine Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Background. Persistent low-grade vascular inflammation in large vessel vasculitis (LVV) treated patients could represent the expression of persistent subclinical disease activity. The objective was to evaluate the frequency and evolution of low-grade vascular inflammation using a fully integrated 18F-FDG PET/MR in a longitudinally followed cohort of LVV patients.

Materials and Methods. All consecutive patients with LVV who underwent at least 2 PET/MR scans (median time 9[6] months) between January 2015 and January 2019 were included. For each scan vessel's metabolic activity was assessed using the Meller's grading and the standard uptake value. Low-grade inflammation was defined as Meller 1 and 2 (inferior or equal to liver), as previously reported. Demographic and clinical data, as well as disease remission or flares, were recorded and compared to vascular metabolic activity.

Results. In total, 107 PET scans were performed (from min. 2 scans to max. 5 scans per patient), mainly during follow-up (78.8%) in 33 LVV patients (72.7% GCA, 27.3% TAK), predominantly female (84.8%), with a regular BMI (24.1[5.3]) and with a long-standing disease (30[29] months). At PET examination, low-grade metabolic activity was reported in 60% of the cases (86.4% GCA and 13.6% TAK), while complete remission in 15% and high metabolic activity in 25%. Comparing patients with low-grade vascular inflammation to those with complete remission (Meller 0), they resulted significantly older (64[12] vs 57[33] years, $p=0.005$), with a lower disease duration (26.5[21.4] vs 52.5[34.8] months, $p=0.001$) and with higher daily prednisone dosage, but without significance (5[7.5] vs 2.5[8.75],

$p=0.096$). No significant differences were noted in acute phase reactants and type of treatment. Moreover, when compared to those with high metabolic activity (Meller 3), patients with low-grade inflammation resulted significantly older (64[12] vs 62[25] years, $p=0.025$), with a lower disease duration (26.5[21.4] vs 33[46] months, $p=0.041$), lower CRP level, but without significance (3.05[5.92] vs 10.35[13.75], $p=0.069$). Clinical remission, before PET examination, was registered in 55.6% of patients with Meller 3 activity, significantly lower compared to those with Meller 1+2 (87.5%, $p=0.002$). Steroids and immunosuppressants tapering rate did not differ between patients with low-grade metabolic activity and those without activity.

Among all patients with low-grade vascular inflammation, 60% underwent to steroids or immunosuppressants tapering due to complete clinical remission. At the subsequent PET examination, a persistence/worsening of metabolic activity was found in 88.9% of them. Change or increase of treatment regimen led to an improvement (complete remission) in 58.9% of the cases. Low-grade metabolic activity was associated with a significant increased risk of worsening/flare at the subsequent PET examination (RR 5.29[1.87-16.11], $p=0.002$).

Conclusions. Low-grade vascular inflammation at PET examination is a common feature in remitted patients. It is associated with older age, lower disease duration and clinical remission. Treatment tapering is associated with an increased risk of worsening/flare.

Keywords: Vasculiti dei grandi vasi, PET-TC/RM, Ipercaptazione vascolare.

THE IMPACT OF DISEASE EXTENT AND SEVERITY DETECTED BY QUANTITATIVE ULTRASOUND ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND OUTCOME OF GIANT CELL ARTERITIS

S. MONTI¹, C. PONTE², C. PEREIRA³, F. MANZONI⁴, C. KLERSY⁴, F. RUMI⁵, G. CARRARA⁵, A. HUTCHINGS⁶, W. SCHMIDT⁷, B. DASGUPTA⁸, R. CAPORALI¹, C. MONTECUCCO¹, R. LUQMANI³

¹University of Pavia, PhD in Experimental Medicine, Department of rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia;

²Department of Rheumatology, Hospital de Santa Maria, Lisbon; and Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molec, Lisbon, Portugal; ³NDORMS, Rheumatology Department, Nuffield Orthopaedic Centre, University of Oxford, United Kingdom;

⁴Biometry and Clinical Epidemiology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; ⁵Epidemiology Unit, Italian Society of Rheumatology, Milan; ⁶Department of Health Services Research and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; ⁷Immanuel Krankenhaus Berlin, Medical Centre for Rheumatology Berlin-Buch, Germany;

⁸Southend University Hospital, NHS Foundation Trust, Westcliff-on-Sea, Westcliff-on-sea, United Kingdom

Background. Colour duplex sonography (CDS) is used in suspected giant cell arteritis (GCA) to detect inflammatory oedema of the vascular wall, known as “halo-sign”. A quantitative analysis of halo characteristics to grade the severity and extension of vascular involvement could improve assessment of GCA.

Objectives. To develop a quantitative score based on CDS to predict the diagnosis and outcome of GCA.

Materials and Methods. We selected patients with positive CDS and confirmed final diagnosis of GCA who had been recruited into the Temporal Artery (TA) Biopsy (TAB) vs Ultrasound in

Figure 1 - GCA-US score combining ultrasonographic and clinical models to stratify patients according to the risk of having a positive temporal artery biopsy.

(1) Coefficients for score calculation

Variable	Coefficient
Maximum TA IMT > 0.70 mm	1.09
Bilateral TA	1.06
Maximum AX IMT > 1.30 mm	0.54
Bilateral AX	0.27
Any ischaemic (jaw claudication, visual*, stroke)	0.44
PMR	-0.38
Elevated APR (ESR ≥ 50 mm/h; CRP > 40 mg/L)	0.97

(3) Nomogram to derive the probability of positive TAB, given the score

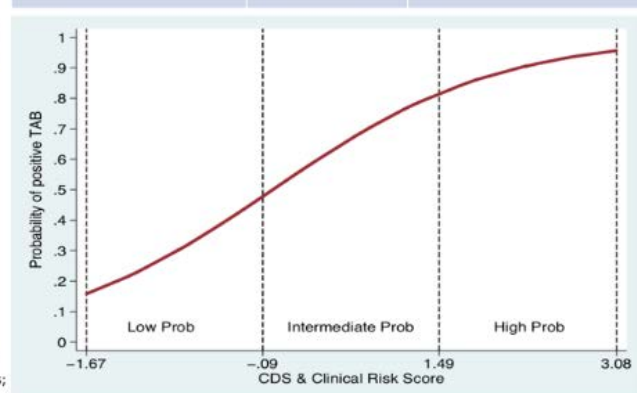
(4) Simulated Examples

Case 1: Patient with ESR of 51 mm/hour, headache, jaw claudication, right TA involvement with max TA 0.71 mm at CDS: $0.97 + 0.44 + 1.09 = 2.5$. This corresponds to a high risk of having a positive TAB. This patient has a probability between 88% and 91% of having a positive TAB.

Case 2: Patient with CRP of 54 mg/L, headache, PMR, right AX involvement at CDS with max IMT 1.60 mm: $0.9 - 0.38 + 0.54 = 0.76$. This corresponds to an intermediate risk of having a positive TAB. This patient has a probability between 64% and 68% of having a positive TAB.

(2) Categorization into risk groups

Risk Tertile	Score value	Probability of positive TAB
Low	-1.67; -0.09	35% (95% CI 32-37)
Intermediate	-0.08; 1.49	66% (95% CI 64-68)
High	1.50-3.08	89% (95% CI 88-91)



*visual: double vision, amaurosis fugax. TA: temporal artery; IMT: intima-media thickness; AX: axillary artery; PMR: polymyalgia rheumatica; APR: acute phase reactants.

Diagnosis of GCA (TABUL) study. We recruited a validation cohort (independent cohort) from the fast-track ultrasound clinics of two European rheumatology centres. We fitted four different CDS models including combinations of the following items: number and distribution of halos at the TA branches, and the average and maximum intima-media thickness (IMT) of the TA and axillary arteries (AX). We also fitted four different models with clinical and laboratory findings. The best fitting combined CDS and clinical/laboratory models were used to develop a comprehensive score to predict risk of positive TAB and clinical outcome at 6 months.

Results. We included 135 GCA patients from TABUL (female: 68%, age 73 ± 8) and 72 patients from the independent cohort (female: 46%, age 75 ± 7). The best fitting CDS model for TAB used maximum IMT size and bilaterality of halos at the level of the TA and AX. The best fitting clinical model included raised erythrocyte sedimentation

rate and/or c-reactive protein, polymyalgia rheumatica, headache and ischaemic symptoms (jaw or tongue claudication, amaurosis fugax, double vision, stroke).

By combining the best fitting CDS and clinical models we derived a simple score to compute the probability of a positive TAB. Model discrimination was fair (AUC-ROC 0.77, 95% CI 0.68-0.84). No statistically significant association was found for prediction of the clinical outcome at 6 months for both cohorts.

Conclusions. A quantitative analysis of specific CDS findings and clinical characteristics is useful to identify patients with a positive biopsy, supporting the use of CDS as a surrogate diagnostic tool to replace TAB. No predictive role was found for baseline quantitative CDS information and clinical features for worse prognosis at 6 months.

Keywords: *Arterite Gigantocellulare, Ecografia, Predittori Prognostici.*

LA CRIOGLOBULINEMIA HCV CORRELATA NELL'ERA DELL'ERADICAZIONE VIRALE COMPLETA: QUAL È L'IMPATTO DEGLI AGENTI ANTIVIRALI DIRETTI (DAA) SULLE MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE, E QUALE IL RUOLO DELLA TERAPIA SEQUENZIALE CON RITUXIMAB?

M. DI CICCÒ¹, O.M. EPIS¹, F. FILIPPINI², L. ALVARO¹, L. BELLOLI¹, V. CAMPANELLA¹, C. CASU¹, M. CHEVALLARD¹, M. MUSCARÀ¹, M. ROMANO¹, E. SCHITO¹, N. UGHI¹, E. VERDUCI¹, D.A. FILIPPINI¹

¹Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ²Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano

Corpo del lavoro. La Crioglobulinemia Mista (CM) è una vasculite dei piccoli vasi caratterizzata dalla presenza di fattore reumatoide (FR) monoclonale e immunoglobuline policlonali che precipitano a basse temperature, con un ampio spettro di manifestazioni cliniche. La CM è associata a infezione HCV in oltre il 90% dei casi. I nuovi farmaci antivirali diretti contro il virus HCV (direct-acting antivirals, DAA) eradicano l'infezione in oltre il 95% dei pazienti, e si suppone abbiano un impatto anche sulle manifestazioni cliniche della CM, ma i dati clinici sono limitati. Inoltre, pazienti con importanti manifestazioni vasculitiche possono necessitare trattamento con anti-CD20 Rituximab (RTX) in aggiunta ai DAA. Nonostante il forte razionale della terapia di combinazione RTX-DAA, il suo vantaggio è dibattuto e la sequenza terapeutica ottimale non definita.

Lo scopo del lavoro è Investigare l'impatto dei DAA sulle manifestazioni cliniche e biochimiche della HCV-CM, e se il pretrattamento con RTX offra un vantaggio in un subset di pazienti con malattia più severa.

Materiali e Metodi. 33 pazienti con CM (età media 68 anni, 80% donne, durata malattia 10 anni) trattati con DAA ottenendo l'eradicazione virale completa, sono stati valutati ai seguenti timepoints: prima di iniziare DAA (pre-DAA), a fine terapia (post-DAA), a 52 settimane dopo la conclusione (52w). Inoltre, 9 pazienti (età media 65 anni, 77% donne, durata malattia 9 anni) trattati con uno o più cicli di RTX prima di iniziare DAA, sono stati analizzati ai medesimi timepoints oltre che prima di ricevere RTX (pre-RTX). Sono stati valutati i dati clinici (presenza/assenza di porpora, neuropatia, artralgia,

astenia, Raynaud, nefrite) e i parametri biochimici (criocrito, C3, C4, FR) di attività di malattia e la loro variazione ai diversi timepoints.

Risultati. Nei pazienti trattati solo con DAA, la prevalenza delle manifestazioni cliniche prima del trattamento era: porpora 31%, neuropatia 52%, artralgie 28%, astenia 14%, Raynaud 6%, nefrite 3%. Dopo il trattamento abbiamo osservato una riduzione significativa delle artralgie ($p < 0.04$) e della porpora ($p < 0.01$), quest'ultima mantenutasi a 52w ($p < 0.01$), insieme a una riduzione significativa del criocrito ($p < 0.01$) e del C4 ($p < 0.02$). Tra i pazienti pretrattati con RTX, la prevalenza delle manifestazioni cliniche pre-RTX era: porpora 78%, neuropatia 100%, artralgie 44%, astenia 50%, Raynaud 22%, nefrite 22%; pre-DAA: porpora 22%, neuropatia 100%, artralgie 0%, astenia 0%, Raynaud 10%; nefrite 0%. Si è osservata una riduzione dell'incidenza di porpora ($p = 0.01$) e artralgie ($p = 0.01$) dopo RTX, ma nessuna differenza clinica né sierologica tra pre-RTX e post-DAA o a 52w.

Conclusioni. Il trattamento con DAA si associa ad una rapida riduzione del criocrito e del C4 e miglioramento delle manifestazioni cliniche, che si osserva anche a un anno dalla conclusione della terapia. I pazienti che presentavano malattia più severa al basale e perciò pretrattati con RTX, hanno mostrato un miglioramento clinico solo transitorio; il successivo trattamento con DAA non ha aggiunto nulla in termini di beneficio clinico nel breve o lungo periodo.

Keywords: Cryoglobulinemia, Direct antiviral agents, Rituximab.

PROPOSTA DEI “CORE OUTCOME DOMAINS” PER LA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA

G. GUERRINI¹, C.A. SCIRÈ¹, L. VULTAGGIO¹, S. GIAMBALVO¹, M. SEBASTIANI²,
C. VACCHI², L. QUARTUCCIO³, M. PIETROGRANDE⁴

¹Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Cona, Ferrara; ²Rheumatology Unit, Department of Medical and Surgical Science, University of Modena, Azienda Policlinico of Modena; ³Clinic of Rheumatology, Department of Medical and Biological Sciences, University H. Santa Maria della Misericordia, Udine; ⁴Department of Health Sciences, University of Milan; ⁵Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC), Italia

Corpo del lavoro. La crioglobulinemia mista è una vasculite multisistemica causata dalla deposizione di immunocomplessi nei vasi di piccolo e medio calibro. Attualmente, non sono disponibili misure di outcome standardizzate per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti

nei pazienti affetti da vasculite crioglobulinemica. L'obiettivo è di identificare i “Core Outcome Domains” (cosa misurare) da utilizzare negli studi clinici sulla crioglobulinemia mista, rispettando i criteri del filtro OMERACT 2.0.

Materiali e Metodi. La ricerca è stata effettuata

Tabella I - Outcome Domains nella Vasculite Crioglobulinemica.

Core Areas	Domini	Sottodomini	Studi	RCT	Primo round Delphi (accordo-%)	Secondo round
			(N-%)	(N)		Delphi (accordo-%)
Fisiopatologia	Markers di laboratorio	Attività bioumorale	97 – 87.39%	7	100	100
	Manifestazioni cliniche	Coinvolgimento cutaneo	62 – 55.86%	6	100	100
		Sistema nervoso periferico	63 – 56.76%	5	100	100
		Coinvolgimento articolare	47 – 42.34%	4	60.7	42.9
		Sintomi costituzionali	3 – 2.70%	0	57.1	44.4
	Funzione d'organo	Funzione renale	66 – 59.46%	5	96.4	100
Impatto sulla vita	Qualità della vita		4 – 3.60%	0	78.6	60.8
	Disabilità		3 – 2.70%	0	81.5	64.3
	Dolore		10 – 9.01%	1	85.7	75
	Disturbi del sonno		1 – 0.90%	0	17.9	14.3
	Fragilità		0 – 0.00%	0	25	14.3
Morte	Sopravvivenza		54 – 48.65%	5	89.3	82.1
Impatto economico	Costi economici		1 – 0.90%	0	46.4	25

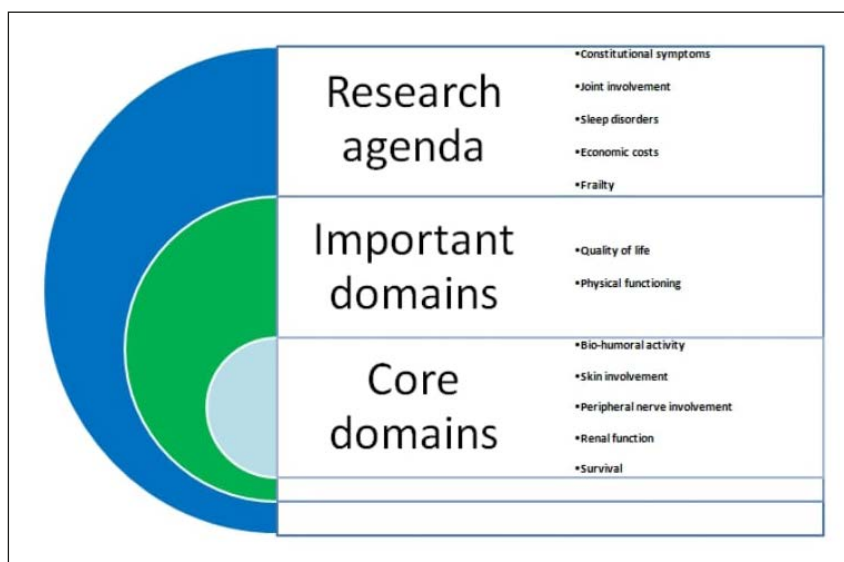


Figure 1

su Medline (tramite PubMed) e su Embase utilizzando una modalità standardizzata [filter <https://omeracthandbook.org/>]. Questa revisione ha preso in considerazione gli studi che riportavano dati in merito alle misure di outcome e che includevano pazienti affetti da crioglobulinemia mista (tipo 2 e 3), sono stati valutati solo gli articoli in lingua inglese, le revisioni sistematiche della letteratura, gli studi randomizzati controllati, gli studi di coorte, caso-controllo e le serie di casi (> 5 pazienti). I dati sono stati raccolti in un modulo di estrazione preformato e riassunti in maniera qualitativa. In tal modo è stato possibile definire le “Core Areas” ed i principali domini. I risultati sono stati presentati e votati, in due round Delphi, da una Consensus Committee formata da medici con esperienza in malattie reumatologiche, nefrologiche ed infettologiche. Ciascun dominio è stato votato separatamente tramite un punteggio da 1 (fortemente in disaccordo) a 5 (fortemente d'accordo). L'accordo è stato calcolato come percentuale di accordo/fortemente d'accordo. Il consenso è stato raggiunto in caso di un accordo >70%. I domini, che non hanno raggiunto il 70% dell'accordo nel primo round Delhi, sono stati inclusi nella Research Agenda. Il secondo round Delphi ha permesso di classificare i domini come “Important Domains” e “Core Domains”.

Risultati. Nella revisione sono stati inclusi 111 studi di cui 7 studi randomizzati controllati (6,31%, 285 pazienti), 36 studi di coorte (32,43%, 1964 pazienti) e 68 studi osservazionali (61,26%, 3606 pazienti). I domini più frequentemente riportati in letteratura sono: marcatori di attività bio-morale (ad esempio il criocrito, fattore reumatoide, complementemia), infezioni virali, funzione epatica, coinvolgimento della cute, del sistema nervoso periferico, del rene e delle articolazioni. Solo alcuni studi presentavano dati in merito alla “Core Area” inerente all'impatto sulla qualità di vita, sulla sopravvivenza e sicurezza. Solo uno, tra gli studi inclusi, riportava dati in merito all'impatto economico. Nella Tabella I sono riportati i risultati della votazione Delphi e la frequenza dei diversi domini riportati in letteratura. La Figura 1 mostra la ripartizione dei diversi domini nella “Omeract onion”. I domini riguardanti gli eventi avversi e le infezioni virali, sono stati considerati come fattori contestuali.

Conclusioni. Questo è il primo studio volto ad identificare i “core outcome domains” nella vasculite crioglobulinemica. Altri studi saranno necessari per valutare e selezionare gli strumenti appropriati per misurare questi domini.

Keywords: Crioglobulinemia, Outcome, Domini.

LE CELLULE ENDOTELIALI CIRCOLANTI (CEC) COME INDICE DI DANNO VASCOLARE NELLA MALATTIA DI BEHÇET

A. FLORIS, S. PINNA, M.M. ANGIONI, P. MASCIA, D. PERRA, M. CONGIA,
M. PIGA, A. MATHIEU, A. CAULI

S.C. di Reumatologia, Policlinico Universitario A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato

Corpo del lavoro. La Malattia di Behçet (MB) è una vasculite sistemica, per la quale non sono attualmente disponibili validi biomarcatori. Sebbene le Cellule Endoteliali Circolanti (CEC) siano state identificate come indici di danno endoteliale in numerose vasculiti, non sono al momento presenti dati metodologicamente affidabili sulla loro associazione con la MB. L'obiettivo del presente studio è di esplorare, tramite metodiche standardizzate, il potenziale ruolo delle CEC come biomarcatori nella MB.

Materiali e Metodi. Le CEC sono state identificate tramite citofluorimetria a flusso su sangue periferico come cellule vive/nucleate/CD45 negative/CD34 bright/CD146 positive in una coorte monocentrica di pazienti con MB ed un gruppo di controlli sani (CS). Nei pazienti affetti da MB sono

state, inoltre, registrati i seguenti parametri: caratteristiche demografiche e cliniche (classificate secondo i criteri IGBD), attività di malattia (tramite Behçet Disease Current Activity From - BDCAF), danno (tramite il Vasculitis Damage Index - VDI), trattamento in corso. Il T Student test è stato utilizzato per confrontare la concentrazione di CEC nei pazienti con MB e nei CS. Il T Student o il Fisher's exact test sono stati utilizzati per l'identificazione di potenziali associazioni tra livelli di CEC e fattori demografici, clinici e terapeutici nei pazienti con MB.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 32 pazienti con MB e 11 CS. Tra il gruppo di pazienti e quello di controllo non sono state registrate differenze significative ($p < 0.05$) in termini di età (media \pm DS 49.6 \pm 11.3 vs. 44.8 \pm 12.6 anni), sesso (53.1% vs.

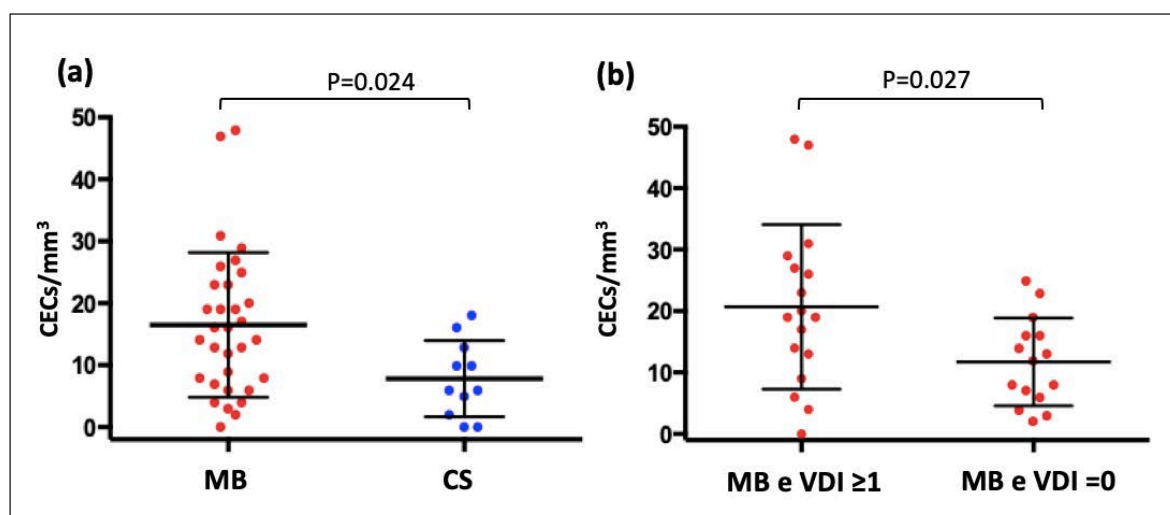


Figura 1 - a) Concentrazione media (DS) delle Cellule Endoteliali Circolanti (CEC) in pazienti con malattia di Behçet (MB) e controlli sani (CS). b) Concentrazione media (DS) CEC in MB con (VDI>1) o senza danno (VDI=0), valutato tramite il Vasculitis Damage Index (VDI).

45.5% maschi) ed abitudine al fumo (19.4% vs. 18.2% fumatori). Le concentrazioni di CEC sono risultate significativamente maggiori nei pazienti con MB rispetto ai CS (16.5 ± 11.7 vs. 7.8 ± 6.1 CEC/mm³, $p=0.024$) (figura 1a). All'interno della coorte dei soggetti con MB, non sono state osservate associazioni significative tra le concentrazioni di CEC e fattori demografici, manifestazioni cliniche, BDCAF, PGA o trattamento in corso. È stata invece registrata una correlazione significativa tra le CEC e la presenza di danno valutato tramite il VDI (20.7 ± 13.4 vs. 11.7 ± 7.1 CEC/mm³ in VDI ≥ 1 e VDI=0, rispettivamente; $p=0.027$) (figura 1b). In particolare, è stata osservata una significativa associazione tra la presenza di danno cardiovascolare (stenosi arteriosa, infarto del miocardio, trombosi

venosa complicata, diabete) e la concentrazione di CEC (26.1 ± 15.4 vs. 13.8 ± 9.05 in pazienti con e senza danno cardiovascolare; $p=0.011$).

Conclusioni. La concentrazione di CEC risulta significativamente più elevata nei pazienti con MB rispetto ai controlli sani e correla con la presenza di danno cardiovascolare, piuttosto che con l'attività di malattia. L'estensione longitudinale del presente studio ed un ampliamento della casistica potrebbe consentire di validare il potenziale ruolo delle CEC come indice di danno vascolare nella MB, eventualmente anche quando non clinicamente manifesto.

Keywords: *Malattia di Behçet, Biomarkers, Cellule Endoteliali Circolanti.*

PRESENTATION AND OUTCOMES BETWEEN 2000-2010 AND 2011-2018 DECADES IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS AND MICROSCOPIC POLYANGIITIS: A 20 YEARS FOLLOW UP MONOCENTRIC STUDY

M. FELICETTI, R. PADOAN, S. BERTOCCHI, F. SCHIAVON

Operative Unit of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Background. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) are systemic diseases with a wide spectrum of clinical presentation. Our study aims to analyze presentation and 5 years-outcomes of GPA and MPA patients diagnosed between 2000 and 2018 in the monocentric cohort of Padova Vasculitis Center.

Materials and Methods. We retrospectively collected all GPA and MPA diagnosed between 2000-2018 and followed in our clinic. We focused on demographic and clinical features at diagnosis, 6 months mortality, 5 years-relapse rate and survival rate.

Results. We identified 110 patients (F/M 57/53, Caucasian 97%) that met the inclusion criteria. Only 39 patients were diagnosed between 2000-2010, while 71 between 2011-2018 (+180% of new diagnosis than in the previous decade).

82 (75%) were GPA, while 28 (25%) MPA. Interestingly, 21/28 MPA patients belonged to the 2011-2018 cohort (30% vs 18%, $p=ns$, $\lambda +12\%$).

Mean age at diagnosis of 58.4 ± 16.4 years, without significant differences between the two decades, even if, in the last decade, we observed an increasing trend of AAV in young adults (age<30 years) and elderly patients (age>65 years) (respectively 14% vs 3%, $p=0.054$ and 35% vs 18%, $p=0.057$). Despite the increased frequency of elderly patients and MPA, the hospital admission rate at diagnosis slightly decreased over time without reaching the statistical significance (78% vs 91%, $p=0.08$).

In all cohort 97/109 were ANCA positive: 55% cANCA/PR3, 33% pANCA/MPO and 1% double positive without significant differences between the decades.

The patients more frequently presented with systemic symptoms (77%), ENT and lung involvement (respectively 62% and 66%). Renal vasculitis was reported in 66% of patients with a mean eGFR of 50 ± 40 ml/min. Moreover, we registered 17 alveolar haemorrhages (AH), 4 cardiac involvement, 4 subglottic stenosis (SGS) and 3 gastrointestinal (GI) disease. Clinical presentation did not significantly differed over time, however, in the last decade, we observed 14/17 AH and all SGS, while the other more severe manifestations (CNS, cardiac and GI involvement) were evenly distributed

Overall, only 1 patient died within 6 months, while the 5-years survival calculated with Kaplan Meier method was 94.3% (6 events, 5 in the last decade). 5-years relapse rate was 31%. Neither the survival rate nor the relapse rate significantly changed over time.

Conclusions. Our data showed a consistent increase of AAV diagnosis over time, in line with the most recent literature. This could reflect a real increasing frequency of AAV in the population, but also a higher awareness of the disease among physicians. The comparison between the two decades, showed also an increasing trend of AAV in elderly patients and an increased presentation with MPA and AH, all markers of more severe disease and difficult management. This could explain the lack of the improving survival trend over time, that has been reported in the literature.

Keywords: ANCA associated vasculitis, Epidemiology, Long term outcomes

GLI ANCA PR3: UN FATTORE DI RISCHIO PER DANNO SEVERO NELLE VASCULITI ANCA-CORRELATE

F. FERRO, S. BARSOTTI, E. ELEFANTE, G. GOVERNATO, A. TRIPOLI, R. TALARICO, M. MOSCA, C. BALDINI

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa

Corpo del lavoro. Identificare fattori prognostici clinico-sierologici associati a rischio di danno severo nelle vasculiti ANCA-correlate (AAV).

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale monocentrico sono stati raccolti dati demografici, clinico-sierologici e indici di attività (BVAS) alla diagnosi di malattia e all'ultimo follow-up di pazienti affetti da AAV (Granulomatosi con Poliangite/Micropoliangite). In accordo con la letteratura un VDI > 4 è stato considerato danno di grado severo. Sono stati inoltre raccolti dati di outcome (recidive, infezioni, mortalità).

Risultati. Sono stati inclusi 57 pazienti (M/F 23/34), 37 GPA e 20 MPA, con età media all'esordio di 55±16 anni e un follow-up medio di 9±7 anni. 26 pazienti (45.6%) risultavano positivi per PR3 e 31 pazienti (54.4%) per MPO. I pazienti con MPA vs GPA differivano per età media all'esordio (62±15 vs 51±16, p=0.01), coinvolgimento interstiziale polmonare (12/20 (60%) vs 2/37 (5.4%), p=0.001) e impegno ORL (MPA 1/20 (5%) vs GPA 32/37 (86.5%), p=0.001); i due gruppi non differivano invece per genere, durata di malattia e restante impegno d'organo con valori di BVAS alla diagnosi di malattia sovrapponibili. Non si osservavano nei due gruppi differenze nelle terapie di induzione. Nel follow-up il tasso di recidiva

risultava significativamente superiore nei GPA vs MPA (22/37 (59.7%) vs 4/20 (20%), p=0.006), per la maggior prevalenza di riacutizzazioni ORL (p=0.006). I pazienti con GPA mostravano più elevata frequenza di danno ORL (p=0.002) e una tendenza superiore alla necessità di dialisi (p=0.08); nei pazienti con MPA si osservava maggior danno polmonare (p=0.001). Un VDI > 4 era presente in 17/37 GPA (45.9%) e in 5/20 MPA (25%). Indipendentemente dalla diagnosi clinica, i pazienti con VDI > 4 presentavano più frequentemente: ANCA PR3 positivi (p= 0.05), impegno renale (p= 0.009), vasculite necrotizzante (p= 0.03), BVAS all'esordio più elevato (p= 0.02), più alta frequenza di recidive renali (p= 0.002), polmonari (p=0.03) e globali (p= 0.002), una dose cumulativa di steroide superiore (p= 0.002) e una mortalità più elevata (p= 0.002). Fattori indipendenti di rischio per sviluppo di VDI > 4 sono risultati la positività per ANCA PR3 (p= 0.01) e l'esposizione cronica allo steroide (p= 0.01).

Conclusioni. Lo studio sottolinea come la stratificazione sierologica dei pazienti AAV (PR3) sia superiore alla classificazione nosologica nel predire il danno severo.

Keywords: ANCA, PR3, Danno.

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE [1]

Moderatori: A. Carletto (Verona), G. Passiu (Sassari)

DRUG RETENTION RATE A LUNGO TERMINE DI ANAKINRA E FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA

A. Vitale, J. Sota, C. Gaggiano, B. Frediani, L. Cantarini
Siena

L'EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NELLE DONNE AFFETTE DA ARTRITE REUMATOIDE IN ETÀ FERTILE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA COORTE MULTICENTRICA INTERNAZIONALE

E.G. Favalli¹, A. Becciolini¹, R. Caporali¹, P. Sarzi-Puttini¹, R. Gorla², R. Ionescu³, S. Rednic⁴,
A. Balanescu⁴, E. Rezus⁵, C. Mogosan³, C. Codreanu⁴, C. Montecucco⁶
¹Milano, ²Brescia, ³Bucarest - RO, ⁴Cluj - RO, ⁵Iasi - RO, ⁶Pavia

INFLUENZA DELLE VARIAZIONI LIPIDICHE E DELLO STATO INFIAMMATORIO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE STIMATO CON 4 ALGORITMI DURANTE I PRIMI MESI DI TERAPIA CON bDMARD

S. Colella, M. Fornaro, A. Abbruzzese, G. Lopalco, V. Venerito, C. Scioscia, M.G. Anelli,
D. Renna, F. Cacciapaglia, F. Iannone
Bari

ALFA 1 ANTI-TRIPSINA OMOCISTEINILATA COME NUOVO BERSAGLIO ANTIGENICO DEGLI AUTOANTICORPI NEL SIERO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA

T. Colasanti¹, D. Sabatinelli¹, C. Mancone¹, A. Giorgi¹, A. Pecani², M. Speziali¹, L. Navarini¹,
M. Vomero¹, C. Barbatì¹, F. Ceccarelli¹, F.R. Spinelli¹, C. Perricone¹, A. Afeltra¹, M.E. Schininà¹,
V. Barnaba¹, F. Conti¹, G. Valesini¹, C. Alessandri¹
¹Roma, ²Tirana - AL

IMMUNOMODULAZIONE DI UN MODELLO DI ARTRITE REUMATOIDE CON PEPTIDI PRODOTTI IN PIATTAFORME VEGETALI

E. Bartoloni Bocci¹, E. Pericolini¹, E. Tinazzi¹, E. Gabrielli¹, A. Falorni¹, M. Pezzotti²,
R. Gerli¹, C. Lunardi³, A. Vecchiarelli¹, L. Avesani³
¹Perugia, ²Modena, ³Verona

BIOMARCATORI DI RISPOSTA CLINICA ALL'INIBIZIONE DELL'IL-6R NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE NON RESPONSIVI AI DMARDs-CONVENZIONALI (AR-BIOM TRIAL): IL-23 E BAFF COME BERSAGLI BIOLOGICI E ALBUMINA COME PREDITTORE DI RISPOSTA

E. Gremese¹, B. Tolusso¹, M. Rossini², P.C. Sarzi-Puttini³, M. Govoni⁴, R. Foti⁵, A. Doria⁶,
F.P. Cantatore⁷, G. Miceli⁸, O.M. Epis³, A.L. Fedele¹, S. Alivernini¹, G. Lapadula^{9,10}, G. Ferraccioli^{1,2}
¹Roma, ²Verona, ³Milano, ⁴Ferrara, ⁵Catania, ⁶Padova, ⁷Foggia, ⁸Messina, ⁹Bari,
¹⁰Gruppo di Studio GISEA

AUMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE COME CONCAUSA DI MORTE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA: STUDIO ITALIANO SU SCALA NAZIONALE, TRA IL 2003 E IL 2015

F. Ometto¹, U. Fedeli, C. Botsios¹, L. Punzi², E. Grande³
¹Padova, ²Venezia, ³Roma

ADERENZA AGLI STANDARD DI CURA NELL'ARTRITE REUMATOIDE DI RECENTE INSORGENZA E IMPATTO SUL RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE. RISULTATI DALLO STUDIO RECORD DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

A. Zanetti¹, C.A. Scirè^{1,2}, G. Guerrini², G. Carrara¹, A. Zamboni¹
¹Milano, ²Ferrara

DRUG RETENTION RATE A LUNGO TERMINE DI ANAKINRA E FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA

A. VITALE¹, J. SOTA¹, C. GAGGIANO², B. FREDIANI¹, L. CANTARINI¹

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

²Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

Corpo del lavoro. Obiettivi del presente studio sono stati: i) stimare la drug retention rate (DRR) di anakinra in pazienti affetti da malattia di Still ad esordio in età adulta (AOSD) durante un periodo di follow-up a lungo termine valutando l'eventuale impatto sulla sopravvivenza da parte delle diverse linee di trattamento biologico, dell'impiego o meno di concomitanti disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali (cDMARDs), e della differente espressione clinica di AOSD (forma sistemica versus forma cronico-articolare); ii) identificare tra le variabili demografiche, cliniche o terapeutiche all'inizio della terapia (baseline) eventuali fattori predittivi di inefficacia primaria, inefficacia secondaria e remissione clinica tale da consentire la sospensione di anakinra.

Materiali e Metodi. I soggetti arruolati soddisfacevano i criteri di Yamaguchi per la diagnosi clinica di AOSD. Sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente i dati demografici, clinici e terapeutici relativi all'inizio della terapia in studio (baseline), alla valutazione dopo 3 mesi e all'ultima visita di follow-up durante la terapia con anakinra. I pazienti arruolati erano seguiti presso 18 diversi Centri di riferimento italiani; lo studio è stato condotto a nome del Gruppo di Studio delle Malattie Autoinfiammatorie della Società Italiana di Reumatologia.

Risultati. Sono stati arruolati 141 pazienti affetti da AOSD (48 maschi, 93 femmine) in terapia con anakinra per un periodo medio di 35.96 ± 36.05 . La DRR cumulativa di anakinra era del 44.6% a 60 mesi di terapia e del 30.5% a 120 mesi dall'inizio del trattamento. Non sono state identificate differenze statisticamente significative tra:

- 1) i pazienti trattati con anakinra come primo farmaco biologico rispetto a quanti erano stati già precedentemente trattati con altri farmaci biologici (log-rank $p=0.97$);
- 2) i pazienti trattati con anakinra in monoterapia rispetto a quanti associavano anakinra ad un concomitante cDMARD (log-rank $p=0.45$);
- 3) i pazienti con forma sistemica di AOSD rispetto a quanti soffrivano di una forma cronico-articolare (log-rank $p=0.67$).

Non sono state identificate variabili demografiche, cliniche o terapeutiche capaci di predire al baseline una inefficacia primaria; al contrario, il numero di articolazioni tumefatte al baseline era significativamente associato ad inefficacia secondaria ($p=0.01$, OR=1.194, C.I. 1.043-1.367). La presenza al baseline del tipico rash maculopapulare era negativamente associato alla sospensione di anakinra connessa a remissione prolungata di malattia ($p=0.03$, OR=0.224, C.I. 0.058-0.863).

Conclusioni. la DRR a lungo termine di anakinra è risultata eccellente in pazienti con AOSD e non risulta influenzata in modo statisticamente significativo dalla linea biologica di trattamento, dall'impiego o meno di un concomitante cDMARD o dalla forma sistemica di malattia rispetto a quella cronico-articolare. Il rischio di perdita di efficacia nel tempo aumenta con l'aumentare del numero di articolazioni tumefatte all'inizio della terapia con anakinra, mentre la presenza del tipico rash maculopapulare è inversamente associato alla sospensione di anakinra associata a remissione clinica prolungata.

Keywords: *Malattie autoinfiammatorie, Terapie biologiche, Medicina di precisione.*

L'EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NELLE DONNE AFFETTE DA ARTRITE REUMATOIDE IN ETÀ FERTILE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA COORTE MULTICENTRICA INTERNAZIONALE

E.G. FAVALLI¹, A. BECCIOLINI¹, R. CAPORALI¹, P. SARZI-PUTTINI², R. GORLA³, R. IONESCU⁴, S. REDNIC⁵, A. BALANESCU⁴, E. REZUS⁶, C. MOGOSAN⁴, C. CODREANU⁵, C. MONTECUCCO⁷

¹Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Ospedale L. Sacco, Milano; ³Spedali Civili, Brescia;

⁴University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bucarest, Romania; ⁵University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Cluj, Romania; ⁶University of Medicine and Pharmacy Grigore T. Popa, Iasi, Romania; ⁷Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. Valutare la risposta clinica e la persistenza in terapia di certolizumab pegol (CZP) in una coorte internazionale di donne affette da artrite reumatoide (AR) in età fertile

Materiali e Metodi. I dati di pazienti affetti da AR trattati con CZP tra dicembre 2010 e ottobre 2018 sono stati estratti retrospettivamente da un registro italiano multicentrico e da un registro nazionale rumeno. L'analisi è stata limitata alle donne che hanno ricevuto CZP come prima linea biologica. La popolazione è stata stratificata in rapporto all'età fertile delle pazienti (18-49 anni versus >49 anni). La risposta clinica a 6, 12, e 24 mesi è stata valutata come tasso di remissione secondo il Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28) ed è stata confrontata nei due sottogruppi. La persistenza in terapia a 5 anni è stata calcolata tramite il metodo di Kaplan-Meier confrontando i due gruppi con un log-rank test.

Risultati. L'intera coorte selezionata dai 2 registri comprendeva 630 pazienti affetti da AR trattati con CZP. Applicando i criteri di inclusione descritti, la popolazione finale includeva 308 donne (età media [\pm deviazione standard] 54.2 [\pm 12.1] anni, durata media di malattia 8.7 [\pm 8.4] anni, DAS28 basale medio 5.25 [\pm 1.72], 63.4% positività per anti-citrullinated peptide antibody [ACPA], 71.7% positività per fattore reumatoide, suddivise in 97 (31.5%) in età fertile e 211 (68.5%) non in età fertile. Con l'eccezione di un'età media più bas-

sa nel gruppo in età fertile (39.6 \pm 6.6 vs 60.8 \pm 7.2; $p < 0.001$), non sono state osservate altre differenze significative nelle caratteristiche basali dei due gruppi in esame. Il tasso di DAS28-remission nella popolazione complessiva è risultato pari a 29.9% a 6 mesi, 42.1% a 12 mesi e 39.7% a 24 mesi di terapia e significativamente più elevato nelle donne in età fertile in tutte le valutazioni (39.4% vs 25.4, $p = 0.02$ a 6 mesi; 52.8% vs 37%, $p = 0.014$ a 12 mesi; 52% vs 34.2%, $p = 0.014$ a 24 mesi). La persistenza in terapia a 5 anni nell'intera coorte è stata 37.1%, ancora una volta più elevata (sebbene senza raggiungere una significatività statistica) nel gruppo in età fertile rispetto alle donne non più in età fertile (55.1% vs 33.4%, $p = 0.177$). Nell'intera popolazione la principale causa di sospensione di CZP è stata l'inefficacia della terapia (60.9%), mentre solo il 10.9% delle pazienti ha interrotto il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi.

Conclusioni. Nella nostra analisi retrospettiva, CZP ha mostrato un'ottima risposta clinica con tassi di remissione a 2 anni elevati, un profilo di sicurezza favorevole e una buona persistenza in terapia a 5 anni. I risultati si sono dimostrati ancora più evidenti nelle pazienti in età fertile, confermando così l'indicazione all'utilizzo di CZP nelle donne con un desiderio di gravidanza.

Keywords: Età fertile, Artrite reumatoide, Certolizumab.

INFLUENZA DELLE VARIAZIONI LIPIDICHE E DELLO STATO INFIAMMATORIO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE STIMATO CON 4 ALGORITMI DURANTE I PRIMI MESI DI TERAPIA CON bDMARD

S. COLELLA, M. FORNARO, A. ABBRUZZESE, G. LOPALCO, V. VENERITO, C. SCIOSCIA, M.G. ANELLI, D. RENNA, F. CACCIAPAGLIA, F. IANNONE

DETO - Dipartimento d'Emergenza e Trapianto d'Organi, Bari

Corpo del lavoro. Le attuali raccomandazioni EULAR sulla gestione del rischio cardiovascolare (CV) suggeriscono di valutare i livelli di colesterolo quando l'attività di malattia è stabile o in remissione. Lo scopo del nostro lavoro è stato pertanto quello di valutare l'influenza delle variazioni dei livelli lipidici, dell'attività di malattia e dell'infiammazione su quattro score di rischio CV, in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) ed in trattamento con farmaci biotecnologici (bDMARDs) secondo un protocollo Treat-to-Target.

Materiali e Metodi. In questo studio monocentrico sono stati raccolti, in maniera retrospettiva, tutti i dati necessari per calcolare il rischio cardiovascolare in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (RA), naive a bDMARDs ed afferenti ai nostri ambulatori dal 1° gennaio 2010. Per ciascun paziente,

abbiamo valutato il rischio CV al basale e dopo 3 e 6 mesi dall'inizio del primo farmaco biotecnologico, utilizzando lo score italiano Progetto Cuore, lo score QRISK3-2018, il Reynolds Risk score (RRS) e l'Expanded Risk score in AR (ERS-RA). I risultati del Progetto CUORE e RRS sono stati moltiplicati per 1.5, secondo quanto suggerito dalle raccomandazioni EULAR per gli algoritmi che non includono l'AR tra le variabili di interesse. Il test Wilcoxon è stato usato per confrontare i punteggi ottenuti durante il follow-up.

Risultati. 113 pazienti affetti da AR (Femmine n. 86 (76,8%), età media (DS) 52,8 (12,9) anni, durata mediana di malattia (IQR) 26 (13-72) mesi) sono stati reclutati per questo studio, avendo tutti i dati necessari per il calcolo degli score durante il follow-up. Conformemente a quanto atteso è

Tabella 1 - Rischio Cardiovascolare stimato al basale, dopo 3 o dopo 6 mesi di follow-up dall'inizio del farmaco biotecnologico in pazienti con Artrite Reumatoide.

CV risk score	basale	3° mese/f-u	6° mese/f-u
“Progetto Cuore” nr.112	6.9 (11.3)	6.7 (11.1)	7 (11.9)
QRisk3-2018 nr.112	10.8 (11.3)	10.3 (10.8)	10.4 (11.4)
RRS nr.105	6.9 (8.8)	6 (6.9)	5.8 (6.9)**
ERS-RA nr.112	10.8 (11.9)	9.8 (10.9)**	9.6 (10.5)***

I valori sono espresso come media (SD). ERS-RA: Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis, f-u: follow-up; RRS: Reynolds risk score.

*=p<0.05; **=p<0.01; ***=p<0.001 vs basale

stata rilevata una riduzione della proteina C reattiva e del CDAI sia dopo 3 che dopo 6 mesi di follow-up ($p < 0,001$). A 3 mesi, abbiamo osservato un aumento statisticamente significativo del colesterolo totale medio (TC) da $197,3 \pm 38,2$ mg/dl a $205,8 \pm 37,3$ mg/dl ($p < 0,01$), che ritornava simile ai livelli basali dopo 6 mesi ($201,1 \pm 34,5$ mg/dl - $p = 0,22$ rispetto al basale). Le HDL, il rapporto TC/HDL e il livello dei trigliceridi non hanno avuto variazioni statisticamente significative durante il follow-up. Il rischio CV valutato con gli score Progetto Cuore e QRisk3-2018 non si è modificato durante il tempo di osservazione nonostante le modificazioni dei livelli di TC. Il RRS ha evidenziato una diminuzione a 6 mesi di terapia ($p = 0,04$), mentre l'ESR-RA

ha evidenziato una diminuzione del rischio CV sia a 3 che a 6 mesi dall'inizio della terapia con bDMARD ($p < 0,01$) (Tabella I).

Conclusioni. Il rischio cardiovascolare stimato mediante il Progetto Cuore e il QRisk3-2018 non sembrerebbe risentire delle variazioni dei livelli di colesterolo che si rilevano durante le prime fasi di terapia con bDMARD. È interessante notare invece come il RRS e l'ESR-RA, includendo variabili correlate all'infiammazione o all'attività di malattia, abbiano evidenziato una riduzione del rischio cardiovascolare stimato entro 6 mesi dall'inizio del bDMARD.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Artrite reumatoide, Stima del rischio CV.*

ALFA 1 ANTI-TRIPSINA OMOCISTEINILATA COME NUOVO BERSAGLIO ANTIGENICO DEGLI AUTOANTICORPI NEL SIERO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA

T. COLASANTI¹, D. SABATINELLI¹, C. MANCONE², A. GIORGI³, A. PECANI⁴, M. SPEZIALI¹, L. NAVARINI⁵, M. VOMERO¹, C. BARBATI¹, F. CECCARELLI¹, F.R. SPINELLI¹, C. PERRICONE¹, A. AFELTRA⁵, M.E. SCHININÀ³, V. BARNABA⁶, F. CONTI¹, G. VALESINI¹, C. ALESSANDRI¹

¹Reumatologia, Dipartimento di Medicina interna e Specialità Mediche, Sapienza università di Roma; ²Dipartimento di Biotecnologie Cellulari e Ematologia, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Scienze Biochimiche A. Rossi Fanelli, Sapienza Università di Roma; ⁴University Hospital Shefqet Ndroqi, Tirana, Albania; ⁵Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna Campus Bio-Medico Università di Roma; ⁶Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica, caratterizzata dalla presenza nel siero di autoanticorpi, quali il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi diretti contro le proteine citrullinate (Anti-Citrullinated Protein Antibodies, ACPA). Poiché più del 20% dei pazienti con AR risulta persistentemente sieronegativo (AR-SN), l'identificazione e la caratterizzazione immunologica di nuove specificità autoanticorpali potrebbe avere risvolti diagnostici e prognostici.

Lo scopo del presente studio è stato quello di identificare nel liquido sinoviale (LS) di pazienti affetti da AR-SN, antigeni modificati a livello post-traduzionale, specificamente riconosciuti da anticorpi presenti nel siero di tali soggetti.

Materiali e Metodi. Un pool di LS provenienti da 5 pazienti con AR-SN è stato analizzato mediante indagine immunoproteomica (elettroforesi bidimensionale, Western blot e Peptide Mass Fingerprint) e Reverse-Phase Nano-Liquid Chromatography, associate a spettrometria di massa (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight -MALDI-TOF-), per la ricerca di antigeni recanti modifiche post-traduzionali, specificamente riconosciuti dagli anticorpi presenti nel siero dei pazienti con AR-SN. L'antigene identificato è stato immunoprecipitato dal LS dei pazienti con AR-SN e la risposta umorale specifica è stata valutata mediante Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), nei sieri dei pazienti con AR sieropositiva (N=132), AR-SN (N=111), artrite psoriasica

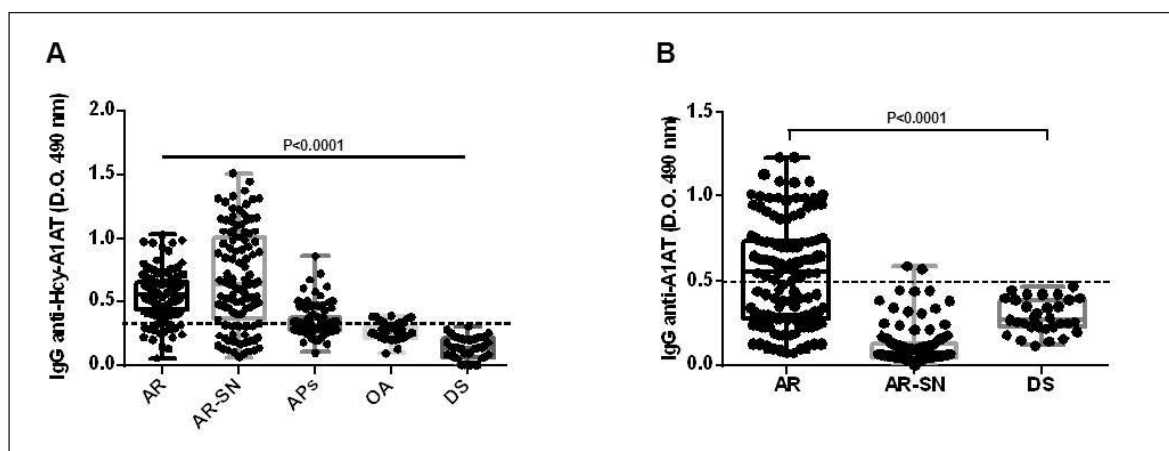


Figura 1

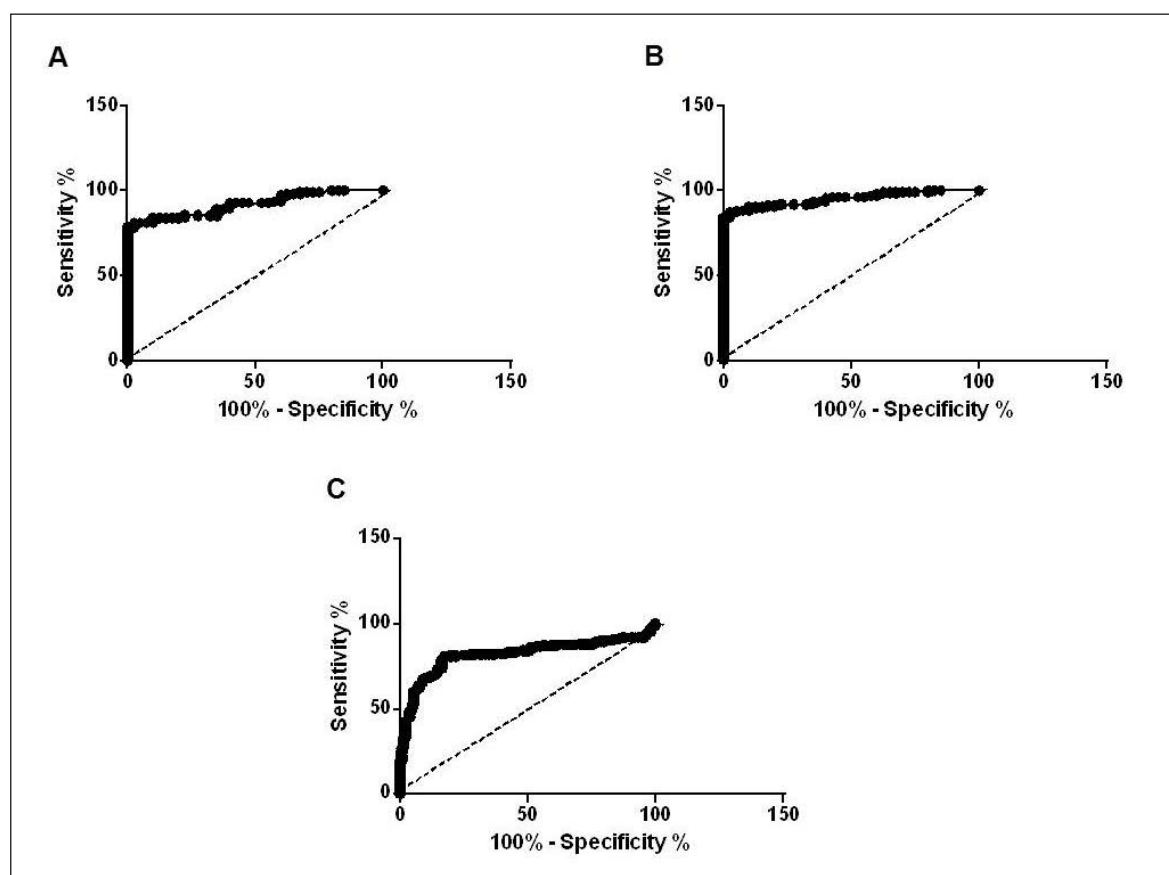


Figura 2

(APs) (N=95), osteoartrosi (OA) (N=40) e donatori sani (DS) (N=41).

Risultati. Nel LS di pazienti con AR-SN è stata identificata l'alfa 1 anti-tripsina omocisteinilata (Homocysteinylated Alpha 1 Anti-Trypsin, Hcy-A1AT) come bersaglio antigenico, specificamente riconosciuto dagli anticorpi riscontrati nel siero di questi pazienti.

Il saggio ELISA ha rilevato la presenza nel siero di anticorpi anti-Hcy-A1AT in 115/132 pazienti con AR sieropositiva (87.1%), 84/111 con AR-SN (75.7%), 24/95 con APs (25.3%), 6/40 con OA (15%) e nessun DS (0/41) ($P < 0.0001$ per tutti i gruppi versus DS; Fig. 1A). L'antigene non modificato non è, invece, riconosciuto dagli anticorpi presenti nel siero dei pazienti con AR-SN ($P < 0.0001$ per AR sieropositiva versus DS; Fig. 1B).

Le curve ROC (Receiver Operating Characteristic) mostrano una discriminazione riguardo la presenza di Abs anti-Hcy-A1AT tra pazienti con AR-SN e DS

(Area Under Curve, AUC=0.9204, 95% CI 0.8795-0.9613; Fig. 2A), tra la popolazione totale di pazienti con AR e DS (AUC=0.9517, 95% CI 0.9286-0.9748; Fig. 2B) e tra i pazienti con AR e quelli con le altre patologie reumatologiche considerate (AUC=0.819, 95% CI 0.7754-0.8626; Fig. 2C).

Conclusioni. Mediante l'analisi proteomica del LS di pazienti con AR-SN è stato individuato l'antigene Hcy-A1AT. Autoanticorpi anti-Hcy-A1AT sono identificabili nel siero di pazienti con AR, anche AR-SN, con una prevalenza significativamente maggiore rispetto ad altre patologie reumatologiche. La dimostrazione della presenza di questi autoanticorpi in corso di AR potrebbe migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia. Indagini prospettiche chiariranno il ruolo diagnostico e prognostico di questi autoanticorpi.

Keywords: Artrite reumatoide, Modifiche post-traduzionali, Autoanticorpi.

IMMUNOMODULAZIONE DI UN MODELLO DI ARTRITE REUMATOIDE CON PEPTIDI PRODOTTI IN PIATTAFORME VEGETALI

E. BARTOLONI BOCCI¹, E. PERICOLINI², E. TINAZZI³, E. GABRIELLI⁴, A. FALORNI⁵, M. PEZZOTTI⁶, R. GERLI¹, C. LUNARDI³, A. VECCHIARELLI⁴, L. AVESANI⁶

¹S.C. Interaziendale Reumatologia, Dipartimento Medicina, Perugia; ²Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, Modena; ³Dipartimento di Medicina, Verona; ⁴Sezione di Microbiologia, Dipartimento di Medicina, Perugia;

⁵Sezione Medicina Interna Scienze Endocrino Metaboliche, Dipartimento Medicina, Perugia; ⁶Dipartimento di Biotecnologie, Verona

Corpo del Lavoro. Studi recenti hanno prodotto sempre maggiori evidenze che avvalorano l'ipotesi di poter indurre remissione o prevenire lo sviluppo di malattie autoimmuni utilizzando terapie autoantigene-specifiche. Diversi approcci sono utilizza-

ti per l'espressione di tali molecole ricombinanti. Uno di questi è basato sull'utilizzo di virus vegetali come vettori per l'introduzione di geni esogeni in sistemi vegetali. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto della somministrazione

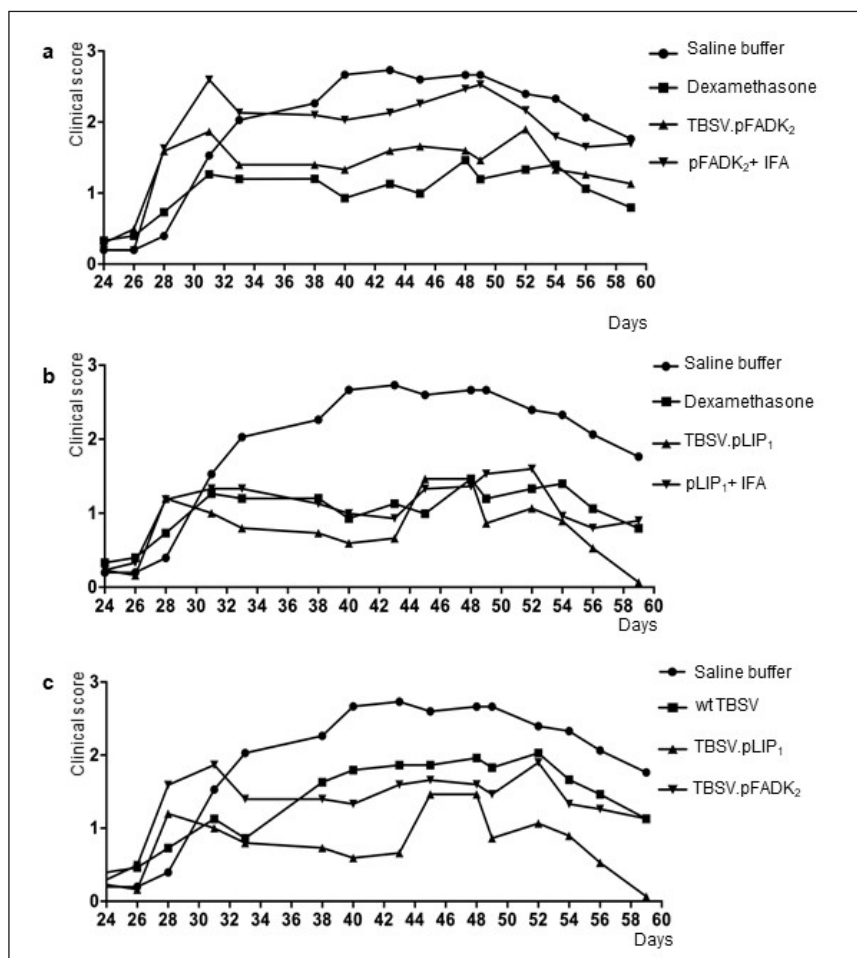


Figura 1

di peptidi antigenici selezionati da pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) sieronegativa e prodotti su piattaforma vegetale, in un modello murino di artrite indotta da collagene (CIA).

Materiali e Metodi. Sono stati identificati mediante peptide library (FliTrx Panning Kit Invitrogen) due peptidi antigenici dominanti nel siero di pazienti con AR sieronegativa, Liprin-alpha-1 protein (LIP1) e Protein-tyrosine kinase 2-beta (FADK2). Le sequenze codificanti tali peptidi sono state espresse su particelle virali chimeriche (CVPs) del Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV) ed utilizzate per l'infezione di piante di *Nicotiana benthamiana*. Dopo purificazione e stabilizzazione, 7 dosi di TBSV CVPs.FADK2 e TBSV CVPs.LIP1 sono state somministrate ogni 5 giorni per via intraperitoneale a gruppi di topi CIA dal 28° giorno dopo la prima immunizzazione. Topi CIA trattati con FADK2+adiuvante di Freund (IFA), LIP1+IFA, TBSV CVPs non modificato, buffer salino e desametasone sono stati utilizzati come controlli. La gravità clinica dell'artrite (eritema visibile e/o gonfiore di almeno una articolazione) è stata classificata con una scala da 0 a 4. Lo score clinico è stato calcolato come media degli indici artritici dei topi in ogni gruppo. Al giorno 60 dopo la prima immunizzazione è stata analizzata la produzione di citochine (IL6, IL1, IFN γ , TNF α , IL17A, IL10 e TGF β) nel siero, nei linfonodi regionali e nelle articolazioni ed è stata valutata

tramite analisi citofluorimetrica la % delle Treg (CD25+/Foxp3+) nei linfonodi.

Risultati. La somministrazione di TBSV CVPs.LIP1 ha condotto a completa normalizzazione dello score artritico al giorno 60. Il gruppo LIP1+IFA mostrava score artritico analogo al desametasone. Il gruppo TBSV CVPs.FADK2 mostrava al giorno 60 score artritico minore rispetto al gruppo FADK2+IFA e simile al desametasone (Figura 1). Il trattamento con TBSV CVPs.LIP1 determinava la maggiore deplezione di tutte le citochine proinfiammatorie nei linfonodi e di TNF α e IL17A nel siero mentre TBSV CVPs.FADK2 determinava riduzione di IL17A nei linfonodi e nel siero e di IL1 β and IFN γ nei linfonodi. Entrambi i trattamenti determinavano incremento della concentrazione sierica di IL10 e delle Treg nei linfonodi.

Conclusioni. Tali risultati suggeriscono la prima evidenza dell'efficacia di piattaforme vegetali per l'espressione di specifici peptidi su nanoparticelle virali modificate da impiegare come immunomodulanti e come possibili terapie preventive delle patologie autoimmunitarie. L'efficacia del trattamento con specifici peptidi identificati in soggetti con AR sieronegativa suggerisce che FADK2 e, soprattutto, LIP1 possono avere un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia.

Keywords: *Immunoterapia, Modello murino artrite, Patogenesi.*

BIOMARCATORI DI RISPOSTA CLINICA ALL'INIBIZIONE DELL'IL-6R NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE NON RESPONSIVI AI dMARDs-CONVENZIONALI (AR-BIOM TRIAL): IL-23 E BAFF COME BERSAGLI BIOLOGICI E ALBUMINA COME PREDITTORE DI RISPOSTA

E. GREMESE^{1,2}, B. TOLUSSO¹, M. ROSSINI³, P. SARZI-PUTTINI⁴, M. GOVONI⁵, R. FOTI⁶, A. DORIA⁷, F.P. CANTATORE⁸, G. MICELI⁹, O.M. EPIS¹⁰, A.L. FEDELE¹, S. ALIVERNINI^{1,2}, G. LAPADULA^{11,12}, G. FERRACCIOLI^{1,2}

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Divisione di Reumatologia, Università di Verona; ⁴Divisione di Reumatologia, Ospedale Luigi Sacco - Polo Universitario, Milano; ⁵Divisione di Reumatologia, Università di Ferrara; ⁶Divisione di Reumatologia, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁷Divisione di Reumatologia, Università di Padova; ⁸Divisione di Reumatologia, Università di Foggia; ⁹Divisione di Reumatologia, Università di Messina; ¹⁰A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ¹¹Divisione di Reumatologia, Università di Bari; ¹²Gruppo di Studio GISEA

Corpo del lavoro. L'algoritmo terapeutico nell'Artrite Reumatoide attiva, nonostante i DMARD sintetici convenzionali (csDMARD), identifica gli inibitori del TNF e altri biologici come trattamento di prima linea, senza indicazioni chiare sui biologici da utilizzare per primi in pazienti persistentemente attivi. Nello studio AR-BIOM sono stati analizzati molteplici biomarcatori al fine di definire quali potessero identificare il miglior responder al blocco dell'IL6-R.

Materiali e Metodi. Sessantanove pazienti con AR da <3 anni e attiva nonostante terapia con csDMARDs, sono stati arruolati in questo studio interventistico di Fase IV, prospettico, multicentrico, non randomizzato, no profit (AR-BIOM n.2012-001760-30) e seguiti per 18 mesi dopo inizio di Tocilizumab (TCZ) in monoterapia o in combinazione con csDMARDs. Lo studio è stato condotto in 10 centri appartenenti al Gruppo Italiano di Studio sulla Early Arthritis (GISEA). L'endpoint primario era la risposta clinica a TCZ, definita come LDA (DAS<2.4) dopo 12 mesi di follow-up (FU), correlata con biomarcatori di Matrice 1 (Infiammazione innata: IL-8, MCP1, Chemerina) vs biomarcatori di Matrice 2 (Asse IL1-IL6/TH17:IL1 α , IL1 β , IL17, IL23) insieme al Pathway dell'attività delle cellule Treg (IL-10, BAFF) e reattanti di fase acuta (albumina, fibri-

nogeno, PCR, VES). La remissione DAS(DAS-R) e SDAI(SDAI-R) sono stati considerati endpoint secondari a 12 e 18 mesi di FU. I valori soglia dei biomarcatori solubili correlati al raggiungimento, nei pazienti con AR, della LDA o DAS-R dopo 12 mesi di FU sono stati identificati con analisi delle curve ROC. Un modello di regressione logistica, in cui il raggiungimento della DAS-R o SDAI-R a 12 mesi di FU sono state le variabili dipendenti, è stato eseguito ed i risultati sono stati espressi come odds ratio (OR) e intervallo di confidenza del 95% (IC 95%).

Risultati. Durante i 18 mesi, 9(13.0%) pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di fallimento terapeutico, 2(2.9%) per un evento avverso, 2(2.9%) per un evento avverso serio e 5 (7.2%) per altri motivi. A 12 mesi di FU, la LDA è stata raggiunta nel 75.0% mentre la DAS-R e SDAI-R rispettivamente nel 63.3% e 41.7%, senza differenze significative tra monoterapia e terapia di combinazione. L'analisi dei biomarcatori ha rivelato che un livello plasmatico di IL23>43.6 pg/ml risulta essere predittivo di LDA (OR(IC95%: 20.0(1.9-211.2)) e di DAS-R (OR(IC95%):4.1(1.1-15.2)) a 12 mesi di FU in aggiunta a livelli plasmatici basali di BAFF>563,3 pg/ml (OR(IC95%):3.9(1.1-14.3)). Infine, i livelli plasmatici di albumina >4.25 g/dl a 3 mesi di FU, sono emersi come parametro biochimico predittivo

di DAS-R (OR(95%CI):26.0(3.9-173.1)) e SDAI-R (OR(95%CI):5.3(1.2-22.9)) a 12 mesi FU.

Conclusioni. Alti livelli plasmatici di IL23 e BAFF al basale rappresentano biomarcatori di LDA e DAS-R nell'infiammazione guidata da IL-6 in corso di AR, la cui soppressione è associata ad incremento dell'albumina plasmatica.

Quest'ultima rappresenta un precoce predittore (3 mesi) di remissione a lungo termine durante terapia con Tocilizumab.

Keywords: *Artrite reumatoide, Biomarcatori, Tocilizumab.*

AUMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE COME CONCAUSA DI MORTE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA: STUDIO ITALIANO SU SCALA NAZIONALE, TRA IL 2003 E IL 2015

F. OMETTO¹, U. FEDELI², C. BOTSIOS¹, L. PUNZI³, E. GRANDE⁴

¹UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università di Padova; ²Dipartimento epidemiologico, Regione Veneto, Padova; ³Reumatologia, Ospedale Santi Giovanni e Paolo, Venezia; ⁴Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), Roma

Corpo del lavoro. Gli studi riportano una mortalità aumentata di circa il 50% nei pazienti con artrite reumatoide (AR) rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso che si sta tuttavia riducendo nell'ultimo decennio. L'obiettivo dello studio era di valutare l'andamento della mortalità per AR come causa principale di morte (UCD) e come concausa (causa multipla) di morte (MCD) in Italia tra il 2003 e il 2015.

Materiali e Metodi. Le analisi sono state effettuate sul registro di mortalità italiano, gestito dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le malattie

menzionate nel certificato di morte sono codificate secondo la classificazione internazionale delle malattie, 10^a edizione (ICD-10, versione 2009). Sono stati inclusi i decessi dal 1° gennaio 2003 al 31 dicembre 2015 con menzione di AR. È stato valutato l'andamento temporale dei tassi di mortalità standardizzati per età per AR sia come UCD che come MCD con la rispettiva variazione percentuale annua (APC).

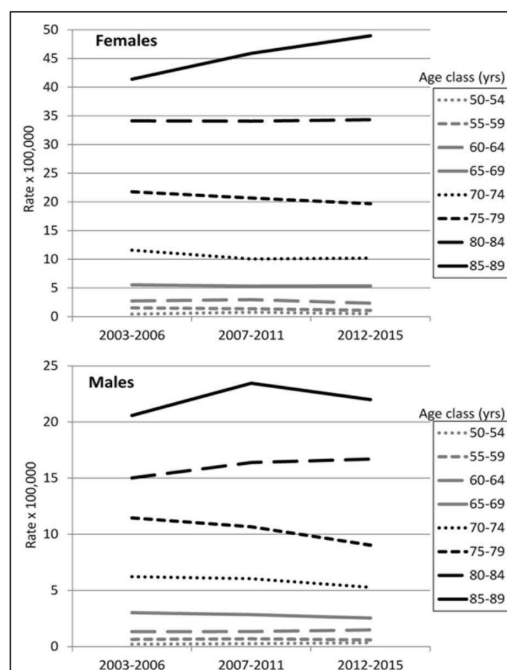
Risultati. Complessivamente stati individuati 26.564 decessi con menzione di AR sono su 7.595.214 decessi (0,35% di tutti i certificati). Il numero annua-

Tabella 1 - Numero di decessi associati ad artrite reumatoide e tassi di mortalità, considerando l'artrite reumatoide come causa principale di morte (UCD) e concausa (causa multipla) di morte (MCD).

	2003-2006	2007-2011	2012-2015
Maschi			
Numero medio di decessi associati ad AR (%)	441 (0.16)	502 (0.18)	535 (0.18)
AR come UCD (%)	26	23	22
AR come UCD, tassi medi standardizzati per età (x100,000)	0.54	0.47	0.41
AR come MCD, tassi medi standardizzati per età (x100,000)	2.01	2.04	1.95
Femmine			
Numero medio di decessi associati ad AR (%)	1392	1557	1699
AR come UCD (%)	(0.49)	(0.52)	(0.54)
AR come UCD, tassi medi standardizzati per età (x100,000)	33	29	25
AR come UCD, tassi medi standardizzati per età (x100,000)	1.34	1.20	0.98
AR come MCD, tassi medi standardizzati per età (x100,000)	4.00	4.04	3.98

AR, artrite reumatoide; UCD, causa principale di morte; MCD, causa multipla di morte.

Figura 1 - Analisi delle cause multiple di morte: tassi di mortalità correlati ad artrite reumatoide (x100.000) per periodo e classe di età (x100.000).



le di decessi associati ad AR (selezionata come MCD) durante il periodo di studio è aumentato con contemporanea riduzione della probabilità di selezione di AR come UCD (Figura): il rapporto MCD/UCD era 3,7 nel 2003-2006 e 4,8 nel 2012-2015 nei maschi; 3,0 e 4,1 nelle femmine. I tassi di mortalità per AR come UCD sono diminuiti (APC -3,1%, CI -3,9, -2,3 nei maschi, APC -3,3%, CI -4,1, -2,4 nelle femmine); mentre i tassi di mortalità per AR come MCD sono rimasti stabili. In particolare, i tassi erano stabili o diminuiti tra i soggetti più giovani e aumentati nei soggetti di età ≥ 80 anni (Figura).

Conclusioni. Negli ultimi 15 anni, l'AR è sempre più frequentemente riportata tra le malattie che contribuiscono al decesso in Italia e meno frequentemente come causa principale di morte. È stato osservato uno spostamento della mortalità associata ad AR verso la popolazione più anziana, fatto da attribuire ai progressi nella gestione della malattia che hanno consentito l'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Mortalità, Comorbidità.*

ADERENZA AGLI STANDARD DI CURA NELL'ARTRITE REUMATOIDE DI RECENTE INSORGENZA E IMPATTO SUL RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE. RISULTATI DALLO STUDIO RECORD DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

A. ZANETTI^{1,2}, C.A. SCIRÈ^{1,3}, G. GUERRINI³, G. CARRARA¹, A. ZAMBON²

¹Unità Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia, Milano; ²Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Divisione di Biostatistica, Università degli Studi di Milano-Bicocca; ³Unità di Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche, Università di Ferrara

Corpo del lavoro. La diagnosi precoce ed il trattamento tempestivo rivestono un ruolo rilevante nel modificare gli esiti di malattia nell'Artrite Reumatoide (AR).

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare e quantificare l'impatto dell'aderenza agli standard di cura per l'AR precoce a livello di popolazione sul rischio di ospedalizzazione per AR.

Materiali e Metodi. I pazienti con recente insorgenza di AR in Regione Lombardia (nel periodo 2006-2012) sono stati identificati grazie ad un algoritmo validato utilizzando i database ammi-

nistrativi sanitari. 6 indicatori di qualità di trattamento e gestione della patologia (pesati e sommati per generare uno score di aderenza complessivo) hanno consentito di valutare 3 aspetti chiave del percorso clinico e terapeutico nel semestre successivo alla diagnosi: trattamento precoce con "Disease Modifying Antirheumatic Drugs" (DMARDs); somministrazione di glucocorticoidi (GCs) per un periodo <6 mesi; monitoraggio precoce della malattia tramite esami e visite specialistiche (entro 3 mesi). La relazione tra i 3 livelli di score di aderenza (basso, medio, alto) e il rischio di ospeda-

Figura 1 - Trend (dal 2006 al 2012) dei trattamenti per AR.

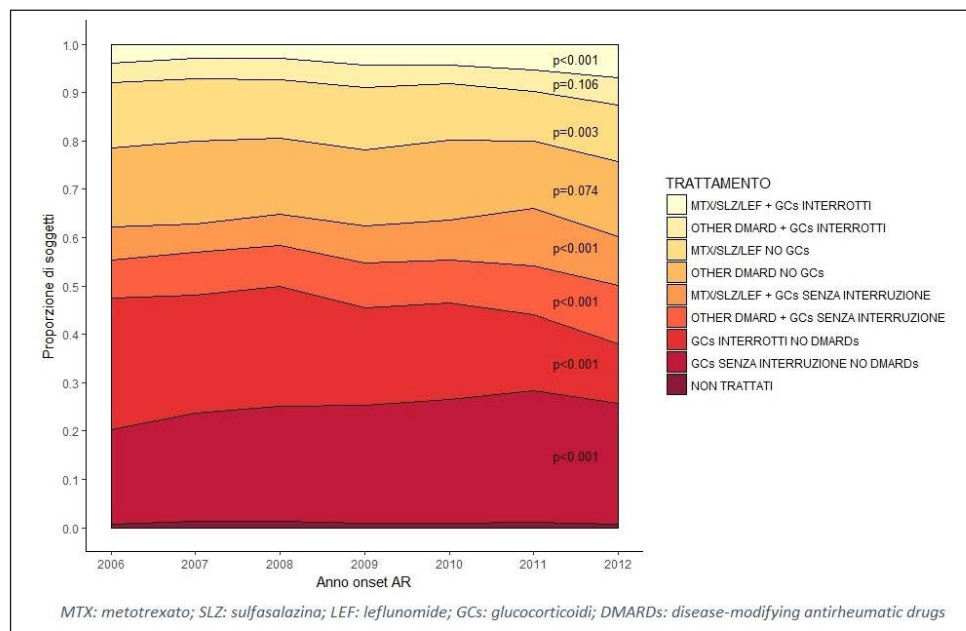
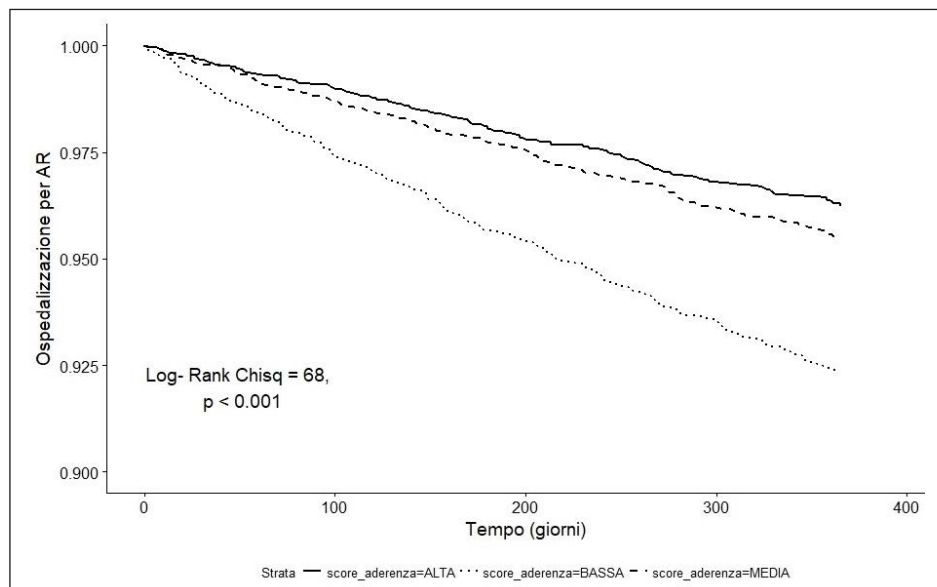


Figura 2 - Curva di Kaplan-Meier riferita alle 3 categorie dello score di aderenza (bassa: -4; media: -3 a 0; da 1 a 4).



lizzazione per AR nei 12 mesi successivi è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox aggiustati.

Risultati. La coorte finale inclusa nello studio comprende 14.203 soggetti con AR (71% donne, età media 60 anni) di cui 704 con ospedalizzazione per AR (tasso annuo medio 4,9%). Dal 2006 al 2012, il trattamento precoce con DMARDs è aumentato dal 52% al 62% ($p < 0.001$) e il monitoraggio intensivo dal 25% al 30% ($p = 0.009$). In Fig. 1 è riportata la proporzione di soggetti trattata con le diverse tipologie di trattamento a seconda dell'anno di diagnosi di AR.

Punteggi medi ed alti dello score di aderenza correlano con una riduzione dei tassi di ospedalizzazione per AR, rispettivamente HR 0.65 ($p < 0.001$) e HR 0.58 ($p < 0.001$), (in Fig. 2 le curve di Kaplan-Meier). L'assunzione tempestiva di DMARDs ha mostrato il più forte impatto positivo, mentre l'utilizzo a lungo termine di GCs presenta l'impatto negativo peggiore.

Conclusioni. Nei pazienti con AR di recente insorgenza, l'aderenza agli standard di cura (attualmente non ottimale) riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione e conseguentemente, ha un impatto positivo sulla salute individuale e della popolazione generale.

Keywords: *Trattamento precoce, Standard di cura, Database amministrativi.*

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

Moderatori: N. Malavolta (Bologna), C. Palazzi (Matera)

REMS (RADIOFREQUENCY ECOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY) PER LA VALUTAZIONE DELLA PROBABILITÀ DI FRATTURA: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE FINO A 5 ANNI DI FOLLOW UP

G. Adami¹, G. Arioli², G. Bianchi³, M.L. Brandi⁴, C. Caffarelli⁵, S. Casciaro⁶, L. Cavalli⁴,
L. Cianferotti⁴, F. Conversano⁶, A. Giusti³, S. Gonnelli⁵, A. Grimaldi⁶, F. Lombardi⁶,
M. Muratore⁶, P. Pisani⁶, E. Quarta⁶, D. Gatti¹

¹Verona, ²Mantova, ³Arenzano, GE, ⁴Firenze, ⁵Siena, ⁶Lecce

PROFILO PSICOMETRICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE

G.L. Fonti, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, E. Bianciardi, G. Tarantino,
M. Coviello, G. Lombardozi, C. Niolu, R. Perricone

Roma

VARIANTI GENETICHE RARE E RUOLO DI IL-37 NELLA PATOGENESI DELLA GOTTA

G.C. Cavalli¹, V. Kluck², R. Van Deuren², M. Cleophas², T. Crisan², P. Arts², N. Dalbeth³,
M. Steehouwer², T. Merriman³, L. Dagna¹, M. Netea², A. Hoischen², C. Dinarello³, L. Joosten²

¹Milano, ²Nijmegen - NL, ³Auckland - AU, ⁴Denver - CO

MULTICENTER VALIDATION OF THE DETAIL QUESTIONNAIRE FOR THE SCREENING OF SPA-IBD: A PRELIMINARY REPORT

D. Benfaremo¹, M.M. Luchetti¹, M. Di Carlo², V. Marconi¹, M. Ciferri¹, C. Greco¹, R. Pica³,
M. Fiorani³, R. D'Inca⁴, D.G. Ribaldone⁵, M.C. Ditto⁵, P. Scolieri³, R. Lorenzetti³, P. Tomietto⁶,
C. Tonello⁶, M.S. Chimenti³, P. Conigliaro³, L. Biancone³, A. Picchianti-Diamanti³, F. Baccini³,
F. Carubbi⁷, R. Girolimetti⁸, M. Serio⁸, A. Scarcelli⁸, V. Bruzzese³, B. Laganà³, R. Ramonda⁴,
F. Salaffi², R. Giacomelli⁷, A. Gabrielli¹

¹Ancona, ²Jesi, AN, ³Roma, ⁴Padova, ⁵Torino, ⁶Trieste, ⁷L'Aquila, ⁸Pesaro

DRUG RETENTION RATE E FATTORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI INIBITORI IL-1 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA

S. Jurgen¹, A. Insalaco², R. Cimaz³, M. Alessio⁴, M. Cattalini⁵, R. Gallizzi⁶, M. Maggio⁷, G. Lopalco⁸,
F. La Torre⁹, C. Fabiani¹, M. Pardeo², A. Olivieri⁴, P. Sfriso¹⁰, C. Salvarani^{11,12}, C. Gaggiano¹,
S. Grosso¹, C. Bracaglia², F. De Benedetti², D. Rigante², L. Cantarini¹

¹Siena, ²Roma, ³Firenze, ⁴Napoli, ⁵Brescia, ⁶Messina, ⁷Palermo, ⁸Bari, ⁹Lecce, ¹⁰Padova, ¹¹Reggio Emilia,
¹²Modena

PREDICTORS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

E. Zanatta, E. De Zorzi, E. Cocconcelli, A.S. Fraia, E. Balestro, C. Giraudo, L. Iaccarino, A. Doria
Padova

IL RUOLO DI NERVE GROWTH FACTOR, SCLEROSTINA E DKK-1 NELLA PATOGENESI DELLA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME 1 (CRPS-1): RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA SU 41 PAZIENTI

C. Crotti¹, M. Manara¹, F. Zucchi¹, D. Gatti², M. Rossini², M. Varenna¹

¹Milano, ²Verona

PECULIAR CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN ANTI-Mi2 POSITIVE DERMATOMYOSITIS PATIENTS

M. Fornaro, F. Girolamo, L. Coladonato, A. Amati, A. Lia, L. Serlenga, M.G. Giannotta,
F. Cafarelli, D. D'Abbicco, M. Tampoia, F. Iannone

Bari

REMS (RADIOFREQUENCY ECOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY) PER LA VALUTAZIONE DELLA PROBABILITÀ DI FRATTURA: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE FINO A 5 ANNI DI FOLLOW UP

G. ADAMI¹, G. ARIOLF², G. BIANCHI³, M.L. BRANDI⁴, C. CAFFARELLI⁵, S. CASCIARO⁶, L. CAVALLI⁴, L. CIANFEROTTI⁴, F. CONVERSANO⁶, A. GIUSTI³, S. GONNELLI⁵, A. GRIMALDI⁷, F. LOMBARDI⁶, M. MURATORE⁷, P. PISANI⁶, E. QUARTA⁷, D. GATTI¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ²Dip. di Neuroscienze e Riabilitazione, Osp. Carlo Poma, ASST-Mantova; ³Azienda Sanitaria Genovese, Dip. Apparato Locomotore U.O. Reumatologia Osp. La Colletta, Arenzano, GE; ⁴S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo CTO, A.O.U. Careggi di Firenze; ⁵Policlinico Le Scotte, Dip. di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, A.O.U. di Siena; ⁶Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR IFC di Lecce; ⁷ASL Lecce, S.O. A. Galateo, U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce

Corpo del lavoro. Indagare la capacità della tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) di identificare i pazienti a rischio di fratture osteoporotiche attraverso la stima dei valori di T-score derivanti dalla densità minerale ossea (BMD).

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione sono stati: sesso femminile, etnia caucasica, età tra 30 e 90 anni. L'arruolamento è stato effettuato nel periodo 2013-2016. I pazienti sono stati sottoposti a scansioni di densitometria ossea a raggi X (DXA) e a scansioni REMS sulle vertebre lombari. I pazienti sono stati ricontattati successivamente per valutare l'incidenza delle fratture da fragilità. Con l'analisi dei dati, i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, in base alla presenza oppure assen-

za di fratture da fragilità subite durante il periodo di follow-up. Al fine di bilanciare i due gruppi per età, attraverso un processo iterativo sono stati identificati il Gruppo A (pazienti con frattura incidente) e il Gruppo B (pazienti senza frattura incidente), con una proporzione di 1:2. La capacità discriminativa tra il Gruppo A e il Gruppo B del T-score REMS è stata valutata quantitativamente e confrontata con il T-score DXA.

Risultati. Complessivamente, sono stati arruolati 1516 pazienti. 146 (9.6%) sono volontariamente usciti dallo studio o sono deceduti durante il periodo di follow-up. Dopo un follow-up medio di 3.7 ± 0.8 anni (intervallo 2-5 anni), sono stati analizzati 1370 pazienti. L'incidenza di fratture da fragilità è stata del 14.0% (192 su 1370 pazienti).

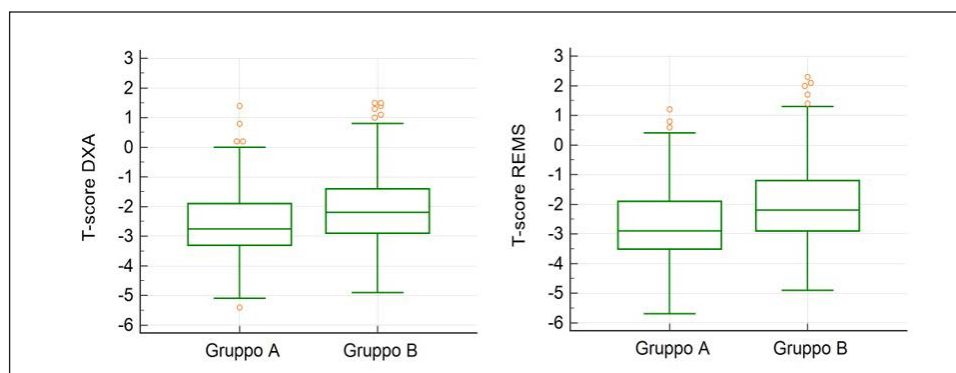


Figura 1 - Boxplot del T-score DXA (a sinistra) e T-score REMS (a destra) per i due gruppi bilanciati per età (Gruppo A: pazienti con frattura incidente; Gruppo B: pazienti senza frattura incidente).

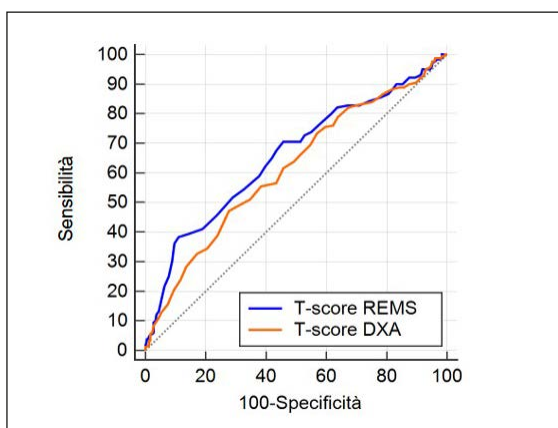


Figura 2 - Confronto delle curve ROC per la predizione delle fratture ottenuta con T-score REMS e T-score DXA.

Tabella I - Analisi di sensitività e specificità per il T-score DXA e il T-score REMS.

	T-score DXA	T-score REMS
Sensitività	57.0%	64.7%
Specificità	56.5%	57.9%
Odds-ratio	1.72 (95% CI: 1.19-2.50, p= 0.0041)	2.53 (95% CI: 1.73-3.70, p<0.0001)

Bilanciando i gruppi per età ($p=0.1$), sono stati selezionati 510 pazienti: il Gruppo A comprendeva 170 pazienti (età mediana 67 anni, intervallo interquartile: 65-69 anni) e il Gruppo B comprendeva 340 pazienti (età mediana 70 anni, intervallo interquartile: 60.25-73 anni). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra il Gruppo A e il Gruppo B rispetto ad altezza ($p=0.47$), peso ($p=0.36$) e BMI ($p=0.13$). Al contrario, come atteso, i valori di T-score REMS e T-score DXA erano diversi tra i due gruppi ($p<0.0001$, Fig. 1). Analizzando la capacità predittiva delle fratture dei T-score REMS e DXA e, l'area sotto la curva (AUC) della curva ROC di REMS è risultata 0.65 e quella di DXA 0.61 e la differenza è statistica-

mente significativa ($p=0.0003$, Fig. 2). I risultati di sensitività e specificità dei due metodi sono riportati in tabella.

Conclusioni. Conclusioni: Il T-score REMS è risultato un efficace fattore predittivo per il rischio di fratture osteoporotiche incidenti in un campione rappresentativo di soggetti di sesso femminile. Considerando gli odds-ratio, REMS ha prestazioni migliori rispetto a DXA, mostrando valori più elevati per sensitività e specificità nell'identificazione di pazienti fragili.

*Equal contributors in ordine alfabetico.

Keywords: *Rischio di frattura, Colonna vertebrale, Densitometria REMS.*

PROFILO PSICOMETRICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE

G.L. FONTI¹, M.S. CHIMENTI¹, P. CONIGLIARO¹, P. TRIGGIANESE¹, E. BIANCIARDI², G. TARANTINO², M. COVIELLO², G. LOMBARDOZZI², C. NIOLU², R. PERRICONE¹

¹U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica - Università TOR Vergata, Roma; ²U.O.C. Psichiatria e Psicologia Clinica - Università TOR Vergata, Roma

Corpo del lavoro. questo studio prospettico si propone di esaminare il profilo psicometrico dei pazienti affetti da artriti infiammatorie croniche per indagare le possibili correlazioni con le comorbilità psichiatriche e lo stato di malattia.

Materiali e Metodi. Da Ottobre 2018 a Marzo 2019, pazienti affetti da RA (secondo i criteri ACR), o PsA (secondo i criteri CASPAR), afferenti alla U.O.C. di Reumatologia del Policlinico Universitario di Tor Vergata, sono stati valutati per stile di attaccamento (Relationship Questionnaire - RQ), alessitimia (Toronto Alexithymia Scale - TAS20), stress percepito (Perceived Stress Scale - PSS) e sintomi depressivi (Beck Depression Inventory - BDI). Tali indici sono stati poi correlati a indici clinimetrici, indici di flogosi e terapia assunta dal paziente. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test di Fisher e il coefficiente di correlazione di Pearson.

Risultati. sono stati arruolati 33 pazienti (4 con RA e 29 con PsA) e 40 individui sani come gruppo di controllo. Il test RQ ha mostrato come nei pazienti affetti da artrite prevalga uno stile di attaccamento insicuro "evitante" (51.5%) rispetto al gruppo di controllo (10%) ($p < 0.0008$) (Fig. 1). Tale risultato si correla con la presenza di alessitimia e alla durata di malattia, mostrando come pazienti con profilo "insicuro" al test RQ siano quelli che hanno punteggi superiore della scala TAS-20 ($p = 0.035$) e una maggior durata di malattia ($p < 0.0001$). Relativamente alla percezione dello stress, al test PSS le donne hanno valori medi (18.12 ± 7.31) statisticamente superiori ai valori della popolazione maschile (11.69 ± 7.79) ($p = 0.0015$). I valori di PSS della popolazione di studio globale sono direttamente proporzionali ai valori di RQ ($p < 0.0068$) e ai valori del TAS-20 ($p < 0.0001$). La correlazione tra PSS e TAS-20 si conferma ulteriormente nell'analisi dei singoli sottogruppi "pazienti" ($p < 0.0001$)

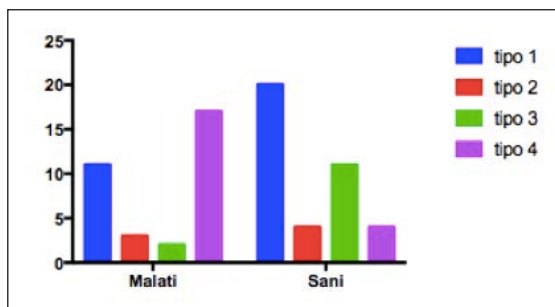


Figura 1

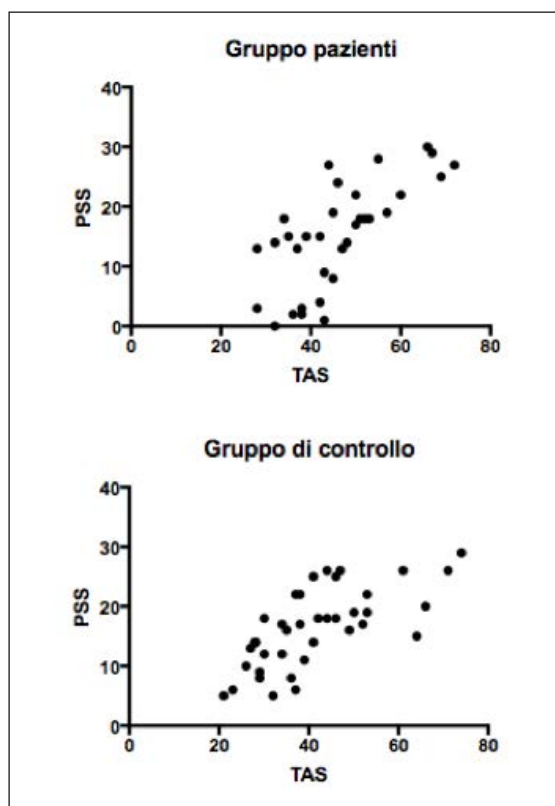


Figura 2

e gruppo di controllo ($p < 0.0001$) (Fig. 2). Nessuna correlazione è stata evidenziata con gli indici di flogosi e gli indici clinimetrici.

Conclusioni. questo studio suggerisce come il paziente affetto da artrite infiammatoria cronica sia un paziente più vulnerabile dal punto di vista psichico, con uno stile di attaccamento evitante, caratterizzato dalla difficoltà ad esprimere le emozioni e ad affidarsi agli altri nel momento del bisogno. Queste caratteristiche possono influenzare l'aderenza alle terapie farmacologiche e la relazio-

ne medico-paziente. Tale profilo si manifesta con maggior frequenza nei pazienti di sesso femminile, con lunga durata di malattia, elevata percezione dello stress. Lo stato di attività di malattia non influenza tali elementi, facendo ipotizzare che lo stile di attaccamento insicuro non sia legato al singolo flare infiammatorio, ma sia il risultato di anni di malattia.

Keywords: *Infiammazione, Comorbidità, Depressione.*

VARIANTI GENETICHE RARE E RUOLO DI IL-37 NELLA PATOGENESI DELLA GOTTA

G.C. CAVALLI¹, V. KLUCK², R. VAN DEUREN², M. CLEOPHAS², T. CRISAN², P. ARTS², N. DALBETH³, M. STEEHOUWER², T. MERRIMAN³, L. DAGNA¹, M. NETEA², A. HOISCHEN², C. DINARELLO³, L. JOOSTEN²

¹Vita-Salute San Raffaele University, Milan; ²Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands;

³University of Auckland, New Zealand; ⁴University of Colorado, Denver, CO, USA

Corpo del lavoro. la gotta è caratterizzata da un'inflammation articolare ricorrente in individui con iperuricemia e depositi di cristalli di urato monosodico (MSU), mediata dal rilascio di IL-1 β e dal successivo reclutamento di neutrofili. Le basi genetiche e i meccanismi biologici della progressione dall'iperuricemia all'inflammation clinica rimangono in gran parte indeterminati. In questo studio abbiamo indagato il ruolo di IL-37, un membro anti-inflammatorio della famiglia IL-1 che regola l'inflammation innata sopprimendo la produzione di IL-1 β . Abbiamo valutato gli effetti di varianti geniche di IL37 sulla predisposizione allo sviluppo della gotta e sulla funzione della proteina, e il potenziale terapeutico della somministrazione esogena di IL-37 nella gotta.

Materiali e Metodi. Tutti gli esoni codificanti del gene IL37 sono stati sequenziati in 675 pazienti con gotta documentata con artrocentesi e in 520 controlli sani utilizzando la tecnologia Molecular Inversion Probes, che consente di studiare simultaneamente varianti geniche comuni e rare. Per la validazione funzionale, è stata generata una forma di IL-37 ricombinante basata sulla sequenza codificante della variante rara p.(C181*), e gli effetti sulle proprietà anti-inflammatorie sono stati determinati utilizzando polimorfonucleati di donatori sani stimolati con cristalli MSU. Il potenziale terapeutico di IL-37 è stato valutato in un modello murino di gotta indotta da instillazione di cristalli MSU nelle articolazioni. Topi IL-1R8 KO, privi del recettore di IL-37, sono stati usati come controlli.

Risultati. Quattro varianti rare di IL37 sono state identificate in sei pazienti di gotta, mentre nessu-

na è stata rilevata nei controlli sani (test di Fisher $p=0.043$). Le varianti p.(G174Dfs*16), p.(N182S), e p.(A144P) sono state precedentemente osservate nei database genomici, ma con frequenze alleliche molto basse; la delezione p.(C181*) è invece risultata privata. Tutte le varianti sono raggruppate nell'esone 5, una regione con scarsa tolleranza alla variabilità ($p=5.71 \times 10^{-5}$). In generale, lo stato di portatore per queste varianti rare sembra associarsi a un esordio clinico precoce, o a multiple comorbidità.

Studi funzionali in vitro hanno rivelato che la forma di IL-37 codificata dalla variante p.(C181*) è caratterizzata dalla perdita delle funzioni anti-inflammatorie; concordemente, le cellule immuni del paziente portatore producono più IL-1 β rispetto ai controlli. Negli studi di trattamento, la somministrazione di IL-37 ha soppresso l'inflammation articolare in un modello in vivo di artrite gottosa, consentendo allo stesso tempo di ridurre l'attivazione infiammatoria in vitro delle cellule immunitarie di un paziente portatore della variante rara p.(N182S).

Conclusioni. L'identificazione di varianti rare di IL37 in pazienti con gotta e i relativi studi di validazione funzionale dimostrano che la citochina anti-inflammatoria IL-37 è un mediatore rilevante nella patogenesi della gotta. Varianti rare di IL37 potrebbero predisporre a un fenotipo clinico più grave, mentre la somministrazione esogena di IL-37 potrebbe rappresentare una strategia terapeutica per l'artrite gottosa.

Keywords: Gotta, IL-1, Genetica.

MULTICENTER VALIDATION OF THE DETAIL QUESTIONNAIRE FOR THE SCREENING OF SPA-IBD: A PRELIMINARY REPORT

D. BENFAREMO¹, M.M. LUCHETTI¹, M. DI CARLO², V. MARCONI¹, M. CIFERRI¹, C. GRECO¹, R. PICA³, M. FIORANI³, R. D'INCÀ⁴, D.G. RIBALDONE⁵, M.C. DITTO⁵, P. SCOLIERI⁶, R. LORENZETTI⁶, P. TOMIETTO⁷, C. TONELLO⁷, M.S. CHIMENTI⁸, P. CONIGLIARO⁸, L. BIANCONE⁸, A. PICCHIANTI-DIAMANTI⁹, F. BACCINI⁹, F. CARUBBI¹⁰, R. GIROLIMETTI¹¹, M. SERIO¹¹, A. SCARCELLI¹¹, V. BRUZZESE⁶, B. LAGANÀ⁹, R. RAMONDA⁴, F. SALAFFI², R. GIACOMELLI¹⁰, A. GABRIELLI¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Università Politecnica delle Marche, Jesi; ³Ospedale Sandro Pertini, Roma;

⁴Università degli Studi, Padova; ⁵Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma;

⁷Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste; ⁸Università Tor Vergata, Roma; ⁹Ospedale Sant'Andrea, Roma;

¹⁰Università de L'Aquila; ¹¹Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro

Background. Spondyloarthritis (SpA) is the most frequent extra-intestinal manifestation in inflammatory bowel diseases (IBD), since it may occur in up to 25% of patients. The early referral to a

Rheumatology Unit may lead to proper treatment and better outcomes for patients with suspect SpA. Recently, we have developed and preliminarily validated a self-administered screening question-

The DETection of Arthritis in Inflammatory bowel diseases (DETAIL) questionnaire

If you are suffering from an inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis), and if a physician never diagnosed you an arthritis, please answer to these simple questions:

	Yes	No
1. Have you ever had a finger or a toe and/or another joint swollen and painful for no apparent reason?		
2. Occasionally, has an entire finger or toe becomes swollen, making it look like a 'sausage'?		
3. Have you had pain in your heels?		
4. Have you ever had back pain lasting at least 3 months that was not injury related?		
5. Do you have low back pain in the morning and/or after resting that improves with exercise?		
6. Do you wake up at night because of low back pain?		

Thank you

For the Physician:

Score 1 point to each question answered Yes and sum them.

To use the nomogram: the final likelihood ratio (middle line) is the product of the likelihood ratios of the items answered Yes. Pre-test probability is 16.4% (left line), or the local prevalence of SpA in patients with IBD. Post-test probability (right line) is given by the intercepted point on the straight line connecting pre-test probability and likelihood ratio product.

A total score 23 or a post-test probability 275% is highly suggestive for the presence of a spondyloarthritis.

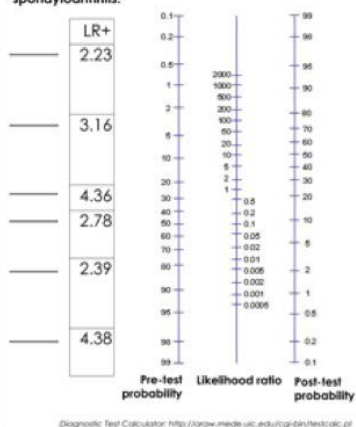


Figure 1 - The DETection of Arthritis in Inflammatory bowel disease (DETAIL) questionnaire. The questionnaire (on the left) was employed in 10 Gastroenterology and 10 Spondyloarthritis/Inflammatory Bowel Disease (GRADES-IBD).

Briefly, patients with IBD filled out independently the DETAIL in the outpatients' waiting room of ten Gastroenterology Units in Italy. Thereafter, within 2 weeks a blinded rheumatologist assessed all the patients, irrespectively of the DETAIL results, and classified them to be affected or not by SpA according to ASAS criteria.

naire, called DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL). This study aims to validate the DETAIL questionnaire in a multicenter cohort of IBD patients enrolled at ten Gastroenterology and Rheumatology Units in Italy.

Materials and Methods. The DETAIL instrument is a 6-item questionnaire (Figure 1) developed through a Delphi method. From October 2018 to March 2019, consecutive adult patients with IBD, Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC), filled out independently the DETAIL in the outpatient waiting room. Thereafter, within 2 weeks a blinded rheumatologist assessed all the patients, irrespectively of the DETAIL results, and classified them to be affected or not by SpA according to ASAS criteria. The performance of the DETAIL was evaluated trough Bayesian analysis, defining for each item of the questionnaire the sensitivity, specificity, positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios.

Results. Overall, 332 patients with IBD (156 CD, 168 UC, 8 indeterminate colitis; mean age 49.3 ± 14.4 y, mean duration of IBD 13.1 ± 10.3 y)

filled out the DETAIL questionnaire. After the rheumatological evaluation, 82 (24.7%) patients were classified as SpA-IBD. Of the six items of the DETAIL, the best performance was found in item 3 (LR+ 4.36), exploring Achilles entesitis, and in item 6 (LR+ 4.38), reporting inflammatory low back pain at night. A history of dactylitis showed also a good performance (LR+ 3.16). History of peripheral synovitis and the presence of chronic or low back pain with inflammatory features had a slightly worse performance. The combination of 3 out of 6 items answered in affirmative way yielded a post-test probability of SpA of 75% or more. The presence of alternative diagnoses, such as fibromyalgia, represented a major confounder.

Conclusions. The DETAIL questionnaire is the first screening tool for the early detection of SpA/IBD that has been validated by a multicenter study group.

Keywords: *Inflammatory bowel disease, Early referral, Screening questionnaire.*

DRUG RETENTION RATE E FATTORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI INIBITORI IL-1 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA

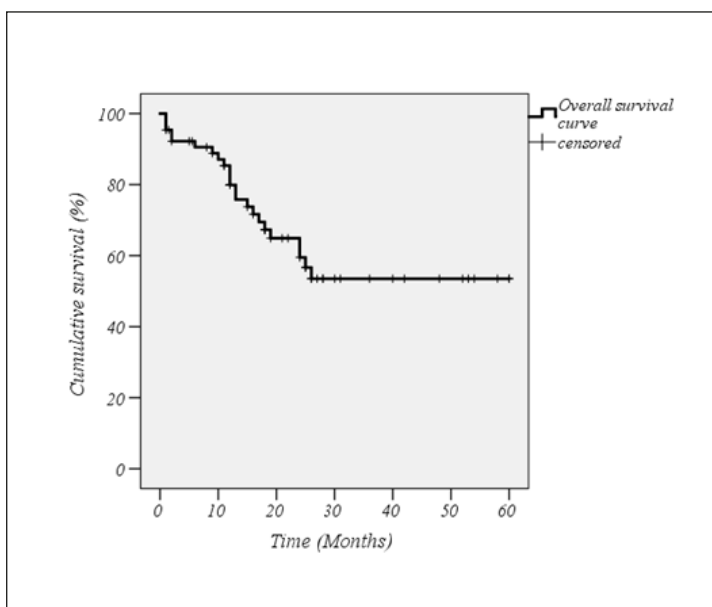
S. JURGEN¹, A. INSALACO, R. CIMAZ³, M. ALESSIO⁴, M. CATTALINI⁵, R. GALLIZZI⁶, M. MAGGIO⁷, G. LOPALCO⁸, F. LA TORRE⁹, C. FABIANI¹⁰, M. PARDEO², A. OLIVIERI¹¹, P. SFRISO¹², C. SALVARANI¹³, C. GAGGIANO¹⁴, S. GROSSO¹⁴, C. BRACAGLIA², F. DE BENEDETTI², D. RIGANTE¹⁵, L. CANTARINI¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçets Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surge, Siena;

²Division of Rheumatology, Department of Pediatric Medicine, Bambino Gesù Childrens Hospital, IRCCS, Roma; ³Rheumatology Unit, Meyer Childrens Hospital, University of Florence; ⁴Department of Pediatrics, University of Naples Federico II; ⁵Pediatric Clinic, University of Brescia; ⁶Department of Pediatrics, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina; ⁷University Department Pro.S.A.M.I., University of Palermo; ⁸Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; ⁹Pediatric Rheumatology Section, Pediatric Oncoematology Unit, Vito Fazzi Hospital, Lecce; ¹⁰Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; ¹¹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli; ¹²Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; ¹³Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Sc, Reggio Emilia; ¹⁴Clinical Pediatrics, Department of Molecular Medicine and Development, Siena; ¹⁵Institute of Pediatrics, Periodic Fever Research Center, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gem, Roma

Corpo del lavoro. L'obiettivo principale del nostro studio era quello di analizzare la drug retention rate degli inibitori dell'interleuchina (IL)-1 nella forma sistemica dell'artrite idiopatica giovanile (sJIA) e di valutare potenziali fattori predittivi di persistenza alla terapia.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente raccolti dati relativi a pazienti sJIA trattati con anakinra (ANA) e canakinumab (CAN) in 15 centri di riferimento Italiani. Le curve di sopravvivenza sono state studiate tramite i grafici di Kaplan-Meier, ed il test dei rank logaritmici veniva impiegato



per comparare le diverse curve di sopravvivenza. Inoltre, la Cox-proportional hazard model con intervalli di confidenza fissati al 95% è stato utilizzato per l'analisi di variabili potenzialmente implicate nella persistenza al trattamento.

Risultati. Settanta sette pazienti per un totale di 86 regimi di trattamento sono stati arruolati nello studio. Le retention rate cumulativa degli inibitori dell'IL-1 a 12-, 24-, 48-, e 60-mesi di follow-up era pari a 79.9, 59.5, 53.5 e 53.5 rispettivamente, senza differenze statisticamente significative tra ANA e CAN ($p=0.056$), e tra i pazienti in monoterapia rispetto a quelli che eseguivano la combinazione con un immunosoppressore convenzionale ($p=0.058$). Contrariamente, differenze significative sono state identificate tra i pazienti naïve per farmaci biologici e quelli precedentemente trattati con altri biologici ($p=0.038$), e tra i pazienti con e senza

eventi avversi (EA) ($p=0.04$). All'analisi di regressione, i pazienti precedentemente trattati con altri biologici (HR=3.357 [CI: 1.341–8.406], $p=0.01$) e quelli con occorrenza di EA (HR=2.970 [CI: 1.186-7.435], $p=0.020$) presentavano un rischio aumentato di interruzione degli inibitori dell'IL-1. Il ritardo diagnostico medio era significativamente più alto nei pazienti che interrompevano il trattamento ($p=0.0002$).

Conclusioni. I risultati dello studio suggeriscono un'eccellente retention rate globale di ANA e CAN che potrebbe essere ulteriormente migliorata prestando attenzione al profilo di sicurezza e impiegando l'inibizione dell'IL-1 precocemente e come prima linea biologica.

Keywords: *Artrite idiopatica giovanile, Anakinra, Canakinumab.*

PREDICTORS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

E. ZANATTA¹, E. DE ZORZI¹, E. COCCONCELLI², A.S. FRAIA³, E. BALESTRO², C. GIRAUDDO³, L. IACCARINO¹, A. DORIA¹

¹Reumatologia - Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova; ²Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Padova; ³Istituto di Radiologia - Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova

Background. Interstitial lung disease (ILD) is a major determinant of prognosis in patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM). The aim of our study was to identify factors associated with ILD development and ILD-free survival in patients with IIM.

Materials and Methods. We retrospectively considered 125 patients diagnosed with IIM, followed at our Rheumatology Unit, between 1990 and 2018. Organ involvement (pulmonary, cardiac and articular), clinical and serological features were evaluated at IIM onset. ILD diagnosis was performed at the time of the first evidence at high resolution computed tomography (HRCT) evaluated by an expert thoracic radiologist. Time (years) between IIM onset and ILD onset was defined as ILD-free survival. In patients with ILD we considered pulmonary function tests (as % of predicted) at ILD onset.

Results. 38 (30%) patients presented ILD. Both sex and disease duration were not significantly different in patients with and without ILD (median disease duration 7 (0-29) and 7 (0-30) respectively, $p=0.775$). Arthritis and anti-synthetase autoan-

tibodies were more frequently found in patients with ILD ($p=0.001$ and $p<0.0001$ respectively). CK levels at IIM onset and the presence of cardiac involvement were not associated with ILD ($p=0.502$ and $p=0.102$ respectively). At multivariate analysis the only independent predictor of ILD development was older age at IIM onset ($p=0.05$; HR: 1.037). Moreover, age greater than 50.5 years (median value) was associated with shorter ILD-free survival ($p=0.001$, Figure 1). Immunosuppressive therapy prior to ILD onset was found to be a protective factor against ILD ($p=0.04$, HR=0.257). **Conclusions.** Our data confirm that in patients with IIM the presence of arthritis and anti-synthetase antibodies is associated with ILD. Patients with an older age at IIM onset have higher risk of developing ILD. Immunosuppressive therapy seems to have a protective role against ILD development but further studies are needed.

Keywords: Inflammatory myopathies, Interstitial lung disease, Predictors.

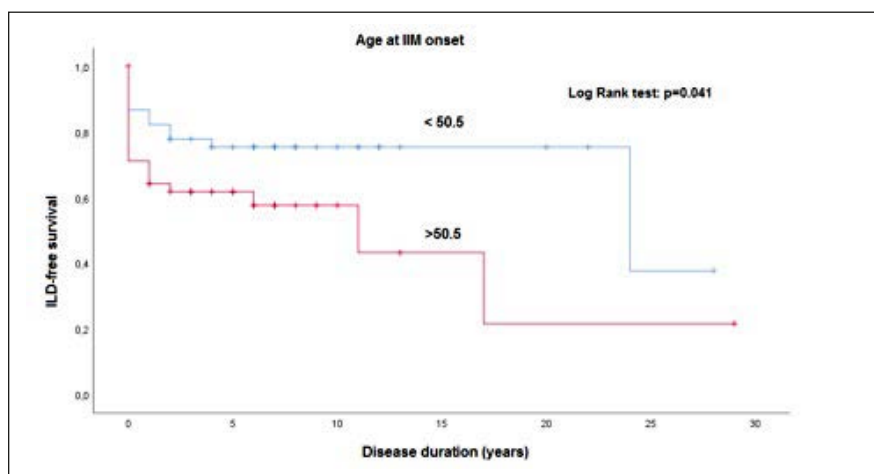


Figure 1 - ILD-free survival of patients with IIM, stratified according to age disease onset.

IL RUOLO DI NERVE GROWTH FACTOR, SCLEROSTINA E DKK-1 NELLA PATOGENESI DELLA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME 1 (CRPS-1): RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA SU 41 PAZIENTI

C. CROTTI¹, M. MANARA¹, F. ZUCCHI¹, D. GATTI², M. ROSSINI², M. VARENNA¹

¹Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Divisione di Reumatologia, Milano;

²Università di Verona, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Verona

Corpo del lavoro. Il dolore è una delle caratteristiche peculiari della Sindrome Algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome L;CRPS-1). Il Nerve Growth Factor (NGF) è un mediatore della percezione dolorosa. Nei modelli murini di CRPS-1, è stata rilevata un'aumentata espressione locale di NGF e la somministrazione di anticorpi monoclonali anti-NGF è efficace nel ridurre l'entità del dolore e i livelli di NGF a livello cutaneo e osseo. Il tessuto osseo avrebbe un ruolo fondamentale nell'innesco di malattia attraverso alcuni mediatori: sclerostina (SOST) e Dickkopf-related protein-1 (DKK-1). Lo scopo di questo lavoro è stato valutare i livelli sierici di NGF, SOST, e DKK-1 prelevati dall'arto affetto dei pazienti con CRPS-1 e di confrontarlo con i livelli del lato non affetto e quelli di una popolazione di soggetti sani.

Materiali e Metodi. Da Aprile 2017 ad Agosto 2018 sono stati arruolati pazienti affetti da CRPS-1 all'arto superiore, sottoposti a prelievo di sangue refluo dalla vena basilica dell'arto affetto e non affetto. I livelli sierici di NGF, SOST e DKK-1 dei pazienti e di una popolazione sana di controllo paraggiata per sesso ed età sono stati dosati mediante ELISA. I confronti tra pazienti e controlli sono stati effettuati con test T Student, il confronto tra lato affetto e non affetto con il Wilcoxon test per dati appaiati e la correlazione di Pearson è stata usata per indagare le relazioni tra NGF, SOST e DKK-1 e le variabili cliniche e demografiche.

Risultati. Sono stati arruolati 41 pazienti: 21.9% maschi, età media alla diagnosi [\pm deviazione

standard] 61.9 ± 8.4 anni, durata mediana di malattia 67 giorni [range interquartile 14.0; 22.5]; 95.2% avevano una frattura quale evento predisponente, lo score VAS dolore medio (0-100) era 54.8 ± 18.6 mm. I livelli di NGF erano 12.0 ± 28.8 e 11.4 ± 35.5 (pg/mL) nel lato affetto e non affetto e 13.5 ± 55.0 nei controlli sani. NGF è risultato indosabile in molti pazienti; non sono state trovate differenze significative tra pazienti e controlli sani. I livelli medi di SOST (pmol/L) erano 32.6 ± 16.1 , 29.8 ± 17.7 , 34.0 ± 13.3 rispettivamente nel lato affetto, non affetto e nei controlli. È stata documentata una differenza significativa dei livelli di SOST tra lato affetto e non affetto ($p=0.03$), non tra pazienti e controlli. I livelli medi di DKK-1 (pmol/L) erano più elevati nel lato affetto (31.2 ± 29.5) che nel non affetto (29.3 ± 28.6) o nei controlli (27.5 ± 18.2), senza differenze significative. NGF era correlato allo score VAS dolore ($p=0.04$).

Conclusioni. Questo è il primo lavoro che valuta i livelli sierici di NGF, SOST e DKK-1 nella CRPS-1 umana. SOST è significativamente più elevata nell'arto affetto rispetto al controlaterale. NGF si conferma un mediatore della sintomatologia dolorosa, correlando con lo score VAS dolore. Ulteriori studi sono necessari per chiarire questi risultati preliminari e per valutare un potenziale ruolo terapeutico di tanezumab.

Keywords: Tessuto osseo, Sindrome algodistrofica, Trasmissione del dolore.

PECULIAR CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN ANTI-Mi2 POSITIVE DERMATOMYOSITIS PATIENTS

M. FORNARO¹, F. GIROLAMO², L. COLADONATO¹, A. AMATI³, A. LIA³, L. SERLENGA³, M.G. GIANNOTTA¹, F. CAFARELLI¹, D. D'ABBICCO⁴, M. TAMPOIA⁵, F. IANNONE¹

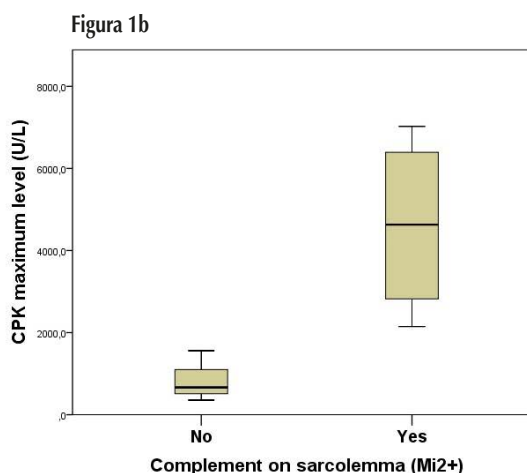
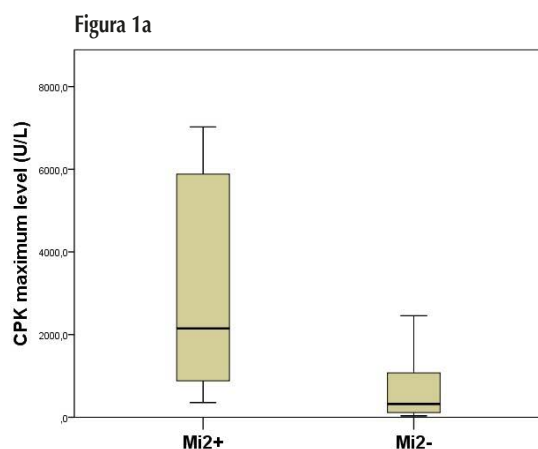
¹DETO - Dipartimento d'Emergenza e Trapianto d'Organo, Università di Bari; ²Department of Basic Medicine, Neuroscience and Sense Organs, Unit of Neurophysiopathology, Policlinico Hospital, Univer, Bari; ³Department of Basic Medicine, Neuroscience and Sense Organs, Unit of Neurophysiopathology, Policlinico Hospital, Univer, Bari; ⁴Institute of General Surgery 'G Marinaccio' (DETO), Policlinico Hospital, University of Bari; ⁵Laboratory of Clinical Pathology, University Hospital of Bari

Background. The aim of our study was to investigate clinical and histopathological hallmarks in adult Dermatomyositis (DM) patients positive for anti-Mi2 (Mi2+) antibody compared to DM patients negative for anti-Mi2 (Mi2-).

Materials and Methods. All DM patients admitted in our Rheumatology Unit since January 2010, who fulfilled EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, were included in this study. Exclusion criteria were diagnosis of overlap syndrome and positivity for anti-synthetase antibodies, as these characterize others subset of diseases. All demographics, clinical and serological data of our patients were recorded from medical database. Myositis specific (MSA) and associated (MAA) antibodies, were screened by serum sample at time of diagnosis. Histopathological study was carried out from muscle biopsies. The purpose of the histological analysis was to achieve a qualitative assessment of the dominant pathological features, in-

cluding morphological and immunohistochemical domains. Parametric and non-parametric statistical tests were used as appropriate. Spearman's test was used for correlation analysis.

Results. A total of 52 DM patients, followed for a mean follow-up of 26±28 months, met inclusion criteria. Of these, 12 (23.1%) patients (100% female, mean age at diagnosis 54±15.2 years) were anti-Mi2+, while 40 (76.9%) patients were Mi2- (75% female, mean age at diagnosis 55.2±15.8 years). Among anti-Mi2- patients, 8 were positive for anti-MDA5, 7 for anti-SAE 1/2, 2 for anti-NXP2, 3 for anti-TIF1, while 20 patients resulted negative for others MSA and MAA tested. The main symptom at onset was typical DM rash in 11 out 12 Mi2+ patients; whereas 1 Mi2+ patient presented arthritis as onset symptom. Comparing clinical and serological characteristics, higher levels of CPK was recorded in Mi2+ patients (Figure 1a, p=0.001). No statistically significant differences were found in grade of Manual Muscle Test 8



(MMT-8) at onset and in other clinical/serological features. Prevalence of interstitial lung disease was lower in Mi2+ patients (16.7% vs 37.5%, $p=0.17$), but not significant. Muscle biopsies were available for n. 10 anti-Mi2+ and n. 32 anti-Mi2- patients. We found a higher percentage of biopsies with complement (C5b-9) deposition on sarcolemma in Mi2+ group (50% vs 18.8%, $p=0.05$). Among Mi2+ patients, those with C5b-9 on sarcolemma had higher CPK levels (Figure 1b, $p=0.02$). A strong correlation was found between CPK level

and C5b-9 on sarcolemma only in Mi2+ patients ($\rho=0.87$, $p=0.003$). No correlation was found between C5b-9 deposition and grade of MMT-8.

Conclusions. Mi2+ patients manifest more aggressive muscle involvement in selected DM cohort. Deposition of complement on muscle fibers seems to be the hallmark of this DM subset and might explain a greater muscle damage.

Keywords: *Dermatomyosite, Biopsia muscolare, Autoimmunità.*

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Conti (Roma), G.D. Sebastiani (Roma)

- Gestione del rischio cardiovascolare nel LES:
unmet needs epidemiologici e clinici
Relatore: D. Margiotta (Roma)
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: trattamento convenzionale
e possibili nuovi target terapeutici
Relatore: M. Gerosa (Milano)
- La terapia del LES: nuovi approcci terapeutici tra presente e futuro
Relatore: M. Govoni (Ferrara)

COMUNICAZIONI

- Aferesi terapeutica in corso di gravidanza nelle malattie reumatiche
*A. Colpo¹, P. Marso¹, T. Tison¹, A. Zambon¹, A. La Rosa², E. Zanetti², A. Ruffatti¹,
G. De Silvestro¹, A. Hoxha¹*
(¹Padova, ²Vicenza)
- Ruolo della quantificazione semiautomatica del carico lesionale in sequenze RM
pesate in T2 nella diagnostica del lupus neuropsichiatrico
*G.A. Ramirez, P. Preziosa, M.A. Rocca, E.P. Bozzolo, V. Canti, E. Pagani,
P. Valsasina, L. Moiola, P. Rovere-Querini, M. Filippi, A.A. Manfredi*
(Milano)

GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL LES: UNMET NEEDS EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

D. MARGIOTTA

Roma

Non pervenuto.

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: TRATTAMENTO CONVENZIONALE E POSSIBILI NUOVI TARGET TERAPEUTICI

M. GEROSA, I. SCOTTI, C. ARTUSI

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Divisione di Reumatologia Clinica, 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 linee guida definite sull'approccio terapeutico nei pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale, così come rimane ancora da chiarire quale sia la migliore strategia per la trombo-profilassi primaria dei soggetti asintomatici con confermata positività per gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) o per i pazienti che presentino manifestazioni non incluse nei criteri classificativi, come ad esempio le lesioni valvolari, la nefropatia da aPL, la piastrinopenia (2).

Gli enormi progressi nella comprensione della patogenesi della malattia, hanno permesso di individuare nuovi possibili target terapeutici nei pazienti refrattari al trattamento convenzionale. Esistono dati promettenti sull'utilizzo di idrossiclorochina, rituximab ed eculizumab (2).

TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI OSTETRICHE

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. La frequenza di somministrazione della EBPM sarà di una volta al giorno per le donne che in passato hanno avuto solo manifestazioni ostetriche (dosaggio profilattico) oppure di due volte al giorno, ogni 12 ore, per le pazienti che invece presentino in anamnesi eventi tromboti-

ci (dosaggio terapeutico) (2, 3). 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. Considerando che le donne con APS non trattate hanno una probabilità di *outcome* gravidico negativo intorno all'80%, questa terapia ha dimostrato di ridurre tale rischio a circa il 20-25% (3).

Ancora da definire rimane quale possa essere il miglior approccio terapeutico nelle donne che non rispondono al trattamento convenzionale. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta di prednisone a basso dosaggio al trattamento standard possa aumentare la probabilità di *outcome* gravidico favorevole nei casi refrattari (3, 4). È stato ipotizzato che l'effetto positivo del cortisone si manifesti attraverso la sua azione anti-infiammatoria a livello placentare. Più recentemente un possibile ruolo protettivo sul rischio di eventi ostetrici avversi è stato ipotizzato per 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 sinciziotrofolastiche umane (5, 6). Inoltre è stata dimostrata essere in grado di bilanciare l'effetto inibitorio esercitato dagli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) sulla capacità di fusione delle cellule trofolastiche a formare il sincizio-trofolasto (7). Sebbene gli studi retrospettivi finora condotti sull'uomo per valutare l'efficacia di idrossiclorochina nel ridurre il rischio di recidive nei casi refrattari abbiano dato risultati discordanti, alcuni esperti suggeriscono che l'aggiunta dell'antimalarico alla terapia con LDASA e EBPM possa rappresentare un'opzione terapeutica

nelle pazienti che non hanno risposto al trattamento standard e attualmente è in corso un trial randomizzato di fase IV per valutare l'effetto di idrossiclorochina sull'*outcome* gravidico nelle donne con positività persistente per aPL (3, 8).

TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI TROMBOTICHE

I pazienti con eventi trombotici venosi e persistente positività a titolo significativo per aPL dovrebbero ricevere una terapia anticoagulante orale a vita, con farmaci antagonisti della vitamina K al fine di mantenere un INR (International Normalized Ratio) tra 2 e 3 (2, 3). Alcuni autori suggeriscono che in casi estremamente selezionati in cui sia chiaramente identificabile il fattore che ha scatenato l'evento e che presentino un profilo autoanticorpale associato a un basso rischio di recidiva (singola positività a titolo medio/basso), può essere presa in considerazione l'ipotesi di sospendere la terapia mantenendo uno stretto monitoraggio clinico (2).

Al contrario, quale debba essere l'adeguato trattamento dei pazienti con storia di trombosi arteriose è ancora oggetto di ampio dibattito, perché al momento tutte le terapie che sono state studiate sono gravate da un consistente rischio di recidiva.

Al momento attuale la maggior parte degli esperti sono concordi nel ritenere che la terapia anti-coagulante orale con antagonisti della vitamina K, mantenendo un INR target tra 2 e 3, sia quella con il miglior rapporto tra efficacia e rischio di sanguinamento, anche se alcuni esperti preferiscono instaurare una anticoagulazione più intensa (INR target 3-4) nei pazienti che presentano un profilo autoanticorpale ad alto rischio e/o altri fattori di rischio trombofilico associati (3, 4). Nei casi refrattari le recenti linee guida EULAR raccomandano di aggiungere aspirina a basso dosaggio, ma suggeriscono che anche l'associazione con idrossiclorochina e/o statina ai dicumarolici, potrebbe essere di ausilio (4). Uno studio recente riporta che una terapia con doppio antiaggregante abbia una efficacia superiore alla terapia anticoagulante standard, al singolo anti-aggregante o ad una comunicazione dei due, nella prevenzione delle recidive arteriose nei pazienti con APS trombotica (9).

Esistono in letteratura numerosi *case reports* e *case series* sull'utilizzo di rituximab, eculizumab, immunoglobuline per via endovenosa e/o plasmaferesi nei pazienti refrattari al trattamento standard, tuttavia il loro ruolo come possibili alternative in

questo setting deve ancora essere confermato in larghe casistiche.

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. Recentemente infatti, lo studio TRAPS, studio randomizzato di confronto dell'efficacia di warfarin e rivaroxaban per la prevenzione secondaria delle trombosi in questo subset di pazienti è stato interrotto prematuramente a causa dell'eccesso di eventi avversi nel braccio trattato con l'inibitore del fattore X (10). In aggiunta, il design un altro trial che si proponeva di valutare l'efficacia di apixaban nella APS è stato recentemente modificato, escludendo i pazienti con manifestazioni arteriose a causa dell'aumentato tasso di ricorrenze arteriose nel braccio di pazienti trattati con il NOAC (4).

TERAPIA DEI CARRIERS ASINTOMATICI

Un altro *hot topic* riguarda la tromboprofilassi primaria nei soggetti con persistente positività a titolo significativo per aPL ma che non abbiano mai avuto manifestazioni di malattia incluse nei criteri classificativi, oppure nelle donne con esclusive manifestazioni ostetriche. Le raccomandazioni EULAR riportano che i soggetti con un profilo autoanticorpale 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). È importante tuttavia sottolineare che l'evidenza a supporto di un ruolo della LDASA nella tromboprofilassi primaria nei carrier aPL positivi è piuttosto debole e che altri farmaci sono stati o sono tuttora oggetto di studio in questo setting. Tra questi, i più promettenti al momento sono rappresentati da idrossiclorochina e statine (1-4).

In conclusione, il management dei pazienti con positività per aPL rimane ancora una sfida e ulteriori studi sono necessari per meglio chiarire il possibile ruolo di idrossiclorochina, farmaci biologici, NOAC e nuovi antiaggreganti nei pazienti refrattari.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28: 51-9.
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. 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].
4. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibodyrelated pregnancy loss. *Blood.* 2011; 117: 6948e6951.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Karen Schreiber K, Breen K, Cohen H, et al. HYdroxychloroquine to improve Pregnancy outcome in women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43: 562-71.
9. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, et al. Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2019; 58: 969-74.
10. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132: 1365-71.

LA TERAPIA DEL LES: NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI TRA PRESENTE E FUTURO

M. GOVONI

UOC Reumatologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna (Ferrara) – Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Ferrara

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico è una malattia caratterizzata da un'ampia eterogenità di manifestazioni cliniche e pertanto rappresenta un formidabile challenge per il medico sia sul versante diagnostico che terapeutico. Nonostante i consistenti progressi registrati dall'era pre-cortisonica ad oggi abbiano migliorato sensibilmente la sopravvivenza media a 10-15 anni, portandola dal 50 all'85-95%, alcuni aspetti di grande rilevanza restano ancora irrisolti quali il persistere di un eccessivo accumulo del danno d'organo ed una morbilità e mortalità ancora elevate. I pazienti affetti da LES presentano infatti una standardized mortality rate 4.6 volte più alta rispetto alla popolazione generale.

Su questo gli obiettivi terapeutici nel LES si sono focalizzati sul raggiungimento del miglior esito possibile attraverso la massimizzazione del controllo dell'attività di malattia, la prevenzione del danno e della disabilità e la riduzione della mortalità. In una prospettiva di *medicina personalizzata*, un trattamento "sartorializzato" sulle caratteristiche e necessità del singolo paziente rappresenta oggi il paradigma fondamentale della strategia terapeutica del lupus. Nel panorama degli studi clinici sino ad ora realizzati le manifestazioni cliniche del LES sono state generalmente suddivise in lievi-moderate e gravi e/o in renali ed extra-renali. Si tratta infatti di contesti clinici molto diversi nei quali è *necessario valutare* e bilanciare attentamente sia il grado di attività di malattia e la tipologia di impegno d'organo sia i rischi derivanti dal trattamento, potendo entrambi contribuire all'accumulo di danno.

IL PASSATO RECENTE

Ripercorrendo la storia dei numerosi trial condotti nel LES negli ultimi anni emerge uno scenario

piuttosto eterogeneo caratterizzato da luci ed ombre. Se consideriamo le ombre, nell'ultimo decennio i risultati di diversi trials appaiono deludenti avendo fallito il raggiungimento dell'end point primario. Unica eccezione è il belimumab che, negli ultimi 60 anni, è risultato essere l'unico nuovo farmaco approvato dagli enti regolatori per il trattamento della malattia. I motivi che hanno portato a questo scenario sono molteplici: in parte riconducibili a una reale inefficacia del farmaco o per tassi inaccettabili di effetti collaterali; in altri casi è stato determinante un disegno sperimentale non adeguato. Se però consideriamo le luci, questi fallimenti hanno fornito anche preziose informazioni da tenere in considerazione nel prossimo futuro.

COSA ABBIAMO IMPARATO ?

Un primo aspetto da considerare riguarda i criteri di inclusione dei pazienti nei trials. Può dirsi infatti ormai acclarato che una attività di malattia moderata/severa offra maggiori garanzie di poter osservare un effetto significativamente positivo di un nuovo farmaco come è stato dimostrato dagli studi BLISS con belimumab (analisi post hoc).

Un altro aspetto da considerare è la provenienza geografica dei pazienti inclusi nei trials. Il reclutamento di pazienti provenienti da paesi in via di sviluppo presenta alcuni vantaggi per una maggiore facilità e rapidità di arruolamento di pazienti più attivi ed a costi ridotti, ma vanno considerati anche i rischi correlati all'arruolamento in queste aree ove si osserva una migliore risposta al PBO + SoC rispetto a quanto osservato nei paesi occidentali riducendosi in tal modo la probabilità di poter osservare un reale effetto netto del farmaco in studio; maggiori tassi di certe infezioni e della mortalità rappresentano ulteriori aspetti che meritano considerazione.

Un certo numero di RCT ha documentato che

la risposta alla terapia può essere condizionata dall'ascendenza e dall'etnia. In trials che hanno confrontato MMF e ciclofosfamide nella nefrite lupica, il MMF è risultato più efficace nei pazienti con ascendenza afro-americana ed ispanica. Un risultato analogo è emerso per il rituximab. In realtà le evidenze a supporto di una reale differenza nella risposta alla terapia correlata all'etnia o all'ascendenza (nella nefrite lupica) sono complessivamente di livello basso e necessitano di ulteriori conferme.

Il LES è una malattia molto eterogenea, ma gli studi clinici si sono generalmente focalizzati sulla nefrite lupica e su forme di lupus non renale escludendo in quest'ultimo caso, pazienti affetti da nefrite grave e severo impegno neurologico. Il risultato è una certa "selezione" di pazienti affetti da manifestazioni prevalentemente di tipo mucocutaneo e/o muscolo-scheletrico. Ciò ha di fatto impedito di ottenere informazioni in subsets di malattia con manifestazioni meno comuni e più gravi. Anche negli studi sulla nefrite lupica non mancano elementi di eterogeneità soprattutto per quanto riguarda i criteri di inclusione (timing della biopsia renale, livello di proteinuria al basale, prevalente interessamento di tipo glomerulare).

Un altro punto critico è rappresentato dalla scelta dello strumento clinimetrico per definire la risposta al trattamento. L'esito positivo dei trials condotti con il belimumab è in parte riconducibile all'utilizzo dell'SRI-4, mentre il BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) e l'SRI-5 sono stati impiegati in alcuni studi di fase III (epratuzumab e tabalumab) che non hanno raggiunto l'end point primario; al contrario, in altri studi di fase II che pure hanno utilizzato il BICLA (anifrolumab e epratuzumab) nel lupus non-renale l'esito è stato invece favorevole. L'esempio forse più eclatante di quanto la scelta della misura di outcome possa determinare l'esito di un trial nel LES è quello relativo ad anifrolumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità I del recettore per l'IFN-I, che è stato testato negli studi di fase III TULIP 1 e TULIP 2. Mentre nel primo l'end point primario (SRI-4) non è stato raggiunto, nel secondo ove è stato utilizzato il BICLA, l'esito - recentemente annunciato dall'azienda produttrice - è stato favorevole. Ovviamente ogni misura di outcome ha pregi e limiti. Resta il fatto che la disponibilità di un affidabile e sensibile strumento di misurazione dell'outcome caratterizzato da una buona "sensitivity to change" e capace di inter-

ettare la complessa eterogeneità di una malattia come il LES rappresenta un'importante sfida per il prossimo futuro. Nell'ambito di una strategia terapeutica "treat to target" l'inclusione nei RCT di endpoints più stringenti come la remissione o la bassa attività di malattia, anche per l'effetto protettivo che questi stati hanno dimostrato nei confronti dell'accumulo del danno, appare certamente desiderabile, sebbene non esista a tutt'oggi una loro definizione unanimemente condivisa.

L'utilizzo di parametri sierologici (ANA+, ac. anti-DNA positivi, ridotti livelli di C3 o C4) per la selezione dei pazienti da includere nei trials clinici nel LES è una pratica introdotta in anni recenti e si basa essenzialmente sui risultati di analisi post-hoc degli studi con belimumab nei quali i pazienti sierologicamente positivi hanno dimostrato di rispondere meglio rispetto alla loro controparte sieronegativa. I limiti di questo approccio, certamente più restrittivo, risiedono in una mancata standardizzazione dei metodi di determinazione di alcuni profili anticorpali, nella bassa specificità degli ANA, nel fatto che circa il 40% dei pazienti con LES è ac. anti-DNA negativo e che l'adozione del consumo di C appare realisticamente applicabile solo ai pazienti con nefrite lupica escludendo di fatto i casi di lupus non-renale. Inoltre, un approccio sierologicamente-driven appare poco applicabile e probabilmente non appropriato per testare farmaci non diretti verso le cellule B. A parte il riferimento ad alcuni anticorpi ed ai livelli di C nessun altro biomarcatore è correntemente accettato come criterio di inclusione nei trial clinici. Alcuni studi recenti su anifrolumab hanno indicato che il farmaco sembra essere più attivo nei pazienti che hanno una particolare "signature" genetica interferonica. Se i dati di trials più recenti dovessero confermare questa indicazione si tratterebbe del primo biomarcatore innovativo in grado di orientare la scelta del trattamento su pazienti con maggiore probabilità di risposta.

Un ulteriore aspetto rilevante è rappresentato dalla terapia di background. La maggior parte dei RCT effettuati nel LES, al fine di minimizzare i rischi di danno d'organo irreversibile nel braccio placebo, ha testato nuovi farmaci su un background di standard of care (SoC). Tale approccio presenta però alcuni problemi che possono condizionare l'esito del trial. In primo luogo, nelle forme meno gravi, la SoC può essere sufficientemente efficace rendendo difficile la valutazione dell'effetto netto del farmaco in studio. In secondo luogo non vi è con-

senso unanime su cosa debba intendersi per SoC. Ancora, alcuni RCT prevedono possibili variazioni dei dosaggi dei farmaci in background prima o in anche corso di studio introducendo una ulteriore variabile che rende complessa la valutazione del reale effetto del farmaco in studio. Vi sono inoltre differenze non trascurabili nei dosaggi di steroide comunemente utilizzati come background therapy da un centro all'altro. Un periodo preliminare di standardizzazione del dosaggio di steroide e prudenti programmi di tapering prima della randomizzazione potrebbero minimizzare questi effetti distortivi, come è stato già effettuato in alcuni studi.

Un ultimo aspetto che merita di essere considerato è quello relativo ai costi strettamente correlati ai tempi di realizzazione di un trial. Si tratta di un punto critico che ha indotto alcune aziende a iniziare RCT di fase III senza un'adeguata fase preliminare di dose-ranging o di robusta power calculation con scarse informazioni sul dosaggio ottimale del farmaco in studio.

IL PRESENTE

Il recente aggiornamento delle raccomandazioni EULAR per il trattamento del LES rappresenta senza dubbio un punto di riferimento per l'attuale paradigma del trattamento del LES, basato essenzialmente sulla strategia "treat to target", puntando alla remissione o bassa attività di malattia, alla prevenzione delle riacutizzazioni, utilizzando le dosi più basse possibili di cortisone. Nei principi generali di queste raccomandazioni ritroviamo alcuni concetti basilari: la gestione terapeutica del paziente con LES non può che essere multidisciplinare e basata su una condivisa decisione tra medico e paziente. Il trattamento delle forme più gravi include un periodo iniziale di terapia immunosoppressiva ad elevata intensità al fine di controllare l'attività di malattia, seguito da un periodo più lungo di regime meno intensivo per consolidare la risposta e prevenire le riacutizzazioni. Obiettivi del trattamento sono la sopravvivenza a lungo termine del paziente, la prevenzione del danno d'organo e l'ottimizzazione della qualità della vita.

Senza entrare nel dettaglio di queste raccomandazioni alcuni messaggi appaiono chiari e possono essere così sintetizzati. Un utilizzo più oculato del cortisone basato sul tipo e la gravità dell'organo interessato, generalmente a dosi inferiori e

per periodi più brevi puntando, nelle fasi di mantenimento, a dosi non superiori ai 7.5 mg/die di equivalente prednisonico, prevedendone, quando possibile, anche l'eventuale sospensione. La somministrazione in boli ev (a vario dosaggio) può consentire un dosaggio iniziale inferiore ed un più rapido tapering del cortisone somministrato per os. Boli ev a più alto dosaggio vengono utilizzati nelle fasi acute e nelle forme più gravi (in assenza di infezioni in atto). L'impiego più precoce (piuttosto che tardivo) dei farmaci immunosoppressori fa parte della strategia per rendere più rapida la riduzione/sospensione del cortisone e può diminuire sensibilmente il tasso di flares. La scelta dell'immunosoppressore (CYC, MMF, AZA, CYA, MTX) dipende da vari fattori: tipo di manifestazione clinica prevalente, età del paziente, compatibilità con la gravidanza, considerazioni sulla safety, costi. Recentemente un crescente interesse è riemerso in merito agli inibitori della calcineurina (CNI) per il trattamento delle manifestazioni extra-renali e renali ed in particolare sulla "multi-targeted therapy" (associazione di CNI e MMF) nella nefrite lupica refrattaria. La ciclofosfamide può essere considerata nei casi più impegnativi (nefrite lupica, NPSLE...) e come terapia di salvataggio nei casi refrattari. Quanto agli antimalarici di sintesi il loro impiego è da riservare non solo ai casi più lievi, ma (salvo controindicazioni) a tutti i pazienti con LES, a dosi lievemente inferiori di 5 mg/kg/die di peso corporeo reale. Sebbene nel LES diversi farmaci biologici siano in fase di studio, le evidenze disponibili e la pratica clinica supportano attualmente l'impiego dei biologici che hanno come bersaglio le cellule B. Il belimumab dovrebbe essere considerato nel lupus extra-renale non adeguatamente controllato dalla prima linea di trattamento (idrossiclorochina + steroidi con o senza immunosoppressore) e quando non è possibile ridurre il cortisone a dosaggi accettabili (≤ 7.5 mg/die di equivalente prednisonico). La maggiore probabilità di risposta è nei pazienti con elevata attività di malattia, sierologicamente attivi, che assumono cortisone a dosaggi superiori a 7.5 mg/die e hanno manifestazioni cutanee e muscolo-scheletriche. Il rituximab può essere utilizzato "off-label" nei pazienti con grave interessamento renale ed extra-renale (manifestazioni ematologiche, neuropsichiatriche) o refrattari ad altri immunosoppressori o al belimumab. Un'attenta gestione delle comorbidità e delle complicanze in parte jatrogene come l'osteoporosi, la

sindrome metabolica, l'aterosclerosi accelerata, le malattie cardiovascolari e le infezioni, completa la cornice delle indicazioni presenti nelle nuove raccomandazioni per una gestione più olistica del paziente affetto da LES.

IL FUTURO

Come abbiamo già anticipato la storia dei trial terapeutici nel LES è stata spesso caratterizzata da promettenti risultati negli studi pre-clinici, ma da fallimenti nelle fasi più avanzate.

Di seguito riportiamo in estrema sintesi alcuni dei possibili approcci che attualmente sono in fasi diverse di studio, basati su un razionale patogenetico che identifica alcuni dei principali drivers della complessa dis-regolazione immunologica del LES.

TARGETING B CELLS

Anti-CD19

Obixelimab è un nuovo ac. monoclonale umanizzato anti-CD19, ingegnerizzato per avere una maggiore affinità per il recettore FcγRIIb che è stato testato nel LES in uno studio di fase II che ha arruolato un centinaio di pazienti con lupus severo moderato. Dopo avere ottenuto una bassa attività di malattia mediante un breve ciclo di steroidi per via i.m. i pazienti sono stati allocati a trattamento con il farmaco in studio o con il PBO (previa sospensione di tutta la terapia immunosoppressiva). Risultati preliminari incoraggianti hanno documentato il mantenimento dello stato di bassa attività di malattia nel 42% dei pazienti trattati con obixelimab rispetto al 23% dei pazienti in PBO.

Anti-CD20

Due molecole anti-CD20 sono state valutate nel LES: ocrelizumab e obinutuzumab. Il primo è stato studiato in 2 RCT: uno studio di fase III (BEGIN) in pazienti con LES non-renale, ma lo sponsor ha deciso di interrompere prematuramente lo studio. L'altro studio (BELONG), è un RCT di fase III nella nefrite lupica, nel quale i pazienti sono stati trattati con ocrelizumab e ciclofosfamide o MMF. Anche in questo caso lo studio è stato interrotto prematuramente per l'elevato tasso di eventi infettivi seri nei pazienti che ricevevano ocrelizumab e MMF. Un'analisi dei dati alla 32 settimana ha dimostrato un tasso di risposta rispettivamente del 63% (ocrelizumab) e del 51%

(PBO) oltre ad un apparente beneficio nei pazienti che avevano ricevuto in aggiunta ciclofosfamide. Obinutuzumab (anti-CD20 completamente umanizzato) è in corso di studio (fase II) nella nefrite lupica. Ofatumumab (ac. monoclonale IgG1) già approvato per il trattamento della LLC, è stato utilizzato in alcuni casi di anemia emolitica AI, trombocitopenia immunomediata e nefrite lupica. Sebbene come anti-CD20 sia già disponibile il rituximab per il trattamento del LES, con modalità prescrittive "off label", la possibilità non remota di reazioni allergiche o infusionali correlate alla non completa umanizzazione di questo anticorpo monoclonale rende auspicabile la disponibilità di opzioni alternative dirette contro il medesimo target (CD20).

Terapia di combinazione rituximab e belimumab

Il razionale di questa strategia di combo-terapia si basa sulla premessa che una elevata produzione di BAFF a seguito della deplezione B cellulare indotta dal rituximab potrebbe facilitare la maturazione di cellule autoreattive. Attualmente sono disponibili dati preliminari su un numero limitato di pazienti. Il trial CALIBRATE ha valutato l'efficacia di rituximab + 1 bolo di ciclofosfamide seguito dalla somministrazione mensile di belimumab ev a partire dalla settimana 4 (21 pazienti) confrontato con rituximab e ciclofosfamide (22 pazienti) in pazienti con nefrite lupica attiva.

Non sono state osservate differenze significative nella risposta renale, ma solo un ritardo nella ripopolazione B cellulare senza un corrispondente incremento dell'ipogammaglobulinemia.

Nello studio SYNBIOSIS (an open-label proof-of-concept study) è stato utilizzato un protocollo infusionale simile (Rituximab ev 1.000 mg giorno 0 e 14, Belimumab 10 mg/kg giorno 28, 42 e 56; poi Belimumab 10 mg/kg ogni 4 settimane fino alla 72^a settimana), ma senza la ciclofosfamide. Un miglioramento clinico (miglioramento dello SLEDAI alla settimana 24 e risposta renale in 11 su 16 pazienti) associato ad una riduzione del titolo degli ac. anti-DNA e ad una riduzione nella formazione di NET è stato osservato in un gruppo di pazienti refrattari a trattamenti precedenti. Uno secondo studio open-label di fase II (SYNBIOSIS 2) nella nefrite lupica è attualmente in corso e si basa sull'ipotesi che un iniziale trattamento con belimumab possa indurre una migrazione delle cellule B tessutali residenti prima del trattamento con rituximab ed una più consistente riduzione di

autoanticorpi patogeneticamente rilevanti. Il disegno dello studio prevede tre bracci terapeutici: un braccio belimumab 200 mg sc settimanale, un braccio rituximab (2 infusioni 1000 mg, settimana 4 e 6 dopo avere iniziato belimumab), un terzo braccio SoC (boli steroidei + steroide per os a scolare + MMF).

Lo studio BEATlupus è uno studio multicentrico di fase II (arruolamento completato) il cui disegno prevede la somministrazione di belimumab dopo 4-8 settimane dall'infusione di rituximab vs PBO, nel lupus extra-renale e nella nefrite lupica.

Un altro studio che si propone di valutare la combinazione belimumab + rituximab è il BLISS-BELIEVE (RCT di fase III), attualmente in corso, il cui disegno prevede 3 bracci: belimumab sc 200 mg/sett + placebo ev (sett 4 e 6), belimumab sc 200 mg/sett + rituximab 1000 mg (sett 4 e 6), belimumab + SoC.

Allo stato attuale non è ancora possibile stabilire quale sia la resa netta di questo nuovo approccio che, comunque potrebbe rappresentare una nuova ed interessante strategia nell'attuale panorama terapeutico del LES.

INIBITORI DELLA BRUTON-TYROSINE-KINASI (BTK).

Il razionale di questo approccio poggia su evidenze sperimentali che attestano un ruolo importante della BTK (espressa su molte cellule del sistema immunitario) nella regolazione del signalling a valle del BCR, dell'FcR e probabilmente anche dei TLR. Nel topo, la perdita di attività di BTK migliora la malattia lupus-like. Diversi inibitori della BTK sono stati sviluppati. Ibrutinib lega selettivamente e irreversibilmente BTK e provoca un incremento della apoptosi delle cellule B. In un modello murino di nefrite lupica, ibrutinib ha ridotto i livelli di alcuni autoanticorpi (anti-nucleosomi ed anti-istone, ma non degli anti-DNA) ed ha migliorato la malattia renale. Un secondo inibitore di BTK (GDC-0853) è attualmente in studio in un trial di fase II nel LES attivo. I risultati non sono ancora disponibili.

TARGETING CD40-CD40L INTERACTIONS

La molecola CD40 ligand (membro della superfamiglia del TNF) interagendo con il corrispondente recettore CD40 sulle cellule B, svolge un ruolo essenziale nella differenziazione B cellulare, nello switch isotipico e nella formazione dei centri ger-

minativi. Rappresenta pertanto un potenziale bersaglio per contrastare lo sviluppo di fenomeni autoimmunitari. Nel lupus le cellule T CD4+ e CD8+ iper-esprimono CD40 nelle fasi di attività della malattia ed il CD40L è espresso in modo aberrante su monociti e cellule B. Studi pre-clinici hanno dimostrato che topi transgenici, che esprimono ectopicamente CD40L su cellule B, sviluppano una malattia lupus-like ed il trattamento precoce con ac. anti-CD40L in topi NZB/W determina un esordio ritardato della malattia, previene la comparsa di proteinuria, induce lo sviluppo di una malattia renale meno severa e migliora la sopravvivenza. Lo sviluppo di 2 ac. monoclonali umanizzati anti-CD40L, rupilizumab e toralizumab, è stato interrotto a fronte di risposte insoddisfacenti nella nefrite lupica e nel LES, associandosi ad una maggiore incidenza di eventi trombotici probabilmente a causa di una iper-aggregazione piastrinica mediata dall'Fc di tali anticorpi con formazione di IC. Il dapirolizumab pegol (frammento Fab pegylato, senza Fc) è stato sviluppato per superare questo effetto; in uno studio di fase I, dapirolizumab non è risultato associato ad alcun effetto pro-trombotico ed ha mostrato una risposta SRI-4 nel 41.7% dei pazienti con LES rispetto al 14.3% nel braccio PBO, registrandosi però un incremento del tasso di infezioni non serie nel gruppo di pazienti trattati. I risultati parziali e preliminari di uno studio di fase II con questa molecola, pur non raggiungendo l'end-point primario, sembrano promettenti ed attualmente è ancora pendente la decisione relativa al passaggio alla fase III.

TARGETING ICOS-ICOSL INTERACTIONS

ICOS è una molecola T-specifica espressa su cellule attivate che interagisce con ICOS-ligand costitutivamente espresso su cellule B e APC. Si tratta di una molecola co-stimolatoria simile al CD28 che provoca attivazione delle cellule T e induce differenziazione delle cellule B. Un incremento delle cellule T e B che esprimono ICOS ed una contestuale riduzione dell'espressione di ICOS-L (a testimonianza di una avvenuta interazione B-T) è stata osservata nel sangue di pazienti con LES. Sono disponibili i risultati di uno studio di fase II che ha testato AMG 557 (un ac. monoclonale anti-ICOSL) in pazienti con lupus lieve, rivelando un accettabile profilo di sicurezza e buona tollerabilità. Risultati relativi all'efficacia clinica nel LES non sono ancora disponibili.

TARGETING IMMUNE COMPLEXES

Il ruolo degli immunocomplessi (IC) nella patogenesi del LES (mediata dall'interazione con FcγR che solitamente induce un effetto di attivazione immunitaria) è ben noto. FcγRIIB è un recettore "inibitore" che svolge una importante funzione regolatoria nei confronti delle cellule B attivate. In pazienti con LES è stata osservata una riduzione dell'espressione di FcγRIIB. Una versione extracellulare di FcγRIIB umano (utilizzato come decoy-receptor) è stata sviluppata (SM101) allo scopo di prevenire l'interazione FcγR-mediata con gli IC prevenendo così il signalling attivatorio mediato da questa pathway. SM101 è stato testato in uno studio di fase IIa vs PBO per 4 settimane non registrandosi seri eventi avversi nei pazienti sottoposti a trattamento attivo, dimostrando risultati incoraggianti soprattutto nei pazienti con nefrite lupica. Non sono disponibili studi di fase III.

TARETING AUTOPHAGIA

L'autofagia è un processo implicato in diverse pathway metaboliche che sono centrali per la preservazione dell'integrità cellulare e dell'omeostasi dell'organismo nel quale le cellule auto-degradano detriti intracellulari, organelli danneggiati e patogeni intracellulari con l'ausilio dei lisosomi. E' particolarmente coinvolta nello sviluppo della differenziazione cellulare, nella presentazione dell'antigene mediata da molecole MHC, nella sopravvivenza delle plasmacellule e nella produzione a lungo termine di auto-anticorpi. Un numero consistente di attivatori ed inibitori dell'autofagia è stato descritto, la cui specificità è ancora da definire.

La modulazione dei processi di autofagia è quindi un potenziale ed interessante nuovo target terapeutico nelle malattie come il LES caratterizzate da una importante immuno-dis-regolazione.

Rigerimod è un analogo peptidico lineare di 21 aminoacidi derivato da U1-70K nRNP contenente un residuo di fosfo-serina in posizione 140, denominato P140). Rigerimod agisce direttamente inibendo l'autofagia mediata da molecole chaperons, ha proprietà tolerogeniche, provoca una deplezione apoptosi-mediata di cellule T autoreattive senza interferire con la capacità delle cellule B e T di rispondere agli antigeni, dimostrando pertanto un effetto tolerogenico ed immunomodulatore piuttosto che immunosoppressivo. In studi pre-clinici (topi MRL/lpr) rigerimod ha ridotto l'attività di malattia e la produzione di ac. anti-DNA.

Nell'uomo rigerimod (200 mg per via sc ogni 2-4 settimane) è stato testato in uno studio di fase IIb (149 pazienti con LES attivo) vs PBO, su background di SoC nell'ambito del programma LUPUZOR. Una risposta SRI-4 a 12 settimane (ITT) è stata ottenuta nel 53% dei pazienti trattati con dosi mensili di rigerimod rispetto al 36% nel braccio PBO. Un'analisi post-hoc di questo studio ha rivelato che la risposta clinica era più marcata nei pazienti più attivi al baseline e con malattia prevalentemente cutanea e/o articolare (analogamente a quanto osservato con belimumab). Tuttavia, i risultati registrati a 24 settimane si sono dimostrati meno evidenti ed i dati iniziali di uno studio di fase III (153 pazienti) non hanno fornito risultati significativamente diversi rispetto al PBO (risposta SRI-4, 68.8% vs 59%). Il farmaco è comunque risultato ben tollerato. I risultati di una OLE di questo studio non sono ancora stati pubblicati. L'utilità di questo approccio terapeutico resta pertanto, al momento, ancora da definire.

TARGETING THE INTERFERON PATHWAY

Come è noto una espressione aumentata di geni che regolano l'IFN di tipo I è stata documentata nelle cellule del sangue periferico di molti pazienti affetti da LES (IFN-gene signature). Non sorprende dunque che, in anni recenti, particolare attenzione sia stata rivolta alla possibilità di interferire con questa pathway coinvolta in molti processi dell'immunità sia innata che adattativa. Tuttavia i risultati di alcuni studi sviluppati in questa direzione hanno dato risultati conflittuali. Rontalizumab e sifalimumab sono ac. monoclonali che inibiscono direttamente IFN α). In uno studio di fase II rontalizumab non ha raggiunto gli end points primari e secondari. Sifalimumab ha raggiunto l'end point primario in uno studio di fase II con risultati maggiormente apprezzabili nei pazienti con una elevata IFN-signature. L'efficacia clinica si è però rivelata piuttosto modesta (56-58% di risposta SRI-4 nei gruppi in trattamento attivo vs 45% nel gruppo PBO). Anifrolumab è un ac. umano monoclonale IgG_{1k} che antagonizza il recettore IFNAR, down-regolando gli effetti di tutti gli IFN di tipo I. In uno studio di fase IIb (48 sett) anifrolumab iv + SoC si è dimostrato superiore a PBO in pazienti con LES moderato-grave ottenendo una consistente riduzione del dosaggio di steroide ed una risposta SRI-4 nel 34% vs 17.6% (al dosaggio di 300 mg/mese vs PBO). Similmente al sifalimumab il beneficio maggiore è stato otte-

nuto nei pazienti con IFN-signature al baseline. Un effetto classe (peraltro atteso) di tutti gli inibitori dell'IFN è un aumentato tasso di infezioni virali, in particolare da herpes zoster.

Il seguito del percorso di anifrolumab è attualmente in bilico, sulla base dei risultati di 2 studi di fase III: TULIP I e TULIP 2. Nel primo studio condotto su 463 pazienti con interessamento mucocutaneo o articolare l'end point primario (risposta SRI-4) non è stato raggiunto. Mentre è ancora in corso uno studio di fase II nella nefrite lupica (NCT02547922), è stato recentemente anticipato dallo sponsor l'esito favorevole del secondo studio di fase III (TULIP 2) nel quale come misura di outcome è stato utilizzato il BICLA. L'inibizione indiretta della pathway interferonica di tipo I è stata studiata anche con un vaccino Kinoide-IFN α in grado di indurre la produzione di ac. neutralizzanti anti-IFN α ; uno studio di fase IIb è ancora in corso.

TARGETING THE JAK-STAT PATHWAY

La pathway JAK-STAT rappresenta il principale meccanismo di signalling dei recettori per le citochine di tipo 1 e 2. Alcuni polimorfismi dei geni codificanti le proteine JAK e STAT aumentano la suscettibilità al LES. L'inibizione di questa pathway è già ampiamente utilizzata nel trattamento di diverse patologie autoimmunitarie come AR, PsA, RCU. In studi pre-clinici su topi lupus-prone tofacitinib (inibitore JaK 1 e 3) ha dimostrato di ridurre la malattia renale e la concentrazione di autoanticorpi patogeni. Baricitinib (inibitore di Jak 1 e 2) è stato testato in uno studio di fase II in pazienti lupici con interessamento mucocutaneo ed articolare. Il 67% dei pazienti trattato con baricitinib 4 mg/die ha ottenuto una risposta SLEDAI-2K alla 24 settimana rispetto al 54% nel braccio PBO. 2 studi di fase III (BRAVE I e BRAVE II) sono attualmente in corso (risultati non ancora disponibili). Un altro inibitore selettivo di JAK 1 (upadacitinib) è in fase di studio.

TARGETING IL-12 AND IL-23

Il blocco di IL-12 e IL-23 è già ampiamente sfruttato per il trattamento dell'artrite psoriasica e vi è evidenza che queste citochine siano coinvolte anche nella patogenesi del LES. I risultati di uno studio di fase II in pazienti con LES sieropositivo trattati con ustekinumab vs PBO su background

di SoC, sono già disponibili. Il 60% dei pazienti trattati con ustekinumab (prima dose ev, poi per via sc ogni 8 settimane) ha raggiunto l'end point primario (risposta SRI-4 a 6 mesi) vs 31% nel braccio PBO determinando inoltre un minor tasso di flares. Attualmente è in corso il reclutamento in uno studio di fase III.

NUOVI POTENZIALI TARGET TERAPEUTICI

mTOR è una serina/treonina kinasi altamente conservata, essenziale per la regolazione del metabolismo, la crescita e la proliferazione cellulare. L'attivazione di mTOR nelle cellule T di pazienti affetti da lupus si associa a diverse anomalie: espansione delle cellule TH17 e delle cellule CD3+CD4-CD8- doppiamente negative e riduzione delle cellule Treg.

In trial OL di fase I/II rapamicina (sirolimus) - inibitore di mTOR - è stato testato (starting dose di 2 mg/die, range terapeutico mantenuto tra 6 e 15 ng/ml) in pazienti con LES attivo dimostrando dopo 12 mesi di trattamento riduzione degli scores SLEDAI e BILAG in 16 (55%) di 29 pazienti completers, riduzione del dosaggio di cortisone da 23.7 mg a 7.2 mg. Sirolimus ha inoltre determinato una modulazione dell'assetto immunitario (espansione delle cellule T regolatorie e delle cellule T CD8+ di memoria)

Il signalling non-canonico NF- κ B sembra un ulteriore interessante target terapeutico nel LES. In un modello murino PELI1, si è dimostrato in grado di inibire l'attivazione mediata da questa pathway e di migliorare la malattia lupus-like. Nell'uomo livelli di PELI1 correlano negativamente con la gravità della malattia. Il trattamento in topi NZB/W F1 con una potente e selettiva piccola molecola NIK (NF- κ B inducing kinase) ha determinato l'inibizione di pathways coinvolte nella patogenesi del LES (OC40 e TWEAK) ed un miglioramento dei biomarcatori di malattia.

CONCLUSIONI

Nonostante gli insuccessi accumulati in diversi trials realizzati nell'ultimo decennio nei pazienti affetti da LES, a causa soprattutto della complessità ed eterogeneità della malattia, di disegni sperimentali non adeguati, di misure di outcome non sufficientemente performanti e dell'effetto non trascurabile della terapia di background, l'attuale panorama delle strategie terapeutiche in fase

di studio per il LES appare piuttosto variegato e nel complesso promettente, tanto da giustificare un cauto ottimismo, sebbene sia ancora necessario apportare appropriati correttivi metodologici nel disegno degli studi ed attendere i risultati dei trials di fase III ancora in corso.

BIBLIOGRAFIA

1. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017; 39: 1479-506.
2. Bonam SR, Wang F, Muller S.J Autophagy: A new concept in autoimmunity regulation and a novel therapeutic option. *J Autoimmun.* 2018; 94: 16-32.
3. Murphy G and Isenberg A. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatology.* 2019; 15: 403-12.
4. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37: 715-22.
5. Dall'Era M, Bruce IIN, Gordon C, Manzi S, McCaffrey J, Lipsky PE. Current challenges in the development of new treatments for lupus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 729-35.
6. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 30-48.
7. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019; 393: 2344-58.
8. Mohamed A, Chen Y, Wu H, Liao J, Cheng B, Lu Q. Therapeutic advances in the treatment of SLE. *Int Immunopharmacol.* 2019; 72: 218-23.
9. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int.* 2019; 18: 8142368.
10. Felten R, Scher F, Sibilja J, Chasset F, Arnaud L. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus: From back to the future, to the future and beyond. *Joint Bone Spine.* 2019; 86: 429-36.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:736-45.

AFERESI TERAPEUTICA IN CORSO DI GRAVIDANZA NELLE MALATTIE REUMATICHE

A. COLPO¹, P. MARSO¹, T. TISON¹, A. ZAMBON², A. LA ROSA³, E. ZANETTI⁴,
A. RUFFATTI⁵, G. DE SILVESTRO¹, A. HOXHA^{5,6}

¹U.O.C. Aferesi Terapeutica, Azienda Ospedaliera Padova; ²UOC Ginecologia e Ostetricia, Università di Padova;

³U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ⁴U.O.C. Aferesi Terapeutica, Ospedale San Bortolo, Vicenza;

⁵UOC Reumatologia, Università di Padova; ⁶U.O.C. Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Corpo del lavoro. Scopo del lavoro: L'aferesi terapeutica (AT) rappresenta un'opzione terapeutica in condizioni preesistenti o malattie reumatiche che si verificano durante la gestazione. Sebbene la gravidanza non sia una controindicazione di per sé, a causa della mancanza di linee guida basate sull'evidenza e del presunto rischio di eventi avversi materni e/o fetali, si è una resistenza generale alla sua applicazione in corso di gravidanza.

Materiali e Metodi. Tra gennaio 2005 e aprile 2019, sono state eseguite 843 procedure di AT durante 51 gravidanze in 43 pazienti: 745 sessioni di plasma exchange e 98 di immunoassorbimento. L'AT è stata eseguita in 29 (57%) gravidanze di 21 (48,8%) pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), in 20 (39,2%) gravidanze di 20 (46,5%) pazienti con blocco cardiaco congenito (CHB), in 1 (1,9%) gravidanza di 1 (2,3%) paziente affetta da sclerosi sistemica (SSc) e 1 (1,9%) gravidanza di 1 (2,3%) paziente affetta da nefrite lupica (LES).

Risultati. Nel periodo considerato le sessioni di aferesi applicate alle donne in gravidanza erano il 7,1% del totale (n=13,251). L'età media al primo trattamento, era di 33 anni (range 24-43). L'età gestazionale media al primo trattamento aferetico era 21 settimane (range 4-32). Dodici (1,4%) sessioni di aferesi erano complicate da eventi avversi, nessuno richiedeva o prolungava il ricovero in ospedale. Si registravano 44 (86,3%) nati vivi, 3 (5,9%)

aborti spontanei e 2 (3,9%) interruzioni volontarie della gravidanza, 2 (3,9%) persi al follow up. L'età gestazionale media alla nascita era di 35 settimane (range 24-37) e il taglio cesareo è stato eseguito in 41 (80,4%) casi.

L'AT è stata aggiunta alla terapia convenzionale in 24/29 (82,7%) pazienti con APS, al riscontro dell'attività cardiaca fetale, mentre in 5/26 (17,3%) è stata introdotta quando i primi segni di complicanze gravidiche come lieve preclampsia, HELLP e IUGR venivano rilevate. L'AT veniva iniziata entro 24 ore dalla rilevazione del blocco atrio-ventricolare (AVB); 10/20 (50%) madri con CHB sono state diagnosticate con AVB di 2° grado, 9/20 (45%) con AVB di 3° grado e uno (5%) con bradicardia sinusale e fibroelastosi endocardica. La paziente affetta da SSc è stata trattata con AT due volte alla settimana dalla 32^a SG fino al parto, avvenuto alla 36^a SG, a causa della grave IUGR e dell'oligoidramnios. La paziente con LES complicata da nefrite lupica è stata trattata con AT due volte alla settimana, dalla 26^a SG fino al parto, avvenuto alla 31^a SG.

Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato che AT in gravidanza è ben tollerata. Una stretta collaborazione tra reumatologo, ostetrico e specialista in AT è fondamentale per garantire un buon esito delle gravidanze ad alto rischio.

Keywords: Aferesi, Gravidanza, Terapia.

RUOLO DELLA QUANTIFICAZIONE SEMIAUTOMATICA DEL CARICO LESIONALE IN SEQUENZE RM PESATE IN T2 NELLA DIAGNOSTICA DEL LUPUS NEUROPSICHIATRICO

G.A. RAMIREZ¹, P. PREZIOSA², M.A. ROCCA^{2,3}, E.P. BOZZOLO¹, V. CANTI^{1,4}, E. PAGANI², P. VALSASINA², L. MOIOLA³, P. ROVERE-QUERINI^{4,5,6}, M. FILIPPI^{2,3,6}, A.A. MANFREDI^{1,4,6}

¹U.O. di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Unità di Ricerca in NeuroImaging, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ³U.O. Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Divisione di Ricerca in Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁵U.O. Endocrinologia e Malattie del Ricambio, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁶Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. L'attribuzione di eventi neuropsichiatrici al lupus eritematoso sistemico (LES) è complicata dalla scarsità di parametri obbiettivi a supporto della valutazione clinica. In risonanza magnetica (RM), lesioni aspecifiche della sostanza bianca iperintense in sequenze T2-pesate (LT2) sono frequenti in pazienti affetti da LES neuropsichiatrico (NLES). Studi precedenti suggeriscono la possibile utilità di algoritmi qualitativi basati sul numero e sulla localizzazione di LT2 nella diagnosi di NLES. Sono disponibili pochi dati riguardo approcci quantitativi basati sulla stima del volume lesionale totale delle lesioni iperintense in sequenze T2-pesate (T2LV).

Materiali e Metodi. 32 pazienti con LES e NSLE definito (n=11), possibile (n=10) o assente (n=11) sono stati confrontati con 32 pazienti con sclerosi multipla (SM) e 32 controlli sani (CS) comparabili per età e sesso. I pazienti con LES sono stati riclassificati secondo i criteri per NLES dell'American College of Rheumatology (ACR) e della Società Italiana di Reumatologia (SIR). Il danno cronico è stato quantificato attraverso lo SLICC/ACR damage index (SDI). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a RM a 3T e il T2LV è stato quantificato con un software semiautomatico (Jim 7, Xinapse Systems). I dati sono espressi come mediana [range interquartile].

Risultati. Il T2LV era significativamente maggiore nei pazienti con LES rispetto ai CS (0.25 [0,06-0,69] vs 0 [0-0,13] cm³; p<0,001) e nei pazienti con SM (3,85 [2,13-8,61] cm³) rispetto a LES e

CS (p<0,001). I pazienti con NLES definito presentavano un maggior numero di LT2 (20 [12-35] vs 4 [2-7] p=0,001) e un T2LV più elevato (0,74 [0,18-1,25] vs 0,16 [0,04-0,28] cm³; p=0,003) rispetto agli altri pazienti con LES. Valori di T2LV >=0,39 cm³ si associavano ad una diagnosi di NSLE sia secondo criteri ACR (specificità =90%; sensibilità =60%; AUC=0,796; p=0,006) che SIR (specificità =90%; sensibilità =73%; AUC=0,823; p=0,002). Applicando tale soglia ai pazienti con NSLE "possibile", un paziente/10 risultava essere riclassificabile come affetto da NSLE. Nei pazienti con LES, il T2LV era più elevato in pazienti con SDI>0 (0,29 [0,26-1,25] cm³) rispetto ai pazienti con SDI=0 (0,16 [0,05-0,35] cm³; p=0,047) e risultava correlato a età (rho=0,25; p=0,014), durata di malattia (rho=0,60; p<0,001) e SDI (rho=0,35; p=0,048), ma non mostrava differenze significative rispetto alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari, caratteristiche specifiche di malattia o terapie in atto.

Conclusioni. La presenza di numerose LT2 e di un elevato T2LV caratterizza i pazienti affetti da NLES e suggerisce la presenza di processi di danno tissutale diffuso. Il T2LV distingue i pazienti affetti da LES da CS e pazienti con SM. L'utilizzo della quantificazione semiautomatica del T2LV potrebbe migliorare gli algoritmi di attribuzione degli eventi neuropsichiatrici potenzialmente correlati al LES.

Keywords: *Neurolupus, Risonanza magnetica, Diagnosi.*

ARTRITE REUMATOIDE: UNA MALATTIA SISTEMICA

Moderatori: F. Iannone (Bari), A. Mathieu (Cagliari)

- Il polmone reumatoide
Relatore: M. Sebastiani (Modena)
- Il cuore reumatoide
Relatore: F.R. Spinelli (Roma)
- La chirurgia non protesica dell'artrite reumatoide
Relatore: R. Viganò (Milano)

COMUNICAZIONI

- Biomarcatori di differenziazione clinica in pazienti con artrite indifferenziata: applicazione di uno score semi-quantitativo di infiammazione tissutale sulla membrana sinoviale
L. Petricca¹, S. Alivernini¹, T. Tolusso¹, M.R. Gigante¹, M. Gessi¹, C. Di Mario¹, S. Perniola^{1,2}, A. Capacci¹, A.I. Fedele¹, G. Ferraccioli¹, E. Gremese¹
(¹Roma, ²Verona)
- Modulazione dell'espressione delle cellule staminali scheletriche circolanti nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con Tofacitinib
C. Barbatì, F. Spinelli, M. Vomero, C. Garufi, I. Duca, T. Colasanti, F. Ceccarelli, L. Novelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
(Roma)

IL POLMONE REUMATOIDE

M. SEBASTIANI¹, G. CASSONE^{1,2}, C. VACCHI¹, C. SALVARANI^{1,3}, A. MANFREDI¹

¹U.O. Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; ²Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia; ³Rheumatology Unit, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia

Il coinvolgimento del parenchima polmonare è tra le più frequenti manifestazioni extra-articolari in corso di artrite reumatoide (AR) e ne rappresenta una delle principali cause di compromissione della qualità di vita e di mortalità (1).

Considerando tutte le possibili manifestazioni di malattia, il polmone è interessato in maniera clinicamente manifesta in almeno il 10% dei pazienti, anche se studi autoptici evidenziano una qualche forma di interessamento di questo organo in circa il 70% dei casi (1, 2). Allo stesso modo l'utilizzo sistematico della Tc ad alta risoluzione (TCAR) è in grado di mostrare segni di coinvolgimento polmonare, in particolare dell'interstizio, in un'alta percentuale di pazienti asintomatici (3).

IL POLMONE REUMATOIDE

Sotto il termine generico e talora confondente di polmone reumatoide vengono accomunate condizioni diverse fra loro, sia dal punto di vista patogenetico, che clinico e prognostico (1). Fra le manifestazioni più frequenti vi sono le malattie delle vie aeree come le bronchiectasie e le bronchiolectasie, i noduli reumatoidi, la sierosite, l'interstiziopatia polmonare.

La frequenza della vasculite reumatoide, condizione estremamente temibile soprattutto quando complicata da alveolite emorragica, si è progressivamente ridotta negli ultimi 2 decenni, verosimilmente per il miglior controllo di malattia ottenuto a seguito dell'introduzione dei farmaci biologici (1). Noduli reumatoidi e versamento pleurico sono relativamente frequenti, in particolare il coinvolgimento delle sierose raggiunge il 70% in studi autoptici, anche se raramente clinicamente rilevante. Come già accennato, noduli reumatoidi e sierosite decorrono spesso asintomatici e vengono individuati accidentalmente in corso di indagini radiologiche, ponendo problemi di diagnostica differenziale con patologie neoplastiche e infettive, oppure, come

nel caso delle bronchiectasie, rappresentare possibili foci infettivi (1, 2).

Infine, fra le diverse manifestazioni dell'AR a livello polmonare, l'interstiziopatia polmonare (IP) è quella che determina le maggiori implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche (4). Fino ad alcuni anni fa si riteneva che l'IP e le altre manifestazioni polmonari dell'AR fossero appannaggio dei pazienti con lunga durata di malattia, in realtà è ormai evidente che possono svilupparsi in qualsiasi momento della storia clinica, talora anche precedendo la comparsa delle manifestazioni articolari (1, 2, 5).

EPIDEMIOLOGIA DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

La prevalenza e l'incidenza della IP-AR non sono tuttora conosciute, per la mancanza di adeguati mezzi di screening e di studi prospettici su ampie popolazioni. Pertanto, la prevalenza varia in base alle caratteristiche della popolazione selezionata, alla definizione ed ai criteri utilizzati per la diagnosi ed alle metodiche diagnostiche scelte. I dati oggi disponibili sono estremamente disomogenei, con una prevalenza compresa addirittura tra il 3,6% e il 60% dei pazienti con AR, e una stima di circa il 10% per quanto concerne le forme clinicamente rilevanti (6, 7). L'incidenza annua della IP-AR è ancor più approssimativa ed è stimata intorno ai 4/1.000 pazienti/anno, con un rischio stimato di sviluppare IP in pazienti affetti da AR di circa il 10% durante tutta la storia clinica (6, 7). Il rischio di sviluppare IP aumenta con l'età e la durata della malattia, ma non raro è il riscontro di IP al momento della diagnosi di AR, talora precedendo la malattia e la comparsa di anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) e del fattore reumatoide. In questi casi, non è raro che ai pazienti venga inizialmente diagnosticata una fibrosi polmonare idiopatica (IPF), che condivide con la IP-AR molte caratteristiche radiologiche e istologiche (pri-

mo fra tutti il pattern istologico di usual interstitial pneumonia) (1, 2, 5, 6).

Il miglioramento delle possibilità diagnostiche, una maggiore sensibilità nei confronti di questa problematica e probabilmente anche la migliore aspettativa di vita dei pazienti con AR ha determinato negli ultimi anni un apparente incremento della prevalenza della IP-AR (6, 7). La mancanza di un parallelo incremento delle conoscenze sulle possibilità terapeutiche della IP ha determinato un incremento relativo della mortalità per IP, che rappresenta ad oggi una delle più importanti cause di morte in AR, essendo responsabile del 6-20% di tutti i decessi in corso di AR, sia direttamente che indirettamente (7-9). Essa infatti determina da un lato una progressiva insufficienza respiratoria irreversibile, dall'altro si associa ad un incremento del rischio di neoplasia polmonare e di complicanze infettive (10). Più recentemente è stato evidenziato come anche i pazienti con IP secondaria ad AR, analogamente ai soggetti affetti da IPF, presentino il rischio di sviluppare un'esacerbazione acuta dell'interstiziopatia, evento acuto, difficilmente prevedibile e con una mortalità superiore al 50% entro il primo mese dalla sua comparsa (11, 12). L'esacerbazione acuta è caratterizzata dalla comparsa di aree di consolidamento del parenchima polmonare con severa compromissione della capacità respiratoria, spesso a seguito di trigger infettive o di manovre chirurgiche (11, 12).

PATOGENESI DELLA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

La patogenesi della IP è in larga parte sconosciuta, studi su campioni biotici o in vitro hanno evidenziato un possibile ruolo del TNF-alfa, dell'interleuchina 6 e dell'interleuchina 17, con risultati peraltro discordanti. Studi retrospettivi hanno mostrato un'associazione fra IP-AR e sesso maschile, età avanzata all'esordio della AR, esposizione al fumo di sigaretta, positività per anti-CCP ad alto titolo e con la durata della malattia (13).

Recentemente, Juge, in un ampio studio multicentrico, ha evidenziato una stretta associazione fra una variante iperattiva del gene del promoter della MUC5B e il pattern "usual interstitial pneumonia" (UIP). Tale associazione non si ritrova negli altri pattern di IP-AR e si riscontra in una percentuale simile a quella osservata in pazienti con IPF, evidenziando così un'altra importante analogia con questa malattia (14). I pazienti con IPF e con questa variante genica presentano normalmente una malattia

più lentamente progressiva; resta ancora da capire se quest'associazione abbia lo stesso valore prognostico positivo anche in AR, e se possa tradursi in nuove opportunità terapeutiche per i pazienti con AR.

SOPRAVVIVENZA

La IP determina una significativa riduzione della sopravvivenza nei pazienti con AR, anche se il reale impatto sull'aspettativa di vita non è quantificabile per la mancanza di studi prospettici. Indicativamente i pazienti con IP-AR hanno un'aspettativa di vita ridotta di circa 5 anni rispetto ai pazienti senza IP, apparentemente senza significative differenze fra maschi e femmine (7-9).

La mancanza di studi prospettici e di popolazioni omogenee non permette inoltre di stabilire il possibile valore prognostico dei diversi pattern radiologici o l'influenza della terapia con DMARDs tradizionali o biologici. Fino a pochi anni fa si riteneva che l'impatto sulla sopravvivenza della IP nei pazienti con AR fosse assimilabile a quello osservato nei pazienti con connettivite, indipendentemente dal pattern radiologico, e che l'approccio terapeutico più adeguato fosse quello che garantiva il miglior controllo della malattia articolare. Più recentemente è stato invece ipotizzato che il pattern radiologico possa influenzare significativamente la sopravvivenza dei pazienti, con alcuni studi che evidenziano per il pattern UIP una sopravvivenza media di circa 3 anni, del tutto sovrapponibile a quella osservata nei pazienti con IPF. A 5 anni la sopravvivenza stimata dei pazienti con AR e IP con pattern UIP sembrerebbe essere intorno al 35-40% (15). Purtroppo, la mancanza di adeguati studi di confronto, e di popolazioni sufficientemente ampie impedisce ad oggi di confermare tali ipotesi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le modalità di esordio della IP sono molto variabili. La IP può rappresentare la manifestazione clinica di esordio della AR in circa il 10% dei pazienti (16), pertanto è importante che i pazienti con una IP apparentemente idiopatica vengano sottoposti ad accertamenti volti ad escludere la possibile natura secondaria della patologia e che anche pazienti con AR di recente insorgenza vengano adeguatamente screenati per una IP. La progressione della IP può essere molto lenta, decorrere a lungo asintomatica e i sintomi respiratori comparire tardivamente e in maniera talora insidiosa, complicando

ulteriormente le possibilità di una diagnosi precoce. Le manifestazioni cliniche sono del tutto aspecifiche e sovrapponibili a quelle osservate nelle altre forme di pneumopatia fibrosante. La velocità con cui la malattia progredisce e la conseguente capacità di adattamento dell'individuo influenzano la comparsa dei sintomi e dei segni di malattia, che sono rappresentati da tosse stizzosa, dispnea ingravescente, clubbing digitalico e dal riscontro di rantoli a velcro all'auscultazione del torace (16).

DIAGNOSI DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

La diagnosi si basa innanzitutto sui sintomi del paziente, sull'esame obiettivo e su alcuni approfondimenti diagnostici, quali le prove di funzionalità respiratoria (PFR) e la TC torace ad alta risoluzione (TCAR), più raramente lavaggio bronco-alveolare o biopsia polmonare. Tutti questi strumenti sono indispensabili non solo per effettuare una diagnosi, ma anche per determinare il grado di severità e di estensione della IP ed il suo sottotipo istopatologico/radiologico. Ad oggi la TCAR costituisce la metodica di riferimento per la diagnosi di IP. Inoltre, studi condotti in pazienti con IPF hanno dimostrato come la TCAR abbia una stretta correlazione con il pattern istologico e questa correlazione supera il 90% in presenza di un pattern UIP (2, 6, 16). L'impossibilità di sottoporre sistematicamente i pazienti a TCAR ha portato a ricercare nuove metodiche di screening che non necessitino di radiazioni ionizzanti. Fra queste l'ecografia polmonare ha mostrato buoni risultati, dimostrando una buona specificità ed essendo facilmente ripetibile (17). La necessità di una formazione specifica e di strumentazione adeguata, oltreché l'assenza di una metodologia standardizzata e di studi di validazione non ne consentono tuttavia ancora l'utilizzo routinario. Recentemente è stato sviluppato un software (VECTOR - Velcro sound deteCTOR) in grado di identificare i rantoli a velcro, tipici di tutte le malattie polmonari fibrosanti, nei pazienti con AR e IP (18). VECTOR ha mostrato elevate sensibilità e specificità. Il suo utilizzo sistematico potrebbe permettere di identificare i pazienti con AR da sottoporre a TCAR, limitando così le richieste di esami impropri e l'esposizione a radiazioni ionizzanti. VECTOR è stato validato in uno studio multicentrico italiano ed attualmente è in corso uno studio prospettico finalizzato a valutare incidenza e prevalenza della IP nella popolazione italiana di pazienti con AR.

TERAPIA DELLA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

Come già sottolineato, la definizione del pattern della IP è verosimilmente rilevante ai fini prognostici, mentre non vi è al momento evidenza che pattern diversi possano trarre beneficio da diversi approcci terapeutici. Lo studio PANTHER ha dimostrato la sostanziale inutilità della terapia immunosoppressiva nei pazienti con pattern UIP in IPF (19), tuttavia non esiste dimostrazione che tali dati siano trasferibili nei pazienti con AR e pattern UIP. Sono attualmente in corso trial clinici randomizzati atti a valutare l'efficacia dei farmaci antifibrotici anche in pazienti con pattern UIP e IP-AR.

Analogamente non vi sono dati conclusivi circa il ruolo dei DMARDs tradizionali e biologici; i dati in merito sono contraddittori, virtualmente tutti i DMARDs sono stati associati alla possibile comparsa o al peggioramento di una IP e sono stati associati allo sviluppo di esacerbazione acuta di IP. D'altro lato vi sono numerose segnalazioni riguardo il possibile effetto protettivo nei confronti della IP o circa la stabilizzazione della stessa in pazienti con interstiziopatia nota (4, 20). Al momento l'approccio terapeutico alla IP-AR è pertanto empirico e gli schemi terapeutici utilizzati sono perlopiù mutuati dalle esperienze ottenute in pazienti con connettivite e IP.

MONITORAGGIO CLINICO DELLA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

Una volta posta diagnosi di IP il ruolo della TCAR è meno evidente, essa deve essere richiesta in caso di deterioramento della funzione respiratoria e per escludere la comparsa di una neoplasia polmonare, mentre un ruolo prominente nel monitoraggio dell'evoluzione della pneumopatia è svolto dalle prove di funzione respiratoria (PFR).

Le PFR sono una metodica molto sensibile ma relativamente poco specifica per l'individuazione della IP in corso di AR. Infatti, nella maggior parte dei pazienti affetti da IP si riscontrano anomalie aspecifiche sia dei volumi polmonari che della DLCO (11). Tuttavia, la riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) è considerata il parametro con maggiore sensibilità nel predire l'estensione della IP. La DLCO ha inoltre un valore prognostico rilevante, in quanto una DLCO <54% del valore di riferimento sarebbe predittiva di progressione di malattia (10).

Le PFR hanno il vantaggio di essere una metodica non invasiva, sicura, economica e facilmente ri-

petibile che permette di valutare le modificazioni della funzionalità respiratoria nel tempo, quindi estremamente utile nel valutare le variazioni della funzione respiratoria. Una volta posta diagnosi di IP, le prove di funzione respiratoria andrebbero ripetute ogni 3-6 mesi, fino ad un massimo di 12 mesi nelle forme non evolutive (1, 2, 4).

CONCLUSIONI

L'apparato respiratorio è la principale sede delle manifestazioni extra-articolari dell'artrite reumatoide ed ogni sua componente ne può essere interessata, dal parenchima, alle vie aeree, all'albero vascolare, alle sierose. Sebbene talora il decorso delle manifestazioni polmonari possa decorrere del tutto asintomatico, in altri casi il coinvolgimento polmonare può influenzare significativamente la prognosi dei pazienti con artrite reumatoide, in particolare in caso di interstiziopatia polmonare. Mentre il miglioramento delle strategie terapeutiche e diagnostiche hanno consentito un miglioramento della prognosi complessiva dell'artrite reumatoide e la sostanziale scomparsa di complicanze temibili come la vasculite reumatoide, nel caso della interstiziopatia non sembra esserci una chiara correlazione con l'attività della malattia articolare. Al contrario, il possibile ruolo patogenetico dei farmaci di fondo, le difficoltà diagnostiche e di monitoraggio clinico rendono oggi l'interstiziopatia polmonare uno dei principali unmet needs per i reumatologi che si occupano di artrite reumatoide.

BIBLIOGRAFIA

1. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 360-6.
2. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019; 40: 545-60.
3. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 159-66.
4. Morisset J, Lee JS. New trajectories in the treatment of interstitial lung disease: treat the disease or treat the underlying pattern? *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Jun 28. doi: 10.1097/MCP.0000000000000600
5. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2014; 9: e947757.
6. Goggins MR, Conway R, Durcan LJ, et al. High prevalence of abnormalities on chest radiography in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Aug 8. doi: 10.1007/s10067-019-04717-9
7. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol.* 2019; 46: 218.
8. 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.
9. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2019 Jun 7: 1-7.
10. Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, et al. Interstitial lung disease is associated to infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 542.
11. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest.* 2016; 63: 294-9.
12. 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.* 2019; 11: 1621-8.
13. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, et al. Reinterpreting Evidence of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease to Understand Etiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2019 Jan 15. doi: 10.2174/1573397115666190116102451
14. Juge PA, Lee JS, Ebsstein E, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2209-19.
15. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016; 16: 107.
16. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018; 150: 27.
17. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 199-203.
18. 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: 111.
19. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2093-101.
20. Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 254-9.

IL CUORE REUMATOIDE

F.R. SPINELLI, F. CONTI, G. VALESINI

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

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia sistemica che annovera tra le principali comorbidità la malattia cardiovascolare. I pazienti affetti da AR hanno un rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiore rispetto alla popolazione generale, comparabile con quello dei pazienti diabetici (1). La malattia cardiovascolare, in particolare la cardiopatia ischemica, rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nei pazienti affetti da AR, sebbene nello scorso decennio si sia registrato un marcato declino nella mortalità per cause cardiovascolari (2, 3).

PATOGENESI DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Comorbidità o manifestazione sistemica dell'AR? Se per comorbidità si intende una entità clinica distinta, già presente o che compaia durante il decorso clinico di una determinata patologia, quella cardiovascolare potrebbe piuttosto rappresentare una manifestazione extra-articolare della malattia. Le manifestazioni extra-articolari, infatti, generalmente condividono con la sinovite reumatoide meccanismi patogenetici che determinano il danno strutturale dell'organo bersaglio.

La patogenesi della malattia aterosclerotica associata all'AR è complessa e multifattoriale. L'eccesso di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, che pur caratterizza i pazienti affetti da AR, contribuisce solo parzialmente allo sviluppo della malattia cardiovascolare (4).

Aterosclerosi e AR condividono diversi aspetti patogenetici, già a partire dalle fasi precliniche: substrato genetico, fattori ambientali, modificazioni post-traduzionali degli antigeni, attivazione della risposta immune innata e adattativa con sviluppo di un infiltrato infiammatorio a livello della sinovia e dei vasi.

Substrato genetico

Il ruolo dell'allele HLA-DRB1 nella patogenesi dell'artrite reumatoide è noto dagli anni Ottanta dello scorso secolo. Oltre ad essere associato al rischio di sviluppare la malattia nella sua forma sieropositiva per anticorpi anti-peptidi citrullinati (*anti-citrullinated peptides antibodies*, ACPA), l'HLA DRB1 è associato all'aterosclerosi subclinica, alla cardiopatia ischemica e alla mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da AR (5-10). Il DRB1, inoltre, è associato alla cardiopatia ischemica anche nella popolazione generale (11, 12).

Fattori ambientali

Uno dei fattori ambientali che accomunano la patogenesi di AR ed aterosclerosi è il fumo di sigaretta. Noto come fattore di rischio per la malattia cardiovascolare aterosclerotica dagli anni Sessanta del '900, il fumo è stato associato al rischio di sviluppare l'AR solo alla fine degli anni Ottanta. Al di là delle evidenze epidemiologiche, nel 2006 Klarenskog e coll. descrissero per la prima volta la capacità del fumo di sigaretta di evocare una risposta immune diretta verso proteine citrullinate, in pazienti portatori dell'allele HLA-DRB1 (13). Il fumo è in grado di promuovere la produzione di neo-epitopi citrullinati che, presentati ai linfociti T dall'HLA-DRB1, possono determinare la produzione di ACPA. Proteine citrullinate sono riscontrabili anche nelle cellule del liquido broncoalveolare e nella mucosa bronchiale di soggetti sani fumatori (14).

Più recentemente è stato dimostrato che il fumo di sigaretta è responsabile di un'altra modificazione post-traduzionale implicata nella patogenesi dell'AR: la carbamilazione (15). In un modello murino di artrite, la carbamilazione della vimentina indotta dal fumo è stata associata ad un aumento dell'immunogenicità della proteina; inoltre ele-

vati livelli di anticorpi diretti contro la vimentina carbamylata sono stati riscontrati nel siero di pazienti fumatori affetti da AR (16).

Altro fattore ambientale che accomuna l'AR e l'aterosclerosi è la patologia parodontale, che sembrerebbe intervenire nella patogenesi di entrambe le malattie. Il ruolo dei patogeni del cavo orale nella patologia aterosclerotica è noto da due decenni e ha portato l'*American Heart Association* a riconoscere la malattia parodontale come fattore indipendentemente associato con la cardiopatia ischemica (17). Più recentemente, diverse evidenze cliniche e sperimentali hanno suggerito un'associazione tra parodontopatia e AR (18). Tra i patogeni responsabili della parodontite, particolare interesse è stato suscitato dal batterio anaerobio Gram-negativo *P. gingivalis*. Unico patogeno umano dotato di peptidil-arginina deiminasi (PAD), il *P. gingivalis* è capace di trasformare residui aminoacidici di arginina in citrullina generando neo-antigeni citrullinati (14). In pazienti geneticamente predisposti, la produzione di proteine citrullinate (appartenenti sia al *P. gingivalis* che all'ospite) può evocare una risposta immune con formazione di ACPA (14, 19). Inoltre, il patogeno mette in atto una serie di strategie che gli consentono di sfuggire alla risposta immune innata, sopravvivere all'interno di diversi tipi cellulari – macrofagi, cellule epiteliali, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce – e diffondersi in siti distanti dal cavo orale (20). Alcuni dei meccanismi di sopravvivenza impiegati dal *P. gingivalis* – resistenza ai peptidi anti-microbici, attivazione del complemento, rilascio di metalloproteasi – sembrerebbero contribuire alla progressione della placca aterosclerotica così come alla patogenesi dell'AR (20, 21). Infine, antigeni o materiale genetico del *P. gingivalis* sono riscontrabili nei tessuti target di entrambe le patologie: sinovia e parete arteriosa (22, 23).

Modificazioni post-traduzionali e autoimmunità preclinica nell'artrite reumatoide e nell'aterosclerosi

In soggetti geneticamente predisposti, fumo di sigaretta e parodontopatia convergono nella produzione di proteine modificate capaci di evocare una risposta immune specifica. La fase di autoimmunità preclinica precede di anni l'insorgenza della sintomatologia articolare. In prossimità dell'esordio dell'AR si osserva un aumento di specificità e affinità degli ACPA (24). Una volta instaurata una risposta immune specifica per antigeni citrullinati, gli ACPA contribuiscono alla patologia articolare su più fronti: infiam-

mazione articolare, erosione ossea e dolore (25). Se l'autoimmunità preclinica possa svolgere un ruolo anche nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche non è ancora del tutto chiaro. In uno studio pubblicato nel 2009 è stata osservata una correlazione tra elevati livelli di citrullina plasmatica e malattia coronarica e un'associazione con il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (26). Qualche anno dopo, in uno studio condotto su più di 3.000 uomini sani, la positività per ACPA veniva associata significativamente allo sviluppo di coronaropatia nei 5 anni successivi (27). Diverse evidenze epidemiologiche suggeriscono un'associazione tra sieropositività per ACPA e rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR (28). Il rapporto meccanicistico tra ACPA e aterosclerosi nell'AR è suggerito dal riscontro di proteine citrullinate – in particolare fibrinogeno – nelle placche aterosclerotiche di soggetti non affetti da AR e del legame di tali proteine modificate con ACPA purificati da pazienti affetti da AR (29).

Analogamente agli ACPA, anticorpi diretti contro proteine carbamylate (anti-CarP) sono riscontrabili nel siero di soggetti che svilupperanno l'AR, già anni prima dell'esordio dei sintomi (30). La carbamylazione è una modificazione post-traduzionale, prevalentemente non enzimatica, che consiste nell'aggiunta di un gruppo cianato a residui di lisina ed arginina con produzione di omocitrullina (31). La carbamylazione di lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein* – HDL) e bassa densità (*low density lipoprotein* – LDL) è responsabile di alterazioni pro-aterogene che comprendono la riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico per disaccoppiamento della NO-sintetasi, l'attivazione delle cellule endoteliali mediata dal legame con il *lectin-type oxidized LDL receptor 1* (LOX-1), recettore *scavenger* per le LDL ossidate, il reclutamento di cellule monocito-macrofagiche e la loro adesione alle cellule endoteliali e, infine, la proliferazione delle cellule muscolari lisce (32). Al di là dell'associazione clinica con l'aterosclerosi subclinica nei pazienti affetti da AR, ad oggi non esistono dati che supportino un ruolo diretto degli anti-CarP nella formazione e progressione della placca aterosclerotica (33).

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Che la malattia aterosclerotica sia una comorbilità o una manifestazione sistemica di malattia, la sti-

ma del rischio cardiovascolare dovrebbe far parte della valutazione clinica dei pazienti affetti da AR. Le prime raccomandazione dell' *European League Against Rheumatism* (EULAR) sul management del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR e altre artriti infiammatorie sono state pubblicate ormai 10 anni fa; nel 2017 ne è stato pubblicato l'aggiornamento che conferma il ruolo dello specialista reumatologo nella gestione del rischio (34). Accanto al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e allo screening strumentale per l'aterosclerosi subclinica, l'EULAR evidenzia la necessità di intervenire sull'attività della malattia infiammatoria, che di fatto rappresenta un fattore di rischio modificabile; la stima del profilo di rischio di ogni paziente andrebbe eseguita sulla base di eventuali linee guida nazionali, con algoritmi specifici a cui applicare un fattore moltiplicativo di 1.5 – qualora l'artrite non sia già inserita tra i parametri considerati (34). È evidente che l'attività di malattia e i fattori di rischio cardiovascolare tradizionale abbiano un diverso peso a seconda che l'algoritmo utilizzato per stimare il rischio di eventi cardiovascolari includa o meno l'AR (35). Tuttavia, nessuno degli algoritmi attualmente disponibili include aspetti specifici dell'AR come la durata di malattia, l'attività di malattia o la sierologia. Inoltre, il clinico che approcci la stima del rischio cardiovascolare in un paziente affetto da AR dovrebbe avere l'accortezza di misurare i livelli di colesterolo una volta raggiunto un buon controllo della malattia. Infatti, nelle fasi di attività di malattia, il profilo lipidico subisce l'effetto dell'infiammazione, configurandosi il cosiddetto paradosso lipidico: l'associazione di bassi livelli di colesterolo totale e LDL con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (36).

L'applicazione delle raccomandazioni EULAR nella pratica clinica quotidiana e l'effettiva adeguatezza degli algoritmi attualmente utilizzati sono tuttora oggetto di controversia.

EFFETTO DELLA TERAPIA SULLA COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE

L'infiammazione svolge un ruolo cruciale in tutte le fasi della malattia aterosclerotica, dalla più precoce e reversibile disfunzione endoteliale, fino alla rottura della placca (4). Se la flogosi gioca un ruolo centrale nella patogenesi dell'aterosclerosi è legittimo aspettarsi che la terapia mirata a controllare lo stato infiammatorio possa ridurre il rischio

cardiovascolare nei pazienti affetti da AR. L'attività di malattia, dunque, andrebbe considerata al pari degli altri fattori di rischio cardiovascolare modificabili. Inoltre, l'evidenza di meccanismi cellulari ed umorali comuni ad aterosclerosi ed artrite suggerisce un possibile effetto diretto dei farmaci che agiscono sulle principali citochine infiammatorie. In questo scenario si inseriscono i risultati di studi recenti che hanno evidenziato un declino della mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti con AR diagnosticata dopo il 2000 (3, 37, 38). Diversi fattori possono contribuire alla recente riduzione della mortalità cardiovascolare: l'avvento e l'ampia disponibilità dei farmaci biologici ma soprattutto il cambiamento di strategia terapeutica, con l'introduzione del *treat to target* nella gestione dei pazienti affetti da AR. Secondo le raccomandazioni dell'EULAR per la gestione del rischio cardiovascolare nelle artriti infiammatorie "*reducing inflammation is important in RA for CVD risk management, but the type of treatment may be less important*": la strategia sembra contare più del meccanismo d'azione del farmaco impiegato per raggiungere il risultato, il controllo dell'infiammazione e dell'attività di malattia (34).

Se gli inibitori TNF hanno complessivamente dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, lo stesso effetto protettivo è stato attribuito al methotrexate (39). Nel 2002 – in epoca pre-bDMARDs - Choi et al dimostrarono per la prima volta, studiando un'ampia popolazione (1.240 pazienti affetti da AR) una riduzione del 70% rischio di morte per eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con methotrexate (40). Più recentemente, a fronte di un aumento dei livelli di colesterolo LDL, il tocilizumab e tofacitinib hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori; anche il trattamento con abatacept è associato ad una riduzione del rischio cardiovascolare, analoga a quella osservata con gli anti-TNF (41).

CONCLUSIONI

Le evidenze che accomunano la patogenesi dell'AR e la malattia aterosclerotica sono molteplici e suggeriscono che l'aterosclerosi possa rappresentare una manifestazione sistemica della malattia piuttosto che una comorbidity. La diagnosi precoce e l'adeguato trattamento dell'AR si rendono necessari non solo per limitare la disabilità articolare ma anche per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e, dunque, la mortalità cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1524-9.
- Widdifield J, Paterson JM, Huang A, Bernatsky S. Causes of death in rheumatoid arthritis: how do they compare to the general population? *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 1748-55.
- Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, Davis JM 3rd, Therneau TM, Crowson CS. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J Rheumatol.* 2017; 44: 732-9.
- Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 390-400.
- Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 446-53.
- Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003; 114: 647-52.
- Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez OD, Gomez LF, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38: 71-82.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 125-32.
- Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 359-69.
- Mattey DL, Thomson W, Ollier et al. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1408-16.
- Palikhe A, Sinisalo J, Seppänen M, Valtonen V, Nieminen MS, Lokki ML. Human MHC region harbors both susceptibility and protective haplotypes for coronary artery disease. *Tissue Antigens.* 2007; 69: 47-55.
- Paakkanen R, Lokki ML, Seppänen M, Tierala I, Nieminen MS, Sinisalo J. Proinflammatory HLA-DRB1*01-haplotype predisposes to ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 461-6.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 38-46.
- Lucchino B, Spinelli FR, Iannuccelli C, Guzzo MP, Conti F, Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2019; 10: 8.
- Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med.* 2007; 13: 1176-84.
- Ospelt C, Bang H, Feist E, et al. Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1176-83.
- Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J.* 2017; 93: 215-20.
- de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: pii: E4541.
- Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16: 408.
- Hussain M, Stover CM, Dupont A. P. gingivalis in Periodontal Disease and Atherosclerosis - Scenes of Action for Antimicrobial Peptides and Complement. *Front Immunol.* 2015; 6: 45.
- Perricone C, Ceccarelli F, Matteo S, Di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R, Piloni A, Valesini G, Polimeni A, Conti F. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31: 517-24.
- Totaro MC, Cattani P, Ria F, Tolusso B, Gremese E, Fedele AL, D'Onghia S, Marchetti S, Di Sante G, Canestri S, Ferraccioli G. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R66. doi: 10.1186/ar4243.
- Szulec M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, Radwan-Oczko M. Presence of Periodontopathic Bacteria DNA in Atheromatous Plaques from Coronary and Carotid Arteries. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 825397.
- Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296.
- Ge C, Holmdahl R. The structure, specificity and function of anti-citrullinated protein antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 503-8.
- Tang WH, Wang Z, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability and increased arginine catabolism as metabolic profile of increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 2061-7.
- Cambridge G, Acharya J, Cooper JA, Edwards JC, Humphries SE. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2013; 228: 243-6.
- Majka DS, Chang RW. Is preclinical autoimmunity benign?: The case of cardiovascular disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40: 659-68.
- 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.* 2013; 65: 1719-24.
30. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 25.
 31. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The Role of Posttranslational Protein Modifications in Rheumatological Diseases: Focus on Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 712490.
 32. Spinelli FR, Pecani A, Conti F, Mancini R, Alessandri C, Valesini G. Post-translational modifications in rheumatoid arthritis and atherosclerosis: Focus on citrullination and carbamylation. *J Int Med Res.* 2016; 44: 81-4.
 33. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and sub-clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18: 214.
 34. 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: 17-28.
 35. Fornaro M, Cacciapaglia F, Venerito V et al. Influence of changes in cholesterol levels and disease activity on the 10 years cardiovascular risk estimated with different algorithms in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2019; 0: 1-2.
 36. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 482-7.
 37. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66: 1296-301.
 38. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 142.
 39. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 480-9.
 40. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002; 359: 1173-7.
 41. Singh S, Fumery M, Singh AG, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events with Biologic and Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; doi: 10.1002/acr.23875.

LA CHIRURGIA NON PROTESICA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

R. VIGANÒ

Milano

Non pervenuto.

BIOMARCATORI DI DIFFERENZIAZIONE CLINICA IN PAZIENTI CON ARTRITE INDIFFERENZIATA: APPLICAZIONE DI UNO SCORE SEMI-QUANTITATIVO DI INFIAMMAZIONE TISSUTALE SULLA MEMBRANA SINOVIALE

L. PETRICCA¹, S. ALIVERNINI^{1,2}, T. TOLUSSO¹, M.R. GIGANTE¹, M. GESSI³, C. DI MARIO², S. PERNIOLA^{1,4}, A. CAPACCI¹, A.L. FEDELE¹, G. FERRACCIOLI², E. GREMESE^{1,2}

¹U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Divisione di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁴Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Corpo del lavoro. Identificare biomarcatori sinoviali predittivi di differenziazione clinica in pazienti con artrite periferica indifferenziata (UPIA).

Materiali e Metodi. 199 pazienti affetti da UPIA, naive al trattamento con farmaci DMARDs, sono stati prospetticamente inclusi nello studio. Al basale, le caratteristiche demografiche e cliniche sono state raccolte ed ogni paziente con UPIA arruolato è stato sottoposto a determinazione per Fattore Reumatoide IgM e IgA e anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) attraverso metodica ELISA e CLIA. Al basale ogni paziente è stato sottoposto a tampone microbiologico faringeo e uro-genitale per escludere diagnosi di Artrite Reattiva. Ogni paziente con UPIA arruolato è stato sottoposto a valutazione ultrasonografica (scala di grigi e segnale Power Doppler) e a biopsia sinoviale mini-invasiva ecoguidata. Ogni campione di tessuto sinoviale è stato analizzato da un anatomopatologo in cieco, per la determinazione del grado di infiammazione sinoviale secondo il punteggio di Krenn (iperplasia sinoviale, densità stromale e infiltrato infiammatorio rispettivamente) (Krenn V, et al. *Histopathology* 2006). Inoltre, per ogni campione incluso, è stata determinata la presenza/assenza di linfociti, plasmacellule, polimorfonucleati e edema rispettivamente. Ogni paziente affetto da UPIA è stato dunque monitorato prospetticamente, ogni 3 mesi per almeno 6 mesi, e riclassificato rispetto al basale come UPIA, Artrite Reumatoide (AR), Spondiloartrite (SpA) o Artrite Psoriasica (PsA) rispettivamente.

Risultati. 170 pazienti con UPIA sieronegativi e 29 con UPIA sieropositivi per FR-IgM/IgA

e ACPA rispettivamente sono stati arruolati nello studio, comparabili per caratteristiche demografiche e cliniche. Considerando la coorte generale, non vi erano differenze significative circa lo score di Krenn totale, al basale, comparando i pazienti con UPIA sieronegativi ($2,85 \pm 2,01$) e sieropositivi per FR-IgM/IgA e ACPA ($2,73 \pm 2,34$; $p=0,33$). Considerando i pazienti con UPIA sieronegativi, i pazienti che si differenziavano in artrite definita durante il follow-up presentavano, al basale, uno score di Krenn totale significativamente superiore ($4,55 \pm 2,43$) rispetto ai pazienti che rimanevano come UPIA durante il follow-up ($2,39 \pm 1,73$, $p<0,001$). Considerando i pazienti con UPIA sieropositivi per FR-IgM/IgA e ACPA, i pazienti che si differenziavano in AR durante il follow-up presentavano, al basale, uno score di Krenn totale significativamente superiore ($5,75 \pm 2,25$) rispetto ai pazienti che rimanevano come UPIA sieropositiva durante il follow-up ($1,57 \pm 0,93$, $p<0,001$). L'analisi ROC ha identificato il valore cut-off di score di Krenn totale $>3,5$ come associato, in modo significativo, a differenziazione clinica in pazienti con UPIA [AUC (95%IC): $0,81(0,71-0,89)$, $p<0,001$], indipendentemente dalla sieropositività auto-anticorpale [OR: $13,5(5,6-29,7)$ $p<0,001$].

Conclusioni. La valutazione semiquantitativa del grado di infiammazione del tessuto sinoviale, attraverso lo score di Krenn, rappresenta un utile e accessibile strumento di supporto nella gestione prognostica di pazienti con UPIA.

Keywords: Artrite Indifferenziata, Biomarcatori, Prognosi.

MODULAZIONE DELL'ESPRESSIONE DELLE CELLULE STAMINALI SCHELETRICHE CIRCOLANTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON TOFACITINIB

C. BARBATI, F.R. SPINELLI, M. VOMERO, C. GARUFI, I. DUCA, T. COLASANTI, F. CECCARELLI, L. NOVELLI, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

Università degli Studi la Sapienza di Roma

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia infiammatoria in grado di determinare danno erosivo osseo e conseguente disabilità funzionale. I tentativi di sviluppare una terapia rigenerativa per le patologie osteo-cartilaginee sono finora risultati infruttuosi. Recentemente

è stato identificato nell'osso umano un "pool" di cellule staminali scheletriche (hSSCs: human sketal stem cell) in grado generare cellule del tessuto osseo. Alla luce di queste osservazioni, lo scopo del nostro studio è stato quello di caratterizzare le cellule staminali scheletriche nel

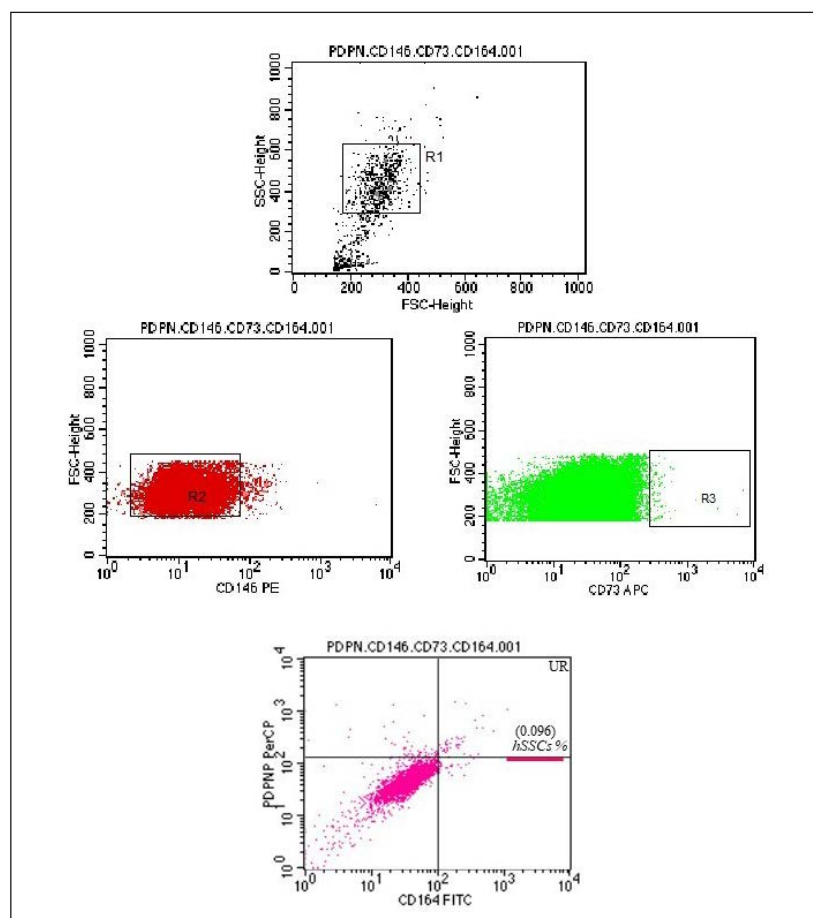


Figura 1 - Strategia citofluorimetrica per l'analisi della hSSCs. Il pannello in alto a sinistra rappresenta la morfologia delle cellule hSSCs (CD45-). All'interno della regione R1 sono state identificate le cellule CD146- (R2); all'interno della regione R2 sono state identificate le cellule CD73+(R3); all'interno della regione 3 sono state identificate le cellule CD164+/PDPN+ (% hSSCs) mostrate nel pannello in basso, quadrante *UpRight* (UR).

sangue periferico in pazienti affetti da AR in trattamento con Tofacitinib.

Materiali e Metodi. In questo studio pilota sono stati arruolati 4 pazienti affetti da AR [4F/0M; età media 65 anni; durata media della malattia 19 anni] in procinto di intraprendere terapia con Tofacitinib e 4 donatori sani (DS) appaiati per sesso ed età. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a prelievo ematico, al tempo 0 (T0) e i pazienti in trattamento con Tofacitinib anche a distanza di 1 mese (T1) dall'inizio della terapia, per la caratterizzazione citofluorimetrica delle hSSCs definite come CD45-, CD146-, CD73+, PDPN+, CD164+. A tale scopo 500 μ l di sangue intero sono stati incubati con biglie magnetiche anti-CD45+ e successivamente filtrati in apposite siringhe adese ad un magnete che tratteneva le cellule CD45+. L'eluato così ottenuto, arricchito in cellule CD45-, è stato marcato con anticorpi anti CD146-PE, anti CD73-APC, anti CD164-FITC e anti Podoplanin (PDPN) PerCP/Cyanine5.5. L'acquisizione è stata effettuata mediante un citofluorimetro FACS Clibur, che includeva 100.000 eventi per campione (Figura 1).

Risultati. I risultati dimostrano come i pazienti affetti da AR presentano in circolo percentuali di hSSCs significativamente inferiori rispetto ai donatori sani. Inoltre, il trattamento in vivo con Tofacitinib induce un significativo aumento dei progenitori scheletrici circolanti (Figura 2A).

Le correlazioni con i dati clinici mostrano come vi sia una significativa relazione indiretta tra la percentuale delle hSSCs e l'attività di malattia misurata mediante DAS28, SDAI e CDAI (Figura 2B).

Conclusioni. I risultati di questo studio dimostrano per la prima volta la presenza in circolo di cellule staminali scheletriche circolanti e la loro ridotta espressione nei pazienti con AR in fase attiva. Il trattamento con Tofacitinib oltre al miglioramento dell'attività di malattia determina anche un incremento significativo delle cellule staminali scheletriche circolanti. Tale evidenza apre nuove prospettive sui meccanismi di riparazione ossea e sullo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Keywords: Artrite reumatoide, Cellule staminali scheletriche, Tofacitinib.

Figura 2B - Correlazione tra la percentuale delle cellule hSSCs e i parametri clinici. I grafici mostrano come, nei pazienti AR, vi sia una correlazione inversa statisticamente significativa tra la percentuale delle cellule staminali scheletriche circolanti e gli indici di attività della malattia.

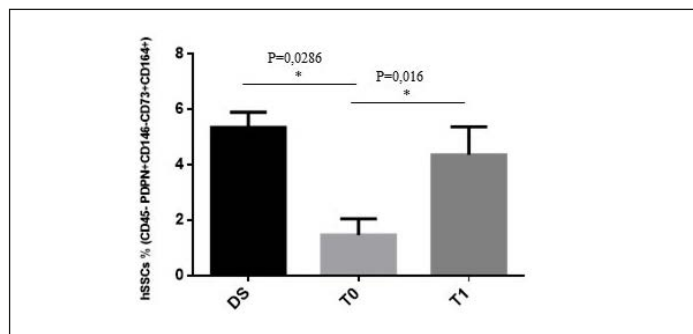
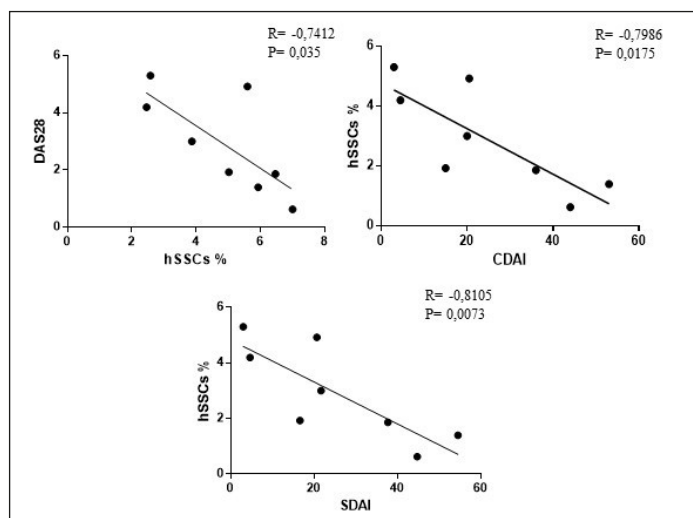


Figura 2A - Caratterizzazione delle cellule staminali scheletriche circolanti. L'istogramma mostra come i donatori sani presentino percentuali di hSSCs significativamente maggiori rispetto ai pazienti AR al T0. Dopo il trattamento con Tofacitinib questa percentuale nei pazienti aumenta in maniera significativa, raggiungendo valori paragonabili a quelli del DS.



VERSO LA CARATTERIZZAZIONE E LA DEFINIZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA FIBROMIALGIA

Moderatori: L. Bazzichi (Pisa), S. Stisi (Benevento)

- Fibromialgia: aspetti innovativi
Relatore: P. Sarzi-Puttini (Milano)
- Categorizzazione degli stati di gravità della fibromialgia: un primo passo nel processo decisionale delle politiche sanitarie
Relatore: F. Salaffi (Jesi, AN)

COMUNICAZIONI

- Diagnosis of fibromyalgia syndrome: a comparison of the revised 2011/2016 american college of rheumatology criteria, ACTION-APS pain taxonomy (AAPT) criteria and validation of the modified fibromyalgia assessment status criteria (2019ModFASCr)
M. Di Carlo¹, S. Farah¹, P. Sarzi-Puttini², F. Salaffi¹
(¹Jesi, AN, ²Milano)
- Efficacia della ossigenoterapia iperbarica in pazienti affetti da fibromialgia
B. Raffener¹, F. Ometto², C. Botsios², D. Astorri², G. Pulga¹
(¹Bolzano, ²Padova)
- Studio osservazionale prospettico di terapia aggiuntiva con cannabis terapeutica in pazienti affetti da sindrome fibromialgica: risultati clinici a 6 mesi
P. Sarzi-Puttini¹, V. Giorgi¹, F. Atzeni², L. Bazzichi³, M. Di Carlo⁴, D. Marotto⁵, F. Salaffi⁴
(¹Milano, ²Messina, ³Pisa, ⁴Jesi, AN, ⁵Tempio Pausania, SS)
- Impatto della fibromialgia sul raggiungimento della minimal disease activity o remissione in pazienti affetti da artrite psoriasica che iniziano un farmaco biotecnologico
M. Fornaro, M. Nivuroi, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, G. Laselva, C. Scioscia, L. Coladonato, G. Lapadula, F. Iannone
(Bari)

FIBROMIALGIA: ASPETTI INNOVATIVI

P. SARZI-PUTTINI¹, V. GIORGI¹, F. ATZENI²

¹U.O.C. Reumatologia, Ospedale Universitario ASST-Fatebenefratelli L. Sacco, Milano;

²U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Messina

La fibromialgia (FM) è tra le cause più comuni di dolore cronico diffuso (1). Data la sintomatologia prettamente somatica e la mancanza di marcatori o alterazioni degli esami di laboratorio, la diagnosi è particolarmente ardua, e questo rende complesso sia il compito del medico che quello del ricercatore ed epidemiologo. Un sistema diagnostico meno complesso e più pratico all'uso di medici, professionisti sanitari e ricercatori è stato recentemente sviluppato da Arnold *et al.* (2). Il gruppo di lavoro ha definito la diagnosi di FM in base a pochi criteri fondamentali: 1) dolore diffuso cronico in 6 o più distretti corporei su 9; 2) concomitante fatica o disfunzioni di sonno di grado moderato/severo. Altri sintomi riportati dal paziente sono considerati a supporto della diagnosi (alterazioni cognitive, rigidità, ipersensibilità ambientale in particolare).

I meccanismi patogenetici della malattia sono ancora per la maggior parte oscuri, e questo impedisce lo sviluppo di terapie efficaci. La caratteristica fondamentale della FM è probabilmente la "sensibilizzazione centrale", ovvero un'aumentata processazione del dolore a livello centrale. Questo è dovuto a modificazioni a livello del sistema nervoso che inducono il dolore cosiddetto "nociplastico" (3). In quest'ottica, una modulazione disfunzionale del dolore è rappresentata anche dalla sensibilizzazione cognitivo-emozionale: essa è l'aumento dei sintomi della FM in relazione ad emozioni negative, specialmente il catastrofismo (4). Ciononostante, anche numerosi fattori periferici sono in grado di modulare la malattia. Per esempio, al momento la discussione è aperta riguardo alla valenza della neuropatia delle piccole fibre che è stata riscontrata in numerosi pazienti (5).

Non esiste, dunque, un'unica terapia per il paziente fibromialgico, ma un approccio multimodale. Il miglioramento della qualità della vita si basa sull'interazione tra medici ed altri professionisti della salute con il pazienti ed i suoi famigliari. La

terapia farmacologica è da integrarsi con quella non farmacologica, psicologica e fisica, in cui la capacità di affrontare individualmente e progressivamente le difficoltà poste dalla malattia (concetto di "self-efficacy" e "self-management") è fondamentale. Nuove frontiere terapeutiche sono state ultimamente aperte con l'utilizzo della camera iperbarica (6) e della cannabis terapeutica (7-8). Entrambe si sono rivelate efficaci per alcuni aspetti della sindrome, e, soprattutto, si sono associate a contenuti effetti collaterali, sottolineando la necessità di ulteriori studi randomizzati in questa direzione, e l'importanza di un approccio terapeutico individualizzato.

BIBLIOGRAFIA

1. Clauw D.J. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014; 311: 1547-55.
2. Arnold L.M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for fibromyalgia. *J Pain*. 2019; 20(6): 611-28.
3. Kosek, E. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016; 157: 1382-86.
4. Ellingson, L.D., Stegner, A.J., Schwabacher, I.J., Lindheimer, J.B., Cook, D.B. Catastrophizing Interferes with Cognitive Modulation of Pain in Women with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2018; 19(12): 2408-22.
5. Clauw, D.J. What is the meaning of "small fiber neuropathy" in fibromyalgia? *Pain*. 2015; 156(11): 2115-6.
6. Atzeni F., Casale R., Alciati A., Masala I.F., Batticciotto A., Talotta R., Gerardi M.C., Salaffi F., Sarzi-Puttini P. Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 Suppl. 116(1): 63-9.
7. van de Donk, T. et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019; 160(4): 860-9.
8. Yassin, M., Oron, A., Robinson, D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 Suppl. 116(1): 13-20.

CATEGORIZZAZIONE DEGLI STATI DI GRAVITÀ DELLA FIBROMIALGIA: UN PRIMO PASSO NEL PROCESSO DECISIONALE DELLE POLITICHE SANITARIE

F. SALAFFI

Jesi, AN

Non pervenuto.

DIAGNOSIS OF FIBROMYALGIA SYNDROME: A COMPARISON OF THE REVISED 2011/2016 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY CRITERIA, ACTION-APS PAIN TAXONOMY (AAPT) CRITERIA AND VALIDATION OF THE MODIFIED FIBROMYALGIA ASSESSMENT STATUS CRITERIA (2019 ModFASCR)

M. DI CARLO¹, S. FARAH¹, P. SARZI-PUTTINI², F. SALAFFI¹

¹Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi (Ancona); ²Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano Statale University

Corpo del lavoro. Fibromyalgia syndrome (FMS) is still a condition difficult to diagnose, and in recent years several diagnostic/classification criteria have been developed. The aim of this study was to compare the concordance of three diagnostic criteria (the ACR 2011 ModCr, the ACR 2016 ModCr, and the AATP 2018Cr) in clinical setting to overcome potential selection and investigator bias in the diagnosis of FMS. In addition, an alternative set of diagnostic criteria, using the Modified Fibromyalgia Assessment Status (FAS) questionnaire (2019 ModFASCr), has been explored.

Materiali e Metodi. Subjects were enrolled from referrals made by primary care practitioners, and these patients were typically referred to rheumatologic assessment for chronic widespread pain (CWP) complaints. Upon referral, patients with FMS could have been diagnosed on clinical grounds by two rheumatologists. The 2011 Modified Criteria for FMS (ACR 2011 ModCr), the Modified 2016 criteria (ACR 2016 ModCr), and the ACTION-APS Pain Taxonomy criteria (AATP 2018 Cr) were then applied to determine whether the clinical diagnosis of FMS by the expert was satisfied. Alternative diagnostic criteria were also developed from the same data set, using the 2019 ModFASCr, that combines a patient's assessment of fatigue and sleep disturbances (each of which is scored by a numerical rating format from 0 to 10), and pain evaluated on the basis of the 19-non-articular sites listed on the view manikin in a single measure (range 0 to

39). Discriminant validity to distinguish patients with FM and non-FM was assessed with receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Risultati. Complete data on 732 patients were evaluated, 405 with FMS and 327 with other common chronic pain problems. Versus the expert diagnosis of FMS, the median sensitivity-specificity-correct classification of the ACR 2011 ModCr and ACR 2016ModCr were 79.8%-91.7%-85.1% and 78.0%-90.5%-83.6% respectively. AATP 2018Cr and expert criteria were concordant in 81.8%, with a sensitivity of 73.8%, and a specificity of 91.7%. Alternative criteria derived from 2019ModFASCr provided a maximal diagnostic accuracy, with a score of 20 (maximum Youden's index) as diagnostic cutoff point. Based on this cutoff value, the sensitivity was 84.2% (95% CI 80.3 to 87.6), the specificity was 89.0% (95% CI 85.1 to 92.2), and the positive likelihood ratio (+LR) was 7.65. The AUC for 2019 ModFAS criteria was 0.924, with 95% CI from 0.903 to 0.942.

Conclusioni. There is a considerable agreement between criteria-based diagnosis of FM although the AATP 2018Cr is the least performing. The 2019 ModFASCr criteria based on patient's assessment of fatigue or sleep disturbances and pain evaluated on and pain locations from the basis of the 19 non-articular sites, had comparable operating characteristics with somewhat better specificity and ease-of-use.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, Diagnostic criteria, Chronic widespread pain.

EFFICACIA DELLA OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA

B. RAFFEINER¹, F. OMETTO², C. BOTSIOS², D. ASTORRI², G. PULGA³

¹Reumatologia, Ospedale di Bolzano; ²UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università di Padova;

³Centro Iperbarico, Ospedale di Bolzano

Corpo del lavoro. L'obiettivo dello studio era valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica in pazienti affetti da fibromialgia (FM) su sintomatologia, qualità di vita e sull'attività lavorativa.

Materiali e Metodi. Dodici pazienti affetti da FM sono stati randomizzati a trattamento con ossigenoterapia iperbarica (OT) o placebo (PBO), ovvero camera iperbarica senza ossigenoterapia. I pazienti

Caratteristiche generali dei pazienti al baseline (OT: ossigenoterapia iperbarica; PBO: terapia iperbarica senza ossigenoterapia)			
	Tutti	OT	PBO
Numero	12	6	6
ETA, mediana (range interquartile)	55.5 (44-59.75)	55.5 (47.75-60)	51 (41-56.75)
Femmine, n. (%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Durata di malattia, mediana (range interquartile)	10 (8.25-26.75)	9.5 (7.5-20.75)	15 (10-26.75)
Peso, mediana (range interquartile)	1 (0.1)	0.5 (0.1)	1 (1.1)
Altezza, mediana (range interquartile)	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)
BMI, mediana (range interquartile)	25.5 (22.25-31)	25 (22.75-28)	28.5 (23-31.75)
Fumo, n. (%)	0.5 (0.1)	0 (0.1)	1 (0.25.1)
Punteggio HOPE, mediana (range interquartile)	0 (0.1)	0.5 (0.1)	0 (0.0)
Punteggio HOPE >=80, n. (%)	9 (64.3)	5 (62.5)	4 (66.7)
EXP, mediana (range interquartile)	70 (60.80)	75 (67.5-83.75)	82.5 (60.68-75)
EXP >=70, n. (%)	8 (57.1)	6 (75)	2 (33.3)

	Variazioni rispetto al baseline			Miglioramento percentuale rispetto al baseline >=20%		
	Vdsibak gg/chevTutti	Mediane (range interquartile)	N (%)	Tutti	OT	PBO
Global health, mmc	-20 (-20-20)	-190 (-240-80)	40 (80)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Emoglobina, g/L	0 (-0.4-0.2)	-0.4 (-0.75-0.1)	0.3 (0-0.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Globali rossi, mmc	0 (-0.15-0)	-13 (-10-4.5)	1.5 (0-10.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Emoglobina, g/L	0 (-0.2)	-2 (-6.5-1.5)	0 (-0.75-7.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Plastine, *1000/mm ³	0 (-0.11-0)	-0.01 (-0.11-0.02)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0)	1 (16.7)
Proteina Creativina, mg/dl	-3 (-3-12)	-17 (-53-5.9)	0 (-23-25.9)	1 (9.1)	1 (20)	0 (0)
Ferro, mmol/mol	-4 (-17-8)	-4 (-18-5.5)	-5.5 (-15-5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ferritina, mg/dl	0 (-9-4-3)	-2 (-18-3-4)	0 (-6-8-0-9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
sTFR, mg/dl	-11 (-53-2)	-51 (-83-25.5)	-3.5 (-0.8-5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CK, U/L	0 (-2-1)	0 (-7-1)	0 (-1.5-1.5)	1 (9.1)	1 (20)	0 (0)
ALT, U/L	0 (-0.08-0.03)	-0.08 (-0.45-0.04)	0.01 (0-0.03)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Creatinina, mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glucosio, mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Proteine, g/L	0 (-0.01-0.03)	0.01 (-0.11-0.03)	0 (-0.01-0.03)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alfa-1 proteina, %	0 (-0.01-0.07)	0.03 (-0.25-0.07)	0 (-0.01-0.09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alfa-2 proteina, %	0 (-0.08-0.09)	0.01 (-0.41-0.09)	0 (-0.04-0.07)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gamma globulina, %	-0.34 (-0.88-0)	-0.85 (-1.57-0.18)	0 (-0.26-0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TSH, mmol/mol	-4.7 (-9-0.5)	-7.6 (-9.95-1.5)	-1.3 (-4-4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACTH, U/L	-14.4 (-41-1.9)	-29.4 (-84.75-11.85)	-7.2 (-15.83-0)	3 (27.3)	3 (60)	0 (0)
Cortisolo, U/L	6 (0-11)	8.5 (-18-3-10.2)	3.65 (0-33-13.5)	2 (18.2)	2 (40)	0 (0)
DHEAS	0 (-1.14-2.86)	-1.14 (-1.32-0.02)	1.83 (0-35.4-15)	1 (9.1)	1 (20)	0 (0)
HbA1c	-2 (-5-1)	-5 (-7-1.5)	0.5 (-2-25.1)	4 (36.4)	1 (20)	3 (50)
Widespread pain index	0 (2-0)	0 (2-0)	-0.5 (-1.75-0)	2 (18.2)	2 (40)	0 (0)
Severity score - Fatigue	-1 (-2-0)	-2 (-3-0.5)	-1 (-1.75-0.25)	2 (18.2)	0 (0)	2 (33.3)
Severity score - walking unrefreshed	0 (-1-1)	-1 (-1-0.5)	0 (-0.5-0)	6 (54.5)	2 (40)	0 (0)
Severity score - cognitive symptoms	-3 (-6-0)	-3 (-10-3)	-1 (-4-25.1)	8 (72.7)	4 (80)	4 (66.7)
Number symptoms	-3 (-4-0)	-4 (-4.5-1.5)	-2 (-3-0.25)	2 (18.2)	2 (40)	0 (0)
Severity score - total	-13 (-15-2)	-15 (-17-13.5)	-3 (-5.5-0.5)	2 (18.2)	2 (40)	0 (0)
SASP score	-1 (-3-0)	-2 (-3-0.5)	-1 (-1.75-0.25)	1 (9.1)	0 (0)	1 (16.7)
VAS fatigue	-3 (-6-2)	-4 (-7-5-3)	-2.5 (-3.75-0.5)	1 (9.1)	1 (20)	0 (0)
VAS sleep	2 (-3-7)	-2 (-6-2)	5.5 (-1.25-9.25)	4 (36.4)	3 (60)	1 (16.7)
RMhs count	-2 (-3-0.5)	-2 (-3-1)	-1.25 (-2-1.3)	3 (27.3)	2 (40)	1 (16.7)
VAS pain	-0.13 (-0.25-0.13)	-0.13 (-0.21-0.06)	0 (-0.19-0.09)	1 (9.1)	0 (0)	1 (16.7)
Health Assessment Questionnaire (HAQ)	0 (0-0)	0 (-0.5-0.5)	0 (0-0)	3 (27.3)	1 (20)	2 (33.3)
HAQ support use, n. (%)	0 (0-0)	0 (0-0.5)	0 (0-0)	5 (45.5)	1 (20)	4 (66.7)
HAQ tools use, n. (%)	0	0	0	8 (81.8)	5 (100)	4 (66.7)
Fibromyalgia Impact Questionnaire	10 (0-15)	10 (7.5-15)	2.5 (-3.75-12.5)	1 (9.1)	1 (20)	1 (16.7)
Physical activity	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	3 (27.3)	1 (20)	2 (33.3)
Interference with physical activity	10 (0-10)	10 (0-10.5)	0 (-7.5-7.5)	11 (100)	5 (100)	6 (100)
Physical pain	8 (0-10)	10 (4.5-13.5)	5 (1.25-8.75)	2 (18.2)	2 (40)	0 (0)
Global Health	0 (5-10)	5 (-7.5-12.5)	0 (-3-7.5)	3 (27.3)	2 (40)	1 (16.7)
Vitality	0 (0-3)	0 (0-8.5)	0 (-6-2.25)	3 (27.3)	2 (40)	1 (16.7)
Social activities	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (9.1)	0 (0)	1 (16.7)
Emotions	8 (0-16)	8 (2-16)	2 (0-13)	11 (100)	5 (100)	6 (100)
Mental Health	3 (0-6)	8 (2-6.5)	0 (-0.75-4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SF-36 - Physical	1 (-1-4)	3 (-1-5.5)	0.5 (-0.75-3.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SF-36 - Mental	8 (0-10)	8 (2-9.5)	1 (-1.25-3.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Physical activity	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	3 (27.3)	0 (0)	1 (16.7)
Interference with physical activity	3 (-1-4)	4 (1-5)	0 (-2-25.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Physical pain	-3 (-1-9)	4 (1-5.9)	2 (1-3.75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Global Health	0 (-2-4)	3 (-4-5.5)	-0.5 (-1.0-7.5)	1 (9.1)	0 (0)	1 (16.7)
Vitality	1 (0-5)	1 (0-3)	0.5 (-3.5-5)	1 (9.1)	0 (0)	1 (16.7)
Social activities	-1 (-2-0)	0 (-2-0.5)	-1 (-1.75-0.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Emotions	3 (0-6)	4 (1-5.5)	1.5 (0-5.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue severity scale	n.a.	n.a.	n.a.	3 (27.3)	1 (20)	2 (33.3)
TWPAIN	-1 (-2-0.5)	-1 (-3.5-2.5)	-0.5 (-1-3.8)	n.a.	n.a.	n.a.
WPAI - question 2	1 (-1-2.5)	2.5 (-0.5-4.25)	0 (-1-0.5)	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (16.7)
WPAI - question 3	-1 (-2-0.5)	-1 (-3.5-2.5)	-0.5 (-1-0.38)	6 (100)	3 (100)	3 (100)
WPAI - question 4	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (16.7)
WPAI result-2	-10 (-10-15)	-15 (-25-2.5)	10 (-5-20)	7 (100)	4 (100)	3 (100)
WPAI result-3	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	3 (42.9)	2 (50)	1 (33.3)
WPAI result-1	-10 (-20-5)	-10 (-35-12.5)	-5 (-10-3.75)	7 (100)	4 (100)	3 (100)
WPAI - question 5	-10 (-20-5)	-10 (-35-12.5)	-5 (-10-3.75)	4 (30.8)	1 (42.9)	1 (16.7)
WPAI - question 6	0	0	0	4 (30.8)	3 (42.9)	1 (16.7)

sono stati sottoposti a 5 sedute settimanali di 2 ore per 8 settimane. Sono stati raccolti: dati demografici, valori di laboratorio, valutazioni cliniche e patient-reported outcomes (PROs) mediante questionari su qualità di vita, sintomatologia, attività lavorativa. È stata poi condotta una analisi per valutare se le variazioni nelle misure precedenti fossero associate a BMI, durata di malattia o aspettative del paziente riguardo al trattamento (domande: “quanto ti aspetti di migliorare con questo trattamento?” (BELIEF); “quanto spera di migliorare con questo trattamento?” (HOPE), risposta su scala VAS). Le associazioni sono state valutate con i test di Spearman e di Mann-Whitney).

Risultati. Le pazienti erano tutte femmine, le caratteristiche sono riportate in Figura. Nessuna delle misure cliniche o dei PROs è risultata significativamente associata ad OT (Figura). Il punteggio BELIEF correlava con il miglioramento del numero di sintomi ($r -0,673$, $p=0,012$); il punteggio HOPE con miglioramento dell'Health Assessment

Questionnaire ($r -0,573$, $p=0,041$). I pazienti con BMI maggiore presentavano punteggi più alti alla domanda HOPE ($r 0,801$, $p=0,001$) e il BMI maggiore correlava con un miglioramento dei sintomi cognitivi e di HAQ: $r -0,0554$, $p=0,049$ e $r -0,0631$ con $p=0,021$. La durata di malattia invece si correlava con un peggioramento della sintomatologia: punteggio Fibromyalgia Impact Questionnaire $r 0,590$, $p=0,034$; VAS-fatigue $r 0,575$, $p=0,040$; VAS-sleep $r 0,584$, $p=0,036$.

Conclusioni. Questo studio suggerisce che il trattamento con OT per due mesi non migliora significativamente la sintomatologia del paziente con FM. Tuttavia, tutti i pazienti trattati con OT e con PBO hanno presentato miglioramenti in alcune delle misure della FM, che sono da mettere in relazione alle caratteristiche e alle aspettative del paziente.

Keywords: *Fibromialgia, Ossigenoterapia iperbarica, Terapia antalgica.*

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO DI TERAPIA AGGIUNTIVA CON CANNABIS TERAPEUTICA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME FIBROMIALGICA: RISULTATI CLINICI A 6 MESI

P. SARZI-PUTTINI¹, V. GIORGI¹, F. ATZENI², L. BAZZICHI³, M. DI CARLO⁴, D. MAROTTO⁵, F. SALAFFI⁴

¹ASST FBF-Sacco, Milano; ²U.O.C. Reumatologia, Università di Messina; ³U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Pisana, Pisa;

⁴Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Jesi, Ancona; ⁵Reumatologia, P. Dettori Hospital, Tempio Pausania

Corpo del lavoro. Valutare mediante test compositi (FIQR e FAS) il miglioramento aggiuntivo osservabile in pazienti affetti da sindrome fibromialgica con valori di VAS dolore ≥ 4 al momento dell'arruolamento, in terapia stabile da almeno tre mesi, e posti in terapia aggiuntiva con Cannabis medicale.

Materiali e Metodi. 102 pazienti consecutivi affetti da SF sono stati inclusi in questo studio osservazionale: F/M: 60/6; età 51,8 (SD 11,3), durata della malattia in mesi 114,2 (SD 80,9). I criteri di inclusione erano: un punteggio del dolore ≥ 4 per la maggior parte del giorno (su una scala verbale del dolore da 0 = nessun dolore a 10 = il peggior dolore immaginabile) e la positività per i criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology 2010 per SF. I pazienti erano trat-

tati con terapia stabilizzata analgesica da almeno tre mesi. Durante lo studio ai pazienti era concessa l'opportunità di ridurre o di sospendere la terapia analgesica concomitante. Sono stati somministrati ad ogni valutazione clinica i seguenti test clinimetrici: fibromyalgia impact questionnaire revised (FIQR, il fibromyalgia assessment status (FAS), il FACIT, il PSQI e le scale di Zung per ansia e depressione. Abbiamo utilizzato 2 distinte varietà di Cannabis, tutte ottenute da Bedrocan International BV (the Netherlands). Bediol e Bedrocan venivano somministrate in gocce estratte in olio (1 grammo di cannabis terapeutica in 10 grammi di olio di oliva), Il dosaggio iniziale erano 10-20 gocce; inizialmente Bedrocan alla sera e poi Bediol al mattino fino a un massimo di 120 gocce complessive in relazione alle necessità del paziente.

Figura - FIQR: risultati dopo 6 mesi di trattamento con Cannabis.

	0				3 mesi				6 mesi			
	Mean	Median	SD	25 - 75 P	Mean	Median	SD	25 - 75 P	Mean	Median	SD	25 - 75 P
FIQR_General_Status	13,545	16,000	5,8787	9,000 to 18,000	11,409	12,000	6,2017	6,000 to 16,000	12,258	12,000	5,9389	8,000 to 17,000
FIQR_Physical	20,109	21,300	6,1326	16,000 to 24,300	17,821	19,150	7,3225	12,300 to 23,000	18,624	19,600	7,4039	16,000 to 23,600
FIQR_Symptoms	35,417	37,500	9,2290	30,000 to 42,500	31,076	31,750	11,2110	23,500 to 40,000	31,432	31,250	10,6590	25,500 to 40,000
FIQR_Total	69,003	72,750	19,1814	54,800 to 84,500	60,585	65,000	23,3933	44,000 to 79,000	62,252	64,800	22,7511	50,600 to 79,600

Risultati. Nella figura sono riportati i dati al basale, a tre mesi e dopo sei mesi di trattamento riferiti al FIQR dei 66 pazienti che hanno proseguito la terapia con Cannabis per almeno 6 mesi di trattamento.

Sette dei 102 pazienti che hanno iniziato la Cannabis hanno interrotto per eventi avversi (palpitazione e nausea in 3 pazienti, vertigini 2 pazienti, sonnolenza 2 pz). Gli effetti collaterali più comuni nella coorte di pazienti che hanno completato i 6 mesi di trattamento sono stati riferiti dal 30% dei pazienti e complessivamente sono risultati di modesta entità clinica e non hanno determinato significative modificazioni del trattamento (i più

frequenti: sonnolenza, vertigini, palpitazioni, nausea, xerostomia e visione disturbata).

Conclusioni. Questo studio osservazionale dimostra un vantaggio clinico del trattamento aggiuntivo di Cannabis rispetto alla comune terapia analgesica strutturata. Il 47% dei pazienti riduce o sospende la terapia analgesica concomitante durante lo studio e questo riflette comunque l'efficacia e il miglioramento della qualità di vita in paziente refrattari o con risposta parziale alla comune terapia analgesica.

Keywords: *Cannabis medicale, Sindrome fibromialgica, Dolore.*

IMPATTO DELLA FIBROMIALGIA SUL RAGGIUNGIMENTO DELLA MINIMAL DISEASE ACTIVITY O REMISSIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA CHE INIZIANO UN FARMACO BIOTECNOLOGICO

M. FORNARO, M. NIVUORI, G. LOPALCO, F. CACCIAPAGLIA, M.G. ANELLI, G. LA SELVA, C. SCIOSCIA, L. COLADONATO, G. LAPADULA, F. IANNONE

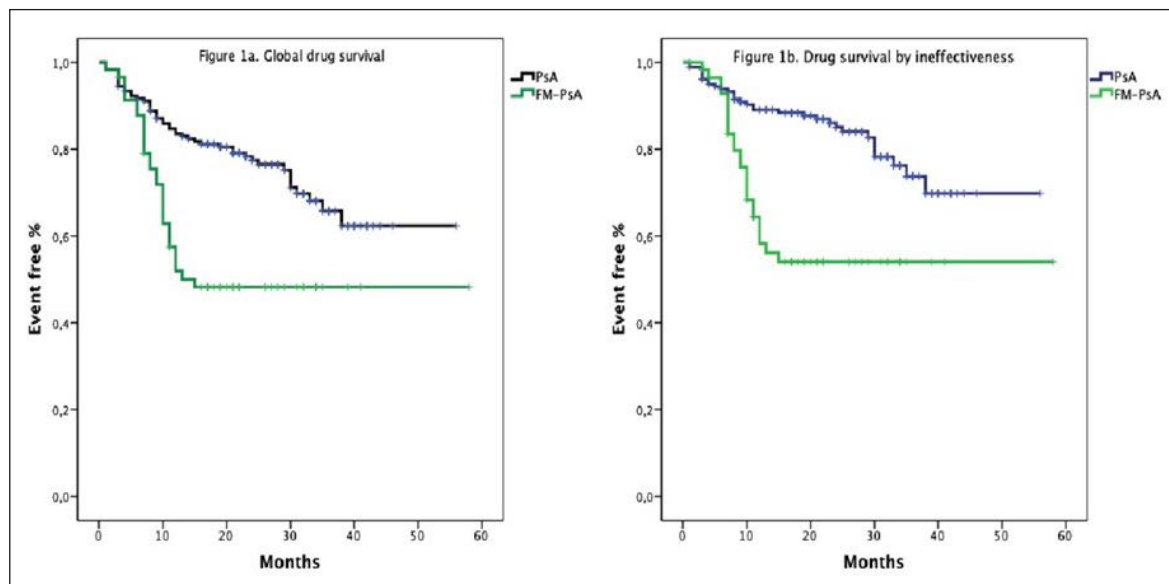
D.E.T.O., Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari

Corpo del lavoro. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto della fibromialgia (FM) sul raggiungimento della remissione clinica o della minima attività di malattia (MDA) in una coorte di pazienti affetti da PsA naïve a farmaci biotecnologici.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente analizzati tutti i pazienti affetti da PsA che rispettavano i criteri CASPAR in cui veniva iniziato un primo trattamento con farmaco biotecnologico o Apremilast. Alla visita basale e ad ogni visita successiva sono stati raccolti i dati relativi al DAPSA, al PASI, all'MDA, all'ASDAS-PCR e all'HAQ. La persistenza in terapia è stata stimata tramite curve di Kaplan-Mayer. Un'analisi multivariata di COX secondo stepwise-backward è stata effettuata

per stimare l'Hazard ratio (HRs) di interrompere la terapia o di raggiungere la remissione DAPSA o MDA all'ultima osservazione.

Risultati. 238 pazienti (126 donne), età media di 51 anni (95% CI, 40-59), BMI 26 (95% CI, 23-30), durata di malattia 24 (95% CI, 10-60) mesi sono stati inseriti nello studio. Al basale 12 di essi presentavano un coinvolgimento poliarticolare (almeno 5 articolazioni), 118 avevano un pattern oligoarticolare, mentre 64 un coinvolgimento assiale e periferico. 115 pazienti avevano avviato un trattamento con il recettore solubile del TNF, 106 con l'anticorpo monoclonale anti-TNF, 9 con ustekinumab, 6 con apremilast e 2 pazienti con secukinumab. 58 pazienti (74% donne) presentavano una diagnosi di FM, rispettando sia



i criteri del 1990 che i criteri classificativi ACR 2019 per FM. Il tasso di sopravvivenza è risultato essere inferiore nei pazienti FM-PsA (50%) (tempo di sopravvivenza media (MST, 95% CI) 32 (25-38) mesi che nei pazienti con sola PsA (74%) (MST 45(42-48) mesi) (log-rank =15,6, p=0.0001). Questa differenza è stata confermata anche valutando solo l'inefficacia come causa di interruzione terapeutica (FM-PsA 58,6% (MST 35 (28-42) mesi vs PsA 82% (MST 45 (42-48) mesi) (log rank =18,5, p=0,0001), ma non per gli eventi avversi. Dopo tre mesi la LDA è stata raggiunta dal 78% di pazienti con PsA e dal 21% di pazienti con FM-PsA (p=0,0001). A 12 mesi, MDA è stato raggiunto dal 62% di pazienti con PsA e solo dal 2% di pazienti con FM-PsA (1 su 58 pazienti) (p=0,0001), così come la remissione DAPSA è stata osservata nel 47% di pazienti PsA

e solo del 2% di pazienti con FM-PsA (p=0,0001). La FM è risultata essere l'unico predittore indipendente associato alla sospensione della terapia (HR 2,5, 1,6-4,1 (95% CI), o al raggiungimento sia del MDA (HR 0,23, 0,1-0,5(95% CI) che della remissione clinica DAPSA (HR 0,26, 0,1-0,6 (95% CI), con il primo farmaco biotecnologico durante il periodo di osservazione.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano chiaramente come la FM abbia un impatto fortemente negativo sull'*outcome* clinico dei pazienti PsA, visibile già dopo 3 mesi di trattamento. Il trattamento del paziente FM-PsA potrebbe richiedere un diverso approccio da parte del medico durante la pratica clinica quotidiana.

Keywords: *Artrite psoriasica, Fibromialgia, Comorbidità.*

VENERDÌ 29 NOVEMBRE 2019

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI: PREVENIRE LA CRONICITÀ

Moderatori: F.P. Cantatore (Foggia), S. Tropea (Scicli, RG)

- Il ruolo dell'ambulatorio territoriale nella diagnosi precoce
Relatore: M. Bentivegna (Scicli, RG)
- Artropatie da microcristalli: difficoltà diagnostiche
Relatore: R. Ramonda (Padova)
- Gotta 2019: cosa c'è di nuovo?
Relatore: G. Minisola (Roma)
- Cosa c'è all'orizzonte nella terapia dell'artrosi
Relatore: R. Meliconi (Bologna)

IL RUOLO DELL'AMBULATORIO TERRITORIALE NELLA DIAGNOSI PRECOCE

M. BENTIVEGNA

Scicli, RG

Non pervenuto.

ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE

R. RAMONDA, M. FELICETTI, A. SCANU

Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Il deposito di microcristalli (MCC) nei tessuti articolari e peri-articolari è associato alla patogenesi di malattie acute e croniche, caratterizzate da tumefazione, dolore intenso, danno tessutale e articolare, e quindi, disabilità. I MCC sono responsabili di alcune fra le artropatie più severe e complesse, con talvolta sviluppo di intense reazioni infiammatorie (1-3).

Il tipo di cristalli che si depositano a livello delle articolazioni determina, poi, le manifestazioni cliniche che possiamo osservare nei pazienti. La diagnosi di tali condizioni può rivelarsi complessa poiché, esclusi pochi quadri clinici specifici, le patologie da MCC si presentano spesso in maniera aspecifica, possono minimare altre patologie articolari e si è dimostrato possano coesistere con altre patologie reumatiche (4). I principali MCC patogeni sono di urato monosodico (MSU), di pirofosfato di calcio diidrato (CPP) e di fosfato basico di calcio (BPC) (5, 6). I primi sono responsabili della gotta, che consta di varie entità cliniche secondo una recente re-definizione promossa dalla "Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network" (G-CAN) (7), mentre i secondi sono responsabili dell'artropatia da CPP (CPPD). Quest'ultima richiede una maggior precisione nosografica, visto che le linee guida EULAR consigliano di evitare di adoperare il prefisso pseudo- per le numerose varietà di espressione clinica della CPPD, accettando al limite quella di "pseudogotta", perché particolarmente evocativa. Il termine "condrocalcinosi", invece, viene riservato solo all'espressione anatomica o radiografica della deposizione di calcio a livello cartilagineo, ma non alle varietà cliniche sintomatiche (8). Infine, il fosfato basico di calcio (BCP), induce periartrite calcifica o artropatie degenerative/distruttive ed è stato anche associato a forme più gravi di artrosi (9). Dal punto di vista clinico, la manifestazione più frequente di una patologia da MCC è un'artrite

acuta causata dalla precipitazione dei diversi tipi di cristalli (10), che talora possono anche coesistere nella stessa articolazione (11).

I meccanismi che portano alla precipitazione di questi cristalli nelle articolazioni non sono ancora ben compresi, ma è stato dimostrato che numerose sostanze endogene e condizioni fisico-chimiche particolari influenzano la loro precipitazione, crescita e dissoluzione, regolando il loro metabolismo e la loro attività infiammatoria. L'iperuricemia, definita come una concentrazione di acido urico (metabolita finale delle purine) nel siero superiore alla soglia di saturazione di 6,8 mg/dl, è il prerequisito fondamentale per la formazione dei cristalli di MSU. Una riduzione poi del pH e della temperatura, e la presenza di particolari molecole nel liquido sinoviale (LS) favoriscono la formazione di questo tipo di cristalli (12). A differenza dei cristalli di MSU, che si formano in soluzioni supersature, i cristalli di calcio si formano quasi certamente all'interno della cartilagine e di altri tessuti connettivi e sono presumibilmente rilasciati nello spazio sinoviale da un processo di "shedding" (13). Variazioni nella concentrazione di pirofosfato inorganico (PPi) sembrano svolgere un ruolo cruciale nella loro produzione. Si ritiene che un aumento della degradazione dell'adenosina trifosfato (ATP), che provoca un aumento dei livelli di PPi nelle articolazioni, sia uno dei motivi per cui i cristalli di CPP possono formarsi. D'altra parte, l'eccessiva generazione di PPi fornisce la fonte per una maggiore generazione extracellulare di fosfato (Pi) tramite idrolisi di PPi e può favorire il deposito di cristalli di BCP (14). Sembra che il rapporto iniziale Pi/PPi sia la condizione discriminante per la formazione di un tipo di cristallo o dell'altro (15).

Dal punto di vista epidemiologico, sia la gotta sia la CPPD sono patologie tipiche dell'età avanzata in quanto la prevalenza di iperuricemia e di depositi di CPP, anche asintomatici, aumenta con l'età (16-

17). La frequenza di iperuricemia, inoltre, è significativamente più elevata nel sesso maschile, nei soggetti dismetabolici, nefropatici cronici, ematologici e psoriasici (17). La deposizione di CPP, d'altra parte, può osservarsi anche in soggetti più giovani con disturbi del metabolismo del magnesio, del fosfato e del ferro sia congeniti che acquisiti/iatrogeni che devono sempre essere esclusi in caso di comparsa in età più precoce (17, 18).

Nelle forme acute, i cristalli sono associati a un'intensa reazione infiammatoria scatenata dall'attivazione delle cellule residenti nell'articolazione. Questo processo induce il rilascio locale di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno ed enzimi proteolitici e il reclutamento imponente di leucociti nell'articolazione (2-12). Infatti, un afflusso massivo di leucociti, soprattutto neutrofilo, e alti livelli di citochine come IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α sono stati rilevati nei LS di pazienti con gotta (19). In particolare il rilascio di IL-1 β , a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma NACHT-LRRPYD-containing protein-3 (NLRP3) (20), sembra essere uno dei meccanismi chiave nell'infiammazione indotta da tutti e tre i tipi di cristalli, tanto da essere diventato uno dei target più interessanti in questo momento per lo sviluppo di nuovi farmaci. È stato osservato, però, che in vitro i cristalli da soli non sono in grado di evocare la risposta infiammatoria, ma richiedono un secondo stimolo (lipopolisaccaride (LPS), forbolo miristato acetato (PMA), acidi grassi liberi o proteine del LS) (21). Infatti, la produzione di IL-1 β è controllata da quattro fasi: espressione del trascritto, produzione di pro-IL-1 β , maturazione in IL-1 β attiva e secrezione (22). È stato proposto che, nell'infiammazione indotta da cristalli, il primo step sia innescato da stimoli che inducono l'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF κ B), mentre la maturazione e la secrezione sono dovute all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 mediata dai cristalli. Una volta rilasciata, la citochina promuove l'induzione di diversi geni pro-infiammatori che amplificano il processo infiammatorio e portano a danni articolari a lungo termine (23).

La diagnosi di artropatie da MCC è prettamente clinica, nello specifico il sospetto si basa su: insorgenza rapida di artrite, più frequentemente monoarticolare, sede colpita (tipico la I metatarsofalangea (MTF) o della caviglia nella gotta, del polso per l'artrite da CPPD, ma è necessario ricordare che la tipicità della sede è rispettata soprattutto nei primi attacchi) e la risoluzione spontanea, che è

estremamente peculiare e distingue le forme da MCC dalle artriti infiammatorie croniche (24, 25). Sono stati identificati numerosi fattori che sembrano essere coinvolti nella fase di spegnimento, come il TGF- β 1, le HDL e antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra). Più recentemente, hanno mostrato effetti interessanti anche le NET (neutrophil extracellular traps), gli ectosomi e l'alfa-1-antitripsina. Un'analisi dei meccanismi coinvolti dell'effetto indotto da queste molecole suggerisce che il risultato finale potrebbe essere un'azione diretta o indiretta sulla produzione di IL-1 β . In particolare, è stata descritta una regolazione negativa dell'attivazione dell'inflammasoma e dell'espressione di pro-IL-1 β (26).

Nonostante la diagnosi sia prettamente clinica, il gold standard per la conferma diagnostica rimane l'identificazione dei cristalli patogenetici nel LS prelevato dall'articolazione colpita (8). A supporto della diagnosi clinica, sono disponibili anche metodiche non invasive come la radiografia e l'ecografia. Per quanto riguarda la prima, essa può facilmente identificare la presenza di depositi di CPP all'interno delle strutture meniscali o legamentose intra-articolari, ma non è in grado di rilevare i cristalli di MSU poiché radiotrasparenti. Alterazioni radiografiche in corso di gotta possono, tuttavia, manifestarsi durante il decorso della malattia, la quale determina la comparsa di un'artropatia erosiva non demineralizzante caratterizzata da ben definite erosioni juxta-articolari "ad alabarda" o erosioni intra-articolari con margini sclerotici. Infine, nelle fasi più tardive la radiografia permette di rilevare i tofi, che caratterizzano le forme croniche (27, 28).

L'ecografia, invece, sembra lo strumento diagnostico non invasivo più promettente perché in grado di distinguere i vari tipi di cristalli e di identificare stati infiammatori articolari (29). Da segnalare, però, che se per la gotta l'ecografia presenta una buona accuratezza diagnostica e alta specificità (>90%) (30), per la CPPD si sta ancora sviluppando una condivisa e affidabile definizione ecografica per l'identificazione dei cristalli, in quanto la definizione OMERACT si è dimostrata affidabile a livello del polso e dell'articolazione acromionclavare, ma non altrettanto in altre sedi (31).

Per quanto riguarda altre tecniche di imaging, come tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MR), il loro uso nella pratica clinica delle artropatie da MCC è ancora incerto, anche se possono essere utili in caso di presentazione atipi-

ca in sedi difficilmente raggiungibili con l'ecografia e, soprattutto l'artrocentesi (28).

La TC, per esempio, è molto utile in caso di presentazione da CPPD a livello dell'articolazione atlanto-epistrofea, che causa un vivo e acuto dolore a livello cervicale con rigidità del collo tale da mimare patologie cerebrali come la meningite, anche per i sintomi e i segni di accompagnamento, visto che le forme acute sono caratterizzate da rialzo degli indici di flogosi e sintomi sistemici. Tale quadro è detto "sindrome del dente incoronato" e la TC del rachide cervicale può aiutare nella diagnosi differenziale, identificando le tipiche calcificazioni a livello del legamento trasverso dell'atlante e degli altri tessuti molli circondanti il dente dell'epistrofeo (32). Altri autori hanno riportato CPPD anche a livello della sinfisi pubica che si era presentata con un quadro addominalgia acuta e, quindi, in diagnosi differenziale con patologie gastrointestinali e genito-urinarie. In tal caso, il prelievo di LS è risultato determinante nella diagnosi (33).

Per quanto riguarda la gotta, invece, alcuni autori hanno descritto anche l'interessamento del rachide e dell'articolazione temporo-mandibolare. La prima è stata diagnosticata in seguito all'esecuzione di biopsia chirurgica e riscontro di depositi di acido urico circondati da reazione infiammatoria granulomatosa (34), mentre la seconda con l'analisi del LS prelevato a tale livello (35).

L'artropatia da MCC rappresentano le più frequenti patologie reumatiche presenti nella popolazione dopo l'artrosi e, nel tempo, possono determinare riduzione della qualità della vita e disabilità, in caso di mancata identificazione e trattamento. La loro diagnosi è prevalentemente clinica, ma talora può essere complessa e non immediata per presentazioni in sedi atipiche, poli articolari, in soggetti a basso rischio o in concomitanza di altre patologie reumatiche. Dal punto di vista diagnostico, l'ecografia sembra essere un esame non invasivo molto promettente nell'identificazione di queste forme, ma la metodica richiede ancora opportuna standardizzazione, per cui l'analisi del LS rimane insostituibile per la diagnosi di certezza, quando possibile.

BIBLIOGRAFIA

- So A. New knowledge on the pathophysiology and therapy of gout. *Z Rheumatol.* 2007; 66: 562-7.
- Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: 206.
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: New mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 66-71.
- Gerster JC, Varisco PA, Kern J, Dudler J, So AK. CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 468-9.
- Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 371-86.
- Schumacher HR, Reginato AJ. *Atlas of Synovial Fluid Analysis and Crystal Identification.* Philadelphia: Lea and Febiger. 1991.
- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriam TR, Grainger R, Pineda C, Louthrenoo W, Edwards NL, Andrés M, Vargas-Santos AB, Roddy E, Pascual T, Lin CT, Perez-Ruiz F, Tedeschi SK, Kim SC, Harrold LR, McCarthy G, Kumar N, Chapman PT, Tausche AK, Vazquez-Mellado J, Gutierrez M, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Richette P, Pascual E, Fisher MC, Burgos-Vargas R, Robinson PC, Singh JA, Jansen TL, Saag KG, Slot O, Uhlig T, Solomon DH, Keenan RT, Scire CA, Biernat-Kaluza E, Dehlin M, Nuki G, Schlesinger N, Janssen M, Stamp LK, Sivera F, Reginato AM, Jacobsson L, Lioté F, Ea HK, Rosenthal A, Bardin T, Choi HK, Hershfield MS, Czegley C, Choi SJ, Dalbeth N Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71: 427-34.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 571-5.
- Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, Scanu A, Galozzi P, Tauro L, Punzi L, Oliviero F Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 2847-53.
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MARCHE Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 819-28.
- Yoo Y, Seo YJ, Huh M, Yoo JH, Yun KH, Kim SJ. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19: 553-5.
- Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joint. *Reumatismo.* 2012 19; 63: 221-9.
- Caswell A, Guillard-Cumming DF, Hearn PR, McGuire MK, Russell RG. Pathogenesis of chondrocalcinosis and pseudogout. Metabolism of inorganic pyrophosphate and production of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42 (Suppl. 1): 27-37.
- Terkeltaub RA. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281: C1-C11.
- Thouveney C, Bechkoff G, Pikula S, Buchet R. Inor-

- ganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17: 64-72.
16. Musacchio E, Ramonda R, Perissinotto E, Sartori L, Hirsch R, Punzi L, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Manzato E, Doria A, Crepaldi G. The impact of knee and hip chondrocalcinosis on disability in older people: the ProVA Study from northeastern Italy. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1937-43.
 17. Ciancio G, Bortoluzzi A, Govoni M. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis. *Reumatismo*. 2012; 63: 207-20.
 18. Joshi A, Siva C. Magnesium disorders can cause calcium pyrophosphate deposition disease: A case report and literature review. *Eur J Rheumatol*. 2018; 5: 53-7.
 19. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor β 1 in the resolution phase. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 621-4.
 20. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440: 237-41.
 21. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M, Stienstra R, van de Veerdonk FL, Stalenhoef AF, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kanneganti TD, van der Meer JW. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3237-48.
 22. Scanu A, Oliviero F, Gruaz L, Galozzi P, Luisetto R, Ramonda R, Burger D, Punzi L. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1 β production by monosodium urate crystals. *Scand J Rheumatol*. 2016; 45: 384-93.
 23. Jin C, Frayssinet P, Pelker R, Cwirka D, Hu B, Vignery A, Eisenbarth SC, Flavell RA. NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 6;108(36):14867-72.
 24. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Z Gerontol Geriatr*. 2018; 51: 579-84.
 25. Todesco S, Gambari PFG. *Malattie reumatiche*. McGraw-Hill. 2007.
 26. Oliviero F, Scanu A. How Factors Involved in the Resolution of Crystal-Induced Inflammation Target IL-1 β . *Front Pharmacol*. 2017; 28: 8: 164.
 27. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, and Naomi Schlesinger N. Gout. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 232.
 28. Davies J, Riede P, van Langevelde K, Teh J Recent developments in advanced imaging in gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019; 11: 1759720X19844429.
 29. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear" - sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36: 197-202.
 30. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 47: 703-9.
 31. Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, Damjanov NS, Carrara G, Bruyn GAW, Cazenave T, D'Agostino MA, Delle Sedie A, Di Sabatino V, Diaz Cortes ME, Filippucci E, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Maccarter DK, Micu M, Möller Parera I, Mouterde G, Mortada MA, Naredo E, Pineda C, Porta F, Reginato AM, Satulu I, Schmidt WA, Serban T, Terslev L, Vlad V, Vreju FA, Zufferey P, Bozios P, Toscano C, Picerno V, Iagnocco A. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1194-9.
 32. Inoue A, Kohno K, Ninomiya S, Tomita H, Iwata S, Ohue S, Kamogawa K, Okamoto K, Fukumoto S, Ichikawa H, Onoue S, Ozaki S, Okuda B. Usefulness of cervical computed tomography and magnetic resonance imaging for rapid diagnosis of crowned dens syndrome: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 30: 50-4.
 33. Ramonda R, Cristiani B, Oliviero F, Felicetti M, Ortolan A, Iaccarino L. Severe Abdominal Pain as a Manifestation of Pseudogout in Pubic Symphysis. *J Clin Rheumatol*. 2018; 5.
 34. Zhou S, Xiao Y, Liu X, Zhong Y, Yang H. Gout involved the cervical disc and adjacent vertebral endplates misdiagnosed infectious spondylodiscitis on imaging: case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20: 425.
 35. Deferm JT, Barkhuysen R, de Rooy J, Coppens C, Merckx MA. (Gout in the temporomandibular joint). *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2016; 123: 291-3.

GOTTA 2019: COSA C'È DI NUOVO?

G. MINISOLA

Fondazione Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma

La gotta è una malattia caratterizzata da un disordine metabolico, l'iperuricemia, e da lesioni di varie strutture articolari ed extra-articolari.

La gotta è la più comune forma di artropatia infiammatoria, più frequente nel sesso maschile. La sua prevalenza è stimata pari a ~4% nei Paesi occidentali e la sua frequenza è aumentata da due a quattro volte negli ultimi 50 anni (1). Il rischio di andare incontro a un attacco articolare acuto è direttamente proporzionale all'incremento dei livelli sierici di acido urico.

L'iperuricemia cronica, spesso asintomatica, può associarsi ad attacchi di artrite acuta, a nefropatia (litiasica e non) e alla formazione di tofi. Ciò accade a causa della precipitazione e del deposito di cristalli di urato monosodico, altamente flogogeni, nelle diverse sedi anatomiche.

La storia naturale della malattia è rappresentata da un decorso a episodi acuti ricorrenti, con intervalli di quiescenza tra un attacco e l'altro. Quando gli intervalli si riducono fino a scomparire e a determinare un sempre maggior e persistente impegno articolare, si conclama il quadro della gotta cronica con possibile impegno viscerale.

L'iperuricemia e la gotta sono condizioni di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana in entrambi i sessi, pur essendo preferito quello maschile. La loro crescente diffusione è da ricondurre soprattutto a modificazioni delle abitudini alimentari e dello stile di vita, agli effetti indesiderati di alcuni medicinali sempre più utilizzati e all'aumento della vita media.

Gotta e iperuricemia stanno peraltro assumendo caratteristiche nuove rispetto a quelle classiche: coinvolgimento sempre più frequente del sesso femminile, allargamento delle fasce d'età dei pazienti colpiti, interessamento di sedi diverse dall'alluce.

La gotta e l'iperuricemia sono ancora oggi sotto-diagnosticate, diagnosticate con ritardo, sottovalutate e, spesso, non adeguatamente trattate.

La gotta e l'iperuricemia che la sostiene sono state negli ultimi anni al centro di un rinnovato interesse scientifico in ragione di dati epidemiologici aggiornati, delle moderne conoscenze dei meccanismi patogenetici e delle nuove proposte terapeutiche. Sono stati fatti molti passi avanti anche per quel che concerne gli aspetti genetici diagnostici e terapeutici della gotta.

Le nuove tecniche per la ricerca dei cristalli di urato monosodico hanno una buona sensibilità e specificità. Esse integrano il metodo di individuazione classico basato sull'osservazione mediante microscopio a luce polarizzata, che rappresenta il gold standard per la diagnosi di gotta mediante la dimostrazione di cristalli birifrangenti nell'aspirato di liquido sinoviale. Solo raramente l'identificazione e la caratterizzazione dei cristalli mediante la tecnica classica possono presentare qualche difficoltà per un occhio specializzato ed esperto.

La tomografia computerizzata a doppia energia e l'ultrasonografia sono metodiche di diagnostica per immagini che nella gotta hanno alta sensibilità e specificità, mentre la performance diagnostica della risonanza magnetica è da considerare incerta per la scarsa specificità delle immagini.

La spettroscopia Raman è una tecnica versatile di analisi dei materiali basata sul fenomeno di diffusione di una radiazione elettromagnetica monocromatica da parte del campione analizzato. Con tale tecnica è possibile individuare con esattezza la composizione chimica dei cristalli sia nel liquido sinoviale aspirato, sia direttamente nell'articolazione colpita, senza dovere aspirare il liquido; in quest'ultimo caso, occorre che gli studi pilota finora effettuati siano confermati su più ampie casistiche.

Una metodica recente per l'analisi dei cristalli nel liquido sinoviale è la microscopia lens-free, che consente sia un'osservazione di un campo più ampio rispetto a quello consentito dal microscopio a luce polarizzata, sia una quantificazione dei cristalli.

Altri metodi per l'identificazione dei cristalli di urato monosodico sono la diffrazione dei raggi X e la spettroscopia infrarossa (FTIR). Il loro impiego è limitato alla ricerca, sia per i costi elevati, sia per la complessità della strumentazione necessaria.

Le nuove tecniche per l'identificazione dei cristalli possono trovare indicazione quando l'aspirazione del liquido sinoviale è difficoltosa o se l'esame tradizionale non è diagnostico.

Va comunque rilevato che, attualmente, l'esame classico del liquido sinoviale mediante microscopio a luce polarizzata rimane cruciale per la diagnosi di gotta e per escludere altre artropatie microcristalline e non.

Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno permesso l'individuazione di loci associati all'iperuricemia, alla risposta ai trattamenti ipouricemizzanti in termini di efficacia e sicurezza, alla risposta infiammatoria ai cristalli di urato monosodico e al rischio cardiovascolare correlato alla gotta (2).

I determinanti genetici della gotta sono potenzialmente utili per un trattamento personalizzato e per una prognosi relativa alla gravità della malattia.

Varianti dei loci ABCG2, che influenza il trasporto intestinale e urinario dell'urato, e SLC2A9, che interferisce solo sul trasporto urinario, rappresentano fattori di rischio per l'iperuricemia e la gotta.

Più recentemente sono state evidenziate associazioni tra tali varianti e fenotipi gottosi. In particolare, sono state individuate rare varianti di SLC2A9 fortemente associate ai livelli di urato, e una variante di ABCG2, Q141K, che sembra essere collegata alla gotta tofacea.

Studi di farmacogenetica hanno consentito di attribuire alla presenza dell'antigene HLA-B5801 il ruolo di fattore di rischio per la sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo e numerosi studi hanno confermato l'importanza di eseguire la ricerca di tale antigene nelle popolazioni a elevato rischio per la loro etnia (cinesi, coreani, vietnamiti). Dati recenti, inoltre, mettono in evidenza una correlazione tra polimorfismi di ABCG2 e scarsa risposta all'allopurinolo.

Le risorse farmacologiche oggi disponibili consentono un trattamento tempestivo e appropriato della gotta e delle eventuali comorbidità.

Oggi l'approccio terapeutico è da considerare ancora insufficiente, perché spesso circoscritto agli attacchi acuti di gotta e non finalizzato a raggiungere e mantenere costantemente e persistentemente l'uricemia nei limiti.

Oltre alla terapia della gotta nella sua fase artritica acuta è fondamentale, per la prevenzione delle recidive e delle complicanze articolari ed extra-articolari della malattia (a breve, medio e lungo termine), controllare l'iperuricemia mediante approcci terapeutici personalizzati, farmacologici e non, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere i livelli di uricemia persistentemente ≤ 6 mg/dL.

Per decenni la terapia farmacologica ipouricemizzante più utilizzata si è basata sull'allopurinolo, inibitore non selettivo purinico della xantina-ossidasi, enzima chiave nella trasformazione della xantina in ipoxantina e quindi in acido urico.

In caso di intolleranza o inefficacia, è possibile ricorrere a febuxostat, inibitore selettivo non purinico della xantina-ossidasi, accreditato di migliore tollerabilità.

Sono degne di massima attenzione le recenti segnalazioni concernenti l'aumento del rischio cardiovascolare nei soggetti trattati con febuxostat; alla luce dei dati al momento disponibili deve essere riconsiderato l'impiego di febuxostat, specialmente nei pazienti con anamnesi positiva per malattie cardiovascolari o con fattori di rischio in tale direzione.

Nel giugno 2019, infatti, AIFA ha pubblicato una nota informativa relativa all'incremento del rischio cardiovascolare e di mortalità per qualsiasi causa nei pazienti in terapia con febuxostat. La nota fa riferimento ai risultati dello studio CARES, un trial multicentrico randomizzato doppio-cieco di confronto tra febuxostat e allopurinolo, nel quale sono stati arruolati oltre 6.000 soggetti affetti da gotta e malattie cardiovascolari (3). I pazienti sono stati seguiti prospetticamente per una media di 32 mesi, con lo scopo di valutare l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus, o angina instabile con necessità urgente di rivascolarizzazione). Al termine del follow-up, l'incidenza globale di eventi avversi cardiovascolari non è risultata differente nei due trattamenti; tuttavia, si è osservato un tasso di mortalità per tutte le cause e per eventi cardiovascolari superiore nei soggetti trattati con febuxostat rispetto ad allopurinolo. Sulla base dei dati oggi a disposizione, l'AIFA ha stabilito che il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia cardiovascolare importante e pre-esistente (ad esempio infarto del miocardio, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate.

In casi selezionati può essere preso in considerazione lesinurad, un uricosurico da poco disponibile, che deve essere assunto insieme ad allopurinolo o febuxostat.

Canakinumab, un anticorpo monoclonale umanizzato specifico per IL-1 β , ha fornito prova di efficacia per il trattamento e la riduzione degli attacchi acuti di gotta (4). Il farmaco è approvato per il trattamento dell'artrite gottosa in casi molto specifici, ma il costo molto elevato ne limita notevolmente l'impiego.

Gli obiettivi del trattamento dell'iperuricemia e della gotta possono essere così sinteticamente riportati:

- controllo sintomatologico durante gli attacchi articolari acuti;
- prevenzione delle crisi articolari acute di gotta;
- prolungamento degli intervalli di tempo intercritici;
- prevenzione delle complicanze extra-articolari;
- riduzione del rischio cardiovascolare;
- mantenimento dell'uricemia a livelli $\leq 6,0$ mg/dL.

Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici permette di ottenere importanti benefici clinici e un significativo miglioramento della qualità di vita dei soggetti interessati.

Raggiunto l'obiettivo terapeutico, è necessario il periodico e costante monitoraggio dell'efficacia della terapia ipouricemizzante.

I pazienti affetti da iperuricemia e gotta hanno bisogno di trattamenti a lungo termine e pongono importanti problemi di aderenza che possono e devono essere superati mediante l'ottimizzazione del rapporto medico-paziente e a seguito di decisioni condivise relative alle valutazioni costo-beneficio della terapia proposta.

Anche se l'eliminazione di alcuni cibi, l'astensione dall'alcool, la riduzione del peso corporeo e la sostituzione dei diuretici con altri farmaci anti-ipertensivi sono misure in grado di ridurre l'uricemia e di diminuire il rischio di gotta, è tuttavia necessaria una visione più ampia del problema clinico, che tenga conto del possibile e frequente coinvolgimento viscerale.

La proposta moderna è quella di un approccio realistico globale che miri non solo al controllo dell'uricemia ma anche, ad esempio, del dismetabolismo glucidico, una condizione molto spesso presente nei gottosi e responsabile di un aumento del rischio cardiovascolare tipicamente associato alla gotta. Va peraltro segnalato che i risultati di alcuni studi

non hanno confermato un effetto benefico sul rischio cardiovascolare conseguente alla riduzione dei livelli di uricemia (5).

In considerazione della frequente inappropriata terapeutica e gestionale nei pazienti con iperuricemia e gotta, è necessario un management educativo socio-sanitario che preveda l'attuazione di iniziative e interventi educazionali finalizzati a evitare stili di vita che possano esporre o aumentare il rischio di iperuricemia e gotta.

Oggi è più chiaramente definito il ruolo del medico di medicina generale nell'individuazione e nella gestione del paziente iperuricemico e gottoso; egli deve:

- individuare precocemente i soggetti a rischio;
- fare una corretta diagnosi di attacco acuto di gotta;
- prescrivere la terapia dell'attacco acuto;
- prevenire le recidive con interventi farmacologici;
- suggerire idonei stili di vita;
- monitorare il paziente;
- collaborare per una valutazione epidemiologica.

Lo specialista reumatologo entra nel management del paziente gottoso attraverso:

- il supporto alla diagnosi;
- l'analisi del liquido sinoviale per la ricerca dei cristalli;
- il supporto alla terapia, nei casi di trattamenti complessi o se i pazienti sono resistenti o intolleranti al trattamento.

Un possibile percorso integrato territorio-ospedale o reumatologo-medico di medicina generale potrebbe essere così delineato:

- individuazione del paziente gottoso da parte del medico di medicina generale;
- richiesta di consulenza reumatologica per conferma della diagnosi;
- controllo bi-trimestrale da parte del medico di medicina generale per la verifica dello stato clinico e per la prescrizione di eventuali accertamenti laboratoristici e strumentali;
- consulenza reumatologica in caso di:
 - a) resistenza o intolleranza alla terapia;
 - b) necessità di artrocentesi.

Il programma gestionale globale dei pazienti con gotta e iperuricemia deve includere anche l'educazione del paziente alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici della malattia e all'attuazione

costante e corretta delle norme alimentari e della terapia farmacologica.

In questo ambito un ruolo non secondario è svolto dal personale di assistenza infermieristica e dalle attività di supporto ai pazienti. Entrambi, anche grazie a servizi di remind, possono offrire un supporto costante per i controlli periodici previsti e programmati, favorire l'aderenza al trattamento e contribuire alla gestione ottimale e all'indispensabile monitoraggio della malattia.

I risultati di uno studio recente confermano l'importanza del personale infermieristico per l'ottimizzazione del rapporto costo-efficacia del trattamento e per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico secondo il criterio treat-to-target (target: uricemia ≤ 6 mg/dL) (6).

Lettura consigliata

Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37: 1-11.

BIBLIOGRAFIA

1. Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this “silently-developing killer” in every day clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1411-17.
2. Tai V, Merriman TR, Dalbeth N. Genetic avances in gout: potential applications in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31: 144-51.
3. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1200-10.
4. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1839-48.
5. Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31: 118-24.
6. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1403-12.

COSA C'È ALL'ORIZZONTE NELLA TERAPIA DELL'ARTROSI

R. MELICONI

Bologna

Non pervenuto.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

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

- Update sulla vitamina D
Relatore: A. Giusti (Verona)
- Il trattamento dell'osteoporosi con anticorpi monoclonali
Relatore: D. Gatti (Verona)
- Il ruolo del tessuto osseo nella patogenesi dell'algodistrofia
Relatore: M. Varenna (Milano)

COMUNICAZIONI

- Changes in DKK-1, sclerostin, and RANKL serum levels following discontinuation of long-term denosumab treatment in postmenopausal women
G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, L. Idolazzi, G. Orsolini, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini (Verona)
- Osteomalacia oncogenica: analisi retrospettiva monocentrica su 15 pazienti
F. Bartoli, C. Crotti, M. Manara, L.A. Coletto, P. Daolio, F. Zucchi, M. Varenna, L. Sinigaglia (Milano)

UPDATE SULLA VITAMINA D

A. GIUSTI

Verona

Non pervenuto.

IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI CON ANTICORPI MONOCLONALI

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

U.O.C. Reumatologia, Università di Verona

In questi ultimi decenni le terapie a disposizione per la cura dell'osteoporosi sono cresciute grazie allo sviluppo di nuove e più potenti molecole anti-riassorbitive quali il denosumab (DMAb) ed a farmaci ad azione anabolica quali il romosozumab (RMZ).

Il DMAb è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che agisce neutralizzando il RANK grazie alla sua interazione con il suo recettore RANKL posto sulla membrana dei pre-osteoclasti e degli osteoclasti maturi. In tal modo il DMAb inibisce il reclutamento, la maturazione e la sopravvivenza degli osteoclasti. L'effetto anti-riassorbitivo è quasi completo e ben superiore a quello assicurato dai bisfosfonati (1). Il farmaco viene somministrato semestralmente per via sottocutanea e non avendo escrezione renale può essere utilizzato anche in caso di insufficienza renale (2). Alla dose di 60 mg è indicato nell'osteoporosi postmenopausale, nell'osteoporosi maschile, in quella indotta da glucocorticoidi, da deprivazione androgenica e da inibitori dell'aromatasi. Il trattamento cronico produce un continuo aumento della densità ossea a livello di tutti i siti scheletrici senza l'evidente effetto plateau tipico dei bisfosfonati. Questo guadagno continua si realizza probabilmente grazie sia al maggior effetto sull'osso corticale assicurato dal DMAb che alla sua peculiare attività sul sistema WNT ed in particolare sul DKK1 (3). Il farmaco nell'osteoporosi post-menopausale ha massima evidenza di efficacia protettiva dalle fratture da fragilità a tutti i livelli (vertebrale, femorale, non vertebrale) con un ottimo profilo di tollerabilità (2, 4). Sono stati riportati rari casi di ONJ e di fratture atipiche come avviene per la gran parte delle terapie anti-riassorbitive potenti. Essendo un anticorpo monoclonale la sospensione della terapia si associa ad una rapida perdita dell'effetto di inibizione del turnover osseo, ad un rapido aumento dei marker di turnover osseo a livelli supe-

riori a quelli di partenza ed infine ad una perdita quasi completa, nel giro di 12-18 mesi, del guadagno densitometrico ottenuto durante la terapia (4). Questo effetto rebound si accompagna ad un aumento del rischio di fratture vertebrali anche multiple (4). Per questo motivo alla sospensione del DMAb va senza dubbio avviato un differente trattamento anti-riassorbitivo per cercare di limitare questa rapida perdita ossea (4).

Il RMZ è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce inattivando la sclerostina. La sclerostina è l'unico componente del pathway di WNT che viene espresso quasi solo esclusivamente dagli osteociti e che agisce come potente inibitore di WNT (3). In questo modo RMZ bloccando l'azione dell'inibitore di WNT, induce una sovra-espressione della sua via canonica. Per questo motivo RMZ ha un peculiare meccanismo metabolico che lo rende il primo vero farmaco a doppia azione. Esso infatti da un lato aumenta la neoformazione ossea (grazie all'azione di stimolo diretta di WNT sugli osteoblasti) e dall'altro inibisce il riassorbimento osteoclastico (sbilanciando il rapporto OPG/RANKL in favore dell'OPG) (1). Questo meccanismo unico giustifica sia lo straordinario rapido effetto densitometrico (superiore a quello di qualsiasi altra terapia attualmente disponibile) che l'impressionante effetto protettivo dalle fratture vertebrali e cliniche che si realizza già entro 12 mesi (1). L'effetto metabolico del RMZ tuttavia è tale solo per 12 mesi dopo i quali l'azione anabolica viene perduta (5). Per questo motivo nello studio registrativo ed in quelli successivi dopo il primo anno di terapia con RMZ i pazienti sono stati trattati con inibitori del riassorbimento quali il DMAb o l'alendronato prolungando l'efficacia del farmaco (6). La terapia è risultata ben tollerata: con 1 solo caso di frattura atipica e 2 di ONJ (6). Preoccupazioni sono sorte riguardo ad un possibile aumento del rischio CV associato alla terapia con RMZ. La se-

gnalazione è emersa in uno studio clinico di confronto con l'alendronato (7). Va detto tuttavia che non vi è stato nessun dato in tal senso nel precedente studio FRAME che pur aveva coinvolto un numero ben superiore di soggetti (6). In questo caso tuttavia in competitor era il placebo, per cui rimane possibile che nello studio di Saag (7) lo sbilanciamento emerso sugli eventi CV possa in realtà derivare da un effetto protettivo del bisfosfonato. Questa ipotesi non appare così remota dal momento che da più parti emergono segnalazioni di un possibile effetto cardioprotettivo degli aminobisfosfonati qual è l'alendronato (8-10).

BIBLIOGRAFIA

1. Fassio A, Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Vantaggiato E, Benini C, Gatti D. New Strategies for the Prevention and Treatment of Systemic and Local Bone Loss; from Pathophysiology to Clinical Application: Current Pharmaceutical Design. 2017; 23: 1.
2. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, Bandeira F, Bonadonna S, Camozzi V, Cassibba S, Cesareo R, Chiodini I, Francucci CM, Gianotti L, Grimaldi F, Guglielmi R, Madeo B, Marcocci C, Palermo A, Scillitani A, Vignali E, Rochira V, Zini M. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: 807-34.
3. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2013; 93: 121-32.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 3-44.
5. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin Inhibition in the Management of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98: 370-80.
6. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016.
7. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lortz M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1417e27.
8. Sing CW, Wong AY, Kiel DP, et al. Association of alendronate and risk of cardiovascular events in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 1422-34.
9. Giollo A, Rossini M, Gatti D, Adami G, Orsolini G, Fassio A, Caimmi C, Idolazzi L, Viapiana O. Amino-Bisphosphonates and Cardiovascular Risk: A New Hypothesis Involving the Effects on Gamma-Delta T Cells. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 570-1.
10. Bliuc D, Tran T, van Geel T, Adachi JD, Berger C, van den Bergh J, Eisman JA, Geusens P, Goltzman D, Hanley DA, Josse R, Kaiser S, Kovacs CS, Langsetmo L, Prior JC, Nguyen TV, Center JR. CaMOS Research Group. Reduced Bone Loss Is Associated With Reduced Mortality Risk in Subjects Exposed to Nitrogen Bisphosphonates: A Mediation Analysis. *J Bone Miner Res.* 2019 Aug 12.

IL RUOLO DEL TESSUTO OSSEO NELLA PATOGENESI DELL'ALGODISTROFIA

M. VARENNA

Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, Day Hospital di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

La sindrome Algodistrofica (SA) è una patologia che riconosce in una sintomatologia dolorosa sproporzionata all'evento scatenante la manifestazione più tipica della malattia. A fianco dell'impegno doloroso, la malattia può presentare con un'intensità variabile durante il suo decorso, tutta una serie di altri possibili segni clinici quali l'edema, le alterazioni vasomotorie e sudomotorie, e le alterazioni trofiche.

Rimasta per molti decenni patologia orfana di un trattamento in grado di conferire un'apprezzabile efficacia nel contrastare le manifestazioni cliniche, negli ultimi anni sono comparse segnalazioni con diverso grado di evidenza scientifica circa l'efficacia terapeutica dei Bisfosfonati, somministrati a dosaggio elevato e quindi preferenzialmente per via venosa. Tali riscontri hanno avuto la conseguenza di sostenere ulteriormente l'ipotesi, peraltro già avanzata nel passato, di un ruolo fondamentale del tessuto osseo nella patogenesi della SA. Tale ipotesi trova ulteriori riscontri in una serie di osservazioni epidemiologiche e cliniche quali, ad esempio: la SA mostra una quota rilevante di eventi predisponenti rappresentati da situazioni che coinvolgono l'apparato scheletrico quali la frattura, il traumatismo (in grado di determinare microfratture) e la chirurgia che coinvolge il tessuto osseo (1); l'Osteoporosi, così come altre patologie caratterizzate da fragilità scheletrica (p.es. l'Osteogenesis Imperfecta) risultano più frequenti nei soggetti affetti da SA (2); gli accertamenti diagnostici strumentali (la scintigrafia ossea, la RMN e, più tardivamente, la radiologia tradizionale) evidenziano spesso uno specifico pattern che depone per un coinvolgimento scheletrico presente nelle fasi di malattia immediatamente successive all'esordio clinico; infine alcuni studi evidenziano come l'Osteoprotegerina, coinvolta nella regolazione del metabolismo osseo per il tramite del sistema RANK/RANKL, sia espressa a più elevate

concentrazioni nei pazienti affetti da SA (3).

Il ruolo del tessuto osseo, sia esso indotto da un danno traumatico che da un disturbo acuto del microcircolo (ischemia/riperfusion), è probabilmente da porre in relazione alla generazione di diversi mediatori della flogosi (TNF α , IL-1 e IL-6) (4) presenti in concentrazione elevata sia localmente che a livello sistemico in corso di SA come numerosi studi hanno dimostrato negli ultimi decenni. In risposta alla generazione di tale milieu flogistico, i nocicettori presenti a livello del tessuto osseo e dello spazio midollare (fibre A δ e C) possono rilasciare retrodromicamente alcuni neuromediatori (Sostanza P e CGRP) responsabili del disturbo del microcircolo e anch'essi presenti localmente in concentrazione elevata in corso di SA. La vasodilatazione e l'aumento della permeabilità capillare indotte da tali mediatori con il disturbo del microcircolo osseo e la conseguente acidosi locale (5) sarebbero gli eventi connessi con l'imponente demineralizzazione locale causata non da un'iperattivazione osteoclastica, bensì da un ridotto pH locale in grado di indurre una solubilizzazione dei cristalli di idrossiapatite.

Sulla base di tali premesse patogenetiche, l'impiego di farmaci in grado di interferire con il metabolismo osseo trova un'evidente razionale anche se i presupposti con i quali i Bisfosfonati esercitano un'azione terapeutica non passano attraverso la proprietà di inibire gli Osteoclasti come comunemente si era ritenuto. Come è possibile desumere dai riscontri ottenibili con l'esame scintigrafico che possono essere interpretati quali iconografia delle modalità di distribuzione dei Bisfosfonati, è verosimile che tali molecole siano in grado di esercitare una serie di effetti antiflogistici una volta che siano presenti in concentrazioni elevate nella sede di malattia. Coerentemente con tale ipotesi, i Bisfosfonati sono in grado di esercitare un più evidente effetto terapeutico quando impiegati nelle

fasi iniziali di malattia (6), ovvero quando, come desumibile dagli studi scintigrafici, la quantità di farmaco che localmente si accumula è più elevata. È molto verosimile che tale accumulo locale nelle fasi precoci non sia legato ad un aumento del turnover scheletrico locale, quanto alla necrosi delle cellule del lining e alla conseguente esposizione di un numero elevato di siti di legame, una volta che la superficie ossea denudata è esposta all'ambiente interstiziale (7). Con questi presupposti, i Bisfosfonati possono esercitare un effetto antiflogistico sulla base di proprietà interferenti l'attività e la sopravvivenza delle cellule flogistiche (8) localmente accumulate, come dimostrato dalla scintigrafia con leucociti marcati.

Con tali presupposti, diventano maggiormente comprensibili le variabili che sono in grado di influenzare l'efficacia terapeutica dei Bisfosfonati nel trattamento della SA. In primo luogo, la terapia va istituita il più precocemente possibile rispetto all'esordio, quando cioè le dinamiche flogistiche tipiche delle prime fasi di malattia sono attive e quindi possibile bersaglio del trattamento. Inoltre, il farmaco deve essere impiegato con un dosaggio e quindi attraverso una via di somministrazione in grado di garantire un'adeguata concentrazione locale del principio attivo, in quantità tale da poter esercitare un effetto inibente gli stipiti cellulari coinvolti nel processo flogistico. Infine, la scelta della molecola non può trascurare le caratteristiche peculiari di ogni Bisfosfonato che sono significativamente differenti pur nell'ambito della stessa classe farmacologica. Andranno privilegiate molecole dotate di un'elevata affinità per l'idrossiapatite e quindi in grado di raggiungere un'adeguata con-

centrazione locale; allo stesso modo la preferenza dovrà cadere nei confronti di Bisfosfonati con una più evidente proprietà inibitoria le dinamiche flogistiche.

BIBLIOGRAFIA

1. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007; 129: 12-20.
2. de Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, Koopman JS, Stricker BH, Sturkenboom MC. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2009; 139: 458-66.
3. Kramer H, Hofbauer LC, Szalay G, Breimhorst M, Eberle T, Zieschang K, Rauner M, Schlereth T, Schreckenberger M, Birklein F. Osteoprotegerin: a new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome? *Pain*. 2014; 155: 889-95.
4. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016; 86: 119-30.
5. Birklein F, Weber M, Neundörfer B. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: evidence for tissue hypoxia? *Neurology*. 2000; 55: 1213-5.
6. Varenna M, Manara M, Rovelli F, Zucchi F, Sinigaglia L. Predictors of Responsiveness to Bisphosphonate Treatment in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Retrospective Chart Analysis. *Pain Med*. 2017; 18: 1131-8.
7. Basle MF, Rebel A, Renier JC. Bone tissue in reflex sympathetic dystrophy syndrome - Sudeck's atrophy: structural and ultrastructural studies. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1983; 4: 305-11.
8. Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. The lesson of complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 965-7.

CHANGES IN DKK-1, SCLEROSTIN, AND RANKL SERUM LEVELS FOLLOWING DISCONTINUATION OF LONG-TERM DENOSUMAB TREATMENT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

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

Università degli Studi di Verona

Background The positive effects of denosumab (DMAb) on bone mineral density (BMD) are quickly reversible after its discontinuation. We investigated whether this rebound was associated with dysregulation of the Wnt canonical pathway and/or by the increase in the receptor-activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) serum levels.

Materials and Methods. The study included 15 patients with postmenopausal osteoporosis to whom DMAb was administered for 78 months and then discontinued. We collected BMD data at baseline/month 0 (M0), M60, M84 (6 months after last DMAb administration, coinciding when the next DMAb dose would typically be due), and after 3 and 12 months of follow-up (FU-M3 and FU-M12,

respectively). Serum C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX-I), Dickkopf-1 (Dkk-1), and sclerostin were measured at M0, M60, M84, FU-M3, and FU-M12. Serum N-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP) and RANKL were dosed at M60, M84, FU-M3, and FU-12.

Results. We found a significant decrease in the T-score at all sites at FU-M12, when compared to M84 (-0.51 SD 0.91 at the lumbar spine; -0.72 SD 0.33 at the total hip; and -0.42 SD 0.27 at the femoral neck, $p < 0.05$). After DMAb discontinuation (M84 vs FU M12) CTX-I, PINP increased already at FU-M3 (+0.921 SD 0.482 ng/mL, +126.60 SD 36.60 ng/mL, respectively, $p < 0.01$), RANKL increased at FU-M12 (+0.041 SD 0.062 ng/mL, $p < 0.05$), while Dkk-1 and sclerostin decreased at FU-

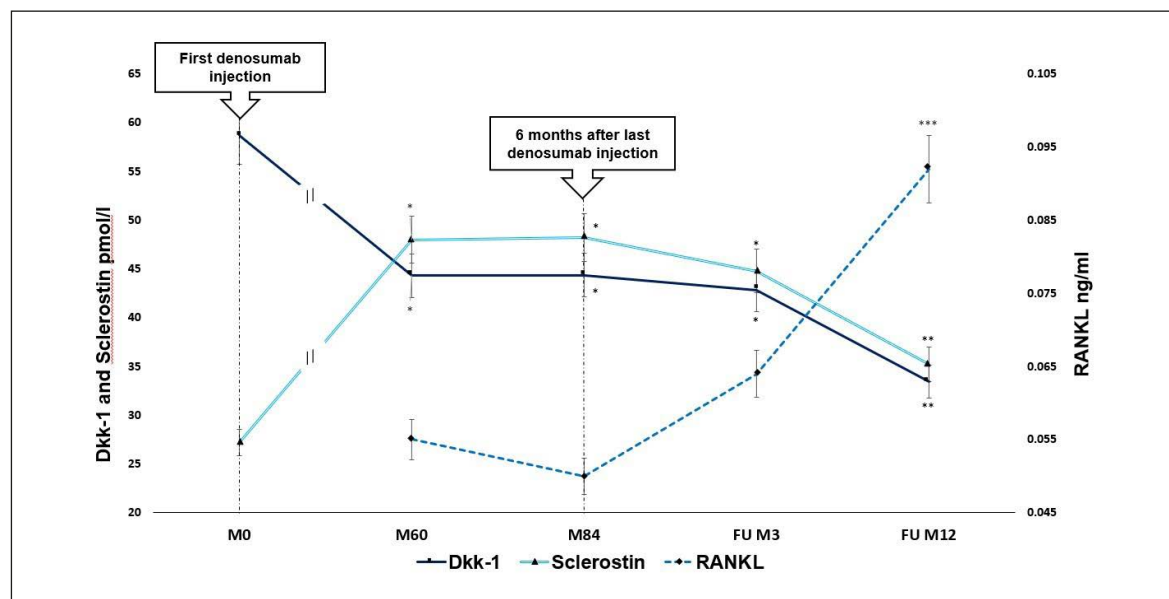


Figure 1

M12 (-10.9 SD 11.8 and -13.0 SD 10.5 pmol/L, respectively p 0.01). No changes in BMD or any of the markers were found between M60 and M84.

Conclusions. RANKL serum levels progressively increased after discontinuation of long-term DMAB while Dkk-1 and sclerostin serum levels decreased. The increase in RANKL serum levels supports the hypothesis of a sudden loss of inhibi-

tion of the resting osteoclast line after DMAB clearance, with a hyperactivation of these cells. Our results suggest that the changes in serum Wnt inhibitors after DMAB suspension might represent a mere feedback response to the increased bone turnover.

Keywords: *Denosumab, Osteoporosis, Fractures.*

OSTEOMALACIA ONCOGENICA: ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA SU 15 PAZIENTI

F. BARTOLI¹, C. CROTTI¹, M. MANARA¹, L.A. COLETTI¹, P. DAOLIO², F. ZUCCHI¹, M. VARENNA¹, L. SINIGAGLIA¹

¹Centro Specialistico OrtopedicoTraumatologico Gaetano Pini-CTO, Divisione di Reumatologia, Milano;

²Centro Specialistico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Chirurgia Ortopedica Oncologica, Milano

Corpo del lavoro. L'Osteomalacia oncogenica (TIO) è una sindrome paraneoplastica rara indotta da un tumore fosfaturico, che iperesprime fibroblast growth factor 23 (FGF-23), con conseguente iperfosfaturia, ipofosforemia e quadro di osteomalacia. I casi riportati in letteratura segnalano un'importante latenza tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi, con pesanti implicazioni prognostiche relative alle fratture da fragilità (1). Lo scopo di questo lavoro è investigare la gestione clinica e gli outcome di malattia dei pazienti affetti da TIO.

Materiali e Metodi. Abbiamo retrospettivamente analizzato le caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche dei pazienti affetti da TIO afferenti ad un unico centro di Reumatologia di terzo livello negli ultimi 18 anni.

Risultati. Sono stati individuati 15 pazienti, età [media± deviazione standard] 61±15 anni, 53,3% femmine, età media all'esordio dei sintomi 47,2±15,2 anni e alla diagnosi 52,9±13,7 anni. Il ritardo diagnostico medio è stato di 6,5±6,4 anni. Tutti i pazienti avevano storia di fratture (Fx) multiple in diverse sedi: 13 costali, 11 femorali, 7 vertebrali, 7 al bacino, 4 a piedi/caviglie e 1 omero. Tra i sintomi d'esordio della malattia tutti i pazienti segnalavano artromialgie, deficit della deambulazione e dolore osseo. I livelli medi di fosforemia (PS) erano 1,4±0,3 mg/dl, la fosfaturia/24 h (PU) era aumentata rispetto ai range di laboratorio nel 33,3% dei pazienti, però, quando possibile il calcolo, pazienti con PU normale avevano un'iperPU relativa. La calcemia era nella norma nel 76,9% dei casi, la calciuria/24 h era prevalentemente ridotta (72,7%); il 91,7% dei casi aveva livelli di fosfatasi alcalina aumentati. Nel 69,2% dei pazienti è stato

dosato FGF-23, risultando aumentato in tutti i casi. Il tumore fosfaturico è stato individuato nell'86% dei pazienti (2 pazienti sono in corso di definizione) e le sedi più frequenti erano arti inferiori (33,3%), bacino (26,7%) e cranio (13,3%). Nel 80% dei pazienti l'esame istologico ha confermato la presenza di tumore mesenchimale fosfaturico; 2 pazienti non hanno potuto subire l'asportazione perché non aggredibili chirurgicamente, 1 perso al follow-up. I livelli di PS pre- e post-intervento erano rispettivamente 1,4±0,3 e 2,9±1,1, risultando significativamente aumentati dopo l'asportazione del tumore (p=0,005); chi è stato sottoposto ad intervento chirurgico ha avuto una riduzione significativamente maggiore di PS, rispetto ai pazienti in sola terapia di supporto con fosfato e calcitriolo (1,7±1,3 vs 0,5±0,1, p=0,027). Nel 33,3% dei pazienti la malattia è stata eradicata chirurgicamente, mentre nel 20% dei casi si è verificata una recidiva dopo iniziale normalizzazione dei valori di PS.

Conclusioni. Questa è la casistica europea monocentrica più numerosa pubblicata negli ultimi 20 anni. Si conferma un'importante latenza tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di TIO. La chirurgia, soprattutto se eradicante, garantisce una remissione di malattia. È tuttavia necessaria una sorveglianza attiva per individuare eventuali recidive di malattia.

BIBLIOGRAFIA

Florenzano P, et al. Bone Reports. 2017; 7: 90-7.

Keywords: Osteomalacia oncogenica, ritardo diagnostico, outcome di malattia.

SIR-EULAR JOINT SESSION

Moderatori: M. Cutolo (Genova), L. Sinigaglia (Milano)

- EULAR Strategy representing National Societies
A. Iagnocco (Torino)
- Cytokines as therapeutic targets - are they now defining immune diseases?
I.B. McInnes (Glasgow - UK)
- Update on EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying anti-rheumatic drugs
R. Caporali (Milano)

EULAR STRATEGY REPRESENTING NATIONAL SOCIETIES

A. IAGNOCCO

Academic Rheumatology Centre, Università degli Studi di Torino

The European League Against Rheumatism (EULAR) is the organisation which represents the people with arthritis/rheumatism (PARE), health professionals (HPR) and scientific societies of rheumatology of all the European nations. It is a non-profit scientific and educational association. The aims of EULAR are to reduce the burden of rheumatic diseases on the individual and society and to improve the treatment, prevention and rehabilitation of musculoskeletal diseases.

To this end, EULAR fosters excellence in education and research in the field of rheumatology. It promotes the translation of research advances into daily care and fights for the recognition of the needs of people with musculoskeletal diseases by the governing bodies in Europe.

EULAR, representing the European national societies of its 3 pillars (PARE, HPRs and Rheumatologists), has defined its strategy for the period 2018-2023. To this end, it develops initiatives, projects

and activities aiming at following the five-years strategy:

Governance: By 2023, EULAR will have established governance, workflow and infrastructure to deliver the EULAR strategic objectives.

School of Rheumatology: By 2023, EULAR will be the leading provider of education in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs).

Congress: By 2023, EULAR will provide the foremost RMDs congress experience, building in the heritage of our outstanding annual meeting.

Quality of care: By 2023, EULAR will deliver pre-eminent comprehensive quality of care frameworks for the management of people with RMDs.

Research: By 2023, EULAR will have established a European centre for RMDs research to advance high quality collaborative research.

Advocacy: By 2023, EULAR's activities and related advocacy will have increased participation in work by people with RMDs.

CYTOKINES AS THERAPEUTIC TARGETS ARE THEY NOW DEFINING IMMUNE DISEASES?

I.B. MCINNES

Glasgow - UK

Non pervenuto.

UPDATE ON EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH SYNTHETIC AND BIOLOGICAL DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS

R. CAPORALI

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità (DISSCO), Università di Milano, U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO Milano

The European League Against Rheumatism (EULAR) developed its first recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in 2010 (1). They summarized the state of the art and provided rheumatologists, patients and payers with the evidence-based views of European experts on the optimal use and sequence of pharmaceutical therapies in patients with RA. Over the course of this decade, the development of new classification criteria for RA (2), novel information on optimal clinical targets, the new ACR-EULAR remission definition (3), evolution of treatment algorithms and strategies (4) and the advent of new drugs (5, 6) already necessitated two updates of the EULAR recommendations (7, 8)

Today it is widely accepted that clinical remission is the main therapeutic target for RA patients, with low disease activity (LDA) as a best possible alternative, and that a treat-to-target (T2T) strategy should be applied when treating patients with RA (4).

Although relevant data accrue rapidly, several of the recommendations, even in the 2016 update, were based on rather low levels of evidence and many have elicited intense debates because of variable interpretations of evidence and empirical approaches. Three years have passed since the last update, and a number of new evidences have been published since the last systematic literature review have been completed. Therefore, it was considered timely to again work on an update of the recommendations.

The increasing number of effective drugs and modes of action (MOA) has improved the likelihood of reaching the treatment target for individuals with RA, but high drug-costs still limit widespread use and thus contribute to inequity of access

to best care across various regions and countries (9). The approval and advent of biosimilar (bs) DMARDs has introduced price competition and led to a considerable reduction of the net costs of biological (b) DMARDs, although this may not be true in all countries and may require further exploration. Nevertheless, access to optimal care is usually poor in low income countries, but even in some other countries payers still do not adhere to otherwise widely established standards of care. Therefore, recommendations for the management of patients with RA have become increasingly useful in providing physicians, patients, health professionals, payers, regulators and others involved in health care with evidence-based guidance supported by the views of experts involved in generating these novel developments.

The task force agreed on 5 overarching principles and 12 recommendations concerning use of conventional synthetic (cs) DMARDs (methotrexate (MTX), leflunomide, sulfasalazine); glucocorticoids (GC); biological (b) DMARDs (tumour necrosis factor (TNF)-inhibitors (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab and biosimilar (bs) DMARDs) and targeted synthetic (ts) DMARDs (the Janus kinase (JAK) inhibitors tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib).

Overarching principles . As before, the Task Force reinforced the necessity to adhere to some general principles when treating patients with RA. The task force decided to add a new principle (now D) so that we now have 5 overarching principles

A) *Treatment of RA patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.*
This principle remained unchanged in wording

and placement. During discussion, the importance of shared decision making was reiterated and the importance of patient education emphasized.

- B) *Treatment decisions are based on disease activity, safety issues and other patient factors, such as comorbidities and progression of structural damage.* Added in 2016 and remaining unchanged, this principle is particularly important when considering the use of bDMARDs and tsDMARDs.
- C) *Rheumatologists are the specialists who should primarily care for RA patients.* Unchanged from previous recommendations, this principle addresses the importance of specialty care for a complex disease like RA, since rheumatologists possess the optimal experience regarding the use of all types of DMARDs, including efficacy outcomes, risk assessment and knowledge of comorbidities.
- D) *Patients require access to multiple drugs with different modes of action to address the heterogeneity of RA; they may require multiple successive therapies throughout life.* Developing this new overarching principle was considered necessary and timely, in view of the increasing number of drugs available to treat RA. Treating towards a target of remission or low disease activity potentially requires switching between drugs, with the same or with a different mechanism of action, sometimes even as early as every 3 months if improvement in accordance with strategic principles is not sufficient. Therefore, patients, rheumatologists and payers must be aware that multiple successive drug options are often needed to reach the therapeutic goal. This does not necessarily incur extra cost, since continuing a (partially) failing DMARD can be as costly as switching to another DMARD. This item addresses an additional important characteristic: RA is a life-long disease whose cause is unknown and which – like many other chronic disorders – cannot currently be cured in most patients. Indeed, many patients still do not reach the therapeutic targets, despite all of our modern therapies and therapeutic strategies, but still about 10-20% of patients who fail multiple drugs.
- E) *RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.* This (unchanged) principle reminds all stake-

holders and rheumatologists of an important balance. On the one hand, effective RA therapy can reduce the economic burden on individual patients, their families and society. This economic burden not only includes direct medical costs, but also indirect costs due to sick leave, work disability and premature retirement. On the other hand, the high price of many current drugs causes a net increase in the economic burden to society. The principle was moved from D to E position.

INDIVIDUAL RECOMMENDATIONS

General aspects

The Task Force's discussions resulted in 12 recommendations. The first 7 recommendations as well as recommendations 9 and 12 remain unchanged. As before, the recommendations are ordered in a way that allows their sequential use.

1. *Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made (unchanged)*
2. *Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient. (Unchanged.)*
3. *Monitoring should be frequent in active disease (every 1-3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted. (Unchanged.)*
4. *Methotrexate should be part of the first treatment strategy. (Unchanged.)*
5. *In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy. (Unchanged.)*
6. *Short term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible. (Unchanged.)*
7. *If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered. (Unchanged.)*
8. *If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy and poor prognostic factors are present, a bDMARD or a tsDMARD should be added.* In 2016, this recommendation read as follows: "If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addi-

tion of a bDMARD or a tsDMARD should be considered; current practice would be to start a bDMARD. The task force agreed that bDMARDs and tsDMARDs have on average similar efficacy and, therefore, no preference can be given to any of these agents for reasons of efficacy. Thus, the decision which drug to prescribe when a patient has failed to reach the treatment target with the first therapeutic strategy and has unfavourable prognostic markers should be based on an aggregate of contraindications, patient preference and costs.

The second change that a bDMARD or tsDMARD should be “added” rather than “considered” constitutes a stronger support for combination therapy than before.

9. *bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as co-medication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared to other bDMARDs.* (Unchanged.)
 10. *If a bDMARD or tsDMARD has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.* The first part of this recommendation remains unchanged. The second part underwent a slight modification by changing the sequence: the task force now placed “another mode of action” before “a second TNFi”. This amendment was based on some reports from registry, data, observational studies and a randomized controlled trial suggesting that using another mode of action leads to better efficacy than a second TNFi.
 11. *If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.* In this update, the term “tsDMARD” was now included, based on respective trial data.
 12. *If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered (unchanged)*
- In conclusion, the 2019 update of the EULAR recommendations provides rheumatologists, patients, health professionals and other stakeholders with the most recent evidence regarding the management of patients with rheumatoid arthritis. Adhering to

these recommendations, which are based on systematic literature reviews and opinions of experts from around the world, will allow optimal treatment of RA patients. Using the many therapeutic options available, the treatment target can be reached in most patients, however, about 20-30% remain refractory to current therapies. For these, new treatment options, but also better insights into the pathogenesis of RA will be needed.

REFERENCES

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964-975.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham CO III et al. The 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
3. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):404-413.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1):3-15.
5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* 2018; 320(13):1360-1372.
6. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(7):443-448.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3):492-509.
8. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960-977.
9. Bergstra SA, Branco JC, Vega-Morales D, Salomon-Escoto K, Govind N, Allaart CF et al. Inequity in access to bDMARD care and how it influences disease outcomes across countries worldwide: results from the METEOR-registry. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(10):1413-1420.

**COMUNICAZIONI ORALI:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME
DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (2)**

Moderatori: M. Di Franco (Roma), M. Zen (Padova)

**PREVALENCE AND SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES
AGAINST CITRULLINATED ALPHA-ENOLASE (ANTI-CEP1)
IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES**

A. Alunno¹, F. Carubbi², O. Bistoni¹, M. Antonucci¹, E. Bartoloni Bocchi¹, R. Giacomelli², R. Gerli¹
¹Perugia, ²L'Aquila

**A MULTICENTRE STUDY OF 244 PREGNANCIES IN WOMEN
WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE:
FETAL/PERINATAL AND MATERNAL OUTCOMES AND DISEASE
EVOLUTION TOWARDS A DEFINITE CONNECTIVE TISSUE DISEASE**

M. Radin¹, K. Schreiber², I. Cecchi¹, A. Bortoluzzi³, F. Crisafulli⁴, A. De Freitas⁵, B. Bacco¹,
E. Rubini, S. Foddai¹, M. Padovan³, S. Gallo Cassarino¹, F. Franceschini⁴, D. Andrade⁵,
C. Benedetto¹, M. Govoni³, T. Bertero¹, L. Marozio¹, D. Roccatello¹, L. Andreoli⁴, S. Sciascia¹
¹Torino, ²Copenhagen - DK, ³Ferrara, ⁴Brescia, ⁵Sao Paolo - BR

**DIAGNOSI E FOLLOW-UP DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
SIERONEGATIVA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI**

S. Truglia, A. Capozzi, S. Mancuso, G. Riitano, C. Alessandri, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, R. Misasi,
M. Sorice, G. Valesini, F. Conti
Roma

**CARATTERIZZAZIONE DI BIOMARCATORI EPIGENETICI NEL TESSUTO
RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFRITE LUPICA COME PARAMETRI
DI ATTIVITÀ DI MALATTIA, REMISSIONE E FLARE**

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

**PREVALENZA DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
SECONDARIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
E SUO EFFETTO SU DANNO D'ORGANO, REMISSIONE DI MALATTIA
E SOSPENSIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSORE**

F. Benvenuti, M. Zen, M. Gatto, F. Saccon, D. Astorri, L. Iaccarino, A. Doria
Padova

**REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PREVALENCE,
AGREEMENT AND PERFORMANCE OF DIFFERENT DEFINITIONS
IN A REAL-LIFE MULTICENTRE COHORT**

F. Saccon¹, M. Zen¹, L. Iaccarino¹, D. Margiotta², A. Bortoluzzi⁴, F. Ceccarelli², G. Frontini³,
F. Dall'Ara⁵, V. Signorini⁶, M. Govoni⁴, M. Mosca⁶, A. Tincani⁵, G. Moroni², A. Frigo¹,
A. Afeltra², F. Conti², A. Doria¹
¹Padova, ²Roma, ³Milano, ⁴Ferrara, ⁵Brescia, ⁶Pisa

PREVALENCE AND SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES AGAINST CITRULLINATED ALPHA-ENOLASE (ANTI-CEP1) IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES

A. ALUNNO¹, F. CARUBBI^{2,3}, O. BISTONI¹, M. ANTONUCCI¹, E. BARTOLONI BOCCI¹, R. GIACOMELLI², R. GERLI¹

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

Background. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) auto-antibodies represent the current gold standard for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). However, growing evidence suggests that a variety of other citrullinated self-proteins may act as autoantigens and lead to the production of autoantibodies. Furthermore, autoantibodies believed to be RA-specific have been detected also in patients with connective tissue diseases (CTDs). We recently demonstrated that antibodies against citrullinated alpha-enolase (anti-CEP1) are a biomarker of erosive disease and RA-associated interstitial lung disease. The purpose of this study was to investigate the prevalence and possible prognostic value of anti-CEP-1 in patients with CTD.

Materials and Methods. Two hundred and twelve consecutive patients with CTDs (51 systemic lupus erythematosus (SLE), 85 primary Sjogren's syndrome (pSS) and 76 systemic sclerosis (SSc)) were studied and compared to 97 sex and age matched normal controls (NC) and 267 patients with RA. Anti-CEP1 IgG were detected in serum samples with a commercial ELISA kit (Euroimmun).

Results. The overall prevalence of anti-CEP1 in

CTDs was 7% (15/212 patients). In detail, these antibodies were detectable in 4 out of 85 pSS (5%), 5 out of 51 SLE (10%) and 6/76 SSc (8%). The prevalence and the titer of anti-CEP1 in CTDs was significantly higher compared to NC and significantly lower compared to RA. Anti-CEP1 positive patients did not display a specific clinical and serological picture. Unlike in RA, anti-CEP1 did not correlate with CTD-associated ILD.

Conclusions. This is the first study assessing anti-CEP1 in a large cohort of patients with CTDs. We demonstrated that the association of these autoantibodies with ILD is specific for RA since it is not observed in SLE, pSS and SSc. Furthermore, although being significantly more prevalent and at higher titer in CTDs compared to NC, anti-CEP1 do not allow to discriminate different patient subsets displaying peculiar clinical or serological phenotypes. Based on our results, the application of anti-CEP1 in CTDs is not advisable, however larger studies may possibly identify correlations not evident in our cohort.

Keywords: *Anticorpi anti-CEP1, interstiziopatia polmonare, connettiviti.*

A MULTICENTRE STUDY OF 244 PREGNANCIES IN WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE: FOETAL/PERINATAL AND MATERNAL OUTCOMES AND DISEASE EVOLUTION TOWARDS A DEFINITE CONNECTIVE TISSUE DISEASE

M. RADIN¹, K. SCHREIBER², I. CECCHI¹, A. BORTOLUZZI³, F. CRISAFULLI⁴, A. DE FREITAS⁵, B. BACCO⁶, E. RUBINI¹, S. FODDAI¹, M. PADOVAN³, S. GALLO CASSARINO⁶, F. FRANCESCHINI⁴, D. ANDRADE⁵, C. BENEDETTO¹, M. GOVONI³, T. BERTERO⁶, L. MAROZIO¹, D. ROCCATELLO¹, L. ANDREOLI⁴, S. SCIASCIA¹

¹Università degli Studi di Torino; ²Università di Copenhagen, Denmark; ³Università degli Studi di Ferrara;

⁴Università degli Studi di Brescia; ⁵Universidade de Sao Paulo, Brazil, ⁶A.O. Mauriziano, Torino

Corpo del lavoro. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) represents a common autoimmune condition in clinical practice, however, therapeutic strategies and follow-up are mostly based on clinician expertise. Little is known about the

fetal and maternal pregnancy outcomes of women with UCTD. In this study, we aimed to investigate fetal/perinatal and maternal outcomes from a large multicentre cohort of women diagnosed with UCTD.

Table 1 - Demographic and diagnostic characteristics of the cohort.

Patients characteristics	All (133)	%
Age at conception, mean (S.D.), years	32.5 (±5.2)	
Age at data collection, mean (S.D.), years	38.3 (±6.8)	
Ethnicity		
Caucasians, n	114	85.7
Africans, n	14	10.5
Asians, n	1	0.75
Other, n	4	3
Diagnosis		
UCTD, n	133	100
Disease duration at data collection, mean (S.D.), years	10.2 (±5.1)	
Mean follow-up at data collection, mean (S.D.), years	9.2 (±4.7)	
UCTD and aPL	33	24.8
UCTD and APS	6	4.5
Disease evolution during follow-up		
Mean time of follow-up for diagnosis evolution, years (S.D.)	5.3 (±2.8)	
Patients with diseases diagnosis evolution	16	12
SLE	7	5.3
MCTD	7	5.3
SSc	1	0.75
Sjögren's syndrome	1	0.75

Table II - Pregnancy outcome.

Pregnancy characteristics	All (224)	%
Age at conception, mean (S.D.)	32.5 (±5.2)	
Vaginal, n	127	71.8*
Vaginal Spontaneous/induced, n	99/28	
Cesarean section, n	50	28.2*
Outcomes		
Live births, n	177	79
Miscarriages (<12 weeks gestation), n	45	20.1
Stillbirths (>20 weeks gestation), n	2	0.9
Birthweight, mean (S.D.), grams	3192.4 (± 514)	
Gestation at delivery, mean (S.D.), weeks	36.2 (± 8.3)	
Delivery >37 weeks gestation, n	147	83.1*
Mild pre-term birth (34-36+6 gestation weeks), n	22	12.4*
Moderate pre-term birth (28-33+6 gestation weeks), n	7	4*
Severe pre-term birth (prior to 28 gestation weeks), n	1	0.4*
Maternal and foetal complications		
IUGR, n	6	2.7
Pre-eclampsia, n	5	2.2
Eclampsia, n	0	
Gestational hypertension, n	11	4.9
Gestational diabetes, n	12	5.4
Postpartum haemorrhage, n	2	0.9
Postpartum hypertensive crisis, n	1	0.4
Hypoxic-ischemic syndrome	1	0.4
Neonatal complications		
Birthweight below 10 th percentile (Small for gestational age), n	21	11.9*
Birthweight between 10 th -5 th percentile, n	16	9.1*
Birthweight below 5 th percentile, n	5	2.8*
Respiratory distress, n	1	0.4
Neonatal septicemia, n	2	0.9
Congenital heart block, n	2	0.9
Neonatal lupus, n	1	0.4

Materiali e Metodi. This multicenter study included patients diagnosed with UCTD ever pregnant, positive for antinuclear auto-antibodies and aged <45 years old at study inclusion. Clinical data was collected retrospectively and complete laboratory profiles were assessed before conception, according to local standard of care adopted by all centers involved in the study.

Risultati. The study included a total of 133 women diagnosed with UCTD. Of the 224 pregnancies analysed, 177 (79%) resulted in live births, 45 (20.1%) in miscarriages (defined as pregnancy loss before 12 weeks' gestation), 2 (0.9%) in stillbirths (pregnancy loss after 20 weeks' gestation) and six (2.7%) cases presented intrauterine growth restriction. Miscarriages and stillbirths were strongly associated with the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) and extractable nuclear antigen antibodies (ENA). Maternal pregnancy complications were as follows: 5 (2.2%) cases developed pre-eclampsia, 11 (4.9%) patients experienced gestational hypertension, and 12 (5.4%) women were diagnosed with gestational diabetes.

Joint involvement represented the most frequent clinical manifestation (57.9%), followed by Raynaud's phenomenon (10.6%), photosensitivity (32.3%) and haematological manifestations (27.1%).

The rate of disease evolution of our cohort from a diagnosis of UCTD to a diagnosis of definite connective tissue disease (CTD) was 12% within a mean time of 5.3 years (S.D. ±2.8). With a total follow-up after first pregnancy of 1417 patient-years, we observed the evolution to a defined CTD in one for every 88 patient years. Demographic and diagnostic characteristics of the cohort are displayed in Table 1 and Table 2 resumes pregnancy outcomes data.

Conclusioni. Women with UCTD may warrant specialist follow-up when planning a pregnancy. ENA profiling and aPL testing should be mandatory in this setting, and further therapeutic approaches and management should be planned accordingly.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, Gravidanza, Studio multicentrico.*

DIAGNOSI E FOLLOW-UP DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI

S. TRUGLIA¹, A. CAPOZZI², S. MANCUSO¹, G. RIITANO², C. ALESSANDRI¹, F.R. SPINELLI¹, F. CECCARELLI, R. MISASI², M. SORICE², G. VALESINI¹, F. CONTI¹

¹Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose e/o venose e patologia gravidica; La diagnosi, in accordo ai criteri classificativi, richiede la combinazione di un criterio clinico ed uno di laboratorio. Negli ultimi anni è stato proposto il termine di ‘APS-sieronegativa’

(SN-APS) per soggetti con caratteristiche cliniche suggestive per APS, ma persistentemente negativi per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) utilizzando i test convenzionali. Alcuni studi hanno dimostrato la possibilità di rilevare la presenza degli aPL nei pazienti con SN-APS mediante l'utilizzo dell'immunostaining su cromatografia su strato

Tabella I

Caratteristiche cliniche	SN-APS n=109 (%)
M/F	12/97
Età mediana in anni (IQR)	40 (18.5)
PAPS/SAPS LES Altre patologie autoimmuni	73/36 25 (22.9) 16 (14.7)
Complicanze ostetriche Poliabortività Morte fetale Nascita pretermine	50/97 (51.54) 34 (68) 20 (40) 5 (10)
Trombosi Trombosi arteriose Trombosi venose Trombosi ricorrenti	66 (60.5) 32 (29.3) 45 (41.3) 25 (22.9)
Trombosi + complicanze ostetriche	7 (6.4)
Caratteristiche extracriterio Livedo reticularis Piastrinopenia Emicrania Epilessia Disfunzione cognitiva	15 (13.8) 11 (10) 17 (15.6) 4 (4.7) 1 (0.9)
Fattori di rischio trombotici Ipercolesterolemia Fumo Ipertensione Terapia ormonale Diabete mellito	43 (39.4) 8 (7.3) 21 (19.2) 21 (19.2) 2 (1.8) 7 (6.4)

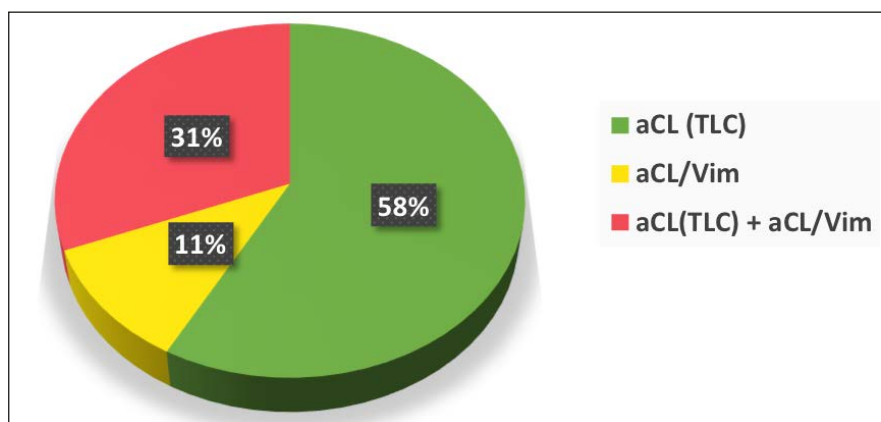


Figura 1

sottile (TLC) ovvero anticorpi diretti contro nuovi autoantigeni quali gli anti-cardiolipina/vimentina (aCL/Vim).

In questo studio descriviamo le caratteristiche cliniche, di laboratorio e il follow-up di una coorte monocentrica di pazienti affetti da SN-APS.

Materiali e Metodi. Dal 2014 al 2018 sono stati studiati 109 pazienti consecutivi che presentavano manifestazioni cliniche compatibili con una diagnosi di APS ma persistentemente negativi alla ricerca degli aPL con i test convenzionali. In tutti i casi sono state escluse altre cause di trombofilia e/o di patologia gravidica.

In questi pazienti sono stati ricercati gli aCL mediante TLC immunostaining e gli anticorpi aCL/Vim con test ELISA.

Risultati. I pazienti studiati (tutti caucasici tranne una donna asiatica e una ispanica) sono 97 femmine e 12 maschi con un'età media di 42,5 anni e durata mediana di malattia di 60 anni (IQR 72). La tabella I riporta i dati clinici dei pazienti studiati. I risultati ottenuti hanno dimostrato come: 73/109 (67%) dei pazienti sono risultati positivi ad almeno un test, ripetendo la ricerca degli autoanticorpi a distanza di almeno 12 settimane. Il 58% (42/73) dei pazienti è risultato positivo solo

agli aCL ricercati in TLC immunostaining, il 12% (9/73) solo agli aCL/Vim mentre il 30% (22/73) sia agli aCL che agli aCL/Vim (Figura 1). I 73 pazienti risultati positivi sono stati seguiti per un follow-up medio di 3.3 anni. Prima dell'arruolamento erano stati registrati 16 eventi trombotici ricorrenti, dopo il perfezionamento della diagnosi e le conseguenti modifiche terapeutiche, durante il follow-up sono state registrate 3 ricorrenze trombotiche (2 casi di trombosi arteriosa e 1 venosa). Inoltre, delle 36 pazienti con patologia ostetrica risultate positive ai test laboratoristici eseguiti, 15/36 hanno avuto una nuova gravidanza, 10 di queste a buon fine utilizzando il trattamento standard della APS.

Conclusioni. I risultati di questo studio, basato su un'ampia casistica di pazienti con SN-APS, dimostrano la possibilità di identificare aPL nel 67% dei pazienti utilizzando TLC-immunostaining per aCL e test ELISA per aCL/Vim. Ciò consente di perfezionare il sospetto diagnostico e, quindi, intraprendere un trattamento adeguato per la prevenzione degli eventi trombotici e ostetrici.

Keywords: SN-APS, TLC immunostaining, Anti-cardiolipina/vimentina.

CARATTERIZZAZIONE DI BIOMARCATORI EPIGENETICI NEL TESSUTO RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFRITE LUPICA COME PARAMETRI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA, REMISSIONE E FLARE

C. DI MARIO¹, L. PETRICCA², G. VISCHINI³, A. PAGLIONICO¹, S. ALIVERNINI^{1,2}, S. COSTANZI³, M.R. GIGANTE², L. BUI⁴, V. VARRIANO¹, G. TANTI¹, F. LAZZARO¹, F. FEDERICO⁴, B. TOLUSSO², G. FERRACCIOLI¹, E. GREMESE^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ³U.O.C. di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁴Istituto di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Fattori epigenetici quali RNA non codificanti (miRNA) sono stati dimostrati essere deregolati in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In particolare, in modelli murini, differenti specie di miRNA sono state associate alla nefrite lupica (NL), una delle manifestazioni più severe di malattia. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di miR-155 e di miR-34a nel tessuto renale come biomarcatori di impegno d'organo e attività infiammatoria tissutale in pazienti con NL.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 32 pazienti con NL, con coinvolgimento renale in fase attiva (età media: 32,2±9,2 anni). In 13 pazienti (41%) l'esordio della patologia era con la nefrite (early-LES), mentre in 19 pazienti (59%) la nefrite è occorsa successivamente alla diagnosi di LES (long-LES). Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici e demografici ed è stata registrata l'attività di malattia utilizzando lo SLEDAI-2K e l'attività a livello renale, utilizzando la frazione di SLEDAI-2K totale comprendente gli items riferiti all'interessamento renale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale ecoguiadata per la definizione della classe nefritica secondo la classificazione ISN/RPS del 2003 rivista nel 2018. La valutazione dell'espressione di miR-155 e miR-34a del tessuto renale è stata effettuata con metodica di real-Time PCR mediante quantificazione relativa considerando il δ Ct (Ct miRNA- Ct housekeeping gene).

Risultati. Lo studio delle biopsie renali dei pazienti con NL ha dimostrato un'espressione paragona-

bile sia di miR-155 che di miR-34a considerando le diverse classi istologiche. Suddividendo i pazienti sulla base dell'esordio nefritico, i pazienti con early LES mostravano una minore espressione di miR-155 (δ Ct 12,8±10,8) e di miR-34a (δ Ct 14,6±9,9) rispetto ai pazienti con long-LES (miR-155: δ Ct 6,1±8,7 p=0,02; miR-34a: δ Ct 7,1±9,0 p=0,03). Inoltre, si osservava una diretta correlazione tra l'espressione di miR-155 e miR-34a (r=0,91, p<0,001). Considerando i pazienti con early-LES, l'espressione di miR-34a era significativamente maggiore nei pazienti che hanno manifestato recidiva di malattia (δ Ct 8,2±11,4 vs δ Ct 18,4±7,9, p=0,08), sebbene nessuna correlazione è emersa tra l'espressione di miR-155 e miR-34a al momento della biopsia e gli indici di attività di malattia. Inoltre, nei pazienti con early-LES l'espressione renale di miR-155 e miR-34a correlava direttamente con la presenza di wire-loops (r=0,58 p<0,05 e r=0,64 p<0,05 rispettivamente) e del doppio contorno (r=0,45 p=0,02 e r=0,49 p=0,03 rispettivamente) a dimostrare una maggiore attivazione della componente infiammatoria.

Conclusioni. In una coorte esplorativa di pazienti con NL, miR155 e miR-34a sembrano rappresentare biomarcatori tissutali di attivazione infiammatoria in NL. Inoltre, l'aumentata espressione di miR-34a potrebbe dare indicazioni circa una recidiva di malattia suggerendo un più stretto monitoraggio clinico e terapeutico del paziente.

Keywords: Nefrite lupica, Biomarcatori, miRNA.

PREVALENZA DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SECONDARIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SUO EFFETTO SU DANNO D'ORGANO, REMISSIONE DI MALATTIA E SOSPENSIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSORE

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

¹Università di Padova - U.O.C. Reumatologia

Corpo del lavoro. Valutare se la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) secondaria influenza il raggiungimento della remissione di malattia, sviluppo di danno d'organo e sospensione della terapia immunosoppressiva (IS) nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES).

Materiali e Metodi. Sono stati considerati tutti i pazienti affetti da LES (criteri ACR) inclusi nel nostro database. I dati demografici, clinici e sierologici sono stati raccolti prospetticamente ed analizzati retrospettivamente per individuare i pazienti affetti da APS secondaria (criteri di Sydney). Dopo correzione per età e durata di malattia il danno d'organo è stato valutato con SLICC damage index (SDI), l'attività di malattia con SLEDAI-2k. La remissione è stata definita come assenza di segni clinici di attività di malattia (clinical SLEDAI-2K=0), in pazienti trattati con antimalarico e/o immunosoppressore (IS) e/o prednisone equivalente a dose minore o uguale a 5mg/die. In tutti i pazienti in follow-up sono stati dosati su plasma gli anticorpi antifosfolipidi (aPL): anti-cardiolipina IgM e IgG, anti-beta2 glicoproteina1 IgM e IgG ed il lupus anticoagulant (LAC).

Risultati. In maggio 2019 la nostra coorte includeva 456 pazienti affetti da LES (età media $45 \pm 13,4$ anni, durata di malattia $17,3 \pm 9,4$ anni); di questi, 141 avevano la positività di almeno un aPL (30,7%), mentre 52 (11,4%) soddisfacevano la diagnosi di APS secondaria. Durante il follow-up una simile proporzione di pazienti con e senza APS ha accumulato danno d'organo (30/52, 57,7% vs 244/404, 60%). Tuttavia, i pazienti con

APS secondaria hanno accumulato un danno maggiore rispetto ai pazienti senza APS (SDI $2,8 \pm 1,9$ vs $1,2 \pm 1,6$, $p < 0,001$). Non abbiamo trovato differenze significative nel danno accumulato tra i pazienti positivi e negativi per aPL (SDI $1,0 \pm 1,37$ vs $1,29 \pm 1,64$). Una percentuale simile di pazienti con e senza APS ha raggiunto una remissione del LES di almeno 2 anni consecutivi (38/52, 73% vs 318/404, 78%). Le percentuali erano simili anche considerando solo i pazienti trattati con IS (28/41, 66,7% vs 178/296, 60,1%). La presenza di APS secondaria non ha influenzato la frequenza di sospensione dell'IS dopo il raggiungimento di una persistente remissione: 17/52 pazienti (32,7%) con APS vs 120/404 pazienti (29,7%) senza APS hanno sospeso l'IS durante il follow-up. Il rischio di riacutizzazione dopo la sospensione dell'IS è risultato indipendente dalla presenza o meno di APS secondaria (6/11, 54,5% vs 41/78, 52,6%).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con LES la presenza di APS secondaria si è associata ad un maggior accumulo di danno, senza tuttavia influenzare la frequenza di remissioni cliniche prolungate del LES e di sospensione della terapia immunosoppressiva. Il rischio di riacutizzazione di LES dopo sospensione di IS sembra indipendente dalla presenza o meno di APS. La semplice positività per aPL non sembra essere un fattore predittivo di accumulo di danno.

Keywords: *Danno cronico, Remissione di malattia, Sospensione immunosoppressore.*

REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PREVALENCE, AGREEMENT AND PERFORMANCE OF DIFFERENT DEFINITIONS IN A REAL-LIFE MULTICENTRE COHORT

F. SACCON¹, M. ZEN¹, L. IACCARINO¹, D. MARGIOTTA², A. BORTOLUZZI⁵, F. CECCARELLI³, G. FRONTINI⁴, F. DALL'ARA⁶, V. SIGNORINI⁷, M. GOVONI⁵, M. MOSCA⁷, A. TINCANI⁶, G. MORONI³, A. FRIGO⁸, A. AFELTRA², F. CONTI³, A. DORIA¹

¹University of Padova, Dimed; ²Campus Bio-Medico University of Rome; ³Sapienza University, Roma;

⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵University Hospital S. Anna, Ferrara;

⁶University of Brescia; ⁷University of Pisa; ⁸University of Padova, Epidemiology and Public Health Unit

Background. Currently available definitions of remission in systemic lupus erythematosus (SLE) used a combination of 3 different items: clinical SLE Disease Activity Index 2000 (cSLEDAI), SELENA-SLEDAI, physician global assessment

(PGA), and prednisone (PDN). We investigated the relationship and the performance of each item and of different combination of items keeping the composite definitions of remission as reference.

Materials and Methods. We studied 646 Cauca-

Table I - Definitions of remission according to clinical, serological and therapeutic status allowed.

"Subtypes of remission definitions"	Disease activity		Treatment		
	SLEDAI-2K		PGA	PDN	Immunosuppressants*, Biologics, Antimalarials
Clinical	Serological				
PGA<0.5	Regardless	Regardless	<0.5	Regardless	Regardless
cSLEDAI=0	Not allowed	Regardless	Regardless	Regardless	Regardless
PDN<5mg/day	Regardless	Regardless	Regardless	<5mg/day	Regardless
PDN<5mg/day plus PGA<0.5	Regardless	Regardless	<0.5	<5mg/day	Regardless
cSLEDAI=0 plus PGA<0.5	Not allowed	Regardless	<0.5	Regardless	Regardless
cSLEDAI=0 plus PDN<5mg/day	Not allowed	Regardless	Regardless	<5mg/day	Regardless
cSLEDAI=0 plus PDN<5mg/day plus PGA<0.5	Not allowed	Regardless	<0.5	<5mg/day	Regardless

* stable well-tolerated doses.

PDN: prednisone; SLEDAI-2K: SLE Disease Activity Index 2000; cSLEDAI: clinical SLEDAI-2K (SLEDAI-2K without serology); PGA: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI physician global assessment.

Table II - Effect of different "subtypes" of remission definitions on damage accrual (SDI increase from baseline to end of follow-up): goodness-of-fit of the model.

	PGA<0.5	cSLEDAI=0	PDN<5 mg/day	PGA<0.5 plus PDN<5mg/day	cSLEDAI=0 plus PGA<0.5	cSLEDAI=0 plus PDN<5mg/day	cSLEDAI=0 plus PGA<0.5 plus PDN<5mg/day
AIC	1100.62	1082.90	1132.83	1105.87	1103.96	1101.13	1106.59
BIC	1127.44	1109.72	1159.66	1132.70	1130.78	1127.96	1133.42
p Value	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC); PDN: prednisone; SLEDAI-2K: SLE Disease Activity Index 2000; cSLEDAI: clinical SLEDAI-2K (SLEDAI-2K without serology); PGA: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI physician global assessment; Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SDI).

sian patients from a multicentre lupus cohort followed for at least 5-years. PGA (0-3) and cSLEDAI were used to evaluate disease activity; damage was assessed by SDI. To test the performance of the different items and combination of items included in the definitions of remission, we identify 7 “subtypes” of remission definitions (Table I). Cohen’s kappa coefficient (k) was used to define the agreement of the different definition subtypes. The effect of remission on SDI was evaluated by Poisson regression analysis.

Results. All subtypes of remission definitions were negative predictors of damage; however, cSLEDAI=0 had a better fit, as it had lower values of AIC/BIC (Table II). At multivariate analysis a remission lasting at least 2-consecutive years was protective against damage ($p<0.001$) for all the definition subtypes, except PDN \leq 5 mg/day which was protective only after 4-consecutive years. When PDN \leq 5 mg/day was added to cSLEDAI=0, it increased the sensitivity in predicting damage accrual. By adding PGA $<$ 0.5 to cSLEDAI=0 plus PDN \leq 5 mg/day, both sensitivity and specificity in predicting damage accrual decreased. Agreement in defining remission status was good between cSLEDAI=0 and PGA $<$ 0.5 ($k = 0.612$), since patients with PGA $<$ 0.5 usually had a cSLEDAI=0, however 198 (30.7%) patients with cSLEDAI=0 showed a PGA \geq 0.5. Indeed, the mean time spent in remission was lower according to PGA $<$ 0.5 (2.1 \pm 1.7 years) compared to PDN \leq 5m g/day

(3.21 \pm 1.7 years) or cSLEDAI=0 (2.63 \pm 1.7 years), $p<0.001$. When PGA $<$ 0.5 was added to cSLEDAI=0 plus PDN \leq 5 mg/day, 151 (23.5%) patients lost 254 years in remission (1.7 years/patient): among them 149 (98.0%) showed a 0.5 \leq PGA \leq 1 suggesting a low disease activity status. Patients achieving cSLEDAI=0 remission while being on PGA \geq 0.5 had more frequently rheumatic and neuropsychiatric comorbidities (not SLE related) ($p<0.006$) and showed higher activity in articular and neurological domain ($p<0.02$) compared to patients in cSLEDAI=0 plus PGA $<$ 0.5. During cSLEDAI=0 remission, patients with PGA \geq 0.5 used higher PDN dose (4.35 \pm 2.99 vs 3.39 \pm 3.35, $p=0.017$) compared to those with PGA $<$ 0.5; however, no difference in damage accrual was observed. Patients on antimalarials compared with those antimalarials free took a lower cumulative PDN dose during follow-up (9.59 \pm 10.91 vs 15.43 \pm 20.46 gr, $p<0.001$).

Conclusions. The prevalence and extent of damage significantly decreased as the time spent in remission increased, irrespective of the subtypes of the remission definitions. Keeping all together, cSLEDAI=0 seems to be the most convenient definition of remission since it has the best performance in predicting damage accrual over all other items or combination of items.

Keywords: *Remission, Disease activity, Outcome measures.*

COMUNICAZIONI ORALI: SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: A. Caulli (Cagliari), A.A. Padula (Potenza)

ATTIVITÀ DI MALATTIA RESIDUA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN REMISSIONE CLINICA O LOW DISEASE ACTIVITY: DIFFERENZE TRA DAPSA E CRITERI MDA/VLDA

E.G. Favalli¹, L. Idolazzi², S. Bugatti³, A. Batticciotto⁴, L. Quartuccio⁵, M. Filippini⁶, S. Parisi⁷, M. Biggoggero¹, A. Fassio², G. Zanframundo³, G. Guggino⁷, I. Giovannini⁵, M.C. Ditto⁷, F. Ciccia⁹
¹Milano, ²Verona, ³Pavia, ⁴Varese, ⁵Udine, ⁶Brescia, ⁷Torino, ⁸Palermo, ⁹Napoli

REMISSIONE CLINICA INDOTTA DA FARMACI E ATTIVITÀ SUBCLINICA NELL'ARTRITE PSORIASICA: ANALISI DEL PROFILO TRASCRIZIONALE PER CARATTERIZZARE BIOLOGICAMENTE LO STATO DI MALATTIA

M.M. Angioni, I. Cangemi, E. Mascia, D. Perra, S. Pinna, P. Mascia, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli
Cagliari

MALATTIA MATERNA E OUTCOME DI GRAVIDANZA NELLE SPONDILOENTESOARTRITI ASSIALI: CONFRONTO TRA PAZIENTI TRATTATI CON ANTI-TNF ALFA E PAZIENTI BIO-NAÏVE

F. Crisafulli¹, L. Andreoli¹, M.C. Gerardi¹, A. Garcia-Fernandez², C. Nalli¹, M. Fredi¹, M. Filippini¹, R. Gorla¹, M. Taglietti¹, M.G. Lazzaroni¹, A. Lojacono¹, S. Zatti¹, F. Franceschin¹, A. Tincani¹
¹Brescia, ²Madrid - ES

STUDIO DI PREVALENZA DELL'IMPEGNO SUBCLINICO ENTESICO IN 3 COORTI DI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI, MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE E UVEITE ANTERIORE ACUTA

E. Cavallaro¹, G. Citriniti², A. Zabotti¹, A. Batticciotto³, O. De Lucia⁴, I. Giovannini¹, L. Idolazzi⁵, G. Sakellariou⁶, I. Tinazzi⁵, S. Zandonella Callegher¹, C. Salvarani^{2,8}, A. Iagnocco⁷, S. De Vita¹, P. Macchioni²
¹Udine, ²Reggio Emilia, ³Varese, ⁴Milano, ⁵Verona, ⁶Pavia, ⁷Torino, ⁸Modena

THE ROLE OF ACPA AND ANA IN TWO COHORTS OF PSORIATIC ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS: HOW THE AUTOIMMUNE DISREGULATION CAN AFFECT THE COURSE OF DISEASE, THE DRUG-SURVIVAL OF MONOTHERAPY DMARDS AND MULTI-FAILURE TO BDMARDS

D. Cici, S. Berardi, C. Rotondo, N. Mansueto, G. Bellantuono, N. Maruotti, F. D'Onofrio, A. Corrado, F.P. Cantatore
Foggia

METHOTREXATE VERSUS BIOLOGIC AGENTS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS: A PROPENSITY SCORE-MATCHED RETROSPECTIVESTUDY

V. Venerito, M.G. Giannotta, M. Fornaro, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, F. Iannone
Bari

ATTIVITÀ DI MALATTIA RESIDUA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN REMISSIONE CLINICA O LOW DISEASE ACTIVITY: DIFFERENZE TRA DAPSA E CRITERI MDA/VLDA

E.G. FAVALLI¹, L. IDOLAZZI², S. BUGATTI³, A. BATTICCIOTTO⁴, L. QUARTUCCIO⁵, M. FILIPPINI⁶, S. PARISI⁷, M. BIGGIOGGERO¹, A. FASSIO², G. ZANFRAMUNDO³, G. GUGGINO⁸, I. GIOVANNINI⁵, M.C. DITTO⁷, F. CICCIA⁹

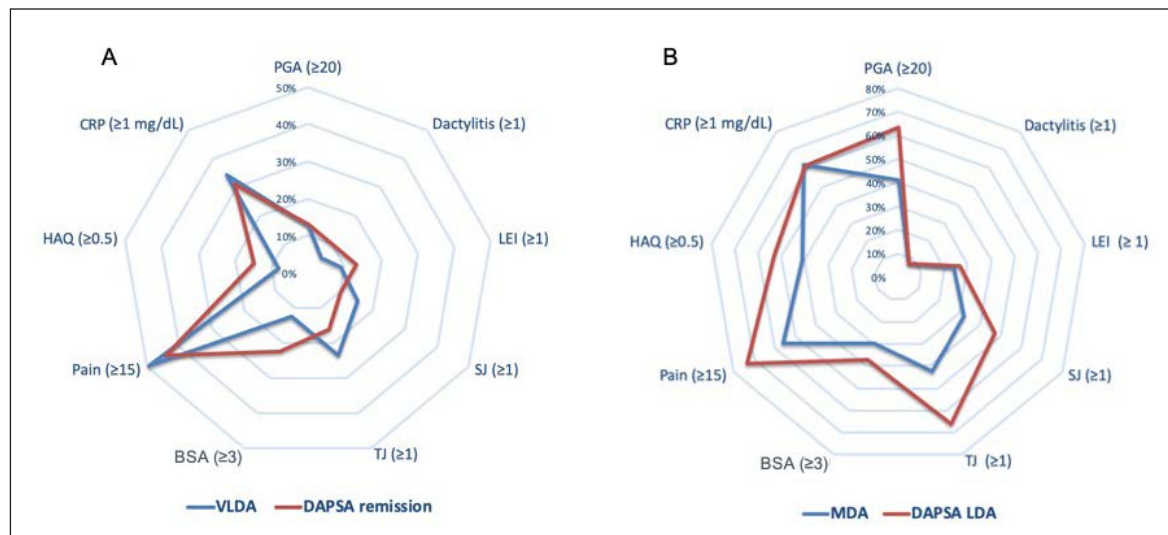
¹Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia; ²Università degli Studi di Verona, U.O.C. Reumatologia; ³Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation; ⁴ASST Settelaghi Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Varese; ⁵Università di Udine, Clinica Reumatologica; ⁶ASST Spedali Civili, U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; ⁷A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Reumatologia, Torino; ⁸DIBIMIS, Università di Palermo; ⁹Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli

Corpo del lavoro. Valutare in una coorte multicentrica di pazienti con artrite psoriasica (PsA) il grado di attività di malattia residua in soggetti che raggiungono una remissione o una bassa attività di malattia (LDA) definite secondo il Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) o i criteri per Very Low Disease Activity (VLDA)/Minimal Disease Activity (MDA).

Materiali e Metodi. È stata realizzata un'analisi cross-sectional che ha incluso i primi 300 pazienti con PsA trattati con farmaci biologici (bDMARDs) e i primi 200 con farmaci convenzionali sintetici (csDMARDs) in 8 centri reu-

matologici italiani a partire dal settembre 2017. I tassi di remissione e LDA sono stati calcolati comparando tra loro DAPSA e criteri VLDA/MDA. Il livello di agreement tra i due sistemi di punteggio è stato calcolato come kappa di Cohen. Il livello di attività di malattia residua nonostante la remissione/LDA è stato definito come: numero di articolazioni dolenti (TJ) o tumefatte (SJ) ≥ 1 , Leeds Enthesitis Index (LEI) ≥ 1 , numero di dattiliti ≥ 1 , Body Surface Area (BSA) $\geq 3\%$, Patient Global Assessment (PGA) ≥ 20 , Health Assessment Questionnaire (HAQ) ≥ 0.5 , pain VAS ≥ 15 , proteina C reattiva (CRP) ≥ 1 mg/

Figura 1 - Attività di malattia residua in pazienti in remissione (A) o LDA (B).



dL. I risultati sono anche stati stratificati in rapporto alla terapia in corso.

Risultati. La popolazione in esame (53.2% maschi, età media [\pm deviazione standard] 52.9 [\pm 12] anni, durata media di malattia 8.6 [\pm 7.7] anni) includeva 200 pazienti in terapia con csDMARDs (71% methotrexate) e 300 pazienti con bDMARDs (73% anti-TNF). Il tasso di remissione è risultato simile utilizzando DAPSA e criteri VLDA (25.8% vs 22.2%; $p=0.20$), mentre la LDA secondo DAPSA è risultata molto più frequente della MDA (38.7% vs 25.7%; $p<0.0001$). Non sono emerse differenze in termini di tasso di remissione/LDA nei due sottogruppi di trattamento. Il livello di agreement è risultato buono per la definizione di remissione ($k=0.71$ nell'intera coorte, $k=0.74$ nel gruppo bDMARDs e $k=0.65$ in quello csDMARDs), ma non per quella di DAPSA LDA/MDA ($k=0.30$ nell'intera coorte, $k=0.33$ nel gruppo bDMARDs e $k=0.23$ in quello csDMARDs). I livelli di atti-

vità di malattia residua (Figura 1) sono risultati simili tra remissione DAPSA e criteri VLDA, con l'unica eccezione dell'impegno cutaneo (22.4 vs 12.6%; $p=0.04$). Rispetto ai pazienti in MDA, quelli in LDA secondo DAPSA presentavano più frequentemente un'attività residua a livello articolare (SJ 47.3% vs 32.6%, $p=0.007$; TJ 66% vs 42.2%, $p<0.0001$), un elevato PGA (63.5% vs 40.9%, $p<0.0001$), e un elevato punteggio HAQ (50.7% vs 36.3%, $p<0.009$).

Conclusioni. Nella nostra analisi cross-sectional il livello di agreement tra DAPSA e criteri MDA/VLDA è buono solo per la definizione di remissione, mentre l'utilizzo di DAPSA risulta molto meno stringente dei criteri MDA nella definizione della LDA, con una significativa quota di pazienti in cui persistono impegno artritico e disabilità.

Keywords: *Artrite psoriasica, indici compositi, remissione.*

REMISSIONE CLINICA INDOTTA DA FARMACI E ATTIVITÀ SUBCLINICA NELL'ARTRITE PSORIASICA: ANALISI DEL PROFILO TRASCRIZIONALE PER CARATTERIZZARE BIOLOGICAMENTE LO STATO DI MALATTIA

M.M. ANGIONI, I. CANGEMI, E. MASCIA, D. PERRA, S. PINNA, P. MASCIA, M. CONGIA, A. FLORIS, M. PIGA, A. MATHIEU, A. CAULI

Università degli Studi ed A.O.U. di Cagliari, Dip.to Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Unità di Reumatologia, Monserrato, Cagliari

Corpo del lavoro. La remissione clinica è un obiettivo importante nell'artrite psoriasica (APS), ma i dati sulle basi molecolari dell'effettiva inattivazione di malattia sono ancora scarsi. L'analisi del trascrittoma costituisce uno strumento utile a indagare i meccanismi patogenetici, nonché a produrre delle "signature" molecolari caratterizzanti le condizioni di malattia.

Scopo del lavoro. Confrontare i profili trascrizionali dei pazienti con APS in fase attiva (A) o con malattia in remissione clinica (R) e controlli sani (HC).

Materiali e Metodi. Da una coorte di 300 pazienti affetti da APS (criteri CASPAR), sono stati selezionati pazienti con subset articolare periferico, rispettivamente 20 A (DAPSA > 14, senza trattamento biologico o corticosteroido in corso), 20 R (DAPSA = <4, remissione clinica >1 anno indotta da anti-TNF α) e 20 HC abbinati per età e sesso. Utilizzando pool di RNAs da sangue intero, ogni condizione è stata profilata in duplicato biologico (Affymetrix Human GeneChip HTA 2.0), per un totale di 6 arrays. L'analisi dei dati è stata effettuata col software Partek Genomics Suite, V 6.6. L'analisi differenziale dei trascritti è stata eseguita impostando un valore di fold change 1.5 e p-value 0.05.

Risultati. Il diagramma di Venn, mostra dei gruppi comparativi (A vs R, A vs HC, R vs HC) la quantità rispettiva di trascritti differenzialmente espressi e la relazione tra loro (Fig. 1A). Utilizzando l'elenco di trascritti ottenuto in almeno una delle suddette comparazioni, è stato effettuato un clustering ge-

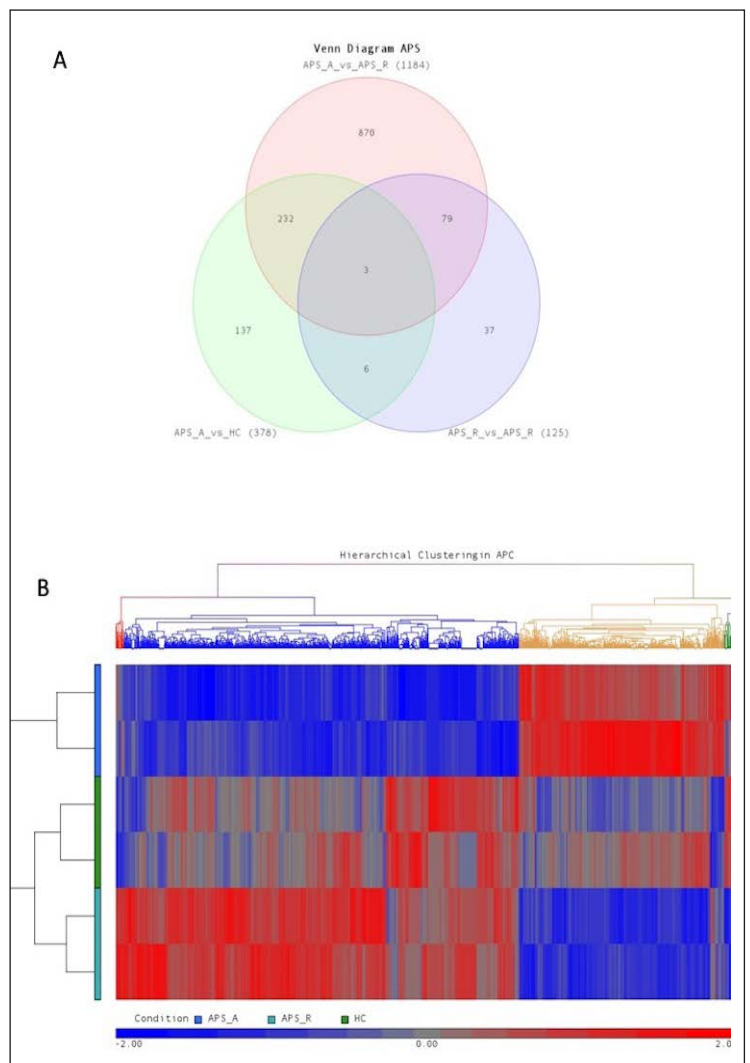


Figura 1 - Pannello A: Venn Diagram; Pannello B: Heatmap e clustering gerarchico; APS = Artrite Psoriasica; APS_A = Attiva; APS_R = Remissione; HC = Controlli sani.

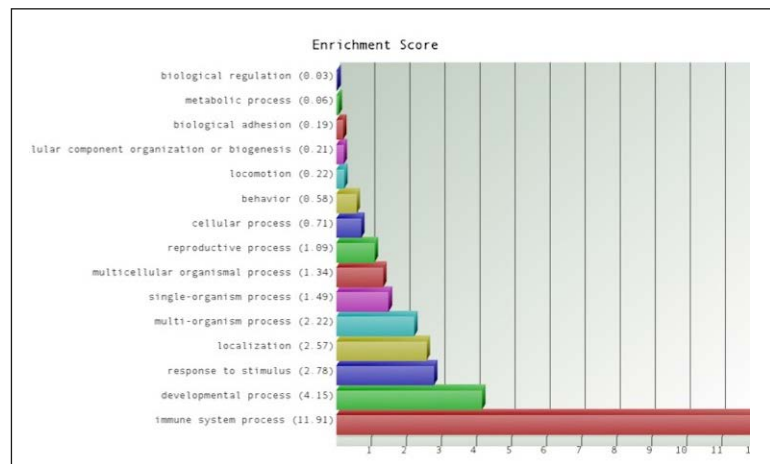


Figura 2 - Analisi di arricchimento genico mediante Gene Ontology (GO) sui trascritti della comparazione R vs HC.

rarchico per evidenziare il profilo di espressione intra-condizione. Abbiamo identificato (arbitrariamente) 4 gruppi di trascritti aventi profilo analogo e ad ognuno di essi è stato assegnato un codice colore (Heatmap Fig. 1B). Per questi cluster e per tutti gli elenchi di trascritti emersi, è stata effettuata l'analisi di arricchimento genico mediante il tool informatico Gene Ontology (GO), al fine di identificare come funzioni molecolari, componenti cellulari o processi biologici si verificano più frequentemente del previsto in un elenco di trascritti di riferimento (Fig. 2).

Conclusioni. Osservando la quantità di mRNAs differenzialmente espressa è evidente che mentre lo stato di malattia attiva possiede un profilo trascrizionale distinto, la remissione indotta da farmaci

è più simile alla condizione di salute. Tuttavia, la remissione clinica non corrisponde biologicamente ad una inattivazione di malattia: la somiglianza tra R e HC non appare in tutti i cluster di trascritti. Ancora, l'analisi di GO ha rivelato che i mRNAs disregolati nella condizione R rispetto agli HC sono coinvolti in processi biologici correlati al sistema immunitario, allo sviluppo, alla risposta allo stimolo, alla localizzazione e altri. Il prossimo passo sarà quello di validare, in un'ampia coorte di pazienti mediante Real Time PCR, i geni disregolati associati a funzioni biologiche verosimilmente implicati nell'attività subclinica di malattia.

Keywords: *Artrite psoriasica, trascrittoma, remissione.*

MALATTIA MATERNA E OUTCOME DI GRAVIDANZA NELLE SPONDILOENTESOARTRITI ASSIALI: CONFRONTO TRA PAZIENTI TRATTATI CON ANTI-TNF ALFA E PAZIENTI BIO-NAÏVE

F. CRISAFULLI¹, L. ANDREOLI², M.C. GERARDI², A. GARCIA-FERNANDEZ³, C. NALLI⁴, M. FREDI², M. FILIPPINI⁴, R. GORLA⁴, M. TAGLIETTI⁴, M.G. LAZZARONI², A. LOJACONO⁵, S. ZATTI⁶, F. FRANCESCHINI², A. TINCANI²

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

²U.O. Reumatologia Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; ³Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain; ⁴ U.O. Reumatologia Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia;

⁵Divisione di Ginecologia e Ostetricia, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; ⁶Divisione di Ginecologia e Ostetricia, ASST Spedali Civili di Brescia

Corpo del lavoro. Le Spondiloentesoartriti Assiali (SpA) possono riacutizzarsi durante la gravidanza, specialmente dopo la sospensione del farmaco anti-TNFalfa al concepimento.

Obiettivo del lavoro è confrontare le gravidanze in pazienti con SpA che hanno utilizzato anti-TNFalfa (gruppoA) con pazienti SpA 'bio-naive' (gruppoB).

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva dei dati delle gravidanze nelle pazienti con SpA.

L'attività di malattia è stata valutata mediante ASDAS-PCR al preconcezionale, ad ogni trimestre e nel post-partum. Il flare è stato definito come aumento di 0.6 dell'ASDAS-PCR con aumento della PCR o modifica della terapia: introduzione/aumento >5 mg/die di prednisone (PDN), introduzione di csDMARD e/o bDMARD.

Risultati. Tra le 18 gravidanze (in 15 pazienti) seguite dal 2011 al 2018, al preconcezionale 2 pazienti erano in monoterapia con PDN, 1 con sulfasalazina

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche, terapie e attività di malattia in gravidanza con flare vs senza flare.

	CON FLARE (12)	SENZA FLARE (4)
CARATTERISTICHE CLINICHE		
Età media al concepimento, anni (DS)	33 (5.12)	32.7 (6.7)
Durata media di malattia, mesi (SD)	74.8 (52)	93 (122.1)
Artrite periferica	4 (33%)	2 (50%)
Entesite	3 (25%)	2 (50%)
Dattilite	1 (8%)	0
Psoriasi	3 (25%)	1 (25%)
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	2 (17%)	1 (25%)
Uveite	1 (8%)	0
TERAPIA		
Anti-TNFalfa	8 (67%)	3 (75%)
Anti-TNFalfa >1	2 (17%)	2 (50%)
Anti-TNFalfa alla visita preconcezionale	6 (50%)	2 (50%)
Anti-TNFalfa sospeso al concepimento	3 (25%)	1 (25%)
csDMARDs	9 (75%)	3 (75%)
csDMARDs >1	2 (17%)	1 (25%)
ATTIVITA' DI MALATTIA		
ASDAS-PCR >2.1 alla visita preconcezionale	2 (17%)	1/6 (17%) *
ASDAS-PCR>2.1 1° trimestre	4 (33%)	0
ASDAS-PCR>2.1 2° trimestre	6 (50%)	1 (25%)
ASDAS-PCR>2.1 3° trimestre	2 (17%)	2 (50%)
ASDAS-PCR>2.1 post-partum	3 (25%)	1/6 (17%) *

*sono state considerate anche le due gravidanze esitate in aborto

Tabella II - Flare, terapia alla visita preconcezionale e terapia avviata in gravidanza in pazienti con storia di utilizzo degli anti-TNFalfa (GruppoA) e pazienti bio-naïve (GruppoB).

	Anti-TNFalfa (12)	Bio-naïve (6)
FLARE AND ATTIVITA' DI MALATTIA		
Flare durante la gravidanza *	8/11 (73%)	4/5 (80%)
Flare nel post-partum	5/12 (42%)	1/6 (17%)
ASDAS-PCR VISITA PRECONCEZIONALE	1.6 (0.6-3.6)	0.6 (0.6-1.28)
ASDAS-PCR 1° TRIMESTRE (mediana, IQR)	2 (0.6-4.6)	0.6 (0.6-1.6)
ASDAS-PCR 2° TRIMESTRE (mediana, IQR)	2.7 (0.6-4.6)	1.5 (1.4-1.67)
ASDAS-PCR 3° TRIMESTRE (mediana, IQR)	1.3 (0.6-2.8)	0.94 (0.6-1.6)
ASDAS-PCR post-partum (mediana, IQR)	1.8 (1.3-4)	1.32 (0.6-2.61)
TERAPIA ALLA VISITA PRECONCEZIONALE		
Anti-TNFalfa	6/12 (55%)	0/6
Prednisone	2/12 (18%)	1/6 (17%)
csDMARDs	0/12	2/6 (33%)
TERAPIA INSERITA DURANTE LA GRAVIDANZA *		
Anti-TNFalfa	5/11 (46%)	0/5
Prednisone	5/11 (46%)	1/5 (20%)
csDMARDs	1/11 (9%)	1/5 (20%)*

*le due gravidanze esitate in aborto non sono state considerate

* introdotta Ciclosporina per peggioramento psoriasi

e PDN, 9 con bDMARDs (5 etanercept, 2 adalimumab, 2 golimumab). In 6 pazienti l'anti-TNFalfa è stato sospeso al concepimento; 2 pazienti lo hanno sospeso autonomamente prima del concepimento; in una paziente non è mai stato interrotto.

Sono stati osservati 17 flare (4, 10 e 3 nel 1°, 2° e 3° trimestre rispettivamente) in 12 gravidanze (75%): 8 (58%) gravidanze trattate con PDN, 2 (17%) con csDMARD (sulfasalzina, ciclosporina), 5(42%) con bDMARD (4 etanercept, 1 certolizumab). Sei (33%) pazienti hanno avuto un flare nel post-partum. La tabella I mostra il confronto tra le gravidanze con e senza flare.

Nel gruppoA e nel gruppoB (Tabella II) abbiamo osservato rispettivamente 8(73%) e 4(80%) flare. Nel gruppoA i flare sono stati controllati aggiungendo PDN (5), csDMARD (1) e bDMARDs(5) mentre nel gruppoB solo in un caso è stato necessario introdurre il PDN. L'ASDAS-PCR era più alto nel gruppo A.

Per quanto riguarda l'outcome gestazionale, sono stati registrati: 2 aborti 1° trimestre, 2 parti pretermine (36° e 34° settimana di gestazione), 3 PROM

(Premature Rupture of Membrane), di cui 1 pretermine (dosi medie di PDN in gravidanza per flare e rifiuto della paziente di assumere anti-TNFalfa). Non sono stati osservati SGA (Small for Gestational Age), preeclampsia/eclampsia.

Conclusioni. La percentuale di flare nelle pazienti con storia di utilizzo di anti-TNFalfa (e quindi con fenotipo di malattia più aggressivo) è simile a quella delle pazienti anti-TNFalfa bio-naive (con fenotipo più 'mild'). Tuttavia, i flare nel primo gruppo si sono mostrati più severi con necessità di introdurre una terapia in cronico durante la gravidanza. Quando reintrodotti in gravidanza, gli anti-TNFalfa hanno portato al controllo della malattia. Dominare l'infiammazione in gravidanza potrebbe favorire il miglior esito gestazionale possibile. Durante la visita preconcezionale è importante valutare attentamente e discutere con la paziente se sospendere o meno il farmaco anti-TNFalfa al test di gravidanza positivo.

Keywords: *Sondiloentesoartriti assiali, gravidanza, flare.*

STUDIO DI PREVALENZA DELL'IMPEGNO SUBCLINICO ENTESICO IN 3 COORTI DI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI, MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE E UVEITE ANTERIORE ACUTA

E. CAVALLARO¹, G. CITRINITI², A. ZABOTTI¹, A. BATTICCIOTTO³, O. DE LUCIA⁴, I. GIOVANNINI¹, L. IDOLAZZI⁵, G. SAKELLARIOU⁶, I. TINAZZI⁷, S. ZANDONELLA CALLEGHER¹, C. SALVARANI^{2,9}, A. IAGNOCCO⁸, S. DE VITA¹, P. MACCHIONI²

¹Clinica di Reumatologia, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine; ²Unità di Reumatologia, Dip. di Medicina Interna, Az. Osp. ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia; ³Unità di Reumatologia, ASST Sette Laghi, Varese; ⁴Dipartimento di Reumatologia, ASST Centro traumatologico ortopedico G. Pini - CTO, Milano; ⁵Unità di Reumatologia, Università di Verona, Ospedale Civile Maggiore, Verona; ⁶Clinica di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁷Unità di Reumatologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar, Verona; ⁸ Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; ⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Corpo del lavoro. La psoriasi (PsO), le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e l'uveite anteriore acuta (AAU) sono tre patologie predisponenti lo sviluppo di Spondiloartrite (SpA). Lo scopo del lavoro è valutare la prevalenza di alterazioni ecografiche subcliniche a carico delle entesi di pazienti affetti da PsO, IBD e UAA in assenza di evidenza clinica di impegno articolare.

Materiali e Metodi. Lo studio ha preso in esame 224 soggetti in totale: 63 pazienti affetti da IBD, 59 da PsO, 46 con AAU, confrontati con 56 controlli sani (HCs). Criteri di esclusione erano la presenza di segni o sintomi suggestivi di SpA e la terapia immunosoppressiva in corso. In ogni soggetto sono state esaminate ecograficamente 6 entesi bilateralmente (epicondili, inserzione rotulea del tendine quadricipite, inserzione prossimale e distale del tendine rotuleo, tendine di Achille, fascia plantare) valutando, in ogni sede, le alterazioni ecografiche compatibili con attività flogistica (ipocogenicità del tendine all'entesi, segnale power Doppler (PD) entro i 2

Tabella I

	HCs	PsO	IBD	AAU	p PsO vs HCs	p IBD vs HCs	p AAU vs HCs
Età (media \pm DS), anni	48.2 \pm 12.9	51.4 \pm 15.2	39.6 \pm 12.6	46.4 \pm 11.9	Ns	< 0.001	ns
BMI (media \pm DS), kg/m ²	23.1 \pm 3.7	25.4 \pm 3.9	23.5 \pm 4.4	24.8 \pm 4.81	0.002	Ns	0.047
TJC (media \pm DS)	0.39 \pm 1.1	0.47 \pm 0.97	0.17 \pm 0.7	0.28 \pm 1.22	Ns	Ns	ns
SJC (media \pm DS)	0	0	0	0	Ns	Ns	ns
MASES (media \pm DS)	0.13 \pm 0.4	0.07 \pm 0.41	0.17 \pm 0.7	0.93 \pm 2.4	Ns	Ns	0.033
HAQ (media \pm DS)	0.10 \pm 0.26	0.26 (0.66)	0.11 \pm 0.44	0.07 \pm 0.16	Ns	Ns	ns
BASDAI (media \pm DS)	1.92 \pm 1.64	2.24 \pm 2.21	1.65 \pm 1.6	1.61 \pm 1.54	Ns	Ns	ns
VAS pain (media \pm DS)	1.48 \pm 2.0	1.92 \pm 2.36	1.5 \pm 2.15	2.66 \pm 5.41	Ns	ns	ns
Tot entesofiti (media \pm DS)*	2.16 \pm 2.16	3.62 \pm 2.71	3.81 \pm 2.64	3.60 \pm 2.55	0.002	< 0.001	0.003
Tot erosioni entesi (media \pm DS)*	0	0.15 \pm 0.61	0.03 \pm 0.17	0.11 \pm 0.32	Ns	Ns	0.024
Tot PD entesi (media \pm DS)*	0.14 \pm 0.48	0.57 \pm 1.02	0.30 \pm 1.27	0.80 \pm 1.32	0.004	Ns	0.002
Tot ipocogenicità e/o PD (media \pm DS)*	0.46 \pm 0.87	1.10 \pm 1.17	0.53 \pm 0.83	0.49 \pm 0.68	0.001	Ns	ns
Tot danno strutturale (media \pm DS)*	1.41 \pm 1.40	2.23 \pm 1.45	2.37 \pm 1.51	2.23 \pm 1.43	0.002	0.001	0.003

Legenda: HCs = controlli sani; PsO = psoriasi; IBD = malattie infiammatorie croniche intestinali; AAU = uveite anteriore acuta.

*I dati corrispondono alla media delle entesi che presentavano l'alterazione ecografica nella popolazione esaminata (globale)

Tabella II - Alterazioni a livello paziente.

	HCs	PsO	IBD	AAU	p PsO vs HCs	p IBD vs HCs	p AAU vs HCs
Pazienti con ≥1 entesi con segni di danno strutturale (n, %)	40 (71%)	51 (86%)	53 (84%)	39 (89%)	0.048	ns	0.03
Pazienti con ≥1 entesi con segni di attività flogistica (n, %)	16 (29%)	36 (61%)	23 (36%)	13 (28%)	<0.001	ns	ns
Pazienti con ≥1 entesi con entesofita (n, %)	40 (71%)	51 (86%)	53 (84%)	40 (89%)	0.048	ns	0.032
Pazienti con ≥1 entesi con PD + (n, %)	5 (9%)	19 (32%)	6 (10%)	16 (35%)	0.002	ns	0.003
Pazienti con ≥1 entesi con erosioni (n, %)	0 (0%)	5 (8.5%)	2 (3.2%)	5 (11.4%)	0.003	ns	0.017

mm dalla corticale ossea) o con danno strutturale (erosioni della corticale ossea all'entesi, entesofiti). I confronti tra i tre gruppi ed i controlli, sia a livello globale che a livello di paziente, sono stati eseguiti mediante t test per le variabili continue e test chi-quadro per le variabili discrete.

Risultati. Le caratteristiche demografiche, clinico-metriche ed i risultati ecografici dei 4 gruppi sono riportati in tabella I. In tutti e tre i gruppi PsO, IBD e AAU, il confronto rispetto ai controlli sani ha dimostrato una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la presenza di segni di danno strutturale (entesofiti, erosioni). Il gruppo PsO rispetto ad HCs presentava una maggior prevalenza di lesioni ecografiche di attività e di danno strutturale, mentre il gruppo delle IBD si differenziava rispetto agli HCs unicamente per il danno strutturale valutato dalla presenza degli entesofiti o erosioni. Infine i pazienti con AAU si differen-

ziavano significativamente rispetto agli HCs per la maggior presenza di segnale PD in sede enteseale, nonché per una più elevata prevalenza di segni di danno strutturale cronico. Inoltre, la distribuzione delle anomalie entesiche per singolo paziente differiva significativamente nei diversi gruppi (dati riportati in tabella II).

Conclusioni. Lo studio conferma la presenza di impegno subclinico enteseale in pazienti affetti da PsO, IBD e AAU, pur in assenza completa di sintomatologia muscolo-scheletrica, e supporta la necessità di ulteriori studi aventi lo scopo di indagare il ruolo dell'ecografia nella stratificazione dei pazienti con IBD, PsO o AAU, a rischio di sviluppare una SpA. Tali risultati confermano inoltre il carattere sistemico di queste patologie.

Keywords: *Spondiloartrite, ultrasonografia, entesite.*

THE ROLE OF ACPA AND ANA IN TWO COHORTS OF PSORIATIC ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS: HOW THE AUTOIMMUNE DISREGULATION CAN AFFECT THE COURSE OF DISEASE, THE DRUG-SURVIVAL OF MONOTHERAPY DMARDS AND MULTI-FAILURE TO bDMARDs

D. CICI, S. BERARDI, C. ROTONDO, N. MANSUETO, G. BELLANTUONO, N. MARUOTTI, F. D'ONOFRIO, A. CORRADO, F.P. CANTATORE

Università degli Studi di Foggia - O.O.R.R. - U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia

Background. Occasional findings of anti-citrullinated-protein-antibodies (ACPA) and anti-nuclear-antibodies (ANA) were rarely observed in literatures on Psoriatic Arthritis (PsA) and on Spondyloarthritis (SpA). How these autoimmune dysregulations can affect the course of them is not yet understood.

The aim of our study is to evaluate if the presence of ACPA and ANA can determine different subsets of PsA and SpA and influence the cs-DMARDs monotherapy (methotrexate) drug survival (DSM) and b-DMARDs multi-failure patients (MF-pt).

Materials and Methods. We conducted a retrospective study on 407 patients. The exclusion criteria were age less than 18 years old, satisfaction of connective tissue disease or rheumatoid arthritis criteria. 150 pt (55% with PsA and 45% with SpA) were included. For each patient were considered: age, ACPA, ANA, time between arthritis onset and start of DMARDs (start-time), DSM, switch to b-DMARDs (sw-bDMARDs), subset of arthritis (oligoarticular (OA), polyarticular (PA), enthesitis (EA), axial involvement (AI), number of comorbidities (NC), Charlson Comorbidity Index (CCI).

Results. No differences were found in age, ANA rate, ACPA rate, start-time, OA, PA, EA, AI, NC and CCI between the PsA and SpA groups.

In the whole group of patients, the pt-ACPA+ (11%) had a significant increase of NC (2.47 ± 1.5 vs 1.6 ± 1.4 , $p=0.035$), a trend to higher CCI, to switch to b-DMARDs, and to be MF-pt compared to those without ACPA.

In pt-SpA, the pt-ACPA+ (6,3%) had a trend to shorter DSM (269.0 weeks ± 125 vs 603.96 wk ± 92.8 , $p=0.492$), to higher sw-bDMARDs, and to be MF-pt, higher NC and CCI compared to those without ACPA. No differences in clinical subset (PA, PA, EA, AI) were observed.

In the pt-PsA group, pt-ACPA+ showed a trend to develop PA and EA subsets, shorter DSM (187.5 wk ± 48.7 vs 299.6 wk ± 31.4 , $p=0.415$), higher rate to sw-bDMARDs and to be MF-pt.

In the whole group of patients, the pt-ANA+ (12%) showed shorter DSM (233.5 wk ± 45.9 vs 548.0 wk ± 56.8 , $p=0.362$) with similar trend in each subgroup (PsA and SpA).

In pt-SpA the pt-ANA+ had significant higher rate of PA (100% vs 65%, $p=0.026$) rather than OA (0% vs 35%, $p=0.025$). No significant differences were found in NC, CCI, MF-pt.

In pt-PsA the pt-ANA+ had higher trend to develop PA and AI subsets rather than OA and EA. All pt-ANA+ were MF-pt (100% vs 42%, $p=0.046$).

Conclusions. The ACPA and ANA in PsA and SpA could be suggestive of more severe clinical manifestation of disease, higher frequency of comorbidities and lower predicted 10-year survival (CCI). Moreover, they could be factors associated with worse drug survival in monotherapy (MTX) and higher chance to be MF-pt. So, they can be taken into account for clinical management of these patients.

Keywords: ACPA, ANA, Drug survival.

METHOTREXATE VERSUS BIOLOGIC AGENTS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS: A PROPENSITY SCORE-MATCHED RETROSPECTIVE STUDY

V. VENERITO, M.G. GIANNOTTA, M. FORNARO, G. LOPALCO, F. CACCIAPAGLIA, M.G. ANELLI, F. IANNONE

U.O. Reumatologia, AOSP Policlinico Consorziale, Università degli Studi Bari Aldo Moro, Bari

Background. The SEAM-PsA trial confirmed the undisclosed potential of methotrexate (MTX) monotherapy in patients with Psoriatic Arthritis (PsA). For analogy with Rheumatoid Arthritis, we thought that MTX response could be enhanced by prescribing it at the very initial stage of PsA.

Therefore we aimed to investigate the effectiveness of MTX monotherapy in treatment-naïve patients with early PsA by comparing it with bDMARDs therapy by means of propensity score (PS)-matching, which allows to design an observational (i.e. non-randomized) study so that it mimics some of the particular characteristics of a randomized controlled trial.

Materials and Methods. We retrospectively observed patients with classified PsA according to CASPAR criteria, with disease duration of <1 year at first visit (defined as time since the onset of either inflammatory arthralgias/arthritis or dactylitis), followed in our Early Arthritis Clinic from January 2008 to January 2019.

Our analysis included those who were treatment-naïve (except for NSAIDs or steroids) at the initiation of either MTX or biologic DMARDs for PsA.

Demographics and clinical characteristics such as BMI and DAPSA were evaluated either at baseline, at 6 and at 12-month follow up. Multivariate logistic regression models were built to evaluate the association of baseline characteristics with the achievement of either DAPSA remission and low disease activity (LDA). PS-greedy-matching-algorithm was used to adjust for variable of interest providing two comparable groups, the “MTX monotherapy” and the “bDMARDs” ones. Paired t-test or McNemar’s test were used when appropriate. Statistical significance was assumed for $\alpha=0.05$.

Results. Of 84 initially screened patients, the PS-algorithm retrieved a sample of n.20 patients (MTX monotherapy n.10/20, bDMARDs n.10/20) matched by gender, BMI, DAPSA at baseline and disease subset (oligoarthritis and polyarthri-

	MTX monotherapy group	bDMARDs group	p
Female, n(%)	7 (70)	6 (60)	0.63
Disease Duration, months, mean (SD)	6.5 (3.7)	7.4 (4.7)	0.64
BMI	24.5 (1.5)	27.5 (1.3)	0.15
Oligoarthritis, n(%)	5 (50)	6 (60)	0.65
Polyarthritis, n(%)	5 (50)	4 (40)	0.65
Axial Disease, n(%)	0	5(50)	*0.009

tis). Female were 13/20 (65%), mean (\pm SD) age at symptom onset was 50.9 ± 11.8 years whereas mean disease duration was 7 ± 4.2 months.

Median (IQR) MTX dosage in MTX group was 15 mg/weekly (10-20); prescribed bDMARDs in the other group were Etanercept (n.3/10, 30%), Adalimumab (n.3/10, 30%), Ustekinumab (n.1/10, 10%), Certolizumab (n.1/10, 10%), Infliximab (n.1/10, 10%) and Golimumab (n.1/10, 10%).

Mean baseline DAPSA in MTX group was 16.1 ± 1 whereas in bDMARDs group it was 16.8 ± 8.5 .

There was no difference in clinical response between groups either at 6-month (LDA 90% vs 80% $p=0.53$, DAPSA remission 50% vs 50%

$p=1.00$) and at 12-month follow-up visit (LDA 80% vs 80% $p=1.00$, DAPSA remission 70% vs 70% $p=1.00$).

Higher baseline DAPSA was the only predictor inversely associated to the achievement of DAPSA remission at 12 months (OR 0.89, 95% CI 0.79-0.99, $p=0.02$).

Conclusions. Despite low power coming from low sample size due to strict entry criteria and intrinsic effect of PS, this study suggests that MTX is a reliable therapeutic option for early forms of PsA.

Keywords: *Early psoriatic arthritis, Propensity Score, Methotrexate.*

**COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR 2020 (2)**

Moderatori: F. Cantini (Prato), F. Franceschini (Brescia)

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IGG4-RELATED DISEASE ONSET REQUIRE ADMISSION TO THE EMERGENCY DEPARTMENT IN THE MAJORITY OF CASES. EXPERIENCE FROM A SINGLE ITALIAN REFERRAL CENTRE.

G. Mancuso, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G.A. Ramirez, E.P. Bozzolo, L. Dagna, E. Della Torre
Milano

B LYMPHOCYTES DIRECTLY CONTRIBUTE TO TISSUE FIBROSIS IN IGG4-RELATED DISEASE

E. Della Torre¹, E. Rigamonti¹, C. Perugino², S. Baghai Sain¹, L. Rovati¹, M. Lanzillotta¹, J.H. Stone², A. Manfredi¹, S. Pillai²
¹Milano, ²Boston - USA

EVALUATION OF AUTOPHAGY IN INFILTRATING AND CIRCULATING LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

S. Colafrancesco¹, A. Minniti¹, R. Priori¹, M. Vomero¹, C. Barbatì¹, F. Arienzo¹, V. Iannizzotto², E. Pipi², S. Nayar², F. Ciccìa³, F. Barone², G. Valesini¹, C. Alessandri¹
¹Roma, ²Birmingham - UK, ³Napoli

UPGRADING THERAPY STRATEGY IMPROVES PREGNANCY OUTCOME IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A COHORT MANAGEMENT STUDY

A. Hoxha¹, A. Favaro², A. Calligaro², T. Del Ross², A.T. Ruffatti², C. Infantolino², M. Tonello², E. Mattia², A. Ruffatti²
¹Vicenza, ²Padova

DISEASE FLARES OF RHEUMATOID ARTHRITIS DURING PREGNANCY: WHAT IS THE IMPACT OF STOPPING BDMARDS AT THE BEGINNING OF PREGNANCY?

M.C. Gerardi¹, A. Garcia-Fernandez², L. Andreoli¹, C. Bazzani¹, M. Filippini¹, M. Fredi¹, R. Gorla¹, M.G. Lazzaroni¹, C. Nalli¹, M. Taglietti¹, A. Lojaco¹, S. Zatti¹, F. Franceschini¹, A. Tincani^{1,3}
¹Brescia, ²Madrid - ES, ³Moscow - RU

PERFORMANCE OF AUTOMATED COUNTING OF NAILFOLD CAPILLARY NUMBER IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH DIFFERENT CAPILLAROSCOPIC PATTERNS OF MICROANGIOPATHY (AUTOCAPI)

G. Ferrari¹, A. Sulli¹, A. Vanhaecke², C. Pizzorni¹, V. Smith², V. Tomatis¹, M. Pendolino¹, M. Cutolo¹
¹Genova, ²Ghent - BE

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IgG4-RELATED DISEASE ONSET REQUIRE ADMISSION TO THE EMERGENCY DEPARTMENT IN THE MAJORITY OF CASES. EXPERIENCE FROM A SINGLE ITALIAN REFERRAL CENTRE

G. MANCUSO¹, M. LANZILLOTTA^{1,2}, C. CAMPOCHIARO^{1,2}, G.A. RAMIREZ^{1,2}, E.P. BOZZOLO^{1,2}, L. DAGNA^{1,2}, E. DELLA TORRE^{1,2}

¹Unità di Immunologia ed Allergologia Malattie rare San Raffaele, Milano; ²Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Background. IgG4-related disease (IgG4-RD) is generally considered a chronic fibro-inflammatory condition with insidious presentation and sub-clinical course. Our clinical experience, however, suggests that a sizable proportion of patients experience multiple accesses to the emergency department (ED), either at disease onset or during the disease course.

In the present study we aimed

- 1) to assess the prevalence of acute manifestations of IgG4-RD at disease onset requiring referral to the ED;
- 2) to calculate the diagnostic delay from the initial acute presentation.

Materials and Methods. We revised the clinical notes of IgG4-RD patients referred to our Rheumatology Unit from 2010 to 2019, and identified those that were admitted to the ED because of symptoms lately attributed to IgG4-RD. A diagnosis of definitive, possible or probable IgG4-RD was established according to the 2011 Comprehensive Criteria. Acute manifestations were clustered depending on the anatomical district affected by IgG4-RD and divided in gastrointestinal, neurological, pulmonary, cranial, cardio-vascular, retroperitoneal, urological, and systemic manifestations. The frequency of each acute manifestation was calculated and the diagnostic delay for each presentation was recorded.

Results. The study included 139 patients with IgG4-RD, 73 (52%) with a definite diagnosis, 3 (2%) with a probable diagnosis, and 62 (46%) with a possible diagnosis. 76/139 (55%) patients

presented to the ED due to symptoms lately attributed to IgG4-RD onset. The three most common clinical manifestations responsible for admission to the ED were jaundice (52.6%), abdominal pain (40.2%), and fever (10.3%). In particular, 54/76 (71.0%) patients presented with gastrointestinal manifestations, 11/76 (14.6%) with symptoms due to retroperitoneal involvement, 5/76 (6.6%) with neurological symptoms, 2/76 (2.3%) with pulmonary or cranial manifestations, and 1/76 (1.3%) with cardio-vascular, urological or systemic manifestations.

The most common IgG4-RD involvement causing gastrointestinal, retroperitoneal, and neurological symptoms was, respectively, autoimmune pancreatitis with or without associated cholangitis (98%), retroperitoneal fibrosis (100%), and hypertrophic pachymeningitis (100%). The mean diagnostic delay for the attribution of these acute manifestations to IgG4-RD was 14 months (range 0-130) for gastrointestinal involvement, 33 months (1-130) for retroperitoneal involvement, and 13 months (range 1-18) for neurological involvement.

Conclusions. In this retrospective study on the largest Italian cohort of patients with IgG4-RD we observed that clinical manifestations associated with IgG4-RD onset require referral to the ED in most cases. This finding contrasts with the general view of IgG4-RD as a chronic insidious disease and indicates that awareness of IgG4-RD should increase also in emergency settings.

Keywords: *IgG4RD, Emergency, Diagnostic delay.*

B LYMPHOCYTES DIRECTLY CONTRIBUTE TO TISSUE FIBROSIS IN IgG4-RELATED DISEASE

E. DELLA TORRE¹, E. RIGAMONTI³, C. PERUGINO^{4,5}, S. BAGHAI SAIN², L. ROVATI^{1,2}, M. LANZILLOTTA^{1,2}, J.H. STONE⁵, A.A. MANFREDI^{1,2,3}, S. PILLAI^{4,5}

¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare; Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita Salute San Raffaele, Milano; ³Autoimmunity and Vascular Inflammation Lab, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard, Boston, USA; ⁵Rheumatology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Background. Fibrosis is a reversible physiological phenomenon of tissue scarring occurring during wound healing and the resolution of inflammation. When dysregulated, fibrosis can become irreversible and lead to tissue distortion and organ damage thereby representing a major negative prognostic determinant across a host of different chronic inflammatory disorders.

Unlike most fibrotic diseases, IgG4-related disease (IgG4-RD), a fibro-inflammatory condition characterized by mass-forming lesions and lymphoplasmacytic infiltrates with abundant IgG4-positive plasma cells, promptly responds to B-cell depletion with rituximab. Indeed, rituximab leads to rapid shrinkage of the typical fibrous lesions of IgG4-RD and provides durable clinical improvement in most patients. IgG4-RD provides, therefore, the ideal clinical setting to explore a previously overlooked contribution of B cells to fibrosis. In the present work we aimed to demonstrate that B lymphocytes contribute directly to tissue fibrosis in IgG4-RD.

Materials and Methods. Total circulating CD19+ B-lymphocytes, naïve B cells, memory B cells, or plasmablasts from IgG4-RD patients were cultivated with human fibroblasts. Pro-fibrotic soluble factors and collagen production in the co-cultures were assessed by ELISA and Luminex assays. RNA-sequencing and quantitative RT-PCR were used to assess fibroblast activation in the presence of B cells, as well as the induction of pro-fibrotic

pathways in B cell subsets. Relevant pro-fibrotic and inflammatory molecules were confirmed in vitro by functional experiments and on IgG4-RD tissue sections by multi-color immunofluorescence and immunohistochemistry studies.

Results. B cells from IgG4-RD patients

- 1) produced the pro-fibrotic molecule Platelet Derived Growth Factor-B and stimulated collagen production by fibroblasts;
- 2) expressed enzymes implicated in extracellular matrix remodeling such as LOXL2;
- 3) produced the chemotactic factors CCL-4, CCL-5, and CCL-11;
- 4) induced the production of these same chemokines by activated fibroblasts.

Within the spectrum of B cell subpopulations, somatically hypermutated class-switched plasmablasts, but not naïve or memory B cells, expressed sets of genes implicated in fibroblast activation and proliferation, and therefore represent cells with intrinsic pro-fibrotic properties.

Conclusions. In the present work we demonstrate that B cells, contribute directly to tissue fibrosis in IgG4-RD. These unanticipated pro-fibrotic properties of B lymphocytes, particularly of plasmablasts, might be relevant for fibrogenesis in other fibro-inflammatory disorders and for wound healing processes in physiological conditions.

Keywords: *Malattia IgG4 correlata, Linfociti B, Fibrosi.*

EVALUATION OF AUTOPHAGY IN INFILTRATING AND CIRCULATING LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

S. COLAFRANCESCO¹, A. MINNITI¹, R. PRIORI¹, M. VOMERO¹, C. BARBATTI¹, F. ARIENZO¹, V. IANNIZZOTTO², E. PIPI², S. NAYAR², F. CICCIA³, F. BARONE², G. VALESINI¹, C. ALESSANDRI¹

¹Università Sapienza, Roma; ²University of Birmingham, United Kingdom; ³Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Background. Autophagy is a lysosome mediated catabolic process that promotes cell survival during stress conditions. Aberrant regulation of autophagy is involved in the pathogenesis of autoimmune disorders. We recently demonstrated that autophagy is up-regulated in Sjögren's Syndrome (SS) CD4+ T lymphocytes and correlates with disease activity. Little is known on the role of autophagy in B cells homeostasis and in ectopic germinal centers (GC) forming in SS salivary glands. Aim of this study is to investigate the activation of the autophagy pathway in different subtypes of lymphocytes both infiltrating SS salivary gland (sg) and coming from SS peripheral blood.

Materials and Methods. 20 frozen SS minor sg were evaluated by immunohistochemistry for CD3+, CD20+, and CD21+ (follicular dendritic cell marker) detection or stained by Cresyl Violet to perform microdissection (Laser Capture Microdissection) of small infiltrates, large CD21- infiltrates, and large CD21+ infiltrates (GC-like structures). Microdissected GC from frozen human tonsils were used as control. The expression of autophagy genes Atg5 and MAP1LC3II was determined by qPCR on microdissected tissue. For studies on peripheral blood, autophagy was evaluated in 19 SS patients and 11 healthy controls by Cyto-ID® Autophagy detection kit in T (CD4+, CD8+) and B lymphocytes (CD19+) (FACSCalibur cytometer). Immunofluorescence for MAP1LC3 detection on T and B lymphocytes was performed on SS sg.

Results. Expression of the autophagy genes Atg5 and MAP1LC3 was significantly higher in the GCs from SS sg compared to control tonsils ($p < 0.0001$ and $p = 0.0013$, respectively). In sg, progressively higher expression of both Atg5 and MAP1LC3 mirrored the organization and severity of the infiltrates (small vs. large CD21+ infiltrates $p = 0.0005$ and $p < 0.0001$, respectively). Immunophenotyping studies revealed activation of the autophagy pathway in circulating CD19+ and CD4+ lymphocytes from SS ($p = 0.04$ and $p = 0.03$ compared to HC). In patients with SS, activation of autophagy was most marked in circulating CD19+ B cells compared the other subsets [(CD19+ vs CD4+ ($p < 0.0001$); CD19+ vs CD8+ ($p = 0.001$)). Immunofluorescence on SS sg confirmed the expression of MAP1LC3 on both B and T infiltrating lymphocytes.

Conclusions. Our findings revealed that the autophagy pathway is aberrantly activated in lymphocytes infiltrating sg of SS patients. Of note, progressively higher expression levels of autophagy genes mirrored the severity and extension of inflammatory infiltrates. Immunophenotyping studies revealed that activation of autophagy is preeminent in B cells. Thus, activation of autophagy emerges as a feature of inflamed SS sg, and possibly implicated as pathogenetic mechanism in the activation and survival of autoreactive lymphocytes.

Keywords: Autofagia, Linfociti, Sjögren.

UPGRADING THERAPY STRATEGY IMPROVES PREGNANCY OUTCOME IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A COHORT MANAGEMENT STUDY

A. HOXHA¹, A. FAVARO², A. CALLIGARO², T. DEL ROSS², A.T. RUFFATTI³, C. INFANTOLINO³, M. TONELLO², E. MATTIA², A. RUFFATTI²

¹Internal Medicine Unit, Department of Medicine, San Bortolo Hospital, Vicenza; ²Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University of Padua; ³Obstetrics and Gynaecology Unit, University-Hospital, Padua

Background. While it is generally agreed that pregnant APS patients should receive personalized treatment, evidence-based guidelines for these patients continue to be lacking. The current study was designed as a management cohort study aiming to

evaluate the efficacy and safety of different treatment strategies for pregnant APS patients in the attempt to provide some practical suggestions for attending physicians.

Materials and Methods. One-hundred-twen-

Table 1 - Comparison of clinical, laboratory features and maternal/fetal outcomes in the patients upgraded therapy with the non-upgraded therapy group.

	Upgraded therapy group	Non-upgraded therapy group	p-value	OR (95% CI)
	n=8	n=119		
TOAPS, n (%)	5 (62.5)	26 (21.8)	0.02	5.96 (1.33-26.62)
OAPS, n (%)	6 (75)	101 (84.8)	0.6109	0.53 (0.09-2.86)
Severe previous pregnancy complications, n (%)	3 (37.5)	8 (6.7)	0.02	8.32 (1.67-41.3)
Single aPL+ve, n (%)	1 (12.5)	80 (67.2)	0.003	0.06 (0.008-0.58)
Double aPL+ve, n (%)	0 (0)	31 (26.1)	0.1	0.16 (0.009-2.94)
Triple aPL+ve, n (%)	7 (87.5)	8 (6.7)	<0.0001	97.13 (10.6-890.0)
Live birth, n (%)	8 (100)	111 (93.3)	1	1.29 (0.06-24.44)
Pregnancy complications, n (%)	8 (100)	9 (7.6)	<0.0001	197.7 (10-57-3699.0)
Maternal complications, n (%)	5 (62.5)	8 (6.7)	0.0002	23.13 (4.66-114.7)
Fetal complications, n (%)	3 (37.5)	3 (2.5)	0.003	23.2 (3.70-145.2)
Week of gestations, median (range)	34 (31-37)	38 (27-41)	<0.0001	-
Weight in gram, median (range)	2233 (1640-2700)	3050 (2746-4350)	0.0002	-
Weight in percentile, median (range)	49 (10-75)	50 (3-97)	0.4	-
Neonatal complications, n (%)	4 (50)	11 (9.2)	0.007	9.81 (2.15-44.84)

Abbreviations: TOAPS, thrombosis and obstetric pregnancy morbidity; OAPS, obstetric pregnancy morbidity alone; aPL, antiphospholipid antibodies.

ty-seven consecutive pregnancies were assessed; 87 (68.5%) with a history of pregnancy morbidity alone were treated with prophylactic low molecular weight heparin (LMWH)+low-dose aspirin (LDA, 100 mg) [Group I] and 40 (31.5%) with a history of thrombosis and/or severe pregnancy complications with therapeutic LMWH+LDA [Group II]. LMWH doses were increased throughout the pregnancies depending on the patients' weight gain, and treatment was switched to a more intensive one at the first sign of maternal/fetal complications. The study's primary outcome was live births.

Results. There were no significant differences in live birth rate between Group I (95.4%) and Group II (87.5%). Even, fetal complication rate was similar in the two groups; the Group II nevertheless had a higher prevalence of maternal and neonatal complications ($p=0.0005$ and $p=0.01$, respectively) and registered a significantly lower gestational age at delivery and birth weight ($p=0.0001$ and $p=0.0005$, respectively). Two patients in Group I switched to Group II therapy, six patients in Group II switched to a more intensive treatment strategy (weekly plasma exchange+ fortnightly intravenous immunoglobulins in addition to therapeutic LMWH+LDA). Comparison of the clinical and laboratory characteristics between patients who had shifted to a more intensive therapy and those who did not (Table I) showed a significant prevalence

of history of thrombosis \pm pregnancy morbidity, previous pregnancy complications, triple aPL positivity and pregnancy complications in upgrading group, instead single aPL positivity significantly prevailed in non-upgrading group. Logistic regression analysis demonstrated that triple aPL positivity was an independent factor for switching to a more effective therapy protocol ($p < 0.0001$, OR 98, 95% CI 10.7-897.54). All eight switched patients achieved a live birth.

Conclusions. Using adjusted LMWH doses and upgrading therapy at the first signs of pregnancy complications led to a high rate of live births in a relatively large group of APS patients. The study outlines the criteria for prescribing appropriate therapy for various subsets of these patients and for switching/upgrading the treatment protocol when it is no longer sufficient. Unfortunately, for the moment there are no evidence-based guidelines on the ideal additional treatment in refractory to conventional therapy APS patients. The present results will hopefully help point the direction of future clinical trials investigating the efficacy and safety of the different therapies on large numbers of APS pregnant patients in order to identify the benefits and limits of different treatment strategies administered from the beginning of pregnancy.

Keywords: *Lupus anticoagulant, Pregnancy, treatment.*

DISEASE FLARES OF RHEUMATOID ARTHRITIS DURING PREGNANCY: WHAT IS THE IMPACT OF STOPPING BDMARDS AT THE BEGINNING OF PREGNANCY?

M.C. GERARDI¹, A. GARCIA-FERNANDEZ², L. ANDREOLI¹, C. BAZZANI³, M. FILIPPINI³, M. FREDI¹, R. GORLA³, M. LAZZARONI¹, C. NALLI³, M. TAGLIETTI³, A. LOJACONO⁴, S. ZATTI⁴, F. FRANCESCHINI¹, A. TINCANI^{1,5}

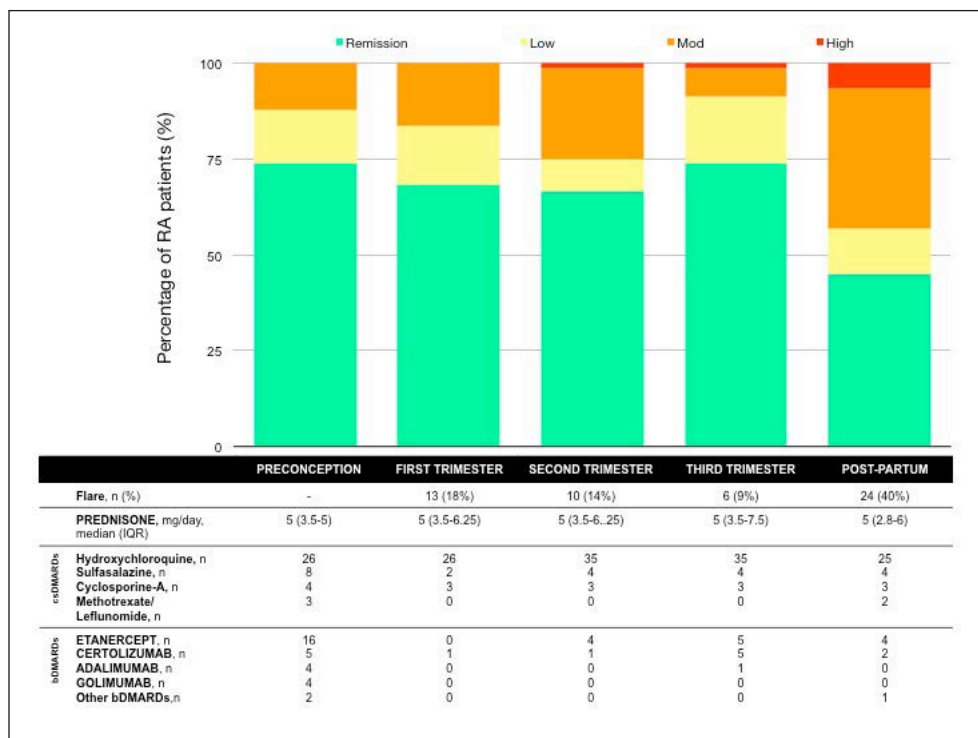
¹Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; ²Ramón y Cajal University Hospital Rheumatology, Madrid, Spain; ³Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili, Brescia; ⁴Obstetrics and Gynaecology, Spedali Civili and University of Brescia; ⁵Sechenov Medical University, Moscow, Russia

Background. During pregnancy, patients with rheumatoid arthritis (RA) can experience flares that might influence pregnancy outcomes. We aimed at assessing disease course during pregnancy and identifying possible risk factors of disease flares.

Materials and Methods. Data about RA patients prospectively followed in a pregnancy clinic were retrospectively collected before conception and during each trimester (T). Clinical characteristics, disease activity (DAS28-CRP3), medication use, and pregnancy outcomes were analysed. Flare was

defined by an increase of DAS28-CRP3 greater than 0.6 if the DAS28-CRP3 was greater than 3.2 and by an increase of DAS28-CRP3 greater than 1.2 if the DAS28-CRP3 was less than or equal to 3.2.

Results. Among 83 pregnancies (median age 35-IQR 30-38; median disease duration 66 months, IQR 36-156; ACPA+ 62.3%, RF+ 60.2%) in 64 RA patients enrolled between 2010 and 2018, 8 pregnancies ended with early miscarriages, 1 with intrauterine foetal death and 1 with ectopic preg-



nancy. The remaining 73 pregnancies in 63 patients were analysed. Before conception, 54 (74%) patients were in remission, 10 (14%) had low disease activity and 9 (12%) moderate disease activity (Fig. 1). During pregnancy, a flare occurred in 27 (37%) patients (13 in T1, 10 in T2, 6 in T3; 2 patients had more than 1 flare). Flares during pregnancy were associated with the discontinuation of DMARDs compatible with pregnancy (HCQ, SSZ, CYS-A, biological DMARDs (bDMARDs)) prior to conception/at positive pregnancy test (74% of patients with flare vs 50% of patients with no flare, $p=0.044$, OR 2.857, 95% CI 1.013-8.057) and the discontinuation of bDMARDs at positive pregnancy test (55% of patients with flare vs 30% of patients with no flare, $p=0.034$ OR 2.857, 95% CI 1.112-8.323). Flares during the course of pregnancy were also associated with a previous use of more than one bDMARDs (33% of patients with flare vs 10% of patients with no flare, $p=0.019$, OR 4.1, 95 % CI 1.204-13.966).

Twenty-four live births (33%) were complicated (9 preterm deliveries, of which 3 before 34weeks; 12 premature rupture of membranes (PROM), 5 at term and 7 preterm; 10 “small for gestational age” new-borns). Preterm deliveries were associated with the presence of flare (flare 27% vs no-flare 7%, $p=0.034$, OR 4.625, 95% CI 1.027-20.829).

Conclusions. In a cohort of prospectively-followed pregnancies, 37% of RA-patients experienced at least one flare during pregnancy despite the majority of the patients were in remission prior to conception. A higher frequency of flares was observed after stopping DMARDs and/or bDMARDs early in pregnancy. Patients with more aggressive RA (use of bDMARDs, especially if more than one) may get benefit from continuing treatment beyond conception to ensure control of maternal disease and better pregnancy outcomes.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Pregnancy, Disease activity.*

PERFORMANCE OF AUTOMATED COUNTING OF NAILFOLD CAPILLARY NUMBER IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH DIFFERENT CAPILLAROSCOPIC PATTERNS OF MICROANGIOPATHY (AUTOCAPI)

G. FERRARI¹, A. SULLI¹, A. VANHAECKE², C. PIZZORNI¹, V. SMITH², V. TOMATIS¹, M. PENDOLINO¹, M. CUTOLO¹

¹Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department Internal Medicine, University of Genova;

²Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Background. Reduced nailfold capillary number has been associated with a high risk of developing disease complications in systemic sclerosis (SSc) (1-2), and an automated capillary counting system (AUTOCAPI) has recently been validated in SSc patients (3). The aim of this study was to evaluate the performance of the automated software for absolute nailfold capillary number counting, in SSc patients with different nailfold capillaroscopic patterns of microangiopathy (Early, Active, and Late).

Materials and Methods. 183 SSc patients were random collected and enrolled at both Genova and Ghent Divisions of Rheumatology (LeRoy 2001 or ACR 2013 criteria, mean age 55±13 year, mean disease duration 5.5±6.8 years) and classified by nailfold videocapillaroscopy (NVC) in one the following patterns: 28 Not specific, 37 Early, 89 Active, 29 Late) (4). Eight fingers for each patient were analysed, counting the number of nailfold capillaries manually and by the AUTOCAPI software (DS Medica, Italy) along a millimetre in each finger image (3). The mean capillary number value from the eight finger images was calculated. The software reliability was assessed through calculation of the intraclass correlation coefficient (ICC) between automatic and manual counting.

Risultati. The mean number of capillaries assessed by manual vs automatic counting was as follows: 5.23±1.7 vs 5.47±1.3 in the total group of SSc patients, 5.91±1.2 vs 6.87±1.2 in the Not specific, 7.23±1.4 vs 5.67±1.1 in the Early, 4.67±1.1

vs 5.16±1.2 in the Active and 3.72±1.5 vs 4.85±1.1 in the Late pattern of microangiopathy. The higher standard deviation observed for automatic counting was 1.23 in the Not specific group. The following ICC's were obtained respectively for total patients, Not specific, Early, Active, and Late NVC patterns: 0.53, 0.51, 0.48, 0.50 and 0.66. The mean values for the manual versus automatic capillary counting assessed by the two centres in all SSc patients were respectively: 5.92±1.8 and 5.02±1.1 for Genova centre, and 4.71±1.5 and 5.83±1.4 for Ghent centre. The automatic counting confirmed that capillary number progressively reduces from Early to Active to Late NVC pattern of microangiopathy in SSc.

Conclusions. This study demonstrates the good reliability of AUTOCAPI software in nailfold capillary number counting in SSc patients with different patterns of microangiopathy. The use of automated counting software allows to standardize nailfold capillary assessment among different Rheumatological centres.

REFERENCES

1. Cutolo M, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2527-39.
2. Smith V, et al. *J Rheumatol.* 2013; 40: 2023-8.
3. Cutolo M, et al. *Microcirculation.* 2018; 25: e12447.
4. Sulli A, et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 821-5.

Keywords: *Systemic sclerosis, Capillary number, Automated counting.*

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori: R. Foti (Catania), E. Fusaro (Torino)

IDENTIFICAZIONE DI VARIANTI GENETICHE RARE IN PATHWAY CONNESSI A IL-1 IN PAZIENTI CON ARTRITE SISTEMICA GIOVANILE

G.C. Cavalli¹, R. Van Deuren², P. Arts², M. Steehouwer², C. Gilissen², P. Sfriso³, P. Galozzi³, S. Colafrancesco⁴, R. Priori⁴, L. Cantarini⁴, M. Pardeo⁵, A. Hoischen², C. Dinarello⁶, F. De Benedetti⁵, L. Dagna¹

¹Milano, ²Nijmegen - NL, ³Padova, ⁴Siena, ⁵Roma, ⁶Denver - CO

LE CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLE BIOPSIE SINOVIALI IDENTIFICANO I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE SOSTENUTA A RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA DOPO INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

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

Roma

FINDING INFLAMMATORY RESOLUTION BIOMARKERS: SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR RECEPTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Perniola¹, S. Alivernini², B. Tolusso², M.R. Gigante², M. Gessi², C. Di Mario², L. Petricca², A.L. Fedele², G. Ferraccioli², E. Gremese²

¹Verona, ²Roma

PERSISTENCE OF BDMARD THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER FIRST LINE TNF-INHIBITOR FAILURE. RESULTS FROM THE RECORD STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY.

G. Guerrini¹, G. Carrara², A. Zanetti², F. Rumi², M. Govoni¹, C.A. Scirè^{1,2}

¹Ferrara, ²Milano

IN AUTOANTIBODY-NEGATIVE PATIENTS, THE CUT-OFF OF SIX POINTS ACCORDING TO THE 2010 ACR/EULAR CRITERIA FOR RHEUMATOID ARTHRITIS MAY MISS A POPULATION OF SEVERE, PERSISTENT POLYARTHRITIS

S. Grignaschi, S. Bugatti, G. Sakellariou, F. Benaglio, A. Manzo, C. Montecucco

Pavia

TOCILIZUMAB THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

G. Cassone¹, M. Sebastiani, C. Vacchi¹, F. Furini³, E. Gremese⁴, V. Venerito⁵, F. Atzeni⁶, E. Arrigoni⁷, G. Della Casa¹, S. Cerri¹, M. Govoni², L. Petricca⁴, F. Iannone⁵, C. Salvarani^{1,2}, A. Manfredi¹

¹Modena, ²Reggio Emilia, ³Ferrara, ⁴Roma, ⁵Bari, ⁶Messina, ⁷Piacenza

POTENZIALI IMPLICAZIONI DELLA DIETA MEDITERRANEA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

I. Scotti, T. Schioppo, G. Marano, P. Boracchi, O. De Lucia, A. Murgo, F. Ingegnoli, R. Caporali

Milano

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ATTRAVERSO QUATTRO DIVERSI ALGORITMI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

M. Dessì¹, I. Cangemi¹, I. Platè¹, M. Piga¹, G.L. Erre², A.L. Fedele³, E. Gremese³, G. Ferraccioli³, G. Passiu², A. Mathieu¹, A. Cauli¹

¹Cagliari, ²Sassari, ³Roma

IDENTIFICAZIONE DI VARIANTI GENETICHE RARE IN PATHWAY CONNESSI A IL-1 IN PAZIENTI CON ARTRITE SISTEMICA GIOVANILE

G.C. CAVALLI¹, R. VAN DEUREN², P. ARTS², M. STEEHOUWER², C. GILISSEN², P. SFRISO³, P. GALOZZI³, S. COLAFRANCESCO⁴, R. PRIORI⁴, L. CANTARINI⁵, M. PARDEO⁶, A. HOISCHEN², C. DINARELLO⁷, F. DE BENEDETTI⁶, L. DAGNA¹

Vita Salute San Raffaele University, Milan; ²Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ³University of Padua; ⁴University of Siena; ⁵Sapienza University, Rome; ⁶Bambin Gesù Pediatric Hospital, Rome; ⁷University of Colorado, Denver, CO, USA

Corpo del lavoro. La malattia di Still o artrite sistemica giovanile (SJIA) è una malattia rara auto-infiammatoria caratterizzata da febbre, artrite e coinvolgimento multiorgano. L'infiammazione nella SJIA è largamente mediata da IL-1 β , come confermato dalla grande efficacia clinica degli inibitori selettivi. Tuttavia, la predisposizione genetica allo sviluppo di questa infiammazione mediata da IL-1 rimane indeterminata. Precedenti studi non sono stati in grado di identificare una solida associazione tra polimorfismi nei geni di IL-1 e SJIA, indicando indirettamente che è necessario investigare meccanismi genetici più complessi. Questi meccanismi complessi non possono essere studiati con le tecniche tradizionalmente impiegate per il partizionamento genetico, come GWAS, che identificano solo varianti e polimorfismi comuni. Al contrario, sono necessari studi che si concentrino su varianti rare e altamente penetranti, o su diversi tipi di mutazioni (i.e. piccole variazioni del numero di copie, inserzioni/delezioni). In questo studio, abbiamo ipotizzato che la variabilità genetica predisponente allo sviluppo di auto-infiammazione nella SJIA fosse da ricercarsi in una complessa rete di pathway correlati a IL-1: recettori, vie di trasduzione del segnale, meccanismi secretori, e processi regolatori coinvolti nella patogenesi dell'infiammazione mediata da IL-1.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto dati clinici e genetici da una vasta coorte di 52 pazienti con SJIA e sviluppato una piattaforma di sequenziamento basata sulla tecnologia Molecular Inver-

sion Probe (MIP). Questa tecnologia consente il targeted resequencing della sequenza codificante di 50 geni correlati all'attività biologica di IL-1, nonché l'identificazione di varianti rare e comuni in un'unica analisi. Come controlli abbiamo utilizzato 500 individui sani, 76 pazienti con malattia di Still dell'adulto, e una banca dati contenente dati di migliaia di pazienti con altre patologie infiammatorie.

Risultati. Abbiamo identificato numerose varianti rare o private nei geni oggetto di indagine in diversi pazienti con SJIA, raggruppate in sei 'cluster' patogenetici:

- 1) IL-1 family
- 2) IL-1 pathway
- 3) IL-18 pathway.
- 4) Inflammasomi.
- 5) Autofagia.
- 6) Produzione di ROS.

Conclusioni. Nei pazienti con SJIA si possono identificare numerose varianti geniche rare o ultrarare (private) in pathway correlati all'attività biologica di IL-1. Svelare le basi genetiche dell'auto-infiammazione sottese alla SJIA consente di approfondire la nostra comprensione dell'immanità innata umana, e consente l'identificazione di meccanismi suscettibili di targeting con piccole molecole o biologici nel singolo paziente, con notevoli implicazioni cliniche.

Keywords: *Genetica, Malattie autoinfiammatorie, IL-1.*

LE CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLE BIOPSIE SINOVIALI IDENTIFICANO I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE SOSTENUTA A RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA DOPO INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

M.R. GIGANTE¹, B. TOLUSSO¹, C. DI MARIO², L. PETRICCA¹, G. PELUSO¹, L. BUI³, A.L. FEDELE¹, F. FEDERICO³, G. FERRACCIOLI², E. GREMESE^{1,2}, S. ALIVERNINI^{1,2}

¹U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Divisione di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Le riacutizzazioni di malattie infiammatorie immuno-mediate, come l'Artrite Reumatoide (RA) si verificano imprevedibilmente rappresentando un grave peso per pazienti e medici. Scopo del lavoro è stato studiare le caratteristiche del tessuto sinoviale di pazienti con AR in remissione sostenuta predittivi di riacutizzazione di malattia, una volta che il trattamento biotecnologico è diminuito o interrotto.

Materiali e Metodi. 48 pazienti con AR in remissione clinica (DAS <1,6 per almeno 9 mesi) e ultrasonografica (Power Doppler negativo) prolungata in terapia combinata (b-DMARDs+Methotrexate) sono stati sottoposti a biopsia articolare ecoguidata mini-invasiva. L'infiltrato infiammatorio sinoviale è stato determinato attraverso immunocistochemica per le cellule CD68, CD21, CD3, CD20 e CD31 mentre il collagene è stato valutato con Tricromica di Goldner. Dopo l'entrata nello studio, ogni paziente è stato assegnato in modo casuale al gruppo riduzione/interruzione (RID/DISC: dapprima riduzione per 6 mesi e interruzione del bDMARD in seguito rispettivamente) o al gruppo che manteneva lo stesso schema terapeutico (CONT). Ogni paziente è stato seguito in regime ambulatoriale ogni 3 mesi per valutare l'insorgenza di una riacutizzazione della malattia dopo il cambiamento del trattamento farmacologico.

Risultati. All'ingresso nello studio, 29 pazienti sono stati assegnati al gruppo RID/DISC e 19 al gruppo CONT, rispettivamente. Considerando il gruppo RID/DISC, 6(20.7%) e 8/14 (57.1%) hanno manifestato riacutizzazione della malattia dopo la riduzione

e riduzione/interruzione del b-DMARDs rispettivamente, mentre 2(10.5%) pazienti del gruppo CONT hanno manifestato riacutizzazione della malattia durante follow-up (p=0.31 per riduzione e p=0.001 per interruzione del b-DMARD). In particolare, i pazienti che hanno manifestato riacutizzazione della malattia dopo le modifiche del bDMARD hanno mostrato, all'entrata nello studio, maggiori score istologici di cellule CD68+ nel sublining (p=0.02), maggiore conta dei vasi sinoviali CD31+ (p=0.01) e inferiori score di collagene (p=0.04 e p=0.01 nel lining e nel sublining, rispettivamente) rispetto ai pazienti che non hanno sperimentato riacutizzazione di malattia durante il follow-up. L'analisi di regressione logistica ha rivelato che avere una conta di vasi CD31+ sinoviali >12.8 al momento del raggiungimento della remissione sostenuta [OR(IC-95%): 5.7(1.0-32.1)] e la riduzione e interruzione sequenziali [OR(IC-95%): 5.4(1.3-22.7)] sono fattori indipendenti associati alla riacutizzazione della malattia nei pazienti con AR in remissione clinica e ultrasonografica sostenuta.

Conclusioni. La recidiva della malattia è un evento frequente nei pazienti con AR in remissione sostenuta dopo la sospensione di b-DMARD. L'analisi dell'infiltrato infiammatorio residuo del tessuto sinoviale identifica, al momento della remissione, i pazienti con AR ad alto rischio di riacutizzazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento farmacologico.

Keywords: Artrite reumatoide, Remissione, Riacutizzazione di malattia.

FINDING INFLAMMATORY RESOLUTION BIOMARKERS: SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR RECEPTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. PERNIOLA¹, S. ALIVERNINI², B. TOLUSSO³, M.R. GIGANTE³, M. GESSI³, C. DI MARIO², L. PETRICCA³, A.L. FEDELE³, G. FERRACCIOLI², E. GREMESE²

¹Università degli Studi di Verona; ²Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Background. The regulation of inflammation is a dynamic process involving several molecules as lipid mediators, affecting innate and adaptive immune response. The Specialized Pro-resolving Mediators (SPMs) are bioactive metabolites of omega-3 fatty acids which drive resolving phase (1). For several SPMs, the receptors are not known, although several studies have demonstrated their anti-inflammatory and pro-resolving functions. In particular, CMKLR1, FPR2 and BLT1 receptors are the most studied. Although in Rheumatoid Arthritis (RA) the importance of omega-3 fatty acids metabolites within pathophysiology is under definition, studies on SPMs receptors role in RA are still lacking. Purpose of this study was to define the expression of CMKLR1, FPR2 and BLT1 in RA patients and to correlate it to disease activity.

Materials and Methods. 28 RA patients with active disease (DAS28=5.4±1.1) (16 with naïve to treatment and 12 with resistant disease respectively) were enrolled in study. Each enrolled patient underwent peripheral blood (PB) drawing and a subgroup of them (n=11) underwent US-guided synovial tissue (ST) biopsy. FACS gating strategy was used for PB and ST processing to evaluate the expression of CMKLR1+, FPR2+ and BLT1+ (mean fluorescence intensity, MFI) in CD45+CD3+, CD45+CD19+ and neutrophils for both, CD45+CD14+ for PB only and CD45-CD90+ for ST only respectively. Each included ST was stained with haematoxylin/eosin and categorized by a pathologist, blinded to clinical characteristics, using the Krenn Score to assess ST inflammation degree (2). Clinical, demographic and immunological features were collected for each enrolled patient.

Results. Considering the whole RA cohort, the inflammatory burden, in terms of C-Reactive Pro-

tein (CRP) level directly correlated with FPR2+ expression on PB-derived CD45+CD3+ cells ($r=0.40$; $p=0.04$). Moreover, stratifying patients based on treatment scheme, DAS28 inversely correlated with CMKLR1+ expression on PB-derived CD45+CD3+ cells ($r=-0.77$; $p=0.01$) in resistant-to-treatment RA subgroup. Analysing the RA subgroup for ST assessment, total Krenn Score was contingent with disease activity, in terms of DAS28 ($r=0.53$; $p=0.003$). Interestingly, ST of resistant-to-treatment RA was depleted of FPR2 in resident CD45+CD19+ cells compared to naïve-to-treatment RA ($p=0.04$), despite comparable ST inflammation. Moreover, ST expression of CMLR1+ in resident CD45+CD3+ cells was directly associated with DAS28 in naïve-to-treatment RA ($r=0.81$; $p=0.03$), whereas FPR2+ expression on ST CD45+ cells inversely correlated with total Krenn Score ($r=-0.82$; $p=0.03$). Finally, ST inflammatory infiltrate degree in resistant-to-treatment RA subgroup was directly associated with CMKLR1+ in PB-derived CD45+CD3+ ($r=0.60$; $p=0.04$), CD45+CD19+ ($r=0.64$; $p=0.02$) and CD45+CD14+ ($r=0.70$; $p=0.01$) cells.

Conclusions. SPM receptors expression seem to be tightly related to disease activity both in PB and ST, suggesting a key role in the inflammatory process in RA patients. This modulated resolution signalling may contribute to slow down the beginning of resolution phase.

REFERENCES

1. Serhan CN. *Nature*, 2014.
2. Krenn V et al. *Histopathology*, 2006.

Keywords: Lipid mediator, Resolution, Rheumatoid arthritis.

PERSISTENCE OF bDMARD THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER FIRST LINE TNF-INHIBITOR FAILURE. RESULTS FROM THE RECORD STUDY OF THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

G. GUERRINI¹, G. CARRARA², A. ZANETTI^{2,3}, F. RUMI², M. GOVONI¹, C.A. SCIRÈ^{1,2}

¹Department of Medical Science, Rheumatology Unit, University of Ferrara; ²Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milano; ³Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, University of Milano-Bicocca, Milano

Background. About one-third of patients with Rheumatoid Arthritis (RA) have an inadequate response to a first-line biologic disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) therapy with TNF-inhibitor (TNF-i).

The optimal choice of a second bDMARD in patients with RA with an inadequate response to one previous TNFi represents an important therapeutic challenge.

The objective of this analysis is to comparatively assess the persistence on treatment of second-line bDMARDs with different mechanism of action (MoA) in RA patients with inadequate response to a first TNF-i.

Materials and Methods. This is a retrospective cohort study on administrative healthcare databas-

es (AHD) of the Lombardy Region, Italy (2004 - 2013).

Patients with RA were identified through the exemption code (006.714.0) (sensitivity 77.1% and specificity 96.4%).

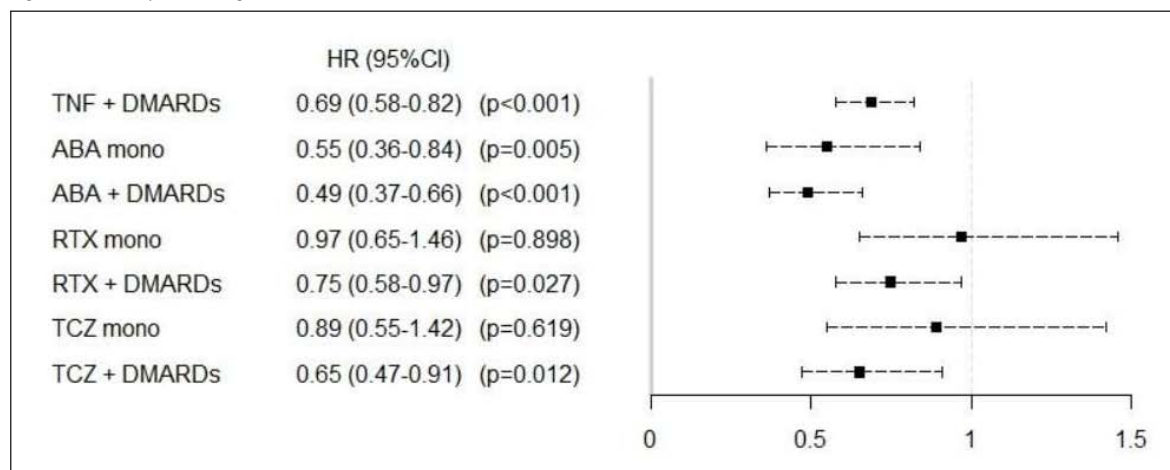
In this work were included RA patients who have failed first-line TNF-i therapy and which begin second-line bDMARD therapy (second TNF-i, Abatacept [ABA], Tocilizumab [TCZ] and Rituximab [RTX]) with or without concomitant conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) or their combination.

The relationship between different bDMARDs and persistence on treatment (duration of time from initiation to discontinuation of therapy) was modelled by Cox proportional hazard models adjusted

Table 1 - Demographic characteristic of the study subjects.

	TNF	ABA	RTX	TCZ
N	1181	239	166	130
Female, n (%)	939 (79.51)	199 (83.26)	129 (77.71)	104 (80)
Age, mean (SD)	53.10 (12.85)	56.98 (12.05)	53.51 (12.26)	53.67 (12.15)
Disease duration > 5 yrs, n (%)	250 (21.17)	64 (26.78)	41 (24.70)	28 (21.54)
DMARDs, n (%)	897 (75.95)	170 (71.13)	130 (78.31)	87 (66.92)
MTX alone	577 (48.86)	105 (43.93)	91 (54.82)	49 (37.69)
GCs, n (%)	796 (67.40)	167 (69.87)	121 (72.89)	92 (70.77)
Charlson index, mean (SD)	1.15 (0.46)	1.12 (0.39)	1.20 (0.53)	1.13 (0.36)

Figure 1 - Forest plot of drug survival.



for pre-specified confounders (sex, age, disease duration, Charlson Comorbidity Index, use of cDMARDs, glucocorticoids (GCs) or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), and results presented as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95%CI).

Results. 1716 RA patients who have failed first TNF-i were included, of these patients 1371 (79.9%) were women and the mean age was 53.7 years. Among second line bDMARDs therapy patients, 1181 (68.8%) started TNF-i, 239 (13.9%) ABA, 166 (9.3%) RTX and 130 (7.6%) TCZ. bDMARD was prescribed as monotherapy in 432 (25.2%) patients and 1284 (74.8%) in association to at least one csDMARD. GCs were prescribed in 1176 (68.5%) RA patients (67.4% TNF-i, 69.9% ABA, 72.9% RTX and 70.8% TCZ). Demographic

characteristics of the study subjects are shown in Table I.

In patients in second-line bDMARD treatment, considering TNF-i as reference, multivariate analysis showed a significantly increased risk of drug survival for combination therapy with csDMARDs, not significant for RTX monotherapy and TCZ monotherapy (Fig. 1).

Conclusions. Among patients with Rheumatoid Arthritis who have failed first TNF-i, there aren't statistically significant difference in persistence in treatment between the different second line bDMARDs if administered in combination with cDMARDs.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Persistence on treatment, bDMARDs.*

IN AUTOANTIBODY-NEGATIVE PATIENTS, THE CUT-OFF OF SIX POINTS ACCORDING TO THE 2010 ACR/EULAR CRITERIA FOR RHEUMATOID ARTHRITIS MAY MISS A POPULATION OF SEVERE, PERSISTENT POLYARTHRITIS

S. GRIGNASCHI, S. BUGATTI, G. SAKELLARIOU, F. BENAGLIO, A. MANZO, C. MONTECUCCO

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. At the group level, the classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) developed in 2010 identify patients earlier than the 1987 criteria. However, performance of the new criteria in subjects negative for rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein autoantibodies (ACPA) is object of debate (1, 2). In these patients, classification may be missed despite severe joint and systemic inflammation.

Objective of this work is to evaluate disease characteristics and arthritis persistence in autoantibody-negative patients with early polyarthritis fulfilling only 5 of the 10 points of the classification criteria for RA.

Materials and Methods. We included early arthritis patients from our Early Arthritis Cohort with at least one clinically swollen joint, symptoms for less than 12 months, no other explanation of arthritis and naïve to glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) at presentation. At baseline, fulfillment of each specific domain of the 1987 and the 2010 criteria was recorded. RF and ACPA were determined on baseline sera. Autoantibody-negative patients achieving a total score of 5 in the 2010 criteria were compared to patients fulfilling RA criteria for baseline charac-

teristics and for arthritis persistence (28-joints disease activity score [DAS28] >3.2) after 2 months of follow-up.

Results. Of the total population of 882 patients with new-onset inflammatory arthritis, comprehensive evaluation of the fulfillment of the 1987 and the 2010 criteria was available in 771 cases (87.4%). Of these, 476 (61.7%) were negative for both RF and ACPA. Among autoantibody-negative patients, 193 (40.5%) scored less than 6 points according to the 2010 criteria, with 82 (42.4%) scoring 5 points. 35.4% of these patients were captured by the 1987 criteria at baseline. Reasons for not fulfilling 1987 criteria in the remaining were morning stiffness <60 min in the majority of the cases (62.3%). As expected, autoantibody-negative patients scoring 5 points had lower disease activity with respect to autoantibody-negative patients fulfilling RA criteria (Table 1). Rather, disease activity, pain and loss of function were comparable to those of autoantibody-positive early RA patients (Table I). After 2 months of follow-up, 58.1% of autoantibody-negative patients scoring 5 points remained in moderate disease activity (DAS28 >3.2).

Conclusions In autoantibody-negative patients with new-onset arthritis scoring 5 of the 10 points

Table 1 - Baseline characteristics of the study cohort.

	autoantibody-negative 2010 ACR/EULAR score=5	autoantibody-negative 2010 ACR/EULAR score ≥6	p	autoantibody-positive 2010 ACR/EULAR score ≥6	p
symptoms' duration, median (IQR), weeks	30.6 (10.7 to 37.1)	15.6 (9.9-26.3)	0.04	15.3 (8.5 to 28.8)	0.04
DAS28, mean (SD)	4.53 (0.83)	5.25 (1.08)	<0.001	4.72 (1.15)	0.05
VAS pain, median (IQR)	51.5 (32.5-70.5)	62 (50-80)	0.01	50 (31-77.5)	0.76
HAQ, median (IQR)	1 (0.47-1.5)	1.25 (0.75-1.88)	0.003	1 (0.5-1.5)	0.44

of the 2010 criteria for RA classification, arthritis is equally severe and disabling compared to autoantibody-positive patients classified as RA from baseline. In the majority of these patients, arthritis persists in the short term. Prospective data are thus awaited in order to assess whether the cut point of the 2010 criteria needs to be lowered in autoantibody-negative inflammatory polyarthritis.

REFERENCES

1. Jung SJ et al. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1097-8
2. Boeters DM et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47: 170-174

Keywords: *Classification criteria, Autoantibody-negative, Early arthritis cohort.*

TOCILIZUMAB THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

G. CASSONE¹, M. SEBASTIANI², C. VACCHI², F. FURINI⁴, E. GREMESE⁵, V. VENERITO⁶, F. ATZENI⁷, E. ARRIGONI⁸, G. DELLA CASA⁹, S. CERRI¹⁰, M. GOVONI⁴, L. PETRICCA⁵, F. IANNONE⁶, C. SALVARANI^{2,3}, A. MANFREDI²

¹Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia; ²Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ³Rheumatology Unit, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; ⁴Department of Medical Sciences, Division of Rheumatology, Santa Anna University Hospital, Ferrara; ⁵Division of Rheumatology, Institute of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; ⁶Rheumatology Unit, University of Bari; ⁷Rheumatology Unit, University of Messina; ⁸Rheumatology Unit, ERI Medicine, Hospital of Piacenza; ⁹Radiology Unit Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; ¹⁰Respiratory Disease Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Background. Interstitial lung disease (ILD) is the most severe extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). Although it is responsible of 10-20% of all RA mortality, no controlled studies are available for the treatment of RA-ILD and its therapeutic approach is still debated.

In this study, we analysed the evolution of ILD in a population of RA patients treated with tocilizumab (TCZ).

Materials and Methods. In this national multicenter study, we retrospectively collected patients with RA-ILD treated with at least one dose of TCZ. For each patient, clinical and serological data were evaluated.

Moreover, we analysed the evolution of high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests, including forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO).

Results. Twenty-eight RA-ILD patients were identified (females/males 18/10, mean age 61.6 years), with a median follow-up for TCZ therapy of 30 months. Baseline characteristics of RA-

Table 1 - Demographic, clinical and serological features of patients at baseline.

Median age	64 (15)
Female/Male ratio	1.8/1
Disease duration	11.5 (13)
ILD duration before TCZ therapy (months)	12 (34)
Follow-up (months)	30 (44)
Rheumatoid factor	28 (100%)
ACPA	26 (92.8%)
HRCT pattern	
UIP	14 (50%)
NSIP	13 (46.5%)
CPFE	1 (3.5%)
Forced vital capacity (%)	99 (27)
Diffusion lung CO (%)	58.5 (23)
Use of cDMARDs before TCZ	28 (100%)
Methotrexate	25 (89.3%)
Leflunomide	10 (37%)
TNFalpha inhibitors	10 (37%)
Rituximab	7 (25.9%)
Abatacept	2 (7.4%)
TCZ mono-therapy	23 (82.1%)
TCZ + methotrexate	5 (17.8%)
Corticosteroids	20 (71.4%)

Continuous data are reported as median (IQR).

ACPA: anticiclic citrullinated peptides antibodies, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, cDMARDs: conventional diseases modifying anti-rheumatic drugs, TCZ: tocilizumab, IQR: interquartile range.

ILD patients included in the study are summarized in Table I.

At the end of follow-up, FVC remained stable in 14 patients (56%), improved in 5 (20%) and worsened in 6 (24%). DLCO remained stable in 14 patients (56%), improved in 5 (20%) and worsened in 6 (24%), even though in 3 patients DLCO and FVC showed an opposite trend.

HRCT remained stable in the majority of cases (25), worsened in 2 patients with a usual interstitial

pneumonia pattern, improved in only one case with a nonspecific interstitial pneumonia pattern.

Conclusions. The management of RA-ILD patients remains a critical unmet need. TCZ demonstrated a good safety profile in patients with RA-ILD and a potential effect on the stabilization of the lung involvement.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, Artrite reumatoide, Tocilizumab.*

POTENZIALI IMPLICAZIONI DELLA DIETA MEDITERRANEA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

I. SCOTTI^{1,2}, T. SCHIOPPO^{1,2}, G. MARANO^{2,3}, P. BORACCHI^{2,3}, O. DE LUCIA¹, A. MURGO¹, F. INGEGNOLI^{1,2}, R. CAPORALI^{1,2}

¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; ³Statistica Medica, Biometria ed Epidemiologia G.A. Maccacaro, Milano

Corpo del lavoro. La dieta mediterranea (DM) è considerata una dieta equilibrata e potenzialmente anti-infiammatoria, caratterizzata dall'elevato consumo di olio di oliva, cereali non raffinati, frutta e verdura fresca o secca, pesce, latticini, carne e da un moderato consumo di vino rosso. Attualmente vi sono dati contrastanti rispetto ai benefici della DM nell'artrite reumatoide (AR) e non vi sono sufficienti evidenze per supportare un ruolo della DM nella prevenzione e nel trattamento dell'AR. L'obiettivo dello studio era valutare l'eventuale associazione tra l'aderenza alla DM e l'attività di malattia, lo stato di salute generale (GH) e le comorbidità nei pazienti con AR.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi affetti da AR (ACR/EULAR 2010) riportando per ciascun paziente il Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28), il Simple Disease Activity Index (SDAI), il GH riferito dal paziente e un questionario auto-compilato (MedDiet score). L'associazione tra il MedDiet score e le variabili sopra menzionate è stata valutata tramite modelli di regressione univariata. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software R.

Risultati. Sono stati arruolati 205 pazienti (197 italiani): età media alla visita 53 anni (q1-q3: 44-59), età all'esordio 38 (q1-q3: 28-47), durata di malattia 12 (q1-q3: 7-19), femmine 80.49%, positività auto-anticorpale per fattore reumatoide e/o anti peptide ciclico citrullinato 58.54%, danno radiografico 41.79%. Le comorbidità considerate sono

state: gastrointestinali (malattia da reflusso gastroesofageo, malattie infiammatorie intestinali, gastrite, esofagite) 19%, insufficienza renale cronica 1%, ipertensione arteriosa 21.95%, diabete mellito 3.9%, malattia coronarica 1.95%. Una correlazione positiva significativa è stata trovata fra l'aderenza alla DM e il GH, come mostrato nella tabella sotto riportata: ciò suggerisce una lieve/moderata tendenza ad avere un GH migliore al crescere del punteggio del MedDiet score. Sebbene non statisticamente significativa, una correlazione negativa è stata osservata tra DAS28 o SDAI e il MedDiet score, suggerendo un'associazione fra una elevata aderenza alla DM e un basso livello di attività di malattia. È stata evidenziata una significativa differenza fra i soggetti con e senza ipertensione arteriosa per quanto riguarda il MedDiet score (differenza media -2.0 IC: -3.7, -0.2; p=0.029).

Conclusioni. In questa coorte italiana l'aderenza alla DM è risultata significativamente associata ad un miglior GH, sebbene non sia stata dimostrata una correlazione significativa fra un elevato MedDiet score e una bassa attività di malattia. L'ipertensione arteriosa è stata l'unica comorbidità, tra quelle considerate, associata a un basso MedDiet score, probabilmente a causa della bassa prevalenza delle altre comorbidità. Il nostro studio evidenzia, quindi, un beneficio globale legato alla DM nei pazienti con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, Dieta mediterranea, Attività di malattia.

Covariate numeriche	MedDiet Score		
	Coefficiente di correlazione (r): est (95% C.I.)	Coefficiente di regressione (slope): est (95% C.I.)	LR test: p-value
DAS28	-0,10 (-0,23, 0,04)	-0,45 (-1,05, 0,16)	0,149
SDAI	-0,12 (-0,25, 0,02)	-0,12 (-0,38, 0,15)	0,088
GH	0,19 (0,05, 0,31)	0,05 (0,01, 0,09)	0,007*
BMI	-0,05 (-0,18, 0,09)	-0,06 (-0,22, 0,08)	0,483

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ATTRAVERSO QUATTRO DIVERSI ALGORITMI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

M. DESSÌ¹, I. CANGEMI¹, I. PLATÈ¹, M. PIGA¹, G.L. ERRE², A.L. FEDELE³, E. GREMESE³, G. FERRACCIOLI³, G. PASSIU², A. MATHIEU¹, A. CAULI¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario A.O.U. e Università di Cagliari; ²U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari e Università di Sassari; ³U.O.C. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

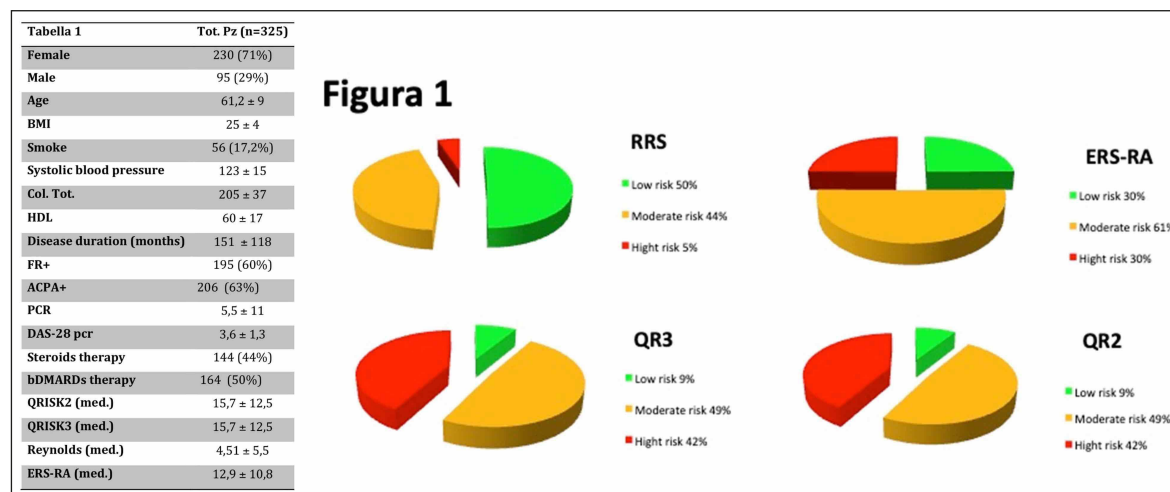
Corpo del lavoro. Il rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare (CV) nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) è aumentato del 50% rispetto alla popolazione generale. Gli algoritmi validati nella popolazione generale non consentono una corretta stratificazione del rischio CV nei pazienti con AR. L'obiettivo di questo studio è valutare la performance di quattro diversi algoritmi nel predire eventi CV, fatali e non fatali, in una coorte prospettica di pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 325 pazienti affetti da AR, in accordo con i criteri ACR/EULAR 2010, di età compresa tra 45 ed 85 anni. Al momento dell'arruolamento il rischio CV è stato valutato attraverso quattro differenti algoritmi: Reynolds risk score (RRS), QRISK2 (QR2), QRISK3 (QR3), Extended Risk Score (ERS-RA),

e i pazienti sono stati stratificati in 3 classi di rischio: basso (<3%), moderato (3-15%) ed elevato (>15%). Per ogni paziente è stato registrato un ampio pannello di variabili demografiche, cliniche e terapeutiche. Nel corso del follow-up i pazienti sono stati valutati ogni 6 mesi per identificare l'occorrenza di eventi cardiovascolari (es. angina instabile, infarto miocardico) e cerebrovascolari (es. ictus ischemico).

Modelli di regressione secondo Cox sono stati applicati per confrontare le performance dei diversi algoritmi nel predire eventi CV nella coorte in esame.

Risultati. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate in tabella I. La valutazione del rischio cardiovascolare attraverso RRS, QR2, QR3 e ERS-RA è stata effettuata rispettivamente su



311, 308, 310 e 303 pazienti. La stratificazione nelle tre categorie di rischio per i quattro algoritmi è mostrata in Figura 1. Come atteso, i pazienti che assumevano corticosteroidi in combinazione con DMARDs erano più frequentemente classificati come ad alto rischio con ognuno degli algoritmi testati (RRS 7,2% vs 4,0%; QR2 50,3% vs 35,2%; QR3 57,6% vs 30,0%, ERS-RA 45,9% vs 17,2%). Al contrario, i pazienti che assumevano DMARDs biologici erano meno frequentemente classificati come ad alto rischio con ognuno degli algoritmi testati (RRS 2,5% vs 8,4%; QR2 37,4% vs 47,0%; QR3 36,5% vs 48,6%, ERS-RA 25,3% vs 34,6%).

Al termine del periodo medio di follow-up di 32 mesi ($\pm 6,7$), sono stati osservati un evento cere-

brovascolare e cinque eventi CV, di cui uno fatale. Nessuno dei 4 algoritmi testati ha dimostrato di predire l'occorrenza di eventi CV in misura statisticamente significativa.

Conclusioni. Il presente studio ha dimostrato la scarsa accuratezza dei comuni algoritmi di stratificazione del rischio nel predire l'occorrenza di eventi CV nei pazienti con AR. Sebbene i nostri risultati possano essere viziati dal breve periodo di follow-up e dal basso numero di eventi osservato, essi supportano la necessità di sviluppare nuovi e più accurati algoritmi di valutazione del rischio CV nei pazienti affetti da AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Rischio cardiovascolare, Algoritmi stratificazione.*

COMUNICAZIONI ORALI: SCLERODERMIA

Moderatori: S. Bellando Randone (Firenze), G. Cuomo (Napoli)

ASSOCIATION OF ANTI-RNA POLYMERASE III ANTIBODY AND SILICONE BREAST IMPLANTS RUPTURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS FROM AN ITALIAN MULTICENTRE STUDY

M.G. Lazzaroni¹, C. Campochiaro², G. De Luca², C. Caimmi³, E. Bertoldo³, F. Franceschini¹,
A. Tincani¹, P. Airò¹

¹Brescia, ²Milano, ³Verona

HEART FAILURE SECONDARY TO PULMONARY HYPERTENSION IMPAIRS THE SURVIVAL RATE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: FINDING FROM A MONOCENTRIC SCLERODERMA UNIT

F. Montini, F. Cacciapaglia, M. Fornaro, S. Colella, V. Venerito, L. Urso, S. Schiraldi,
O. Magazzino, F. Cafarelli, L. Coladonato, M.G. Anelli, G. Lopalco, F. Iannone

Bari

VALIDAZIONE DA PARTE DELL'OMERACT ULTRASOUND WORKING GROUP (WG) DEI REPERTI ECOGRAFICI RIFERIBILI ALL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: RISULTATI DELLA RIPRODUCIBILITÀ SU IMMAGINI

A. Delle Sedie¹, L. Terslev², G.A.W. Bruyn³, M. Diaz⁴, M. Di Carlo⁵, M. Frigato⁶, L. Gargani¹,
M. Gutierrez⁷, A. Hocevar⁸, A. Iagnocco⁹, A. Juche¹⁰, P. Mandl¹¹, E. Naredo¹², C. Pineda⁷, F. Porta¹³,
V. Ravagnani⁶, C.A. Scirè¹⁴, T. Serban¹⁵, K. Smith¹⁶, M. Stoenoiu¹⁷, M. Tardella⁵, K. Torralba¹⁸,
R. Wakefield¹⁶, M.A. D'Agostino¹⁹

¹Pisa, ²Copenhagen - DK, ³Lelystad - NL, ⁴Bogotá - CO, ⁵Jesi, AN, ⁶Mantova, ⁷Mexico City - MX,
⁸Ljubljana - SL, ⁹Torino, ¹⁰Berlin - DE, ¹¹Wien - AT, ¹²Madrid - ES, ¹³Pistoia, ¹⁴Ferrara, ¹⁵Genova,
¹⁶Leeds - UK, ¹⁷Bruxelles - BE, ¹⁸Loma Linda - CA, ¹⁹Paris - FR

SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH LATE ONSET (OVER 65 YEARS) RAYNAUD'S PHENOMENON: A PECULIAR DISEASE SUBSET?

L. Urso, V. Venerito, F. Cacciapaglia, F. Montini, O. Magazzino, G. Lapadula, F. Iannone

Bari

EVOLUTION OF SYSTEMIC SCLEROSIS-RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

J. Ciaffi, N. Van Leeuwen, T.W.J. Huizinga, L. Kroft, A. Schouffoer, J. De Vries-Bouwstra

Leiden - NL

IL COINVOLGIMENTO URINARIO IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA: NUOVE PROSPETTIVE SU UNA COMPLICANZA DI MALATTIA SOTTODIAGNOSTICATA

G. Pacini¹, A.C. Trombetta¹, F. Goegan¹, S. Paolino¹, C. Pizzorni¹, E. Alessandri¹, M. Patanè¹,
E. Gotelli¹, G. Ferrari¹, F. Cattelan¹, M. Ghio¹, A. Casabella¹, V. Smith², M. Cutolo¹

¹Genova, ²Ghent - BE

THE ROLE OF APREMILAST IN THE PREVENTION OF THE TRANSITION OF CULTURED HUMAN SKIN FIBROBLASTS INTO PROFIBROTIC MYOFIBROBLASTS

M. Cutolo¹, P. Montagna¹, G. Martinelli¹, S. Tardito¹, C. Corallo², N. Giordano², E. Cozzani¹,
P.P. Tavilla¹, C. Pizzorni¹, S. Paolino¹, M. Patanè¹, A. Sulli¹, E. Alessandri¹, V. Smith³, S. Soldano¹

¹Genova, ²Siena, ³Ghent - BE

NEMO SCORE IN NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY IS A GOOD TOOL TO ASSESS BOTH STEADY STATE LEVELS AND OVERTIME CHANGES OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A COMPARISON WITH BOTH THE COMPOSITE EScSG AND EUSTAR INDICES FOR THIS DISEASE STATUS ENTITY

F. Pignataro¹, A. Minniti¹, W. Maglione¹, F. Campanaro¹, D. Sambataro², G. Sambataro², C. Vitali³, N. Del Papa¹

¹Milano, ²Catania, ³Como

ASSOCIATION OF ANTI-RNA POLYMERASE III ANTIBODY AND SILICONE BREAST IMPLANTS RUPTURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS FROM AN ITALIAN MULTICENTRE STUDY

M.G. LAZZARONI¹, C. CAMPOCHIARO², G. DE LUCA², C. CAIMMI³, E. BERTOLDO³, F. FRANCESCHINI¹, A. TINCANI¹, P. AIRO¹

¹Università di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia; ²IRCCS Ospedale e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano;

³Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata, Verona

Background. Several epidemiological studies have investigated the link between silicone breast implants (SBI) and Systemic Sclerosis (SSc). Although discordant data were reported, a recent analysis of SBI followed by United States Food and Drug Administration post approval studies, including nearly 100,000 individuals, described an association of SBI with a higher rate of SSc (Standardized incidence ratio 7.00), compared with normative data (1). The analysis of clinical associations in patients with SSc is complicated by the heterogeneity of the disease, both on immunological and clinical terms. Interestingly, a specific association of anti-RNA polymerase III antibody (anti-RNAP3) and SBI in Japanese patients with SSc was described in a single-center cohort (2). It should be noted that an association of anti-RNAP3 with breast cancer, particularly when synchronous with SSc onset, was also demonstrated (3, 4).

The objective of the study was to evaluate the asso-

ciation of SBI with SSc in Italian patients classified according to their SSc-related autoantibodies.

Materials and Methods. 742 consecutive women with SSc classified according the 2013 criteria of SSc, that were evaluated for the presence of SSc-specific autoantibodies (anti-Topoisomerase-I (anti-Topo-I), anticentromere (ACA), and anti-RNAP3) in 3 Italian University centres, were included. For each patient, history of breast cancer and SBI were recorded. SBI rupture was confirmed by CT or MRI scan, that were performed when clinically indicated.

Results. Comparing anti-RNAP3+ vs anti-RNAP3- patients, a non-significantly higher frequency of breast cancer (10.5% vs 4.4%; $p=0.09$) was noticed. We collected 12/742 patients with an SBI; in 11/12 patients, SSc onset occurred after SBI implantation, while 1 patient that was diagnosed with SSc many years before SBI implantation was excluded from further analysis. Comparing anti-RNAP3+ vs anti-RNAP3- patients, a significant higher frequen-

Table 1 - Frequency of SBI, SBI rupture and breast cancer in 742 SSc patients, divided according to the autoantibody. *1 Patient with SSc diagnosis before SBI implantation excluded from univariate analysis.

	Patients	SBI	SBI rupture	Breast cancer
ACA	415	5*	2*	24
Anti-TopoI	176	1	1	2
Anti-RNAP3	38	4	3	4
Others	106	2	0	5
Total	742	11	5	35

cy of SBI (10.5% vs 1.0%; $p=0.002$) and SBI rupture (7.8% vs 0.3%; $p=0.001$) was noticed. Considering only the frequency of SBI rupture in the absence of a history of breast cancer, the comparison between anti-RNAP3+ vs anti-RNAP3- was significant (5.9% vs 0.1%; $p=0.007$).

Conclusions. In this large Italian cohort, a higher prevalence of SBI and SBI rupture in anti-RNAP3+ compared to anti-RNAP3- SSc patients was confirmed, regardless of the history of breast cancer. This preliminary observation should be confirmed

in multicentre cohorts, particularly regarding the connection between SSc and SBI rupture.

REFERENCES

1. Coroneos CJ, et al. *Ann Surg.* 2019; 269: 30-6.
2. Saigusa R, et al. *J Dermatol.* 2016; 43: 808-10.
3. Moinzadeh P, et al. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16: R53.
4. Lazzaroni MG, et al. *J Rheumatol.* 2017; 44: 639-47.

Keywords: *Systemic sclerosis, Silicone breast implants, Breast cancer.*

HEART FAILURE SECONDARY TO PULMONARY HYPERTENSION IMPAIRS THE SURVIVAL RATE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: FINDING FROM A MONOCENTRIC SCLERODERMA UNIT

F. MONTINI, F. CACCIAPAGLIA, M. FORNARO, S. COLELLA, V. VENERITO, L. URSO, S. SCHIRALDI, O. MAGAZZINO, F. CAFARELLI, L. COLADONATO, M.G. ANELLI, G. LOPALCO, F. IANNONE

U.O. Reumatologia Dipartimento Emergenza e Trapianti di Organo, Università degli Studi di Bari

Background. Systemic sclerosis (SSc) is one of the connective tissue diseases with the poorer prognosis and disease-related causes, particularly pulmonary fibrosis, PAH and cardiac causes, accounted for most deaths (1). Last decades revealed a decrease in excess mortality due to the opportunity of new screening and therapeutic strategies (2). Objective: To estimate the global survival and any predictor of mortality in a monocentric cohort of SSc patients with a 10-years follow-up.

Materials e Methods. We performed a retrospective analysis examining the medical records of our longitudinal SSc cohort with a median (IQR) follow-up of 56 (25-82.5) months in our Scleroderma Unit since January 2009. All clinical, laboratory and instrumental findings have been recorded and analyzed using Chi-squared tests, Kaplan-Meier curves, log-rank tests, and Cox proportional hazards modeling.

Results. We collected data from 338 SSc patients (female n. 311(92%); mean (SD) age at diagnosis 50.6 (\pm 15.9) years, median (IQR) disease duration 8.75 (4.1-14.9) years; diffuse cutaneous involvement n.48 (14.2%) patients) fulfilling the 1980 ARA and/or 2013 ACR/EULAR classification criteria. All patients were positive for ANA, while anti-Topo-I were found in 136 (40.2%), CENP-B in 139 (38.2%) patients. Fifteen (4.4%) patients were positive to other autoantibodies (Anti-RNA polymerase III, anti-Pm/Scl) and anti-ENA were negative or unknown for 48 (14.2%) SSc patients. Interstitial lung disease (ILD) was present in 158 (46.7%), pulmonary arterial hypertension (Group 1 PAH) was found in 17 (5%), and 22/338 (6.5%) patients presented pulmonary hypertension com-

binated with ILD (Group 3 PH-ILD). The overall survival rates were 89.1% and 87.3% at 5 and 10 years, respectively. The 5-years global survival was significantly impaired by the presence of PAH or PH-ILD, while the isolated presence of ILD didn't impact on survival individuals (Log-rank 33.40, $p < 0.001$). The multivariate analysis showed that a condition of diffuse cutaneous involvement (dsSSc) (HR=4.02, 95% CI:1.86-8.71), higher age at diagnosis (HR=2.71, 95% CI:1.12-6.61), delayed referral to our centre specialized in SSc (HR=2.73, 95% CI:1.11-6.7), body mass index (HR = 0.91, 95% CI:0.84-0.98) and absence of heart or lung involvement (HR=0.17, 95% CI:0.06-0.5) were independent predictors of 5-years. While gender, disease duration, specific autoantibodies, basal Rodnan skin score, smoking, renal or gastrointestinal comorbidities, NYHA functional class, steroid or immune-suppressive treatments didn't reach the statistical significance.

Conclusions. Our study demonstrated a global 10-years survival rate over 85%. Heart failure in PH patients with or without concomitant ILD represents the main negative predictor of survival. The rapid referral to a specialized centre for SSc and early treatment with effective agents for PH could further improve prognosis.

REFERENCES

1. Tyndall AJ et al. Ann Rheum Dis. 2010.
2. Allanore Y, et al. Expert Opin Pharmacother. 2007.

Keywords: *Survival rate, Pulmonary hypertension, Heart failure.*

VALIDAZIONE DA PARTE DELL'OMERACT ULTRASOUND WORKING GROUP (WG) DEI REPERTI ECOGRAFICI RIFERIBILI ALL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: RISULTATI DELLA RIPRODUCIBILITÀ SU IMMAGINI

A. DELLE SEDIE¹, L. TERSLEV², G.A.W. BRUYN³, M. DIAZ⁴, M. DI CARLO⁵, M. FRIGATO⁶, L. GARGANI⁷, M. GUTIERREZ⁸, A. HOCEVAR⁹, A. IAGNOCCO¹⁰, A. JUCHE¹¹, P. MANDL¹², E. NAREDO¹³, C. PINEDA⁸, F. PORTA¹⁴, V. RAVAGNANI⁶, C.A. SCIRÈ⁵, T. SERBAN¹⁶, K. SMITH¹⁷, M. STOENIU¹⁸, M. TARDELLA⁵, K. TORRALBA¹⁹, R. WAKEFIELD¹⁷, M.A. D'AGOSTINO²⁰

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ²Rigshospitalet-Glostrup, Copenhagen, Denmark; ³Lelystad, The Netherlands;

⁴Fundacion Santa Fe, Bogotá, Colombia; ⁵Università Politecnica delle Marche, Jesi; ⁶A.S.S.T Mantova; ⁷CNR, Pisa; ⁸Instituto Nacional de Rehabilitación, Città del Messico; ⁹UMC Ljubljana, Slovenia; ¹⁰Università degli Studi di Torino; ¹¹Humboldt University of Berlin, Germany; ¹²University of Vienna, Austria; ¹³Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ¹⁴Pistoia; ¹⁵Università di Ferrara; ¹⁶Ospedale La Colletta - ASL3, Genova; ¹⁷NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, United Kingdom; ¹⁸Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium; ¹⁹Loma Linda University, USA; ²⁰Université Paris Ouest-Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Parigi, France

Corpo del lavoro. La valutazione dell'interstizio-patia polmonare (ILD) rimane difficoltosa a causa della bassa sensibilità di Rx e prove di funzione respiratoria, oltre che del rischio radiologico connesso alle ripetute HRCT. L'ecografia (US) polmonare ha mostrato potenzialità nella valutazione dell'ILD correlata alle malattie autoimmuni sistemiche inclusa la sclerosi sistemica. Scopo del lavoro è validare le definizioni dei reperti ecografici tipici della ILD, precedentemente trovate tramite esercizio Delphi.

Materiali e Metodi. Dopo aver creato le definizioni di linea B (BL) e irregolarità della linea pleurica (PLI), per testarne la riproducibilità attraverso il coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) e la kappa, è stato creato un file contenente 30 clips di PLI e 50 clip di BL (sia normali che patologiche). Il file è stato inviato a tutti i membri del WG che avevano completato i precedenti 3 rounds del Delphi, chiedendo a ognuno di dare la propria valutazione (score 0-2 per la PLI e numero totale delle BL) su ogni clip. Per definire non soltanto

la riproducibilità inter-operatore, ma anche quella intra-operatore, dopo due mesi, il file è stato nuovamente inviato (cambiando la numerazione delle clips) alle stesse persone.

Risultati. Tutti i 23 membri del WG hanno completato i due turni per la riproducibilità su clips. L'esercizio ha mostrato una moderata riproducibilità inter-operatore per BL (ICC=0.61) e buona per PLI (kappa=0.69); la seconda lettura ha invece permesso di evidenziare una buona riproducibilità intra-operatore sia per BL (ICC=0.81) che per PLI (kappa=0.71).

Conclusioni. Sebbene sia necessario proseguire il processo di validazione con esercizi su pazienti, questi primi risultati confermano come l'US possa rappresentare una possibilità di imaging per l'identificazione e il monitoraggio della ILD nelle malattie reumatiche.

Keywords: *Interstizio-patia polmonare, Scleroder-mia, Ecografia.*

SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH LATE ONSET (OVER 65 YEARS) RAYNAUD'S PHENOMENON: A PECULIAR DISEASE SUBSET?

L. URSO, V. VENERITO, F. CACCIAPAGLIA, F. MONTINI, O. MAGAZZINO, G. LAPADULA, F. IANNONE

Rheumatology Unit - Department of Emergency and Organ Transplantation (DETO), University of Bari

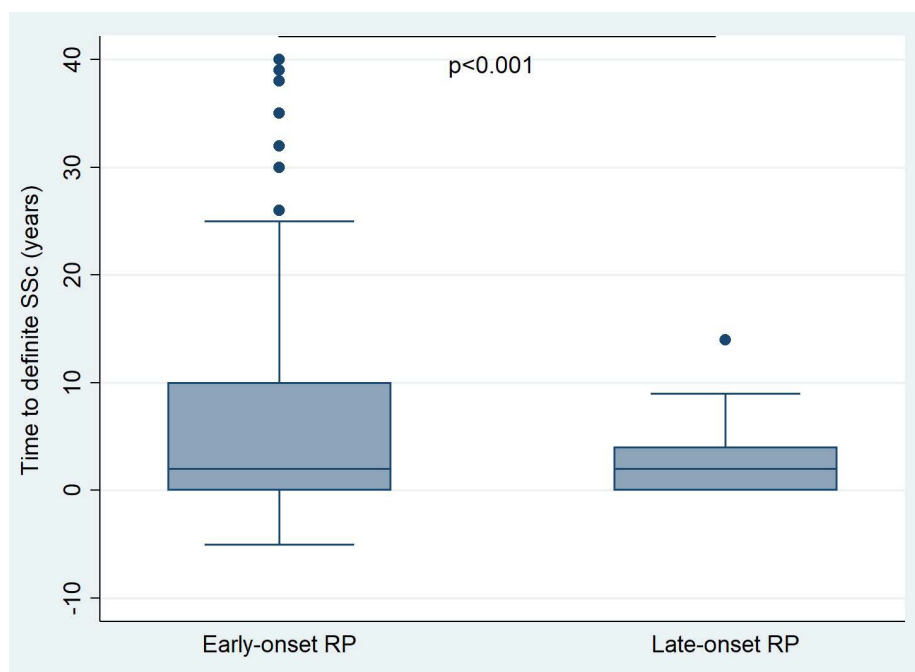
Background. Raynaud's Phenomenon (RP) is the most common and precocious sign of Systemic Sclerosis (SSc). To our knowledge no study has explored whether SSc has different outcomes according to the age of onset of RP. The aim of this single-center cross-sectional retrospective study was to compare the clinical phenotype of SSc patients with early onset RP (eo-RP) and those with late onset RP (lo-RP).

Materials and Methods. We analyzed SSc patients classified according to the 2013 ACR/EULAR criteria, who had been followed in our Scleroderma Unit since January 2008. Clinical, instrumental and laboratory findings, including serum autoantibody titers as well as the age of onset of initial symptom and the year of definite diagnosis, were recorded.

Patients were divided into two groups according to age at the onset of RP (<65 years, eo-RP, > or = 65 years, lo-RP). Chi-square test was used to identify differences and correlations between the groups for categorical variables, whereas ANOVA and the t-test were ran for quantitative variables. Statistical significance was assumed at $\alpha=0.05$.

Results. We included 339 patients (92.0% female), with median age (IQR) at the diagnosis of 52.5 (39-64) years and a mean (\pm SD) follow-up time of 47. \pm 34 months. RP was the initial disease manifestation in 95.8% of patients and median time (IQR) to definite diagnosis from first symptom was 2 years (0-9).

The eo-RP group consisted of 269 patients (79.35%), whereas in the lo-RP group were includ-



ed 70 patients (20.65%). The lag time to diagnosis from onset of RP was significantly shorter in the lo-RP (yrs 2.6 ± 3.0) than in eo-RP group (yrs 6.5 ± 8.9 , $p<0.001$). Anti-CENP Abs (46% in the lo-RP group vs 38.2% in the eo-RP group, $p=0.25$) and anti-TopoI Abs (42% vs 53.5%, $p=0.14$) were similar in the two groups, as well as the prevalence of diffuse cutaneous subset (7.3% vs 15.7%, $p=0.07$). Major organ involvement, as interstitial lung disease (49.3% vs 46.5%, $p=0.68$) and severe gastrointestinal involvement (10.1% vs 16.8%, $p=0.17$) was similar into the two groups. Pulmonary arterial hypertension was slight higher in lo-

RP, although not significantly different (13% vs 7.8%, $p=0.17$). A higher proportion of chronic kidney disease seems to be present in the lo-RP group (10.6% vs 6%, $p=0.004$), but adjusting for age at symptom onset this was no longer significant.

Conclusions. SSc with RP onset over 65 years is not a mild disease and present a high frequency of major organ involvement. The short lag from RP to disease onset suggest a quick microvascular remodeling.

Keywords: *Raynaud's phenomenon, Systemic sclerosis, Late onset.*

EVOLUTION OF SYSTEMIC SCLEROSIS-RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

J. CIAFFI, N. VAN LEEUWEN, T.W.J. HUIZINGA, L. KROFT, A. SCHOUFFOER, J. DE VRIES-BOUWSTRA

Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Background. Three randomized controlled trials demonstrated the overall superiority of autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) compared to pulsed cyclophosphamide (CYC) in SSc. Improvement in FVC has also been described, but whether this indicates a reduction in extension of ILD has not been extensively evaluated. The main purpose of our study is to evaluate the efficacy of HSCT in inducing reduction of ILD extension assessed through HRCT in SSc patients. The secondary aims are to compare the evolution of fibrosis score after HSCT and after CYC, to evaluate how FVC changes are associated with HRCT modifications, and which patients are most likely to show ILD reduction.

Materials and Methods. All SSc patients fulfilling the 2013 criteria for SSc, and treated with either HSCT or pulse CYC between 2004 and 2018 were selected. Patients with evidence of ILD at HRCT and high-quality images before and after treatment (6-18 months) available, were included. Two experienced researchers, blinded for clinical data and treatment, scored HRCTs independently and retrospectively using the Goh score. Discrepancies above 10% were discussed to reach consensus. Changes in mean total Goh score, and mean total scores for ground glass and reticular pattern are described. A cut-off of 5% was used to define improvement or progression. Pulmonary function tests close to the HRCT time points were com-

Table I - Baseline characteristics.

	HSCT	CYC	P-value
Demographic	n=22	n=31	
Females, n (%)	12 (54)	24 (77)	ns
Age (years), mean (SD)	45.8 (10)	51 (12.8)	ns
Disease duration (years), median (IQR)	2 (1-5)	2 (1-4)	ns
Disease subset			
DcSSc, n (%)	20 (91)	19 (61)	0.016
Autoantibodies			
ATA, n (%)	15 (68)	17 (55)	ns
HRCT scores			
Ground-glass score, mean % (SD)	18.5 (14.2)	21.7 (12.5)	ns
Reticular pattern score, mean % (SD)	12.6 (11)	14.4 (9)	ns
Total Goh score, mean % (SD)	24.5 (15.9)	24.8 (12.9)	ns
Pulmonary function tests			
FVC, mean (SD), % predicted	79.1 (18)	80.3 (16.5)	ns
FEV1, mean (SD), % predicted	77.9 (16.5)	82.6 (15.7)	ns
DLCO-SB, mean (SD), % predicted	55.4 (19.5)	53.3 (11.6)	ns

Legend. HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; CYC: cyclophosphamide; SD: standard deviation; dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis; ATA: anti-topoisomerase I antibodies; HRCT: high-resolution computed tomography; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; DLCO-SB: single-breath diffusing lung capacity for carbon monoxide.

Table II - Comparison between pre- and post-treatment.

	HSCT	CYC	P-value
HRCT, time before treatment (months), mean (SD)	4.8 (3.1)	1.6 (1.5)	<0.001
HRCT, time after treatment (months), mean (SD)	12.2 (2.3)	10.9 (3.3)	ns
HRCT scores			
Ground-glass score difference, mean (SD), absolute %	-6.2 (9.8)	-2.3 (9.8)	ns
Reticular pattern score difference, mean (SD), absolute %	-0.4 (2.6)	-0.3 (3.9)	ns
Total Goh score difference, mean (SD), absolute %	-5.1 (10.4)	-2.2 (9.6)	ns
Improvement, n (%)	7 (32)	6 (19)	ns
Stability, n (%)	14 (64)	21 (68)	ns
Progression, n (%)	1 (4)	4 (13)	ns

Legend. HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; CYC: cyclophosphamide; SD: standard deviation; HRCT: high-resolution computed tomography; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; DLCO-SB: single-breath diffusing lung capacity for carbon monoxide; Improvement: absolute decrease in Goh score >5%; Stability: absolute change in Goh score <5%; Progression: absolute increase in Goh score >5%

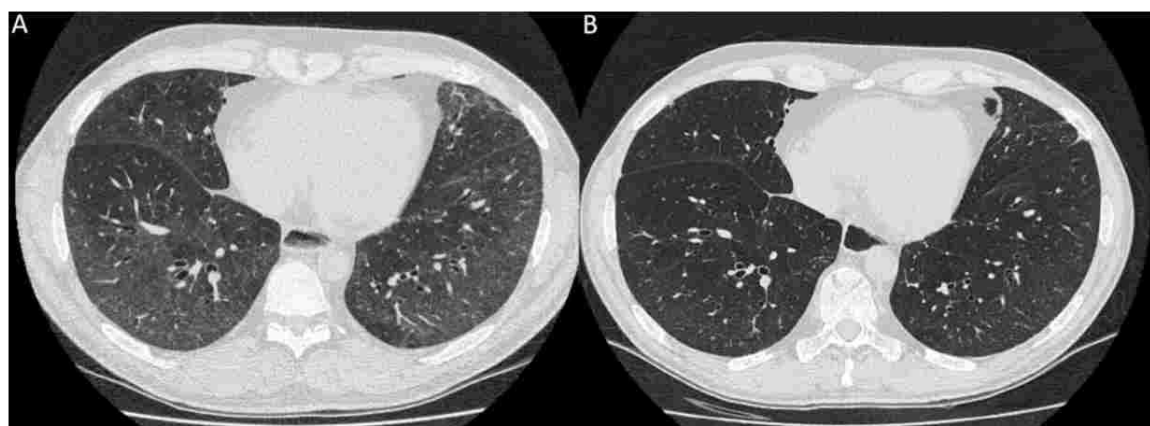


Figure 1 - Axial plane HRCT scan above the level of the diaphragm showing marked reduction of ILD extension in a 45-year old man treated with HSCT. Fig. A: 4 months before; Fig. B: 13 months after HSCT.

pared to calculate differences between pre- and post-treatment values. Regression analysis was used to study the association of relative changes in FVC and DLCO-SB, with change in mean total Goh score, and to study which patients are most likely to improve.

Results. Of note: at the moment of writing this abstract, the results are preliminary: all HRCTs have been scored by at least 1 reader, and 34% have been scored by 2.

We included 22 patients treated with HSCT and 31 with monthly CYC (Table I). In patients treated with HSCT, mean Goh score decreased by $5.1 \pm 10.4\%$. Overall, 7 HSCT patients improved (32%) (Figure 1), 14 remained stable (64%), and 1 progressed (4%) (Table II). In the CYC group 6 patients improved (19%), 21 remained stable (68%), and 4 progressed (13%) (all $p > 0.05$). For

all patients, changes in FVC ($p < 0.001$), and DLCO-SB ($p = 0.018$) were associated with change in mean total Goh score. In univariate regression, patients with improvement did not differ with respect to age or disease duration but had higher Goh score and ground glass score at baseline.

Conclusions. HSCT resulted in reduction of ILD in 32% of patients during the first year after treatment, which is particularly explained by a reduction of ground glass. Changes in HRCT findings are significantly associated with changes in PFTs. In this small population, improvement/stable disease was numerically more frequent after HSCT compared to CYC, but no significant difference was found.

Keywords: *Interstitial lung disease, Stem cell transplantation, HRCT.*

IL COINVOLGIMENTO URINARIO IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA: NUOVE PROSPETTIVE SU UNA COMPLICANZA DI MALATTIA SOTTODIAGNOSTICATA

G. PACINI¹, A.C. TROMBETTA¹, F. GOEGAN¹, S. PAOLINO¹, C. PIZZORNI¹, E. ALESSANDRI¹, M. PATANÈ¹, E. GOTELLI¹, G. FERRARI¹, F. CATTELAN¹, M. GHIO¹, A. CASABELLA¹, V. SMITH², M. CUTOLO¹

¹Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Università di Genova;

²Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Corpo del lavoro. Il coinvolgimento urinario è una manifestazione di sclerosi sistemica (SSc) raramente descritta, che tuttavia può rappresentare una problematica rilevante nella qualità di vita dei pazienti. Questo studio analizza il coinvolgimento urinario in pazienti affetti da SSc e in controlli sani e le potenziali associazioni di tale coinvolgimento con i parametri di malattia.

Materiali e Metodi. Il coinvolgimento urinario è stato valutato mediante questionari validati in 42 pazienti affetti da SSc e in 50 controlli sani con analoghe caratteristiche di età, sesso e comorbidità. Sono state quindi condotte indagini statistiche per confrontare prevalenza e severità di tale coinvolgimento nelle due popolazioni ed esplorare potenziali associazioni con i parametri clinici e strumentali di malattia. Tra questi ultimi, una particolare attenzione è stata dedicata agli anticorpi correlati a SSc, ai parametri di massa corporea valutati mediante mineralometria ossea computerizzata con tecnica DXA e ai pattern di videocapillaroscopia (VCP).

Risultati. I pazienti affetti da SSc hanno mostrato rispetto ai controlli una prevalenza e severità significativamente maggiore dei sintomi urinari indagati, in particolare di incontinenza urinaria (IU) e di vescica iperattiva (OAB) ($p<0.005$ e $p<0.01$, rispettivamente). La presenza di SSc si è inoltre mostrata un forte predittore per la prevalenza di sintomi urinari, indipendentemente da dati demografici, comorbidità e terapia intercorrente (OR

5.57, 95%, IC 1.64-18.88; $p<0.01$). Nella popolazione di pazienti affetti da SSc la prevalenza di IU è apparsa correlata positivamente con gli anticorpi Sc170 ($p<0.05$) e negativamente con gli anticorpi RNA polimerasi III ($p<0.05$); sia la IU che la OAB sono apparsi positivamente correlati con i valori di massa corporea, in particolare con la sarcopenia ($p<0.001$) e con la ridotta densità minerale ossea ($p<0.05$ e $p<0.001$, rispettivamente). Nessuna correlazione significativa è emersa tra sintomi urinari e pattern VCP, sebbene i pazienti con coinvolgimento urinario presentassero una prevalenza di pattern "active" e "late". Risultati interessanti sono stati inoltre la correlazione positiva tra OAB e calcinosi ($p<0.005$), la correlazione negativa tra OAB e methotrexate ($p<0.05$) e la correlazione positiva tra IU e ciclosporina ($p<0.001$).

Conclusioni. Il presente studio dimostra per la prima volta che pazienti affetti da SSc presentano un coinvolgimento urinario statisticamente più frequente e severo rispetto a controlli sani. Nei pazienti affetti da SSc tale coinvolgimento appare inoltre significativamente correlato con la sarcopenia, la riduzione di massa ossea e la presenza di calcinosi. Questi risultati preliminari suggeriscono potenziali implicazioni per la comprensione patogenetica di SSc e la gestione dei pazienti nella pratica clinica.

Keywords: Sintomi urinari, Sarcopenia, Sclerosi sistemica.

THE ROLE OF APREMILAST IN THE PREVENTION OF THE TRANSITION OF CULTURED HUMAN SKIN FIBROBLASTS INTO PROFIBROTIC MYOFIBROBLASTS

M. CUTOLO¹, P. MONTAGNA¹, G. MARTINELLI¹, S. TARDITO¹, C. CORALLO², N. GIORDANO², E. COZZANI³, P.P. TAVILLA³, C. PIZZORNI¹, S. PAOLINO¹, M. PATANÈ¹, A. SULLI¹, E. ALESSANDRI¹, V. SMITH^{4,5}, S. SOLDANO¹

¹Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Dept. of Internal Medicine, University of Genova;

²Scleroderma Unit, Dept. of Medicine, University of Siena; ³Dept. of Health Science, Unit of Dermatology, University of Genova;

⁴Dept. of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁵Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center, Ghent, Belgium

Background. Several diseases, including psoriasis, are characterized by chronic inflammation where the fibroblast-to-myofibroblasts transition is followed by a dysregulated extracellular matrix (ECM) proteins synthesis at the level of injured tissue (1,2). Transforming growth factor (TGF)- β is crucial in the fibrotic process via activation of Smad proteins and mitogen activated protein kinases (MAPKs) as extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (Erk1/2), Jun N-terminal kinase, and p38 (3). Phosphodiesterases (PDE)4 is a proinflammatory enzyme involved in the degradation of cAMP and its levels seem to be more elevated in the psoriatic skin fibroblasts (Fbs) and myofibroblasts compared to the healthy subjects (2). The aim of our study was to inquire about the role of apremilast (a PDE4 inhibitor approved for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis) in contrasting the fibroblast-to-myofibroblasts transition and the ECM proteins synthesis mediated by TGF- β in primary cultured healthy human skin Fbs.

Materials and Methods. Human skin Fbs were isolated from 7 healthy subjects after signing informed consent and Ethical Board Committee approval and once cultured were stimulated with TGF β 1 10ng/ml alone or in combination with apremilast 1 μ M and 10 μ M for 4, 16 and 24 hours. Other Fbs cultures instead were previously stimulated only with TGF β 1 for 4 hours before the addition of apremilast 1 μ M and 10 μ M for 4, 16 and 24 hours. qRT-PCR and western blotting (WB) were used to investigate respectively genes and related protein expression of α -smooth muscle actin (α SMA), type I collagen (COL-1) and fibronectin (FN). Smad proteins and ERKs were investigated

by WB after 15, 30 and 60 minutes of apremilast treatment combined with TGF β 1.

Results. In cultured fibroblasts, apremilast 1 μ M and 10 μ M (in combination with TGF β 1) seems to downregulate in a significative manner the TGF β 1 induced increased gene expression of α SMA, COL-1 and FN at 4 and 16 hours and to induce the suppression of the same related proteins at 24 hours in particular α SMA and COL-1 ($p < 0,05$). Moreover, both concentrations of apremilast inhibited the TGF β 1-induced phosphorylation of SMAD2 and 3 after 15 minutes, as well as that of Erk1/2 after 30 minutes.

According with the previous one experiment, same results were achieved in fibroblasts previously stimulated with TGF β 1 for 4 hours and so already differentiated into myofibroblasts.

Conclusions. Our in vitro study shows that apremilast can interfere not only with the process of fibroblast-to-myofibroblasts transition, but also with the TGF β 1-mediated fibrosis by contrasting the intracellular signal pathways activation in cultured human skin Fbs.

Therefore, these in vitro results might partially give a rationale for some of the downregulating effects of apremilast treatment in psoriatic arthritis patients.

REFERENCES

1. Clarke DL et al. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2013; 6: 20.
2. Schafer PH et al. *Cell Signal*. 2016; 28: 753-63.
3. Carthy JM. *J Cell Physiol*. 2018; 233: 98-106.

Keywords: *Phosphodiesterase-4 inhibitor, Transition to myofibroblasts, TGFbeta1.*

NEMO SCORE IN NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY IS A GOOD TOOL TO ASSESS BOTH STEADY STATE LEVELS AND OVERTIME CHANGES OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A COMPARISON WITH BOTH THE COMPOSITE EScSG AND EUSTAR INDICES FOR THIS DISEASE STATUS ENTITY

F. PIGNATARO¹, A. MINNITI¹, W. MAGLIONE¹, F. CAMPANARO¹, D. SAMBATARO², G. SAMBATARO², C. VITALI³, N. DEL PAPA¹

¹U.O.C. Day Hospital Reumatologia, ASST Gaetano Pini, Milano; ²Istituto ArtroReuma, Catania;

³Sezione di Reumatologia, Istituto San Giuseppe, Como

Background. We previously demonstrated that NEMO score, i.e., the cumulative number of microhaemorrhages (MHEs) and microthrombosis (MTs) observed in nailfold videocapillaroscopy (NVC), was a good indicator of the steady state level of disease activity (DA) in patients with systemic sclerosis (SSc) when the European Scleroderma Study Group (EScSG) index was taken as gold standard. Aim of the study. To verify whether the NEMO score could be (i) a valid tool to assess DA, even when the modified European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) index was considered as comparator; (ii) a sensitive method to capture the overtime changes of DA.

Materials and Methods. NEMO score, EScSG and EUSTAR indices were assessed at baseline (T0) and after a follow up of 6-12 months (T1) in a cohort of 98 patients with SSc (48 with limited and 50 with diffuse SSc). It was preliminarily established that at least 50% of SSc patients should be active at enrolment time (score \geq 3, according to the EScSG DA index). The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated to measure the sensitivity and specificity of NEMO score in classifying patients with predefined level of DA (\geq 3.0 and \geq 2.5 scores for EScSG and EUSTAR indices, respectively).

To assess overtime changes of DA, the differences between T0 and T1 values of NEMO score, EScSG and EUSTAR indices were calculated and compared.

Results. NEMO score values were very closely correlated with the corresponding values of both EScSG and EUSTAR indices at T0 and T1 observations [$p < 0.0001$ in all cases with the exception of the correlation with EScSG values at T1 ($p < 0.03$)]. Values of the two composite DA indices were also strictly related to each other either at T0 or T1 observations ($p < 0.0001$).

NEMO score showed a very good performance in classifying patients with predefined level of DA. AUCs of ROC curve analysis were 0.91 and 0.88 considering the respective predefined levels of EScSG and EUSTAR indices as standard measures of significant levels of DA ($p < 0.0001$ in both cases).

The differences between T0 and T1 values of NEMO score were significantly correlated with the corresponding values of both EScSG and EUSTAR indices. Weighted Cohen's k level of agreement between the differences between T0 and T1 values of NEMO score and those of EScSG and EUSTAR indices was moderate (0.55 and 0.60, respectively), but close to the level of good agreement (> 0.60).

Conclusions. NEMO score confirms to be a feasible, non-invasive and valid tool to assess steady state levels and overtime changes of DA in patients with SSc. This NVC evaluation can represent an alternative or complementary method to measure this disease status entity in this disorder.

Keywords: Systemic sclerosis, Videocapillaroscopy, Activity score.

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2020 (3)

Moderatori: S.G. Bianchi (Arenzano, GE), S. De Vita (Udine)

FOCUS ON ERAP1 ACTIVE SITE IN BEHÇET SYNDROME: ONE NOVEL POLYMORPHISM, THREE POINTS OF VIEW

M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, T. Carbone, A.R. Limongi, R.P. Radice, A.A. Padula, G. Martelli, S. D'Angelo
Potenza

THE INTERLEUKIN FAMILY GENETIC PROFILING IN A GROUP OF ITALIAN PATIENTS WITH BEHÇET SYNDROME: A PRELIMINARY GENETIC COHORT STUDY

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

THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP) AS A BIOMARKER OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND RELATED LYMPHOMA: RESULTS IN INDEPENDENT COHORTS

S. Gandolfo¹, C. Fabro¹, S. Colafrancesco², F. Carubbi³, F. Ferro⁴, E. Bartoloni Bocci⁵,
E. Kapsogeorgou⁶, A. Goules⁶, L. Quartuccio¹, R. Priori², G. Valesini², R. Giacomelli³,
R. Gerli⁵, C. Baldini⁴, A.G. Tzioufas⁶, S. De Vita¹
¹Udine, ²Roma, ³L'Aquila, ⁴Pisa, ⁵Perugia, ⁶Athens - Grecia

URINARY BIOMARKERS FOR PREDICTION OF DISEASE FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. Fasano, L. Pierro, A. Borgia, M. Coscia, R. Formica, L. Bucci, A. Riccardi, F. Ciccia
Napoli

ANCA STATUS, ORGAN INVOLVEMENT AND DISEASE SEVERITY ARE ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL FIBROSIS DETECTED BY CARDIAC MRI IN PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

A. Giollo¹, R.B. Dumitru², P. Swoboda², S. Plein, J. Greenwood², M.H. Buch, J. Andrews²
¹Verona, ²Leeds - UK

PERFORMANCE AND AGREEMENT OF DIFFERENT OPERATORS AND HISTOLOGICAL TECHNIQUES FOR THE ASSESSMENT OF GERMINAL CENTERS IN MINOR SALIVARY GLANDS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

A. Alunno¹, F. Carubbi^{1,2}, P. Cipriani², G. Coletti², B. Bigerna¹, M. Manetti³, P. Di Benedetto¹,
O. Bistoni¹, G. Cipolloni², V. Liakouli¹, P. Ruscitti¹, R. Giacomelli¹, R. Gerli¹
¹Perugia, ²L'Aquila, ³Firenze

LONGITUDINAL CHANGES IN CEREBRAL WHITE MATTER TISSUE MICROSTRUCTURE IN PATIENTS WITH EARLY-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A PROSPECTIVE DIFFUSION TENSOR IMAGING PILOT STUDY

E. Silvagni¹, F. Inglese², A. Bortoluzzi¹, A. Revenaz², M. Borrelli², G.M. Steup-Beekman²,
T.W.J. Huizinga², J. De Bresser², I. Ronen², E. Fainardi³, M. Govoni¹, E. Ercan¹
¹Ferrara, ²Leiden - The Netherlands, ³Firenze

ROLE OF TRAINED IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF ERDHEIM-CHESTER DISEASE

G.C. Cavalli, R. Biavasco, M. Ferrarini, E. Ferrero, E. Montini, S. Cenci, S. Cardaci, L. Dagna
Milano

FOCUS ON ERAP1 ACTIVE SITE IN BEHÇET SYNDROME: ONE NOVEL POLYMORPHISM, THREE POINTS OF VIEW

M.C. PADULA¹, P. LECCESE¹, N. LASCARO¹, T. CARBONE¹, A.R. LIMONGI², R.P. RADICE², A.A. PADULA¹, G. MARTELLI², S. D'ANGELO¹

¹Rheumatology Institute of Lucania (IReL) and Rheumatology Department of Lucania, Potenza; ²University of Basilicata, Department of Science, Potenza

Background. The endoplasmic reticulum aminopeptidase protein 1 (ERAP1) has been recently proposed as risk marker of Behçet syndrome (BS). ERAP1 single nucleotide polymorphisms (SNPs) effects are related to significant alterations in the peptide trimming enzymatic activity depending on polymorphism localization. The conserved active site is pivotal for the aminopeptidase function. This study aims to characterize ERAP1 active site using a triple approach (molecular, bioinformatics and functional) in a cohort of BS patients vs healthy controls (HC).

Materials and Methods. We recruited 65 consecutive Italian BS patients (37M:28F; mean age: 45.78±12.28 years) fulfilling the ISG criteria and 65 HC (35M:30F; mean age: 44.06±12.04 years) at our center. DNA was isolated and amplified using PCR with home made-primer pairs. Amplification products were directly sequenced. Computational analyses were performed to: detect known and novel SNPs (NCBI-BlastN tool), predict the SNP functional effect (PolyPhen-2 software) and obtain the 3D protein modelling (Protean3D software). In a second phase of analysis, RNA was extracted and reverse transcribed. Quantitative Real-Time PCR (qPCR) was performed to assess ERAP1 mRNA level in presence (target) and in absence (control) of gene polymorphisms. The Fold change was calculated for the relative quantification of gene expression.

Results. A novel coding variation was found in heterozygosity in exon 7 of 5/65 BS patients (7.69% of cases) and none of HC. This is a thymine to guanosine substitution, responsible for the phenylalanine to cysteine amino acid change (NG_027839.1: g.25637T>G; NP_057526.3: p.Phe360Cys, HGVS nomenclature). It was recog-

nized 4/5 times in association with p.Met349Val (rs2287987), p.Lys528Arg (rs30187), p.Arg-725Gln (rs17482078), p.Gln730Glu (rs27044) BS-related polymorphisms. All patients carrying the novel SNP were HLA-B*51-positive (HLA-B*51:01 subtype). The novel SNP was released in GenBank database with MK140632.1 accession number. The SNP was predicted to be damaging (maximum PolyPhen-2 score: 1.00). Because a polar (Cys) replaced a nonpolar aromatic (Phe) amino acid, a substantial change in the protein chemical and physical properties occurred. Interestingly, the novel SNP resides within the Zn-binding HEXXH(X)18E region of the active site, changing the structurally conserved region for the aminopeptidase function (Fig. 1). <FILE IMAGE='293_20190601010036.jpg'> In fact, the change in energy (deltaE) score between wild-type and SNP-containing protein showed a less stable protein in presence of p.Cys360 (deltaE:3.584), underling that SNP causes destabilization (Protean3D prediction). Preliminary qPCR results underlined a significant difference in fold change value when target and control values were obtained for our subgroup and compared (p<0.05), underlying a down-regulated expression of ERAP1 in presence of SNPs.

Conclusions. Our study strengthens the association between ERAP1 and BS. The most significant result was the localization of the novel p.Phe360Cys SNP within the Zn-binding region of active site that was predicted to affect its function. The data also increased the number of known ERAP1 SNPs. Our findings need to be tested in larger genetic studies.

Keywords: Behçet syndrome, ERAP1, Genotyping.

THE INTERLEUKIN FAMILY GENETIC PROFILING IN A GROUP OF ITALIAN PATIENTS WITH BEHÇET SYNDROME: A PRELIMINARY GENETIC COHORT STUDY

P. LECCESE¹, S. D'ANGELO^{1,3}, N. LASCARO¹, T. CARBONE¹, A.A. PADULA¹, G. MARTELLI², M.C. PADULA¹

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

²University of Basilicata, Department of Science, Potenza; ³Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Background. The aim of our study was to characterize the mutational state of several interleukin (IL) genes in a group of Italian patients with Behçet's syndrome (BS). Various risk loci were reported in several genetic studies and the role of IL genes as susceptibility markers was investigated in several autoimmune/autoinflammatory diseases, due to their critical role in the immune response regulation. Previous data highlighted the association of IL gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) with BS susceptibility.

Materials and Methods. We recruited 61 consecutive BS patients (46.78±12.76 years; sex ratio: 37M:24F) fulfilling ISG criteria at Rheumatology Institute of Lucania (Potenza, Italy). Genomic DNA was isolated from patient's whole blood using standard procedures. Five tagSNPs of IL family (IL10 rs1518111 and rs1800872, IL23R-IL12RB2 rs924080, IL23R rs17375018, IL12A rs17810546) were selected by literature and specific database consultation. Primer pairs were designed using NCBI Primer-Blast tool. TagSNPs were amplified (in vitro PCR reactions) and good-quality ampli-

cons were sequenced. SNPs analysis was carried out using bioinformatics tools (BlastN and Mutation Surveyor). We also performed a sub-analysis comparing the distribution of the most frequent SNPs between the group of BS patients and a group of matched healthy controls (HC; 42.58±10.65 years; sex ratio: 30M:20F). The odds ratio (OR) with 95% confidence intervals was calculated to assess the strength of BS association for each genotype. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Risultati. IL tagSNPs genotypes highlighted a higher frequency of IL10 rs1800872 CC genotype (57.38%) than wild-type AA genotype (18.03%); the heterozygous genotype (AC) was identified in 15/61 patients (24.59% of cases). No difference was found when wild-type AA genotype and mutant GG genotype frequencies of IL10 rs1518111 were compared. Higher frequencies of wild-type genotype compared to both heterozygous and homozygous mutant genotype for IL23R-12RB2, IL23R and IL12A SNPs were also found. The comparison of IL10 SNPs frequencies between BS

Table 1 - Genotype frequencies of *IL10* rs1800872 rs1518111 in BS patients and HC group.

Gene	SNP	Genotype	BS patients (n=61) n (%)	Controls (n=50) n (%)	OR (95% CI)	p-value
<i>IL10</i>	rs1800872	AA	11 (18.03)	6 (12.00)	1.61 (0.55-4.72)	NS
		AC	15 (24.59)	22 (44.00)	0.42 (0.19-0.93)	0.0102*
		CC	35 (57.38)	22 (44.00)	1.71 (0.81-3.64)	NS
<i>IL10</i>	rs1518111	AA	24 (39.34)	21 (42.00)	0.90 (0.42-1.92)	NS
		AG	14 (22.95)	16 (32.00)	0.29 (0.27-1.47)	NS
		GG	23 (37.70)	13 (26.00)	1.72 (0.76-3.90)	NS

Abbreviations: BS, Behçet syndrome; n, number subjects; OR, odds ratio; CI, confidence interval; *statistically significant ($p < 0.05$).

patients and HC groups underlined a significantly lower prevalence of the rs1800872 AC genotype in the first group (p-value<0.05). No other significant differences were identified.

Conclusions. The data showed the high frequency of IL10 in BS patients group. IL10 is a multifactorial cytokine with both immunosuppressive and anti-angiogenic properties. Our results also underlined that IL10 rs1800872 heterozygous genotype

differs between BS patients and control groups. The SNP is a promoter polymorphism that could affect the cytokine-regulating auto-inflammatory response. Analyses of a larger cohort of patients and matched controls are need to confirm this preliminary data and to explain the SNP role in BS pathogenesis.

Keywords: *Behçet's disease, Genetic, Pathogenesis.*

THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP) AS A BIOMARKER OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND RELATED LYMPHOMA: RESULTS IN INDEPENDENT COHORTS

S. GANDOLFO¹, C. FABRO¹, S. COLAFRANCESCO², F. CARUBBI³, F. FERRO⁴, E. BARTOLONI BOCCI⁵, E. KAPSOGEORGOU⁶, A. GOULES⁶, L. QUARTUCCIO¹, R. PRIORI², G. VALESINI², R. GIACOMELLI³, R. GERLI⁵, C. BALDINI⁴, A.G. TZIOUFAS⁶, S. DE VITA¹

¹University of Udine; ²University of Roma Sapienza; ³University of L'Aquila; ⁴University of Pisa;

⁵University of Perugia; ⁶University of Athens, Athens, Greece

Background. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) has been implicated in primary Sjögren's syndrome (pSS) and related B-cell lymphoproliferation/lymphoma (NHL) by tissue studies on salivary glands (SG) (1). It resulted significantly higher in the serum of pSS patients compared to non-pSS sicca and to healthy subjects, with the highest levels in NHL-pSS.

Purpose: to confirm that serum TSLP is elevated in pSS by the study of independent cohorts.

Materials and Methods. Serum TSLP levels were measured by ELISA in 91 pSS patients (F=86, 94.5%; mean age 57.2 years, 25-80) from the original cohort (cohort 1) of Udine (UD), Italy. In this study, one additional multicentre cohort (cohort 2) from the Italian SS Study Group (GRISS) was studied, including 125 pSS from the Universities of Roma (RO), L'Aquila (L'AQ), Pisa (PI) and Perugia (PG). pSS patients with active NHL (n=12 in cohort 1; n=1 in cohort 2) were excluded from comparative analyses to avoid bias.

Secondly, additional serum samples from pSS-related NHL in stable and complete remission, from both cohort 1 and 2, were analysed in a separate subgroup (n = 12).

Thirdly, a preliminary evaluation of serum TSLP was investigated in pSS patients from a different geographical area (University of Athens, Greece; cohort 3).

Results. Cohort 2 included 125 pSS patients (F=114, 91.2%; mean age 58.1 years, 23-84): 124 benign, 1 with NHL. In this cohort, serum TSLP levels were confirmed to be high (mean 30.26 pg/mL, 0.41-95.21) and comparable to cohort 1 (mean 33.81 pg/mL, 0-140.8; p=ns). No difference was

found by the separate analysis of pSS from single Centres between each other (RO n=49, mean 33.21, 1.4-95.21; L'AQ n=34, mean 38.6, 16.31-85.11; PI n=28, mean 20.23, 0.41-56.67; PG n=13, mean 19.39, 1.03-68.38; p=ns), and vs cohort 1 (p=ns). The only patient in cohort 2 with NHL showed serum TSLP of 160.91 pg/mL, comparable to the mean TSLP in the 12 UD pSS with NHL (151.96 pg/mL).

Importantly, in pSS-related NHL in stable remission, serum TSLP resulted undetectable (7/13) or detectable at very low levels (6/13) (mean 10.46, 0-38.5), and significantly lower than in benign pSS patients from the two cohorts (n=203, mean 31.48, 0-140.8; p=0.0022). Metachronous samples from one patient, at the stage of NHL activity and then at NHL remission, showed a decrease in TSLP from 128.04 pg/mL to undetectable levels.

Finally, TSLP levels were increased also in the Greek cohort (mean 54.9, 26.72-78.95), and significantly higher than the two Italian cohorts (p=0.0085 and p<0.0001, vs cohort 1 and 2, respectively).

Conclusions. Serum TSLP levels are increased in pSS, as herein confirmed in independent cohorts. TSLP might be important in the disease pathophysiology, and mirrors the course of pSS-related B-cell lymphoproliferation. It may represent a novel important biomarker.

REFERENCE

1. Gandolfo S. et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (Suppl. 10).

Keywords: Sjogren's syndrome, TSLP, Lymphoma.

URINARY BIOMARKERS FOR PREDICTION OF DISEASE FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. FASANO, L. PIERRO, A. BORGIA, M.A. COSCIA, R. FORMICA, L. BUCCI, A. RICCARDI, F. CICCIA

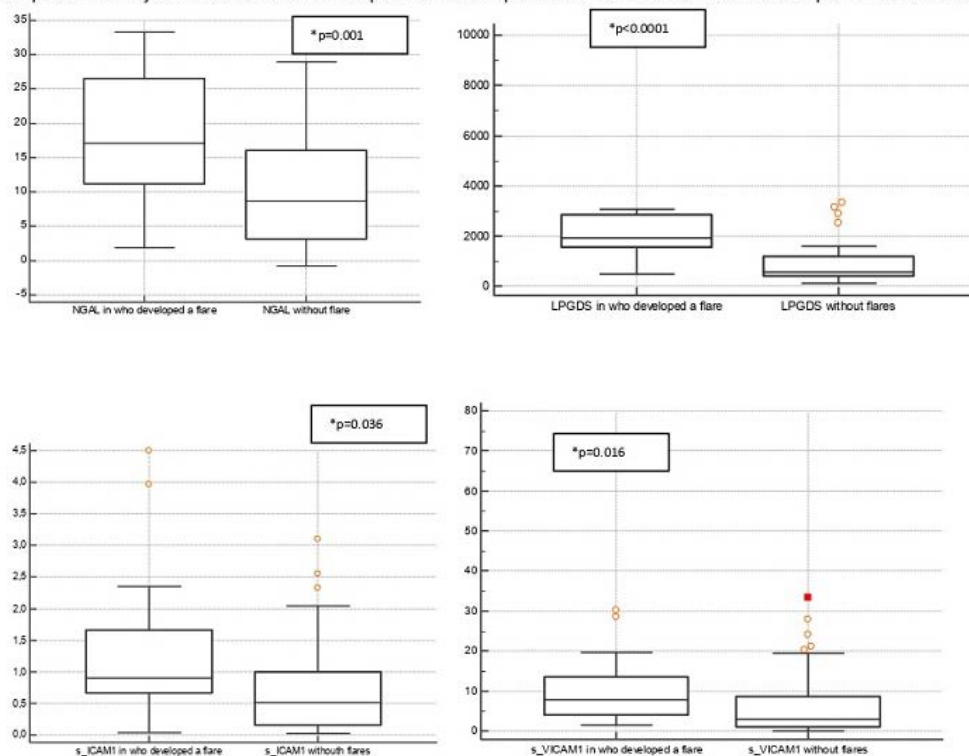
University of Campania L. Vanvitelli, Napoli

Background. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease commonly characterized by periods of flares and quiescence. Conventional biomarkers of disease activity (serum complement and anti-dsDNA an-

tibodies) have a limited predictive value of disease flares. Therefore new biomarkers are needed to help predict or monitor flares. Recent evidence suggests that urine biomarkers are able to discriminate between SLE patients with ongoing

Variables	AUC	95% CI	Cut off values	sensitivity	specificity
C3	0.77	0.64 - 0.87	100 mg/dl	88%	54%
Anti dsDNA antibodies	0.76	0.63 - 0.86	0 UI	62%	87%
PGDS	0.82	0.69 - 0.90	1500 ng/ml	77%	86%
NGAL	0.78	0.65- 0.88	10.95 ng/ml	89%	58%
ICAM1	0.63	0.50-0.76	0.59 ng/ml	77%	58%
VCAM1	0.69	0.56-0.80	3.06 ng/ml	83%	53%

Fig 1
Comparison of urinary biomarkers levels between SLE patients who develop a flare after 12 weeks of urine collection and patients without flares.



renal activity and those without nephritis (1-2).

Objectives. To assess the performance of a urinary biomarker panel that could be used as flare predictor in SLE.

Materials and Methods. Novel urinary biomarkers, namely vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), lipocalin-like prostaglandin D synthase (LPGDS) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), were quantified in a cross-sectional study. Patients prospectively followed at our clinic from March 2017 to September 2018, who fulfilled classification criteria for SLE (3) and stable disease for at least 3 months (cSLEDAI=0), were considered for the study. Flares were identified by SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI) after 3-6 months of urine collection (4). Biomarkers levels were measured in the second void urinary sample by ELISA. Data were compared by the unpaired student's t test or the Mann-Whitney U test as appropriate. Binary logistic regression modeling and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis with the area under the curve (AUC) with were used to assess combinations of biomarkers for diagnostic accuracy.

Results. Urine specimen was collected from 61 patients, including 59 females and 2 males with a mean age of 44.7 ± 1.4 years. During 3-6 months-follow-up, 18 out of the 61 patients experienced a single disease flare [9 (50%) renal flares]. Urinary

L-PGDS, NGAL, ICAM-1 and VCAM-1 levels were significantly increased 12 weeks before a disease flare ($p < 0.05$; Figure 1). Urinary MCP-1 levels were only nearly significant ($p = 0.06$). Based on ROC analysis, urinary L-PGDS and NGAL outperformed serum conventional biomarkers (Table I). At multivariate analysis, NGAL and L-PGDS were independent predictors of flare with OR=10.34 (95% CI 1.46-73.05) and 24.85 (95% CI 4.32-142.68), respectively. Increase in anti-dsDNA antibodies levels and hypocomplementemia were not a significant risk factor.

Conclusions. Conclusion: Urine NGAL and L-PGDS perform better than conventional markers in predicting a lupus flare in its incipient phase, in particular preceding the corresponding change in serum complement. Urinary NGAL and L-PGDS levels seem to be potential tools for monitoring patients with SLE. Further studies are needed to determine their clinical utility in everyday practice.

REFERENCES

1. Rubinstein T, et al. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010; 49: 960-71.
2. Gupta R, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 694-8.
3. Tan EM, et al. *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 1271-7.
4. Petri M, et al. *NEJM*. 2005; 353: 2550-58.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, Disease flares, Biomarkers.*

ANCA STATUS, ORGAN INVOLVEMENT AND DISEASE SEVERITY ARE ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL FIBROSIS DETECTED BY CARDIAC MRI IN PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

A. GIOLLO¹, R.B. DUMITRU², P. SWOBODA⁴, S. PLEIN⁴, J. GREENWOOD⁴, M.H. BUCH², J. ANDREWS³

¹University of Verona, Department of Medicine, Rheumatology Section, Verona; ²Leeds Institute of Rheumatic & Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom; ³NIHR Leeds Biomedical Research Centre & Clinical Research Facility, Leeds, United Kingdom; ⁴Multidisciplinary Cardiovascular Research Centre, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University, Leeds, United Kingdom

Background. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic vasculitis with an increased burden of cardiovascular (CV) events compared to the general population, but the prevalence of primary cardiac involvement in this disease is unknown. The objective of this prospective study was to describe with cardiac magnetic resonance (CMR) the myocardial abnormalities associated with GPA and their correlations with disease characteristics.

Materials and Methods. Twenty-six patients with GPA and no prior CV disease (CVD) or diabetes

mellitus underwent contrast-enhanced CMR, including late gadolinium-enhancement (LGE), T1 mapping for native T1 and extra-cellular volume (ECV) quantification for assessment of myocardial fibrosis and tissue tagging for assessment of left ventricular (LV) function. Characteristics of disease, treatments and CV risk factors were collected; disease relapse was defined as reappearance or worsening of vasculitis symptoms requiring an increase of the current treatment or introduction of additional immunosuppressive medication. Twen-

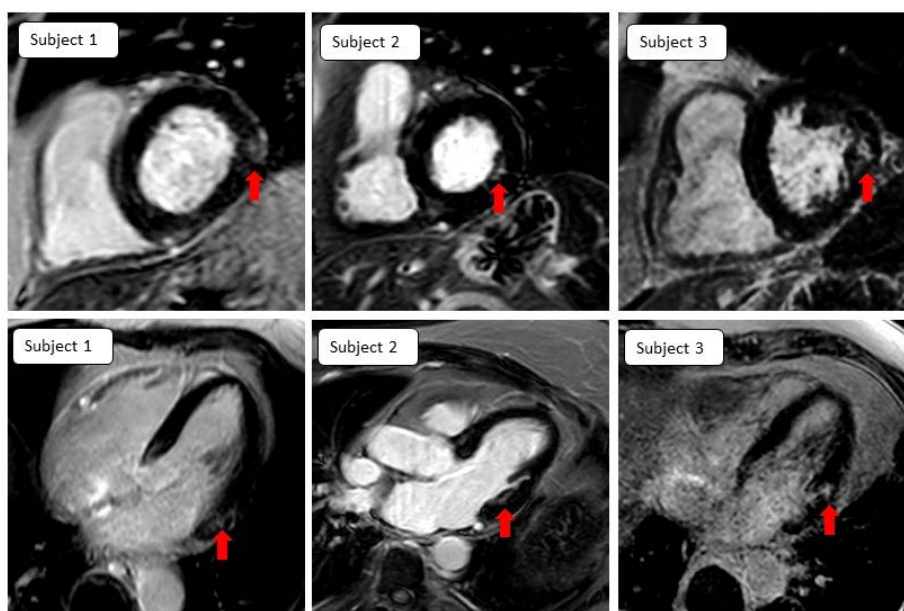


Figure 1 - Evidence of late gadolinium enhancement (i.e. myocardial fibrosis) in three GPA patients without known cardiovascular disease.

ty-five healthy volunteers (HV) with comparable age, sex, BMI and arterial blood pressure served as controls.

Results. Patients with GPA (median age 58 years, disease duration 8 years, BVAS 2; females 46%, PR3 ANCA 58%) had similar cardiovascular risk profile to HV. A focal, non-ischemic LGE pattern of fibrosis was detected in 24% of patients and no controls ($p=0.010$; Figure).

Patients with myocardial LGE were more frequently PR3 ANCA negative (93% vs 7%, $p=0.007$), and they presented more frequently with involvement of the lower respiratory tract (75% vs 25%, $p=0.097$) and skin (63% vs 38%, $p=0.087$). Values of LGE-related fibrotic mass were higher in patients presenting with renal involvement ($p=0.036$). Native T1 and ECV were higher in pa-

tients with GPA than HV; ECV was higher in those with relapsing disease, and native T1 was inversely associated with PR3 ANCA ($B=-0.664$, $p=0.001$). Peak systolic strain was slightly reduced in GPA than controls; LV ejection function (LVEF) was inversely correlated with disease duration ($B=-0.454$, $p=0.026$).

Conclusions. Patients with GPA had significant myocardial abnormalities on CMR compared to HV. ANCA status, systemic organ involvement and disease severity were associated with CMR markers of myocardial fibrosis. CMR could be a useful tool for identification and future risk stratification of myocardial involvement of GPA.

Keywords: ANCA associated vasculitis, Myocardium, Late gadolinium enhancement.

PERFORMANCE AND AGREEMENT OF DIFFERENT OPERATORS AND HISTOLOGICAL TECHNIQUES FOR THE ASSESSMENT OF GERMINAL CENTERS IN MINOR SALIVARY GLANDS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

A. ALUNNO¹, F. CARUBBI^{2,3}, P. CIPRIANI², G. COLETTI⁴, B. BIGERNA⁵, M. MANETTI⁶, P. DI BENEDETTO², O. BISTONI¹, G. CIPOLLONI⁴, V. LIAKOULI², P. RUSCITTI², R. GIACOMELLI², R. GERLI¹

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

⁴Pathology Unit, Biomedical Department, ASL 1 Avezzano-Sulmona, L'Aquila; ⁵Institute of Haematology, Department of Medicine, University of Perugia; ⁶Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Anatomy and Histology, University of Florence

Background. A standardization of minor salivary gland (MSG) histopathology in primary Sjögren's syndrome (pSS) has been recently proposed by the EULAR study group on Sjögren's syndrome. Although there is strong agreement that germinal centers (GCs) should be routinely identified, due to their prognostic value, a consensus regarding the best protocol is still lacking. Aim of this study was to compare the performance of different histological techniques and operators with variable experience in MSG histopathology to identify GCs in pSS MSGs.

Materials and Methods. MSG biopsies from 50 pSS patients were studied. Three blinded operators (expert rheumatologist, expert pathologist and rheumatologist with scarce experience on MSG histopathology) scored one slide stained with haematoxylin and eosin (H&E). Consecutive slides were processed by immunofluorescence and immunohistochemistry to assess CD3/CD20, CD21 and Bcl-6 expression.

Results. Overall, the prevalence of GC in MSG specimens (namely the presence of at least one focus positive for at least one operator or histological

technique) ranged between 26 and 52%. By separate assessment of 225 foci, the best agreement was between H&E-stained sections evaluated by the expert rheumatologist and CD3/CD20 segregation (Cohen's kappa=0.72). In the foci with CD21 positivity, the agreement with the expert rheumatologist further increased (Cohen's kappa=0.75). Among the 3 methods employed, the best agreement was observed between B/T-cell segregation and the positivity for CD21 staining (0.84). The absence of Bcl-6 in a focus does not necessarily rule out the presence of the GC detected with other stainings,

Conclusions. GC assessment on H&E-stained sections should be performed with caution, as it is dependent on the background and expertise of the operator. The combination of H&E with CD3/CD20 and CD21 staining should be recommended as it is reliable, feasible, able to overcome the bias of operator experience and easily transferrable into routine practice.

Keywords: Sjögren's syndrome, Germinal centers, Minor salivary glands.

LONGITUDINAL CHANGES IN CEREBRAL WHITE MATTER TISSUE MICROSTRUCTURE IN PATIENTS WITH EARLY-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A PROSPECTIVE DIFFUSION TENSOR IMAGING PILOT STUDY

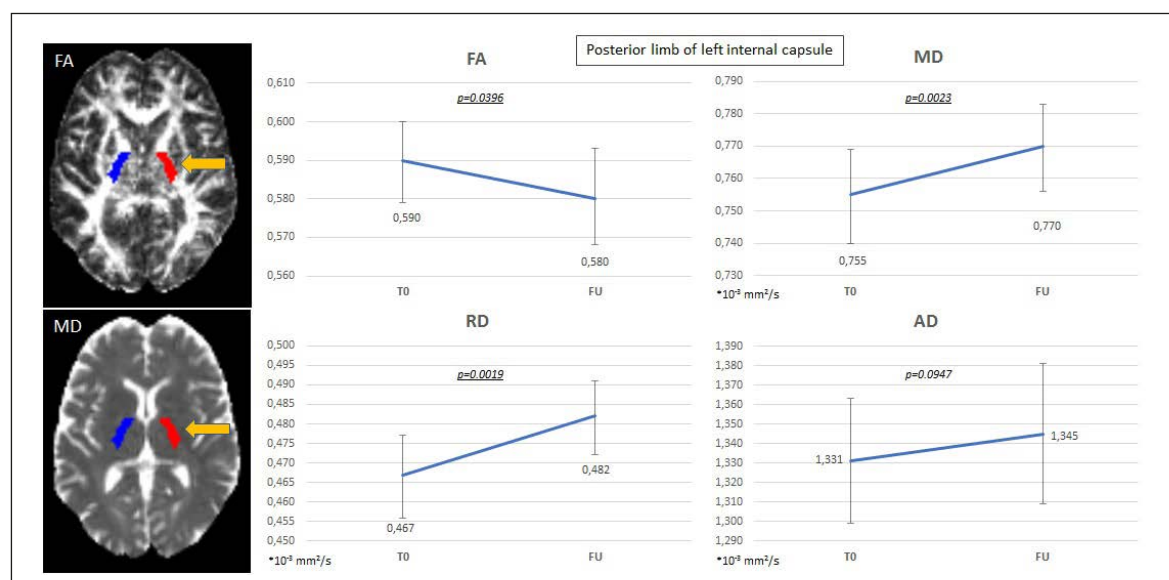
E. SILVAGNI¹, F. INGLESE², A. BORTOLUZZI¹, A. REVENAZ³, M. BORRELLI³, G.M. STEUP-BEEKMAN⁴, T.W.J. HUIZINGA⁴, J. DE BRESSER⁵, I. RONEN², E. FAINARDI⁶, M. GOVONI¹, E. ERCAN²

¹Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Cona (FE); ²C.J. Gorter Center for High Field MRI, Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³Neuroradiology Unit, Department of Neuroscience and Rehabilitation, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Cona (FE); ⁴Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁵Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁶Neuroradiology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, Firenze

Background. Studies using diffusion tensor imaging (DTI), a quantitative Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique, revealed alterations of cerebral white matter (WM) tissue microstructure in patients with established Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in different white matter (WM) regions, even in absence of neuro-psychiatric (NP) manifestations. A correlation with disease duration and evidence of longitudinal changes in DTI metrics were observed. So far, no study has been performed to longitudinally assess DTI alterations in early-SLE subjects. The main aim of this study

is to prospectively evaluate longitudinal variations of DTI metrics in different WM tracts of newly-diagnosed SLE patients. Secondary aims are to evaluate associations of main DTI changes during the follow-up (FU) with serological and clinical baseline characteristics.

Materials and Methods. Patients enrolled in a prospective single-centre observational study (2013-2018) were evaluated with brain MRI (1.5 T Philips Achieva), at baseline (T0) and after at least 12 months (FU). Inclusion criteria: patients meeting revised ACR or SLICC classification criteria,



aged less than 55 years old, with no more than 24 months from SLE diagnosis and with available DTI data at baseline and FU (15 directions, b-value 800 s/mm²). For DTI image analysis, Explore DTI software was used. Automatic lesion segmentation from FLAIR images was performed using Lesion Prediction Algorithm (LPA) tool inside Matlab16. An in-house developed semi-automated WM tracts segmentation algorithm was used to assess fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial (RD) and axial diffusivity (AD) values from different normal-appearing WM tracts (Johns Hopkins University WM Parcellation Map (JHU-WMPM)). Variations in clinical and neuroimaging data during FU were analysed by paired t-test and Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test (Stata14 software).

Results. 17 early SLE patients met inclusion criteria, with acceptable DTI data quality; 7 (41.2%) with NP events (2 attributed to SLE). Mean SLEDAI-2k decreased significantly during FU (8.8(3.8) at diagnosis, 2.4(3.4) at FU, $p=0.0004$), while SDI score was stable. After mean 456.3

(87.1) days, mean (SD) FA values significantly decreased at left corticospinal tract (0.483 (0.032) at T0; 0.470 (0.034) at FU, $p=0.0040$) and at posterior limb of left internal capsule (0.590 (0.020) vs 0.580 (0.024), $p=0.0396$), with concomitant increase in MD (0.755 vs 0.770, $p=0.0023$) and RD values (0.467 vs 0.482, $p=0.0019$) (Figure 1). This increase in MD and RD values was independent of baseline neurologic symptoms, disease activity and cardio-vascular comorbidities, being more expressed in antiphospholipid antibodies-negative patients.

Conclusions. Longitudinal decrease in FA and increase in MD start in early phases of the course of SLE, even in patients without overt NP symptoms, reflecting a compromised tissue microstructure in cerebral WM. Longer longitudinal studies are necessary in order to understand if these changes are reversible, or predictive of further cerebral suffering.

Keywords: *Systemic Lupus Erythematosus, Magnetic resonance imaging, Diffusion tensor imaging.*

ROLE OF TRAINED IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF ERDHEIM-CHESTER DISEASE

G.C. CAVALLI, R. BIAVASCO, M. FERRARINI, E. FERRERO, E. MONTINI, S. CENCI, S. CARDACI, L. DAGNA

Vita-Salute San Raffaele University, Milano

Background. Erdheim-Chester disease (ECD) is a chronic inflammatory disease characterized by infiltration of bone and other tissues by foamy macrophages. These cells exhibit activating mutations along the MAPK pathway, most commonly BRAFV600E, and increased production of pro-inflammatory cytokines. Although this dual neoplastic-inflammatory nature of ECD has long fascinated scientists, the mechanistic link between these two features remains elusive. We hypothesized that Trained Immunity (TI), a pro-inflammatory cell program physiologically elicited in monocytes/macrophages upon activation of the MAPK pathway, might represent the missing link between oncogenic transformation and pro-inflammatory activation in ECD. In this study, we aimed at determining the role of TI in the pathogenesis of ECD, and to evaluate the therapeutic potential of targeting this mechanism for the treatment of ECD.

Materials and Methods. We developed innovative models to study ECD pathogenesis in vitro and in vivo (ectopic expression of BRAFV600E in monocytes and hematopoietic progenitors from healthy donors cultured and/or transplanted into immunocompromised mice), as well as ex vivo (3D culture of ECD tissues in bioreactor). Mechanistic features of TI, including typical changes in

cell energy metabolism and epigenetics, were investigated by assessing

- 1) cytokine and lactate production;
- 2) mitochondrial respiration with Seahorse flux analyzer;
- 3) glucose and glutamine metabolism with metabolomics analyses;
- 4) ATAC and RNA sequencing.

Results. Activation of the MAPK pathway induced by BRAFV600E in ECD macrophages induces changes in the epigenetic landscape, cell energy metabolism, and cytokine production characteristic of TI. In particular, changes in cell energy metabolism of macrophages are characterized by increased glycolysis and glucose and glutamine metabolism. This metabolic rewiring is likely critical to sustain rampant, constitutive production of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF α , and IL-6.

Conclusions. A role emerges for TI and immunometabolism in the pathogenesis and pro-inflammatory activation of ECD. Since drugs targeting TI programs are already entering the clinical arena, the identification of this mechanism in the pathogenesis of ECD may translate into novel, effective treatment options for ECD patients.

Keywords: *Macrophages, Inflammation, Immunometabolism.*

CASI DIFFICILI

Moderatori: O.M. Epis (Milano), F. Ingegnoli (Milano)

- Enfisema polmonare senza fibrosi combinata in corso di sclerosi sistemica
Presenter: E. Marasco (Pavia)
Discussant: S. Bugatti (Pavia)
- Il reumatologo in sala parto
Presenter: T. Giani (Firenze)
Discussant: M. Gerosa (Milano)
- Proteinuria in corso di LES: una diagnosi semplice?
Presenter: A.I. Celia (Roma)
Discussant: F. Ceccarelli (Roma)

COMUNICAZIONI

- Rapida efficacia di Anakinra e Vemurafenib nella Sindrome di Erdheim-Chester: istiocitosi con manifestazioni infiammatorie
A. Sonaglia¹, E. Treppo¹, L. Quartuccio¹, C. Campochiaro², L. Dagna², E. Cavallaro¹, G. De Marchi¹, S. De Vita¹
(¹Udine, ²Milano)
- Rheumatic immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre real-life experience
C. Campochiaro, G. De Luca, A. Tomelleri, G.C. Cavalli, M. Tresoldi, R. Ferrara, D. Signorelli, A. Bulotta, V. Gregorc, M. Garassino, L. Dagna
(Milano)

ENFISEMA POLMONARE SENZA FIBROSI COMBINATA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

E. MARASCO, A. FRANCONERI, G. ZANFRAMUNDO, V. CODULLO, D. ELIANA, F. MELONI, R. DORE, F. CALLIADA, C. MONTECUCCO, A. VALENTINI, L. CAVAGNA

Pavia

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una connettivite caratterizzata dalla triade vasculopatia, risposta autoimmune e fibrosi della cute e degli organi interni (1). La SSc è una malattia rara con un importante impatto prognostico sui pazienti, in termini di qualità di vita e sopravvivenza. Tra gli organi interni colpiti dalla malattia ricordiamo in particolar modo il tratto gastroenterico, il cuore, il circolo e, soprattutto, il parenchima polmonare (1). La fibrosi o malattia polmonare interstiziale (ILD) è presente nell'80% dei pazienti con SSc, ma solo il 25-30% sviluppa una malattia polmonare interstiziale progressiva (2). L'interessamento polmonare può essere distinto in limitato e diffuso secondo il sistema di stadiazione di Goh (3), correlando con una prognosi peggiore per una soglia di estensione della malattia polmonare maggiore del 20%. L'ILD si stabilizza generalmente nei primi 4-6 anni dopo l'inizio della sclerodermia, evidenziando la necessità di uno screening precoce e aggressivo. Alla TC del torace la maggior parte dei pazienti presentano un pattern di tipo non-specific interstitial pneumonitis (NSIP) (1). Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della ciclofosfamide o del micofenolato per il trattamento della ILD (4, 5). La fibrosi polmonare combinata con enfisema (CPFE) è un tipo di patologia polmonare caratterizzata dalla presenza concomitante di ILD fibrosante ed enfisema, con maggiore prevalenza nei fumatori (6). La CPFE è stata descritta in associazione con patologie autoimmuni, in particolare artrite reumatoide e sclerosi sistemica. In quest'ultimo caso, fino a circa il 5-10% di pazienti con SSc-ILD presentano un quadro di CPFE (6). Il quadro radiologico caratteristico è quello di enfisema centrolobulare o parasettale con principale interessamento dei lobi superiori e la concomitante presenza di interstiziopatia fibrosante caratterizzata dalla presenza di reticolazioni, honeycombing e bronchiectasie da trazione con di-

storsione del parenchima prevalentemente ai lobi inferiori con distribuzione subpleurica (6). La sopravvivenza nei pazienti con CPFE-SSc è significativamente peggiore rispetto ai pazienti con SSc con classico interessamento polmonare (7).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un giovane paziente con SSc e con coinvolgimento polmonare di difficile classificazione in quanto caratterizzato da enfisema atipico con minimi segni di fibrosi. Paziente di sesso maschile, a cui veniva posta diagnosi di SSc nel 2015, all'età di 28 anni, sulla base di sclerosi cutanea prossimale, fenomeno di Raynaud, scleroderma pattern alla capillaroscopia periungueale e alla positività degli anticorpi anti-Scl70. Il paziente non è mai stato fumatore. Le prove di funzionalità respiratoria hanno rivelato normali volumi dinamici e statici e una ridotta diffusione di CO, che è peggiorata di circa il 10% nei mesi successivi. Una scansione HRCT polmonare nell'ottobre 2016 ha mostrato un enfisema atipico principalmente prevalente nei lobi inferiori e meno nei campi polmonari medi, più evidente sul lobo inferiore sinistro e sull'apice destro insieme ad alcune aree a vetro smerigliato (GGO). Alcuni foci di ossificazione e isolate bronchiectasie in assenza di reticolazioni e di honeycombing erano presenti nel lobo inferiore sinistro (Figura 1A-B). Il deficit di Alfa1-antitripsina è stato escluso. Le alterazioni polmonari sono state attribuite a un coinvolgimento polmonare correlato alla SSc ed è stato avviato il trattamento micofenolato mofetile (MMF). Nel successivo follow-up HRCT polmonare (luglio 2017) si è verificata una progressione dell'enfisema, più evidente alle basi polmonari con un aspetto confluyente (Figura 1C-D). Inoltre, le aree di GGO sono aumentate nei lobi inferiori e nella parte inferiore del lobo medio destro e della lingua, principalmente in corrispondenza di aree a bassa attenuazione. Una bronchiolectasia da trazione isola-

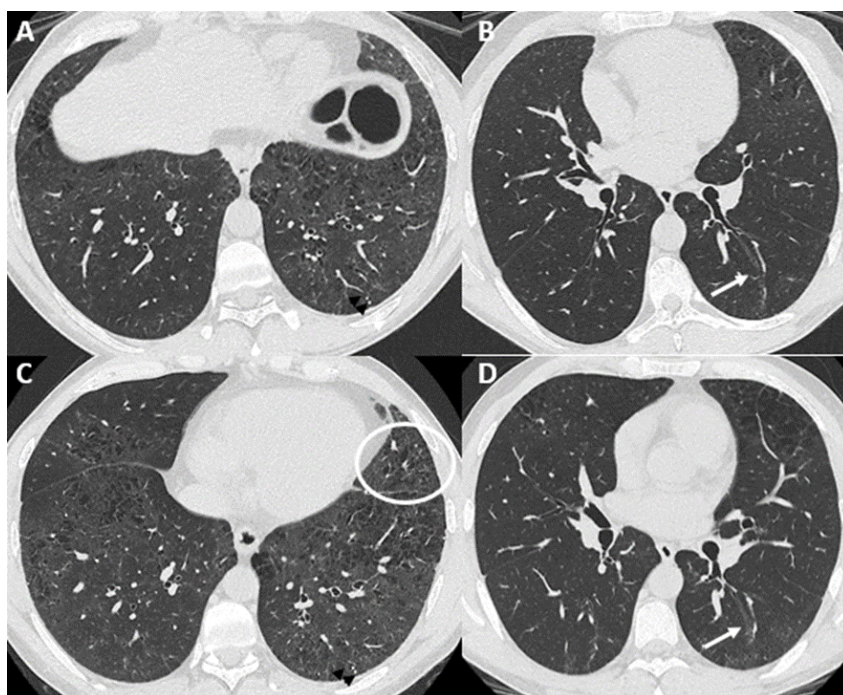


Figura 1 - Esami assiali HRCT eseguiti ad ottobre 2016 (A-B) e luglio 2017 (C-D). (A-B) Enfisema atipico nei lobi inferiori e meno nel campo medio sinistro. Una bronchiectasia isolata senza reticolazione né aspetti di honeycombing (freccia bianca) e poche ossificazioni (punte di freccia nere) sono evidenti nel lobo inferiore sinistro. (C-D) Progressione dell'enfisema in tutti i campi polmonari con un aspetto confluyente alle basi. Le aree di GGO compaiono nei lobi inferiori e nella parte inferiore del lobo medio destro e della lingula. Una bronchiolectasia a trazione isolata appare nella lingula (cerchio bianco).

ta era evidente nella lingula e anche le ossificazioni erano aumentate in numero, in particolare nel lobo inferiore sinistro (Figura 1C). Il paziente è stato considerato non responsivo alla terapia di induzione con MMF ed è stato trattato con ciclofosfamide per via endovenosa per 6 cicli. All'ultimo follow-up del 2019 i risultati erano sovrapponibili al controllo precedente, senza più progressioni del quadro TC.

CONCLUSIONI

Con questo caso descriviamo un caso atipico di CPFE in corso di sclerosi sistemica, in cui vi è una netta prevalenza delle lesioni enfisematose, non solo nei segmenti superiori dei polmoni, con segni di GGO e minimi segni di fibrosi. La risposta alla ciclofosfamide conferma in modo indiretto la correlazione tra la malattia polmonare e la SSc.

BIBLIOGRAFIA

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390: 1685-99.
2. Khanna D, Nagaraja V, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 372.
3. Goh NS, Desai SR, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1248-54.
4. Tashkin DP, Elashoff R, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2655-66.
5. ST Panopoulos, VK Bournia, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*. 2013; 191: 483-9.
6. Cottin V, Nunes H, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 295-304.
7. Ariani A, Silva M, et al. Overall mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema related to systemic sclerosis. *RMD Open*. 2019; 5.

PERFORAZIONE INTESTINALE IN UN BAMBINO CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

T. GIANI¹, M. MARINELLI², R. CIMAZ³

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; ²Dipartimento di Pediatria, Università di Siena;

³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da trombosi arteriose o venose e dalla persistente presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (Ab anti β 2-glicoproteina-I, Ab anti-cardiolipina, *lupus anticoagulant*, LAC) (1, 2). L'esordio nella prima infanzia è molto raro e il coinvolgimento intestinale come prima manifestazione inusuale (3). Riportiamo il caso di un bambino di 15 mesi che è andato incontro a tre episodi subentranti di ischemia intestinale complicatisi con perforazione intestinale.

A distanza di due mesi dal terzo episodio, in seguito al riscontro di una tumefazione diffusa a carico dell'arto inferiore sinistro associato a cianosi cutanea, veniva documentata all'ecografia e all'esame l'Angio-TAC la presenza di una trombosi estesa coinvolgente la vena femorale, l'iliaca comune e la vena iliaca esterna sinistra. Gli esami di laboratorio di secondo livello effettuati in tale occasione, comprensivi per la prima volta del dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi, hanno mostrato una positività del LAC e degli anticorpi anticardiolipina (IgG 102.4 U/ml, valori nella norma <12). Tale positività è stata poi confermata a distanza di tre mesi. In relazione alla giovane età del bambino, nel sospetto di una sindrome da antifosfolipidi da anticorpi materni, la madre è stata testata per il profilo autoimmune ed è emersa la presenza di anticorpi anticardiolipina (68 U/ML). La madre aveva una storia di pregresso aborto spontaneo alla 13^a settimana di epoca gestazionale.

In accordo con i criteri di Sapporo è stata posta la diagnosi di Sindrome da Anticorpi-antifosfolipidi, visti i plurimi episodi di trombosi e la persistente positività degli anticorpi antifosfolipidi. L'assenza di altre manifestazioni cliniche e di laboratorio hanno permesso di definire la sindrome come primitiva. Sebbene il quadro sia emerso nella prima infanzia e la madre sia risultata positiva per gli

anticorpi antifosfolipidi, abbiamo ritenuto trattarsi di una forma *de novo* e non legata al passaggio transplacentare degli anticorpi, dal momento che questi generalmente si esauriscono entro 10-12 mesi di vita, mentre nel nostro paziente risultavano ancora presenti all'età di 18 mesi.

Il bambino è stato trattato con eparina a basso peso molecolare (1.500 UI due volte al giorno) in modo continuativo. Attualmente, a quattro mesi dall'inizio della terapia anticoagulante, presenta discrete condizioni generali e non ha più manifestato eventi trombotici.

Questo caso richiama l'attenzione su una patologia rara in età pediatrica e su una presentazione infrequente. La rarità di questa patologia e l'assenza di criteri universalmente convalidati in questa fascia di età rendono spesso la diagnosi difficile in età pediatrica. Una diagnosi precoce d'altronde permette di ridurre la morbilità, migliorare l'*outcome* e agevolare la gestione terapeutica.

Se fino a poco tempo fa le scelte terapeutiche in ambito pediatrico venivano mutate dall'esperienza nel paziente adulto, recentemente sono state pubblicate le indicazioni europee per la diagnosi e il trattamento della sindrome antifosfolipidi in età pediatrica che hanno permesso di migliorare ed uniformare la gestione di questa patologia anche nel bambino (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 27.
2. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol.* 2016; 9: 977-85.
3. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, Berkun Y, Sztajnbock FR, Silva CA, Campos LM, Saad-Magalhaes C, Rigante D, Ravelli A, Martini A, Rozman B, Meroni PL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17: 27.

- pholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122: e1100-7.
4. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, Kenet G, Koné-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Pilkington CA, Ravelli A, van Royen-Kerkhof A, Uziel Y, Vastert SJ, Wulfraat NM, Ozen S, Brogan P, Kamphuis S, Beresford MW. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1637-41.

PROTEINURIA IN CORSO DI LES: UNA DIAGNOSI SEMPLICE?

A.I. CELIA, F. CECCARELLI, R. PRIORI, G. VALESINI, F. CONTI

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

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune che potenzialmente può coinvolgere qualsiasi organo o apparato. Il coinvolgimento renale rappresenta una delle manifestazioni cliniche più severe e può manifestarsi in una percentuale di pazienti variabile fra il 40 e il 70%. Il 10-20% di questi pazienti può andare incontro a danno renale cronico con necessità di trattamento dialitico (1). Accanto alla caratterizzazione clinica, l'analisi istologica rappresenta la valutazione d'elezione della nefrite lupica. In accordo con il tipo e la localizzazione del danno renale, la classificazione dell'*International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society* distingue 6 classi istologiche con reperti clinici e prognosi differenti. A partire dalla classe I (mesangiale minima) in cui le anomalie sono visibili solo all'immunofluorescenza o al microscopio ottico, si passa poi alla classe II (proliferativa mesangiale), III (proliferativa focale), IV (proliferativa diffusa), V (membranosa), fino all'ultima, classe VI (sclerosante), ovvero quella in cui si apprezza la sclerosi della quasi totalità dei glomeruli (2). Generalmente, i primi segni clinici di danno renale sono rappresentati dal riscontro di proteinuria al di sopra dei limiti della norma, e/o anomalie del sedimento urinario.

Come già detto, la biopsia renale è il *gold-standard* per la diagnosi e la gestione terapeutica dei pazienti con nefrite lupica. Le indicazioni EULAR/ERA-EDTA del 2012 raccomandano di eseguire la biopsia renale in caso di proteinuria delle 24 ore superiore a 500 mg se associata ad ematuria glomerulare e alla presenza di cilindri. Può essere eseguita anche in assenza di proteinuria significativa se presenti emazie glomerulari o leucocituria persistenti (3). Tuttavia, il riscontro di alterati valori della proteinuria delle 24 ore in un paziente affetto da LES può nascondere delle insidie. In particolare occorre considerare che la causa del coinvolgimento renale non sia da ascrivere a una manifestazione della malattia, ma ad altre comorbidità o di natura iatrogena (FANS, ci-

closporina A, ecc.). Deve essere anche considerata la possibilità di nefropatia indotta da anticorpi anti-fosfolipidi, che come riportato da Tektonidou et al., si può evidenziare nel 40% circa dei pazienti affetti da LES con positività per tali anticorpi (4). In letteratura sono presenti dati contrastanti riguardo l'eventuale ruolo degli anticorpi antifosfolipidi come fattore prognostico predittivo di danno renale (5-7). Clinicamente caratterizzata da ipertensione, proteinuria - generalmente lieve, ma è possibile anche una sindrome nefrosica - ed ematuria, la microangiopatia trombotica è associata a caratteristiche istologiche specifiche. In particolare si caratterizza per la presenza di iperplasia dell'intima, trombi intra-arteriolar, occlusione fibrotica delle arteriole e focale atrofia corticale. Non meno importante il possibile ruolo svolto da altre comorbidità riscontrabili nei pazienti affetti da LES, nello sviluppo di danno renale, con particolare riferimento a ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità. Infine, da non trascurare la possibilità che a determinare il danno renale sia una patologia del tutto indipendente dal problema autoimmune di base. Il caso clinico che verrà illustrato descrive la storia di una giovane donna di 23 anni affetta da LES che, a distanza di 3 anni dalla diagnosi della patologia autoimmune, sviluppa un apparente coinvolgimento renale causa ascrivibile in prima ipotesi alla patologia di base. La biopsia renale chiarirà la reale eziologia del coinvolgimento renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Tamirou F, Arnaud L, Talarico R, et al. Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines RMD Open. 2019; 4: e000793.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004; 65: 521-30.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations

- for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71.
4. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004; 50.
 5. bu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Ritchie S. The significance of anticardiolipin antibodies in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 1996; 5: 70-3.
 6. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, Turney JH. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *QJM.* 1998; 91: 401-9.
 7. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J, Zickert A, Sundelin B, Malmström V, et al. Antiphospholipid antibodies in lupus nephritis. *PLoS One.* 2016; 11: e0158076.

RAPIDA EFFICACIA DI ANAKINRA E VEMURAFENIB NELLA SINDROME DI ERDHEIM-CHESTER: ISTIOCITOSI CON MANIFESTAZIONI INFIAMMATORIE

A. SONAGLIA¹, E. TREPPO¹, L. QUARTUCCIO¹, C. CAMPOCHIARO², L. DAGNA², E. CAVALLARO¹, G. DE MARCHI¹, S. DE VITA¹

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine; ²Azienda Ospedaliera Universitaria San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La sindrome di Erdheim-Chester è una rara istiocitosi non-Langerhans ad impegno multiorgano, che può manifestarsi in modo estremamente variabile; spesso si riscontrano lesioni osteosclerotiche alle ossa lunghe, tuttavia la diagnosi va supportata dalla presenza di istiociti schiumosi CD68+/CD1- alla biopsia; il tessuto più studiato è quello osseo, sebbene sia possibile trovare infiltrati istiocitari anche in quelli extrascheletrici. Un paziente di 49 anni, seguito in ambiente inter-nistico, giunge in consulenza per FOU con artro-mialgie, febbre ed astenia da 7 anni, ultimamente peggiorate tanto da richiedere quotidianamente ibuprofene a dosaggio massimale. Concomita trombocitemia essenziale con mutazione JAK2. Nella diagnosi differenziale delle FOU, eseguiti esami di laboratorio, strumentali e bioptici: incremento di PCR e fibrinogeno, ASCA ed ANCA positivi senza specificità, trombocitemia nota. Negatività per FMF, TRAPS e HIDS. Alla PET captazione ossea, epatica, splenica e linfonodale. Negative le biopsie epatica, cutanea (escluso melanoma) e nasale (esclusa vasculite), la colonscopia, l'ecografia addome, la RM e la TC encefalo. Nel sospetto di sindrome di Erdheim-Chester, veniva richiesta scintigrafia ossea, con captazione di femore, tibia, ulna, radio ed omero bilateralmente, e RM arti inferiori, con alterazioni del segnale nelle stesse sedi. Effettuata biopsia ossea con reperti istologici compatibili con tale diagnosi. Per la possibile associazione con la mutazione V600E-BRAF, veniva rivista la biopsia cutanea con riscontro di tale alterazione. È stato quindi avviato Interferon-alfa pegilato, mal tollerato per iperpiressia ad esacerbazione delle artromialgie, non responsive agli antinfiammatori.

Tentato ciclo di steroide con scarso beneficio. Il trattamento veniva quindi sospeso e sostituito da Anakinra, con notevole ed immediato miglioramento clinico-laboratoristico. È stato valutato il possibile impegno d'organo correlato: alla RM encefalo con mdc localizzazioni a carico della dura madre; all'EEG anomalie lente centro-parietali. Documentato il coinvolgimento cardiaco dalla RM che evidenziava alterazione del segnale a manico intorco alla coronaria destra; all'ecocardiografia minimo versamento pericardico. In considerazione dell'interessamento multiorgano e della mutazione V600E-BRAF, il trattamento con Anakinra viene quindi sostituito con Vemurafenib, farmaco ad azione sulla via BRAF/MEK/ERK usato per il melanoma. All'ultima valutazione (mese +2 da avvio di Vemurafenib) scomparsa della febbre e delle artromialgie, residua lieve astenia. Indici di flogosi negativi e normalizzazione della piastrinemia. La sindrome di Erdheim-Chester è una malattia molto rara, che può avere manifestazioni infiammatorie poco specifiche risultando di difficile diagnosi; è fondamentale riconoscerla per il possibile interessamento multiorgano e l'adeguata terapia. Il trattamento con Anakinra, efficace sulle manifestazioni infiammatorie, non è di scelta quando esistono manifestazioni d'organo, dove il Vemurafenib è selettivo. Talora la sindrome di Erdheim-Chester si associa a trombocitemia essenziale JAK2-mutata, con la quale condivide il trattamento.

Keywords: Erdheim-Chester; Trombocitemia essenziale; Vemurafenib.

RHEUMATIC IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN PATIENTS TREATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS: A SINGLE-CENTRE REAL-LIFE EXPERIENCE

C. CAMPOCHIARO¹, G. DE LUCA¹, A. TOMELLERI¹, G.C. CAVALLI¹, M. TRESOLDI², R. FERRARA³, D. SIGNORELLI³, A. BULOTTA⁴, V. GREGORC⁴, M. GARASSINO³, L. DAGNA¹

¹Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital. Vita-Salute San Raffaele Unive, Milan;

²Unit of Internal Medicina. IRCCS San Raffaele, Milan; ³Thoracic Oncology Unit, Istituto Nazionale Tumori, Milan;

⁴Oncology Unit, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan

Background. By enhancing and modulating the activity of the immune system, immune checkpoint inhibitors (ICIs) can induce a huge variety of inflammatory and autoimmune side effects. We report the clinical features and therapeutic management of rheumatic immune related adverse effects (Rh irAEs) in our real life experience.

Materials and Methods. Patients treated with ICIs from two different oncology referral centres and referred to our Rheumatology Clinic were identified. Data about patients' demographics, kind of ICI started, time interval from ICI start

to Rh irAE onset and characteristics of Rh irAEs were collected. Rh irAE treatment and oncologic outcome were also evaluated.

Results. 16 patients (14 females) with Rh irAEs were identified. Patients characteristics are summarized in Table I. Median age at Rh-irAE onset was 71 (65-74) years. 2 patients (12.5%) had a personal history of skin psoriasis. Median time from ICI start to Rh irAE onset was 3 (1-9) months. 8 patients (50%) developed a single Rh-irAE, 7 patients (43.75%) developed 2 Rh irAEs and 1 patient developed 3 Rh-irAEs. The most frequent Rh

Table I - Characteristics and treatment of Rh-irAEs patients.

Age, Sex	Cancer	ICI	irAE onset (monts)	Rhem-irAE	Treatment	Response	ICI stop	Auto Ab
70, M	Bladder	Atezo	1	A, SS	MTX	Complete	Y	N
79, M	Lung, adeno	Pembro	1	A	CS, MTX	Complete	N	Ro52
52, M	Lung, LCC	Nivo	6	A, CV	CS, MTX, HCQ, K, TCZ	Partial	N	ANA
71, M	Lung, adeno	Durva	1	MG	CS	Complete	Y	N
56, M	Melanoma	Pembro	26	V, PMR, M	CS, MTX	Fatal	Y	ANA
72, M	Lung, adeno	Pembro	8	A	CS, MTX	Partial	Y	ANA, pANC A
75, M	Lung, adeno	Nivo	11	A	CS	Complete	N	-
68, M	Lung, adeno	Atezo	19	A	CS, MTX	Complete	Y	.
79, M	Lung, SCC	Nivo	16	A, V	CS, MTX, C, K	Complete	N	.
69, M	Lung, adeno	Nivo	3	DM	CS, MMF	Complete	Y	Ro52
74, M	Lung, SCC	Atezo	1	A, CV	CS	Complete	N	ANA
84, M	H&N, SCC	Nivo	3	BP	CS	Complete	N	N
72, M	Lung, adeno	Nivo	1	A, CV	CS	Complete	Y	N
51, F	Lung, LCC	Nivo	1	A, CV	CS, HCQ	Complete	Y	.
69, M	Lung, adeno	Nivo	3	Myo	CS	Complete	Y	.
49, F	Lung, LCC	Pembro	2	CV	CS, HCQ	Complete	Y	pANC A

LCC= large cell carcinoma. SCC= squamous cell carcinoma. H&N= head and neck. A= arthritis. SS= sicca syndrome. CV= cutaneous vasculitis. Membranous glomerulonephritis. V= vitiligo. M=myositis. DM= dermatomyositis. BP= bullous pemphigoid. Myo= myocarditis. CS= corticosteroid. MTX= methotrexate. HCQ= hydroxychloroquine. K= anakinra. TCZ= tocilizumab. C= colchicine.

irAE was inflammatory arthritis (10 pts, 62.5%), followed by cutaneous vasculitis (5 pts, 31.25%), and myositis and vitiligo (2 pts each, 12.5%). Steroid therapy was started at Rh irAE onset in 15 patients (93.75%), with a median dose of 25 (25-50) mg/day. csDMARD therapy was introduced in 10 patients (62.5%), specifically MTX in 7 (43.75%), HCQ in 3 (18.75%), MMF and colchicine in 1 (6.25%) patient each. Biologic therapy was required in 3 patients (2 with inflammatory arthritis, 1 with myocarditis). Anakinra was the first biologic agent in all the 3 cases, and in 2 cases it was switched to tocilizumab, due to poor disease control. Median follow-up was 5 (3-12) months. Rh-irAE control was successfully achieved in 13 patients (81.25%), while 2 patients had partial response (12.5%). Oncology follow-up was available in 12 patients. At the latest available, oncology remission was observed in 9 patients (56.25%), stability in 2 patients (12.5%) and progression in

1 patient (6.25%). ICI treatment was stopped in 10 patients (62.5%). Of note, progression and/or stability were observed only in patients in whom ICI treatment was stopped. A complete autoimmunity panel was performed in 11 patients and it was positive in 7 patients (63.63%). Specifically, 4 patients had ANA with granular pattern (1:160), 2 patients had antiRo52, and 2 patients had pANCA with negative ELISA. A significantly higher percentage of DMARD introduction in patients with autoimmunity (100% vs 25%, $p=0.024$) was observed.

Conclusions. Rh irAEs are an emerging and difficult-to-treat problem. Our experience suggests that the use DMARDs can be both safe and effective in these patients. The presence of serological autoimmunity might be helpful in detecting patients with Rh-irAEs refractory to steroid therapy.

Keywords: *Immunocheckpoint, Immune-related adverse events, Autoimmunity.*

SCLEROSI SISTEMICA DAL MICROCIRCOLO AL MACROCIRCOLO

Moderatori: A. De Cata (S. Giovanni Rotondo, FG), A. Gabrielli (Ancona)

- Angiogenesi e vasculogenesi: un possibile meccanismo di riparazione endoteliale
Relatore: N. Del Papa (Milano)
- Nailfold videocapillaroscopy: from the raynaud's phenomenon up to the clinical complications in systemic sclerosis
Relatore: M. Cutolo (Genova)
- Il coinvolgimento cardiaco nella sclerosi sistemica
Relatore: M. Matucci Cerinic (Firenze)

COMUNICAZIONI

- Impegno cardiovascolare e assetto adipochinico in pazienti affetti da sclerosi sistemica
L. Gigante, E. De Lorenzis, G. Natalello, L. Verardi, G.B Canestrari, C. Di Mario, B. Tolusso, S.L. Bosello, E. Gremese (Roma)
- Very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): predittori di sviluppo di malattia definita da uno studio multicentrico internazionale
S. Bellando Randone¹, G. Lepri¹, D. Huscher², T. Minier³, S. Guiducci¹, C. Bruni¹, L. Czirjak³, M. Cutolo⁴, V. Smith⁵, J. Avouac⁶, D. Furst^{1,7}, Y. Allanore⁶, O. Distler³, M. Matucci Cerinic¹
(¹Firenze, ²Berlino - DE, ³Pecs - HU, ⁴Genova, ⁵Ghent - BE, ⁶Parigi - FR, ⁷Los Angeles - CA, ⁸Zurich - CH)

ANGIOGENESI E VASCULOGENESI: UN POSSIBILE MECCANISMO DI RIPARAZIONE ENDOTELIALE

N. DEL PAPA, W. MAGLIONE, F. PIGNATARO, A. MINNITI

Scleroderma Clinic, U.O.C. Day Hospital Reumatologia, Dip. Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune cronica di etiologia sconosciuta caratterizzata da anomalie immunologiche, microangiopatia e deposizione di collagene nella cute ed in differenti organi interni (1). Elementi clinici e istologici di danno ed attivazione endoteliale sostengono fortemente l'ipotesi che il coinvolgimento vascolare rappresenti un elemento fondamentale (e forse primario) nella patogenesi della vasculopatia sclerodermica (2).

Le alterazioni a carico dei vasi dei pazienti con SSc variano dalle iniziali anomalie morfologiche con trombosi dei capillari, alla successiva anormale proliferazione dei capillari, espressione di un tentativo di riparazione neo-angiogenetica, fino alla pressoché completa scomparsa dei vasi con persistente danno ischemico nei tessuti colpiti (3, 4). Sebbene l'ipossia tissutale costituisca un forte stimolo per la neo-vascularizzazione, nei pazienti con SSc la formazione di nuovi vasi risulta essere deficitaria e non c'è evidenza di un'effettiva ricostituzione/sostituzione dei capillari danneggiati (5). Dati recenti suggeriscono che in corso di sclerodermia il coinvolgimento vascolare sia sostenuto dall'inefficacia sia dell'angiogenesi che della vasculogenesi (6). Si definisce angiogenesi la formazione di nuovi vasi grazie ad una sorta di "germinazione" a partire da vasi pre-esistenti, mentre la vasculogenesi si riferisce alla formazione *in situ* di nuovi vasi grazie all'intervento di cellule di derivazione midollare denominate emangioblasti o progenitori endoteliali (7, 8). In corso di SSc, i livelli sierici di mediatori pro-angiogenetici e di potenti inibitori dell'angiogenesi sono largamente alterati, soprattutto nelle fasi precoci di malattia. Inoltre, sono state ampiamente descritte anomalie dei pathway di trasduzione del segnale pro-angiogenetico, suggerendo una compromissione della risposta intrinseca delle cellule endoteliali sclerodermiche nei meccanismi di riparazione vascolare propriamente angiogenetici (9). In questo ambito, la dimostrata apoptosi delle cellule endo-

teliali potrebbe costituire un elemento addizionale di angiogenesi alterata (10, 11).

Diversamente dall'angiogenesi, durante la vasculogenesi la formazione di nuovi vasi può realizzarsi in assenza di vasi pre-esistenti grazie al reclutamento e al differenziamento di progenitori endoteliali circolanti (EPC). Dopo la loro prima identificazione (12), l'interesse verso la biologia di questi tipi cellulari è cresciuto enormemente nel corso degli anni e attualmente queste cellule sono considerate non solo dei biomarcatori delle malattie cardiovascolari ma anche una potenziale fonte di cellule utili per strategie di rivascularizzazione, nell'ambito sia dei trapianti sia in tecniche di engineering tissutale. In particolare, notevoli progressi sono stati fatti nella comprensione della biologia delle EPC e studi preclinici basati sul trapianto di EPC hanno fornito risultati promettenti nel trattamento delle malattie su base ischemica (13, 14). Tali dati hanno spinto molti ricercatori ad approfondire il ruolo delle EPC nella patogenesi della vasculopatia sclerodermica. Le EPC sono state identificate nel sangue di pazienti con SSc e si sono rivelate difettive dal punto di vista funzionale (15-19). In realtà, i dati relativi al numero e alla funzione delle EPC nella SSc sono ancora argomento di discussione dal momento che i dati sono contrastanti. Infatti, mentre alcuni studi descrivono una significativa riduzione della conta delle cellule CD34+/CD133+/VEGFR2+ in citofluorimetria (15, 20-22), altri studi hanno trovato un incremento del numero di EPC, prevalentemente nelle fasi precoci di malattia (16-18). In contrasto, un numero ridotto di EPC è associato a malattia di lunga durata, ad alti score di danno e alla presenza di ulcere (16-19). Questi dati così differenti possono però essere attribuiti alle note difficoltà di studiare nella SSc popolazioni omogenee di pazienti in termini di sottotipo, durata di malattia e attività. La complessità di questo scenario è ulteriormente incrementata dal fatto che sono state identificate sottopopolazioni di mono-

citi circolanti capaci di differenziarsi in cellule di linea endoteliale e di promuovere la neo-vascolarizzazione *in vitro* ed *in vivo* (23-26). In realtà, si ritiene che queste cellule, denominate monociti ematopoietici pro-angiogenetici (monocytic pro-angiogenic hematopoietic cells - PHCs) e caratterizzate dalla positività di CD14, CD45, CD34 e collagene di tipo I, non si differenzino in cellule endoteliali *in vivo* ma possano supportare la riparazione vascolare attraverso il loro rapido reclutamento al sito di danno endoteliale, la liberazione locale di fattori pro-angiogenetici ed il differenziamento in cellule murali (24).

Recentemente, è stata descritta una specifica popolazione di cellule T, chiamate cellule T angiogenetiche (Tang), caratterizzate da un fenotipo di superficie CD3⁺CD31⁺CXCR4⁺, in grado di contribuire alla formazione di nuovi vasi potenziando la proliferazione e la funzione delle cellule endoteliali (27). Nella SSc, il numero delle Tang circolanti è stato trovato aumentato nei pazienti con severe complicanze vascolari ed inversamente correlato al numero delle EPC (definite come CD34⁺CD133⁺VEGFR2⁺) (27, 28). È stato quindi suggerito che l'espansione delle Tang costituisca un ulteriore tentativo di compensare la riduzione delle cellule propriamente progenitrici endoteliali. In conclusione, nell'ambito dei progenitori endoteliali rientrano elementi cellulari eterogenei che includono cellule di derivazione ematopoietica e non ematopoietica. Questi differenti sottotipi di progenitori, dotati di potenzialità vasculogenetiche e/o angiogenetiche, sono stati ampiamente descritti in corso di SSc. Tuttavia persistono alcune perplessità circa i metodi di caratterizzazione e quantificazione che non sono ancora stati standardizzati; inoltre, i protocolli utilizzati nei vari studi sono spesso differenti e non paragonabili (29).

Ulteriori studi *in vitro* hanno mostrato che, nonostante un normale fenotipo, le EPC di pazienti sclerodermici hanno una capacità alterata di differenziare in cellule endoteliali mature (15). Tali alterazioni funzionali potrebbero essere il risultato, non solo e non tanto di un "esaurimento" funzionale del reservoir endoteliale del compartimento midollare, ma anche degli stessi meccanismi di danno endoteliale tipici della malattia sclerodermica (ad es. fenomeni apoptotici e autoanticorpi anti-cellule endoteliali (15, 20, 30).

Infine, alcuni studi hanno messo in evidenza l'ipotesi che le EPC, una volta reclutate nei siti periferici di danno endoteliale e dopo esposizione

al TGFβ tissutale, possano trans-differenziarsi in miofibroblasti, che sono le cellule effettrici dei severi processi fibrotici della SSc (31-33).

In conclusione, considerato il ruolo centrale delle EPC nei meccanismi di riparazione endoteliale nell'ambito delle malattie vascolari, inclusa la SSc, una possibile strategia terapeutica per trattare il danno microvascolare potrebbe essere rappresentata da farmaci che inducano la mobilitazione, la proliferazione e l'homig delle EPC o alternativamente l'utilizzo locale o sistemico di EPC purificate.

BIBLIOGRAFIA

- Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360, 1989-2003.
- Anne Claire Desbois, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity Rev.* 2016; 15: 417-26.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.
- Matucci Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1953-62.
- Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Semin Immunopathol.* 2015; 37: 489-500.
- Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 56-63.
- Folkman J. Angiogenesis. *Ann Rev Med.* 2006; 57: 1-18.
- Qian H, Yang Y, Li J, Huang J, Dou K, Yang G. The role of vascular stem cells in atherogenesis and post-angioplasty restenosis. *Ageing Res Rev.* 2007; 6: 109-27.
- Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, Vandecasteele E, De Keyser F, Distler O, Gutermuth J, Smith V. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 774-786.
- Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 453-60.
- Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities *J Scleroderma Relat Disord.* 2017; 2: 137-152.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 964-7.
- Chong MS, Ng WK, Chan JK. Concise Review: Endothelial Progenitor Cells in Regenerative Medicine: Applications and Challenges. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5: 530-8.
- Sukmawati D, Tanaka R. Introduction to next genera-

- tion of endothelial progenitor cell therapy: a promise in vascular medicine. *Am J Transl Res.* 2015; 7: 411-21.
15. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet.* 2004; 364: 603-10.
 16. Del Papa N, Colombo G, Fracchiolla N, Moronetti LM, Ingegnoli F, Maglione W, et al. Circulating endothelial cells as a marker of ongoing vascular disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1296-304.
 17. Allanore Y, Batteux F, Avouac J, Assous N, Weill B, Kahan A. Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 1: 60-6.
 18. Avouac J, Juin F, Wipff J, Couraud PO, Chiochia G, Kahan A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: association with disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1455-60.
 19. Nevskaya, Bykovskaia S, Lyssuk E, Shakhov I, Zapragajeva M, Mach E, et al. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 421-9.
 20. Zhu S, Evans S, Yan B, Povsic TJ, Tapson V, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates scleroderma serum-induced apoptosis in endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2008; 118: 2156-65.
 21. Mok MY, Yiu KH, Wong CY, Qiuwaxi J, Lai WH, Wong WS, et al. Low circulating level of CD133+KDR+ cells in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: S19-25.
 22. Andriqueti FV, Arismendi MI, Ebbing PC, Kayser C. Decreased numbers of endothelial progenitor cells in patients in the early stages of systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2015; 98: 82-7.
 23. Kuwana M, Okazaki Y, Kodama H, Satoh T, Kawakami Y, Ikeda Y. Endothelial differentiation potential of human monocyte-derived multipotential cells. *Stem Cells* 2006; 24: 2733-43.
 24. Yamaguchi Y, Kuwana M. Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis. *Histol Histopathol.* 2013; 28: 175-83.
 25. Campioni D, Lo Monaco A, Lanza F, Moretti S, Ferrari L, Fotinidi M, et al. CXCR4 positive circulating progenitor cells coexpressing monocytic and endothelial markers correlating with fibrotic clinical features are present in the peripheral blood of patients affected by systemic sclerosis. *Haematologica.* 2008; 93: 1233-7.
 26. Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, Satoh T, Takahashi K, Ikezawa Z, et al. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R205.
 27. Hur J, Yang HM, Yoon CH, Lee CS, Park KW, Kim JH, et al. Identification of a novel role of T cells in postnatal vasculogenesis: characterization of endothelial progenitor cell colonies. *Circulation.* 2007; 116: 1671-82.
 28. Manetti M, Pratesi S, Romano E, Bellando Randone S, Rosa I, Guiducci S, et al. Angiogenic T cell expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2017; 12: e0183102.
 29. Kuwana M, Okazaki Y. Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 617-20.
 30. Del Papa N, Quirici N, Scavullo C, Gianelli U, Corti L, Vitali C, et al. Antiendothelial cell antibodies induce apoptosis of bone marrow endothelial progenitors in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010; 37: 2053-63.
 31. Mendoza FA, Piera-Velazquez S, Farber JL, Feghali-Bostwick C, Jiménez SA. Endothelial Cells Expressing Endothelial and Mesenchymal Cell Gene Products in Lung Tissue From Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 210-7.
 32. Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? *Matrix Biol.* 2016; 51: 26-36.
 33. Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando Randone S, De Paulis A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 924-934.
 34. Patschan S, Tampe D, Müller C, Seitz C, Herink C, Müller GA, et al. Early Endothelial Progenitor Cells (eEPCs) in systemic sclerosis (SSc) - dynamics of cellular regeneration and mesenchymal transdifferentiation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 12: 17: 339.

NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY: FROM THE RAYNAUD'S PHENOMENON UP TO THE CLINICAL COMPLICATIONS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

M. CUTOLO¹, V. SMITH^{2,3,4}, A. SULLI¹, S. PAOLINO¹, C. PIZZORNI¹

¹Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, IRCCS Polyclinic Hospital San Martino, University of Genova; ²Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ³Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁴Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent, Belgium

INTRODUCTION ON SYSTEMIC SCLEROSIS PATHOPHYSIOLOGY

Systemic sclerosis (SSc) is a complex autoimmune connective tissue disease characterized by a chronic and progressive tissue and organ fibrosis with broad patient-to-patient heterogeneity (1). Triggers for SSc seem several, whereas different risk factors have been identified and include combination of long-lasting Raynaud's phenomenon (RP), some chemicals and silicone breast implants, frequent thermal (frozen) or other mechanical injuries, mainly at acral regions of the body, as well as steroid hormone imbalance/stress (2).

Both endogenous and/or exogenous environmental trigger/risk factors are considered promoters for epigenetic mechanisms in genetically primed individuals.

The pathophysiology of SSc is a progressive self-amplifying process, that is believed to first involve the microvascular/autoimmune system and then is followed by fibrosis (3, 4) (Figure 1).

Disease pathogenesis presents early microvascular changes, including endothelial cell dysfunction followed by the activation of mechanisms promoting their transition into active myofibroblasts. A complex autoimmune response, involving both innate and adaptive immunity with specific and functional autoantibodies, characterizes the disease. Progressive fibrosis and vascular involvement damage skin and visceral organs, resulting in their irreversible impairment/failure. Progenitor circulating cells (monocytes and fibrocytes), together with growth factors and several cytokines participate in disease evolution.

Finally, the different pathophysiological steps are associated with a progressive fibrotic involvement of skin and internal organs making the treatment very challenging (5-7).

THE RAYNAUD'S PHENOMENON AND ITS PROGRESSION

As mentioned, the RP represents an important risk factor for SSc. At the beginning, RP is a common episodic color change of the extremities in response to cold exposure. The RP is affecting the 5% of the population, but is highly prevalent in SSc patients (over 95% of patients have RP) (8, 9). Patients with primary RP progress in almost 15% of them to secondary RP associated to SSc (8).

In fact, the initial but reversible functional vasoconstriction characteristic of primary RP, in the presence of other risk factors and enhanced by the immune response products, progresses to secondary RP, with irreversible microvessel damage, capillary deletion and subsequent tissue fibrosis (10). Secondary RP is frequently the first manifestation of SSc and may precede other symptoms and signals of organ failure by years (8) (Figure 1).

Almost every SSc patient experiences frequent ischemic episodes typical of RP, associated with severe symptoms which are more pronounced in the extremities (i.e. in the fingers) with recurrent digital ulcers in 25-50% of cases (9).

Evidence suggests that secondary RP in SSc results from a microvasculopathy involving all layers of the peripheral blood vessels and in part it is originated by the damage of the endothelium (1). The endothelium is a metabolically very active tissue that, in normal condition, regulates regional blood flow, transportation of nutrients, coagulation and fibrinolysis, as well as migration of blood cells while maintaining an antithrombotic lining in the whole vasculature. These crucial biologic functions are obtained through production of a complex range of molecules including vasodilators (i.e. nitric oxide (NO) and prostacyclin), vasoconstrictors

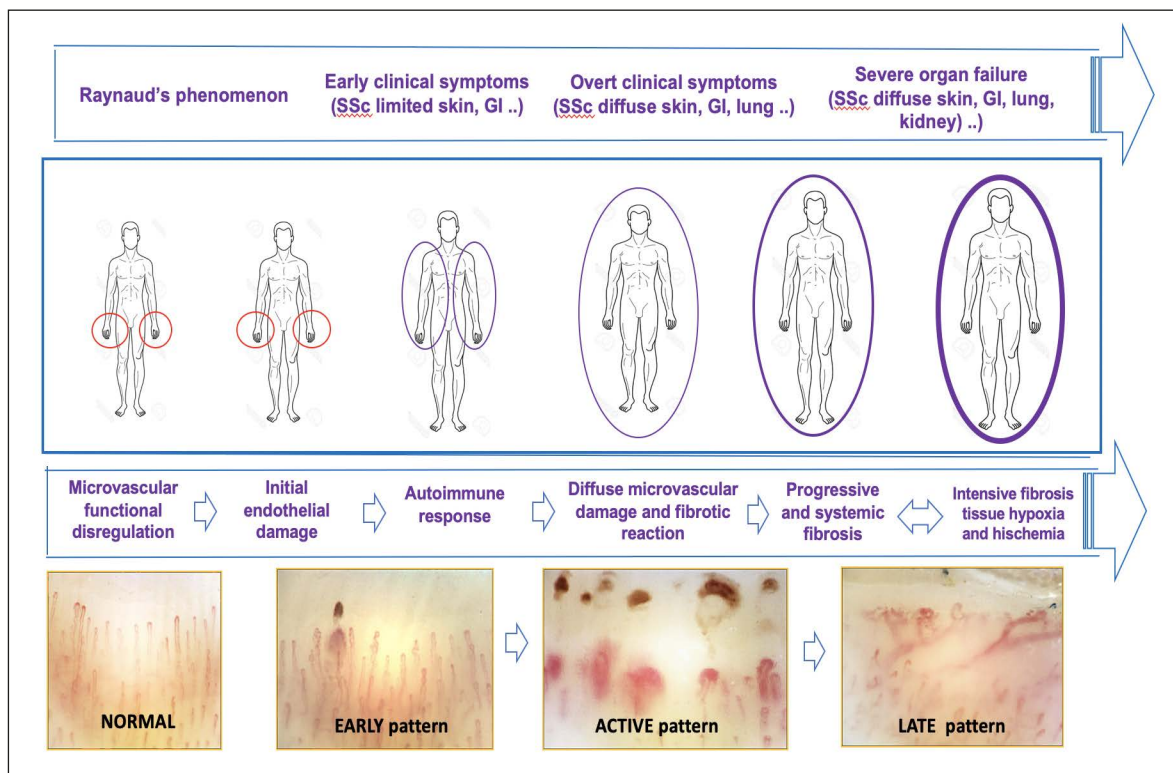


Figure 1 - Reports the progression of clinical symptoms in SSc patients (first and second panels), linking them to the pathophysiological mechanisms (third panel) and to the NVC morphological aspects (SSc NVC patterns) that identify the related microvasculature damage (fourth panel).

tors (i.e. endothelin-1 (ET-1), platelet activating factor), together with cell adhesion molecules (i.e. selectins and integrins) (1).

An abnormal function of the endothelium results in an imbalance of vasoactive factors that include the overproduction of the vasoconstrictor ET-1 in skin, lung tissue and serum reduced production of the vasodilator NO and prostacyclin in SSc patients (1).

In particular, ET-1 plays a crucial role in vascular tone regulation through its receptors ETA and ETB (ETAR and ATBR). ETAR predominates on vascular smooth muscle and mediates vasoconstriction, whereas the ETBR receptor subtype, when present on vascular endothelium, mediates vasodilation through NO release (10, 11).

The frequent and sustained alteration of the microvascular tone is a serious trigger to the endothelial barrier, since it leads to opening of the endothelial junctions, followed by inflammatory cells homing, increased microvessel permeability and continuous vascular leak. Clinically, the phenomenon of progressive microvascular leak causes microhem-

orrhages and local edema in SSc patient's fingers (12). In addition, there is increasing evidence that generally functional autoantibodies (AAbs) exhibit pathogenic features by binding to their target antigens, in particular at the level of endothelial cells, where they induce abnormal activation or inhibition of critical cell functions that are directly related to SSc pathogenesis (13).

Of note, AAbs against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and ETAR are G protein-coupled receptor (GPCR), tyrosine kinase receptors (GPCRs) that are widely expressed on cells of the vascular system and have been detected in sera of SSc patients (14).

Anti-AT1R and anti-ETAR AAbs were found in almost all SSc patients, and high levels are associated with severe SSc manifestations such as digital ulcers, pulmonary arterial hypertension (PAH), and lung fibrosis predicting cardiovascular complications and mortality (14).

Finally, anti-endothelial cell antibodies (AECA) are detected in 25-85% of patients with SSc and were associated with severe vascular involvement (13).

NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY: A DIAGNOSTIC/PROGNOSTIC TOOL IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is the validated technique to assess SSc microvascular damage, and it is useful for the early diagnosis, prognostic uses for the clinical progression and follow-up of SSc microangiopathy (15-17) (Figure 1).

SSc-specific nailfold capillaroscopic changes have been defined by NVC, and several studies have shown correlations between microvascular damage and severity of internal organ involvement in SSc, showing that NVC abnormalities correlate with disease activity/level of severity and may be also predictive for disease worsening (18-22).

Recently, it has been clearly demonstrated that NVC is an important, reliable and useful tool in rheumatology, especially in SSc, and fully ready for the daily use, but with care in interpretation and terminology (23-27).

Furthermore, successful treatments have been suggestive to reduce NVC abnormalities in SSc cases over time, and these findings support the importance of NVC in monitoring SSc patients and further suggest its possible role as outcome measure for microangiopathy in clinical trials (28-31).

Nailfold microangiopathy may be assessed by either quantitative or qualitative measurements (32, 33). Concerning the latter, three different validated NVC patterns of microvascular damage have been described (“Early”, “Active” and “Late”) and are currently used during routine clinical assessments (33) (Figure 1).

As matter of fact, since SSc microangiopathy is an early and dynamic event that may progress through these different patterns of microvascular damage, NVC should be tested during the course of the disease and in presence of its complications (34). Quantitatively, the following characteristics should be evaluated: the number of capillaries, the number of giants, the number of “abnormal” shapes, the number of haemorrhages (27).

EVIDENCES LINKING CAPILLAROSCOPY TO SYSTEMIC SCLEROSIS CLINICAL ASPECTS

Together with skin lesions (i.e. DUs), also lung involvement seems associated with NVC changes suggesting that capillaroscopy might be a “Proxy” for lung involvement in connective tissue diseases, including SSc (35).

The progression from the “Early” to the “Active” or “Late” pattern of microangiopathy starting with SSc patients showing at basal time the “Early” NVC pattern was demonstrated in 47% of SSc patients after a follow-up of five years (34).

In addition, for the first time a study was performed to search possible correlations between absolute nailfold capillary number (CN) and organ involvement, in a cohort of SSc patients showing the “Late” NVC pattern diagnosed at baseline and observed in a follow up of 5 years (36).

During the followup, 22 SSc patients were receiving a wide range of drugs, including vasodilators, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, as well as aspirin. To assess organ involvement were performed annually the esophageal manometry, pulmonary function tests with DLCO, chest radiograph, lung computed tomography scan, electrocardiography, Doppler echocardiography with systolic pulmonary arterial pressure (PAP) evaluation, echo color Doppler with renal arterial resistive index (RI) measurement, objective assessment of DUs and modified Rodnan skin score (mRSS) to classify patients with SSc as affected by either limited (lcSSc) or diffuse (dcSSc) cutaneous SSc (36); NVC was performed to identify SSc patients with the “Late” pattern of microangiopathy, and to calculate even the microangiopathy evolution score (MES) (37).

At baseline, SSc patients showed lcSSc (91%) and dcSSc (9%), DUs (39%), esophageal dysmotility (74%), interstitial lung disease (ILD; 48%), and renal involvement (9%). No patients showed PAH and/or heart involvement. At the end of 5 years of follow-up, patients were showing lcSSc (65%), dcSSc (35%), new DUs (48%), esophageal dysmotility (91%), ILD (96%), renal involvement (22%), PAH (9%) and heart involvement (13%).

Therefore, a progressive statistically significant decrease in CN, forced vital capacity and DLCO values was observed from baseline to 5 years, as well as a progressive statistically significant increase in renal arterial RI, total DU, mRSS and MES. PAP was found significantly increased at 5 years compared to basal values (36).

Interestingly, the decrease in CN positively correlated over time with the worsening of FVC and DLCO values and negatively correlated with the increase in renal arterial RI renal and heart involvement, total DU number, PAP values and MES. In conclusion, the study during a 5 year follow-up

reported that SSc patients in the context of their advanced “Late” NVC pattern, are characterized by an association between progressive decrease of absolute CN and organ involvement, despite different treatments (36).

More recently, an observational longitudinal study analysed during a twelve year follow-up the progression of nailfold microangiopathy in a cohort of SSc patients with the “Early” NVC pattern at baseline, during their standard therapeutic care setting, and progression of clinical involvements (38). As matter of fact, the time of progression to another pattern of nailfold microangiopathy was 24 months from “Early” to “Active” and 59 months from “Active” to “Late” NVC pattern. However, by considering only the cohort of patients who progressed to the “Late” pattern, the time of progression from “Early” to “Active” NVC pattern was found of only 11 months. Moreover, the clinical severity of the disease was found to increase more within the “Late” pattern, since the higher nailfold microangiopathy extent was confirmed to be associated with the higher prevalence of internal organ involvement, as already shown by several studies (39, 40).

In particular, concerning clinical involvement, the prevalence of both PAH and DUs was found similar to those reported by the literature (41, 42).

In addition, the type of NVC pattern (severity) and its score, may be of great value also to predict novel future SSc organ involvement, as recently demonstrated (19, 43, 44).

EVIDENCE LINKING CAPILLAROSCOPY TO SYSTEMIC SCLEROSIS SPECIFIC THERAPY EFFECTS

Specific therapies in SSc might be monitored by NVC, for example the ET-1 receptor (ETA and ETB) antagonists (sitaxsentan, macitentan and bosentan) represent a kind of treatment programmed originally to treat PAH in SSc patients, and that was also found to exert antifibrotic effects *in vitro* by inducing the synthesis of collagen type 1, fibronectin and fibrillin-1 in primary cultures of skin fibroblasts from SSc patients (45).

In addition, and even more relevant, it has been reported that both ETR antagonists (bosentan and macitentan) are able to inhibit the endothelial to mesenchymal transition (EndoMT), a complex biological process in which endothelial cells lose their specific markers/function and acquire a mesenchy-

mal or myofibroblastic phenotype, that finally lead to progressive fibrosis (46).

A further remodeling effect on microvasculature was reported in SSc following the treatment of SSc patients with rituximab for several years: a reduction of capillary loss was observed by NVC, as well as a relative reduction of SSc-specific antibodies (47, 48). Similar reduction of microvascular damage, as evaluated by NVC, was previously described in SSc patients treated with cyclosporine A or cyclophosphamide, in order to obtain immunosuppression (49, 50).

CONCLUSIONS

In conclusion NVC may be considered today a validated and safe biomarker to evaluate the microvascular status in patients presenting the primary RP in order to get a very early differential diagnosis with the RP associated with SSc (51).

The correct qualitative (NVC patterns) and quantitative analysis of the microvascular parameters seems essential to predict the clinical complications/severity of SSc and to assess the effects of selected therapies.

REFERENCES

1. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15: 753-64.
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1989-2003.
3. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 578-87.
4. Varga J. Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 208-24.
5. Allano Y, Distler O. Systemic sclerosis in 2014: Advances in cohort enrichment shape future of trial design. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 72-4.
6. Cutolo M, Sulli A. Therapy. Optimized treatment algorithms for digital vasculopathy in SSc. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 569-71.
7. Smith V, Scirè CA, Talarico R, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018; 4 (Suppl. 1): e000782.
8. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2102-3.
9. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 42-54.

10. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (Suppl. 5): v45-v48.
11. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 774-86.
12. Bruni C, Frech T, Manetti M, et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol*. 2018; 9: 2045-8.
13. Mihai C, Tervaert JW. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 319-24.
14. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, Slowinski T, Muller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 530-6.
15. Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res*. 2018; 118: 113-20.
16. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E et al. New Kids on the Block in SSc-PAH: May We Futurely Nail It Additionally Down to Capillaroscopy? A Systematic Literature Review. *J Rheumatol*. 2019 in press. pii: jrheum.190296.
17. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2595-604.
18. Trombetta AC, Smith V, Pizzorni C et al. Quantitative alterations of capillary diameter have a predictive value for development of the capillaroscopic systemic sclerosis pattern. *J Rheumatol*. 2016; 43: 599-606.
19. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013; 40: 2023-8.
20. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016; 23: 364-72.
21. Avouac J, Lepri G, Smith V, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 86-94.
22. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res*. 2013; 89: 122-8.
23. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for Systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1747-55.
24. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 883-90.
25. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug 8. doi: 10.1007/s10067-019-04716-w.
26. Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 54: 757-9.
27. Smith V, Vanhaecke A, Herrick A, et al. Fast track algorithm: how to differentiate a "scleroderma pattern" from a "non-scleroderma pattern". *Autoimmun Rev*. 2019. [In Press]
28. Cutolo M, Zampogna G, Vremis L, et al. Longterm effects endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013; 40: 40-5.
29. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Effects of longterm treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2016; 43: 2033-41.
30. Cestelli V, Manfredi A, Sebastiani M, et al. Effect of treatment with iloprost with or without bosentan on nailfold videocapillaroscopic alterations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2017; 27: 110-4.
31. Bellando Randone S, Lepri G, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 127-32.
32. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 64: 821-5.
33. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000; 27: 155-60.
34. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 821-5.
35. Smith S, Distler O, Cutolo M. Might Nailfold Capillaroscopy Be a "Proxy" for Lung Involvement in Connective Tissue Diseases? *J Rheumatol*. 2019; 46: in press.
36. Pizzorni C, Sulli A, Paolino S, et al. Progression of Organ Involvement in Systemic Sclerosis Patients with Persistent "Late" Nailfold Capillaroscopic Pattern of Microangiopathy: A Prospective Study. 2017; 44: 1941-2.
37. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 885-7.
38. Sulli A, Paolino S, Pizzorni C, et al. Progression of nailfold capillaroscopic patterns and correlation with

- organ involvement in systemic sclerosis: a 12 year study. *Rheumatology (OXFORD)* 2019 in press Article Doi:10.1093/rheumatology/kez374
39. Smith V, Pizzorni C, de Keyser F, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two center study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1092-6.
 40. Cutolo M, Ferrone C, Pizzorni C, et al. Peripheral blood perfusion correlates with microvascular abnormalities in systemic sclerosis: a laser-Doppler and nailfold videocapillaroscopy study. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1174-80.
 41. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1339-42.
 42. Ennis H, Vail A, Wragg E, et al. A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: prevalence, location, and functional impact. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42: 483-6.
 43. Markusse IM, Meijjs J, de Boer B, et al. Predicting cardio-pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56: 1081-8.
 44. Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1636-9.
 45. Cutolo M, Montagna P, Brizzolara R, et al. Effects of macitentan and its active metabolite on cultured human systemic sclerosis and control skin fibroblasts. *J Rheumatol.* 2015; 42: 456-63.
 46. Corallo C, Cutolo M, Kahaleh B, et al. Bosentan and macitentan prevent the endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) in systemic sclerosis: in vitro study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 228-33.
 47. Smith V, Pizzorni C, Ricciari V, et al. Stabilization of Microcirculation in Patients with Early Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement following Rituximab Treatment: An Open-label Study. *J Rheumatol.* 2016; 43: 995-6.
 48. Bonroy C, Smith V, Deschepper E, et al. Specific Antinuclear Antibody Level Changes after B Cell Depletion Therapy in Systemic Sclerosis Are Associated with Improvement of Skin Thickening. *J Rheumatol.* 2016; 43: 247-9.
 49. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: 992-6.
 50. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 94-8.
 51. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 443-8.

IL COINVOLGIMENTO CARDIACO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

M. MATUCCI CERINIC

Firenze

Non pervenuto.

IMPEGNO CARDIOVASCOLARE E ASSETTO ADIPOCHINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

L. GIGANTE¹, E. DE LORENZIS¹, G. NATALELLO¹, L. VERARDI¹, G.B. CANESTRARI², C. DI MARIO¹, B. TOLUSSO², S.L. BOSELLO², E. GREMESE^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Le adipochine sono citochine prodotte dal tessuto adiposo con molteplici funzioni biologiche. Tra le adipochine pro-infiammatorie si annoverano la chemerina (Chem), coinvolta in chemiotassi e proliferazione endoteliale, e la leptina (LEP) che esercita una funzione vasodilatatoria e pro-angiogenetica; alcune evidenze ne suggeriscono anche un ruolo nell'ipertrofia cardiaca e nei disturbi del ritmo. La principale adipochina antinfiammatoria è l'adiponectina (APN), che inibisce il rimodellamento vascolare e cardiaco bloccando i processi di ipertrofia, fibrosi e apoptosi dei miocardiociti. Non è attualmente chiaro il ruolo delle adipochine nella Sclerosi Sistemica (SSc). In questo studio sono stati valutati i livelli plasmatici di Chem, LEP e APN nei pazienti con SSc in relazione all'impegno cardiovascolare (CV).

Materiali e Metodi. I livelli plasmatici di Chem, LEP e APN sono stati valutati in 100 pazienti con SSc e in un gruppo di controlli sani paragonabili per età, sesso e indice di massa corporea (IMC). Sono stati registrati i fattori di rischio CV classici, parametri ecocardiografici, livelli di troponina e pattern capillaroscopico di tutti i soggetti.

Risultati: I pazienti con SSc presentavano livelli di Chem, APN e LEP inferiori rispetto ai controlli sani (Chem: $58,7 \pm 27,6$ ng/ml vs $74,0 \pm 29,0$ ng/ml, $p=0,004$; LEP: $19,6 \pm 18,3$ ng/ml vs $28,5 \pm 23,8$ ng/ml, $p=0,03$; APN: $6,5 \pm 3,9$ µg/ml vs $12,8 \pm 6,0$ µg/ml, $p<0,001$). Stratificando i pazienti per IMC, i pazienti con SSc obesi mostravano livelli di CMR inferiori rispetto ai controlli sani obesi ($63,6 \pm 21,5$ ng/ml vs $102,6 \pm 11,0$, $p=0,006$).

I livelli di LEP erano maggiori in pazienti sovrappeso e obesi ($40,5 \pm 31,9$ ng/ml) rispetto ai normopeso e sottopeso ($14,6 \pm 12,1$ ng/ml, $p<0,001$) e correlavano con l'IMC ($R=0,5$, $p<0,001$) e con i livelli di colesterolo totale ($R=0,2$, $p=0,04$).

I livelli di Chem erano maggiori nei pazienti con fattori di rischio CV ($65,3 \pm 21,8$ ng/ml) rispetto ai pazienti senza fattori di rischio ($56,7 \pm 28,5$ ng/ml, $p=0,004$), in particolare nei pazienti ipertesi ($71,1 \pm 20,1$ ng/ml).

Considerando i parametri di impegno cardiaco, i livelli di Chem correlavano con quelli di troponina ($R=0,3$, $p=0,03$), mentre i livelli di LEP e il rapporto LEP/APN correlavano inversamente con la PAPs ($R=0,3$, $p=0,01$; $R=0,3$, $p=0,01$). In relazione al quadro capillaroscopico, i livelli di CMR erano inferiori nei pazienti con pattern "late" ($44,8 \pm 18,9$ ng/ml) rispetto a quelli con pattern "early" ($64,3 \pm 28,5$ ng/ml) e "active" ($71,7 \pm 29,9$ ng/ml) ($p<0,001$) e i pazienti con rarefazione capillare mostravano livelli di LEP inferiori rispetto a quelli con densità capillare conservata ($15,5 \pm 13,0$ ng/ml vs $31,1 \pm 28,4$ ng/ml, $p=0,003$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono uno squilibrio dei livelli di adipochine nei pazienti con SSc, dove queste sostanze potrebbero sia esercitare un ruolo legato ai fattori di rischio CV classici sia essere mediatori diretti di infiammazione e angiogenesi. In particolare, le adipochine potrebbero avere un ruolo come biomarcatori di danno miocardico subclinico e danno endoteliale a livello del circolo polmonare.

Keywords: Citochine, Danno vascolare, Biomarcatore.

VERY EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS (VEDOSS): PREDITTORI DI SVILUPPO DI MALATTIA DEFINITA DA UNO STUDIO MULTICENTRICO INTERNAZIONALE

S. BELLANDO RANDONE¹, G. LEPRI¹, D. HUSCHER², T. MINIER³, S. GUIDUCCI¹, C. BRUNI¹, L. CZIRJAK³, M. CUTOLO⁴, V. SMITH⁵, J. AVOUAC⁶, D. FURST^{1,7}, Y. ALLANORE⁶, O. DISTLER⁸, M. MATUCCI CERINIC¹

¹Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, S.O.D. Reumatologia, Firenze; ²Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany; ³University of Pecs, Hungary; ⁴Università di Genova; ⁵University of Ghent, Belgium; ⁶Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Paris, France; ⁷UCLA, Los Angeles, USA, ⁸University of Zurich, Switzerland

Corpo del lavoro. La diagnosi precoce nelle malattie reumatiche infiammatorie è un elemento di importanza cruciale per la gestione e il trattamento del paziente. Nella sclerosi sistemica fino ad oggi il ritardo diagnostico ha comportato lo sviluppo di complicanze spesso fatali. Lo scopo del progetto VEDOSS (Very early diagnosis of systemic sclerosis) è stato quello di determinare in una popolazione ad alto rischio i fattori predittivi di evoluzione verso una forma definita di sclerosi sistemica.

Materiali e Metodi. In questo studio prospettico osservazionale, che ha coinvolto 38 centri a livello internazionale, sono stati arruolati pazienti con fenomeno di Raynaud (FR), con o senza positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA). Sono stati esclusi quei pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ACR 1980 e/o EULAR 2013 al baseline. I pazienti con FR e ANA negativi sono stati considerati gruppo di controllo. I pazienti sono stati sottoposti a una valutazione annuale standard per determinare il coinvolgimento degli organi interni e la severità di malattia. L'endpoint era il raggiungimento dei criteri ACR/EULAR 2013 durante il follow up valutato con l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I predittori di evoluzione sono stati determinati attraverso analisi di regressione di Cox univariata e multivariata.

Risultati. Sono stati arruolati 735 pazienti con FR. La popolazione è stata suddivisa nel seguente modo:

- 1) 237 pazienti (143 con follow up) FR/ANA negativi (ANA-/FR);
- 2) 498 pazienti (401 con follow up) FR/ANA positivi (ANA+/FR): 87 avevano edema digitale, 199 avevano positività degli anti-centromero (ACA), 45 degli anti-topoisomerasi I (Scl70)

e 182 avevano alterazioni capillaroscopiche al baseline.

Dei 401 pazienti ANA+/FR, il 7,4% entro 1 anno, il 29,3% entro 3 e il 44,1% entro 5 anni ha soddisfatto i criteri classificativi 2013. Dei 143 pazienti ANA-/FR, nessuno entro un anno, 4,6% entro 3 anni, e il 4,6% entro 5 ha soddisfatto i criteri classificativi. Dopo correzione per età sono stati identificati con analisi multivariata come predittori indipendenti di progressione verso una SSc definita: edema digitale (OR=3,4 [2,0; 5,6]), ACA (OR=2.6 [1,6; 4,1]), Scl70 (OR=3,1 [1,6; 5,8]) e alterazioni

Figure 1

Predittori predittivi indipendenti di evoluzione verso SSc definita	PPV	NPV
Anticorpi Ssc specifici	70,2%	60,5%
ACA	71%	52,3%
Scl70	60,7%	41,8%
Alterazioni capillaroscopiche	75%	50,4%
Edema digitale	78,9%	45,1%
Edema digitale + alterazioni capillaroscopiche	77,8%	42%
Edema digitale + anticorpi SSc-specifici	94,1%	43,9%
Anticorpi Ssc specifici + alterazioni capillaroscopiche	82,2%	50,4%

capillaroscopiche (OR=1,9 [1,3; 2,9]). La presenza di edema digitale aveva un valore predittivo positivo (PPV) del 79%, se combinato con gli anticorpi specifici un PPV di 94% per il raggiungimento dei criteri ACR/EULAR 2013 entro 5 anni. La combinazione di anticorpi specifici e alterazioni capillaroscopiche un PPV di 82% (Figura 1).

Conclusioni. I pazienti con SSc molto precoce possono a soddisfare i nuovi criteri classificatori e quindi una forma definita di SSc definita nei primi

5 anni di follow up. Lo studio VEDOSS ha identificato l'edema digitale e gli anticorpi specifici di malattia come fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di SSc definita. Questi dati hanno un ruolo chiave per la stratificazione del rischio dei pazienti con SSc molto precoce sia nella pratica clinica che nella ricerca clinica.

Keywords: *VEDOSS, Diagnosi sclerodermia, Classificazione sclerodermia.*

MIOSITI E SINDROME DI SJÖRGEN

Moderatori: R. Gerli (Perugia), R. Giacomelli (L'Aquila)

- Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF):
dalla ricerca alla clinica
Relatore: V. Poletti (Forlì / Aahrus - NL)
- Interstiziopatie polmonari e profilo autoanticorpale:
le sindromi miosite-associate
Relatore: L. Cavagna (Pavia)
- La terapia corticosteroidica nella sindrome di Sjögren primaria:
quando è necessaria
Relatore: R. Priori (Roma)

COMUNICAZIONI

- Interessamento neurologico nella sindrome di Sjögren primaria:
risultati di uno studio multicentrico
*E. Bartoloni Bocci¹, C. Baldini², L. Quartuccio³, R. Priori⁴, F. Carubb⁵, A. Bonifacio¹,
F. Ferro², S. Gandolfo³, A. Gattamelata⁴, A. Alunno¹, S. De Vita³, R. Giacomelli⁵,
R. Gerli¹*
(¹Perugia, ²Pisa, ³Udine, ⁴Roma, ⁵L'Aquila)

INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES (IPAF): DALLA RICERCA ALLA CLINICA

V. POLETTI

Forlì / Aarhus - NL

Non pervenuto.

INTERSTIZIOPATIE POLMONARI E PROFILO AUTOANTICORPALE: LE SINDROMI MIOSITE-ASSOCIATE

G. ZANFRAMUNDO, S. MONTI, L. CAVAGNA

U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi e IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

INTRODUZIONE

Con il termine interstiziopatia polmonare (ILD) si intende un eterogeneo gruppo di condizioni patologiche del parenchima polmonare caratterizzate da aspetti clinici, anatomici, radiologici e sierologici differenti (1). La corretta classificazione di questi pazienti è cruciale, dato che il follow-up, la terapia e la prognosi sono strettamente influenzate dal sottostante tipo di ILD (2, 3). Dato che un'ILD può complicare il decorso di quasi tutte le connettiviti (CTD) e dato che non sempre i segni di CTD sono di facile identificazione (4-7), appare evidente come da un lato sia necessario pianificare per le CTD un follow-up in grado di identificare precocemente la comparsa di un'ILD e dall'altro di escludere la presenza di una CTD nei pazienti con ILD. Una proficua collaborazione tra pneumologi e reumatologi è il punto di partenza per la gestione di questi pazienti, dato che permettere di condividere le diverse esperienze maturate, ottimizzando pertanto la gestione. La recente definizione di polmonite interstiziale con manifestazioni autoimmuni (IPAF) ha confermato ulteriormente il rapporto tra autoimmunità, connettiviti e ILD e la presenza di confini sempre più sfumati tra il mondo reumatologico e pneumologico (8). A fronte di una situazione così eterogenea, appare importante pertanto identificare dei biomarcatori, che possano da un lato predire il rischio che una CTD sviluppi un'ILD e dall'altro che un'ILD possa nascondere una CTD. Al di là della clinica, che mantiene un suo ruolo cruciale nella corretta classificazione dei pazienti, negli ultimi anni è stata posta una particolare attenzione al ruolo dei marcatori autoanticorpali, dato che si è evidenziato come ad alcuni di essi si associ in modo significativo un aumentato rischio di presenza di ILD. Una particolare categoria di anticorpi è rappresentata dagli anticorpi miosite-specifici e miosite-associati, che, almeno per alcuni subsets, rappresentano il prototipo di marcatore di ILD, a dispetto del nome con cui

vengono in genere identificati. In quest'ambito ci focalizzeremo in particolare sugli anticorpi antisintetasi e sugli anticorpi anti-MDA5.

ANTICORPI ANTISINTETASI

Gli anticorpi antisintetasi (AAS) sono degli autoanticorpi rivolti contro differenti aminoacil-tRNA sintetasi, enzimi cruciali per l'espressione genica, responsabili dell'accoppiamento tra lo specifico aminoacido e il rispettivo tRNA (9). Attualmente sono stati identificati 8 distinti anticorpi antisintetasi: gli anti-Jo-1 (rivolti contro l'istidil-tRNA sintetasi), gli anti-PL-7 (rivolti contro la treonil-tRNA sintetasi), gli anti-PL-12 (rivolti contro l'alanil-tRNA sintetasi), gli anti-EJ (rivolti contro la glicil-tRNA sintetasi), gli anti-OJ (rivolti contro l'isoleucil-tRNA sintetasi), gli anti-KS (rivolti contro l'asparaginyl-tRNA sintetasi), gli anti-Zo (rivolti contro l'phenylalanyl-tRNA sintetasi), e gli anti-TYR (rivolti contro la tirosil-tRNA sintetasi) (10-14). È pertanto possibile che esistano altri AAS non identificati, rivolti contro i 12 rimanenti aminoacil-tRNA sintetasi (15). Questi anticorpi sono i marcatori sierologici della sindrome antisintetasi (ASSD) (5, 16), una connettivite sistemica la cui presentazione clinica è eterogenea e spesso in overlap con altre connettiviti, che, inoltre, è spesso caratterizzata dalla presenza di una classica triade rappresentata da artrite, miosite e ILD. Altre manifestazioni di accompagnamento sono il fenomeno di Raynaud (RP), le mani da meccanico (MH) e la febbre. Gli AAS sono gli anticorpi più comunemente osservati nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (17), ma possono essere presenti anche nei pazienti senza miosite e nelle forme overlap di miosite (18). Se gli anti-Jo-1 sono presenti nel 30-40% delle miositi, gli altri AAS (non-Jo-1) lo sono complessivamente nel 20-25% dei casi (19, 20). La prevalenza degli AAS in un setting non miositico è invece al momento sconosciuta. Sicuramente l'ILD è la principale manifestazione (70-90% dei

casi) (21) e causa di morbilità e mortalità (22-27) nella ASSD. Negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi nella comprensione dell'evoluzione clinica dell'ASSD e l'AENEAS collaborative group ha avuto un ruolo sicuramente importante in questi progressi (5, 16, 28-30). Dall'analisi della coorte AENEAS, i principali dati sull'interessamento polmonare hanno evidenziato come l'esordio con un'ILD isolata sia più comune nei pazienti anti-PL12 e anti-EJ positivi, mentre la comparsa "ex-novo" delle manifestazioni della triade precedentemente mancanti appaia sostanzialmente sovrapponibile e sia scarsamente influenzato dalle differenti specificità anticorpali. Sostanzialmente, dopo l'esordio, la prevalenza dell'ILD tende ad aumentare progressivamente in tutti i gruppi, sino ad arrivare a un grado di prevalenza simile, indipendentemente dalla specificità anticorpale sottostante. Anche dal punto di vista delle caratteristiche cliniche, la presentazione è sovrapponibile, tranne che per i pazienti positivi per gli anticorpi anti-EJ, in cui è più comune un esordio acuto di ILD. I dati di letteratura tuttavia suggeriscono che la ricerca degli anticorpi antisintetasi debba essere fatta in tutti i pazienti che presentano una sindrome da distress respiratorio, indipendentemente dalla presenza di un interessamento muscolare (31-33). Nel complesso anche la sopravvivenza dei pazienti con ASSD non è influenzata dal tipo di positività AAS identificata, mentre dal punto di vista terapeutico la ciclosporina si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento dell'ILD (34), anche in caso di riduzione della posologia rispetto ai 3 mg/kg/die generalmente impiegati (35). D'altra parte anche il rituximab sembra essere un'opzione efficace in seconda linea, in particolare nei pazienti anti-Ro positivi (36, 37). Tuttavia il gold standard di trattamento dell'ILD nei pazienti con ASSD rimane ancora da valutare (38). È importante notare come circa il 50% dei pazienti con ASSD sia positiva per gli anticorpi anti-Ro e per gli anticorpi anti-Ro52 in particolare.

ANTICORPI ANTI-MDA5

Gli anticorpi anti-MDA5 sono rivolti contro un'elicasi, che lega il dsRNA a livello citoplasmatico ed è coinvolta nella risposta immunitaria innata (39). Con il termine MDA5 si intende "Melanoma differentiation-associated protein 5". Gli anticorpi anti-MDA5 si associano a un elevato rischio di ILD e inoltre a un elevato rischio di insufficienza

respiratoria acuta correlata all'ILD. Tale evenienza è sinora stata descritta principalmente nelle coorti asiatiche (11-18), mentre solo pochi erano i dati raccolti sui pazienti extra-asiatici (11, 17, 19-21). I principali dati su popolazione non asiatica sono quelli dell'AENEAS collaborative group. Su una popolazione di 149 pazienti anti-MDA5 positivi, è stato confermato la presenza di un elevato rischio di comparsa di ILD rapidamente progressiva, con un elevato rischio di mortalità nonostante il trattamento immunosoppressivo, pur se con una prevalenza inferiore rispetto a quella riportata nelle coorti asiatiche (11-18, 23). Infatti, se la cosiddetta ILD rapidamente progressiva è riportata sino al 75% dei casi nelle coorti asiatiche (24), nella coorte raccolta dall'AENEAS collaborative group, la prevalenza era pari al 21%. È possibile che alla base di tali differenze vi siano differenti definizioni di RP-ILD, anche se appare più verosimile pensare a un differente background genetico tra le popolazioni asiatiche e le altre, oppure differenti fattori espositivi ambientali, che possono potenzialmente influenzare l'andamento clinico della cosiddetta sindrome anti-MDA5. Anche se il 30% circa dei pazienti anti-MDA5 è positiva per gli anticorpi anti-Ro52, una percentuale sovrapponibile ha uno screening autoimmune (ANA, ENA, dsDNA) negativo (17). È interessante notare come solo pochi pazienti abbiano un esclusivo interessamento polmonare e come la presenza di un'artrite, di una miosite o di lesioni cutanee di tipo dermatomiositico debbano essere considerate un segnale di allarme per la possibile positività degli anticorpi anti-MDA5 nei pazienti con ILD (26).

CONCLUSIONE

In un contesto simile, in cui lo stesso anticorpo appare essere marcatore tanto della CTD come dell'ILD, un approccio multidisciplinare pneumo-reumatologico appare centrale per la corretta valutazione e follow-up di buona parte dei pazienti con CTD e con ILD. Negli ultimi anni, infatti, questo tipo di approccio sta assumendo un ruolo sempre più importante e accettato, come discussione di casi in cui il reumatologo può aiutare lo pneumologo a identificare dei segni "sottili" di CTD, e lo pneumologo può aiutare il reumatologo nel follow-up dei pazienti con CTD (40-45). D'altronde, l'approccio multidisciplinare può essere utile anche per il follow-up dei pazienti, al fine di definire al più presto la necessità o meno

di un trattamento immunosoppressivo aggressivo. Quello che è certo è che l'identificazione degli AAS e degli anticorpi anti-MDA5 impone un attento follow-up, da un lato per l'elevato rischio di comparsa di ILD nel corso del follow-up (AAS) e dall'altro per l'elevato rischio di forma rapidamente evolutive e aggressive di ILD (anticorpi anti-MDA5).

BIBLIOGRAFIA

1. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 40-54.
2. Kouranos V, Miranda G, Corte TJ, Renzoni EA. New treatment paradigms for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24: 453-60.
3. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther.* 2019; 36: 1518-31.
4. Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BioMed Res Int.* 2013; 2013: 759-60.
5. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1144.
6. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4827.
7. Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30: 39-52.
8. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46: 976-87.
9. Havrylenko S, Mirande M. Aminoacyl-tRNA synthetase complexes in evolution. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 6571-94.
10. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1295-303.
11. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007; 46: 842-5.
12. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatol.* 2007; 46: 1005-8.
13. Kondratiuk I, Khoruzenko A, Cherednyk O, Filonenko V, Kornelyuk A. Monoclonal antibodies against tyrosyl-tRNA synthetase and its isolated cytokine-like domain. *Monoclon Antibodies Immunodiagn Immunother.* 2013; 32: 200-4.
14. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 360-74.
15. Ibba M, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2000; 69: 617-50.
16. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52: 71-80.
17. Hirakata M. Autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Intern Med Tokyo.* 2005; 44: 527-8.
18. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 210-7.
19. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1184: 134-53.
20. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 475-81.
21. Allan PF, Kehoe K, Abouchahine S, Brewer J, Emmons EE, Morris MJ. Pulmonary Manifestations of Polymyositis/Dermatomyositis. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2006; 13: 37-52.
22. Chinoy H, Salway F, Fertig N, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R13.
23. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1182-5.
24. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatol Oxf Engl.* 2004; 43: 49-54.
25. Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2005; 44: 1282-6.
26. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus.* 2005; 14: 534-42.
27. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas

- M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 227-32.
28. Bartoloni E, Gonzalez-Gay MA, Scirè C, Castaneda S, Gerli R, Lopez-Longo FJ, et al. Clinical follow-up predictors of disease pattern change in anti-Jo1 positive anti-synthetase syndrome: Results from a multicenter, international and retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 253-7.
 29. Gonzalez-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Molberg O, Andersson H, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36: 44-9.
 30. Scirè CA, Gonzalez-Gay MA, Selva-O'Callaghan A, Cavagna L. Clinical spectrum time course of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients positive for antisynthetase antibodies. *Respir Med.* 2017; 265-266.
 31. Bizien N, Renault A, Boles J-M, Delluc A. [Acute interstitial lung disease revealing antisynthetase syndrome]. *Rev Pneumol Clin.* 2011; 67: 367-70.
 32. Kanchustambham VK, Saladi S, Mahmoudassaf S, Patolia S. Antisynthetase syndrome (ASS) presenting as acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a patient without myositis features. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016.
 33. Malhotra G, Ramreddy N, Chua S, Iliescu M, Kaur T. A Curious Case of Acute Respiratory Failure: Is It Antisynthetase Syndrome? *Case Rep Crit Care.* 2016; 2016: 7379829.
 34. Jankowska M, Butto B, Debska-Slizień A, Rutkowski B. Beneficial effect of treatment with cyclosporin A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 775-80.
 35. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013; 40: 484-92.
 36. Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol.* 2016; 43: 1566-74.
 37. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015; 54: 1420-8.
 38. Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 113-22.
 39. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 891-7.
 40. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Chung J, Fischer A. A Multidisciplinary Evaluation Helps Identify the Antisynthetase Syndrome in Patients Presenting as Idiopathic Interstitial Pneumonia. *J Rheumatol.* 2016; 43: 887-92.
 41. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. *J Clin Med.* 2016; 5: pii: E66.
 42. Prasad JD, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, Chambers DC, Lake F, et al. The interstitial lung disease multidisciplinary meeting: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirol Carlton Vic.* 2017; 22: 1459-72.
 43. Kalluri M, Claveria F, Ainsley E, Haggag M, Armijo-Olivo S, Richman-Eisenstat J. Beyond Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis: Multidisciplinary Care With an Early Integrated Palliative Approach Is Associated With a Decrease in Acute Care Utilization and Hospital Deaths. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 55: 420-6.
 44. Richeldi L, Launders N, Martinez F, Walsh SLF, Myers J, Wang B, et al. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study. *ERJ.* 2019; 5: pii: 00209-2018.
 45. Fischer A, Streck ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 182-95.
 46. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev.* 2018; 27: pii: 170139.
 47. Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimester of pregnancy. Results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008; 115: 51-7.
 48. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med.* 2019; 150: 154-60.
 49. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016; 119: 150-4.
 50. Jo HE, Corte TJ, Moodley Y, Levin K, et al. Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 22.

LA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: QUANDO È NECESSARIA

R. PRIORI

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di infiltrati linfocitari nelle ghiandole esocrine, in particolare nelle ghiandole salivari e lacrimali con associata secchezza delle rispettive mucose. Una discreta quota di pazienti presenta impegno extraghiandolare con manifestazioni, talora severe, a carico di diversi organi ed apparati. Flores-Chavez et al. segnalano che circa il 13% di 1.580 pazienti ha sviluppato, nell'arco di 10 anni di follow-up, una complicanza potenzialmente fatale con una mortalità del 20% (1).

La problematica più temibile della malattia, che condiziona la prognosi ed è presumibilmente collegata ai suoi stessi meccanismi patogenetici, è lo sviluppo di linfoma. A prescindere dagli aspetti clinici più gravi, i pazienti con SS hanno nel complesso una pessima qualità di vita (2-5) correlata a diversi fattori tra cui, in aggiunta alla secchezza orale, oculare e vaginale, i disturbi dell'umore e del sonno, la fatica ed il dolore diffuso (6, 7). L'approccio terapeutico alla SS comprende farmaci sintomatici (sostituti lacrimali e salivari per uso locale, stimolatori delle secrezioni come la pilocarpina e la cemivelina per os, anti-infiammatori e analgesici) e immunomodulanti/immunosoppressori. Al momento nessuno fra questi ultimi ha dimostrato una soddisfacente efficacia per la SS e non ne è stata pertanto ottenuta l'approvazione, né, tranne rare eccezioni (8), è stata adeguatamente valutata l'utilità delle diverse terapie per i pazienti con SS associata ad altre malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico. Finora il trattamento della SS più che essere *evidence based* è stato *eminence based*; sono disponibili delle linee guida, frutto di studi collaborativi tra esperti del settore e basate su ampie revisioni della letteratura, tra cui quelle stilate dalla *British Society for Rheumatology* (BSR)(9), dalla *Sjogren's Syndrome Foundation* (10), dalla Società Brasileira di

Reumatologia (11) e dal *Research Team for Autoimmune Diseases* nell'ambito del programma di ricerca per le malattie incurabili del Ministero della Salute, del Lavoro e del Welfare giapponese (12). Sono inoltre state inviate per la pubblicazione le raccomandazioni di una *SS task force* sotto l'egida dell'EULAR. Dalle revisioni sistematiche della letteratura disponibili non emerge purtroppo un'evidenza scientifica attendibile che sostenga l'efficacia dei glucocorticoidi (GC) per uso sistemico nella SS il cui uso si basa tuttora su case reports, casistiche numericamente limitate e studi retrospettivi o prospettici non controllati (13). In un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, Fox et al. evidenziarono una temporanea risposta soggettiva ed un miglioramento dei parametri immunologici con 30 mg di prednisone a giorni alterni senza alcun effetto sull'entità della secrezione salivare e lacrimale, né sul grado di infiltrazione linfocitaria ghiandolare (14). Analogamente la storia naturale della malattia in termini di disfunzione ghiandolare non sembra essere alterata dall'uso di GC dopo un follow-up di 4 anni (15).

La mancata efficacia dei GC nella SS potrebbe trovare una giustificazione nell'espansione, sia a livello ghiandolare che periferico, di una popolazione di linfociti T CD4 e CD8 negativi, presumibilmente implicati nella patogenesi della malattia, in grado di produrre IL-17 e resistenti all'azione di desametasone (16). D'altro canto, in un modello murino di SS, il desametasone si è dimostrato in grado di prevenire parzialmente l'infiltrazione linfocitaria nelle ghiandole salivari minori e di indurre una *downregulation* di geni pro-flogogeni e pro-apoptotici (17).

Nonostante la scarsità delle evidenze, l'utilizzo dei GC per via sistemica è ancora estremamente diffuso e, limitatamente ad alcune specifiche situazioni, avallato dalle varie linee guida finora pubblicate. Tra le raccomandazioni specifiche

proposte dal gruppo di studio EULAR, vi è quella di utilizzare i GC al minimo dosaggio possibile e per la durata di tempo necessaria a controllare la malattia sistemica attiva aggiungendo eventualmente un immunosoppressore come *steroid sparing agent*. Relativamente all'aggiunta di un immunosoppressore è dello stesso avviso il gruppo americano per i pazienti con dolore muscoloscheletrico di natura infiammatoria costretti ad assumere ≥ 15 mg die di prednisone per più di un mese (10). Le linee guida della BSR non raccomandano i GC per il trattamento routinario della SS sebbene riconoscano a dei brevi cicli, per os o im, un ruolo per controllare i *flares* sistemici di malattia in associazione o meno ad altri farmaci immunosoppressori. Il prednisolone per os a basso dosaggio potrebbe controllare i sintomi costituzionali nei pazienti che non abbiano risposto ad altre terapie (9). Nella pratica clinica quotidiana secondo Gheithasi et al. il 42% di 1120 pazienti con SS isolata assumono GC, di cui il 23% a dosi $>$ a 20 mg al dì (18). Una percentuale simile (38%) si riscontra nella casistica italiana del Gruppo Italiano di Studio sulla SS (GRISS) che raccoglie oltre 2000 pazienti (dati personali). La quota di pazienti che assumono GC sale all'85% nel subset di pazienti con elevata attività di malattia (score 3 in almeno uno dei seguenti *domains* dell'ESSDAI: linfadenopatia/linfoma, articolare, cutaneo, polmonare, renale, muscolare, sistema nervoso periferico, sistema nervoso centrale, ematologico) (1).

Il dilemma terapeutico nella SS trova le sue origini in molteplici fattori tra cui l'incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici della malattia, i diversi scenari clinici e l'ampio spettro di severità, le problematiche relative alla misurazione dell'attività di malattia ed alla definizione degli *outcomes* migliori. Una completa adesione ad una medicina basata sulle evidenze nelle scelte terapeutiche per la SS sembra essere al momento impossibile perciò, nonostante le difficoltà, sarebbe auspicabile dipanare i nodi sopramenzionati e, anche per i GC di cui sono ben noti gli effetti collaterali soprattutto se assunti per lunghi periodi, ottenere delle indicazioni affidabili da studi clinici randomizzati controllati con placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 (Suppl. 112): 121-9.
2. Liu Z, Dong Z, Liang X, et al. Health-related quality of life and psychological status of women with primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study of 304 Chinese patients. *Medicine*. 2017; 96: e9208.
3. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJR, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2009; 48: 1077-82.
4. Strömbeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29: 20-8.
5. Inal V, Kitapcioglu G, Karabulut G, et al. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2010; 20: 588-97.
6. Priori R, Minniti A, Antonazzo B, et al. Sleep quality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 373-9.
7. Priori R, Iannucelli C, Alessandri C, et al. Fatigue in Sjögren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28 (6 Suppl. 63): S82-6.
8. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol*. 2015; 25: 187-93.
9. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology*. 2017; 56: 1643-7.
10. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016; 42: 531-51.
11. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55: 446-57.
12. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol*. 2018; 28: 383-408.
13. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 1999; 38: 938-43.
14. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993; 11: 149-56.
15. Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, et al. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 107-12.
16. Alunno A, Bistoni O, Bartoloni E, et al. IL-17-produc-

- ing CD4-CD8- T cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate salivary glands and are resistant to corticosteroids in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 286-92.
17. Easley JT, Maruyama CLM, Wang CS. AT-RvD1 combined with DEX is highly effective in treating TNF-a-mediated disruption of the salivary gland epithelium. *Physiol Rep.* 2016; 4: pii e12990.
 18. Gheitasi H, Kostov B., Solans R, et al. How are we treating our systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. *International Immunopharmacology.* 2015; 27: 194-9.

INTERESSAMENTO NEUROLOGICO NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

E. BARTOLONI BOCCI¹, C. BALDINI², L. QUARTUCCIO³, R. PRIORI⁴, F. CARUBBI⁵, A. BONIFACIO¹, F. FERRO², S. GANDOLFO³, A. GATTAMELATA⁴, A. ALUNNO¹, S. DE VITA³, R. GIACOMELLI⁵, R. GERLI¹

¹S.C. Interaziendale di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia; ²U.O. Reumatologia, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; ³U.O. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Udine; ⁴U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Roma; ⁵U.C. Reumatologia, Dipartimento Scienze Biotecnologiche e Cliniche Applicate, L'Aquila

Corpo del lavoro. L'interessamento extra-gliandolare nella sindrome di Sjögren (SS) primaria, per quanto meno frequente rispetto a quello puramente ghiandolare, ha rilevante impatto sull'*outcome* della malattia e sulla gestione del paziente. Tra le manifestazioni extra-gliandolari, il coinvolgimento del sistema nervoso (SN), per quanto relativamente poco frequente, ha un significativo valore prognostico. Dati sulla prevalenza dell'interessamento del SN centrale (C) e periferico (P) nella SS sono estremamente variabili, in parte per differenze nelle metodiche di diagnosi. Inoltre, rimane da definire quale fenotipo clinico si associa a maggior rischio di interessamento del SN. Scopo del lavoro è valutare la prevalenza dell'interessamento del SNC e SNP e la sua correlazione con elementi clinici e sierologici della SS.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente i dati clinici e sierologici dei pazienti con SS primaria (criteri AECG 2012 e ACR 2016) arruolati nel database multicentrico del GRISS con specifica analisi della prevalenza e del tipo di interessamento SNC e SNP e delle caratteristiche cliniche e sierologiche specifiche della malattia associate ad interessamento neurologico. Il Shapiro-Wilk test è stato utilizzato per calcolare la normale distribuzione delle variabili. Il χ squared test e Mann-Whitney U test sono stati utilizzati per la comparazione delle variabili categoriche e continue, rispettivamente.

Risultati. Sono stati inclusi 1.707 pazienti (1.629 F, 78 M) con età media (\pm SD) alla diagnosi pari 55 ± 12 anni e durata media di malattia pari a 6 ± 7 anni. Il 4,5% (78/1.707) dei pazienti presentava interessamento del SN, di cui 61 (3,6%) SNP e 13

(0,8%) SNC. Di 4 pazienti non era nota diagnosi. La neuropatia sensitivo-motoria risultava la forma più frequente di interessamento SNP (29/61), seguita da neuropatia sensitiva (17/61), polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria (8/61), neuropatia piccole fibre (6/61) e mononeurite multipla (1/61). In merito al SNC, la vasculite cerebrale risultava la forma più frequente (4/13), seguita da mielite trasversa (3/13), neurite ottica ed interessamento nervi cranici (2/13) e sindrome demielinizante (1/13). Il rischio di interessamento SN era più elevato nel sesso maschile (10% vs 4%, $p=0,25$). I pazienti con interessamento SN presentavano significativa maggiore frequenza di interessamento articolare (76% vs 62%), porpora (24% vs 7%), interessamento di altro organo (96% vs 38%), ipocomplementemia (42% vs 19%), leucopenia (39% vs 24%) e crioglobuline (20% vs 4%). Di interesse l'evidenza che il focus score bioptico salivare mediano risultava maggiore nei soggetti senza interessamento SN rispetto ai soggetti con tale interessamento (3 vs 2, $p=0,001$).

Conclusioni. I risultati dello studio condotto su ampia casistica di pazienti confermano che, per quanto relativamente raro, l'interessamento del SN in pazienti con SS è alquanto variabile. L'associazione con alcune caratteristiche cliniche e sierologiche malattia suggerisce che la componente vasculitica della malattia, piuttosto che la controparte infiammatoria ed immuno-mediata, possa avere un ruolo preminente nella patogenesi di tale manifestazione.

Keywords: *Sindrome Sjögren, Interessamento neurologico, Extra-gliandolare.*

SABATO 30 NOVEMBRE 2019

INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN REUMATOLOGIA

Moderatori: S. Alivernini (Roma), L. Andreoli (Brescia)

- Medical wearable devices & digital health: anatomia di un cambio di paradigma in Reumatologia
Relatore: F. Salaffi (Jesi, AN)
- CoDesign, Stampa 3D e Medicina per la progettazione di prodotti personalizzabili d'uso quotidiano
Relatore: A. Romani (Milano)
- Car-T therapy: principi, progressi e prospettive
Relatore: A. Di Rocco (Roma)

COMUNICAZIONI

- Quantificazione computerizzata della disabilità articolare della mano nell'artrite reumatoide attraverso un guanto ingegnerizzato
M. Patanè, L. Carmisciano, E. Gotelli, V. Tomatis, F. Cattelan, F. Goegan, E. Alessandri, M. Ghio, A. Signori, M. Cutolo (Genova)
- Harnessing the power of artificial neural networks to predict radiographic changes in early rheumatoid arthritis: a retrospective study on 122 patients
V. Venerito, M. Giannotta, G. Lopalco, M. Fornaro, G. Righetti, O. Magazzino, F. Cacciapaglia, G. Lapadula, M.G. Anelli, F. Iannone (Bari)

MEDICAL WEARABLE DEVICES & DIGITAL HEALTH: ANATOMIA DI UN CAMBIO DI PARADIGMA IN REUMATOLOGIA

F. SALAFFI

Jesi, Ancona

Non pervenuto.

CoDESIGN, STAMPA 3D E MEDICINA PER LA PROGETTAZIONE DI PRODOTTI PERSONALIZZABILI D'USO QUOTIDIANO

A. ROMANI¹, G. ORLANDO¹, R. CONVERTINO², F. ZAPPALÀ³, R. BALDASSIN³, M.G. PISU³,
A. LORÈ², S. DIGIOIA², E. BRAMBILLA³, G. MARCATO³, I. AGRESTA², F. BASCIU¹, V. FAUSTI¹,
G. RAVALLI¹, A. MANTELLI¹, M. LEVI¹, C. DONATI⁴

¹Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta", Politecnico di Milano, Italia; ²Associazione Persone con Malattie Reumatiche e Rare – APMARR, Italia; ³Associazione Lombarda Malati Reumatici – ALOMAR, Italia; ⁴Roche S.p.A., Italia

INTRODUZIONE

Nonostante sia nota l'importanza dell'utilizzo di device ausiliari all'interno della vita quotidiana di pazienti con riduzione della mobilità degli arti (1–3), il loro tasso di abbandono è molto alto. Nella maggior parte dei casi, ciò è legato sia alla natura ospedaliera troppo marcata del dispositivo, stigmatizzante per l'utilizzatore, sia alla non completa soddisfazione del bisogno primario dell'utente (4). Per cui, questo tipo di prodotti diventa poco accessibile all'utente, che fatica a inserirli all'interno della vita quotidiana.

Grazie alla diffusione delle nuove tecnologie digitali come la stampa 3D (5) e alla creazione di community focalizzate alla collaborazione e alla condivisione (6), l'utente sta acquisendo un nuovo ruolo, diventando un attore più attivo all'interno dello sviluppo di nuovi prodotti.

Lo stesso è altrettanto valido in ambito medico, in cui nuovi progetti e nuovi strumenti stanno creando maggiore consapevolezza nel paziente: fra questi, di particolare importanza è il Codesign (7–10). Includendo l'utente all'interno del processo di sviluppo prodotto, il risultato sarà più aderente alle reali necessità, anche inesprese, del paziente, facilmente personalizzabile e accessibile, grazie alla diffusione ottenibile con le tecnologie digitali (11,12).

Di seguito, vengono brevemente illustrati la metodologia progettuale e i risultati di due progetti svolti all'interno del +Lab (laboratorio di stampa 3D del Politecnico di Milano) relativi alla co-progettazione di prodotti d'uso quotidiano con e per persone affette da diverse malattie: patologie reumatiche ("Noi Non Ci Fermiamo", svolto in collaborazione con le associazioni di malati reumatici ANMAR, APMARR, ALOMAR e Roche) ed emidistonia ("Engiò").

In questo modo, è possibile dimostrare che il contributo degli utenti può portare a risultati concreti, se adeguatamente supportati durante la fase di progettazione.

METODI

Sia nel caso di Noi Non Ci Fermiamo che di Engiò, è stata adottata una metodologia progettuale che pone al centro l'utente. Esso è, infatti, inserito all'interno di un team progettuale, diventando un co-progettista a tutti gli effetti. Oltre a feedback e idee, diventa importante il racconto del proprio vissuto, prezioso per tutto il team. Per questo motivo, l'utente può essere definito un "esperto della propria esperienza", secondo i principi del design partecipativo.

Anche se con finalità affini, i due progetti presentano diverse organizzazioni del lavoro, illustrate qui di seguito.

Noi Non Ci Fermiamo (o NNCF) ha visto l'interazione di diverse figure professionali, andando a comporre un team progettuale multidisciplinare. Oltre agli utenti (in seguito chiamati co-progettisti), gli attori coinvolti sono stati i progettisti e i terapisti occupazionali. Con una formazione tecnica, i primi (designer e/o ingegneri) hanno il compito di concretizzare le idee. Contemporaneamente, tocca ai terapisti occupazionali dare o meno la validazione medica all'idea, tenendo conto sia l'aspetto preventivo che riabilitativo del prodotto finale.

Durante tutto il progetto, il gruppo di lavoro era costituito da nove co-progettisti affetti da malattie reumatiche, sei progettisti e due terapisti occupazionali.

Dopo aver definito i ruoli degli attori coinvolti, è stato organizzato il calendario degli incontri che,

Tabella I – Le fasi del progetto NNCF con relative tempistiche, attori coinvolti e output.

Fase del Progetto	Tempistiche	Attori coinvolti	Output
Presentazione dei Brief	Inizio – Metà maggio 2017	Progettisti, Co-Progettisti, Terapisti Occupazionali	Nove Brief con vincoli
Generazione delle Idee	Metà – Fine maggio 2017	Progettisti, Co-Progettisti, Terapisti Occupazionali	Almeno un concept concordato per Brief
Sviluppo delle Proposte	Giugno 2017	Progettisti, Co-Progettisti	Prototipi per i principali concept
Revisione e Modifica	Luglio 2017	Progettisti, Co-Progettisti, Terapisti Occupazionali	Prototipi modificati
Test Contestualizzato dei Prodotti	Agosto 2017	Co-Progettisti	Feedback sull'utilizzo dei prototipi
Sviluppo e Consegna prodotti finiti	Settembre e Ottobre 2017	Progettisti, Co-Progettisti, Utenti	Prototipi finiti consegnati ai Co-progettisti, Modelli 3D personalizzabili online
Sviluppo sistema Taglie	Maggio e Giugno 2018	Progettisti	Modelli di tre taglie (S, M, L) per quattro prodotti selezionati
Test Contestualizzato delle Taglie	Luglio, Agosto e Settembre 2018	Progettisti, Utenti	Prototipi finiti consegnati agli Utenti dai medici, modelli 3D online

di conseguenza, ha dettato l'organizzazione del workflow, riassunto all'interno della Tabella I. Complessivamente, sono stati alternati momenti di incontro con l'intero gruppo a revisioni con i singoli co-progettisti, andando a focalizzarsi gradualmente sul singolo brief di progetto, ovvero la richiesta primaria che il prodotto finale avrebbe dovuto soddisfare.

Engiò, a differenza di NNCF, ha coinvolto direttamente soltanto una co-progettista e un progettista, rendendo la validazione medica esterna al team.

Per questo motivo, l'organizzazione del lavoro è stata più semplice, favorendo un dialogo costante: durante il lavoro più tecnico-progettuale, i contatti non strutturati con il co-progettista sono stati mol-

teplici, oltre a quelli organizzati (Tabella II).

Oltre alla metodologia, entrambi i progetti si sono avvalsi di strumenti utili alle varie fasi della progettazione. Per la stesura dei brief e la generazione delle idee, il brainstorming collettivo, il benchmarking e l'analisi di bisogni/vincoli sono stati i mezzi più utilizzati, utili a favorire il confronto fra i diversi attori.

Durante lo sviluppo dei prodotti, la creazione di calchi e le misurazioni delle parti del corpo considerate nei brief sono state fondamentali per ottenere le informazioni antropometriche dei co-progettisti, utilizzando la programmi di modellazione 3D e le tecnologie low cost di stampa 3D per la realizzazione di prototipi e/o i prodotti finiti. In

Tabella II – Le fasi della progettazione di Engiò con relativi incontri di co-progettazione e output.

Fase del Progetto	Incontri	Output
Brief e generazione delle idee	07/05/2018 19/06/2018 12/07/2018 20/07/2018 26/09/2018	Ventidue Concept a seguito di un Brief di progetto
Prototipazione e Test Contestualizzato	22/11/2018 14/21/2018 06/02/2019	Quindici Prototipi testati
Sviluppo e Consegna prodotto finito	28/02/2019 09/03/2019	Prototipo finito consegnato all'utente

Tabella III – I nove brief di Noi Non Ci Fermiamo.

Co-Progettista	Brief	Prodotto
EMANUELA	Mangiare in autonomia con le posate.	Le Micheline
ANGELA	Lavarsi i capelli in autonomia.	Angie's Brush
STEFANIA	Aprire le bottiglie di acqua o bibite da sola, a casa o in altri luoghi.	Daisy
MARIAGRAZIA	Ritirare carte o bancomat senza essere accompagnati allo sportello entro i secondi del ritiro.	Pinzamisù
ROBERTA		Pinzamiù
ITALIA	Allacciarsi in autonomia la cintura di sicurezza, riducendo al minimo i movimenti del tronco, e chiudere la portiera.	L'Hook
GIOVANNA	Riuscire a pelare frutta e verdura in autonomia e sicurezza.	Up-Peel
RAFFAELE	Raccogliere gli oggetti che cadono a terra quando si è fuori casa, specialmente se da soli.	Manola
FRANCESCO	Calzare autonomamente le scarpe.	sCarpe Diem

seguito, l'utilizzo di software di slicing ha consentito di generare dei file Gcode (partendo da uno di tipo STL) per la stampa vera e propria, eseguita con stampanti FDM.

Tutti i prodotti sono stati successivamente testati direttamente dai co-progettisti o dagli utenti, durante prove contestualizzate nell'ambiente domestico.

Considerando invece le successive fasi di distribuzione dei prodotti di NNCF, i modelli 3D personalizzabili sono stati pubblicati sulla piattaforma web Shapedivers e le successive taglie sono state sviluppate tenendo in considerazione i percentili di Henry Dreyfuss(13).

NOI NON CI FERMIAMO

Fin dal suo inizio, il progetto Noi Non Ci Fermiamo si è posto l'obiettivo di aiutare i pazienti affetti da malattie reumatiche all'interno della propria quotidianità. Per questo motivo, è nato coinvolgendo le associazioni di malati reumatici ANMAR, APMARR e ALOMAR: nove persone affette da malattie reumatiche (artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite a cellule giganti, sclerosi sistemica) sono diventate parte integrante di un team di progettazione. Interagendo con i progettisti e con i terapeuti occupazionali, sono stati creati altrettanti brief di prodotto corrispondenti a una specifica necessità riscontrata dai pazienti durante la propria vita quotidiana, riassunti nella Tabella III.

Partendo da queste richieste, è iniziato il processo di progettazione, in cui sono nati i primi concept (generazione delle idee), sviluppati successiva-

mente dal team. Durante lo sviluppo prodotto, più revisioni sono state fatte insieme al singolo co-progettista e ai terapeuti occupazionali: da più idee e prototipi, si è arrivati a un singolo prodotto da validare all'interno del contesto domestico. Per questo motivo, il co-progettista è stato chiamato a provarlo un mese, a seguito del quale sono stati forniti dei feedback di utilizzo ai progettisti.

Grazie a ciò, è stata possibile un'ulteriore fase di modifica, ottenendo i nove prodotti finiti visibili in Figura 1: Manola (pinza raccogli-oggetti), Daisy (l'apribottiglie), Angie's Brush (la spazzola lavacapelli), Pinzamisù (la pinza per gli sportelli), sCarpe Diem (il calzascarpe richiudibile), Pinzamiù (la pinza per gli sportelli ATM), le Micheline (impugnature per posate), Up-Peel (Set pelaverdure) e L'Hook (Prendi-Cintura).

Inoltre, i relativi modelli 3D sono stati resi disponibili online con licenza open source, dando la possibilità di utilizzare i prodotti anche ad altri utenti con le stesse necessità.

Considerando le diversità della possibile utenza interessata (al di là della specifica patologia), è stato necessario rendere personalizzabili i prodotti, per adattarsi alle singole misure antropometriche e ai gusti degli utilizzatori. Grazie ai software di modellazione parametrica, sono state individuate le principali variabili di personalizzazione per l'utente: il risultato è stato successivamente caricato e condiviso tramite la piattaforma Shapediver. Al suo interno, l'utente può facilmente personalizzare in tempo reale il prodotto grazie a un'interfaccia semplice e intuitiva (Figura 2), per poi scaricare i file STL da utilizzare per la stampa 3D. Insieme alle relative istruzioni di montaggio, il proprio

prototipo può essere realizzato in autonomia o con l'aiuto di Fablab e Service online di stampa 3D, ottenendo il proprio dispositivo. Per semplificare la definizione delle variabili a medici e utenti e tenendo in considerazione la ver-

satilità dei prodotti realizzati, è stato sviluppato anche un sistema di taglie S, M e L per quattro dei prodotti precedentemente sviluppati. Partendo da misure antropometriche e considerazioni di tipo ergonomico (13), sono stati realizzati



Figura 1 - I nove prodotti di NNCF: Manola, Daisy, Angie's Brush, Pinzamisù, sCarpe Diem, Pinzamiù, Le Micheline, Up-Peel e L'Hook.

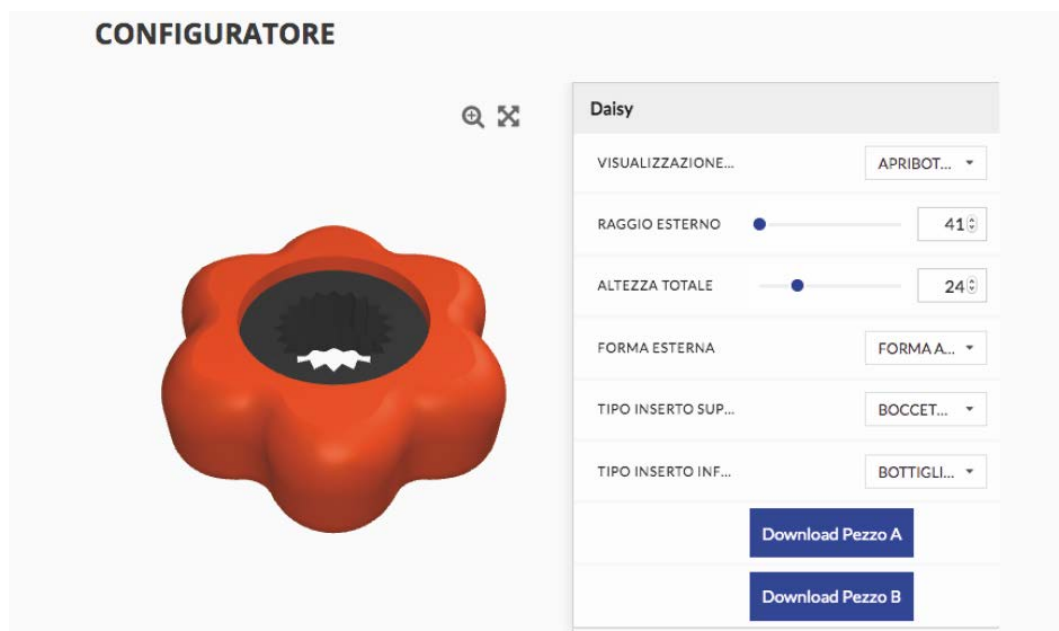


Figura 2 - L'interfaccia web di ShapeDiver per scaricare i file .Stl personalizzati dei prodotti di NNCF (in questo caso, Daisy).



Figura 3 - Le taglie S, M e L dei prodotti selezionati: L'Hook, Daisy, Pinzamisù e Le Micheline.

tre set (Figura 3), distribuiti ad altrettanti medici reumatologi da Roche. In questo modo, è stato possibile incentivare l'utilizzo dei prodotti fra gli utenti, assegnando loro una taglia dopo una prova. In seguito, i pazienti hanno avuto la possibilità di scegliere uno dei prodotti che, in seguito, è stato appositamente realizzato per la propria vita quotidiana.

ENGIÒ

Il progetto Engiò è iniziato tenendo in considerazione le caratteristiche di Giorgia, ragazza di 32 anni che, a differenza dei co-progettisti di NNCF, è affetta da emidistonia, la cui causa è ancora sconosciuta e in fase di analisi. Per questo motivo, le risulta difficoltoso l'utilizzo della parte sinistra del corpo.

Partendo da un brainstorming di azioni quotidiane, le idee sono state selezionate, catalogate secondo una componente funzionale e/o emotiva e successivamente raccolte, ottenendo il brief: cucinare con maggiore autonomia, mantenendosi in una situazione di sicurezza.

In seguito, sono state generate le prime idee, frutto del confronto fra progettista e co-progettista, razionalizzando vantaggi e svantaggi di ognuna, arrivando al concept, ovvero una "Stazione da cucina" abilitante, personalizzabile ed espandibile che permetta di svolgere tutte le mansioni relative alla

cucina e alla preparazione o trattamento di cibi e materie prime attraverso un insieme di funzioni e strumenti che ne permetterà il normale svolgimento in maniera più semplice e pratica.

In questo modo, è stato possibile iniziare la fase di realizzazione e prototipazione delle idee: la stazione è stata considerata composta da più prodotti, che avrebbero dovuto funzionare anche singolarmente. Ad ogni incontro, sono stati provati, discussi e modificati più prototipi, arrivando a definire il prodotto finale durante un ultimo test, in cui tutta la stazione è stata utilizzata in completa autonomia per la preparazione di una cheesecake (Figura 4).

Engiò si articola quindi in cinque prodotti diversi, uniti per creare un set: un tagliere ricoperto in silicone che fa da base ai quattro accessori principali: l'apritore (per bottiglie e barattoli), il travasatore e stabilizzatore (sul lato), il pela-alimenti (fornito di fermi) e un sistema di guide.

In un'ottica di successiva personalizzazione, Engiò ha la possibilità di assumere tre configurazioni predefinite, successivamente ampliabili in base ai bisogni specifici. I principali pezzi sono mostrati in Figura 5.

Come per NNCF, è stato necessario considerare le modalità di distribuzione del prodotto, ipotizzando due scenari principali: DIY (Do it Yourself) per l'utente più autonomo e AIY (Assemble it Yourself), lasciando soltanto l'assemblaggio a suo carico.



Figura 4 - Giorgia durante l'utilizzo autonomo di Engiò (test finali).

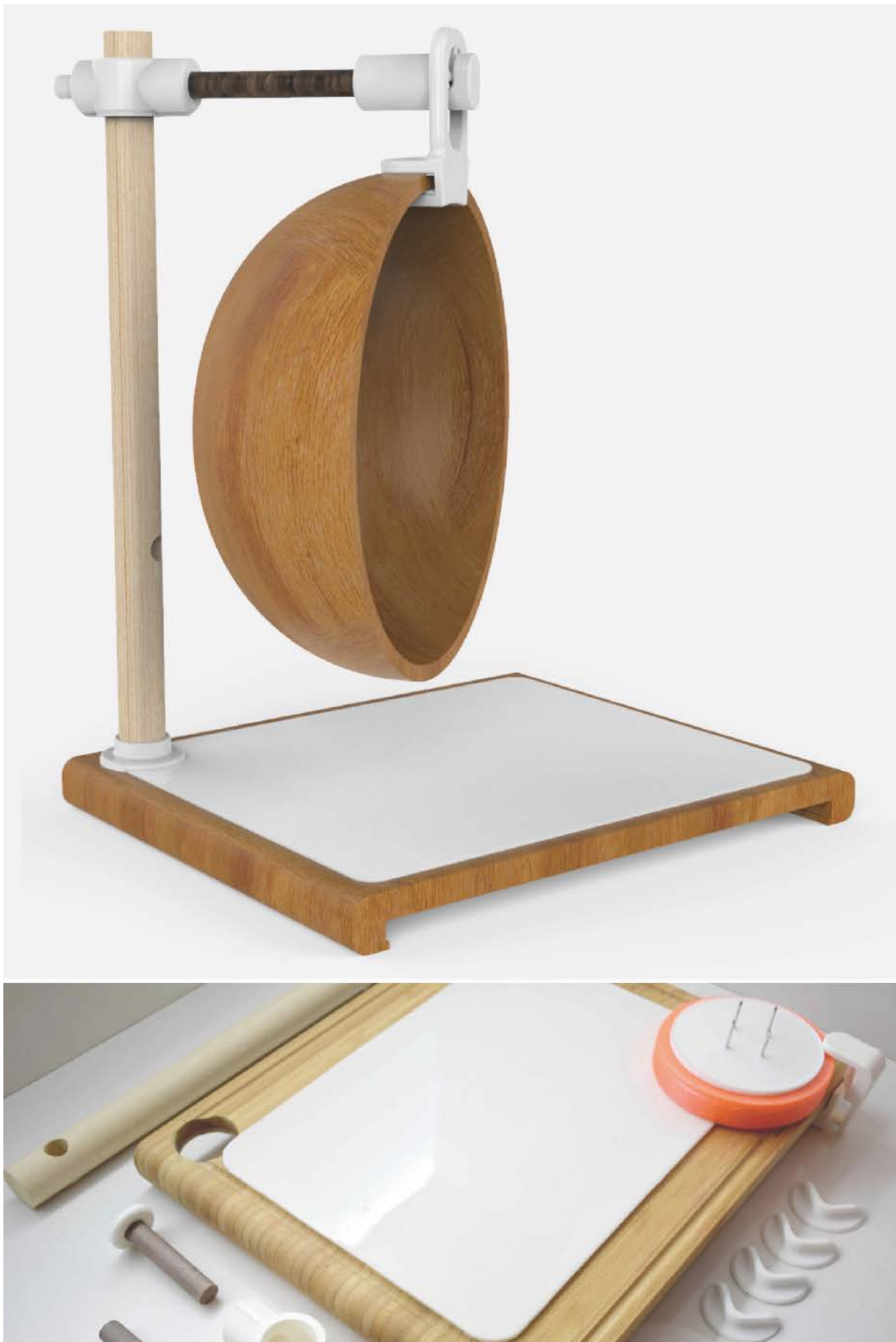


Figura 5 - Engiò: stazione da cucina abilitante.

DISCUSSIONE

Nonostante la diversità nelle patologie considerate e di alcuni dei vincoli all'interno dei due progetti, NNCF ed Engiò mostrano diversi punti in comune: il loro risultato finale è un insieme di prodotti che va a soddisfare un bisogno specifico espresso da un singolo utente. Attraverso la personalizzazione, è possibile estendere questo output a una gamma di utenti maggiore: li accomuna l'espressione di un bisogno simile. Proprio per questo, entrambi i progetti confluiscono in prodotti utilizzabili da persone con patologie differenti, ma accomunate dalla convivenza con problematiche affini. Per esempio, Daisy è stata trovata vantaggiosa anche da Giorgia, non affetta da malattie reumatiche. Analogamente, Engiò potrebbe creare benefici anche per chi convive con l'artrite reumatoide. Infatti, un prodotto che soddisfa un bisogno adattandosi a tutte le sue sfumature, diventa intrinsecamente fruibile da chiunque. All'interno dei due progetti, i co-progettisti non sono stati volutamente identificati come pazienti esterni: al contrario, l'inserimento ha contribuito a dare loro un importante potere decisionale, contribuendo alla creazione di un legame affettivo con il progetto stesso. Inoltre, è emerso che proprio loro sono loro i principali detentori della soluzione al problema, anche se incapaci di concretizzarla in autonomia.

Allo stesso modo, il risultato finale non è mai stato etichettato come un ausilio medico, ma come un prodotto a tutti gli effetti, slegandosi dalla natura ospedaliera e stigmatizzante, causa di abbandono. Per cui, sono stati considerati tutti gli aspetti comunemente affrontati durante la progettazione industriale, includendo anche le preferenze dell'utente, solitamente in secondo piano per questo tipo di dispositivi.

Il team multidisciplinare, quindi, è in grado di fornire tutte le competenze tecnico-progettuali e le nozioni necessarie per dare la traduzione formale più corretta a ciò che l'utente già conosce inconsciamente. Proprio per questo motivo, lo stesso team deve essere in grado di stimolare l'utente alla partecipazione attiva, portandolo a non considerarsi una figura secondaria.

CONCLUSIONI

Lo scopo dei due progetti è stato quello di ottenere prodotti con una reale utilità attraverso la co-pro-

gettazione con gli utenti, per soddisfarne al meglio i bisogni. L'utilizzo della stampa 3D e della diffusione di modelli personalizzabili opensource apre la strada a una maggiore adozione di questo tipo di prodotto, provando a contrastare le cause dell'abbandono degli attuali device sul mercato. Adottando ulteriori tecnologie di realizzazione e condivisione, sarà possibile soddisfare un numero maggiore di bisogni, allargando lo spettro delle patologie a cui questo tipo di prodotti potranno dare un aiuto concreto nel quotidiano.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliveira P, Zejnilovic L, Canhão H, Von Hippel E. Innovation by patients with rare diseases and chronic needs. *Orphanet J. Rare Dis* 2005; 10, 1-9.
2. Ottenvall Hammar I, Håkansson C. The importance for daily occupations of perceiving good health: Perceptions among women with rheumatic diseases. *Scand. J. Occup. Ther.* 2013; 20, 82-92.
3. Steultjens E M J, et al. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Rheum.* 2002; 47, 672-685.
4. Sugawara A T, Ramos V D, Alfieri F M, Battistella L R. Abandonment of assistive products: assessing abandonment levels and factors that impact on it. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2018; 13, 716-723.
5. Berman B. 3-D printing: The new industrial revolution. *Bus. Horiz.* 2012; 55, 155-162.
6. Rayna T, Striukova L. Open innovation 2.0: Is co-creation the ultimate challenge? *Int. J. Technol. Manag.* 2015; 69, 38-53.
7. Andersen T. The participatory patient. *ACM Int. Conf. Proceeding Ser.* 2010; 151-154.
8. Salvia G, Bruno C, Canina M. Skilling and learning through digital Do - It - Yourself: the role of (Co-)Design. *DRS2016 Futur. Think.* 2016; 5.
9. Ostuzzi F, Rognoli V, Saldien J, Levi M. +TWO project: Low cost 3D printers as helpful tool for small communities with rheumatic diseases. *Rapid Prototyp. J.* 2015; 21, 491-505.
10. Chen X et al. Reprise: A Design Tool for Specifying, Generating, and Customizing 3D printable Adaptatins on Everyday Objects. *Infini* 2018; 2018-Autum, 118-124.
11. Dreesen K, Schepers S, Leen D. From hacking things to making things. Rethinking making by supporting non-expert users in a FabLab. *Interact. Des. Archit.* 2016; 30, 47-64.
12. Buehler E et al. Sharing is caring: Assistive technology designs on thingiverse. *Conf. Hum. Factors Comput. Syst. - Proc.* 2015; 2015-April, 525-534.
13. Dreyfuss H, Powell A. *Designing for People.* (Allworth, 2003).

CAR-T THERAPY: PRINCIPI, PROGRESSI E PROSPETTIVE

A. DI ROCCO, M. ANSUINELLI

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza di Roma

INTRODUZIONE

Le terapie cellulari sono considerate tra le più interessanti e innovative frontiere della medicina. I risultati clinici più promettenti sono stati ottenuti impiegando le CAR-T contro l'antigene CD19, espresso dai linfociti B maturi, nel trattamento dei disordini linfoproliferativi acuti e cronici a cellule B, i.e. leucemia acuta linfoblastica (LAL) B e linfomi a gradi cellule B con malattia recidivata e refrattaria (LAL-B R/R e LGBL-B R/R). Sono inoltre in corso, studi per altre neoplasie ematologiche, alcuni dei quali stanno sperimentando nuovi antigeni, come l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) nel mieloma multiplo e l'anti-CD123 nelle leucemie mieloidi acute (1).

Nei tumori solidi invece l'impiego delle cellule CAR diventa più complesso per la maggiore difficoltà di identificare "bersagli" idonei, ma si cominciano a evidenziare anche in questo campo dei primi risultati.

Problemi chiave nei tumori solidi sono l'eterogeneità intrinseca delle cellule tumorali che non permette sempre l'identificazione di antigeni target ottimali, la densità di espressione di tali antigeni e la difficile penetrazione delle cellule nel tumore, con conseguente limitazione del potenziale terapeutico delle cellule CAR-T.

L'uso di costrutti CAR che riconoscono più antigeni contemporaneamente e la somministrazione locale intra-tumorale si stanno utilizzando per superare tali ostacoli. Attualmente sono in corso diversi studi in vari tipi di tumore solido, in particolare: nel neuroblastoma, glioblastoma, mesotelioma e tumore ovarico (2).

STRUTTURA E MANIFATTURA

Con il termine CAR (Chimeric Antigen Receptor) si identifica un recettore trans-membrana chimerico, geneticamente modificato attraverso una trasfezione virale che utilizza o un lentivirus o un retrovirus. Il TCR del linfocita viene quindi sostituito da una proteina nuova ibrida, il CAR, costitu-

ito da due domini: un dominio extracellulare e un dominio intracellulare (3).

Il dominio extra-cellulare è responsabile del riconoscimento dell'antigene da parte del linfocita T ed è formato da un segmento variabile a singola catena, derivante dall'unione di un segmento della catena leggera e di una pesante delle immunoglobuline.

Il dominio intracellulare è invece deputato all'attivazione della cellula T e si basa sulla fosforilazione di ITAM presenti nel dominio citoplasmatico di CD-3 ζ . La composizione strutturale del dominio intracellulare determina CAR-T di differenti generazioni. La prima generazione CAR-T è costituita dalla singola catena CD-3 ζ , senza la presenza di un segnale costimolatorio, invece la seconda generazione di CAR-T (Figura 1) presenta all'interno del dominio intra-cellulare la catena CD-3 ζ combinata con delle molecole costimolatorie: il CD28 o il CD137 (4-1BB), mentre la terza generazione le contiene entrambi. L'esistenza delle molecole costimolatorie permette al linfocita T CAR di persistere in vivo più tempo.

L'intera procedura della produzione di una CAR-T cell è complessa e avveniristica e si svolge in tre fasi (Figura 2).

La prima fase inizia in ospedale e consiste nel raccogliere i globuli bianchi del paziente, attraverso una procedura di leucaferesi. Successivamente, il concentrato aferetico viene spedito in un laboratorio specializzato (cell-factory) dove vengono separati i linfociti T e transfettati con il vettore virale reso inattivo o non virale, dove è stata inserita artificialmente una porzione di DNA genomico che reca le informazioni per produrre la proteina ibrida CAR, che verrà espressa sul linfocita T (4). L'espansione dei linfociti T ex vivo ingegnerizzati e la loro purificazione rappresentano la fase successiva ed è fondamentale per determinare l'efficacia di questa nuova immunoterapia adottiva. Infine, tale procedimento si conclude con i tests di qualità e sterilità che permettono il rilascio del prodotto che è diventato un farmaco, L'intero processo può

richiedere dalle 2 alle 4 settimane per essere completato. Le cellule T così ingegnerizzate vengono trasformate in un vero farmaco vivente personalizzato e potenzialmente in grado di riconoscere e attivarsi contro il tumore, pronto per essere infuso nel paziente (terza fase, in ospedale). Prima dell'infusione è comunque necessario un trattamento di linfodeplezione che viene generalmente completato due giorni prima per garantire una maggiore espansione in vivo dei linfociti CAR-T, lo schema di chemioterapia più utilizzato prevede due farmaci: fludarabina e ciclofosfamide.

TOSSICITÀ

La terapia CAR-T può essere gravata da una importante tossicità specifica definita come sindrome da rilascio di citochine (CRS) (5) e/o da encefalopatia o sindrome da neurotossicità associate a terapia immunologica con cellule effettrici (ICANS) (6). Gli eventi avversi, anche di grado 3-4 secondo CTCAE 4.0, si possono verificare a partire dalle 24/48 ore dopo l'infusione in seguito all'espansione *in vivo* e di conseguenza all'attivazione linfocitaria indotta dal legame con l'antigene che conduce in tempi rapidi ad una abnorme produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1, GM-CSF, ecc). La neurotossicità invece è un evento più tardivo e si può presentare o insieme alla CRS, oppure al termine della CRS oppure verificarsi più tardivamente (mediana 8 gg). L'incidenza ed il grado di intensità degli eventi avversi risultano estremamente variabili e possono dipendere da diversi fattori: il tipo di CAR-T utilizzate per la diversa molecola costimolatoria, le caratteristiche legate al paziente e/o alla malattia e la *burden* di malattia. Non sono ancora noti tuttavia, fattori predittivi di tossicità e/o di intensità della tossicità. Questi eventi possono essere fatali se non riconosciuti e gestiti tempestivamente, tuttavia possono essere reversibili con la terapia specifica. L'anticorpo anti-IL6, il tocilizumab, è diventato un farmaco indispensabile per il trattamento e la cura soprattutto della CRS, a questo si può e in certi casi si deve combinare la terapia steroidea per avere un maggior controllo della tossicità, e soprattutto per il trattamento della neurotossicità, la quale se si presenta senza segni di CRS deve essere trattata con la sola terapia steroidea. Per una ottimale gestione dei pazienti, è quindi necessario coinvolgere personale medico, infermieristico e di laboratorio esperto, adeguata-

mente formato, che sia dedicato alla gestione dei pazienti trattati con CAR-T (7).

DAI TRIAL CLINICI ALLA PRATICA CLINICA

Lo studio ELIANA per le LAL B R/R e gli studi JULIET e ZUMA-1 per i LGBL R/R hanno riportato i risultati clinici più sorprendenti con il trattamento con CAR-T anti CD19, portando alla rapida approvazione da parte di FDA ed EMA del tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis) e axicabtagene ciloleucel (Yescarta, Gilead) (8). I due prodotti cellulari si differenziano tra loro solo in termini di manifattura, il primo presenta come dominio costimolatorio il CD28 e viene utilizzato un vettore lentivirale, il secondo viene ingegnerizzato con un retrovirus e presenta come dominio costimolatorio il 4-1BB. Entrambi i prodotti hanno ottenuto l'indicazione per il trattamento dei linfomi diffusi a grandi cellule B in recidiva e refrattari dopo almeno due linee di terapia, mentre tisagenlecleucel ha indicazione anche per il trattamento delle leucemie linfoblastiche a cellule B recidivate e refrattarie nel bambino e nel giovane adulto fino a 25 anni di età; ed è l'unico prodotto fino ad ora ad avere ottenuto l'approvazione commerciale anche da AIFA, nel mese di Agosto 2019.

Lo studio ELIANA ha coinvolto più di 25 centri arruolanti, 107 pazienti sono stati sottoposti a screening iniziale e 92 arruolati. L'età media dei partecipanti era di 11 anni. La maggior parte dei partecipanti aveva fallito tre o più precedenti linee di trattamento e il 61% aveva ricevuto un precedente trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-TMO). Dei 92 arruolati, 91 sono stati sottoposti a procedura aferetica e 75 sono stati trattati. Il tempo mediano dall'arruolamento nello studio all'infusione è stato di 45 giorni. Dei 75 che hanno ricevuto il trattamento con cellule CAR-T (CTL019 o Tisagenlecleucel), 72 hanno ricevuto una chemioterapia di linfodeplezione con fludarabina e ciclofosfamide mentre nei restanti tre, non è stata eseguita la linfodeplezione per marcata leucopenia. La CRS è stata osservata nel 77% con il 48% con tossicità di grado 3 o superiore. Per quanto riguarda la neurotossicità è stata osservata nel 40% dei pazienti, e nel 13% dei casi è stata di grado severo. La durata mediana del follow-up è stata di 13,1 mesi e la durata mediana della remissione non è stata raggiunta al momento della pubblicazione dello studio. A 3 mesi di follow up, il tasso di remissioni cliniche è stata dell'81% e tutti

coloro che avevano ottenuto una remissione clinica risultavano anche MRD negativi. A 6 e 12 mesi dall'infusione, rispettivamente, la sopravvivenza libera da eventi (EFS) è stata del 73% e del 50% mentre la sopravvivenza globale (OS) è stata del 90% e del 76%. Le cellule CAR T sono state trovate in circolo per una mediana di 168 giorni (da 20 a 617 giorni) suggerendo che l'immunosorveglianza con questi prodotti sembra durare a lungo (9, 10). All'interno invece dello studio ZUMA-1, trial multicentrico di fase 2, in cui sono stati trattati 111 pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma follicolare trasformato o linfoma primitivo del mediastino, i pazienti hanno ricevuto il trattamento axicabtagene ciloleucel con una dose target pari a 2×10^6 anti-CD19 CAR T cells dopo un regime di condizionamento a basse dosi di chemioterapia con ciclofosfamida e fludarabina. Il 99% dei pazienti ha completato il trattamento, il tasso di risposta completa è stato del 54% con un follow-up mediano di 15.4 mesi, il 40% dei pazienti ha mantenuto una risposta completa. L'OS a 18 mesi è stata del 52% (11, 12).

Nello studio JULIET, altro trial multicentrico di fase II con tisagenlecleucel nel DLBCL, sono stati inclusi i pazienti con DLBCL R/R inelleggibili ad ASCT o recidivati dopo procedura trapiantologica. L'ORR è stata del 52% (95% CI, 41 a 62), il 40% ha avuto una risposta completa. A 12 mesi dalla terapia la PFS è stata del 65%, mentre nel gruppo

che aveva ottenuto una risposta completa la PFS a 12 mesi era del 79% (13).

CAR-T E ALTRE PATOLOGIE NON NEOPLASTICHE

Non solo nel campo oncologico, l'immunoterapia adottiva cellulare può dare dei risultati, è stato infatti recentemente pubblicato da un gruppo di ricercatori del Tennessee l'utilizzo di CART anti CD19 su modelli murini per il trattamento del lupus eritematoso sistemico. Il primo motivo di interesse per questa ricerca è proprio la malattia (14). Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia infiammatoria multi-sistemica caratterizzata da un'autoimmunità diffusa, con consistente produzione di autoanticorpi diretti contro globuli rossi, bianchi e piastrine o contro componenti della cellula quali DNA e mitocondri. In questo caso i linfociti B sono responsabili della produzione di autoanticorpi, e stimolano anche gli stessi linfociti T ad amplificare l'attacco all'organismo, tuttavia l'utilizzo di strategie terapeutiche anti-B come il Rituximab, anticorpo monoclonale anti CD20, in studi clinici controllati per il LES non ha prodotto i risultati sperati, al contrario di altre patologie autoimmuni si dimostrato più efficace (15).

Per tali motivi è stata condotta la sperimentazione su modelli murini utilizzando i linfociti CAR -T anti CD19 come arma per eliminare il comparti-

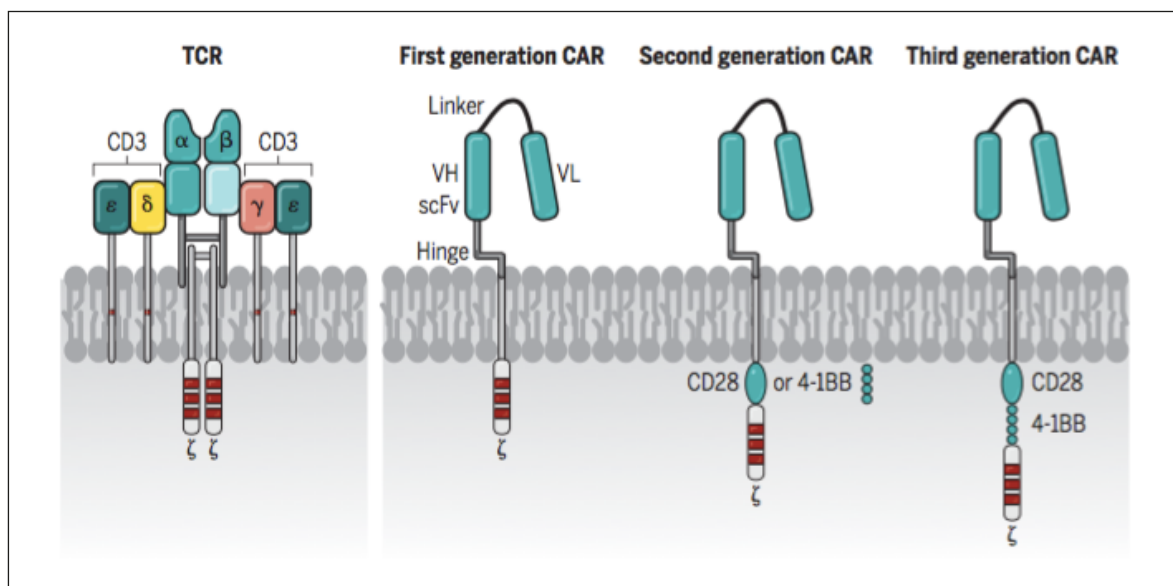


Figura 1

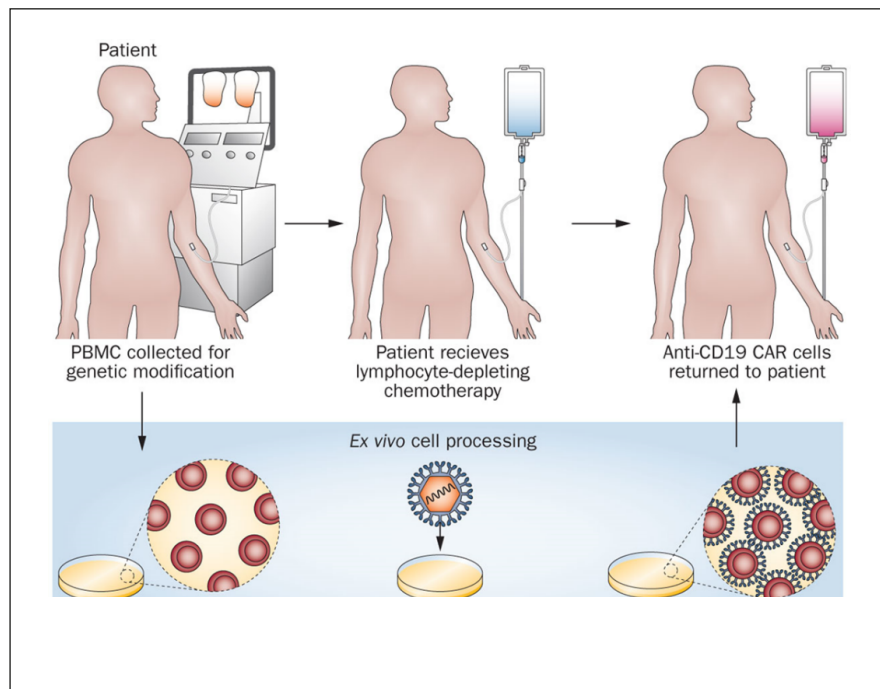


Figura 2

mento B linfocitario. Il trattamento è stato testato su un gruppo di 41 topi affetti da lupus. Gli animali sono stati sottoposti alle radiazioni per eliminare le cellule del sistema immunitario e successivamente a una infusione di nuove cellule immunitarie modificate geneticamente. In 26 animali la procedura è riuscita a eliminare quasi tutte le cellule B con il marcatore CD19. Sul corpo dei topi, sulla milza, sui reni e sulla pelle non si è trovata nessun segno di lupus. Gli animali che hanno risposto positivamente alla malattia sono vissuti più di un anno dopo il trattamento, mentre i topi del gruppo di controllo che aveva ricevuto un placebo sono arrivati a vivere fino a 8-10 mesi al massimo. Sono dei risultati incoraggianti che aprono la strada ad ulteriori studi esplorativi. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per capire perché in 26 topi la procedura non sia riuscita, inoltre la possibilità di estendere la procedura CAR T al paziente affetto da LES deve anche considerare il rischio di tossicità CAR T specifica che può presentarsi di difficile gestione.

BIBLIOGRAFIA

- Jacoby E, Shahani SA, Shah NN. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies. *Immunol Rev*. 2019; 290: 39-59.
- Li F, Zhang T, Cao L, Zhang Y. Chimeric Antigen Receptor T Cell Based Immunotherapy for Cancer. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018; 13: 327-335.
- June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359: 1361-1365.
- Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016; 4: 92-101.
- Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: e123-e127.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 625-638.
- Acharya UH, Dhawale T, Yun S, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 195-205.
- Mchayleh W, Bedi P, Sehgal R, Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future is Now. *J Clin Med*. 2019; 8.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1507-1517.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 439-448.
- Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-Cell therapy into clinical practice for

- relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jun 18.
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2531-2544.
 13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 45-56.
 14. Kansal R, Richardson N, Neeli I, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med*. 2019; 11.
 15. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2580-2589.

QUANTIFICAZIONE COMPUTERIZZATA DELLA DISABILITÀ ARTICOLARE DELLA MANO NELL'ARTRITE REUMATOIDE ATTRAVERSO UN GUANTO INGEGNERIZZATO

M. PATANÈ¹, L. CARMISCIANO², E. GOTELLI¹, V. TOMATIS¹, F. CATTELAN¹, F. GOEGAN¹, E. ALESSANDRI¹, M. GHIO¹, A. SIGNORI², M. CUTOLO¹

¹Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova;

²Unità di Biostatistica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

Corpo del lavoro. Questo studio pilota ha lo scopo di oggettivare la disabilità funzionale (DF) nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (RApts), attraverso un sistema ingegnerizzato (HTS), basato su un guanto indossabile, in grado di registrare la cinematica delle sequenze di movimento di opposizione delle dita e di restituirne, tramite un software di analisi, i parametri spaziali e temporali (1). Verrà quindi verificata l'eventuale correlazione con l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e con il Disease Activity Score 28-joint count C reactive protein (DAS28PCR).

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati 14 RApts (3 maschi, 11 femmine, 61±11,5 anni, durata di malattia 11,21±5,07 anni), classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2010 e 13 controlli sani (CS - 7 maschi, 6 femmine, 50±15 anni). È stata eseguita sia una valutazione del movimento consequenziale delle dita (MFE) sia una valutazione a dito singolo (SFE) tramite l'analisi dei tocchi tra le dita durante una sequenza standard di movimenti. Il software ha fornito i seguenti parametri quantitativi: Touch Duration (TD), Inter Tapping Interval (ITI) e Movement Rate (MR). I RApts hanno compilato l'HAQ e per ogni paziente è stato calcolato il DAS28PCR. Le variabili continue sono state riassunte come media e deviazione standard o mediana e intervallo interquartile, mentre le variabili discrete come conteggio e percentuale. Il test T è stato utilizzato per confrontare i parametri del guanto tra i gruppi. I valori r e p di Pearson sono stati utilizzati per segnalare la correlazione tra i parametri del guanto, convertiti in log, e i punteggi HAQ, DAS28PCR.

Risultati. In MFE i parametri TD e ITI sono significativamente più alti nei RApts (TD 257,34±123,93 ms, ITI 377,8±211,35 ms) rispetto ai CS (TD 172,25±59,36 ms, ITI 177,98±78,53 ms) (p=0,004 e p<0,001) e il MR è significativamente inferiore nei RApts (1,51±0,47 Hz) rispetto ai CS (2,87±0,9 Hz) (p<0,001). Il TD dei RApts mostra una correlazione statisticamente significativa con il punteggio totale dell'HAQ (r=0,79, p=0,001). Sembra inoltre esserci un trend di aumento di TD all'aumentare del DAS28PCR (P=0,178). In SFE le dita non dolenti nè tumefatte dei RApts sembrano avere parametri migliori rispetto alle dita interessate da attività di malattia e parametri significativamente peggiori alla media delle dita dei CS (ANOVA, p<0,001).

Conclusioni. HTS è un nuovo strumento in grado di quantificare in modo obiettivo la DF della mano. La correlazione statisticamente significativa riscontrata con l'HAQ sottolinea come l'alterazione della motilità delle mani sia il principale determinante della DF.

La correlazione non significativa con il DAS28PCR è probabilmente dovuta alla bassa numerosità del campione.

Lo studio con HTS è ora esteso a ulteriori malattie reumatiche muscoloscheletriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Signori et al. PLoS One. 2017; 8: 12: e0186524.

Keywords: *Disabilità funzionale, Guanto ingegnerizzato, Artrite reumatoide.*

HARNESSING THE POWER OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS TO PREDICT RADIOGRAPHIC CHANGES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: A RETROSPECTIVE STUDY ON 122 PATIENTS

V. VENERITO, M. GIANNOTTA, G. LOPALCO, M. FORNARO, G. RIGHETTI, O. MAGAZZINO, F. CACCIAPAGLIA, G. LAPADULA, M.G. ANELLI, F. IANNONE

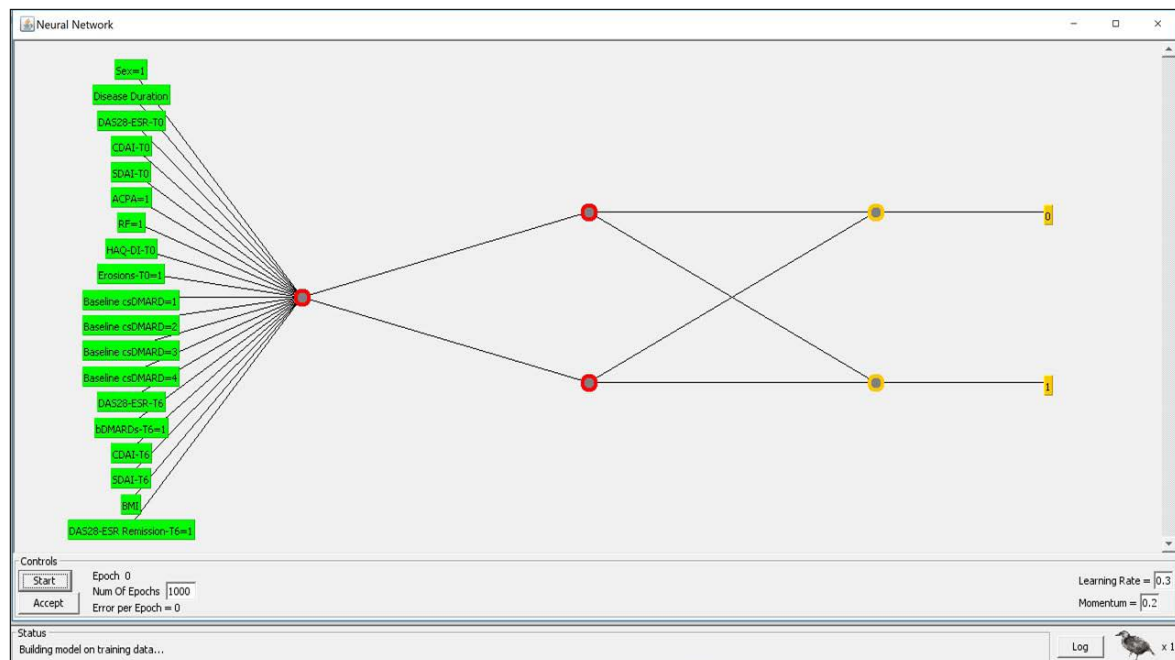
U.O. Reumatologia, AOSP Policlinico Consorziale, Università degli Studi di Bari, Aldo Moro

Background. The process of joint erosion begins at and even before the clinical onset of Rheumatoid Arthritis (RA) and is frequently progressive. It is important to identify susceptible patients in order to prevent articular damage with aggressive treatment. Machine Learning (ML) has emerged as a powerful instrument in various fields of Science; in fact it consists of letting an algorithm to “learn” a given function by training it with previous knowledge from datasets, in order to predict outcomes of interest for new observations. This study was aimed to evaluate whether an artificial neural network (ANN), a complex ML model based on easily accessible parameters in real-life settings, is capa-

ble of predicting 2-year radiographic progression in patients affected with early RA.

Materials and Methods. We retrospectively observed patients affected with RA classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria and disease duration at first visit <1 year, who had been followed in our Early Arthritis Clinic from January 2008 to January 2019. We recorded demographics, RF and ACPA titers, clinical characteristics either at first and at 6-month visit such as BMI, DAS28-ESR, CDAI, SDAI, HAQ-DI and prescribed treatment. Radiographic findings for X-ray examinations of hands and feet ordered at first visit and at 2-year follow-up were also registered. In WEKA,

Figure 1



a Java-based environment, we built a feed-forward ANN based on all mentioned variables as input layer and with an additional hidden layer (Fig. 1). The final outcome was to predict those who would have joint erosions at X-ray ordered at 2-year follow-up visit. (Fig. 1).

For training and validation we used 10-fold-cross validation, repeated for 10 times for correction for optimism. The performance was evaluated estimating accuracy, Area Under the Curve (AUC), sensitivity and specificity.

Results. 122 patients (98 female, 80.3%) with mean (\pm SD) disease duration of 5.5 ± 4 months were analyzed. 100 of them (82%) were RF positive whereas ACPA positivity was found in the 84.4% of them. At first visit, mean DAS28-ESR was 4.5 ± 1.5 and methotrexate was the most prescribed first drug (107/122, 87.7%).

At 6-month follow-up DAS28-ESR decreased to 2.5 ± 1 whereas 42 out of 122 (39.3%) were on bDMARDs. In X-rays ordered at first visit, erosions were noticed in 27 out of 122 patients (22.13%) whereas, at 2-year follow up visit, erosive changes were present in radiograms for the 38.5% of them (47/122).

The ANN model was able to predict who had joint erosions at 2-year X-ray examination with an accuracy of $80.4\pm 2.3\%$, a sensitivity of $80\pm 2.3\%$, a specificity of $77\pm 2.3\%$ and an AUC of 0.73 ± 0.03 .

Conclusions. ANN modeling based on easy-to-collect parameters has potential to help Rheumatologists in identifying early RA patients more likely to develop erosive changes in the mid-term.

Keywords: *Early rheumatoid arthritis, Erosions, Neural networks.*

MALATTIE RARE

Moderatori: M. Mosca (Pisa), R. Perricone (Roma)

- Aggiornamento sulle attività svolte nell'ambito dell'ERN ReCONNET e il punto di vista dei pazienti
Relatore: M. Mosca (Pisa)

- Malattie rare che simulano il fenotipo delle malattie reumatiche
Relatore: R. Talarico (Pisa)

- Morbo di Still dell'adulto
Relatore: P. Sfriso (Padova)

- Sindromi di Ehlers Danlos: diagnosi
Relatore: M. Cutolo (Genova)

AGGIORNAMENTO SULLE ATTIVITÀ SVOLTE NELL'AMBITO DELL'ERN RECONNET E IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

M. MOSCA

Pisa

Non pervenuto.

MALATTIE RARE CHE SIMULANO IL FENOTIPO DELLE MALATTIE REUMATICHE

R. TALARICO

Pisa

Non pervenuto.

MORBO DI STILL DELL'ADULTO

P. SFRISO

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

DEFINIZIONE

Il Morbo di Still dell'adulto (AOSD) è una rara patologia autoinfiammatoria ad eziologia sconosciuta, che colpisce tipicamente i giovani adulti. Solitamente si manifesta con picchi febbrili elevati, $\geq 39^\circ\text{C}$, artrite e/o artralgie ed un rash color salmone evanescente, maculare e non pruriginoso prevalentemente sulle estremità e sul tronco. Possono manifestarsi anche epato e spleno-megalia, linfadenopatie, sierositi e meningite asettica. I riscontri laboratoristici più comuni sono leucocitosi neutrofila ($\geq 10\,000$ cellule/mm³ con neutrofili $> 80\%$), iperferritinemia e riduzione della frazione di ferritina glicosilata. Anche se nella maggior parte dei casi la prognosi è favorevole in una percentuale significativa dei pazienti possono verificarsi importanti complicanze. La diagnosi precoce è importante per escludere patologie che possono entrare in diagnosi differenziale con il Morbo di Still come infezioni, neoplasie, linfomi ed altre malattie autoimmuni.

CLASSIFICAZIONE

Convenzionalmente si individuano tre sottotipi del Morbo di Still dell'adulto: monociclico; policiclico sistemico; cronico articolare. La forma monociclica o autolimitante è caratterizzata da sintomi sistemici (febbre, rash, sierositi, epatomegalia e linfadenomegalia) di durata variabile seguita da regressione clinica e laboratoristica spontanea. La forma policiclica sistemica o intermittente è caratterizzata da uno o più episodi di esacerbazione clinica con interessamento sistemico e/o coinvolgimento articolare. Questi attacchi sono seguiti da periodi di completa remissione che possono variare da qualche settimana a due anni. Di norma le riacutizzazioni sono meno severe della manifestazione iniziale della malattia. Infine, vi è la forma cronica che è caratterizzata da artrite marcatamente erosiva. In diverse casistiche la distribuzione dei sottotipi di AOSD è riportata in modo variabile: la forma monociclica nel 19-44% dei pazienti, quella

policiclica nel 10-41% e quella cronica nel 35-67% dei casi.

EZIOPATOGENESI

Ad oggi l'eziologia della malattia resta sconosciuta. Tuttavia, è stata suggerita la presenza di diversi fattori scatenanti in soggetti con predisposizione genetica. Questi fattori possono essere eventi fortemente stressanti, neoplasie ed infezioni.

Alla base della patogenesi dell'AOSD è ipotizzato uno stato d'ipersensibilità delle cellule dell'immunità innata che determina una risposta abnorme a uno stimolo infettivo o ambientale con iperproduzione di citochine.

La malattia è caratterizzata da una marcata attivazione di neutrofili e macrofagi mentre l'immunità adattativa svolge un ruolo minore. AOSD è pertanto da considerarsi una malattia autoinfiammatoria complessa a cui contribuisce un'alterata regolazione dell'inflammasoma.

I livelli delle principali citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, IL-18) sono significativamente aumentati e correlano con le manifestazioni sistemiche di malattia. Il loro ruolo chiave nella patogenesi dell'AOSD è inoltre confermato dalla drammatica risposta alla terapia con farmaci biologici inibitori di IL-1. Altre citochine, come TNF-alfa ed IL-17, svolgono verosimilmente un ruolo importante nello sviluppo dell'artrite ma non sono correlate alle manifestazioni sistemiche

COMPLICANZE

Sebbene siano rare, diverse possono essere le complicanze gravi del Morbo di Still dell'adulto. La più pericolosa è la sindrome da attivazione macrofagica che è stimato si manifesti nel 12-15% dei pazienti affetti da AOSD. Altre complicazioni includono miocardite, pericardite, tamponamento cardiaco, ARDS, coagulazione intravascolare disseminata, porpora trombotica trombocitopenica, epatite fulminante ed amiloidosi AA.

DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche del Morbo di Still sono molto eterogenee e questo rende la diagnosi complessa e spesso determina un ritardo diagnostico notevole rispetto all'insorgenza dei sintomi. Data la scarsa specificità dei sintomi si deve effettuare un'ampia diagnosi differenziale. In particolare bisogna escludere infezioni, neoplasie solide, sindromi linfoproliferative, reazioni avverse ai farmaci e altre patologie infiammatorie.

I criteri classificativi per il Morbo di Still più utilizzati sono i criteri di *Yamaguchi*, del 1992, che hanno una sensibilità del 96,2%, ma una specificità leggermente più bassa, 92,1%. Più recentemente, nel 2002, *Fautrel* ha proposto un nuovo set di criteri, con più alta specificità (98,5%) ma sensibilità bassa (80,6%).

TRATTAMENTO

Non vi sono studi clinici prospettici su larga scala riguardanti il trattamento dell'AOSD che rimane pertanto basato su evidenze di casistiche limitate ed in parte empirico.

Nelle fasi iniziali e nei quadri più lievi sono impiegati i FANS ai quali rispondono circa il 15-20% dei pazienti. Generalmente la risposta ai glucocorticoidi è rapida e buona per dosaggi di 0,5-1mg/Kg/die di prednisone.

Frequentemente, in caso di intolleranza ai glucocorticoidi o se si instaura dipendenza per dosaggi elevati (>45% dei casi), si ricorre a farmaci di fondo ed in particolare al methotrexate. Tuttavia l'efficacia dei DMARDs, particolarmente nelle manifestazioni sistemiche, è limitata.

Particolarmente efficace si è dimostrato il blocco dell'IL-1 tanto che gli inibitori dell'IL-1 hanno recentemente ottenuto l'indicazione per questa specifica malattia da parte degli organismi regolatori (EMA, AIFA). Per quanto riguarda i farmaci inibitori del TNFalfa o dell'IL-6 sembrano essere più efficaci nel controllare le forme croniche articolari. Sono necessari ulteriori studi per definire il miglior

approccio terapeutico al morbo di Still dell'adulto, anche in considerazione di una possibile finestra di opportunità terapeutica che ipoteticamente potrebbe condizionare l'evoluzione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sota J, Rigante D, Ruscitti P et al. Anakinra Drug Retention Rate and Predictive Factors of Long-Term Response in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 918.
2. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, et al. Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 296.
3. Sota J, Insalaco A, Cimaz R et al. Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol.* 2019; 9: 1526.
4. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14: 603-618.
5. Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, Oliviero F, Sfriso P. Development and Role in Therapy of Canakinumab in Adult-Onset Still's Disease. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1074.
6. Sota J, Vitale A, Insalaco A. et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 2233-2240.
7. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-Onset Still's Disease: Molecular Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Drugs.* 2018; 78: 1187-1195.
8. Feist E, Quartier P, Fautrel B et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36: 668-675.
9. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 369.
10. Sfriso P, Priori R, Valesini G. et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 1683-1689.

SINDROMI DI EHLERS DANLOS: DIAGNOSI

EHLERS DANLOS SYNDROMES: DIAGNOSIS

M. CUTOLO, A. SULLI

Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital San Martino, University of Genova

INTRODUCTION

Among the rare connective tissue diseases, the Ehlers-Danlos syndromes (EDS) include a clinically variable and genetically heterogeneous group of rare hereditary monogenic disorders characterised by joint hypermobility, abnormal skin texture and tissue fragility, including skin fragility with abnormal scarring, vascular fragility with easy bruisability and a variable bleeding tendency, as well as other manifestations of generalised soft connective tissue fragility (1, 2).

According to the EDS subtype and the underlying genetic defect, these manifestations and their clinical effects may vary from almost subclinical to strictly debilitating and sometimes life-threatening pathological conditions. Shortly, in 1967 the first three types of EDS were classified by A.P. Barabas followed by Beighton in 1969, who outlined five types of the condition. Around 1988, doctors used “Berlin Nosology” to guide diagnosis, which included 11 EDS subtypes.

In 1997, six EDS subtypes were better defined, including the classical, vascular, hypermobility, kyphoscoliosis, arthrochalasia and dermatosparaxis subtype, and clinical diagnostic criteria were established for each of these subtypes (the ‘Villefranche Classification for EDS’) (3). However, the 1997 criteria didn’t take into account some of the rarer but clinically distinct subtypes we now recognize. Finally, in 2017, doctors and scientists came together to create the 2017 International Classification for the Ehlers-Danlos Syndromes. Therefore, in March 2017, an updated International Classification of EDS and related disorders identified 13 variants with mutations in 19 distinct genes (2).

THE PROBLEM OF EDS DIAGNOSIS

The new 2017 criteria outlined the clearest picture of diagnosis for doctors among the 13 EDS

subtypes. It was outlined the physical signs (observable evidence of the condition) and symptoms (what you experience) associated with each type of EDS and the genes identified to cause each of these types. The availability of next generation sequencing into genetic research has increased the number of EDS patients that can achieve a laboratory-proven diagnosis.

Various molecular pathways are involved in the aetiology of these disorders, as many EDS variants are caused by mutations in genes involved in collagen biogenesis and of other molecules of the extracellular matrix, such as tenascin-x or fibronectin (5, 6). However, most of these conditions were shown to be caused by biochemical and/or molecular defects in fibrillar collagen types I, III and V, or in their modifying enzymes (1).

Many patients with EDS, however, still remain without a laboratory confirmation in particular for patients with hypermobile EDS (hEDS), considered the most common EDS subtype (7).

Interestingly, many patients with symptomatic joint hypermobility and/or clinical features for hEDS do not meet the criteria included in the new EDS classification and therefore remain without an “clear diagnosis” and are labelled with the descriptive term of “hypermobility spectrum disorders”.

As matter of fact, hypermobility spectrum disorders are conditions considered in between non-syndromic, asymptomatic joint hypermobility and the classified hEDS (7).

In conclusion, the final diagnosis is difficult and clinical practice guidelines (CPGs) and treatments are limited to systematically developed statements that include general recommendations for practitioner and patients about appropriate healthcare for specific clinical manifestations (8).

Recently, EDS were matter of investigation by Rare and Complex CONnective tissue and musculoskeletal diseases NETwork (ReCONNET) that is

the European Reference Network (ERN) funded by the European Union's Health Program to better promote healthcare, define proper organizational assessment and identify standard and cost-effective pathways for the management of these rare conditions in rheumatology (9, 10).

HOW THEY GET THE DIAGNOSIS OF EDS

To obtain an EDS diagnosis, it is fundamental the review of medical and family history, to perform a physical examination and in several cases to order genetic testing. Of the 13 EDS subtypes mentioned, 12 can be confirmed with genetic testing. However, as discussed previously, it is not known which genes cause the most common type of EDS, namely the hEDS. To diagnose hEDS, doctors rely on history and physical examination.

The majority of subtypes of EDS are indeed quite rare - sometimes only one case out of every 1 million people. However, experts now realize EDS is much more common than they thought. It's estimated that as many as 1 out of every 3,000 people have hEDS, the most common subtype.

In order to make an hEDS diagnosis, your doctor will make sure you meet all three of the criteria groups.

HYPERMOBILE EHLERS-DANLOS SYNDROME

In order to get the diagnosis of hEDS the clinician must review the medical history of the patient, complete a physical examination and compare the clinical signs and symptoms to the official 2017 International Classification for the EDS diagnostic criteria. In addition, to make a proper hEDS diagnosis, the clinician must make sure to meet all three of the criteria groups (11).

CRITERIA 1: GENERALIZED JOINT HYPERMOBILITY

The first criteria to be checked is generalized joint hypermobility. This means many of the joints move beyond what's considered average. If there is only one overly flexible joint, that's not enough to meet the criteria for an hEDS diagnosis. The clinician will assess joint hypermobility by using the Beighton Score system, which measures the flexibility in different joints including hands, arms, legs and lower spine (Figure 1).

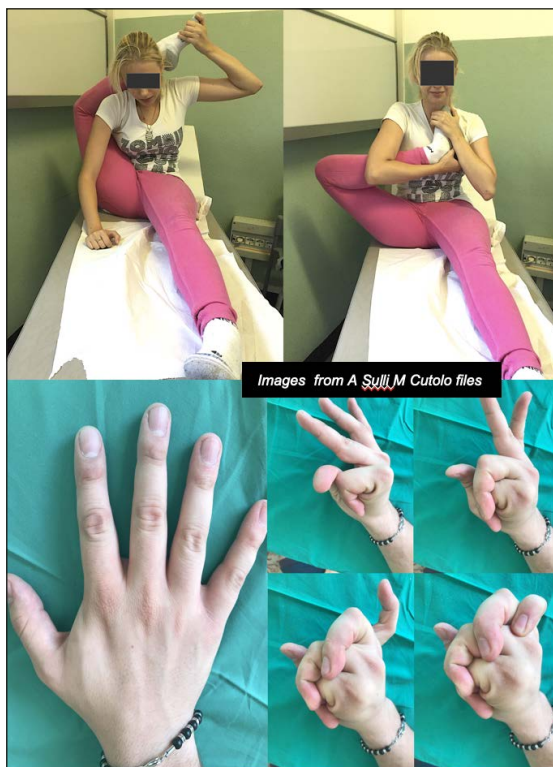


Figure 1 - Patients affected by hypermobile type EDS (hEDS) (Images property M. Cutolo A. Sulli).

BEIGHTON SCORING SYSTEM

The Beighton Score is a non-invasive test during which the clinician will ask the patient to perform a series of five different movements to measure joint flexibility. This includes pinky fingers, thumbs, elbows, knees and lower spine. For some parts of the test, the clinician may need to measure the precise angle of joints with a tool called a goniometer, which is like a protractor for joints.

For example, in one test to determine the Beighton score, the patient sits with the arm sticking straight out in front of himself to form a 90-degree angle with his body. Then turn the hand so the palm faces the floor and gently pull the thumb toward the forearm, which is facing the floor. If he is able to pull the thumb back to make it touch the arm, he gets one point for the positive result. This evaluation continues through four movements on both the left and right sides of the body including the spine. Each time the test "positive," it is assigned a point, with a maximum number of nine points.

The Beighton score is a bit inconsistent from person to person based on age, gender, height and weight,

so it's only one piece of the total diagnosis. However, for young people who have not gone through puberty, a score of six or more is generally considered a positive diagnosis of generalized joint hypermobility (GJH). For adults past puberty up until age 50, GJH is confirmed with a score of five or more, and after age 50, four or more points are required.

FIVE-POINT QUESTIONNAIRE

In some cases, the Beighton scoring system isn't helpful. For example, if the patients had joint surgery or use a wheelchair, he may not be able to complete the movements of the Beighton Score, or the test is not accurate. The five-point questionnaire is not recommended for children. The five questions to ask are:

- 1) Can you now (or could you ever) place your hands flat on the floor without bending your knees?
- 2) Can you now (or could you ever) bend your thumb to touch your forearm?
- 3) As a child, did you amuse your friends by contorting your body into strange shapes or could you do the splits?
- 4) As a child or teenager, did your shoulder or kneecap dislocate on more than one occasion?
- 5) Do you consider yourself "double-jointed"?

If the patient answer "yes" to two or more questions, that's enough to qualify as having hypermobile joints. Because the Beighton score is different person to person, the five-point questionnaire may also be used in combination with your Beighton score when the Beighton score is one point less than the threshold used for diagnosis (a Beighton score of four for adults, five for children or three for adults over the age of 50). In this case, if the patient answered "yes" to two questionnaire questions, the clinician would still consider that confirmation of hypermobile joints.

CRITERIA 2: OTHER SYMPTOMS

Criteria 2 for an hEDS diagnosis looks at both other signs and symptoms and patient family's medical history, including other relatives who have been diagnosed with hEDS. There are three parts to criteria 2 - parts A, B and C. When considering an hEDS diagnosis, the patients need to meet the criteria for at least two of the three parts.

In **part A**, the clinician will note other symptoms from a list of 12 signs associated with hEDS. To

"test positive" for hEDS in part A, the doctor will be looking for the patients to meet at least five of the following signs or symptoms:

- 1) Skin that feels soft or velvety.
- 2) Some extra stretchiness in your skin.
- 3) Stretch marks on your body not caused by weight gain or loss.
- 4) Painful bumps on your heels called piezogenic papules caused by fat that has pushed through internal layers of your skin.
- 5) More than one groin or abdomen hernia. A hernia happens when organ tissue or fat pushes through tissue inside your body where it shouldn't and can cause a burning or sharp pain in the area.
- 6) "Dented" or "pitted" scarring, called atrophic scarring, in at least two areas.
- 7) A pelvic floor, rectal or uterus prolapse. A prolapse occurs when the connective tissue holding an organ in places disconnects and the organ - a part of your colon or uterus - comes outside of your body.
- 8) Dental crowding or your teeth don't seem to have enough room in your mouth.
- 9) Disproportionately long fingers in comparison to the length of your palm, sometimes called "spider fingers" (more often associated with the connective tissue disorder Marfan syndrome than hEDS).
- 10) The arm span - the distance from fingertip to fingertip when you hold your arms straight out - is more than 1.05 times your height (more common with Marfan syndrome than hEDS).
- 11) Mitral valve prolapse, which can be described as when the doors between the chambers of your heart do not open and close appropriately and are a little loose so they extend or dangle a bit beyond their tracts and may cause some problems from not working right, like an irregular heartbeat, chest pain, shortness of breath or dizziness.
- 12) An enlarged or dilated aorta (the main artery in your body) that doctors would measure as being at least two standard deviations above average.

Part B asks about patient family's health history. If at least one of the first-degree relatives - parents, siblings or children - have a diagnosis or meet these criteria for hEDS, that will factor into an hEDS diagnosis. Finally, doctor will ask about "musculoskeletal complications" in **part C**. Musculoskeletal refers to bones, muscles and joints. In

Part C, there are three complications that can be considered for diagnosis, and for hEDS, that the patients must meet at least one.

First, patients may have musculoskeletal pain in bones, muscles or joints in at least two limbs, like arms and legs. Second, patient could have chronic widespread pain that isn't easy to pinpoint. In either case, to make a diagnosis of hEDS, the pain must occur every day for three months of longer.

A doctor would also consider joint dislocations or joint instability a musculoskeletal complication. To count toward an hEDS diagnosis, joint dislocations must have occurred at least three times in the same joint or two or more dislocations in two different joints at two different times. In either case, these dislocations can't be caused by a trauma or obvious injury, like a bicycle accident, for example. Alternatively, joint complications may be general joint instability even if patient don't typically have joint dislocations, which would need to be medically confirmed in at least two separate joints.

CRITERIA 3: EXCLUSION OF ALTERNATE DIAGNOSES

First, to be categorized as hEDS, the doctor will look for other signs and symptoms typical of other subtypes of EDS, like fragile skin, severe prolapse, a perforation or unexpected vascular signs. If the doctor identifies any of these signs or symptoms, they will want to rule out the other subtypes of EDS. Secondly, the doctor should rule out other common genetic and connective tissue disorders. This could include autoimmune disorders like lupus or rheumatoid arthritis, and conditions that fall under the banner of rheumatology like fibromyalgia, HIV or Lyme disease.

Finally, the doctor should rule out alternative diagnoses that include joint hypermobility because of muscle weakness or a connective tissue issue. This could mean other subtypes of EDS along with disorders like Bethlem myopathy, Loeys-Dietz syndrome, Marfan syndrome or skeletal dysplasias that affect bone growth. Hypermobile EDS Versus Hypermobility Spectrum Disorders.

The doctor may also suggest another hypermobile condition generally called hypermobility spectrum disorders (HSD). The label was created as an alternative diagnosis when patient don't fulfill all the diagnostic requirements for hEDS. At one end of the scale, the patient may have flexible joints without pain or other symptoms. At the other end of

the HSD spectrum, one meet the full criteria to be diagnosed with hEDS.

GENETIC DIAGNOSIS FOR OTHER EDS SUBTYPES

Once the clinician suspects an EDS subtype based on the symptoms reported by the patient, he may order a genetic test or refer the patient to a geneticist. Ideally, genetic testing can confirm or rule out an EDS diagnosis by looking for changes in collagen-related genes connected to the EDS subtypes. As mentioned, outside of hEDS, the other 12 EDS subtypes are associated with specific, distinct genes. However, if patient is not able to get genetic testing because it's too expensive or he can't find a lab near where he lives, the clinician can still make an EDS diagnosis based on signs and symptoms. Having a diagnosis, with or without testing, will support treatment, preventative measures and even the prognosis.

The diagnostic test is non-invasive and is done by testing a blood, hair, tissue or saliva sample sent to a genetics laboratory. Geneticists can also test the amniotic fluid around a fetus during pregnancy to look at genetic material.

CLASSICAL EHLERS-DANLOS SYNDROME (cEDS)

To diagnose classical Ehlers-Danlos syndrome (EDS), a geneticist looks for a mutation in type V collagen genes, COL5A1 and COL5A2, the root of 90% of cEDS cases. The differences in skin, which includes stretchiness, dented or atrophic scars, easy bruising and fragile skin, are a hallmark of cEDS thanks to these genes' involvement.

In rare instances, changes to your type I collagen genes - COL1A1 c.934C>T, p. (Arg312Cys) - may be the underlying cause of cEDS. If the patient has this genetic change, he is more likely to have dangerous blood vessel or heart complications, so it's important to distinguish this version of cEDS right down to the genetic level.

VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME (vEDS)

Because vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) impacts blood vessels and is associated with ruptured arteries or organ failures, it's especially important to diagnose as soon as possible. The gene

most often linked to vEDS is COL3A1, a gene that encodes type III collagen. In rare cases, a geneticist might find changes in type I collagen genes, COL1A1, which is linked to more vascular system issues and a more severe course of illness. This type of EDS is also associated with multiple family members during at young ages from complications such as aneurysms or ruptures.

CLASSICAL-LIKE EDS (cLEDs)

To test for classical-like Ehlers-Danlos syndrome (cLEDs), geneticists will look at TNX-related genetic material. TNX is a type of protein linked to muscle tissue, tendons, ligaments and skin. Mutations in TNXB gene cause TNX to be absent completely, which leads to cLEDs. This gene is autosomal recessive, which means the gene may skip a generation because you'd need to a copy of the changed gene from both of patient's parents to get cLEDs, as opposed to only one parent in many of the other types.

CARDIAC-VALVULAR EDS (cvEDs)

Cardiac-valvular Ehlers-Danlos syndrome (cvEDs) has been linked to not having pro α 2-chain of type I collagen because of changes in COL1A2 gene. So far doctors have identified seven different

mutations that can cause cvEDs, but they only occur in COL1A2 gene.

This subtype of EDS is very rare, with only six patients from five families confirmed to have the condition. Because this EDS type is autosomal recessive the condition can skip a generation since the patient need to get a changed version of the gene from both of his parents.

ARTHROCHALASIA EDS (aEDs)

When testing for arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome (aEDs), the geneticist will look for changes in COL1A1 and COL1A2 genes that cause all or part of exon 6 to be deleted. So far less than 50 patients have a confirmed aEDs diagnosis.

DERMATOSPARAXIS EDS (dEDs)

Dermatosparaxis Ehlers-Danlos syndrome (dEDs) was first identified in the early 1970s because animals get the condition as well. It's caused by a change in the ADAMTS2 gene, the gene behind the procollagen I N-proteinase that's essential for healthy collagen proteins and therefore connective tissue. Notably, of the less than 20 patients known to have this extremely rare EDS subtype, all diagnoses were made between birth and 13 years old (12) (Figure 2). Dermatosparaxis EDS is also au-



Figure 2 - A rare case of Dermatosparaxis EDS (dEDs) (Images property M Cutolo).

Images from M Cutolo files

tosomal recessive so need the changed ADAMTS2 gene from each of parents or the subject won't get the condition.

KYPHOSCOLIOTIC EDS (kEDS)

Two genes have been linked to kyphoscoliotic Ehlers-Danlos (kEDS). In most patients, changes in the PLOD1 gene, which affects a procollagen enzyme crucial to the stability of collagen, cause kEDS. Another gene, FKBP14, responsible for encoding FKBP22, has more recently been linked to kEDS. The geneticists will diagnose based on what they find in either of those genes. Though it's linked with two different genes, kEDS is autosomal recessive, so even if patient's parents have it, it can skip a generation because he would have to inherit the changed gene from both of parents as opposed to just one.

BRITTLE CORNEA SYNDROME (BCS)

Brittle cornea syndrome (BCS) may be linked to a few genes, including ZNF469, which scientists don't know much about, or PRDM5. Geneticists have found at least one family diagnosed with BCS that doesn't have either of these genes. This means another gene may also cause BCS, and there's a chance the patient may be diagnosed with BCS even without genetic confirmation. If only one of parents has this type of EDS, there's a chance he may not get the condition because it is autosomal recessive and requires each of parents to pass along a changed collagen gene.

SPONDYLODYSPLASTIC EDS (spEDS)

To diagnose spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome (spEDS), the geneticist will investigate three different genes that affect connective tissue: B4GALT7, B3GALT6 or SLC39A13. The doctor may find clues about which of the three genes are implicated based on slightly different spEDS minor symptoms associated with each gene. It's also autosomal recessive, so the patient will only get spEDS if both of parents also have one of the associated changed genes.

MUSCULOCONTRACTURAL EDS (mcEDS)

Musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome (mcEDS) has been associated with a few different genes, including several mutations in the CHST14

gene, DSE gene differences and changes in the D4ST1 gene. These changes are autosomal recessive, which means in order for you to get this type of EDS, both of parents would have to carry the gene as well, otherwise, it could skip a generation. In the past, three separate conditions were outlined based on the same deficiency related to the D4ST1 gene, so ito be sure the doctor is referencing the most current 2017 information about mcEDS.

MYOPATHIC EDS (mEDS)

Geneticists can identify if patients have myopathic Ehlers-Danlos syndrome (mEDS) by testing for changes in COL12A1 gene, associated with type XII collagen. This type of EDS could be either autosomal dominant or recessive, which means patient could get it if just one of parents has the changed genes or both of parents must each pass on the gene. Therefore, mEDS can "skip" a generation depending on what pattern of inheritance patient have. The doctor will definitely want to test genes because mEDS can look similar to other disorders. Bethlem Myopathy and Ullrich Congenital Muscular Dystrophy may have similar symptoms, but these disorders are linked to type XI collagen, not type XII like mEDS.

PERIODONTAL EDS (pEDS)

Periodontal Ehlers-Danlos syndrome (pEDS) is rare, so to make a diagnosis a geneticist will need to test for variations in C1R or C1S genes, which can indicate patient has the condition.

In conclusion:

- 93% of those who have been diagnosed with Ehlers-Danlos syndrome have the hypermobile type (hEDS).
- 8 years are the average age EDS symptoms began and 30 years are the average age of EDS diagnosis.
- 33% of those diagnosed with EDS said a family member has also been diagnosed with ED.

REFERENCES

1. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos syndromes. *Matrix Biol.* 2018; 71: 380-95.
2. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175: 70-115.

3. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31-7.
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175: 8-26.
5. Cutolo M, Castellani P, Borsi L, et al. Altered fibronectin distribution in cultured fibroblasts from patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1986; 4: 125-8.
6. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers-Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet*. 2017; 91: 411-25.
7. Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175: 148-57.
8. Sulli A, Talarico R, Scirè CA, et al. Ehlers-Danlos syndromes: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018; 4 (Suppl. 1): e000790.
9. Mosca M, Cutolo M. Clinical practice guidelines: the first year of activity of the European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET). *RMD Open*. 2018; 4 (Suppl. 1): e000791.
10. Challal S, Minichiello E, Funalot B, et al. Ehlers-Danlos syndrome in rheumatology: Diagnostic and therapeutic challenges. *Joint Bone Spine*. 2015; 82: 305-7.
11. Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175: 48-69.
12. Malfait F, De Coster P, Hausser I, et al. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). *Am J Med Genet*. 2004; 131: 18-28.

28 novembre 2019

P1 - P19

SESSIONE POSTER 1

**ARTRITE PSORISIACA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE (1)**

Moderatori:

V. Bruzzese, P. Leccese

SECUKINUMAB MIGLIORA I PRINCIPALI DOMINI GRAPPA-OMERACT DELL'ARTRITE PSORIASICA INDIPENDENTEMENTE DA UNA PRECEDENTE ESPOSIZIONE A UN INIBITORE DEL TNF

P001

A.M. Orbai¹, M.E. Husni², D. Gladman³, Y.Y. Leung⁴, S. Siebert⁵, W. Tillett⁶, M. Vis⁷, O. Chambenoit⁸, X. Meng⁸, P.J. Mease⁹, G. Lipsi¹⁰

¹Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA; ²Cleveland Clinic, Cleveland, USA; ³Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital and University of Toronto, Canada; ⁴Singapore general Hospital, Duke-NUS Medical School, Singapore; ⁵Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, UK; ⁶University of Bath, UK; ⁷Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁸Novartis Pharmaceutical Corp, East Hanover, USA; ⁹Swedish Medical Center and University of Washington, Washington, USA; ¹⁰Novartis Farma S.p.A., Origgio, Varese

Corpo del lavoro. Secukinumab - un anticorpo monoclonale interamente umano che inibisce l'interleuchina 17A - ha dimostrato di essere efficace nell'artrite psoriasica (AP) nel corso di studi clinici di fase III (1-4). Il set dei principali domini della AP, aggiornato dal GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthri-

tis) e in accordo con l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) ha lo scopo di migliorare e standardizzare la valutazione degli esiti nella AP (5). Obiettivo del lavoro è mostrare l'efficacia di secukinumab rispetto al placebo in tutti i singoli domini principali della AP alla settimana 16 nei pazienti naïve agli inibitori del fattore di necrosi tumo-

Tabella I - Risultati aggregati di efficacia nei principali domini GRAPPA-OMERACT della AP per stato di inibitore di TNF.

Miglioramento nei pazienti con AP alla settimana 16 negli studi clinici FUTURE									
		Secukinumab 300 mg n = 461		Secukinumab 150 mg n = 572		Secukinumab 150 mg, no load n = 335		Placebo n = 681	
Stato di inibitore di TNF		Naïve	TNF-IR	Naïve	TNF-IR	Naïve	TNF-IR	Naïve	TNF-IR
Principali domini della AP	Misure e definizioni dei miglioramenti, % (n/m)								
Attività di malattia a livello muscoloscheletrico	Miglioramento del SJC66, ≥50%	73,7 (233/316)	57,9 (84/145)	64,7 (258/399)	56,1 (97/173)	65,2 (159/244)	44,0 (40/91)	42,8 (204/477)	31,4 (64/204)
	Risoluzione del SJC66	41,5 (131/316)	18,6 ^a (27/145)	29,3 (117/399)	22,0 (38/173)	25,0 (61/244)	18,7 ^a (17/91)	16,8 (80/477)	12,3 (25/204)
	Miglioramento del TJC68, ≥50%	67,1 (212/316)	49,7 (72/145)	56,9 (227/399)	47,4 (82/173)	58,6 (143/244)	44,0 (40/91)	32,5 (155/477)	22,1 (45/204)
	Risoluzione del TJC68	24,4 (77/316)	9,0 ^a (13/145)	15,8 (63/399)	11,6 (20/173)	9,4 ^a (23/244)	9,9 ^a (9/91)	5,7 (27/477)	5,9 (12/204)
	Risoluzione del LEI	56,9 (111/195)	44,9 (40/89)	46,4 (115/248)	40,5 (51/126)	44,8 (60/134)	32,8 ^a (20/61)	32,3 (94/291)	22,1 (31/140)
	Risoluzione del LDI	63,2 (74/117)	49,1 (28/57)	48,0 (60/125)	49,2 (31/63)	45,0 (50/111)	40,0 ^a (12/30)	32,9 (55/167)	26,6 (17/64)
Attività di malattia a livello cutaneo	PASI 75	69,6 (103/148)	72,7 (48/66)	58,8 (130/221)	52,9 (45/85)	57,9 (77/133)	47,4 (18/38)	10,8 (26/241)	9,4 (8/85)
	IGA mod 2011 0/1	51,4 (76/148)	54,5 (36/66)	44,3 (98/221)	31,8 (27/85)	33,1 (44/133)	28,9 (11/38)	8,3 (20/241)	5,9 (5/85)
Dolore	VAS dolore nella AP, miglioramento ≥3 punti ^b	72,2 (228/316)	58,6 (85/145)	72,4 (289/399)	65,9 (114/173)	72,1 (176/244)	58,2 (53/91)	51,8 (247/477)	41,2 (84/204)
Valutazione globale del paziente	PGA, variazione media dal BL (n) ^{b,c}	-21,11 (305)	-19,64 (135)	-17,38 (383)	-16,08 (162)	-17,84 (237)	-13,48 (82)	-7,46 (446)	-5,13 (171)
Funzionalità fisica	HAQ-DI, MCID = 0,3	60,4 (191/316)	49,7 (71/143)	49,4 (197/399)	48,8 (84/172)	54,9 (134/244)	41,8 (38/91)	36,3 (173/476)	26,0 (53/204)
HRQOL	SF-36 PCS, MCID ≥ 2,5	68,4 (216/316)	60,7 (88/145)	61,9 (247/399)	53,8 (93/173)	65,6 (160/244)	50,5 (46/91)	45,3 (216/477)	34,3 (70/204)
	SF-36 MCS, MCID ≥ 2,5	49,4 (156/316)	46,2 ^a (67/145)	51,1 (204/399)	47,4 (82/173)	51,2 (125/244)	45,1 ^a (41/91)	42,1 (201/477)	36,3 (74/204)
Affaticamento	FACIT-Fatigue, variazione media dal BL (n) ^{b,c}	6,07 (305)	6,67 (137)	5,36 (383)	5,13 (163)	5,67 (237)	4,78 (82)	2,01 (450)	1,21 (171)
Inflamazione sistemica	Risoluzione della PCR elevata (>10 mg/l)	78,6 (55/70)	62,2 (28/45)	67,1 (57/85)	51,8 (29/56)	79,6 (39/49)	44,8 (13/29)	38,3 (44/115)	21,2 (11/52)

Tutti i valori di p vs placebo sono stati p < 0,05, tranne dove indicato. Tutti i valori di p erano per generazione di ipotesi. Nessun aggiustamento è stato effettuato per confronti multipli. ^a p = non significativo. ^b Nessun MCID è stato definito nella AP. ^c Variazione media dei minimi quadrati rispetto al BL; n è il numero di pazienti con valutazioni sia alla visita al BL sia a quella alla settimana 16.

AP, artrite psoriasica; BL, basale; PCR, proteina C-reattiva; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HRQOL, health-related quality of life; IGA, Investigator's Global Assessment; IR, inadequate responder; LDI, Leeds Dactylitis Index; LEI, Leeds Enthesitis Index; MCID, minimal clinically important difference; MCS, mental component summary; PASI 75, riduzione del 75% del Psoriasis Area and Severity Index; PCS, physical component summary; PGA, Patient Global Assessment; SJC66, swollen joint count based on 66 joints; TJC68, tender joint count based on 68 joints; TNF, tumor necrosis factor; VAS, 100-mm visual analog scale.

rale (TNF) o nei pazienti con risposta inadeguata al TNF (TNF-IR), utilizzando i dati aggregati di 4 studi FUTURE di fase III.

Materiali e Metodi. Agli studi clinici di fase III FUTURE 2, 3, 4 e 5 hanno partecipato pazienti con AP attiva (1-4). Alla fine del periodo in doppio cieco di 16 settimane, i dati sono stati aggregati per secukinumab 150 mg (con dose di carico vs senza dose di carico), 300 mg o placebo. L'efficacia è stata misurata utilizzando diversi parametri clinici e di laboratorio per valutare i principali domini aggiornati GRAPPA-OMERACT nell'AP per quanto riguarda l'attività di malattia, il dolore, la funzionalità e la qualità della vita (Tab. I).

Risultati. In totale, sono stati arruolati 2049 pazienti (1436 naïve al TNF e 613 con risposta inadeguata al TNF [TNF-IR]). I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale sono stati sostanzialmente simili in tutti i gruppi

di trattamento. I risultati di efficacia relativi ai principali domini della AP sono riportati nella Tabella I.

Conclusioni: Secukinumab ha dimostrato di essere efficace rispetto al placebo nei principali domini GRAPPA-OMERACT della AP nel programma di sperimentazione clinica di fase III, indipendentemente dall'eventuale uso precedente di un inibitore del TNF.

Bibliografia

1. McInnes IB, et al. *Rheumatology*. 2017; 56: 1993-2003.
2. Nash P, et al. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 47.
3. Kivitz A, et al. PANLAR 2018 [abstract 364].
4. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 890-897.
5. Orbai AM, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 673-680.

Keywords: *Secukinumab, Artrite Psoriasica, Domini GRAPPA-OMERACT.*

SECUKINUMAB FORNISCE UN MIGLIORAMENTO DELL'ENTESITE MANTENUTO NEL TEMPO NEI PAZIENTI CON SPONDILITE ANCHILOSANTE: ANALISI AGGREGATA DI QUATTRO STUDI REGISTRATIVI DI FASE III

P002

G. Schett¹, X. Baraliakos², F. Van den Bosch³, A. Deodhar⁴, L.S. Gensler⁵, M. Østergaard⁶, S. Agawane⁷, A. Das Gupta⁷, S. Mpofu⁸, T. Fox⁹, A. Winseck⁹, B. Porter⁹, A. Shete⁸, G. Lipsi¹⁰

¹Department of Internal Medicine 3, Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany;

²Rheumazentrum Ruhrgebiet e Ruhr University, Bochum, Germany; ³Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁴Oregon Health & Science University, Portland, USA; ⁵University of California, San Francisco, USA; ⁶Copenhagen Center for Arthritis Research, University of Copenhagen, Denmark; ⁷Novartis Healthcare Pvt Ltd, Hyderabad, India; ⁸Novartis Pharma AG, Basilea, Switzerland; ⁹Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA; ¹⁰Novartis Farma S.p.A., Origgio, Varese

Corpo del lavoro. L'entesite può essere una manifestazione extra-articolare debilitante della spondiloartrite (SpA) e causa di notevole dolore e ridotta qualità della vita/funzionalità fisica (1, 2). Obiettivo: valutare l'effetto di secukinumab (SEC) sull'entesite assiale e periferica nei pazienti con spondilite anchilosante (SA) con entesite al basale (BLE) in tutti i siti del Maastricht AS EnthesiS (MASES) (N =13), nei siti assiali del MASES [N =11; 13 MASES meno tendini di Achille (TA); AxS], nei siti periferici [(N =6; TA + condili laterali dell'omero/femore; SP] e nel TA (N =2; TA) alle settimane 16 e 52. **Materiali e Metodi.** Questa analisi post hoc ha aggregato i dati di 4 studi con SEC nella SA (MEASURE 1-4) con pazienti inizialmente randomizzati a SEC 150 mg (dose approvata nella SA), 300 mg (solo MEASURE 3) o placebo (PBO) con BLE (MASES >0). I disegni degli studi sono stati riportati in precedenza. Le valutazioni includono la variazione media dal basale (BL) del punteggio MASES, la risoluzione completa (RC, MASES =0) e il miglioramento dal BL nel punteggio MASES di >=5 conte. L'analisi con misure ripetute a modello misto (MMRM) è stata effettuata per la variazione del punteggio MASES dal BL e l'imputazione non-responder per la risoluzione dell'entesite alla settimana 16; i dati sono riportati come osservati alla settimana 52.

Risultati. Nei gruppi 150 mg, 300 mg e PBO erano affetti da entesite al basale (BLE) rispettivamente 355 (70,4%), 58

(76,3%) e 280 (72%) pazienti. Le caratteristiche al BL erano generalmente comparabili tra i gruppi. Alla settimana 16, la variazione media dal BL per il MASES totale e AxS era maggiore per SEC 150 mg (-2,4 e -2,3) e 300 mg (-2,9 e -2,9) vs PBO (-1,9 e -1,8; p<0,05 e <0,01). Alla settimana 16, i pazienti trattati con SEC 150 mg (40,8% e 42,7%) e 300 mg (36,2% e 42,1%) hanno ottenuto una completa risoluzione dell'entesite vs PBO (28,9% e 30,1%), sulla base del MASES totale e AxS. SEC 150 mg e 300 mg erano anche associati costantemente ad una più alta variazione media del MASES e alla RC dell'entesite nella SP e singolarmente nel TA vs PBO. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con SEC 150/300 mg vs PBO ha raggiunto una soglia di miglioramento più elevata (>=5 conte) nel MASES totale alla settimana 16. Ulteriori miglioramenti sono stati osservati per tutti gli endpoint alla settimana 52 (Tab. I).

Conclusioni. Secukinumab è associato a una più elevata variazione media del MASES e alla completa risoluzione dell'entesite vs placebo alla settimana 16, con un ulteriore miglioramento fino alla settimana 52.

Bibliografia

- Braun J, et al. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006; 2: 536-545.
- Schett G, et al. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 731-741.

Keywords: Secukinumab, entesite, spondilite anchilosante.

Tabella I - Riassunto dei risultati.

	SEC150 mg N=355		SEC 300 mg N=58		PBO N=280
	Sett. 16	Sett. 52 ^o	Sett. 16	Sett. 52 ^o	Sett. 16
Variazione media LS dal basale nel punteggio MASES*					
MASES totale ^a	-2,4 [‡]	-3,5	-2,9 [§]	-3,9	-1,9
AxS ^b	-2,3 [‡]	-3,2	-2,9 [§]	-3,6	-1,8
SP ^c	-1,3	-1,9	-1,6	-2,1	-1,2
TA ^d	-1,0	-1,2	-1,0	-1,3	-0,8
Risoluzione completa dell'entesite (MASES=0)[#], %					
MASES totale ^a	40,8 [§]	56,4	36,2	52,9	28,9
AxS ^b	42,7 [§]	58,6	42,1	60,0	30,1
SP ^c	46,3	65,5	52,5	69,7	38,3
TA ^d	57,0	78,4	55,0	77,8	48,0
Miglioramento dal basale del punteggio MASES (≥5 conte)[#], %					
MASES totale ^a	23,7	34,1	27,6	43,1	16,1
AxS ^b	20,1	28,0	22,8	32,0	15,4
[§] P <0,01; [‡] P <0,05 vs PBO. [¶] Valori di p da MMRM fino alla settimana 16. [#] Valori di p dal modello di regressione logistica. SEC 150 mg (n= ^a 355, ^b 344, ^c 229, ^d 128); 300 mg (n= ^a 58, ^b 57, ^c 40, ^d 20) e PBO (n= ^a 280, ^b 272, ^c 188, ^d 98). ^o Dati osservati. LS, <i>least squares</i> ; N, numero di pazienti analizzati; n, numero di pazienti con valutazioni.					

CONFRONTO TESTA-A-TESTA MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN APERTO, CON VALUTATORE IN CIECO, A GRUPPI PARALLELI, DI EFFICACIA E SICUREZZA DI IXEKIZUMAB VS ADALIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA NAÏVE A FARMACI ANTIREUMATICI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA: RISULTATI A 24 SETTIMANE

P003

P. Mease¹, J. Smolen², F. Behrens³, P. Nash⁴, S. Leage⁵, L. Li⁵, H. Hasan Tahir⁶, M. Gooderham⁷, P. Emery⁸, S. Pillai⁵, P. Philip Helliwell⁸, E. Filippi⁹

¹Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health & University of Washington, Seattle, USA; ²Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³Goethe University, Frankfurt, Germany; ⁴University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁶Barts Health, London, UK; ⁷Skin Centre for Dermatology, Peterborough, Canada;

⁸NIHR BRC LHTT & LIRRM University of Leeds, United Kingdom; ⁹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino, Firenze

Corpo del lavoro. Esistono pochi studi clinici testa-a-testa che confrontino i farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia (bDMARD) in pazienti (pz) con artrite psoriasica (PsA).

Descrivere i risultati a 24 settimane (sett.) di uno studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di ixekizumab (IXE), un inibitore dell'IL-17A, e adalimumab (ADA), un inibitore del TNF, in pz con PsA naïve ai bDMARD.

Materiali e Metodi. Lo studio (NCT03151551; SPIRIT-H2H) ha incluso pz con PsA attiva (≥ 3 TJC + ≥ 3 SJC) e psoriasi a placche (BSA $\geq 3\%$) che erano naïve ai bDMARD e responder inadeguati alla terapia con csDMARD. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere IXE o ADA per 52 sett. (alle dosi approvate in base alla presenza/assenza di psoriasi da moderata a grave).

L'obiettivo primario era la superiorità di IXE vs ADA valutata in base alla percentuale di pz che ottenevano risposte sia ACR50 che PASI100 alla sett. 24. Gli obiettivi secondari principali vs ADA alla sett. 24 erano (1) la non inferiorità di IXE su ACR50 (marginale di non inferiorità -12%) e (2) la superiorità di IXE su PASI100. Sono stati valutati ulteriori obiettivi di PsA, cute, treat-to-target compositi (T2T: MDA, DAPSA ≤ 4), remissione PASDAS, patient reported outcome e sicurezza. Nove pz avevano PASI=0 e BSA $\geq 3\%$ (incongruità clinica) al basale; questi pazienti sono stati considerati responder PASI100 se PASI=0 e BSA=0 alla sett. 24. Le variabili categoriche sono state valutate mediante analisi di regressione logistica con NRI nella popolazione ITT. Le variabili continue sono state analizzate con un modello misto per misure ripetute.

Risultati. Sono stati randomizzati 566 pz (283 a IXE e 283 ad ADA). Le caratteristiche demografiche e cliniche basali sono risultate in generale ben bilanciate tra gruppi (Tab. I). Sono stati raggiunti tutti gli obiettivi di efficacia primari e secondari principali alla sett. 24 (Fig. 1). La percentuale di pz che hanno raggiunto sia ACR50 che PASI100 è stata significativamente maggiore per IXE rispetto ad ADA (36% vs 28%; $p < 0,05$). IXE è risultato non inferiore ad ADA per la risposta ACR50 e superiore per la risposta PASI100 (Fig. 1). Mentre con entrambi i trattamenti sono stati ottenuti miglioramenti rispetto al basale, sono stati osservati risultati significativamente migliori con IXE vs ADA in termini di cute, di obiettivi compositi di T2T, di risoluzione dell'entesite (Fig. 1) e di qualità di vita correlata alla cute (Tab. II). Non sono stati osservati segnali di sicurezza inattesi.

Conclusioni. Nei pz naïve ai bDMARD con PsA attiva e coinvolgimento cutaneo, IXE ha dimostrato un'efficacia superiore ad ADA in base al raggiungimento simultaneo delle risposte ACR50 e PASI100 alla sett. 24. Maggiori miglioramenti sono

Tabella I - Caratteristiche demografiche del paziente al basale.

	IXE (N = 283)	ADA (N = 283)
Età, anni	47,5 (12,0)	48,3 (12,3)
Uomini, n (%)	162 (57)	150 (53)
Durata della PsA dalla diagnosi, anni	6,6 (7,4)	5,9 (6,4)
Uso concomitante di csDMARD, n (%)	193 (68)	199 (70)
TJC	19,1 (12,7)	21,3 (15,4)
SJC	10,1 (7,5)	10,7 (8,1)
PASI	7,9 (8,7)	7,7 (7,3)

I dati sono valori medi (DS) salvo dove diversamente indicato

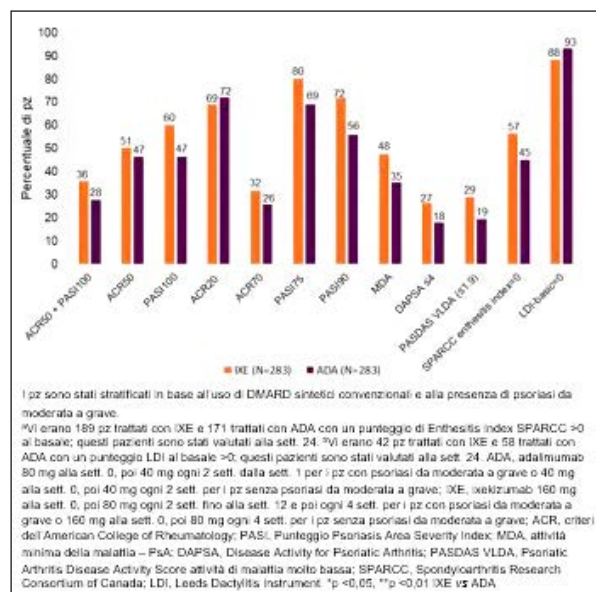


Figura 1 - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il risultato primario e i risultati secondari alla sett. 24.

Tabella II - Esiti riferiti dai pazienti.

	IXE (N = 283)		ADA (N = 283)	
	Basale	Variazione media LS alla sett. 24	Basale	Variazione media LS alla sett. 24
HAQ-DI	1,20	-0,63	1,27	-0,56
PCS dell'SF-36	36,80	9,96	36,12	8,82
MCS dell'SF-36	45,40	4,47	44,85	3,93
Dermatology Life Quality Index	9,77	-7,81*	9,82	-6,48
Gravità della fatica su scala numerica	5,87	-2,66	6,46	-2,53

LS, least square; * $p < 0,001$ vs ADA

stati inoltre ottenuti con IXE vs ADA in singoli domini PsA e in parametri compositi di T2T.

Adattato dall'abstract originale (c) da EULAR/BMJ. Presentato inizialmente a EULAR 2019 e pubblicato su Ann Rheum Dis 2019, 78:261-262 ([http://dx.doi.org/10.1136/](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.8709)

[annrheumdis-2019-eular.8709](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.8709)). Qualsiasi ristampa, utilizzo promozionale, materiale didattico ecc. deve avvenire tramite la fonte originale (ARD / BMJ).

Keywords: *Ikekizumab, adalimumab, artrite psoriasica.*

IXEKIZUMAB PERMETTE DI RAGGIUNGERE LA CONDIZIONE DI VERY LOW DISEASE ACTIVITY E DI REMISSIONE SECONDO LE SCALE DI ATTIVITÀ DI MALATTIA PER L'ARTRITE PSORIASICA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA FINO A 1 ANNO: STUDI SPIRIT-P1 E SPIRIT-P2

P004

L. Coates¹, M.E. Husni², E. Lespessailles³, L. Kerr⁴, G. Gallo⁴, E. Filippi⁵¹University of Oxford, Leeds, UK; ²Cleveland Clinic, Cleveland, USA; ³Université d'Orléans, Orléans, France;⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁵Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze

Corpo del lavoro. Gli obiettivi terapeutici per l'artrite psoriasica (PsA) stanno evolvendo verso il raggiungimento di soglie terapeutiche assolute, piuttosto che verso un miglioramento relativo. La Minimal Disease Activity (MDA) e la Very Low Disease Activity (VLDA); la LDA e remissione secondo i criteri Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA); la LDA e la VLDA secondo i criteri Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) sono indici compositi validati usati per misurare lo stato di attività della malattia nella PsA. L'effetto di ixekizumab (IXE), valutato tramite gli obiettivi compositi che includono più domini della malattia, è stato esplorato fino a 52 settimane negli studi SPIRIT-P1 (1) e SPIRIT-P2 (2).

Materiali e Metodi. I dati sono stati analizzati a partire dai 2 studi SPIRIT di fase III, in doppio cieco, sull'efficacia e la

sicurezza di IXE, un anticorpo monoclonale ad alta affinità che si lega selettivamente all'interleuchina-17A, in pazienti con PsA attiva. Per SPIRIT-1 (NCT01695239), pazienti naïve ai farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia (DMARD) sono stati randomizzati a placebo (n=106) o IXE 80 mg ogni 4 settimane (Q4W, n=107) oppure ogni 2 settimane (Q2W, n=103) dopo una dose iniziale di 160 mg. Per SPIRIT-2 (NCT02349295), pazienti con risposta inadeguata o intolleranti agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi) sono stati randomizzati a placebo (n=118) o IXE 80 mg ogni 4 settimane (Q4W, n=122) oppure ogni 2 settimane (Q2W, n=123) dopo una dose iniziale di 160 mg. Sono stati valutati gli obiettivi compositi MDA, VLDA MDA, LDA DAPSA, remissione DAPSA, LDA PASDAS e VLDA PASDAS. L'impu-

Tabella 1 - Riassunto degli endpoint compositi MDA, DAPSA e PASDAS (NRI) per gli studi SPIRIT-1 e SPIRIT-2 (popolazione ITT).

	SPIRIT-1*					SPIRIT-2				
	PBO (n=106)	IXE Q4W (n=107)	Diff. (IC al 95% ^b) Valore di P ^c	IXE Q2W (n=103)	Diff. (IC al 95% ^b) Valore di P ^c	PBO (n=118)	IXE Q4W (n=122)	Diff. (IC al 95% ^b) Valore di P ^c	IXE Q2W (n=123)	Diff. (IC al 95% ^b) Valore di P ^c
MDA^a, n (%)										
Settimana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	14,8 (3,8, 25,8) 0,010	42 (40,8)	25,7 (14,0, 37,4) <0,001	4 (3,4)	34 (27,9)	24,5 (15,9, 33,1) <0,001	29 (31,9)	20,2 (12,0, 28,4) <0,001
Settimana 52	ND	42 (39,3)	ND	38 (36,9)	ND	ND	42 (34,4)	ND	29 (23,6)	ND
MDA VLDA^a (7/7), n (%)										
Settimana 24	1 (0,9)	11 (10,3)	9,3 (3,3, 15,4) 0,019	12 (11,7)	10,7 (4,2, 17,2) 0,013	1 (0,8)	15 (12,3)	11,4 (5,4, 17,5) 0,006	4 (3,3)	2,4 (-1,1, 5,9) ND
Settimana 52	ND	15 (14,0)	ND	16 (15,5)	ND	ND	15 (12,3)	ND	8 (6,5)	ND
DAPSA LDA^a, n (%)										
Settimana 24	19 (17,9)	34 (31,8)	13,9 (2,4, 25,3) 0,019	35 (34,0)	16,1 (4,4, 27,8) 0,007	13 (11,1)	31 (25,4)	14,4 (4,8, 24,0) 0,005	34 (27,6)	16,6 (6,9, 26,3) 0,001
Settimana 52	ND	33 (30,8)	ND	30 (29,1)	ND	ND	42 (34,4)	ND	32 (26,0)	ND
Remissione DAPSA^a, n (%)										
Settimana 24	5 (4,7)	17 (15,9)	11,2 (3,2, 19,2) 0,013	25 (24,3)	19,6 (10,3, 28,8) <0,001	1 (0,8)	18 (14,8)	13,9 (7,4, 20,4) 0,003	9 (7,3)	6,5 (1,6, 11,4) 0,039
Settimana 52	ND	24 (22,4)	ND	30 (29,1)	ND	ND	23 (18,9)	ND	14 (11,4)	ND
PASDAS LDA^a, n (%)										
Settimana 24	20 (18,9)	45 (42,1)	23,2 (11,2, 35,1) <0,001	52 (50,5)	31,6 (19,4, 43,8) <0,001	8 (6,8)	48 (39,3)	32,6 (22,8, 42,3) <0,001	43 (35,0)	28,2 (18,6, 37,8) <0,001
Settimana 52	ND	46 (43,0)	ND	52 (50,5)	ND	ND	55 (45,1)	ND	38 (30,9)	ND
PASDAS VLDA^a, n (%)										
Settimana 24	2 (1,9)	12 (11,2)	9,3 (2,8, 15,8) 0,016	21 (20,4)	18,5 (10,3, 26,7) <0,001	0 (0,0)	16 (13,1)	13,1 (7,1, 19,1) <0,001	9 (7,3)	7,3 (2,7, 11,9) 0,003
Settimana 52	ND	19 (17,8)	ND	27 (26,2)	ND	ND	21 (17,2)	ND	14 (11,4)	ND

Abbreviazioni: IC, intervallo di confidenza; DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis; Diff., differenza; ITT, intent-to-treat; IXE Q2W, ixekizumab 80 mg ogni 2 settimane; IXE Q4W, ixekizumab 80 mg ogni 4 settimane; LDA, bassa attività della malattia; MDA, attività minima della malattia; ND, non disponibile; NRI, imputazione non-responder; PASDAS, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PBO, placebo; VLDA, attività della malattia molto bassa. ¹I dati relativi ad adalimumab come controllo attivo nello studio SPIRIT-1 non sono mostrati. ²Gli IC sono costruiti utilizzando il modello asintotico semplice, senza correzione di continuità (approssimazione normale alla distribuzione binomiale). ³I valori di P derivano da un modello di regressione logistica con test di Wald avente come fattori trattamento, regione geografica ed esperienza con farmaci antireumatici modificanti la malattia convenzionali. ⁴I valori di P derivano da un modello di regressione logistica con test di Wald avente come fattori trattamento, regione geografica ed esperienza con inibitori del fattore di necrosi tumorale. ⁵La MDA era raggiunta se erano soddisfatti >5 criteri su 7 e la VLDA era raggiunta se erano soddisfatti 7 criteri su 7: numero di articolazioni dolenti ≤1; numero di articolazioni tumefatte ≤1; Psoriasis Area and Severity Index total score ≤1 o area di superficie corporea ≤3%; valutazione del paziente sulla scala visuo-analogica (VAS) del dolore ≤15; valutazione globale del paziente relativa all'attività della malattia VAS ≤20; Health Assessment Questionnaire Disability Index ≤0,5; e punti estetici dolenti ≤1 (valutati tramite il Leeds Enthesitis Index). ⁶Per DAPSA LDA si intendeva un punteggio DAPSA >4 e ≤14. ⁷Per remissione DAPSA si intendeva un punteggio DAPSA ≤4. ⁸Per PASDAS LDA si intendeva un punteggio PASDAS ≤3,2. ⁹Per PASDAS VLDA si intendeva un punteggio PASDAS ≤1,9.

tazione per le risposte categoriche è stata un'imputazione non-responder. I confronti tra i trattamenti (rispetto al placebo fino alla settimana 24) basati sulla popolazione intent-to-treat sono stati condotti mediante un modello di regressione logistica. I dati fino a 52 settimane sono sintetizzati in modo descrittivo.

Risultati. I risultati relativi alle soglie terapeutiche sono sintetizzati in Tabella I. Alla settimana 24, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto MDA, VLDA MDA, LDA DAPSA, remissione DAPSA, LDA PASDAS e VLDA PASDAS è stata maggiore con IXE Q4W e IXE Q2W rispetto al placebo. Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con IXE fino alla settimana 52, i tassi di risposta a queste soglie terapeutiche si sono mantenuti nel tempo o sono migliorati ulteriormente.

Conclusioni. Indipendentemente dalla precedente esposizione ai TNFi, nei pazienti con PsA attiva, una percentuale più elevata di pazienti trattati con IXE rispetto a quelli trattati con

placebo ha raggiunto MDA e VLDA MDA, LDA DAPSA e remissione DAPSA, e LDA PASDAS e VLDA PASDAS alla settimana 24. Alla settimana 52, la risposta clinica IXE è risultata duratura o ulteriormente migliorata.

Bibliografia

1. Mease PJ et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 79-87.
2. Nash P et al. *Lancet.* 2017; 389: 2317-2327.

Adattato dall'abstract originale (c) da EULAR/BMJ. Presentato inizialmente a EULAR 2019 e pubblicato su *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 375. Qualsiasi ristampa, utilizzo promozionale, materiale didattico ecc. deve avvenire tramite la fonte originale (ARD/ MJ).

Keywords: *Ikekizumab, artrite psoriasica, risposta clinica.*

L'EFFICACIA E LA PERSISTENZA IN TERAPIA DI SECUKINUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA E DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE: DATI DA UN REGISTRO MULTICENTRICO ITALIANO

P005

A. Becciolini¹, A. Marchesoni¹, S. Balduzzi², R. Caporali¹, C. Lomater³, G. Crepaldi³, S. Tamanini⁴, C. Bazzani⁴, E. Fusaro⁵, M. Piora⁵, A. Ianniello⁶, G. Paolazzi⁷, E.G. Favalli¹

¹Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia, Milano; ²Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Reumatologia, Pavia; ³A.O. Ordine Mauriziano, SSD Reumatologia, Torino; ⁴Spedali Civili, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; ⁵A.O.U Città della Salute e della Scienza, SC Reumatologia, Torino; ⁶Day Hospital Multidisciplinare P.O. S.S. Trinità, Borgomanero; ⁷Ospedale Santa Chiara, U.O.C. di Reumatologia, Trento

Corpo del lavoro. Valutare la risposta clinica e la persistenza in terapia di secukinumab in un registro italiano multicentrico di pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) o spondiloartrite assiale (axSpA).

Materiali e Metodi. I dati di pazienti affetti da PsA e axSpA trattati con secukinumab tra gennaio 2016 e marzo 2019 sono stati raccolti prospettivamente all'interno di un registro italiano multicentrico. La risposta clinica a 3, 6 e 12 mesi è stata valutata come variazione rispetto al basale del valore medio del Disease Activity in PSoriatic Arthritis score (DAPSA) e dell'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). La persistenza in terapia a 3 anni è stata calcolata tramite il metodo di Kaplan-Meier. È stata inoltre eseguita una subanalisi comparativa di retention rate con un log-rank test dopo stratificazione della popolazione in base alla diagnosi.

Risultati. La popolazione in esame comprendeva complessivamente 289 pazienti suddivisi in 195 PsA (55.4% femmine, età media [± deviazione standard] 50.7 [±11.8] anni, durata media di malattia 10 [±7.8] anni, DAPSA basale medio 23.12 [±12.3], 25.6% in prima linea biologica, 40% in combinazione con methotrexate) e 94 axSpA (61.7% maschi, età media 49.1 [±12.7] anni, durata media di malattia 10.4 [±9.4] anni, ASDAS basale medio 3.41 [±1.1], 33% in prima linea biologica). Il valore del DAPSA nel gruppo PsA è risultato significativamente ridotto

rispetto al basale ($p < 0.001$) a 3 mesi (12.6 [±9]), 6 mesi (11.2 [±10.5]) e 12 mesi (9.3 [±7.5]). Allo stesso modo, il valore dell'ASDAS nel gruppo axSpA si è significativamente ridotto rispetto al basale ($p < 0.001$) a tutti i timepoints (2.23 [±0.9] a 3 mesi, 2.15 [±0.9] a 6 mesi e 1.84 [±0.9] a 12 mesi). La retention rate a 12 e 36 mesi (Fig. 1) è stata rispettivamente 79.4% e 66.6% nel gruppo PsA e 72.3% e 70.1% in quello axSpA, senza alcuna differenza significativa tra le due diagnosi ($p = 0.517$). Tra i 52 pazienti (26.6%) che hanno sospeso il farmaco nel gruppo PsA, l'inefficacia ($n = 41$, 21% [28 primary e 13 secondary no response]) è stata la più frequente causa di interruzione seguita dall'insorgenza di eventi avversi ($n = 8$, 4.1%). Ventinove pazienti (30.8%) hanno sospeso la terapia nel gruppo axSpA, di cui 20 (21.2%) per inefficacia (15 primary e 5 secondary no response) e solo 6 (6.4%) per eventi avversi.

Conclusioni. Nei nostri dati di registro secukinumab ha mostrato un'ottima risposta clinica, un'incidenza di sospensioni per eventi avversi molto contenuta e una persistenza in trattamento a 3 anni elevata in entrambe le indicazioni, confermandosi, anche in un contesto real-life, come una valida opzione terapeutica per il trattamento di PsA e axSpA.

Keywords: Secukinumab, artrite psoriasica, spondilite anchilosante.

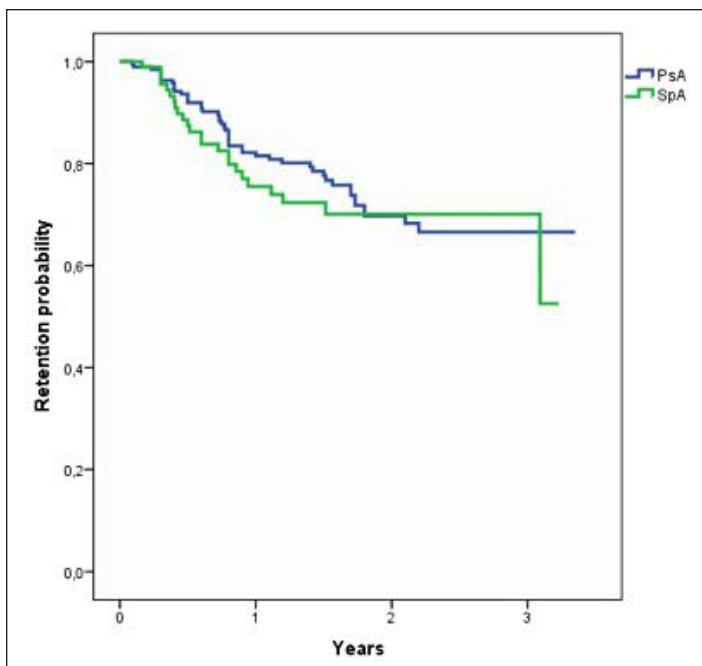


Figura 1

SECUKINUMAB È ASSOCIATO AD UN MIGLIORAMENTO DEI SEGNI E SINTOMI DELL'ARTRITE PSORIASICA MANTENUTO NEL TEMPO: RISULTATI FINALI DI EFFICACIA E SICUREZZA A 5 ANNI DI UN TRIAL DI FASE III P006

P.J. Mease¹, A. Kavanaugh², A. Reimold³, H. Tahir⁴, J. Rech⁵, S. Hall⁶, P.J. Geusens⁷, P.J. Pellet⁸, E.M. Delicha⁸, L. Pricop⁹, S. Mpofu⁸, M. Salis¹⁰

¹Swedish Medical Center and University of Washington, USA; ²U.C. San Diego School of Medicine, La Jolla, USA;

³Dallas VA Medical Center and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA; ⁴Barts Health NHS Trust, London, UK;

⁵Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU), Nürnberg, Germany;

⁶Monash University, Melbourne, Australia; ⁷University of Hasselt/Maastricht University Hospital, Hasselt/Maastricht, The Netherlands;

⁸Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁹Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA; ¹⁰Novartis, Origgio

Corpo del lavoro. Nel corso del trial FUTURE 1 (NCT01392326), secukinumab (SEC) ha mostrato un rapido e significativo miglioramento in tutti i principali domini clinici dell'artrite psoriasica (AP), con miglioramenti mantenuti fino a 3 anni (1). Questo lavoro presenta i risultati finali di efficacia e sicurezza dello studio a 5 anni.

Materiali e Metodi. Complessivamente, 606 adulti affetti da AP attiva sono stati randomizzati a SEC 10 mg/kg per via endovenosa al basale e alle settimane 2 e 4 ed in seguito ai dosaggi di 150 mg o 75 mg per via sottocutanea (SC) ogni 4 settimane, o a placebo. I pazienti del gruppo placebo sono stati ri-randomizzati a SEC 150 mg o 75 mg SC dalla settimana 16 o 24, in base alla risposta clinica (1). Alla settimana 104, 460 pazienti sono entrati nello studio di estensione di 3 anni. Sulla base del giudizio del clinico, alla settimana 156 i pazienti potevano esser sottoposti ad un incremento del dosaggio da 150 a 300 mg o da 75 mg a 150/300 mg. Le valutazioni alla settimana 260 hanno incluso gli indici ACR20/50/70, PASI 90, HAQ-DI, SF-36 PCS, risoluzione di dattilite ed entesite, riportate per i pazienti originariamente randomizzati a SEC 150 mg e 75 mg (dati osservati). La sicurezza è riportata come tasso di incidenza aggiustato per l'esposizione (EAIR)/100 anni-paziente per tutti i pazienti (n = 587) che hanno ricevuto ≥ 1 somministrazione del trattamento oggetto di studio.

Risultati. Complessivamente, 132/161 (82%) e 124/147

(84,4%) pazienti originariamente randomizzati rispettivamente a SEC 150 e 75 mg, che sono stati inclusi nello studio di estensione, hanno completato le 260 settimane di trattamento. Un totale di 86/236 (36,4%) pazienti con SEC 150 mg sono stati sottoposti ad un incremento del dosaggio a 300 mg, mentre 180/221 (81,4%) pazienti con SEC 75 mg sono stati sottoposti ad un incremento a 150/300 mg. Le risposte cliniche sono state mantenute o sono ulteriormente migliorate nel corso dei 5 anni di trattamento (Tab. I). Durante l'intero periodo di studio (esposizione media a SEC pari a 2320 anni-paziente), il profilo di sicurezza di SEC è stato sovrapponibile a quello riportato in precedenza. Le EAIR relative a eventi avversi selezionati per SEC sono stati le seguenti: infezioni gravi (1,8), colite ulcerosa (0,04), morbo di Crohn (0,1) e MACE (0,5). Sono stati segnalati sei decessi (3 in ciascun gruppo di trattamento) durante i 5 anni.

Conclusioni. SEC ha mostrato un miglioramento dei segni e sintomi nei principali domini clinici della AP mantenuto nel tempo fino a 5 anni. SEC è stato ben tollerato, con un profilo di sicurezza in linea con quello riportato in precedenza.

Bibliografia

1. Mease PJ, et al. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (Suppl. 2): 952.

Keywords: Secukinumab, artrite psoriasica, future.

Tabella I - Riassunto dei risultati di efficacia alla settimana 260.

Endpoint di efficacia (n/M (%)) se non diversamente specificato)	Braccio SEC 150 mg (N=161) ¹	Braccio SEC 75 mg (N=147) ¹
ACR20	89/131 (67,9)	98/127 (77,2)
ACR50	69/131 (52,7)	65/127 (51,2)
ACR70	49/131 (37,4)	43/127 (33,9)
PASI90 ²	48/72 (66,7)	47/71 (66,2)
HAQ-DI, variazione media dal basale (SD)	n=131 -0,4 (0,58)	n=126 -0,5 (0,61)
SF-36 PCS, variazione media dal basale (SD)	n=131 6,6 (8,33)	n=123 5,9 (9,36)
Risoluzione dell'entesite ³	67/81 (82,7)	60/77 (77,9)
Risoluzione della dattilite ⁴	63/67 (94,0)	63/70 (90,0)

¹I bracci secukinumab 150 e 75 mg includono rispettivamente 60 e 121 pazienti che hanno subito un aumento del dosaggio a 150 e/o 300 mg alla settimana 156 o più tardi
²Pazienti con psoriasi che interessava $\geq 3\%$ della superficie corporea al basale (150 mg: N = 89; 75 mg: N = 82)
³Pazienti (N = 99 [150 mg], e 91 [75 mg]) con entesite al basale
⁴Pazienti (N = 83 [150 mg], e 77 [75 mg]) con dattilite al basale
M, numero di pazienti valutabili; N, numero totale di pazienti randomizzati; n, numero di responder

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE MEDIANTE CERTOLIZUMAB PEGOL È ASSOCIATO ALLA RIDUZIONE RAPIDA E DURATURA DELL'INFIAMMAZIONE ATTIVA E A VARIAZIONI STRUTTURALI MINIME NELLA COLONNA VERTEBRALE: RISULTATI RELATIVI ALLA RMN NELL'ARCO DI 4 ANNI DALLO STUDIO RAPID AXSPA

P007

D. Birra¹, X. Baraliakos², S. Kruse², S. Auteri³, N. de Peyrecave³, T. Nurminen⁴, T. Kumke⁴, B. Hoepken⁴, J. Braun²

¹Azienda Ospedaliera Universitaria, Salerno; ²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr University Bochum, Herne, Germany;

³U.C.B. Pharma, Brussels, Belgium; ⁴U.C.B. Pharma, Monheim, Germany

Corpo del lavoro. Nella spondiloartrite assiale (axSpA), l'infiammazione determina in alcuni pazienti un meccanismo di riparazione che risulta nella formazione di sindesmofiti. Le lesioni adipose (FL) nel midollo osseo e le erosioni nello scheletro assiale, entrambe rilevabili mediante risonanza magnetica nucleare a sequenze T1, sono alterazioni post-infiammatorie che possono essere predittive di neo-apposizione ossea. Lo studio RAPID axSpA ha coinvolto pazienti con axSpA radiografica (spondilite anchilosante) e axSpA non-radiografica trattati con certolizumab pegol (CZP), che ha rapidamente spento l'infiammazione alla colonna e indotto ad una limitata progressione del danno anatomico visibile alle metodiche per immagini a 4 anni (1).

Obiettivi. Riportare l'incidenza e l'associazione tra la infiammazione attiva e le lesioni croniche della colonna vertebrale nei pazienti axSpA trattati con CZP nell'arco di 4 anni.

Materiali e Metodi. RAPID axSpA (NCT01087762) era uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo-PBO (fino alla settimana 24), in cieco per la dose fino alla settimana 48 e in aperto fino alla settimana 204. Le scansioni RMN alla colonna sono state eseguite al basale (BL) e alle settimane 12, 48, 96, 204 valutando la presenza/assenza di INFL attive e FL, sclerosi ed erosioni delle estremità vertebrali (EV). Le associazioni tra INFL e FL delle EV per i pazienti randomizzati al PBO e a CZP sono state descritte utilizzando tabulazioni incrociate.

Tabella: A) Numero di lesioni infiammatorie, lesioni adipose, sclerosi ed erosioni al livello del paziente[a] fino a 204 settimane di trattamento con CZP (stime MMRM)

Media LS (SE)	Settimana				
	0	12	48	96	204
Numero delle lesioni infiammatorie	4,9 (0,5)	2,8 (0,4)	2,5 (0,3)	2,7 (0,3)	2,8 (0,4)
Pazienti osservati, n	89	88	68	70	55
Numero delle lesioni adipose	6,9 (0,7)	7,3 (0,7)	7,3 (0,8)	7,5 (0,8)	7,4 (0,8)
Pazienti osservati, n	89	88	69	69	55
Numero delle sclerosi	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)
Pazienti osservati, n	89	88	69	69	55
Numero delle erosioni	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Pazienti osservati, n	89	88	69	69	55

B) Presenza/assenza di lesioni adipose nelle estremità vertebrali[b] fino a 204 settimane di trattamento con CZP a seconda del tipo di lesione alla RMN al basale (casi osservati)

% di VE osservate [c]		Settimana							
		12		48		96		204	
		FL+	FL-	FL+	FL-	FL+	FL-	FL+	FL-
FL- INFL+ al basale n=346	VE osservate, n	338		243		278		205	
	INFL+	8,9	39,3	9,1	26,3	9,4	18,3	11,2	20,5
	INFL-	13,0	38,8	14,0	50,6	22,3	50,0	22,4	45,9
	Nuove FL, n [d]	74	-	56	-	88	-	69	-
FL- INFL- al basale n=1866	VE osservate, n	1797		1429		1418		1018	
	INFL+	0,2	4,2	0,5	5,3	0,5	4,2	0,4	5,2
	INFL-	4,7	90,9	6,3	87,9	7,1	88,2	6,9	87,5
	Nuove FL, n [d]	89	-	97	-	107	-	74	-
FL+ INFL+ al basale n=329	VE osservate, n	326		220		293		220	
	INFL+	42,9	4,9	34,5	4,5	31,1	1,4	30,9	1,8
	INFL-	46,9	5,2	57,3	3,6	61,4	6,1	60,5	6,8
	Nuove FL, n [d]	89	-	97	-	107	-	74	-
FL+ INFL- al basale n=586	VE osservate, n	575		424		494		337	
	INFL+	10,6	0,9	6,1	1,2	7,3	1,4	7,4	1,2
	INFL-	76,7	11,8	78,8	13,9	78,1	13,2	75,1	16,3
	Nuove FL, n [d]	89	-	97	-	107	-	74	-

Serie di sequenze alla RMN. [a] Settimana 0, solo pazienti trattati con CZP (n=89). [b] Tutti i pazienti trattati con CZP, inclusi quelli che passano dal trattamento con placebo a quello con CZP alle Settimane 16/24. [c] Se non diversamente indicato. [d] Numero di VE FL- osservate al basale (BL) e registrate come FL+ dopo il BL. CZP: certolizumab pegol; FL: lesione adiposa; INFL: lesioni infiammatorie; LS: minimi quadrati; MMRM: modello misto per misure ripetute; RMN: risonanza magnetica nucleare; PBO: placebo; SE: errore standard; VE: estremità vertebrale.

Risultati. 136/325 pazienti randomizzati erano idonei per l'analisi. Nei pazienti randomizzati a CZP alla settimana 0 (n=89), le INFL attive erano ridotte e le FL leggermente aumentate entro la settimana 12; questi risultati sono stati mantenuti fino alla settimana 204 (Tab. A). Al BL sono state osservate poche EV con sclerosi ed erosioni e, nel corso dei 4 anni di trattamento, non sono state osservate variazioni (Tab. A). Nel corso di 4 anni di trattamento con CZP, il rischio di sviluppare una nuova FL era maggiore nelle EV con INFL al BL rispetto a quelle senza INFL allo stesso time-point, a prescindere dalla risoluzione della INFL nelle stesse EV (Tab. B). La prevalenza delle FL era maggiore nei pazienti con durata dei sintomi >3 anni rispetto a quelli con durata <=3 anni.

Conclusioni. Il trattamento a lungo termine con CZP nei pazienti axSpA era associato a una riduzione rapida e duratura dell'inflammazione e a un aumento trascurabile delle FL nelle EV. Si sono sviluppate più FL nelle EV con INFL al BL rispetto a quelle senza INFL allo stesso time-point, ma la risoluzione delle INFL non ha determinato alcun effetto a riguardo. Non è stato osservato alcun aumento della sclerosi e delle erosioni nelle EV durante i 4 anni di trattamento con CZP.

Bibliografia

1. van der Heijde D. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 699-705.

Keywords: *Certolizumab pegol, risonanza magnetica, infiammazione.*

EFFICACIA E SICUREZZA DI SECUKINUMAB NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE ED ARTRITE PSORIASICA: STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO DI REAL-LIFE

P008

G.L. Fonti¹, M.S. Chimenti¹, F. Sunzini¹, R. Scrivo², L. Navarini³, G. Peluso⁴, P. Scolieri⁵, R. Caccavale⁶, A. Picchianti Diamanti⁷, E. De Martino¹, S. Salemi⁷, D. Birra⁴, A. Altobelli², M. Paroli⁶, V. Bruzzese⁵, B. Laganà⁷, E. Gremese⁴, G. Valesini², A. Afeltra³, R. Perricon¹

¹Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ²Reumatologia, Dipartimento Medicina Interna, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma; ³Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università Campus Bio-Medico, Roma; ⁴Istituto Di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵U.O.C. Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma; ⁶Sapienza Università di Roma, Polo Pontino, Latina; ⁷Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare, Università La Sapienza, Ospedale Sant'Andrea, Roma

Corpo del lavoro. Secukinumab (SEC) è il primo inibitore dell'Interleuchina-17A ad aver dimostrato efficacia nei pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) e da artrite psoriasica (PsA) in trial clinici randomizzati, ma non sono disponibili dati relativi alla pratica clinica quotidiana. Nel presente studio prospettico osservazionale, abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza del SEC in pazienti con AS e PsA nella real-life.

Materiali e Metodi. In questo studio multicentrico laziale, da Settembre 2017 a Maggio 2018, sono stati arruolati 117 pazienti (26 AS, 22%; 91 PsA, 78%). Anamnesi, Indici clinimetrici e comorbidità sono stati valutati al basale (T0), a 6 e a 12 mesi dall'inizio della terapia con SEC.

Risultati. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa di tutti i parametri clinici, TJC, SJC, ESR, CRP, pain-VAS, DAPSA, ASDAS-CRP e BASDAI, a 6 e a 12 mesi (Fig. 1, 2, 3). Nell'analisi multivariata, nei pazienti con AS, elevati valori di BASDAI T0 correlavano con il ritardo dia-

gnostico ($p=0.009$) e l'interessamento delle articolazioni periferiche ($p=0.04$). Durante il follow-up, la riduzione nei valori del BASDAI correlava positivamente con i valori di VES ($p=0.04$). ASDAS-CRP a T0 correlava positivamente con i valori di VES ($p=0.004$). La riduzione dell'ASDAS-CRP da T0 a T6 correlava con il fumo di sigaretta ($p=0.0005$). Nei pazienti con PsA, riduzione del DAPSA da T0 a T12 correlava negativamente con la presenza di sindrome metabolica ($p=0.0025$). SEC è stato ben tollerato; solo 11 pazienti hanno interrotto il trattamento per eventi avversi non seri (Fig. 4).

Conclusioni. Abbiamo dimostrato per la prima volta l'efficacia di SEC in pazienti con AS e PsA nella real-life. Nessuna differenza di genere è stata evidenziata in termini di efficacia, sebbene i pazienti fumatori e quelli affetti da sindrome metabolica presentassero un miglioramento clinico minore.

Keywords: Secukinumab, efficacia, sicurezza.

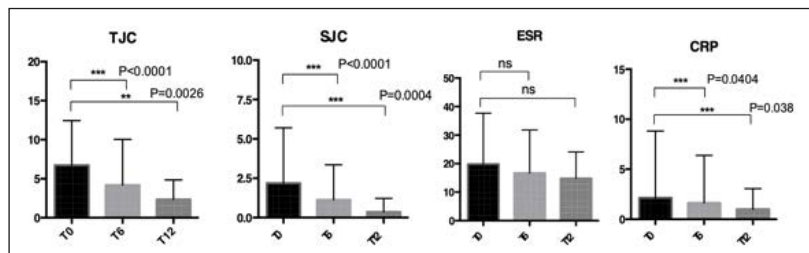


Figura 1

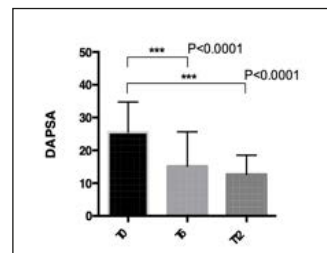


Figura 2

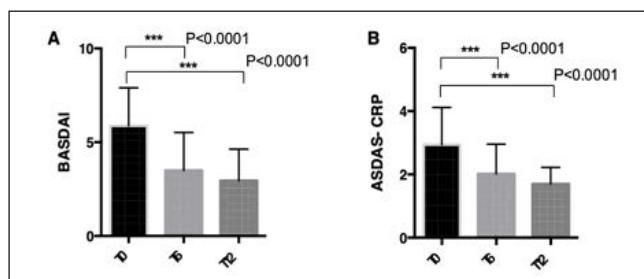


Figura 3

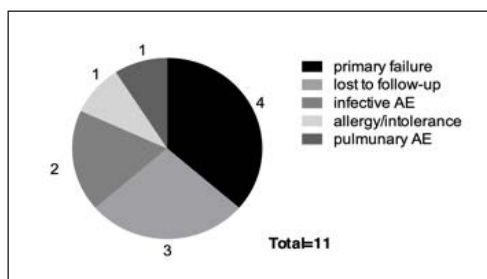


Figura 4

EFFICACIA E SICUREZZA DI CERTOLIZUMAB PEGOL PER IL TRATTAMENTO DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE NELLA PRATICA CLINICA REALE IN EUROPA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO, NON INTERVENTISTICO, DELLA DURATA DI 12 MESI P009

M. Fabbroni¹, X. Baraliakos², T. Witte³, L. De Clerck⁴, B. Frediani⁵, E. Collantes-Estévez⁶, G. Katsifis⁷, B. VanLunen⁸, E. Kleine⁹, B. Hoepken⁹, N. Goodson¹⁰

¹Reumatologia, Policlinico Universitario Le Scotte, Siena; ²Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Germany; ³Hannover Medical School, Hanover, Germany; ⁴Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium; ⁵University of Siena; ⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁷Naval Hospital of Athens, Athens, Greece; ⁸U.C.B. Pharma, Raleigh, USA; ⁹U.C.B. Pharma, Monheim, Germany; ¹⁰Aintree University Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

Corpo del lavoro. Certolizumab pegol (CZP) è un anti-TNF PEGylato, privo del frammento cristallizzabile Fc, con un profilo di sicurezza ed efficacia nella spondiloartrite assiale (axSpA) definito dalle sperimentazioni cliniche (1).

Obiettivi. Valutare, nella pratica clinica di routine in Europa, l'efficacia e la sicurezza di CZP in axSpA (spondilite anchi-

losante, SA e axSpA senza evidenza radiografica, nr-axSpA).

Materiali e Metodi. CIMAX è uno studio prospettico di coorte, multicentrico, non-interventistico, volto a osservare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con CZP a 1 anno, in una coorte clinica reale di pazienti axSpA a cui era stato recentemente prescritto CZP. L'obiettivo primario era la variazione

Tabella I - Esiti clinici e di sicurezza alla Settimana 52 per i pazienti con axSpA in CIMAX.

Esiti clinici (FAS)	SA (N=384)		nr-axSpA (N=179)		axSpA complessiva [a] (N=564)	
	BL	Sett. 52	BL	Sett. 52	BL	Sett. 52
BASDAI (DS) media	6,1 (1,8) n=384	3,2 (2,1) n=301	6,1 (1,7) n=179	3,2 (2,2) n=137	6,1 (1,8) n=564	3,2 (2,2) n=439
CFB di BASDAI (DS) media	-	-2,9 (2,2) n=301	-	-2,8 (2,4) n=137	-	-2,9 (2,3) n=439
ASAS20 % (n/N) [CI al 95%]	-	72,3 (209/289) [67,2, 77,5]	-	64,3 (81/126) [55,9, 72,7]	-	69,7 (290/416) [65,3, 74,1]
ASAS40 % (n/N) [CI al 95%]	-	51,5 (150/291) [45,8, 57,3]	-	48,4 (62/128) [39,8, 57,1]	-	50,5 (212/420) [45,7, 55,3]
ASDAS (CRP) [b] (DS) media	3,7 (0,9) n=345	2,1 (1,0) n=267	3,5 (0,8) n=158	2,0 (1,0) n=115	3,6 (0,9) n=504	2,1 (1,0) n=383
ASDAS-ID [b] % (n/N)	0,9 (3/351)	24,1 (65/270)	0,6 (1/160)	25,6 (30/117)	0,8 (4/512)	24,5 (95/388)
BASFI (DS) media	5,4 (2,4) n=383	3,1 (2,4) n=301	5,1 (2,3) n=179	2,9 (2,5) n=137	5,3 (2,4) n=563	3,1 (2,4) n=439
Dolore alla schiena complessivo [c] (DS) media	6,8 (2,2) n=382	3,3 (2,3) n=297	6,6 (2,4) n=177	3,3 (2,6) n=137	6,7 (2,3) n=560	3,3 (2,4) n=435
PtGADA (DS) media	6,9 (2,2) n=384	3,2 (2,4) n=295	6,9 (1,9) n=177	3,3 (2,6) n=135	6,9 (2,1) n=562	3,2 (2,5) n=431
PhGADA (DS) media	6,5 (1,7) n=378	2,4 (1,9) n=295	6,2 (1,7) n=177	2,1 (1,9) n=137	6,4 (1,7) n=556	2,3 (1,9) n=433
Esiti di sicurezza (SS), % (n)	SA (N=469)		nr-axSpA (N=201)		axSpA complessiva [a] (N=672)	
Eventuali EA	36,9 (173)		39,8 (80)		37,9 (255)	
EA seri	6,2 (29)		6,5 (13)		6,3 (42)	
Infezioni serie	1,5 (7)		2,5 (5)		1,8 (12)	
EA correlati al farmaco	18,6 (87)		24,9 (50)		20,7 (139)	

I dati osservati sono presentati. [a] si include 1 paziente con classificazione SA/nr-axSpA non confermata; [b] i valori di CRP <2 sono stati sostituiti con 2 per calcolare l'ASDAS; [c] misurazione effettuata utilizzando una scala di valutazione numerica in cui 0 corrisponde ad 'assenza di dolore' e 10 al 'peggiore dolore possibile'. EA: evento avverso; SA: spondilite anchilosante; ASAS20/40: Valutazione della risposta 20%/40% della Società internazionale per la spondiloartrite; ASDAS: Punteggio dell'attività della malattia, spondilite anchilosante; ASDAS-ID: ASDAS-malattia inattiva; axSpA: spondiloartrite assiale; BASDAI: Indice di Bath dell'attività della malattia, spondilite anchilosante; BASFI: Indice funzionale di Bath della spondilite anchilosante; BL: basale; CFB: variazione dal basale; CI: intervallo di confidenza; CRP: Proteina C-reattiva; FAS: Gruppo completo di analisi; nr-axSpA: axSpA senza evidenza radiografica; Ph/PtGADA: Valutazione globale del medico/paziente sull'attività della malattia; DS: deviazione standard; SS: Gruppo di sicurezza; Sett.: settimana.

dell'Indice BASDAI per l'attività di malattia, alla settimana 52 rispetto al basale (CFB), nonché l'efficacia e la sicurezza del trattamento. I risultati sono stati valutati per le sottopopolazioni con SA e nr-axSpA. I pazienti che avevano ricevuto ≥ 1 dose di CZP sono stati sottoposti a un follow-up per il profilo di sicurezza (eventi avversi -EA) (gruppo di sicurezza, SS); quelli con una valutazione del BASDAI al basale e almeno una valutazione del BASDAI successiva al basale sono stati inclusi nelle analisi di efficacia (gruppo completo di analisi, FAS). I dati sono riportati come observed case (OC).

Risultati. Dei 682 pazienti axSpA arruolati in 101 centri europei, 490 (71,8%) hanno completato lo studio. Tra i pazienti arruolati, 672 costituivano il SS (SA: 469; nr-axSpA: 201) e 564 il FAS (SA: 384; nr-axSpA: 179). Il 27,5% (185/672 SS) di pazienti axSpA era stato precedentemente esposto ad anti-TNFa (SA: 31,1%, 146/469; nr-axSpA: 18,4% 37/201). L'indice BASDAI era disponibile per il 77,8% (439/564) dei pazienti alla settimana 52. Nei pazienti con dati disponibili (OC), tutti gli indicatori valutati sono migliorati alla settimana 52 in entrambe le sottopopolazioni (Tabella I). Al basale, il BASDAI medio era 6,1. Alla settimana 52, la CFB del BASDAI medio nei pazienti (n=439, OC) era -2,9 (SA: -2,9 n=301; nr-axSpA: -2,8 n=137). Per pazienti con e senza precedente esposizione

ad anti-TNFa, il BASDAI basale era 6,1 in entrambi i bracci (n=165 vs n=399, rispettivamente), alla settimana 52 la CFB del BASDAI medio era -2,6 (n=127) vs -3,0 (n=312) (SA: -2,7 vs -3,0; nr-axSpA: -2,2 vs -3,0). Nel SS, il 37,9% (255/672) dei pazienti ha sperimentato EA; il 20,7% (139/672) EA correlati al farmaco e il 6,3% (42/672) EA seri (l'1,8% 12/672 ha riportato infezioni serie); questi dati risultavano confrontabili tra SA e nr-axSpA (Tabella I).

Conclusioni. Si tratta del primo studio europeo multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di CZP in entrambe le sottopopolazioni di pazienti axSpA nella pratica clinica. I segni e i sintomi dei pazienti in trattamento sono migliorati fino alla settimana 52; >70% dei pazienti arruolati ha completato lo studio. Non sono stati riportati nuovi avvertimenti sulla sicurezza.

Bibliografia

1. van der Heijde D. *Rheumatology* (Oxford) 2017; 56: 498-509.

Keywords: *Certolizumab pegol, spondiloartrite assiale, studio non-interventistico.*

GUSELKUMAB WAS MORE EFFECTIVE THAN SECUKINUMAB IN PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS AND THE SUBSET OF PATIENTS WITH SELF-REPORTED PSORIATIC ARTHRITIS IN A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, HEAD-TO-HEAD COMPARISON STUDY (ECLIPSE) OVER 1 YEAR P010

J. Merola¹, S. Li², M. Hsu², C. Karyekar², S. Flavin², B. Randazzo², S. Marelli³, L. Coates⁴

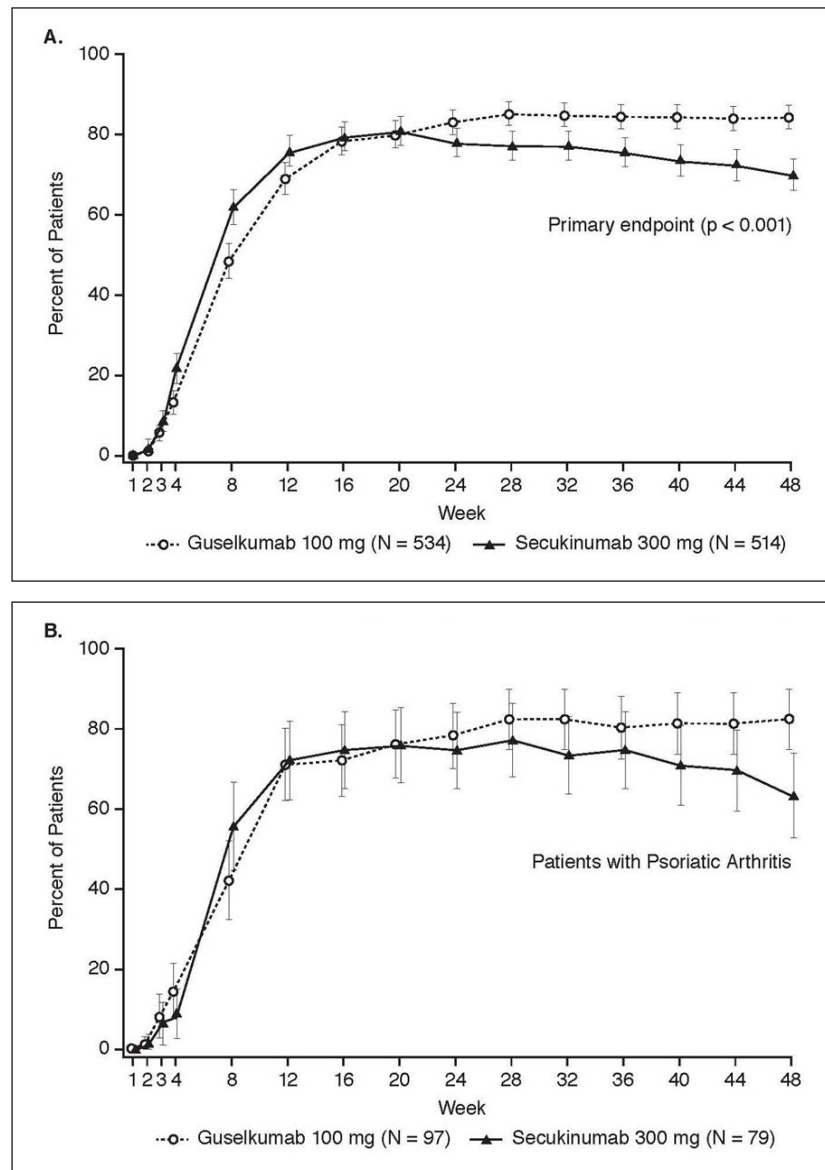
¹Harvard Medical School Brigham and Womens Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, Philadelphia, USA; ³Janssen-Cilag Spa, Cologno Monzese, Milano; ⁴Nuffield Department of Orthopaedics Rheumatology and Musculoskeletal Sciences (NDORM) University of Oxford, Oxford, UK

Background. Guselkumab (GUS, an antibody against IL-23) and secukinumab (SEC, an antibody against IL-17A) are both approved for the treatment of psoriasis (PsO). Up to 30% of patients with PsO may have psoriatic arthritis (PsA). The ECLIPSE study compared efficacy and safety of GUS vs SEC in patients with plaque PsO. Post-hoc analyses examined outcomes in the subgroup of patients with self-reported psoriatic arthritis (PsA).

Materials and Methods. ECLIPSE was a randomized, double-blind trial of adults with moderate-to-severe plaque PsO who received GUS 100 mg at Weeks 0, 4, then every 8 weeks, or SEC 300 mg at Weeks 0, 1, 2, 3, and 4, then every 4 weeks, both through Week 44. The primary endpoint was the proportion of patients achieving $\geq 90\%$ improvement compared to baseline in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score at Week 48. Cochran-Mantel Haenszel chi-square testing stratified by investigator was used to compare treatment-group responses.

Results. Overall, treatment groups [GUS (n=534), SEC (n=514)] were comparable at baseline: weight 89kg, 24% body surface area PsO, and Investigator Global Assessment (IGA) moderate (76%) or severe (24%). These characteristics were similar to those of subgroups with self-reported PsA [GUS (n=97), SEC (n=79)]. In the overall population, the primary endpoint of PASI 90 response at Week 48 was achieved by 84.5% of GUS vs 70.0% of SEC patients (treatment difference 14.2 [95% CI=9.6%,18.8%], $P<0.001$). Among patients with PsA, the primary endpoint of PASI 90 response at Week 48 was achieved by 82.5% of GUS

Figure 1 - Proportion of Patients Achieving PASI 90 Response (95% CI).



A. Total ECLIPSE population of patients with moderate to severe plaque psoriasis.

B. Subgroup of patients with Psoriatic Arthritis.

Non-responder imputation was used for missing data.

CI=Confidence interval, PASI 90=90% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

vs 63.3% of SEC patients (treatment difference 19.2% [95% CI=5.0%, 33.4%]). Beyond week 20, in both the overall study population and the PsA subpopulation, GUS-treated patients maintained the PASI 90 response while SEC-treated patients had a reduction in response through week 48. In the overall population, results of the first major secondary endpoint (proportion of patients with a PASI 75 response at both Week 12 and 48) showed non-inferiority of GUS vs SEC (GUS-84.6% vs SEC-80.2% of patients, $p < 0.001$), but superiority was not demonstrated ($p = 0.062$). Adverse events observed in the overall population and PsA subgroup were generally consistent with the established safety profiles for GUS and SEC.

Conclusions. In the subset of patients with self-reported PsA in the ECLIPSE study, GUS demonstrated better maintenance of response and higher efficacy at approximately one year compared with SEC in the treatment of moderate to severe plaque PsO.

These findings were consistent with those for the overall study population of patients with plaque PsO. AEs observed were generally consistent with the established safety profiles for GUS and SEC.

Keywords: *Guselkumab, plaque psoriasis, psoriatic arthritis.*

LONG-TERM RETENTION RATE DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE (IFX-B) DOPO SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATORE (IFX-O) IN UNA COORTE STORICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI CRONICHE

P011

C. Bazzani¹, A. Scalvini¹, E. Zanetti², D. Bettoni³, A. Tincani^{1,2}, R. Gorla¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ²Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; ³Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia

Corpo del lavoro. I dati di letteratura sembrano confermare un buon profilo di efficacia e sicurezza relativamente all'impiego di IFX-B sia in pazienti naive al trattamento, sia in pazienti sottoposti a switch da originatore. Ad oggi tuttavia è disponibile un numero limitato di dati relativi al long-term follow up dei pazienti sottoposti a switch e riguardanti l'esperienza clinica reale. Scopo del lavoro è valutare la long-term retention rate di IFX-B in un gruppo di pazienti già in trattamento con IFX-O per spondilite anchilosante (SA), artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APso).

Materiali e Metodi. Lo studio ha incluso pazienti affetti da SA, AR, APso, seguiti nel nostro centro, trattati secondo normale pratica clinica e sottoposti a switch IFX-O/IFX-B a partire da Maggio 2015. I dati sono stati raccolti retrospettivamente tramite revisione delle cartelle cliniche a partire dal 1999. Il periodo di osservazione va da Maggio 2015 a Maggio 2019. La retention rate è stata calcolata attraverso metodo Kaplan-Meier, mentre il confronto tra curve di sopravvivenza tramite stratified log-rank test.

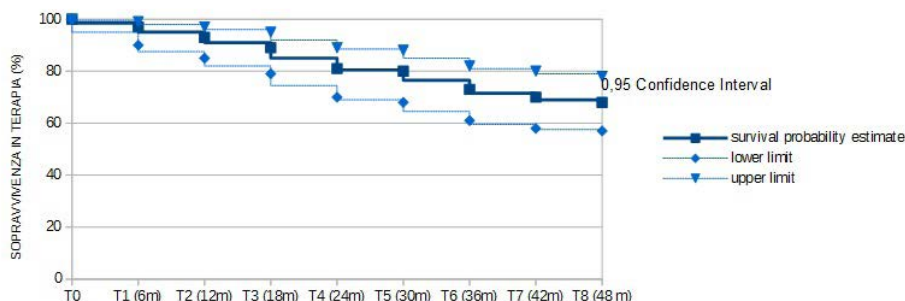
Risultati. I pazienti, arruolati retrospettivamente, sono 76 (40 affetti da SA, 23 da AR, 13 da APso), di cui 32 (42%) donne, con età media pari a 59±15 anni. Al momento dello switch i pazienti presentavano durata media di malattia di 12±8 anni ed una esposizione media a IFX-O di 6±4 anni; i pazienti caratte-

rizzati prevalentemente da artrite periferica (47%) avevano un DAS28 medio di 2,2±0,9, i pazienti con prevalente interessamento assiale (53%) un BASDAI medio di 2,3±2,0; 54 soggetti (71%) ricevevano IFX in prima linea di trattamento. La retention rate globale a 4 anni dallo switch è risultata del 68% (95% CI 57-78). La sopravvivenza in terapia non presenta differenze statisticamente significative in relazione alla diagnosi reumatologica o al sesso, mentre risulta più elevata nei soggetti in prima linea di terapia (72% vs 48%, p=0,048). Durante il periodo di osservazione IFX è stato sospeso in 23 pazienti (30%), 16 per perdita di efficacia (21%), 7 per evento avverso (9%). Tra gli eventi avversi causa di sospensione di terapia abbiamo osservato 1 reazione infusionale, 4 eventi neoplastici (3 tumori solidi e 1 micosi fungoide), 1 evento ischemico cerebrale, 1 caso di suicidio. In 4 casi (5%) la terapia è stata sospesa per altra ragione: perdita al follow-up (3) e remissione clinica stabile (1).

Conclusioni. Nel nostro studio la persistenza in terapia dopo 4 anni dallo switch IFX-O>IFX-B è risultata pari al 68%, significativamente più elevata nei pazienti che assumevano IFX in prima linea. Nella nostra esperienza IFX-B ha dimostrato un buon profilo di sicurezza, facendo registrare un numero limitato di sospensioni per evento avverso attribuibile a terapia.

Keywords: Biosimilari, artriti croniche, infliximab.

Time period	Popolazione	Pz non valutabili (persi al fu/ fu insufficiente)	Pz non più in terapia	Survival probability estimate	0,95 Confidence Interval	
					Lower limit	Upper limit
T1 (6 mesi)	76	1	2	0,97	0,90	0,99
T2 (12 mesi)	73	2	3	0,93	0,85	0,97
T3 (18 mesi)	68	0	3	0,89	0,80	0,95
T4 (24 mesi)	65	0	6	0,81	0,70	0,89
T5 (30 mesi)	59	0	1	0,80	0,68	0,88
T6 (36 mesi)	58	1	5	0,73	0,61	0,82
T7 (42 mesi)	52	4	2	0,70	0,58	0,80
T8 (48 mesi)	46	33	1	0,68	0,57	0,78



VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DI SECUKINUMAB 150 MG NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE: RISULTATI FINALI A 5 ANNI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE III

P012

H. Marzo-Ortega¹, J. Sieper², A.J. Kivitz³, R. Blanco⁴, M. Cohen⁵, K. Pavelka⁶, E.M. Delicha⁷, A. Stefanska⁸, H. Richards⁷, S. Rohrer⁷, V. Fucci⁹

¹NIHR LBRC, Leeds Teaching Hospitals Trust and LIRMM, University of Leeds, UK; ²University Clinic Benjamin Franklin, Berlino, Germany; ³Altoona Center for Clinical Research, Duncansville, USA; ⁴Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Spain; ⁵McGill University, Montreal, Canada; ⁶Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Praga, Czech Republic; ⁷Novartis Pharma AG, Basilea, Switzerland; ⁸Novartis Ireland Limited, Dublino, Ireland; ⁹Novartis Farma S.p.A., Origgio Varese

Corpo del lavoro. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine per i trattamenti della spondilite anchilosante (SA), è importante. Secukinumab - un anticorpo monoclonale interamente umano che inibisce direttamente l'interleuchina-17A - ha dimostrato, nello studio MEASURE 2 (NCT01649375), un miglioramento significativo e prolungato dei segni e sintomi della SA fino a 3 anni 1. Riportiamo i risultati finali a 5 anni di secukinumab 150 mg per via sottocutanea (sc) dello studio MEASURE 2.

Materiali e Metodi. Pazienti con SA (n = 219) sono stati randomizzati a ricevere secukinumab sc 150 mg, 75 mg o placebo al basale, alle settimane 1, 2 e 3 e ogni 4 settimane dalla settimana 4. Alla settimana 16, i pazienti trattati con placebo sono stati ri-randomizzati a ricevere secukinumab 150/75 mg. I risultati di efficacia sono riportati per i pazienti inizialmente randomizzati a secukinumab 150 mg e per quelli che sono passati dal placebo a secukinumab 150 mg alla settimana 16 (N = 106). A partire dalla settimana 140 è stato somministrato un aumento opzionale della dose da secukinumab 75 mg a 150 mg. I parametri di efficacia alla settimana 260 includevano ASAS20/40, BASDAI50, BASMI, BASFI, SF-36 PCS e ASAS remissione parziale. Sono state eseguite analisi stratificate per stato anti-TNF (anti-TNF naïve e risposta inadeguata [RI] agli anti-TNF). L'analisi di sicurezza includeva tutti i pazienti che avevano

ricevuto >1 dose di secukinumab. I risultati sono riportati come osservati.

Risultati. La retention rate di secukinumab 150 mg alla settimana 260 era del 77% (82/106). È stata osservata un'efficacia sostenuta con secukinumab 150 mg per tutti gli endpoint fino a 5 anni (Tab. I). I miglioramenti sono stati mantenuti a prescindere dalla precedente esposizione alla terapia con anti-TNF, con risposte maggiori nei pazienti naïve agli anti-TNF. In totale, 49 pazienti con secukinumab 75 mg (46,7%) hanno avuto un aumento del dosaggio a 150 mg dopo la settimana 140; le risposte di efficacia sono migliorate nei pazienti la cui dose è stata aumentata. Durante l'intero periodo di studio, l'esposizione media (\pm SD) a secukinumab è stata di 1459. \pm 597.8 giorni. I tassi di incidenza aggiustati per l'esposizione (per 100 anni-paziente) con qualsiasi dose di secukinumab per gli eventi avversi valutati erano: infezioni da Candida (1,0), morbo di Crohn (0,5), eventi cardiovascolari maggiori (0,7), uveiti (0,5) e neoplasie maligne/tumori non specificati (0,5).

Conclusioni. Secukinumab 150 mg fornisce un miglioramento continuativo dei segni, dei sintomi e della funzionalità fisica nei pazienti con SA per tutti i 5 anni di trattamento. Il profilo di sicurezza di secukinumab è rimasto coerente con quanto riportato in precedenza.

Keywords: Spondilite anchilosante, lungo termine, efficacia.

Tabella I - Endpoint di Efficacia con secukinumab 150 mg alla settimana 260 (5 anni).

Variabile	Secukinumab 150 mg ¹		
	Totale N = 106	Naïve agli anti-TNF- N = 66	RI agli anti-TNF N = 40
ASAS20 ²	69,9 (83)	73,7 (57)	61,5 (26)
ASAS40 ²	54,2 (83)	63,2 (57)	34,6 (26)
ASAS - remissione parziale ²	25,3 (83)	28,1 (57)	19,2 (26)
BASDAI50 ²	53,0 (83)	56,1 (57)	46,2 (26)
BASMI ³	-0,7 \pm 1,2 (80)	-	-
BASFI ³	-2,8 \pm 2,6 (83)	-	-
SF-36 PCS ³	8,0 \pm 8,5 (79)	8,5 \pm 8,9 (56)	6,8 \pm 7,4 (23)

I dati sono riportati come osservati
¹Include i pazienti inizialmente trattati con placebo
²% di responder (n)
³variazione media dal basale \pm SD (n)
RI, risposta inadeguata; N, numero totale di pazienti randomizzati; n, numero di pazienti valutabili; TNF, fattore di necrosi tumorale

RELAZIONE TRA STATI ASDAS E INIBIZIONE DELLA PROGRESSIONE DEL DANNO STRUTTURALE CON SECUKINUMAB NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE: I DATI DELLO STUDIO CLINICO MEASURE 1

P013

X. Baraliakos¹, H. Marzo-Ortega², F. Van den Bosch³, A. Deodhar⁴, E. Quebe-Fehling⁵, E.M. Delicha⁵, Z. Talloczy⁶, C. Gaillez⁷, V. Fucci⁷

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Ruhr University Bochum, Germany; ²NIHR LBRC, Leeds Teaching Hospitals Trust and LIRMM, University of Leeds, UK; ³Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁴Oregon Health and Science University, Portland, USA; ⁵Novartis Pharma AG, Basilea, Switzerland; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA; ⁷Novartis Farma S.p.A., Origgio Varese

Corpo del lavoro. L'obiettivo primario del trattamento, nei pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA), è ottimizzare la qualità della vita correlata alla salute grazie al controllo dei segni e sintomi, all'assenza di progressione del danno strutturale e al mantenimento della funzionalità. Le raccomandazioni Treat to Target (T2T) 2017, definiscono l'ASDAS (Ankylosing

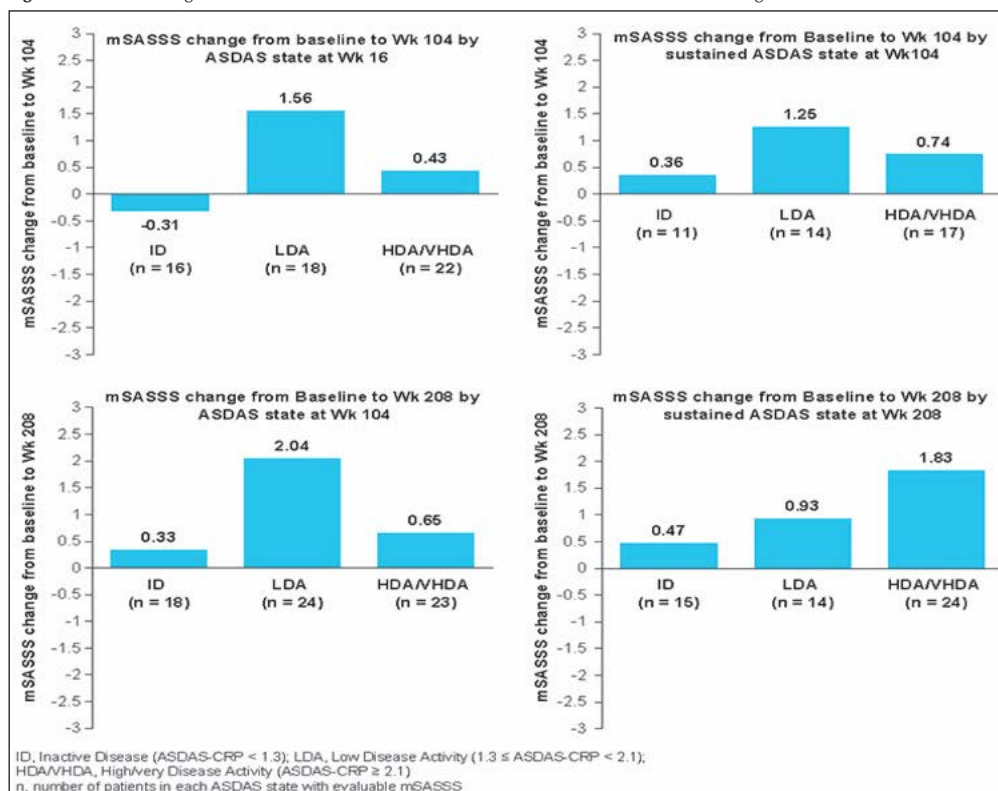
Spondylitis Disease Activity Score) - malattia inattiva (ID, inactive disease) un obiettivo di trattamento ottimale per i pazienti con axSpA. Gli stati ASDAS sono correlati con la formazione di sindesmofiti, come valutato dalle variazioni misurate ai raggi X e alla risonanza magnetica. Secukinumab, un anticorpo monoclonale interamente umano che inibisce direttamente l'IL-17A,

Tabella 1 - Percentuale di pazienti con stati ASDAS fino alla settimana 208.

Stati ASDAS	Sett. 16 N = 86	Sett. 52 N = 84	Sett. 104 N = 80	Sett. 208 N = 78
ID	24,4	25,0	30,0	26,9
LDA	34,9	39,3	38,8	33,3
HDA/VHDA	40,7	35,7	31,3	39,7

ID, *Inactive Disease*, malattia inattiva (ASDAS-CRP <1,3); LDA, *Low Disease Activity*, bassa attività di malattia (1,3 ≤ ASDAS-CRP <2,1); HDA/VHDA, *High/very high Disease Activity*, attività di malattia elevata/molto elevata (ASDAS-CRP ≥2,1)
N, numero totale di pazienti con ASDAS

Figura 1 - Mean Change in mSASSS from Baseline to Wks 104/208 with Secukinumab 150 mg in Relation to ASDAS States.



nello studio MEASURE 1 (NCT01863732), ha dimostrato efficacia sostenuta e bassa progressione radiografica nel corso di 4 anni nei pazienti con spondilite anchilosante (SA). Obiettivo: investigare la relazione tra stati ASDAS e inibizione della progressione radiografica del danno strutturale nei pazienti con SA trattati con secukinumab 150 mg nello studio MEASURE 1 per 4 anni, utilizzando un'analisi post hoc.

Materiali e Metodi. Sono state valutate radiografie laterali della colonna cervicale e lombare utilizzando il punteggio Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score modificato (mSASSS; range 0-72). Le immagini sono state valutate due volte al basale/settimana 104 e al basale/ settimana 208 da 2 lettori in cieco rispetto al trattamento/visita; sono state utilizzate le variazioni medie dei punteggi mSASSS dal basale alla settimana 104 o 208. L'ASDAS-CRP è stato utilizzato per definire gli stati di attività di malattia alle settimane 16, 52, 104 e 208: ID (ASDAS-CRP <1,3), Low Disease Activity (LDA, 1,3 <ASDAS-CRP <2,1) o High/Very High Disease Activity aggregata (HDA/VHDA, ASDAS-CRP >2,1), considerato il basso numero di pazienti con VHDA. Uno stato ASDAS sostenuto alla settimana 104 è stato definito come il raggiungimen-

to dello stesso stato alla settimana 104 e settimana 16 e/o 52. L'ASDAS sostenuto alla settimana 208 è stato definito come il raggiungimento dello stesso stato alla settimana 208 e settimana 16 e/o 52. Complessivamente, 87 pazienti con secukinumab 150 mg sono entrati nello studio clinico di estensione; di questi, rispettivamente 57 e 71 avevano raggi X valutabili alle settimane 104 e 208.

Risultati. La Tabella I mostra la percentuale di pazienti che hanno raggiunto ciascuno stato ASDAS. I pazienti con ASDAS-ID erano associati ad una variazione media numericamente inferiore del mSASSS alle settimane 104/208 rispetto al basale comparati ad altri stati ASDAS (Fig. 1).

Conclusioni. In questa analisi post hoc, i pazienti con ASDAS-ID e ASDAS-ID sostenuto presentavano una progressione radiografica inferiore rispetto ai pazienti con attività di malattia più elevata a 2 e a 4 anni; questo suggerisce una potenziale relazione tra stato ASDAS e progressione strutturale nei pazienti con SA. È tuttavia necessaria un'ulteriore conferma da studi prospettici più ampi.

Keywords: *Spondilite anchilosante, danno strutturale, ASDAS.*

RISPOSTA CLINICA A LUNGO TERMINE AL SECUKINUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: DATI OSSERVAZIONALI DI REAL-LIFE DA TRE CENTRI DI RIFERIMENTO ITALIANI

P014

S. Gentileschi¹, J. Sota¹, A. Vitale¹, I. Orlando¹, G. Lopalco², M.G. Giannotta², G. Emmi³, G. Di Scala³, F. Iannone², G. Lapadula², B. Frediani¹, L. Cantarini¹

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

²Dipartimento Emergenza e Trapianti di Organi (D.E.T.O.), Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Bari;

³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia a lungo termine del secukinumab (SCK) nel trattamento della spondiloartrite assiale; obiettivo secondario era la valutazione della persistenza al trattamento e l'identificazione di differenze sul piano clinico e biomorale in base al dosaggio somministrato ed alla linea di trattamento; valutare la sicurezza del trattamento.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente raccolti i dati clinici, demografici e terapeutici di pazienti consecutivi affetti da spondiloartrite assiale e trattati con SCK. Da un punto di vista biomorale è stato valutato l'andamento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della proteina C reattiva (PCR) mentre la valutazione clinica è stata effettuata con il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) e l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-PCR. I dati sono stati valutati ad ogni controllo (Ogni 3 mesi dal baseline al T6 e successivamente ogni 6 mesi), fino ad un massimo di 24 mesi di trattamento.

Risultati. Sono stati arruolati 39 pazienti (12 di sesso maschile; 27 di sesso femminile). Gli indici BASDAI e ASDAS mostravano un miglioramento significativo nel periodo di osservazione (ANOVA, $p < 0.0001$ e $p < 0.0001$, rispettivamente). L'analisi post-hoc evidenziava differenze significative tra il basale e tutti gli altri tempi di osservazione ($p < 0.0001$); Il (Delta)ASDAS tra il baseline ed il controllo a tre mesi risultava (media \pm DS) 1.01 ± 1.03 , raggiungendo i valori di (media \pm DS) 1.43 ± 1.32 alla visita a sei mesi. I valori di PCR risultavano significativamen-

te ridotti nel periodo di osservazione globale (Kruskal-Wallis, $p = 0.006$) con differenze significative tra basale e controllo a 6 mesi ($p = 0.02$) e a 24 mesi ($p = 0.036$) all'analisi post-hoc. Non sono emerse differenze statisticamente significative in merito al miglioramento degli indici clinimetrici (BASDAI e ASDAS) tra i pazienti trattati con SCK 150 mg/4 w e quelli trattati con 300 mg/4w ($p = 0.482$ e $p = 0.164$ rispettivamente). Allo stesso modo, non emergevano differenze significative confrontando gli stessi parametri tra il sottogruppo di pazienti naïve per farmaci biologici e quelli trattati in seconda linea o maggiore ($p = 0.53$ e $p = 0.148$, rispettivamente). 6 pazienti su 39 hanno interrotto il trattamento di cui 2 per inefficacia primaria, 2 per inefficacia secondaria e 2 per mancata compliance. Al termine del periodo di osservazione la drug retention si attestava al 78.2%, senza differenze significative tra pazienti naïve per farmaci biologici e quelli trattati in seconda linea o maggiore o quando suddivisi per dosaggio somministrato ($p = 0.619$ e $p = 0.614$, rispettivamente). Non venivano riportati eventi avversi.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da spondiloartrite assiale SCK ha mostrato una notevole efficacia e sicurezza, senza differenze in termini di dosaggio e/o linea di trattamento. Come evidenziato dall'elevata drug retention, il farmaco è stato in grado di mantenere nel tempo la sua efficacia nel controllo delle manifestazioni di malattia.

Keywords: Secukinumab, spondiloartrite, assiale.

TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA RX-AX-SPA E NEOPLASIE ANAMNESTICHE**P015****S. Panaro¹, M. Filippini¹, A. Tincani^{1,2}**¹Università degli Studi, Brescia; ²ASST Spedali Civili, Brescia

Corpo del lavoro. Il rischio neoplastico in pazienti affetti da Spondiloartrite Sieronegativa (SpA) sembra essere sovrapponibile alla popolazione generale, a differenza di quanto si verifica nel soggetto affetto da Artrite Reumatoide (AR), dove la terapia con TNFi non sembra incrementare tale rischio, se non per i tumori cutanei non melanomatosi.

Ad oggi esistono molte raccomandazioni relative all'atteggiamento terapeutico in soggetti che hanno già avuto esperienza di patologia neoplastica e che devono affrontare una terapia biotecnologica (TNFi e RTX). Tali raccomandazioni sono tuttavia basate su un basso grado di evidenza, non tengono in considerazione la tipologia e grado di neoplasia e riguardano elettivamente pazienti affetti da AR trattati con TNFi.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato il profilo di sicurezza di Secukinumab in una paziente oncologica (carcinoma mammario).

Risultati. Riportiamo il caso di una paziente di 55 anni affetta da spondiloartrite sieronegativa radiografica ad elettivo interessamento assiale HLA-B27+ (soddisfatti i criteri ASAS) ed impegno uveitico (2 episodi di uveite anteriore monolaterale). La diagnosi è stata posta nel 2009 (ASDAS: 2,4). Inizialmente è stata trattata con Adalimumab, sospeso dopo 3 mesi per insorgenza di neurite ottica sinistra, recidivante, nonostante cicli bimestrali di terapia steroidea ad alto dosaggio.

Nel 2012 veniva posta diagnosi di carcinoma infiltrante G3, pT2 della mammella sinistra, con linfonodi ascellari indenni (pN0). La neoplasia (Prog-R+, Estr-R+) presentava reperti ascrivibili a carcinoma lobulare pleomorfo, con profilo istochimico sia di tipo lobulare che di tipo duttale, senza invasione vascolare o perineurale. Dopo l'intervento di mastectomia si

avviava ormonoterapia con tamoxifene per 5 anni in associazione ad analogo del LH-Rh.

La patologia spondilitica veniva pertanto trattata esclusivamente con basse dosi di steroide (ASDAS: 2,5).

Nel 2015 si poneva diagnosi di carcinoma basocellulare sul residuo di cute della mammella sinistra, sottoposta a plastica dopo l'intervento per la precedente neoplasia.

A settembre 2016 la paziente andava incontro a una riaccutizzazione della sintomatologia assiale di tipo infiammatorio (ADAS: 2,7). Pertanto, dopo confronto con i colleghi oncologi, a gennaio 2017 si introduceva terapia con secukinumab, ancora in atto. In occasione della nostra ultima valutazione (Febbraio 2019) la paziente presentava un buon controllo della sintomatologia (ASDAS: 1,3), con risoluzione dell'edema osseo alla RM. Dopo oltre due anni di trattamento con secukinumab e di monitoraggio oncologico non abbiamo registrato alcuna recidiva.

Conclusioni. Nel caso in esame abbiamo scelto secukinumab per il suo profilo di sicurezza (malattia demielinizzante verosimilmente indotta da TNFi; pregressa neoplasia cutanea non-melanomatosi). Relativamente al rischio di recidiva neoplastica l'intervallo libero da malattia >a 5 anni consentiva, da raccomandazioni, l'avvio di terapia bDMARD. Sappiamo tuttavia che tale intervallo è arbitrario e non considera nello specifico una neoplasia ad elevato tasso di recidiva, come quella mammaria. Al momento esistono dati relativamente agli inibitori di IL17A, se non dati in vitro, peraltro contrastanti.

Keywords: Carcinoma, spondilite, secukinumab.

TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA RX-AX-SPA E MELANOMA ANAMNESTICO**P016****S. Panaro¹, M. Filippini², A. Tincani^{1,2}**¹Università degli Studi, Brescia; ²ASST Spedali Civili, Brescia

Corpo del lavoro. Pochi lavori hanno valutato il rischio neoplastico nei pazienti con spondiloartropatia sieronegativa (SpA) e ancor meno l'impatto delle terapie bDMARDs su tale condizione. I farmaci TNFi sembrano lievemente aumentare l'incidenza dei soli tumori cutanei non melanomatosi; non sono invece noti dati sugli altri meccanismi d'azione. Le attuali linee guida non sono univoche nell'indicare quale sia l'intervallo di tempo minimo di sicurezza da rispettare dalla risoluzione di una neoplasia prima di avviare una terapia biologica. Gli studi sui bDMARDs e incidenza di neoplasie sono stati condotti principalmente sull'artrite reumatoide e le raccomandazioni si basano sulla opinione degli esperti.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato il profilo di sicurezza di secukinumab in una paziente oncologica (melanoma).

Risultati. Discutiamo il caso di una paziente di 40 anni, che nel 2016 riceveva una diagnosi di rx-SpA ad elettivo interessamento assiale, secondo i criteri ASAS (ASDAS: 2). In anamnesi emergeva l'asportazione nel 2014 di un melanoma invasivo pT1a (non ulcerato, senza regressione, con Breslow di 0,3 mm) e la diagnosi di celiachia. Pertanto, dopo consulto con gli oncologi, si conveniva di non iniziare un farmaco TNFi, bensì sulfasalazina. Nel corso dei mesi successivi la sintomatologia

assiale non migliorava (ASDAS 2,5) e la paziente manifestava un quadro di uveite anteriore. Nel marzo 2017 d'intesa con i colleghi dermatologi e oncologi si avviava terapia con Secukinumab (SEK).

Già dopo due mesi la paziente raggiungeva una pronta remissione clinica del quadro algico. Tale condizione di remissione è stata mantenuta fino al recente controllo (ASDAS <1,3), con due episodi di flare spondilite nel corso degli ultimi due anni, in concomitanza con intercorrenti eventi infettivi.

È stato anche eseguito il test per la calprotectina fecale in occasione di una fase di transitorio alvo diarroico, risultato negativo.

Ad oggi la paziente prosegue il follow-up oncologico, senza che vi sia stata recidiva di malattia.

Conclusioni. La scelta di utilizzare SEK nella nostra paziente era guidata da considerazioni sulla sua presunta maggiore sicurezza rispetto ai TNFi, nonostante fossero trascorsi già 5 anni dall'eradicazione della neoplasia. Attualmente non esistono dati riguardanti l'immunosorveglianza in corso di terapia con SEK, in quanto il ruolo dell'IL-17 nell'oncogenesi non è chiaro.

Keywords: Secukinumab, melanoma, spondilite.

**EFFICACIA E SICUREZZA DI SECUKINUMAB NELLA AX-SPA:
STUDIO MONOCENTRICO****P017****S. Panaro¹, M. Filippini¹, A. Tincani^{1,2}**¹Università degli Studi, Brescia; ²ASST Spedali Civili, Brescia

Corpo del lavoro. L'armamentario terapeutico a disposizione del medico reumatologo per il trattamento della ax-SpA si è recentemente arricchito con la commercializzazione di secukinumab (Sek), unica vera alternativa ai farmaci TNFi. Presentiamo l'esperienza in real life del nostro Centro.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato tutti i pazienti affetti da ax-SpA in terapia con Sek, seguiti presso il nostro centro. Abbiamo raccolto i principali dati anamnestici, demografici e clinico-laboratoristici al basale; il paziente veniva rivisto mediamente ogni 3 mesi, valutando sia l'attività di malattia (ASDAS, numero articolazioni artritiche, numero entesiti e dattiliti) e sia l'eventuale insorgenza di reazioni avverse al farmaco.

Risultati. Abbiamo valutato 21 pazienti affetti da ax-SpA (63% uomini; HLA-B-27+ nel 62,5%), di cui 5 con spondilite non radiografica (criteri ASAS 2009) trattati con Sek. Tutti i pazienti avevano una spondilite attiva (confermata alla RM); in associazione il 26% presentava un interessamento entesitico, il 32% oligoartritico, in un caso poliartritico. Tre pazienti avevano avuto precedente esperienza di uveite anteriore; 2 erano affetti da morbo di Crohn. Tutte le manifestazioni extra-articolari erano in remissione al momento dell'avvio di Sek. Il periodo di follow-up è stato di almeno 12 mesi per tutti i pazienti. Sek era utilizzato al dosaggio previsto di 150 mg/mensile, dopo la dose di carico; il 48% dei pazienti assumeva

in concomitanza sulfasalazina e metotrexate, il 38% corticosteroidi a basso dosaggio.

Per quanto concerne l'efficacia del farmaco sulla espressione spondilite di malattia abbiamo registrato una risposta buona nel 52,63% dei pazienti e moderata nel 31,58%. L'entesite migliorava nettamente nel 60% dei pazienti, mentre l'oligoartrite solo nel 40%, anche se si trattava di pazienti refrattari agli anti-TNF. Il farmaco è stato sospeso nel 16% dei casi per inefficacia sul quadro assiale, nel 14% per fallimento sul quadro periferico, in un caso per la riacutizzazione di sclerosi multipla.

Relativamente alla sicurezza nessun paziente ha sviluppato infezioni severe o opportunistiche; in un caso è stata diagnosticata diverticolite acuta.

Nella nostra casistica i predittori di risposta positiva erano il sesso femminile, la diagnosi di non-Rx ax-SpA, un impiego del Sek in prima linea.

Conclusioni. Sek si è dimostrato efficace nei pazienti con spondilite radiografica e sull'intero spettro delle manifestazioni della malattia, con una migliore risposta se usato in I linea e nelle fasi precoci di malattia. Nella nostra esperienza il farmaco ha mantenuto la remissione del Crohn e delle uveiti anteriori. Non ultimo l'elevato profilo di sicurezza.

Keywords: Secukinumab, spondilite, real-life.

EFFICACIA DI GOLIMUMAB E CERTOLIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI CROHN E ARTRITE

P018

M.C. Miceli¹, C. Arcuri¹, S. Renna², A. Orlando², G. Provenzano¹

¹U.O. Reumatologia, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo; ²U.O. M.I.C.I., Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia di farmaci anti-TNF non approvati per la terapia del morbo di Crohn (MC) in pazienti (pz) con associata malattia infiammatoria cronica articolare (MICA) refrattaria ad altri anti-TNF.

Materiali e Metodi. Sette pz affetti da MC ed associata MICA sono stati trattati con GOL (5 pz) e CTZ (2 pz) dopo il fallimento di altri anti-TNF.

Risultati.

Paziente 1. Uomo (M), 58aa, affetto da 23aa da MC e da 17aa da artrite reumatoide. Trattato in I-linea con Infliximab (IFX) per 5aa (sospeso per inefficacia secondaria articolare ed intestinale), in II-linea con Adalimumab (ADA) per 1aa (inefficacia secondaria articolare), in III-linea con Etanercept per 9aa (sospeso per riacutizzazione intestinale); ha intrapreso IV-linea con GOL da 7mesi, con remissione clinica dell'artrite e del MC.

Paziente 2. M, 59aa, affetto da 15aa da MC. Trattato in I-linea con ADA per 4aa (inefficacia secondaria) ed in II-linea con IFX per 2aa (inefficacia secondaria); infine con Vedolizumab (III-linea) per 2 mesi, sospeso per inefficacia intestinale e comparsa di oligoartrite psoriasica. Dopo Ustekinumab in IV-linea (inefficacia primaria), assume GOL da 9mesi, con beneficio intestinale ed articolare.

Paziente 3. M, 53aa, affetto da 26aa da MC. Trattato dapprima con IFX e poi con ADA (inefficacia secondaria), 7 aa fa, dopo la diagnosi di spondiloartrite assiale (ax-Spa) ha intrapreso GOL con completa remissione intestinale ed articolare.

Paziente 4. Donna (F), 48aa, affetta da 18aa da SA trattata con

Etanercept per 11aa; quindi, per insorgenza del MC, è stata effettuata terapia con ADA per 4mesi (inefficacia intestinale) ed infine con GOL (III-linea), con buon controllo di malattia intestinale ed articolare, stabile da 6aa.

Paziente 5. F, 33aa, affetta da 12aa da MC. Trattata in I-linea con IFX per 1aa. 7aa fa, dopo l'esordio di SpA, II-linea con ADA (inefficacia primaria). Da 6aa in trattamento (III-linea) con GOL, con remissione clinica completa (intestinale ed articolare).

Paziente 6. M, 67aa, affetto da 13aa da MC. Trattato in I-linea con ADA per 6aa, poi per recidiva intestinale ha effettuato II-linea con IFX per altri 4aa con beneficio intestinale. Da 2 aa insorgenza di SpA ed inizio di CTZ (III-linea) con remissione anche dei dolori articolari.

Paziente 7. F, 57aa, affetta da MC da 35aa. Da 7 aa insorgenza di artrite reumatoide. Trattata in I-linea con ADA per 4 aa ed in II-linea con IFX (sospeso per reazione allergica). Da 6 mesi, effettua terapia con CTZ (III-linea) con buona risposta sia intestinale che articolare.

Conclusioni. MC e MICA sono spesso associate e non sempre rispondono allo stesso modo alla terapia con farmaci anti-TNF. GOL e CTZ sono una opzione terapeutica del reumatologo che può essere efficace in pz non responsivi ad altri biotecnologici. In questi pz solo la stretta collaborazione tra gastroenterologo e reumatologo può garantire la strategia terapeutica ottimale.

Keywords: Crohn, certolizumab, golimumab.

	Sesso	Et�	Durata MC (anni)	Sede MC	Caratteristiche MC	MICA	Durata MICA (anni)	Linea trattamento GOL o CTZ	DMARDs	precedenti trattamenti
PAZIENTE 1	M	58	23	ileocecale	pattern infiammatorio e coinvolgimento perianale	AR aCCP-positiva	17	IV. GOL (7 MESI)	MTX	I. IFX (5AA) II. ADA (1AA) III. ETA (9AA)
PAZIENTE 2	M	59	15	ileocolica	pattern stenosante	artrite psoriasica	2	V. GOL (9 MESI)	//	I. ADA (4AA) II. IFX (2AA) III. VEDO (2 MESI) IV. UST (1 AA)
PAZIENTE 3	M	53	26	ileocolica	pattern stenosante	spondilite anchilosante	7	III. GOL (7 AA)	//	I. IFX (1 MESE) II. ADA (6AA)
PAZIENTE 4	F	48	7	ileale	pattern infiammatorio	spondilite anchilosante	18	III. GOL (6 AA)	//	I. ETA (11 AA) II. ADA (4 MESI)
PAZIENTE 5	F	33	12	ileale	pattern infiammatorio	spondiloartrite assiale	7	III. GOL (6 AA)	MTX	I. IFX (1 AA) II. ADA (6 MESI)
PAZIENTE 6	M	67	13	ileocecale	pattern stenosante	spondiloartrite assiale	2	IV. CTZ (2 AA)	//	I. ADA (6 AA) II. IFX (4AA)
PAZIENTE 7	F	57	35	ileocolica	pattern stenosante coinvolgimento perianale	AR FR ed aCCP-positiva	7	III. CTZ (6 MESI)	//	I. ADA (4 AA) II. IFX (1 MESE)

AR= artrite reumatoide; GOL= golimumab; MTX= methotrexate; IFX= infliximab; ADA= adalimumab; ETA= etanercept; VEDO= vedolizumab; UST= ustekinumab; CTZ=certolizumab; FR=fattore reumatoide

LA RISPOSTA CLINICA A SECUKINUMAB ED ANTI-TNF ALPHA NON È INFLUENZATA DAL BMI: REAL LIFE DATA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA NEL SUD ITALIA

P019

I. Pantano¹, D. Iacono¹, G. Scalise¹, F. Caso², L. Costa², G. Guggino³, R. Scarpa², F. Ciccia¹

¹Università della Campania L. Vanvitelli; ²Università degli Studi di Napoli Federico Secondo, Napoli; ³Università degli Studi di Palermo

Corpo del lavoro. La risposta clinica ai farmaci biotecnologici, in particolare gli anti-TNF, è condizionata dal BMI. Vari dati di letteratura, infatti, hanno dimostrato come i pazienti obesi rispondano meno ai trattamenti e come l'obesità sia un fattore di rischio per la discontinuazione della terapia con anti-TNF (1). Non ci sono dati, invece, per quanto riguarda l'inibitore dell'IL-17A, secukinumab, sull'efficacia clinica in pazienti obesi affetti da Artrite Psoriasica (AP).

Scopo dello Studio. Valutare la differenza di risposta clinica alla terapia con anti TNF e secukinumab in pazienti affetti da AP stratificati in base al BMI (<25 normopeso, >=25 sovrappeso-obeso).

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici di 196 pazienti affetti da AP afferenti a 3 centri italiani (147 pazienti trattati con antiTNF e 49 pazienti con secukinumab). I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi sulla base del BMI (normopeso e sovrappeso/obesi) ed abbiamo valutato la risposta, intesa come raggiungimento della low disease activity secondo DAPSA, a 6 mesi di terapia.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test di Fisher e il test del X2.

Risultati. La tabella I mostra che non ci sono differenze significative di risposta a 6 mesi tra pazienti normopeso e sovrappeso/obesi in terapia con anti-TNF e con secukinumab.

In particolare, il 76% dei pazienti con BMI>=25 in terapia con anti-TNF ha risposto dopo 6 mesi vs il 78% dei pazienti normopeso. Lo stesso dato è evidenziato anche per i pazienti in trattamento con secukinumab, in dipendenza del dosaggio del farmaco. Stratificando, poi, i pazienti solo sulla base del BMI, si evidenzia una differenza di risposta al secukinumab tra i pazienti normopeso e sovrappeso/obesi (50% con BMI<25 vs 80% BMI>=25 p:0.06).

Conclusioni. Diversi dati della letteratura hanno mostrato come il BMI aumentato sia correlato ad una minore efficacia clinica degli antiTNF e solo un lavoro effettuato su pazienti dermatologici ha mostrato che il BMI>30 predice una minore risposta al secukinumab.

I nostri dati mostrano che il paziente affetto da AP sovrappeso/obeso risponde alle terapie con antiTNF e antiIL-17 allo stesso modo del paziente normopeso. In particolare, il BMI non è un fattore di rischio per 'non responders' ad antiTNF in pazienti con AP. Per quanto riguarda la risposta al secukinumab, una differenza seppur non statisticamente significativa è emersa, con una migliore performance nei pazienti sovrappeso/obesi. Tuttavia, non è possibile identificare una differenza di risposta tra i vari gruppi in base al dosaggio del farmaco.

Keywords: BMI, secukinumab, anti-TNF.

Tabella I

ANTI TNF α 147 PZ			
	BMI<25 39 PZ	BMI =25 108 PZ	p
RISP 6MESI	29/37 (78%)	80/104 (76%)	1
SECUKINUMAB 49 PZ			
BMI <25 11 PZ			
RISP A 6 MESI	5/10 (50%)		
	150 MG - 8 PZ	300 MG - 3 PZ	p
RISP A 6 MESI	4/8 (50%)	1/2 (50%)	1
BMI =25 38 PZ			
RISP A 6 MESI	28/35 (80%)		
	150 MG - 15 PZ	300 MG - 23 PZ	p
RISP A 6 MESI	11/14 (78%)	17/21 (80%)	0.9

28 novembre 2019

P20 - P40

SESSIONE POSTER 2

**ARTRITE PSORISIACA
E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)**

Moderatori:

R.N.G. Bucci, M. Limonta

SECUKINUMAB MIGLIORA LE MANIFESTAZIONI ASSIALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA E INADEGUATA RISPOSTA AI FANS: ANALISI PRIMARIA DEL TRIAL MAXIMISE

P020

X. Baraliakos¹, L. Coates², L. Gossec³, S. Jeka⁴, A. Mera-Valera⁵, B. Schulz⁶, M. Rissler⁶, A. Das Gupta⁷, C. Perella⁸, E. Pournara⁶, M. Salis⁸

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, e Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ²University of Oxford, UK;

³Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, Paris, France; ⁴2nd University Hospital, CM UMK, Bydgoszcz, Poland;

⁵Santiago University Clinical Hospital, Santiago de Compostela, Spain; ⁶Novartis Farma, Basel, Switzerland;

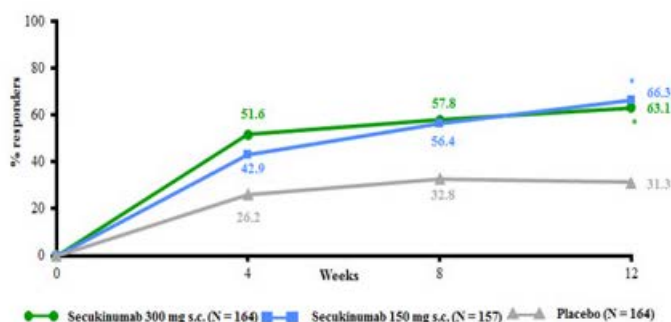
⁷Novartis Healthcare Pvt. Ltd, Hyderabad, India, ⁸Novartis Farma, Origgio

Corpo del lavoro. Secukinumab (SEC) è associato a un significativo miglioramento dei segni e sintomi dell'artrite psoriasica attiva (AP) e della spondilite anchilosante (SA) (1) mantenuto nel tempo. L'efficacia dei farmaci biologici nel trattamento delle manifestazioni assiali nei pazienti con AP, riguardanti il 30-70% dei pazienti, è limitata (2) in particolare poiché non sono ancora disponibili criteri classificativi validati per tale sottotipo di AP; ASAS/GRAPPA si stanno impegnando nello sviluppo dei criteri. MAXIMISE è uno studio

ongoing che valuta l'efficacia e la sicurezza di secukinumab 300 o 150 mg nel trattamento delle manifestazioni assiali dei pazienti affetti da AP. Obiettivo del lavoro è riportare i risultati dell'analisi primaria alla settimana 12 del trial MAXIMISE (NCT02721966).

Materiali e Metodi. Trial multicentrico di fase IIIb di 52 settimane in doppio cieco, controllato con placebo (PBO) che ha arruolato 498 pazienti (età ≥ 18 anni) affetti da AP (criteri CASPAR) con coinvolgimento assiale diagnosticato da un cli-

Figura 1 - Tasso di risposta ASAS20 fino alla settimana 12 (Full Analysis Set).



*p<0,001 vs placebo (imputazione multipla fino alla settimana 12). N, numero di pazienti randomizzati

Tabella I

Caratteristiche demografiche/BL			
Media (SD) se non specificata	SEC 300 mg SC (N = 167)	SEC 150 mg SC (N = 165)	PBO (N = 166)
Età (anni)	46,2 (12,3)	46,9 (11,5)	46,6 (11,5)
Maschi, n (%)	77 (46,1)	81 (49,1)	88 (53,0)
Evidenza di attuale psoriasi, n (%)	152 (91,0)	147 (89,1)	153 (92,2)
Tempo dai primi sintomi assiali (anni)	6,8 (7,7)	7,4 (7,6)	7,7 (9,5)
Punteggio totale mal di schiena, VAS	72,5 (13,8)	73,6 (15,3)	74,0 (13,7)
Parametri mal di schiena infiammatorio, n (%)			
Insorgenza insidiosa del mal di schiena	150 (89,8)	147 (89,1)	152 (91,6)
Mal di schiena che migliora con l'esercizio	148 (88,6)	139 (84,2)	146 (88,0)
Mal di schiena che peggiora a riposo	152 (91,0)	151 (91,5)	157 (94,6)
Dolore notturno con miglioramento dopo essersi alzati	147 (88,0)	147 (89,1)	143 (86,1)
Sveglia dovuta al mal di schiena nella 2ª metà della notte	143 (85,6)	145 (87,9)	137 (82,5)
Dolore alternante alle natiche	102 (61,1)	98 (59,4)	101 (60,8)
Mal di schiena migliorato in passato dopo assunzione di FANS	136 (81,4)	134 (81,2)	138 (83,1)
BASDAI	7,3 (1,2)	7,2 (1,4)	7,3 (1,2)
Positività HLA-B27, n/M (%)	31/85 (36,5)	24/82 (29,3)	26/74 (35,1)

M, numero di pazienti con HLA-B27 disponibile

nico, dolore spinale VAS >40/100 e BASDAI >4 nonostante il precedente trattamento con almeno due FANS. I pazienti sono stati randomizzati a SEC sottocutaneo (SC) (300/150 mg) o PBO settimanale per 4 settimane e in seguito ogni 4 settimane. Alla settimana 12, i pazienti del gruppo PBO sono stati rirandomizzati a SEC SC 300/150 mg. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti ASAS20 responder con SEC 300 mg alla settimana 12. L'endpoint secondario chiave era rappresentato dalla risposta ASAS20 con SEC 150 mg alla settimana 12, in seguito alla valutazione della superiorità del dosaggio 300 mg. È stata applicata l'imputazione multipla.

Risultati. Le caratteristiche demografiche e patologiche basali (BL) erano sovrapponibili tra i gruppi di trattamento (Tabella). Gli endpoint primari e secondari chiave sono stati raggiunti; i tassi di risposta ASAS20 alla settimana 12 sono stati del 63,1% (SEC 300 mg; $p<0,0001$) e del 66,3% (150 mg; $p<0,0001$) vs 31,3% (PBO; Figura). I tassi di risposta ASAS20 nei pazienti che assumevano concomitante MTX sono stati del 65,1% [300

mg], 67,3% [150 mg] vs 33,9% [PBO] mentre i corrispettivi valori del gruppo senza MTX sono stati 60,5%, 64,4% vs 27,1%. Il profilo di sicurezza dei gruppi era simile fino alla settimana 12.

Conclusioni. MAXIMIZE è il primo trial randomizzato controllato che ha valutato l'efficacia di un biologico nella gestione delle manifestazioni assiali della AP. SEC 300 e 150 mg hanno mostrato un rapido e significativo miglioramento delle risposte ASAS20 fino alla settimana 12 nei pazienti affetti da AP con manifestazioni assiali e inadeguata risposta ai FANS.

Bibliografia

1. Lubrano E, Perrotta FM. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 1587-92.
2. Feld J, et al. *Rheum Rev.* 2018; 14: 363.

Keywords: *Secukinumab, artrite psoriasica, manifestazioni assiali.*

VALUTAZIONE DELLE VARIAZIONI DI PESO CORPOREO E BMI IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ANTI-TNF, USTEKINUMAB, SECUKINUMAB, APREMILAST

P021

S. Tamanini¹, C. Bazzani¹, M. Frassi¹, M. Gerardi^{1,2}, A. Tincani^{1,2}, F. Franceschini^{1,2}

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ²Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Brescia

Corpo del lavoro. L'artrite psoriasica si associa spesso all'obesità, condizione che rappresenta un fattore predittivo negativo di risposta alla terapia. Da alcuni studi sembra che gli anti-TNF possano portare ad un aumento di peso mentre ci sono ancora pochi dati sui farmaci con meccanismo d'azione differente. Siamo andati a valutare le variazioni di peso e BMI in pazienti affetti da artrite psoriasica in terapia con anti-TNF, ustekinumab, secukinumab, apremilast.

Materiali e Metodi. Raccolta dati retrospettiva sulle variazioni di peso e BMI a 0 e 6 mesi in 4 corti di pazienti affetti da artrite psoriasica in terapia con anti-TNF, anti-IL17, anti IL12-23, anti-PDE4.

Risultati. Dopo 6 mesi di terapia, 27 pazienti consecutivi trattati con anti TNF (2 infliximab, 7 etanercept, 13 adalimumab, 3 golimumab, 2 certolizumab) hanno avuto una variazione media di peso corporeo e BMI rispettivamente di $1,52 \pm 3,08$ kg e $0,52 \pm 1,09$, i pazienti in terapia con ustekinumab di $0,38 \pm 3,64$ kg e $0,13 \pm 1,23$, i pazienti in terapia con secukinumab di $-0,72 \pm 2,45$ kg e $-0,30 \pm 0,94$, i pazienti in terapia con apremilast di $-1,26 \pm 3,41$ kg e $-0,41 \pm 1,10$.

Il 77% dei pazienti (21/27) in terapia con anti-TNF hanno avuto un aumento di peso e il 43% (9/21) è stato \geq di 3 kg. Il 22% (6/27) ha avuto un calo di peso.

Tra i pazienti trattati con ustekinumab il 53,8% (14/26) ha avuto un aumento di peso, che nel 21,4% (3/14) dei casi è

stato \leq di 1 kg, nel 57,1% (8/14) dei soggetti non superiore ai 4 kg e nel 21,4% (3/14) dei pazienti è stato tra 5 e 8 Kg, il 30,8% (8/26) ha avuto calo di peso, l'15,4% (4/26) non ha avuto variazioni di peso.

Tra i pazienti trattati con secukinumab il 37% (9/26) ha avuto un aumento di peso, che nel 66,6% (6/9) dei casi è stato \leq di 1 kg e nell'altro 33,3% (3/9) mai superiore ai 4 kg, il 53,8% (14/26) calo di peso, l'11,5% (3/26) non ha avuto variazioni di peso.

Tra i pazienti trattati con apremilast il 33% (8/24) ha avuto un aumento di peso, che nel 50% (4/8) dei casi è stato \leq di 1 kg e nell'altro 50% (4/8) mai superiore ai 4 kg, il 46% (11/24) è calato di peso, il 21% (5/24) non ha avuto variazioni di peso.

A 6 mesi di terapia c'è stata una riduzione dell'attività di malattia calcolata tramite DAPSA, risultata statisticamente significativa nei pazienti trattati con anti-TNF (p-value $< 0,00001$), apremilast (p-value = 0.01016) e ustekinumab (p-value = 0.03662).

Conclusioni. Sebbene non statisticamente significativi, aumenti di peso corporeo e BMI maggiori ci sono state nei pazienti in terapia con anti-TNF e ustekinumab.

Le variazioni di peso e BMI non sono correlabili ad una riduzione dell'efficacia della risposta terapeutica.

Keywords: Peso corporeo e BMI, artrite psoriasica, terapia.

	Anti-TNF (n=27)	Anti IL12-23 (n=26)	Anti-IL17 (n=26)	Anti-PDE (n=24)
M/F	12/15	12/14	10/16	12/12
Età media (anni)	46,37 ± 9,79	48,19 ± 11,20	47,19 ± 11,71	47,5 ± 14,33
Durata malattia (anni)	3,04 ± 2,77	6,73 ± 6,38	11,04 ± 8,51	7,25 ± 5,08
Peso medio basale (Kg)	82,47 ± 17,12	82,85 ± 17,64	73,47 ± 15,09	75,25 ± 19,82
Peso medio a 6 mesi (Kg)	96,85 ± 17,5	83,23 ± 17,14	72,75 ± 15,20	73,98 ± 18,52
BMI medio	29,33 ± 5,95	29,48 ± 5,39	25,84 ± 5,83	26,48 ± 5,84
BMI medio a 6 mesi	29,85 ± 6,12	29,61 ± 5,12	25,55 ± 5,57	26,07 ± 5,61
DAPSA medio	22,19 ± 6,56	19,01 ± 12,96	21,94 ± 14,15	26,01 ± 12,75
DAPSA medio a 6 mesi	7,27 ± 7,23	8,58 ± 9,75	14,17 ± 14,14	12,18 ± 8,53
ipertensione	37%	34,6%	23%	33,3%
diabete	7,4%	7,7%	7,7%	12,5%

EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI CON DIFFERENTE MECCANISMO D'AZIONE NELL'ARTRITE PSORIASICA. UNA VALUTAZIONE DAL REGISTRO PUGLIESE BIOPURE.

P022

N. Maruotti¹, G. Carlino², L. Santo³, L. Quarta⁴, R.N.G. Bucci⁵, C. Zuccaro⁶, A. Semeraro⁷, A. Marsico⁷, D. Mazzotta⁶, P.C.F. Falappone⁶, F. Iannone⁸

¹U.O.C. Reumatologia Universitaria Foggia; ²Servizio di Reumatologia, ASL LE - DSS Casarano-Gallipoli (LE), Gallipoli;

³Unità Operativa di Reumatologia ASL BT, Barletta; ⁴Unità Operativa di Reumatologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce,

San Cesario di Lecce; ⁵Unità Ospedaliera di Reumatologia, A.O.U. Foggia; ⁶Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Brindisi;

⁷Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto; ⁸DETO - Unità di Reumatologia, Università di Bari

Corpo del lavoro. Nell'ultimo decennio il numero di farmaci disponibili per i pazienti affetti da artrite psoriasica (APS) con inadeguata risposta ai cDMARDs (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs) è aumentato. Tuttavia, la possibilità di identificare caratteristiche correlate alla malattia o al paziente che possano guidare nella scelta ottimale del farmaco è ancora oggetto di valutazione.

Abbiamo valutato l'efficacia e la sopravvivenza terapeutica dei farmaci biologici (bDMARDs) e apremilast indicati per il trattamento di pazienti con APS con inadeguata risposta a cDMARDs, valutando retrospettivamente i dati presenti nel registro pugliese BIOPURE.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente i pazienti con APS che soddisfacevano i criteri CASPAR, che

	N. di pazienti trattati	Percentuale
Adalimumab	80	17.8
Certolizumab	56	12.4
Golimumab	61	13.6
Etanercept	65	14.4
Secukinumab	104	23.1
Ustekinumab	43	9.6
Apremilast	41	9.1
Totale	450	100

Tabella I

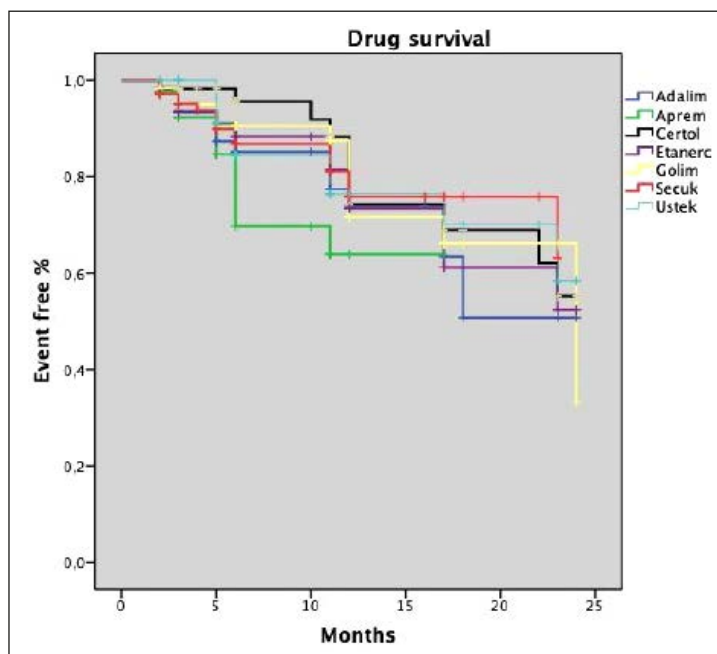


Figura 1 - Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza terapeutica.

abbiano iniziato un farmaco biologico o apremilast tra giugno 2016 e dicembre 2017. DAPSA, PASI, ASDAS-PCR, presenza di entesite e dattilite sono stati valutati al basale e all'ultima osservazione del periodo di valutazione. La percentuale di pazienti con remissione DAPSA è stata valutata all'ultima osservazione. La persistenza del primo trattamento è stata valutata con le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I rapporti di rischio stimato (HR) di sospensione della terapia o del raggiungimento della remissione sono stati valutati mediante regressione di Cox, corretti per dati demografici (genere, età) e per caratteristiche di malattia (durata, numero bDMARDs precedenti, DAPSA basale, PASI, presenza di entesite/dattilite, farmaco in uso).

Risultati. Abbiamo reclutato 450 pazienti con APS (268, 60% di sesso femminile) con età media di 53 anni (± 11), durata di malattia 19 (± 13) mesi, 337 (75%) naïve a bDMARDs. Al basale, 404 avevano coinvolgimento articolare periferico e 46 interessamento assiale, il DAPSA era 18 (± 10), PASI 1.6 (± 3), ASDAS-PCR 2,5 (± 1), 48/355 (13,5) presentavano dattilite e 78/231 (33%) presentavano entesite. La tabella I mostra il tipo di farmaco in uso. All'ultima osservazione, la percentuale

dei pazienti con remissione DAPSA era significativamente più alta nei naïve (25%) rispetto a quelli trattati con bDMARDs (14%, $p=0,02$). La percentuale di sopravvivenza terapeutica non era significativamente diversa tra i farmaci (Fig. 1). Modelli multivariati di regressione di Cox hanno mostrato che al baseline fattori indipendenti negativamente associati alla persistenza del farmaco erano un precedente trattamento con bDMARDs (HR 0,70, 0,50-0,97 (IC 95%), $p=0,03$) e l'assenza di interessamento assiale (HR 0,56, 0,35-0,91 (IC 95%), $p=0,02$). Predittori negativi della remissione DAPSA erano un precedente trattamento con bDMARDs (HR 0,40, 0,19-0,83 (IC 95%), $p=0,01$), il genere femminile (HR 0,51, 0,29-0,91 (IC 95%), $p=0,02$) e l'assenza di dattilite (HR 0,36, 0,19-0,68 (IC 95%), $p=0,002$).

Conclusioni. Un buon tasso di remissione DAPSA è ottenibile nella real life con i bDMARDs e apremilast. Predittori di remissione e persistenza in trattamento sono risultati il sesso maschile e l'essere naïve ai bDMARDs precedenti. Nessuna differenza tra i farmaci è stata riscontrata.

Keywords: *Artrite, efficacia, sopravvivenza terapeutica.*

HIGH BODY MASS INDEX (BMI) IN PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) IS ASSOCIATED WITH HIGHER DISEASE ACTIVITY IN JOINTS AND SKIN, IMPAIRED QUALITY OF LIFE AND MORE DISABILITY: RESULTS FROM THE PSABIO STUDY P023

J. Smolen¹, S. Siebert², P. Bergmans³, K. de Vlam⁴, E. Gremese⁵, B. Joven-Ibáñez⁶, T. Korotaeva⁷, W. Noël⁸, M. Nurmohamed⁹, P. Sfikakis¹⁰, A. Laiz¹¹, P. Smirnov¹², E. Theander¹³, L. Gossec¹⁴

¹Medical University of Vienna, Austria; ²University of Glasgow, UK; ³Biostatistics, Janssen, Tilburg, The Netherlands;

⁴University Hospitals Leuven, Belgium; ⁵Fondazione Policlinico Gemelli-IRCCS-Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome;

⁶Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁷Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁸Medical Affairs,

Janssen, Brussels, Belgium; ⁹Reade and VU Rheumatology Research Department, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁰First Department

of Propaedeutic Internal Medicine and Rheumatology, University of Athens, Greece; ¹¹HU. Santa Creu i San Pau, Barcelona, Spain,

¹²Medical Affairs, Janssen, Moscow, Russia; ¹³Medical Affairs, Janssen, Solna, Sweden; ¹⁴Sorbonne Université and Hôpital

Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Background. The link between obesity and disease activity in PsA is unclear. Obesity has been associated with poorer therapeutic response and higher treatment discontinuation in PsA patients receiving tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) treatment. Recent data confirm weight reduction positively impacts these factors; no data are available for other biologics. This study investigates the relationship between baseline overweight/obesity and disease activity, patient-reported outcomes and disability, in a large real-world cohort of PsA patients starting biologic treatment with ustekinumab or TNFi.

Materials and Methods. PsABio (NCT02627768) is an ongoing observational study evaluating efficacy, tolerability and persistence of 1st, 2nd and 3rd-line ustekinumab or TNFi in PsA across 8 European countries (Gossec L, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (Suppl): A1033) when introduced as part of standard clinical care. Baseline study population data were collected and analysed for BMI, disease activity (clinical Disease Activity Index for PsA [cDAPSA], psoriasis body surface area [BSA]), patient-perceived impact

(PsAID-12), disability (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI]) and presence/history of cardiovascular disease/metabolic syndrome. Descriptive statistics on available data and 3 exploratory multiple regression models are shown, investigating the relationship of cDAPSA, PsAID-12 and HAQ-DI (dependent variables) with BMI, adjusted for age, sex, smoking, BSA, C-reactive protein, disease duration and biologic treatment.

Results. Overall, 917 patients were included, starting either ustekinumab (n=450) or TNFi (n=467): mean (standard deviation [SD]) age=49.7 (12.5) years, 55.5% female. Mean (SD) baseline BMI (n=827): 28.1 (5.8) kg/m², with 40.0% overweight (BMI>25-30 kg/m²) and 30.4% obese (BMI>30 kg/m²) patients. In univariate analyses, obesity was linked to worse outcomes (Tab. I). More severe disease was associated with higher BMI (Tab. II).

In multiple regression modelling, higher BMI was independently linked to higher cDAPSA (BMI: $\beta=0.09$, $p=0.026$); higher patient-perceived disease impact measured by

Table I - PsA outcomes in the PsABio population according to presence of obesity.

	Obese patients (n=251)	Non-obese patients (n=576)
cDAPSA, mean (SD)	33.4 (18.8)	27.7 (18.6)
BSA, %		
<3%	41.6	46.3
3–10%	33.1	35.7
>10%	25.3	18.0
Swollen joint count, mean (SD)	6.8 (7.8)	5.1 (7.2)
CRP, mg/l, mean (SD)	1.75 (3.73)	1.27 (2.11)
PsAID-12 (0–10), mean (SD)	6.3 (2.0)	5.3 (2.1)
HAQ-DI (0–3), mean (SD)	1.36 (0.67)	1.03 (0.64)
CVD/MET, n (%)	138 (55.0)	189 (32.8)

Table II - BMI by disease severity/disease characteristics.

		n	Mean BMI (SD), 95% CI
CVD/MET*	No CVD/MET	500	26.9 (5.3), 26.4; 27.4
	CVD/MET	327	30.0 (6.1), 29.3; 30.6
Skin psoriasis	BSA <3%	337	27.7 (6.0), 27.0; 28.3
	BSA 3–10%	262	28.2 (5.1), 27.5; 28.8
	BSA >10%	152	29.3 (6.4), 28.3; 30.3
Line of treatment	Biologic-naïve	416	27.7 (5.5), 27.1; 28.2
	Biologic-experienced	411	28.6 (6.0), 28.0; 29.1
Joint pattern	Mono/oligoarticular	244	27.2 (5.0), 26.5; 27.9
	Pure axial	33	27.2 (5.1), 25.3; 29.0
	Polyarticular	534	28.5 (6.2), 28.0; 29.0
CRP	Normal	380	27.2 (5.1), 26.7; 27.8
	Abnormal	347	28.9 (6.2), 28.2; 29.5
Disease activity by cDAPSA	Remission	17	26.3 (3.8), 24.4; 28.3
	LDA	82	26.9 (4.7), 25.8; 27.9
	MDA	317	27.5 (5.4), 26.9; 28.1
	HDA	352	29.1 (6.3), 28.4; 29.7
QoL/Impact of disease	PsAID-12, PASS	177	26.4 (4.4), 25.8; 29.2
	PsAID-12, non-PASS	602	28.7 (6.1), 28.2; 29.2

*Defined as the presence or history of hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, hyperlipidaemia, diabetes, obesity; Biologic-experienced is defined at 82% TNFi; pure axial/peripheral overlaps; PsAID-12 PASS: ≤ 4 , non-PASS: >4

PsAID-12 (BMI: $\beta=0.16$, $p<0.0001$), and higher disability measured by HAQ-DI (BMI: $\beta=0.21$, $p<0.0001$).

Conclusions. This multi-country routine-care cohort of PsA patients requiring biologic treatment confirms high prevalence of overweight/obesity and indicates an independent association between high BMI and disease activity as well as pa-

tient-reported impact of disease and disability. These results emphasize the need for lifestyle-directed approaches in PsA, such as overweight management alongside joint- and skin-focused treatment.

Keywords: Obesity, disease activity, ustekinumab.

ACHIEVING THE TREATMENT TARGETS OF REMISSION OR LOW DISEASE ACTIVITY (LDA) IN PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) IS ASSOCIATED WITH SIGNIFICANTLY IMPROVED QUALITY OF LIFE (QoL), FUNCTION AND PAIN

P024

J. Smolen¹, P. Bergmans², K. de Vlam³, E. Gremese⁴, B. Joven-Ibáñez⁵, T. Korotaeva⁶, W. Noël⁷, M. Nurmohamed⁸, P. Sfikakis⁹, S. Siebert¹⁰, P. Smirnov¹¹, E. Theander¹², L. Gossec¹³

¹Medical University of Vienna, Austria; ²Biostatistics, Janssen, Tilburg, The Netherlands; ³University Hospitals Leuven, Belgium; ⁴Fondazione Policlinico Gemelli-IRCCS-Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁶Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁷Medical Affairs, Janssen, Brussels, Belgium; ⁸Reade and VU Rheumatology Research Department, Amsterdam, The Netherlands; ⁹First Department of Propaedeutic Internal Medicine and Rheumatology, University of Athens, Greece; ¹⁰University of Glasgow, UK; ¹¹Medical Affairs, Janssen, Moscow; Russia, ¹²Medical Affairs, Janssen, Solna, Sweden; ¹³Sorbonne Université and Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Background. The link between reaching remission or LDA (Gossec L, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 499-510; Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 3-17) and patient-reported outcomes (PROs) in PsA is not well-researched in an observational setting. We investigated the potential effect of reaching

remission or LDA according to clinical Disease Activity Index for PsA (cDAPSA) and achievement of very low/minimal disease activity (VLDA/MDA) on PROs (health-related QoL [HRQoL], functioning and pain) in an observational cohort of PsA patients.

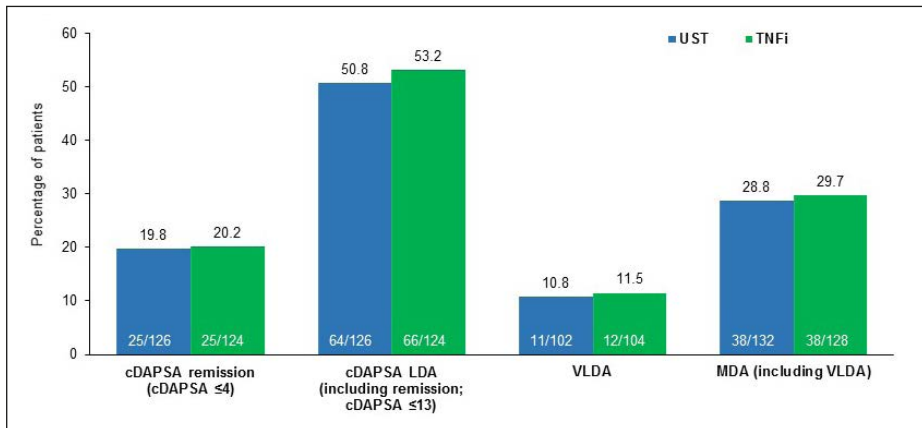


Figure 1

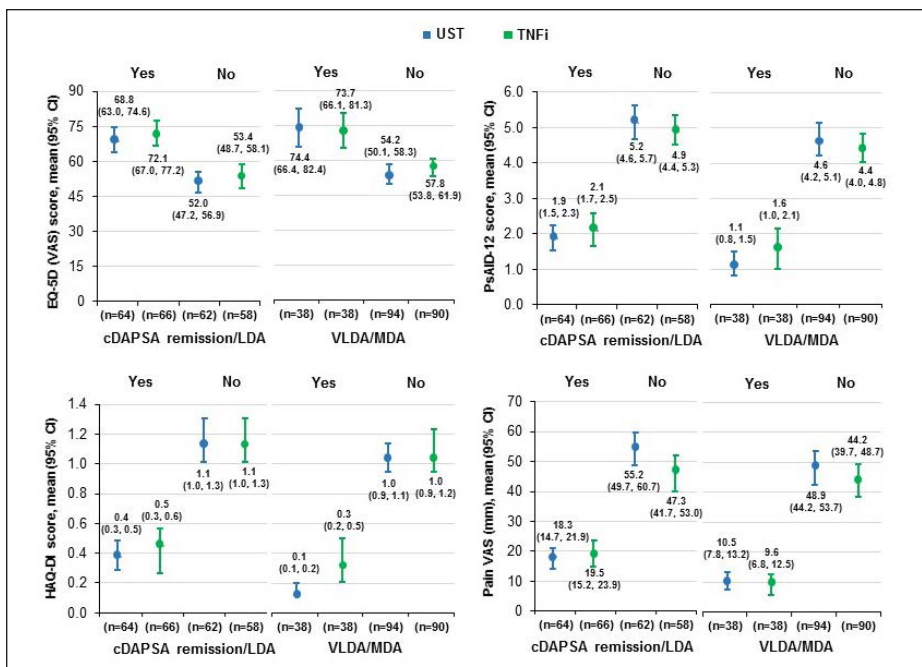


Figure 2

Materials and Methods. PsABio (NCT02627768) is an ongoing real-world observational study in 8 European countries. PsA patients receive 1st-, 2nd- or 3rd-line biologics (either ustekinumab or a tumour necrosis factor inhibitor [TNFi]). Of 563 ustekinumab- or TNFi-treated patients enrolled (Dec 2015-Aug 2017), 303 had 6-month follow-up data available. Disease state definitions were: cDAPSA less than or equal to 4 for remission; less than or equal to 13 for LDA; and VLDA 7/7, MDA 5/7 criteria. HRQoL was assessed using EQ5D (generic) and PsAID-12 (psoriasis-specific) questionnaires, physical functioning using Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) and pain using visual analogue scale (VAS, 0–100). Assessment of Psoriasis Skin Disease (68/299=22.7%) was the most frequently missed MDA component and enthesitis the least (6/299=2.0%). The other 5 components were missed with equal frequencies (8-9%). Available observed data on univariate associations are presented, with no imputation of missing data or adjustment for baseline imbalances.

Results. For n=303 patients: mean age =49.7 (standard de-

viation [SD] 12.8) years; mean disease duration =7.2 (SD, 8.2) years; 50.5% were women. Figure 1 shows 6-month follow-up data for cDAPSA remission, cDAPSA LDA, VLDA, and MDA in ustekinumab- and TNFi-treated patients. Starting either ustekinumab or TNFi did not significantly influence these outcomes at 6 months. cDAPSA remission/LDA and VLDA/MDA achievement (Yes vs No) was associated with better general and disease-specific HRQoL (EQ5D VAS, PsAID-12), physical function (HAQ-DI) and pain (VAS), i.e. non-overlapping confidence intervals (Fig. 2).

Conclusions. In real-life, ustekinumab or TNFi treatment leads to considerable and comparable numbers of patients reaching LDA or remission, which is associated with clinically important improvements exceeding minimal clinically important differences for QoL, functioning and pain. Our data therefore strongly support a treat-to-target strategy in routine PsA care.

Keywords: *Disease activity, quality of life, ustekinumab.*

INFLUENZA DEL PESO CORPOREO SULLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA

P025

A. Finucci, F. Ceccarelli, C. Alessandri, V. Riccieri, R. Scrivo, A. Sili Scavalli, F.R. Spinelli, M. Di Franco, G. Valesini, R. Priori, F. Conti

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

Corpo del lavoro. Nei pazienti con artropatie infiammatorie, il peso corporeo può influire sullo stato infiammatorio sistemico, potenzialmente modificando decorso della patologia e risposta alla terapia. Scopo del presente studio è stato valutare l'influenza del peso corporeo, in termini di body mass index (BMI), sulla risposta a breve termine al trattamento con farmaci biologici in pazienti con artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (AP).

Materiali e Metodi. Sono stati valutati pazienti con AR (criteri ACR 1987) e AP (criteri Caspar 2006) che iniziavano terapia con farmaci biologici. È stata eseguita valutazione articolare (conta articolazioni dolenti e tumefatte, attività malattia del paziente - scala analogico visiva, 0-100). Inoltre, sono stati registrati i valori relativi agli indici di flogosi (VES, PCR) ed è stato determinato il BMI. L'attività di malattia è stata valutata mediante DAS28 (VES) e la risposta al trattamento determinata secondo i criteri EULAR. I pazienti venivano valutati al basale e dopo 4 mesi di trattamento.

Risultati. Abbiamo incluso 148 pazienti con AR [M/F 21/127, età mediana 60 anni (IQR 20), durata mediana di malattia 120 mesi (IQR 100.0), trattati con antagonisti del TNF nel 56.7% dei casi (84 pazienti), abatacept nel 23% (34 pazienti), tocilizumab nel 20.3% (30 pazienti)] e 105 pazienti con AP [M/F 32/73, età mediana 57 anni (IQR 15.2), durata mediana di malattia 95.8 mesi (IQR 120.2), trattati con antagonisti del TNF nel 63.8% dei casi (67 pazienti) secukinumab nel 28.6% (30 pazienti), ustekinumab nel 7.6% (8 pazienti)]. Il BMI medio risultava più alto nei pazienti con AP rispetto a quelli con

AR [25.2 (IQR 5.4) versus 24.2 (IQR 9.3), $p=0.004$]; analogamente, la percentuale di soggetti con $BMI \geq 25$ risultava maggiore nel gruppo AP rispetto a quello AR (57.1% versus 35.1%, $p=0.003$). Nei due gruppi di pazienti dopo 4 mesi di trattamento si riduceva significativamente il DAS28 (VES) (Fig. 1). In accordo con i criteri EULAR, una risposta buona o moderata si riscontrava nel 54.7% dei pazienti con AR e nel 44.4% dei soggetti con AP; uno stato di remissione si osservava nel 36.5% e 30.0% dei casi, rispettivamente. Nelle tabelle I e II sono riportati dati relativi a risposta (criteri EULAR) e remissione (DAS28 < 2.6) in accordo con i valori di BMI. Nei pazienti con AP, e non in quelli con AR, (Tab. I e II) la percentuale di responsivi secondo i criteri EULAR era significativamente più alta nel gruppo con $BMI < 25$ ($p=0.0004$), in particolare tra coloro che assumevano secukinumab. La regressione logistica confermava l'associazione tra risposta al trattamento e $BMI < 25$ ($p=0.04$, OR=0.4, 95%CI 0.13-0.98). Non si evidenziavano differenze suddividendo ulteriormente i pazienti con AP [sovrappeso ($30 > BMI \geq 25$) versus obesità ($BMI \geq 30$)].

Conclusioni. La nostra analisi, eseguita in un contesto di real-life, evidenzia come i valori di BMI possano influire sulla risposta al trattamento con farmaci biologici nei pazienti affetti da AP. In particolare, la condizione di sovrappeso appare già in grado di modulare l'outcome terapeutico.

Keywords: Peso corporeo, artriti, risposta terapeutica.

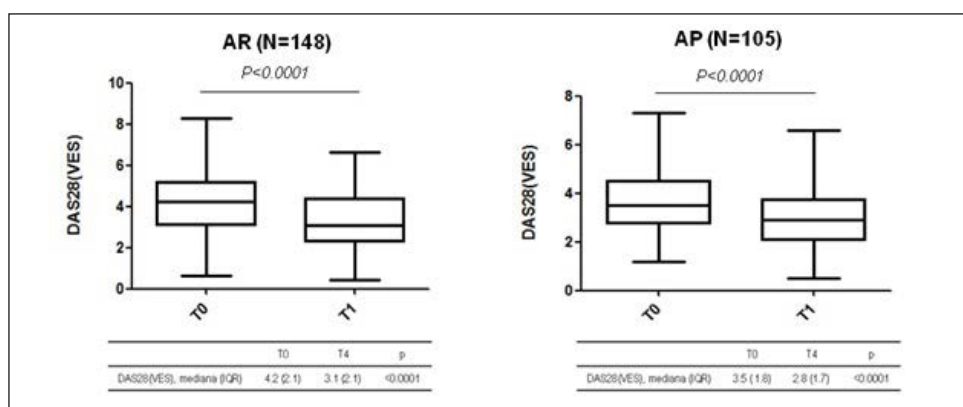


Figura 1 - Andamento del DAS28(VES) al tempo basale (T0) e dopo 4 mesi di terapia (T4).

Tabella I - Risposta EULAR e remissione nei pazienti con AR in accordo con i valori di BMI.

AR (N=148)				
Risposta EULAR (T1)				
	Totale	anti-TNF	Abatacept	Tocilizumab
BMI < 25	61.6%	65.9%	57.1%	52.6%
BMI ≥ 25	53.8%	54.8%	44.4%	85.7%
p	NS	NS	NS	<0.0001
Remissione (T1)				
BMI < 25	42.5%	37.2%	23.8%	68.4%
BMI ≥ 25	28.6%	30.0%	25.0%	71.0%
p	NS	NS	NS	NS

Tabella II - Risposta EULAR e remissione nei pazienti con AP in accordo con i valori di BMI.

AP (N=105)				
Risposta EULAR (T1)				
	Totale	anti-TNF	Secukinumab	Ustekinumab
BMI < 25	59.4%	52.4%	72.7%	25.0%
BMI ≥ 25	33.9%	41.6%	28.6%	25.0%
p	0.0004	NS	<0.0001	NS
Remissione (T1)				
BMI < 25	35.1%	45.3%	18.2%	25%
BMI ≥ 25	26.4%	30.5%	21.4%	25%
p	NS	NS	NS	NS

ULTRASOUND EVALUATION OF NAIL-ENTHESIS COMPLEX BY BUNES SCORE IS ABLE TO DISCRIMINATE PSA PATIENTS FROM HEALTHY CONTROLS P026

G. Cafaro, V. Valentini, O. Bistoni, S. Cipriani, F. Topini, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, R. Gerli
 Section of Rheumatology, Department of Medicine, University of Perugia

Background. The involvement of nail-entheses complex (NEC), including distal interphalangeal joints (DIJ), extensor digitorum (ED) tendon enthesitis and nail disease, is a typical feature of psoriatic arthritis (PsA), although often subclinical, and a common pathogenic mechanism has been hypothesized. Ultrasonographic (US) evaluation of NEC in PsA and psoriasis (PSO) patients has been poorly investigated (Fig. 1A). Recently, GRAPPA proposed an US score to assess the NEC (Brown University Nail Enthesis Scale - BUNES) by a gray-scale (GS) and a Power Doppler (PD) BUNES score to

detect structural alterations of nail plate, bed and matrix (GS-BUNES) and nail matrix and bed vascularity (PD-BUNES). Our objective was to evaluate the ability of the BUNES score to differentiate PsA patients from healthy controls (HC) and its relationship with disease clinical features by US evaluation of NEC.

Materials and Methods. 15 patients classified as PsA according to CASPAR criteria and matched HC were consecutively evaluated. Disease clinical features, disease activity (DAPSA), Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score (MASSES),

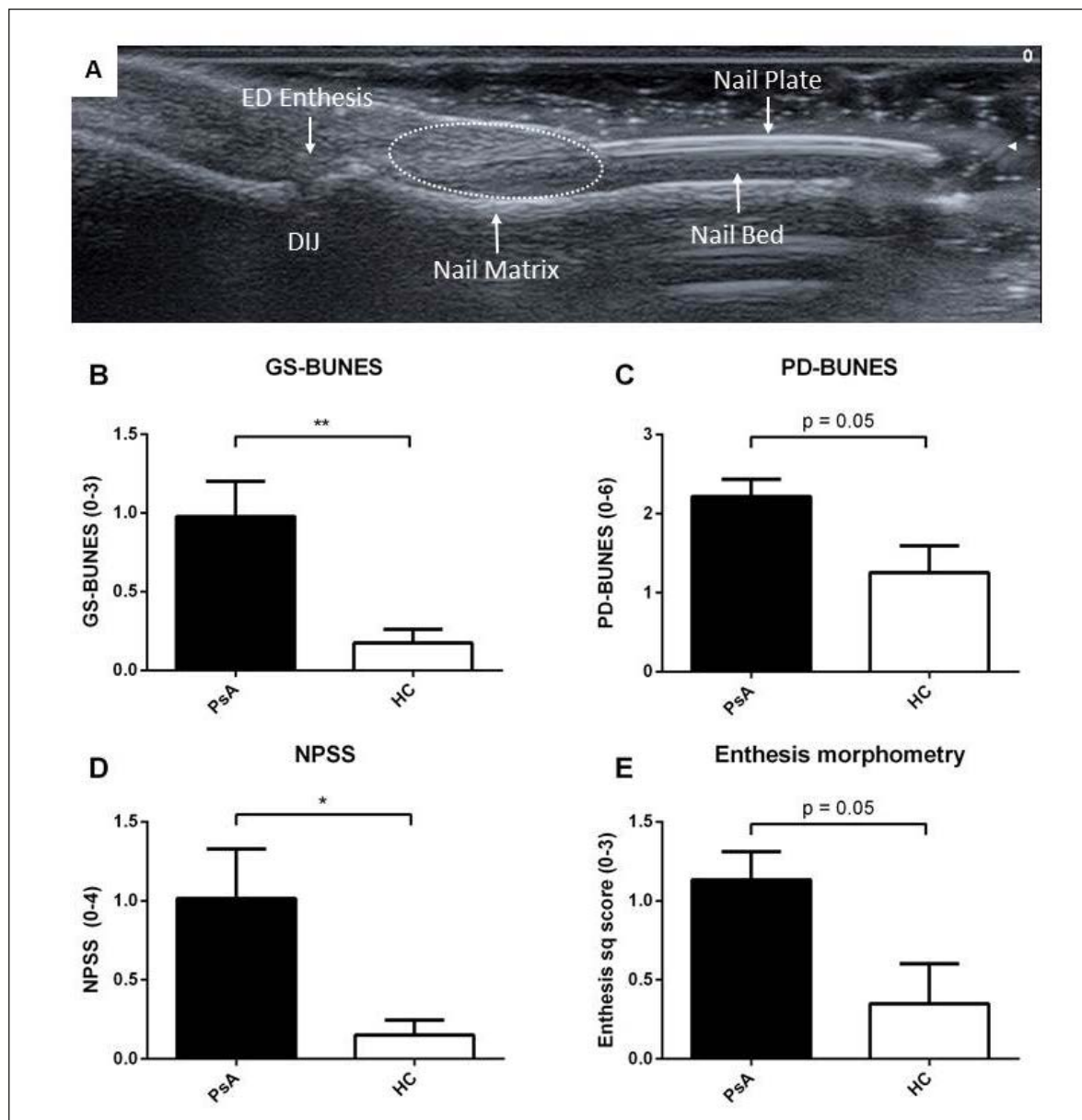


Figure 1

psoriasis area and severity index (PASI), nail psoriasis severity index (NAPSI) and US parameters, including semiquantitative score of nail plate (NPSS) (0-4), BUNES score, thickness of nail plate, bed and matrix, ED enthesitis thickness and semiquantitative score of enthesitis (0-3) according to OMERACT definition, were evaluated. The mean score for the 10 fingers was calculated.

Results. Mean GS-BUNES score was 0.98 ± 0.22 and 0.18 ± 0.09 ($p < 0.01$), mean PD-BUNES score was 2.22 ± 0.23 and 1.26 ± 0.34 ($p = 0.05$), mean NPSS was 1.01 ± 0.31 and 0.15 ± 0.10 ($p = 0.02$) in PsA and HC, respectively (Fig. 1B-D). A significant correlation was detected between GS-BUNES score and NPSS ($\rho = 0.72$, $p = 0.04$).

Mean semiquantitative enthesitis score was 1.13 ± 0.18 and 0.35 ± 0.25 ($p = 0.05$) for PsA and HC, respectively (Fig. 1E). A significant correlation between PD-BUNES score and DAPSA was found ($\rho = 0.68$, $p = 0.05$).

Conclusions. These data show that BUNES score is a good

tool to distinguish PsA patients from HC. The absence of correlation between GS-BUNES and PD-BUNES may suggest that the two scores detect different aspects of the NEC. Because nail plate involvement has a weight of 1/3 in GS-BUNES score, which also evaluates the bed and the matrix, its correlation with NPSS may suggest that nail alterations in PsA involve simultaneously all the complex structures. In this setting, it may be hypothesized that evaluation of the nail plate alone may be sufficient to distinguish PsA from Hcs. Intriguingly, detection of increased nail matrix and bed vascularity in PsA patients may suggest higher disease activity reinforcing the hypothesis that neoangiogenesis has a prominent role in disease pathogenesis. In this setting, nailfold capillary alteration and plasma VEGF level analysis is under evaluation in our cohort to further investigate the role of neoangiogenesis in PsA and its correlation with NEC damage.

Keywords: *Nail, enthesitis, ultrasound.*

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELL'ARTRITE PSORIASICA**P027****E. Agape, A. Becciolini, V. Varisco, E.G. Favalli, F. Desiati, A. Marchesoni***Dipartimento di Reumatologia ASST Pini-CTO, Milano*

Corpo del lavoro. In letteratura non sono presenti ampi dati sulle modalità di esordio dell'artrite psoriasica (PsA). Lo scopo dello studio è stato indagare le manifestazioni cliniche in fase iniziale di malattia e valutare la loro eventuale associazione con ritardo diagnostico e pattern articolare definitivo.

Materiali e Metodi. I pazienti con PsA afferenti al nostro Centro sono stati valutati consecutivamente utilizzando una scheda raccolta dati che indagava retrospettivamente i seguenti aspetti: dati demografici e personali (età, sesso, data della diagnosi di PsA, data di comparsa dei sintomi di esordio, peso, altezza, fumo, alcol, attività lavorativa e familiarità per spondiloartrite, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale), il pattern articolare predominante al momento della diagnosi e della valutazione (oligoartrite, poliartrite, artrite delle interfalangee distali, entesite, spondilite, dattilite, altri) e le manifestazioni di esordio della malattia (dolore alle piccole articolazioni, tumefazione delle articolazioni, dattilite, dolore assiale, artralgie episodiche, artrite recidivante simile al reumatismo palindromico, dolori entesici localizzati o diffusi).

Risultati. Sono stati analizzati 134 pazienti, 86 (64.2%) femmine, età media 54.5 anni (SD 12.6), durata di malattia 13.16 anni (SD 9.16), BMI 25.46 (SD 4.17). Alla diagnosi di PsA 107 (79.9%) pazienti avevano una storia di psoriasi cutanea da 11.57 anni (SD 13). Dei 27 pazienti senza storia di psoriasi, 10 (37%) svilupparono la malattia cutanea dopo 7.09 anni (SD 8.27).

Alla diagnosi 48 (35.8%) pazienti presentavano un pattern oligoarticolare, 55 (41%) un pattern poliarticolare, 5 (3.7%) un interessamento delle interfalangee distali, 17 (12.7%) un pattern entesitico, 19 (14.2%) un pattern spondilitico, 21 (15.7%) un pattern dattilitico ed in 2 (1.5%) un pattern simipolimalgico. In 33 (24.6%) casi si osservava un overlap tra due o più pattern. Per quanto riguarda la prima manifestazione di malattia, 78 (58.2%) pazienti riferivano dolore e tumefazione di una o più articolazioni, 51 (38.1%) dattilite, 11 (8.2%) dolore e tumefazione a livello delle entesi, 35 (26.1%) dolore episodico o continuo a carico delle articolazioni in assenza di tumefazione, 13 (9.7%) tumefazioni episodiche a carico delle articolazioni, 39 (29.1%) dolore persistente a livello assiale, 19 (14.2%) dolore in assenza di tumefazione a livello delle entesi, 23 (17.2%) dolore diffuso. In 84 (63.7%) pazienti erano presenti due o più manifestazioni cliniche. Nessuna delle variabili considerate era significativamente associata ad un ritardo diagnostico di artrite psoriasica e ai vari pattern articolari definitivi.

Conclusioni. I pazienti con PsA prima di sviluppare un pattern articolare ben definito di malattia presentano spesso manifestazioni cliniche aspecifiche. Le varie manifestazioni d'esordio non sembrano essere associate con ritardo diagnostico e quadro articolare successivo.

Keywords: *Artrite psoriasica, PsA, esordio.*

VALUTAZIONE CLINICA ED ECOGRAFICA DELLE ENTESI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATHIA PSORIASICA VERSUS ARTROPATHIA PSORIASICA E FIBROMIALGIA ASSOCIATA VERSUS FIBROMIALGIA

P028

A. Fiorenza¹, G. Bonitta², E. Gerratana¹, M. Cirillo¹, G. Miceli¹, F. Salaffi³, F. Atzeni¹

¹A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina; ²IRCCS Policlinico San Donato, Milano; ³Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

Corpo del lavoro. La valutazione delle entesi svolge un ruolo nella diagnosi ed impostazione terapeutica dell'artrite psoriasica (PsA), ma risulta complessa nei pazienti con fibromialgia (FM) associata.

Scopo del lavoro. Obiettivo del lavoro: valutare la prevalenza del coinvolgimento clinico ed ecografico delle entesi nei pazienti con PsA rispetto ai pz con FM e PsA+FM. Obiettivo secondario: valutare l'impatto della FM sull'attività di malattia, mediante indici clinimetrici.

Materiali e Metodi. Studio osservazionale, cross-sectional, a

singolo centro, che ha coinvolto 101 pazienti consecutivi: 39 con PsA (criteri CASPAR), 23 con FM (criteri ACR 2016), 39 con PsA+FM. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico e a tests di laboratorio. L'attività di malattia è stata valutata nei pazienti affetti da PsA e PsA+FM mediante BASDAI, ASDAS e PASI. Le entesi sono state valutate mediante LEI, MASES ed esame ecografico in B-mode (US) con quantificazione mediante GUESS.

Risultati. L'età media dei pazienti era 53,6 anni \pm 9,47 (PsA: 64,1% donne, durata media di malattia (dmm) 9,13, \pm 5,9 aa),

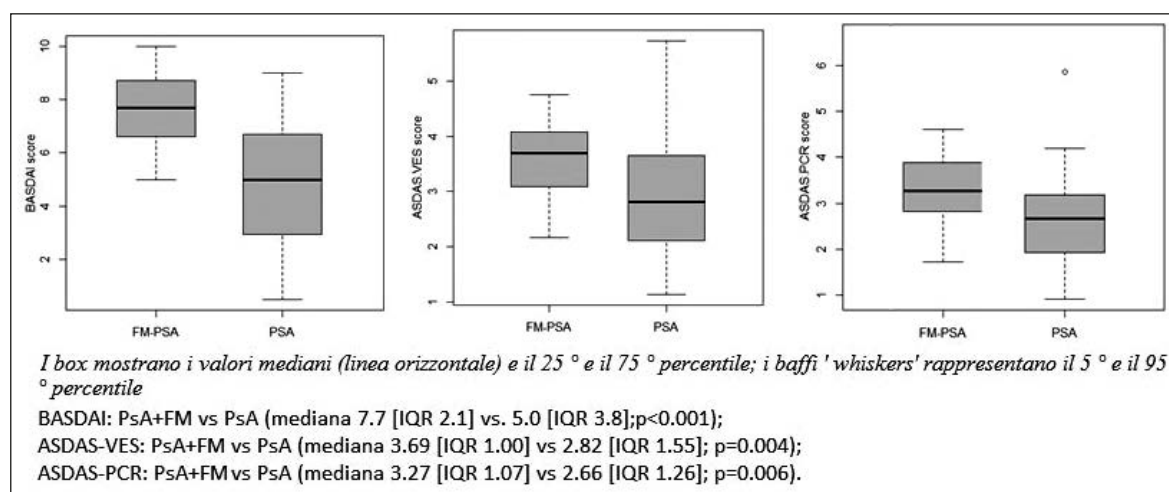


Figura 1 - Box plots di BASDAI, ADSAS-VES e ASDAS-PCR.

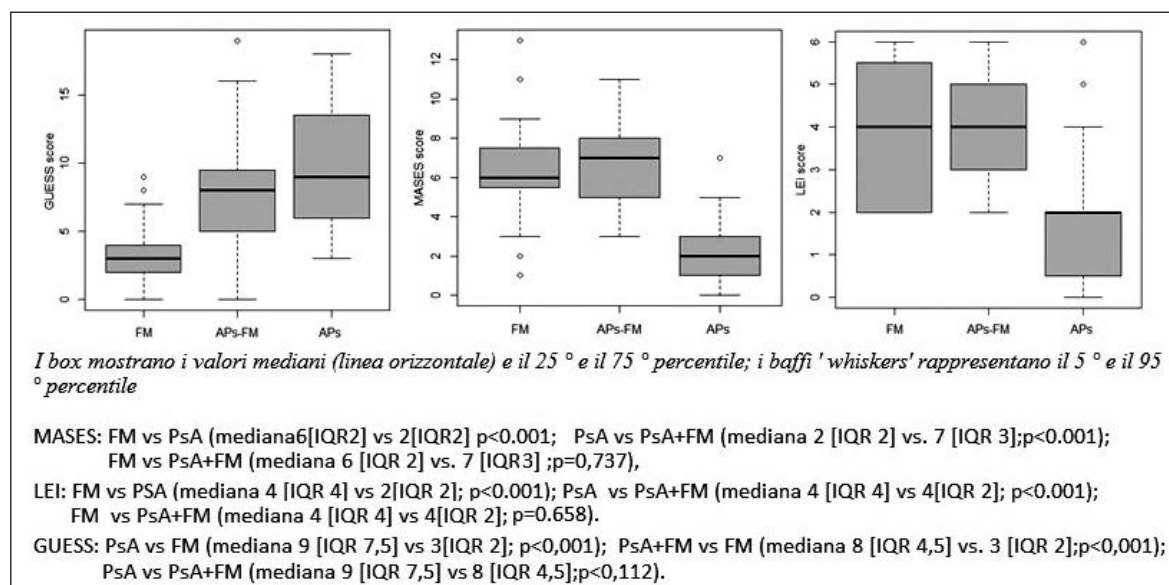


Figura 2 - Box polts di GUESS, MASES e LEI.

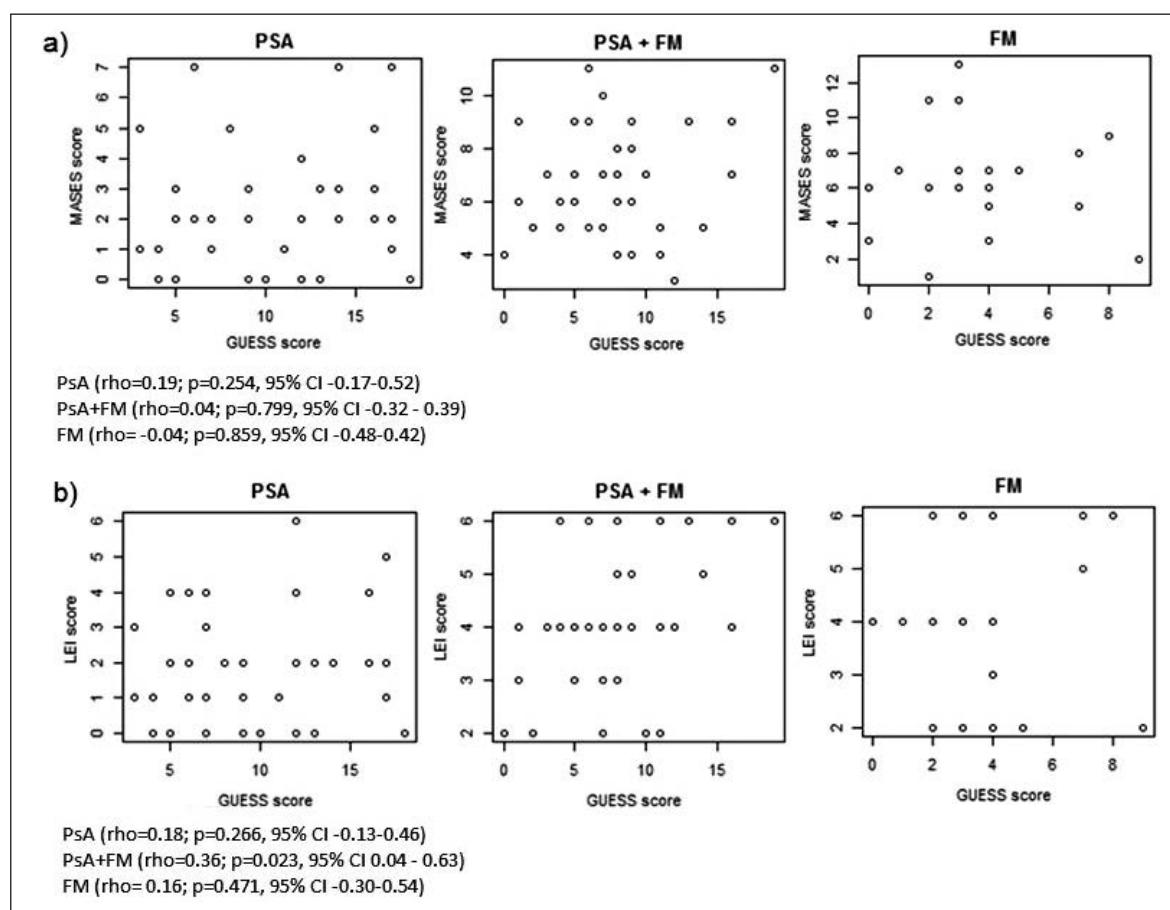


Figura 3 - Correlazione mediante il test di Spearman(rho) tra GUESS, MASES e LEI scores.

(FM: 95,6%donne, dmm 5,09, \pm 3,6 aa) (PsA+FM: 92,3% donne, dmm 7,9, \pm 5,5aa). Non è stata riscontrata differenza riguardante il BMI (p=0.536). Nessun paziente con FM presentava familiarità e/o PsA. I pazienti con PsA mostravano un indice PASI medio di 2,3 \pm 3,1, quelli con PsA+FM di 1,2 \pm 2,45. Il BASDAI era più elevato nei pazienti con PsA+FM vs i pz con PsA (p<0.001), così l'ASDAS-VES (p=0.004), e l'ASDAS-PCR (p=0.006) Fig. 1. All'esame clinico presentavano un coinvolgimento entesico: il 43% dei pz con PsA, il 51.3.8% con PsA+FM e il 50,8% con FM, mentre all'US rispettivamente il 65%, il 54,6% e il 30%. Il MASES era più elevato nel gruppo FM e/o PsA+FM vs PsA (p<0,001), mentre non è stata riscontrata differenza tra FM vs. PsA+FM (p=0,737). Il LEI era più elevato nel gruppo FM e/o PsA-FM (p<0,001), mentre non veniva riscontrata differenza tra questi due gruppi (p=0,658). Il GUESS era più elevato nel gruppo PsA vs. FM (p<0,001), e PsA-FM vs. FM (p<0,001). Nessuna differenza

era stata rilevata tra PsA vs. PsA+FM (p<0,112) Figura 2. Non è stata ritrovata nessuna correlazione tra GUESS e MASES/LEI mediante il test di Spearman (indice Rho) Figura 3a, 3b. Il GUESS ha mostrato una correlazione con la durata di malattia nei pz. con PsA e con PsA-FM (rho=0,38; p=0,016, IC 95% 0,10-0,61), ma non con quelli FM (rho=0,07; p=0,761, 95% CI -0,30 - 0,43), con il BMI (rho=0,2; p=0,05, 95% CI 0,00-0,37) e la dislipidemia (rho=0,34; p=0,006, IC 95% 0,11-0,58) nei tre gruppi.

Conclusioni. L'esame clinico e gli indici di attività di malattia possono sovrastimare il coinvolgimento entesico nei pazienti con PsA+FM. L'esame ecografico in B-mode è in grado di evidenziare alterazioni caratteristiche della PsA e di discriminare il dolore fibromialgico da quello entesico.

Keywords: Entesi, ecografia muscoloscheletrica, artrite psoriasica.

EFFICACY AND SAFETY OF SECUKINUMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS: CASE REPORTS

P029

C. Bruno, V. Funari, S. Naty, R.D. Grembiale

Policlínico universitario, Catanzaro

Background. The discovery of new pathogenic mechanisms involved in the development of PsA has allowed new drugs targeting such as the interleukin-17 (IL-17), that contributes to some autoimmune diseases such as multiple sclerosis (MS). In the present paper we describe two cases of patients with both PsA and MS treated with Secukinumab.

Materials and Methods. Case 1: a 52-years-old man with psoriatic arthritis about 15 years ago, treated with Methotrexate. About three years ago he was diagnosed with multiple sclerosis. Clinical examination showed wrists arthritis, DAS 28 was 3.2 and a PASI was 18. Coexistence of multiple sclerosis excluded the possibility of initiating treatment with anti-TNF. We decided to start treatment with Secukinumab. After 3 months patient showed an improvement of PASI, while arthritic and neurological symptoms were similar to those of the baseline visit. At 6 months, PASI was <3, it was an improvement in DAS 28 (value =2.4). The neurological examination and brain magnetic resonance showed no progression of demyelinating disease.

Case 2: a 59-year-old woman with psoriatic arthritis from 10 years, come to our Center for an exacerbation of arthritis. She referred previous treatment with tumor TNF inhibitor that was interrupted after diagnosed with MS. It was decided to treat the patient with Secukinumab.

At baseline patient had a DAS 28>3.2 and PASI<3. After 6 months patient referred an improvement of arthritis symptoms, with a DAS 28 of 1.6. Brain magnetic resonance imaging was stable.

Results. IL-17 has a critical role in the pathogenesis of psoriatic disease and multiple sclerosis. In these two clinical cases, the concomitant presence of psoriatic arthritis and demyelinating disease has led to the choice of an IL-17 blocker (Secukinumab) as a therapeutic option. In the first case, there was a rapid resolution of the skin component and a subsequent beneficial effect on the joints. Also in the second clinical case, the therapeutic efficacy from an articular point of view occurred approximately 6 months after the start of therapy with Secukinumab. In both patients, however, no progression of demyelinating disease has been demonstrated.

Conclusions. These two clinical cases show that treatment with Secukinumab is safe and effective in the treatment of psoriatic arthritis and concomitant multiple sclerosis.

References

1. Lubrano E, Perrotta FM. The role of IL-17 in the treatment of psoriatic arthritis Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13: 815-821.
2. Khaibullin T, Ivanova V, Martynova E, Cherepnev G, Khaibirov F, Granatov E, Rizvanov A, Khaiboullina S. Elevated Levels of Proinflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients. Front Immunol. 2017; 8: 531.
3. Waisman A Hauptmann J, Regen T The role of IL-17 in CNS diseases. Acta Neuropathol. 2015; 129: 625-37.

Keywords: *Artrite psoriasica, sclerosi multipla, secukinumab.*

APREMILAST: ESPERIENZA CLINICA NELLA GESTIONE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

P030

G. Muccari

S.O.S. Reumatologia, Az. Ospedaliera Pugliese, Catanzaro

Corpo del lavoro. L'Artrite Psoriasica (PsA) è una patologia infiammatoria cronica immunomediata che coinvolge fino al 30% dei soggetti affetti da Psoriasi, con una prevalenza stimata della 0.3-1% della popolazione generale. Manifestazioni della PsA includono dolore e tumefazione articolare, dattilite, entesite, erosione e neo-apposizione ossea, frequentemente associate a compromissione della funzionalità fisica e della qualità di vita.

Le raccomandazioni in merito ai trattamenti enfatizzano la necessità di fronteggiare l'ampio spettro di manifestazioni cliniche della PsA e le comorbidità associate, limitando le complicanze legate al sotto-trattamento della patologia o alle stesse terapie adottate.

Apremilast è un inibitore selettivo orale a basso peso molecolare della PDE4, studiato per il trattamento di malattie infiammatorie croniche, che ha dimostrato efficacia in Psoriasi ed Artrite Psoriasica. Apremilast agisce a livello intracellulare attraverso l'attivazione e l'inibizione di specifici fattori di trascrizione, modulando il rilascio di una serie di mediatori chimici pro ed anti-infiammatori.

Obiettivo dello sperimentatore è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità di Apremilast in 30 pazienti affetti da Artrite Psoriasica dopo 6 mesi di trattamento.

Materiali e Metodi. 30 pazienti con PsA moderato-severa

hanno iniziato trattamento con Apremilast fra Febbraio e Settembre 2017 e successivamente rivalutati dopo sei mesi. Dei 30 pazienti avevano controindicazioni al trattamento con bDMARDs: 14 per rischio infettivo, 14 per comorbidità e 2 per anamnesi di neoplasia. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a terapia con csDMARDs quali ciclosporina, metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, evidenziando problematiche di scarsa efficacia e tollerabilità.

Al fine di valutare il grado di attività di malattia e il miglioramento in corso di terapia con Apremilast, al basale e dopo 24 settimane, a tutti i pazienti sono stati somministrati i seguenti questionari: Health Assessment Questionnaire (HAQ), VAS Dolore. Inoltre i pazienti sono stati valutati tramite gli score DAPSA e PASI, che avevano l'intento di rilevare l'impatto della malattia in termini di compromissione articolare e lesioni cutanee.

Risultati. A 24 settimane nei 30 soggetti trattati con Apremilast, è stato possibile mettere in evidenza miglioramenti sensibili nei PROs (VAS dolore ed HAQ), nell'impegno articolare (DAPSA, TJC, SJC) e nella componente cutanea (PASI).

Non sono stati registrati rilevanti effetti indesiderati o interruzione della terapia.

Keywords: Apremilast, PROs, csDMARDs.

	Basale	6 mesi
ETA', media (DS)	52 (12)	
BMI, media (DS)	26,5 (2,16)	25 (2,12)
TJC, media (DS)	16 (2)	10 (3)
SJC, media (DS)	11 (3,56)	6 (2,8)
PCR mg/L, media (DS)	8,32 (3,10)	4,17 (2,46)
DAPSA, media (DS)	48,65 (8,42)	27,11 (9,40)
VAS dolore, media (DS)	6,86 (0,82)	3,73 (1,25)
HAQ, media (DS)	1,24 (0,57)	0,82 (0,53)
PASI, media (DS)	12,5 (8,57)	4,5 (3,34)

DEFINIZIONE ECOGRAFICA E QUANTIFICAZIONE DELL'EDEMA DEL SOTTOCUTE NELLA DATTILITE

P031

I. Tinazzi¹, L. Idolazzi², A. Zabotti³, L. Arancio⁴, A. Batticiotto⁵, O. De Lucia⁶, N. Girolimetto⁷, P. Macchioni⁷, C. Caimmi², A. Fassio², A. Murgio⁶, G. Sakellariou⁸, A. Iagnocco⁹

¹Unit of Rheumatology, Ospedale Sacro Cuore, Negrar, Verona; ²Rheumatology Unit, University of Verona, Ospedale Civile Maggiore, Verona; ³Department of Medical and Biological Science, Rheumatology Clinic, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine; ⁴Unit of Dermatology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; ⁵Department of Internal Medicine, Rheumatology Unit, ASST-Settelaghi Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi Varese; ⁶Unit of Clinical Rheumatology, Department of Rheumatology and Clinical Sciences, ASST Centro Traumatologico Ortopedico G, Milano; ⁷Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere, Reggio Emilia; ⁸Chair and Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ⁹Academic Rheumatology Centre, Università degli Studi di Torino

Corpo del lavoro. La dattilite, manifestazione patognomonica dell'artrite psoriasica, è caratterizzata dall'interessamento di diverse strutture delle dita delle mani o dei piedi come la membrana sinoviale delle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee ed i tendini flessori. Oltre a queste lesioni, che dal punto ecografico sono già state definite e quantificate con score validati, è presente spesso un edema dei tessuti molli sottocutanei del dito. Lo scopo di questo lavoro è quello di proporre una definizione ecografica di edema del sottocute nella dattilite ed uno score per quantificarlo.

Materiali e Metodi. Dopo revisione sistematica della letteratura focalizzata sull'ecografia nell'edema del sottocute nella dattilite, un gruppo ecografisti con esperienza nella ricerca sulla dattilite (dodici reumatologi e un dermatologo) ha sviluppato un questionario Delphi che includeva degli statements relativi alla tecnica di scansione ecografica, definizione di edema del sottocute e a proposte di scoring systems per valutare la severità del quadro. Ogni item veniva votato in accordo con una scala Likert 0-5. Gli items che non raggiungevano un accordo in almeno il 75% dei partecipanti venivano modificati secondo i commenti ricevuti e riproposti al gruppo, fino al raggiungimento dell'approvazione di almeno il 75% dei membri.

Risultati. Dopo il primo round di risposte è stato raggiunto un accordo del 91% sulle modalità esecutive dell'esame ecografico. Le scansioni volari sono state indicate come più appropriate. È stata inoltre approvata l'indicazione ad effettuare un confronto con un dito controlaterale, quando non tumefatto né dolente.

Si raggiungeva un accordo sulla definizione di edema dopo il II giro di risposte, mentre l'agreement sui sistemi di scoring per la valutazione in scala di grigi e con power-Doppler veniva raggiunto al III round. La definizione di edema nella dattilite approvata dal gruppo è stata la seguente: "presenza di aree ipoecogene/anecogene diffuse o localizzate nel sottocute tra l'epidermide e le strutture correlate ai tendini flessori (guaina tendinea, peritenonion, pulegge), con ispessimento dei tessuti locali e possibile presenza di segnale power Doppler. Tale alterazione deve esser visualizzata in 2 piani di scansione perpendicolari e non deve esser evidente nel dito controlaterale".

Lo scoring system approvato che riguarda la scala di grigi prevedeva nel grado 0 assenza di edema, nel grado 1 lieve edema solo in una falange, nel grado 2 edema lieve in 2/3 falangi o di grado moderato in e nel grado edema di marcata entità almeno in una falange o edema moderato in almeno 2 falangi.

Conclusioni. Il nostro gruppo ha definito il quadro ecografico di edema del sottocute nella dattilite ed ha indicato le scansioni ecografiche più appropriate per l'assessment, fornendo indicazioni sui sistemi di analisi della severità della lesione. Tale lavoro rappresenta la prima fase di un processo di validazione dell'ecografia nell'analisi dell'edema del sottocute nella dattilite, che sarà completato con la valutazione della riproducibilità della metodica.

Keywords: Edema sottocute, ecografia muscolo scheletrica, dattilite.

EFFICACIA DEI FARMACI INIBITORI DELL'ASSE IL-23/IL-17 SUI PATIENT'S REPORTED OUTCOME NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO.

P032

F.M. Perrotta¹, A. Delle Sedie², P. Volpe³, E. Cordisco⁴, N. Milano⁴, M. Gabini³, M. Mosca², E. Lubrano di Scorpaniello¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute - Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso;

²U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ³U.O.C. Reumatologia, Presidio Ospedaliero - Santo Spirito, Pescara;

⁴U.O.C. di Medicina. Ospedale - San Timoteo, Termoli

Corpo del lavoro. La riduzione del dolore articolare, il miglioramento della funzione e della qualità della vita rappresentano outcomes fondamentali nel trattamento dei pazienti con Artrite Psoriasica (AP). Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il miglioramento in alcuni patient's reported outcomes (dolore, attività di malattia valutata dal paziente, qualità della vita) nei pazienti affetti da AP trattati con i nuovi farmaci biologici mirati all'inibizione dell'asse IL-23/IL-17. Sono state inoltre valutate, come obiettivo secondario, le correlazioni con il miglioramento dell'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Pazienti affetti da AP classificati con i criteri CASPAR in attesa di iniziare il trattamento con i farmaci anti-IL12/23 (ustekinumab) e anti-IL-17 (secukinumab, Ixekizumab) sono stati arruolati e seguiti prospetticamente ogni 6 mesi in un contesto di pratica clinica. In tutti i pazienti sono state raccolte, al basale e dopo 6 mesi di trattamento, le principali caratteristiche demografiche e cliniche (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, presenza di entesite attraverso la valutazione del Leeds enthesitis index-LEI, dattilite, impegno cutaneo attraverso la valutazione del Psoriasis area severity index - PASI, intensità del dolore su visual analogue scale - VASd (0-100), attività di malattia percepita dal paziente - PtGA (0-100), e qualità della vita attraverso la valutazione dell'Health Assessment Questionnaire - HAQ).

Risultati. 50 pazienti, età media (SD): 51.3 (12.7) anni; durata

media di malattia (SD): 7.2 (5) anni trattati con ustekinumab (n=8), secukinumab (n=38) ed ixekizumab (n=4) sono stati ammessi allo studio. Dopo 6 mesi, otto pazienti (16%) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti avversi (4.1%) o inefficacia durante il follow-up (11.9%). Quarantadue pazienti hanno raggiunto il follow-up a 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento è stato evidenziato una variazione significativa nei PROs considerati: il miglioramento (mediana/IQR) della VASd, PtGA e HAQ rispetto al basale era rispettivamente -30 (-10/-37), -30 (-10/-45) e -0.12 (0/-0.5) (Fig. 1 a, b, c). Il 45.2%, 42.8% e il 35.7% dei pazienti hanno raggiunto rispettivamente una VASd <20, PtGA <20 ed un HAQ <0.5. Il miglioramento nei PROs correlava significativamente con il miglioramento nel numero delle articolazioni dolenti (ρ : 0.45, 0.48 e 0.32; $p < 0.05$) e tumefatte (ρ : 0.51, 0.48 e 0.43; $p < 0.05$) rispettivamente per VASd, PtGA e HAQ, ma non con il LEI.

Conclusioni. Nel nostro studio osservazionale prospettico, basato sulla pratica clinica, i farmaci inibitori dell'asse IL-23/IL-17 hanno dimostrato efficacia nel ridurre i sintomi legati al dolore articolare e nel migliorare la qualità della vita, configurando questi obiettivi come outcomes raggiungibili nei pazienti affetti da AP.

Keywords: Artrite psoriasi, qualità della vita, farmaci biologici.

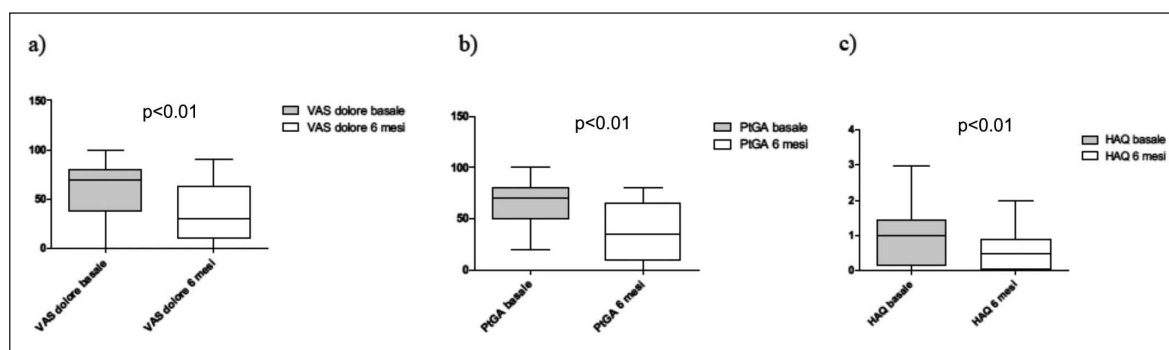


Figura 1 - Valori (box and whiskers) di VASd (a), PtGA (b) ed HAQ (c) nei pazienti affetti da AP al basale e dopo 6 mesi di trattamento con inibitori dell'asse IL-23/17 ustekinumab, secukinumab ed ixekizumab.

PREDITTORI CLINICI E PSICOLOGICI DI INTOLLERANZA GASTROINTESTINALE AL METOTREXATO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA P033

G. Natalello¹, E. De Lorenzis¹, P. Rubortone¹, G. Tanti¹, D. Bruno¹, M.R. Magurano³, G. Peluso², E. Gremese^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³Servizio di Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. L'intolleranza gastrointestinale al metotrexato (MTX) è una causa frequente di scarsa aderenza terapeutica in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA). Ansia e depressione possono favorire l'intolleranza tramite disfunzione autonoma o condizionamento all'esposizione ripetuta al farmaco. Lo scopo del presente studio è quello di valutare prevalenza e associazione con ansia e depressione di intolleranza gastrointestinale al MTX in pazienti con PsA.

Materiali e Metodi. Cinquanta pazienti con PsA in trattamento con MTX sono stati caratterizzati per sintomi da intolleranza gastrointestinale dopo la somministrazione (associativi e subito prima (anticipatori), aderenza terapeutica (MMAS-4), comorbilità (RDCI), ansia e depressione (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale).

Risultati. I pazienti (maschi 36.0%, età 63.5±8.7anni) erano fumatori per il 22.4%, sovrappeso per il 58.0%; presentavano storia di artrite, entesite, dattilite e spondilite rispettivamente nel 96.0%, 16.0%, 30.0% e 12.0% dei casi. La malattia aveva durata media di 9.7 (1.0-32.7) anni con DAPSA indicativo di remissione nel 24.0% e di bassa, moderata e severa attività di malattia rispettivamente nel 46.0%, 28.0% e 2.0% dei casi. Il MTX era assunto da una media di 4.1 anni (1-21 anni), alla dose media di 12.4±3.0 mg/settimana (0.19±0.05 mg/kg), per os nel 14.0% dei pazienti (sottocute nei restanti), associato a c-DMARDs e b-DMARDs rispettivamente nel 18.0% e 34.0% dei casi. Rispettivamente il 46.0% e il 44.0% dei pazienti pre-

sentava ansia e depressione (HADS≥8) e il 62.0% riportava intolleranza gastrointestinale. La prevalenza di nausea, dolore addominale, diarrea e vomito era rispettivamente del 48.0%, 26.0%, 18.0% e 14.0% con pattern associativo e del 36.0%, 14.0%, 8.0% e 4.0% con pattern anticipatorio. La nausea associativa (moderata-severa nel 40.0% dei casi) caratterizzava pazienti femmine (79.2% vs 50.0%, p=0.03), non-fumatori (8.7% vs 34.6%, p=0.03), normopeso (73.1% vs 41.7%, p=0.02), trattati con dosi inferiori di farmaco (12.1±3.4 vs 13.5±2.7 mg/settimana) e con MMAS-4 inferiore (2.58 vs 3.31, p=0.03). La nausea anticipatoria (moderata-severa nel 32.0% dei casi) si associava a maggiore durata di malattia (15.4±14.5 vs 6.5±6.0 anni), normopeso (71.9% vs 33.3%, p=0.008), sintomi ansiosi più severi (8.3±3.5 vs 6.1±4.0, p=0.004) e ridotto MMAS-4 (2.4±1.4 vs 3.3±1.0, p=0.02). La presenza di ansia si associava a nausea anticipatoria indipendentemente da BMI e durata di malattia (OR 5.5, IC95%:1.2-24.2, p=0.02). L'intolleranza gastrointestinale risultava indipendente da depressione, età, caratteristiche di malattia, regime terapeutico e RDCI.

Conclusioni. Oltre la metà dei pazienti con PsA in trattamento con MTX può lamentare intolleranza gastrointestinale con riduzione della dose assunta. Ansia e durata di malattia favorirebbero la nausea anticipatoria.

Keywords: Aderenza alla terapia, ansia e depressione, intolleranza al metotrexate.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINTOMATOLOGIA D'ESORDIO NELL'ARTRITE PSORIASICA

P034

I. Giovannini¹, A. Zabotti¹, L. Idolazzi², S. Zandonella Callegger¹, S. Sacco¹, L. Quartuccio¹, S. De Vita¹

¹Presidio Ospedaliero Universitario, Santa Maria della Misericordia di Udine, Clinica di Reumatologia, Udine;

²Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, Reumatologia, Verona

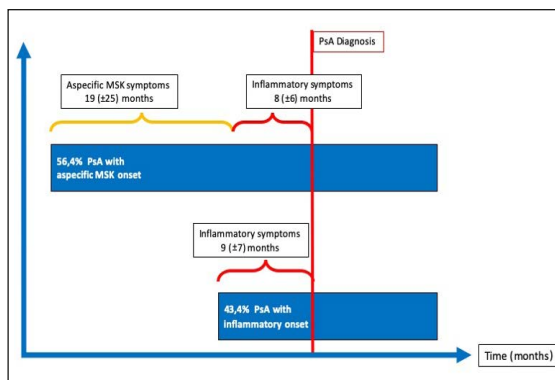
Corpo del lavoro. Nell'artrite psoriasica (PsA) l'utilizzo di strategie terapeutiche sempre più mirate e un avvio precoce della terapia possono aumentare le chance di remissione e prevenire la disabilità (1). Obiettivo del lavoro è caratterizzare l'esordio dei sintomi, il tipo di coinvolgimento articolare e come queste variabili influenzano il raggiungimento della Minimal Disease Activity (MDA) in una coorte di pazienti con nuova diagnosi di PsA.

Materiali e Metodi. Le caratteristiche del dolore articolare prima della diagnosi (non specifico (2) o infiammatorio (3), la loro durata prima della diagnosi, le sedi articolari/entesiche coinvolte e la presenza/assenza di tumefazioni prima della diagnosi sono state le variabili analizzate. L'analisi statistica ha utilizzato il T-test, ANOVA e il test di Pearson per individuare i fattori predittori di MDA tra le variabili al baseline.

Risultati. 76 pazienti consecutivi (42 femmine e 34 maschi) con nuova diagnosi di PsA sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in tabella I. 43/76 (56,6%) dei pazienti riferisce un esordio con una sintomatologia articolare non specifica, 33/76 (43,4%) riferisce invece un esordio con sintomatologia infiammatoria. La durata della sintomatologia articolare prima della diagnosi è riportata nel grafico 1. 49/76 (64,5%) riferisce almeno una tumefazione articolare prima della diagnosi con un tempo medio tra la prima tumefazione riferita e la diagnosi di 10±7 mesi. Le sedi articolari maggiormente colpite dalla PsA all'esordio sono state le mani in 61/76 (80,3%), seguite dai piedi (24/76, 31,6%) e ginocchia (17/76, 22,4%). Tra i fattori predittivi per il raggiungimento dell'MDA al mese +6 di follow up sono risultate la presenza di riferite tumefazioni articolari mentre la durata della sintomatologia muscoloscheletrica, sia non specifica che infiammatoria, non correla in modo statisticamente significativo con il raggiungimento della MDA al mese +6 e +12.

Conclusioni. Il dolore muscoloscheletrico non specifico è la sintomatologia d'esordio più frequentemente riferita dai pazienti

Grafico 1



con una nuova diagnosi di PsA. La durata della sintomatologia, sia non specifica che infiammatoria, non correla nella nostra casistica con il raggiungimento della MDA al mese +6 e +12.

Bibliografia

1. Scher JU et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 153-166.
2. Eder L. et al. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017; 69: 622-629.
3. Taylor W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-2673.

Keywords: Artrite psoriasica, early PsA, minimal disease activity.

Tabella I

Descrizione della popolazione n = 76	
Sesso F/M, n (%)	42/34 (55% / 45%)
Età media, n (± ds) anni	51 ± 11 anni
Fumo, n (%)	17 (22,4%)
Psoriasi cutanea e/o ungueale, n (%)	63 (83%)
PsA Pattern	
Oligoarticolare, n (%)	31 (40,8%)
Poliarticolare, n (%)	45 (59,2%)
Assiale, n (%)	5 (6,6%)
Dattilite, n (%)	19 (25%)
Entesite, n (%)	19 (25%)
Coinvolgimento articolare riferito prima dell'esordio	
Mani	61 (80,3%)
Piedi	24 (31,6%)
Ginocchia	17 (22,4%)
Spalle	7 (9,2%)
Achilleo	10 (13,2%)
Fascia plantare	7 (9,2%)
Epicondilo	8 (10,5%)

POSITIVITÀ DEL POWER DOPPLER COME FATTORE PREDITTIVO DI RISPOSTA A BREVE TERMINE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

P035

R. Lucchetti, F. Ceccarelli, P. Sessa, E. Cipriano, C. Perricone, F. Spinelli, R. Scrivo, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza, Università di Roma

Corpo del lavoro. L'ultrasonografia è una metodica di imaging in grado di valutare lo stato infiammatorio articolare nei pazienti affetti da artropatie infiammatorie, quali artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (AP). Numerose evidenze, derivanti perlopiù da coorti di pazienti con AR, dimostrano come l'ipervascolarizzazione locale, identificata mediante power Doppler (pD), possa svolgere un ruolo predittivo in termini di risposta al trattamento con farmaci biologici e riattivazione di malattia. Scopo del presente studio, condotto su una coorte di pazienti affetti da AP candidati al trattamento con farmaci biologici, è stato quello di valutare l'associazione fra riscontro di segnale pD al tempo basale e risposta clinica a breve termine.

Materiali e Metodi. Il protocollo dello studio prevedeva l'inclusione di pazienti con AP (criteri CASPAR 2006): i dati demografici, anamnestici e laboratoristici sono stati raccolti su cartella elettronica dedicata. Al basale e dopo 4 mesi di terapia è stata eseguita una valutazione articolare comprensiva di conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, attività di malattia (scala analogico-visiva 0-100), per calcolare gli indici di attività DAS28 e DAPSA. La risposta alla terapia è stata valutata mediante criteri EULAR. La valutazione ultrasonografica (MyLab™Eight eXP - Esaote) è stata eseguita a livello di articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali e radiocarpica, per identificare la presenza di ipertrofia sinoviale (grey scale - GS) e pD in accordo con le definizioni OMERACT 2019. Mediante applicazione di uno score semiquantitativo (0-3) abbiamo identificato uno score di GS (range 0-33) e di pD (0-33).

Risultati. Abbiamo arruolato 33 pazienti [M/F 13/20, età mediana 57 anni (IQR 12), durata mediana di malattia 96 mesi (IQR 84)] 12 trattati con adalimumab (36.4%), 6 con etanercept (18.2%), 2 con certolizumab (6.1%), 1 con golimumab (3%), 11 con secukinumab (33.3%) e 1 con ustekinumab (3%). Al tempo basale si registrava un valore mediano di DAS28PCR pari a 3.96 (IQR 1.1), DAPSA 22.5 (IQR 11.9), GS 4 (IQR 4.5), pD 0 (IQR 1). Al tempo basale il GS score correlava significativamente con attività di malattia (DAS28PCR $r=0.5$, $p=0.02$; DAPSA $r=0.4$, $p=0.02$) e pD score ($r=0.4$, $p=0.02$). In accordo con i criteri EULAR, dopo 4 mesi 18 pazienti (54.5%) risultavano responsivi al trattamento: in questo gruppo la positività del pD in almeno una articolazione al tempo basale risultava significativamente più frequente rispetto ai non responsivi (33.3% versus 18.2%, $p=0.02$). Tale associazione risultava più forte quando si considerava la frequenza del segnale pD in almeno 2 articolazioni, riscontro evidente esclusivamente nei soggetti responsivi. Non si evidenziavano differenze significative in termini di GS score.

Conclusioni. I risultati del presente studio documentano come la presenza del pD al tempo basale, ed in particolare in almeno 2 articolazioni, rappresenti un fattore predittivo di risposta a breve termine alla terapia con farmaci biologici in pazienti con AP.

Keywords: Artrite psoriasica, power doppler, farmaci biologici.

ASSOCIAZIONE TRA SINTOMI DEPRESSIVI E DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA**P036**

E. De Lorenzis¹, A. Di Giorgio³, G. Natalello¹, A. Nesci³, D. Bruno¹, D. Lucchetti⁴, G. Tanti¹, C. Di Mario¹, P. Rubortone¹, M.R. Magurano⁵, B. Tolusso², A. Santoliquido³, G. Peluso², E. Gremese^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³Servizio di Angiologia, Divisione di Medicina Interna, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ⁴Istituto di Patologia generale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵Servizio di Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Gli eventi cardiovascolari (CV) sono la prima causa di morte in pazienti con artrite psoriasica (PsA); le attuali strategie di riduzione del rischio CV appaiono in parte inadeguate. La depressione è una comorbilità associata a PsA riconosciuta come fattore di rischio CV indipendente nella popolazione generale; la disfunzione endoteliale, valutata come riduzione della Flow Mediated Dilatation (FMD) dell'arteria brachiale, è un predittore di eventi CV maggiori in popolazioni ad alto e basso rischio. Con il presente studio abbiamo indagato la relazione tra funzione endoteliale e sintomi depressivi in una coorte di pazienti con PsA.

Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi affetti da PsA e senza storia di eventi CV maggiori, sono stati caratterizzati per variabili generali e di malattia psoriasica e fattori di rischio CV tradizionali. Il rischio di eventi CV è stato calcolato tramite Framingham Risk Score (FRS), la presenza di sintomi depressivi o ansiosi significativi è stata definita per Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ≥ 8 . La funzione endoteliale è stata valutata come variazione del diametro dell'arteria brachiale indotta da ischemia (FMD). IL-6 sierica è stata quantificata tramite ELISA, IL-17 e TNF- α tramite metodica Luminex.

Risultati. La coorte era composta da 52 pazienti (maschi 36.5%, età media di 53.4 \pm 14.3 anni, durata di malattia di 9.1[0-26.8] anni). Il 75.0% dei pazienti presentava interessamento cutaneo, il 100.0% artrite periferica, il 50.0% entesitico, il 46.2% dattilico e il 17.3% spondilico. Il PASI medio era di 0.5 (0.0-3.2), il DAPSA era indicativo di remissione nel

17.3% e di bassa, media e alta attività di malattia nel 38.5%, 32.7% e 11.5% dei casi, rispettivamente; il 32.8% dei pazienti era in Minimal Disease Activity (MDA). I pazienti erano in trattamento con DMARDs convenzionali per il 61.5% e con DMARDs biologici per il 38.5%. Il 26.0% dei pazienti era fumatore, il 23.1% obeso, il 70.2% dislipidico, il 36.5% iperteso e il 9.6% diabetico. Il rischio medio di eventi CV secondo FRS era il 9.7% (0.5-24.5). Rispettivamente il 48.1% e il 40.4% presentavano sintomi di ansia e depressione. La sintomatologia depressiva si associava a sesso femminile (48.8vs19.0%, $p=0.03$) e a valori maggiori di DAPSA (19.1 \pm 12.7vs11.8 \pm 8.6, $p=0.01$) e minori di FMD (6.9 \pm 4.3%vs9.6 \pm 4.6, $p=0.02$). Pazienti con e senza sintomi depressivi non differivano per età, BMI, durata e domini di malattia, PASI, trattamento, fattori di rischio CV e FRS, concentrazioni di citochine in relazione alla sintomatologia depressiva. Non vi era differenza di FMD in relazione alla sintomatologia ansiosa. Nel modello di regressione stepwise forward, la presenza di sintomi depressivi era il miglior predittore di FMD inferiore al 25° percentile tra le variabili considerate (OR3.9, IC95% 1.1-14.2, $p=0.03$).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con PsA, i sintomi depressivi si associano ad una ridotta funzione endoteliale. Gli stessi potrebbero pertanto concorrere alla definizione del rischio CV in questi pazienti.

Keywords: *Disfunzione endoteliale, rischio cardiovascolare, depressione.*

CLINICAL ASSOCIATION BETWEEN URIC ACID/25-HYDROXYVITAMIN D SERUM LEVELS RATIO IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS**P037****F. Masini¹, K. Gjeloshi¹, F. Danzo¹, F. Guarino¹, M. Tardugno¹, R. Ferrara¹, G. Cuomo²**¹*Medicina interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli;*²*Medicina Interna, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania, L. Vanvitelli, Napoli*

Background. The association between hyperuricemia and psoriatic arthritis (PsA) is actually generally accepted. Previous studies have demonstrated that uric acid suppress 25(OH)D metabolism (1). More evidence is required to demonstrate the immune modulatory effects in psoriasis, psoriatic arthritis and other autoimmune diseases. In particular, the potential association between 25-hydroxyvitamin D serum levels and PsA still remains unknown.

To assess a clinical association between uric acid/25(OH)D serum levels ratio related to PASI, BASDAI and DAPSA, if any, in patients with psoriatic arthritis.

Materials and Methods. We retrospectively observed 61 patients with psoriatic arthritis referred to our outpatients clinic, independently from already being on therapy or naïve. All selected patients underwent only conventional non-biological therapy at baseline and none received vitamin D supplementation and either allopurinol or febuxostat previously. Blood samples were drawn from all participants for assessment of 25-hydroxyvitamin D and uric acid serum levels. Disease activity of psoriasis and psoriatic arthritis were assessed by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

We assessed the covariates of interest by the Wilcoxon non parametric test, through the SPSS 24 Software.

Results. We observed 61 patients, mainly females (83.6%). At the univariate analysis, the uric acid/25(OH)D serum levels ratio revealed significantly associated with DAPSA and BASDAI indexes ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), whilst no significant association emerged with the PASI index ($p = 0.462$).

Conclusions. Data in the literature about these associations in the context of psoriatic arthritis are really poor. As a consequence, our findings, though preliminary, suggest us to hypothesize a potential role of uric acid/25(OH)D serum levels ratio as potential inflammation marker in order to better assess the disease activity. However, future larger studies are needed to investigate more in depth this association.

Reference

1. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Vitamin D insufficiency and deficiency are associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2019; 4: 1-6.

Keywords: *Psoriatic arthritis, uric acid, 25-hydroxyvitamin D.*

INFLUENZA DEL BODY MASS INDEX SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E METANALISI

P038

A. Ortolan, M. Felicetti, M. Lorenzin, R. Ramonda

Università di Padova

Corpo del lavoro. Le spondiloartriti assiali (axSpA) sono una malattia infiammatoria cronica che interessa principalmente lo scheletro assiale. Lo strumento più utilizzato finora per la misurazione dell'attività di malattia nelle axSpA è stato il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, score totale 0-10). Studi precedenti hanno suggerito che il sovrappeso o l'obesità, definiti come Body Mass Index (BMI) rispettivamente >25.0 e >30.0 , possano influenzare l'attività di malattia. Scopo del nostro lavoro è stato pertanto valutare se sovrappeso o obesità (E, esposizione) si associno a BASDAI più elevato (O, outcome) nei pazienti affetti da axSpA (P, popolazione).

Materiali e Metodi. La ricerca bibliografica è stata condotta nei database MEDLINE, PubMed and Web of Science usando termini di ricerca corrispondenti agli elementi "PEO". Gli abstracts risultanti, dopo eliminazione dei duplicati, sono stati screenati (con lettura full-text qualora necessario) secondo criteri predefiniti di inclusione:

- 1) popolazione: pazienti adulti affetti da axSpA secondo diversi set di criteri classificativi eccetto criteri per l'artrite psoriasica (Classification criteria for Psoriatic ARthritis CASPAR, Moll & Wright);
- 2) esposizione definita secondo BMI;
- 3) valori di BASDAI riportati per ciascuna classe BMI;
- 4) tipo di studio: osservazionale di tipo trasversale, caso-controllo, oppure dati basali di studi longitudinali. Sono stati esclusi le case series, i case reports, gli editoriali e le review.

I dati di tutti gli studi rispettanti i criteri di inclusione e esclusione sono stati estratti indipendentemente da due reviewers

(AO, MF). La Newcastle-Ottawa Scale (NOS) per gli studi trasversali, caso-controllo e di coorte è stata utilizzata per il quality-check. Successivamente gli studi che rispettavano i criteri di inclusione/esclusione e con qualità almeno soddisfacente secondo la NOS (studi trasversali: $NOS > 4$; coorte e caso-controllo > 5) sono stati considerati per la metanalisi principale, che ha valutato la differenza media (mean difference, MD) tra il BASDAI dei pazienti con normale BMI e quello dei pazienti sovrappeso o obesi. L'eterogeneità è stata valutata tramite I² statistics. Sub-analisi hanno valutato:

- 1) la MD tra BASDAI di pazienti con BMI normale e di pazienti sovrappeso;
- 2) la MD tra BASDAI di pazienti con BMI normale e di pazienti obesi.

Le metanalisi sono state eseguite tramite random-effects models.

Risultati. Dieci articoli sono stati inclusi nella metanalisi. La MD tra i BASDAI dei pazienti con BMI normale e quelli sovrappeso o obesi era -0.38 (95%CI: $-0.56, -0.21, p < 0.0001$) (Fig. 1). Quando il BASDAI dei pazienti con BMI normale è stato confrontato con quello dei pazienti sovrappeso, la MD era -0.09 (95% CI: $-0.33; 0.15, p = 0.45$); quando è stato confrontato con il BASDAI dei pazienti obesi, la MD era -0.77 (95%CI: $-1.07; -0.48, p < 0.0001$).

Conclusioni. I pazienti sovrappeso o obesi tendono ad avere valori di BASDAI più elevati. La differenza più significativa sembra essere presente tra pazienti con BMI normale e quelli obesi.

Keywords: Spondiloartriti assiali, BMI, attività di malattia.

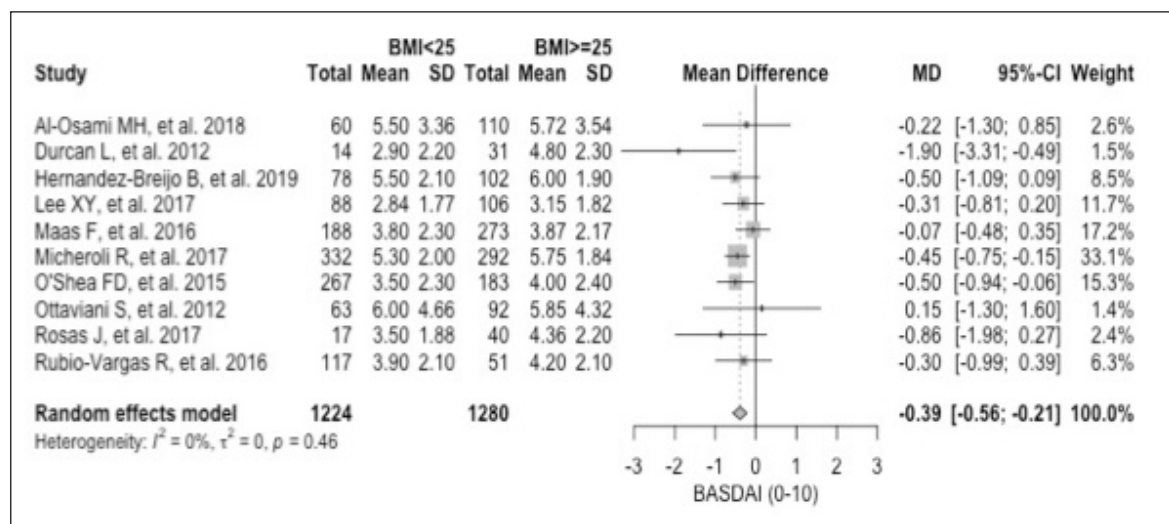


Figura 1 - Metanalisi con random-effects model del Bath Ankylosing Spondylitis Disease activity scores (BASDAI) nei pazienti affetti da axSpA con BMI normale (<25) versus sovrappeso od obesi (≥ 25).

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DELLE DATTILITI "COLD" E CONFRONTO CON LE FORME SINTOMATICHE. RISULTATI DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO SU 125 CASI.

P039

N. Girolimetto¹, P. Macchioni¹, I. Tinazzi², V. Bascherini³, P. Bottiglieri³, M. Tasso³, V. Sabbatino³, L. Costa³, F. Caso³,
N. Possemato¹, C. Salvarani^{1,4}, R. Scarpa³

¹Reumatologia dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia; ²IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona;

³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

⁴Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Corpo del lavoro. La dattilite è un segno distintivo dell'artrite psoriasica (APs); nonostante la diffusa tumefazione digitale, può talvolta essere asintomatica. L'obiettivo di questo studio era di confrontare le caratteristiche cliniche ed ecografiche della dattilite asintomatica (cold) con quella sintomatica, in pazienti affetti da APs.

Materiali e Metodi. In questo studio multicentrico trasversale 125 dattilite della mano (provenienti da 99 pazienti affetti da APs) sono state valutate per la presenza di dolore spontaneo (VAS 0-10), limitazione funzionale soggettiva (VAS 0-10) e dolorabilità (score 0-3) con il calcolo del Leeds Dactylitis Index (LDI). Le dita sono state successivamente studiate da 3 Reumatologi usando un ecografo ad alta frequenza (Esaote MyLab70XVG, sonda lineare 6-18 Mhz) sia in scala di grigi (GS) che in Power Doppler (PD), per la presenza e la classificazione di: tenosinovite del flessore, edema dei tessuti molli, segnale PD sottocutaneo (PDUS), coinvolgimento del tendine estensore e sinovite articolare. Le caratteristiche cliniche e ultrasonografiche (US) delle dita sintomatiche sono state confrontate con quelle asintomatiche.

Risultati. Le dita sintomatiche (n=80) avevano una durata della dattilite significativamente più bassa rispetto alle dita asintomatiche (n=36) ($p<0,001$). I valori medi di LDI, VAS-dolore (0-10) e VAS-limitazione funzionale (0-10) erano significativamente più alti nelle dita con dattilite sintomatica ($p<0,001$ e $p=0,009$, rispettivamente). La dattilite sintomatica aveva una maggiore prevalenza di tenosinovite del flessore di grado >2 , edema dei tessuti molli e segnale PDUS sottocutaneo ($p<0,001$). Inoltre, la forma asintomatica ha mostrato una maggiore prevalenza di sinovite articolare (sia in GS che in PD) rispetto alla forma sintomatica ($p<0,001$).

Conclusioni. Il nostro studio multi-centrico dimostra che la dolorabilità ed il dolore spontaneo nella dattilite sono correlati alla tenosinovite del flessore di grado >2 e ad anomalie extrasinoviali; al contrario, la forma di dattilite asintomatica (cold) appare caratterizzata da sinovite articolare.

Keywords: Dattilite, artrite psoriasica, ecografia muscolo-scheletrica.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN SPONDILITE ANCHILOSANTE: PERFORMANCE E CALIBRAZIONE DEI CLASSICI ALGORITMI, ORIGINALI E ADATTATI, IN UN'AMPIA COORTE MULTICENTRICA

P040

D. Currado¹, L. Navarini¹, F. Caso², L. Costa², M. Tasso², P. Ruscitti³, F. Perrotta⁴, L. Delfino⁵, N. Maruotti⁶, C. Lunardi⁵, F.P. Cantatore⁶, E. Lubrano di Scorpaniello⁴, R. Giacomelli³, R. Scarpa², A. Afeltra¹

¹Unità di Allergologia, Immunologia, Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma;

²Unità di Reumatologia, Università degli Studi Napoli Federico II, Napoli; ³Unità di Reumatologia,

Università degli Studi dell'Aquila; ⁴Unità di Reumatologia, Università degli Studi del Molise, Campobasso;

⁵Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; ⁶Clinica Reumatologia, Università degli Studi di Foggia

Corpo del lavoro. Nella spondilite anchilosante (SA), è documentato un aumentato rischio cardiovascolare (CV). Gli algoritmi di predizione del rischio CV dimostrano scarsa performance e calibrazione nei pazienti affetti da artriti; pertanto EULAR raccomanda di adattarli con un fattore moltiplicativo di 1.5 per pazienti con artrite reumatoide (AR) o con altre artriti infiammatorie. Obiettivo dello studio è analizzare performance e calibrazione di alcuni algoritmi di rischio CV originali e adattati in pazienti con SA.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo su una coorte prospettica di pazienti con SA. Sono stati inclusi pazienti con follow-up di 10 anni e che non presentassero storia di evento CV al basale.

Il primo tra i seguenti è stato considerato come outcome: infarto miocardico (IMA), angina instabile e stabile, scompenso cardiaco (HF), morte cardiaca improvvisa, stroke ischemico ed emorragico, attacco ischemico transitorio (TIA), Arteriopatia obliterante (PAD). Al basale, sono stati calcolati i seguenti algoritmi di rischio CV: SCORE, CUORE, Framingham, QRISK2, QRISK3, ASSIGN e Reynolds Risk Score (RRS), nelle versioni originali e adattati secondo raccomandazioni

EULAR (tranne che per QRISK2, QRISK3 e ASSIGN, per i quali il fattore moltiplicativo per AR è intrinseco).

L'abilità discriminativa degli algoritmi è stata valutata con curve ROC. Il confronto tra le AUC delle ROC è stato effettuato tramite logrank test. La calibrazione è stata valutata confrontando la concordanza tra eventi osservati e predetti utilizzando il test Hosmer-Lemeshow (HL).

Risultati. Sono stati inclusi nell'analisi 133 pazienti affetti da SA. Abbiamo osservato eventi CV in 18 pazienti (8 IMA, 1 angina stabile, 2 HF, 2 TIA, 2 stroke ischemico, 1 stroke emorragico e 2 PAD). Le caratteristiche della popolazione sono riassunte in tabella I.

È stata documentata una c-statistic di 0,6697 (95% CI 0,49187 to 0,84765), 0,6109 (95% CI 0,40986 to 0,812), 0,6579 (95% CI 0,50527 to 0,81054), 0,6833 (95% CI 0,50306 to 0,86363), 0,6572 (95% CI 0,47919 to 0,83514), 0,7178 (95% CI 0,54676 to 0,88892) e 0,6728 (95% CI 0,48430 to 0,86131) rispettivamente per SCORE, CUORE, Framingham, QRISK2, QRISK3, RRS e ASSIGN (Fig. 1A-1E). Il fattore moltiplicativo non ha migliorato significativamente le performance di nessuno degli algoritmi. Il test di

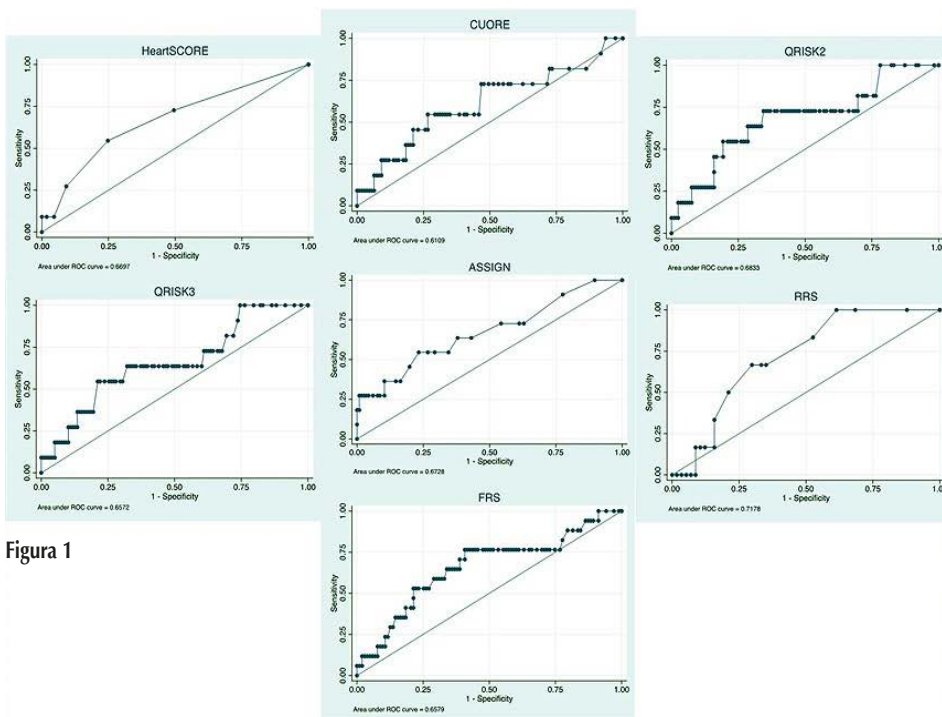


Figura 1

Tabella I	Pazienti con SpA (n=133)	SpA senza evento CV (n=115)	SpA con evento CV (n=18)	p
Età	46 (39-54)	45 (38-53)	55 (46-64)	0.003
Femmine/Maschi	45.11/54.89	46.96/53.04	33.33/66.67	ns
Durata di malattia	14.31 (11.34-32.68)	14.01 (11.34-30.35)	19.34 (13.13-113.91)	0.028
HLA-B27 pos/neg	42.86/57.14	43.48/56.52	38.89/61.11	ns
ASDAMI	4.25 (2.62-6.2)	4.1 (2.6-5.64)	6.5 (4-7.2)	0.04
ASDAMI+ ultimi 12 mesi si/no	50/50	54.67/45.33	23.08/76.92	0.06
ASAFI	9 (1.25-5.25)	2.5 (0.8-4.7)	0.4 (2.1-4)	0.03
Sindesmofiti	31.62/68.38	28/72	52.94/47.06	0.04
Entesite	32.58/67.42	31.58/68.42	38.89/61.11	ns
PCR (mg/l)	3.2 (1.6-6)	3 (1.6-7)	4.4 (3-12.2)	0.03
VES (mm/h)	21 (11-32)	29.5 (13-31)	24 (12-45)	ns
Fumatori (%)	33.83/66.17	32.17/67.83	44.44/55.56	ns
Storia familiare di evento CV (%)	27.07/72.93	24.35/75.65	44.44/55.56	ns
Fibrillazione atriale	1.50/98.5	3.87/96.13	5.56/94.44	ns
Diabete	7.52/92.48	8.96/93.04	11.11/88.89	ns
Insufficienza renale classe III-IV	1.50/98.5	0/100	11.11/88.89	0.02
Pressione sistolica (mmHg)	125 (120-140)	127.5 (120-135)	125 (120-140)	ns
Colesterolo totale	188 (169.5-207)	188 (170-208)	190 (167-204)	ns
Colesterolo HDL	54 (45-63)	54 (46-60)	58 (44-66)	ns
Colesterolo LDL	109 (98-125)	110 (98-127)	103 (98-112)	ns
BMI	25.6 (23.3-27.6)	25.3 (22.8-27.6)	26.7 (25.5-29.1)	ns
Statina	11.45/88.55	8.85/91.15	27.78/72.22	0.03
Cardioflogina	8.27/91.73	5.22/94.78	27.78/72.22	0.007
HeartSCORE	3 (0-2)	5 (0-1)	2 (1-3)	0.001
CUORE	1.545 (0.06-4.54)	1.06 (0.06-4)	5.01 (2.01-8.06)	0.03
Framingham	6.53 (2.08-13.53)	6.01 (2.07-12.03)	13.06 (8.03-17.07)	0.04
RRS	5 (2-8)	4 (2-7)	9 (6.5-11.5)	0.008
QRISK2	4.01 (1.01-10.06)	3.06 (1-8.03)	12.06 (6.03-17)	0.003
QRISK3	5.1 (1.4-11.4)	4.4 (1.1-9.45)	12 (3.5-17.1)	0.006
ASSIGN	6 (3-12)	6 (3-10)	13 (6-18)	0.003

Hosmer-Lemeshow non ha documentato uno scarso fit del modello per tutti gli algoritmi considerati. La differenza di AUC tra la curva ROC del RRS e gli altri algoritmi non è risultata statisticamente significativa.

Conclusioni. Il presente studio documenta una modesta abilità discriminativa degli algoritmi di rischio CV nei pazienti per SA, fatta eccezione per RRS in cui si dimostra una buona abilità discriminativa. Gli adattamenti secondo raccomanda-

zioni EULAR non migliorano le performance di nessuno degli algoritmi.

Documenta inoltre la necessità di una migliore stratificazione del rischio CV nei pazienti affetti da SA, sviluppando algoritmi di rischio dedicati.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, algoritmi di rischio, spondilite anchilosante.*

28 novembre 2019

P41 - P60

SESSIONE POSTER 3

**ARTRITE PSORISIACA
E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (3)**

Moderatori:

M. Muratore, G. Varcasia

BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS ENROLLED IN THE ONGOING SIRENA STUDY, A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN SUBJECTS WITH A NEWLY OR CONFIRMED DIAGNOSIS OF SPONDYLOARTHRITIS, NAÏVE TO CONVENTIONAL, TARGETED AND BIOLOGICAL DMARDS

P041

A. Zabotti¹, A. Gabrielli², C.F. Selmi³, R.D. Grembale⁴, R. Ramonda⁵, L. Dagna⁶, S. D'Angelo⁷, R. Gerli⁸, S. De Vita¹, S. Marelli⁹, D. Frigerio⁹, E.G. Favalli¹⁰

¹S.O.C. Reumatologia, ASUI Santa Maria della Misericordia, Udine; ²S.O.D. Clinica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona; ³U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, IRCCS Istituto Clinico Humanitas ed Università degli Studi di Milano, Rozzano; ⁴Rheumatology Research Unit, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia, Catanzaro; ⁵U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ⁶U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁷Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo, Potenza; ⁸S.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; ⁹Medical Affairs Department, Immunology, Janssen Cilag SpA, Cologno Monzese, Milano; ¹⁰S.C. Reumatologia ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini e CTO, Milano

Background. SIRENA is an Italian, observational and prospective study in Spondyloarthritis (SpA) subjects, naïve to conventional, targeted and biological DMARDS.

Patients are diagnosed according to ASAS criteria and classified in patients with predominant axial or with mainly peripheral manifestations. Different subtypes of SpA are evaluated at the baseline and at each study visit, as well as clinical features (i.e. presence of dactylitis, enthesitis, involvement of skin/nail and of other extra-articular organs). Diagnostic delay is also registered. Effectiveness and safety data for SpA treatments are evaluated during the study course, as well as patient reported outcomes (PROs). Additionally, data on comorbidities, laboratory values, time to biologics and drug retention are also collected.

Materials and Methods. Baseline data including demographic characteristics and patterns of clinical presentation on

subjects enrolled between June 2017 and February 2019 are presented.

Results. 282 patients were enrolled in 23 Rheumatology sites: mean age was 50.8 years (min 19 - max 83 years old) and 51% of them were men. Baseline characteristics are shown in Table I. At the study entry, 18% of the patients were obese (BMI maximum =39.7), 22% overweight. Diagnostic delay was registered for 58.1% patients with a mean delay of 57.1 months. The main reason of this delay was incorrect referrals (44%) and previous misdiagnosis (27%). The most frequent type of SpA diagnosed was psoriatic arthritis (54.3%) followed by ankylosing spondylitis (18.5%), undifferentiated SpA (11.5%), non-radiographic axial SpA (8.2%), and enteropathic SpA (7.5%). The majority of patients reported as first symptom peripheral arthritis and inflammatory back pain, followed by enthesitis (Tab. II). The most frequently reported comorbidities

Table I

Baseline patient characteristics	Mean, when applicable
Age (y) N=282	50.8 years
Sex (female/male - %) N=282	49/51
Weight (Kg) N=268	73.7 Kg
BMI N=267	25.3
Smoking Status (never/ongoing/past - %) N=273	56.8/22/21.2
Alcohol consumption (not/occasional/usual drinker- %) N=272	50.0/44.9/5.1
SpA diagnosis (Axial/Peripheral - %) N=282	35.8/64.2
Diagnostic Delay (yes/no - %) N=279	58.1/41.9
Months of diagnostic delay (mean of the delay in months)	57.1 months for the delay
Newly vs confirmed SpA diagnosis (%) N=282	68.4/31.6

Table II

First Symptom Referred	Number of Patients N=281 *more than 1 symptom referred by each patient
Arthritis	145
Enthesitis	56
Heel Enthesitis	14
Dactylitis	35
Inflammatory Back Pain	114
Psoriasis skin	67
Psoriasis nail	21
Uveitis	5
Crohn's Disease	10
Ulcerative Colitis	6

Table III

Comorbidities	N=282 More than 1 comorbidity referred by each patient
Cardiometabolic	30.1%
- Hypertension	27.0%
- Dyslipidemia	13.8%
- Diabetes	7.1%
- MetS	6.0%
- CHD	3.2%
Psoriasis	50.4%
Gastrointestinal	15.7% (5.3% Crohn's disease)
Endocrine	9.6%
Depression/Anxiety	5.7%
Osteoporosis	4.6%
Hepatic	4.3% (2.5% NAFLD)
Infections	3.9%
Malignancies	2.8%
Kidney	1.8%

were psoriasis (50.4%), cardiometabolic and gastrointestinal diseases (respectively 30.1% and 15.7%) (Table III). To the 154 PsA patients defined according to peripheral ASAS criteria, CASPAR classification criteria were also applied with a performance of 95% and a mean score of 3.64.

Conclusions. SIRENA is the first dedicated National Registry

for SpA patients. These data are in line with preliminary ones on the first 109 patients, confirming the representativeness of the Registry. Regarding PsA cases, the accordance between ASAS and CASPAR criteria was very high.

Keywords: Registry, spondyloarthritis, psoriatic arthritis.

COMPARISON BETWEEN DEMOGRAPHIC AND BASELINE CLINICAL *CHARACTERISTICS OF PREDOMINANT AXIAL VS MAINLY PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS (SPA) PATIENTS, ENROLLED IN THE ONGOING SIRENA STUDY, A NATIONAL PROSPECTIVE REGISTRY IN SPA

P042

R. Foti¹, G. Cardinale², L. Costa³, F. Franceschini⁴, F. Ciccìa⁵, A. Marchesoni⁶, G. Guggino⁷, M. Rossini⁸, E. Lubrano di Scorpaniello⁹, M. Galeazzi¹⁰, M.S. Chimenti¹¹, G. Bianchi¹², G. Galfo¹³, S. Marelli¹⁴, E.G. Favalli¹⁵

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ²U.O. Reumatologia, Distretto nr. 1 ULSS6 Euganea, Padova; ³U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁴U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ⁵Unità di Programma Artriti e Farmaci Biologici, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ⁶S.C. Day Hospital di Reumatologia, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini e CTO, Milano; ⁷U.O. Reumatologia, AOU Policlinico Paolo Giaccone e Università degli Studi di Palermo, Palermo; ⁸U.O.C. Reumatologia, Ospedale Policlinico G.B. Rossi Borgo Roma, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁹U.O.S.V.D. Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso; ¹⁰U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; ¹¹Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ¹²S.C. Reumatologia, ASL3 Genova, Arenzano, Genova; ¹³U.O. Reumatologia e Medicina Generale, Lungodegenza Ospedale Busacca, Azienda Provinciale Sanitaria di Ragusa, Scicli, Ragusa; ¹⁴Medical Affairs Department, Immunology, Janssen Cilag SpA, Cologno Monzese, Milano; ¹⁵S.C. Reumatologia, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini e CTO, Milano

Background. SIRENA is an Italian, observational and prospective study in Spondyloarthritis (SpA) subjects, naïve to conventional, targeted and biological DMARDs. Patients are diagnosed according to ASAS criteria and classified in patients with predominant axial or mainly peripheral manifestations.

Materials and Methods. A descriptive comparison on demographic and clinical characteristics of these two SpA subgroups of patients is presented.

Results. In 23 Rheumatology sites, 282 patients were enrolled according to ASAS criteria: 101 (47.3%) with predominant axial manifestations (AX) and 181 (52.8%) with mainly peripheral ones (PER). Their baseline characteristics are shown in Table I. Mean age was higher for PER group

where males were slightly superior to females. While mean weight and BMI were quite similar, there were more obese patients in AX (21.4% AX vs 16.1% PER) and more overweight ones in PER (19.4% AX vs 23.8% PER). The % of subjects for which a diagnostic delay was registered is higher in AX (65.7% vs 53.9% PER) and the delay longer (mean of 73.1 months vs 47.8). In both groups, the main reason of this delay was incorrect referrals (41.5% for AX and 45.3% for PER). Noteworthy the fact that in PER group, the 75.7% of patients had a newly diagnosed SpA. In PER, the most frequent SpA type was PsA (82.3%) followed by undifferentiated SpA (8.8%) and enteropathic SpA (7.5%), while in AX, 49.5% were ankylosing spondylitis patients, 21.8% nr-

Table I

Baseline patient characteristics	Mean, when applicable AXIAL n=101	Mean, when applicable PERIPHERAL n=181
Age (y)	47.3 years	52.8 years
Sex (female/male - %)	50.5/49.5	47.5/52.5
Weight (Kg)	73.0 Kg	73.9 Kg
BMI	25.3	25.4
Diagnostic Delay (yes - %)	65.7%	53.9%
Months of diagnostic delay (mean - months)	71.3 months for the delay	47.8 months for the delay
Newly SpA diagnosis (%)	55.5%	75.7%

Table II

First Symptom referred	AXIAL n=101 *more than 1 symptom referred by each patient	PERIPHERAL n=181 *more than 1 symptom referred by each patient
Arthritis	23	122
Enthesitis	13	43
Heel Enthesitis	3	11
Dactylitis	7	28
Inflammatory Back Pain	80	34
Psoriasis skin	10	57
Psoriasis nail	2	19
Uveitis	4	1
Crohn's Disease	3	7
Ulcerative Colitis	4	2

Table III

Comorbidities	AXIAL N=101 <i>More than 1 comorbidity referred by each patient</i>	PERIPHERAL N=181 <i>More than 1 comorbidity referred by each patient</i>
Cardiometabolic	20.8%	34.8%
- Hypertension	19.8%	30.9%
- Dyslipidemia	17.8%	11.6%
- Diabetes	6.0%	7.7%
- MetS	5.0%	6.6%
Psoriasis	22.8%	65.8%
Gastrointestinal	20.8 (16.9% Crohn's disease)	12.8 (4.4% Crohn's disease)
Depression/Anxiety	11.9%	2.2%
Endocrine	6.9%	11.1%
Osteoporosis	3%	5.5%
Hepatic	4% (3% NAFLD)	4.4% (2.2% NAFLD)
Infections	3%	3.9%
Malignancies	0%	4.4%

ax-SpA and only 4% PsA ones. The majority of PER patients reported as first symptom peripheral arthritis (80/181), psoriasis (57/181), enthesitis (54/181), then inflammatory back pain (34/181) and dactylitis (28/181) while in AX the majority of patients referred inflammatory back pain (80/101) Table II. Higher percentages of comorbidities were reported in PER group: the most frequently ones were psoriasis (65.8%), and cardiometabolic diseases (34.8%) while depression/anxiety and GI diseases were higher in AX than in PER. At the

baseline, the mean PhGA score (0-100) was 51.5 for AX and 43.8 for PER.

Conclusions. SIRENA Study, the first dedicated national Registry for SpA patients, highlights relevant differences between AX and PER patients, especially in terms of diagnostic delay, clinical presentation and comorbidities.

Keywords: *Psoriatic arthritis, spondyloarthritis, peripheral manifestations.*

THE NEUROPATHIC-LIKE PAIN COMPONENTS IN PSORIATIC ARTHRITIS: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS

P43

M. Di Carlo¹, P. Muto², D. Benfaremo³, M.M. Luchetti³, F. Atzeni², F. Salaffi¹

¹Rheumatological Clinic, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Carlo Urbani, Jesi, Ancona; ²Rheumatology Unit, Policlinico Universitario G. Martino, Università degli studi di Messina; ³Medical Clinic, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Background. Pain in inflammatory arthropathies is a complex experience, the mechanisms of which go beyond purely nociceptive determinants, but also involve neuropathic-like components. The objective of this study was to evaluate the prevalence and factors associated with the neuropathic-like components of pain in a cohort of patients with Psoriatic Arthritis (PsA).

Materials and Methods. A cross-sectional evaluation was conducted in consecutive patients suffering from PsA with prevalent peripheral joint involvement, referring to three rheumatological centers. For each patient a comprehensive assessment of disease activity (measured by the Disease Activity Score for Psoriatic Arthritis (DAPSA), and the Leeds Entesitis Index (LEI)), physical function (measured by the

Health Assessment Questionnaire (HAQ)), and disease impact (measured by the Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item (PsAID-12)) was carried out. The presence of comorbid fibromyalgia syndrome (FMS) was evaluated. Acute phase reactants were also recorded. The neuropathic-like components of pain were investigated through the PainDETECT Questionnaire (PDQ). A multiple regression analysis was therefore conducted using the PDQ as dependent variable.

Results. The final evaluation included 118 patients with an average age of 57.2 (standard deviation (SD) 12.2) years, an average duration of joint disease of 7.8 (SD 6.0) years, and an average body mass index (BMI) of 27.5 (SD 5.2) kg/m squared. A comorbid FMS was detectable in 30 of the 118 PsA patients (25.4%).

Table I - Multiple regression analysis of the variables associated with neuropathic-like pain features (PDQ score, dependent variable) in PsA patients.

Independent variables	Coefficient	Std. Error	t	p	f _{partial}	f _{sempartial}
(Constant)	1,7307					
BMI	0,05584	0,1436	0,389	0,6982	0,03792	0,02972
Age	0,05769	0,05314	1,086	0,2801	0,1054	0,08297
Articular disease duration	0,02843	0,09626	0,295	0,7683	0,02881	0,02257
DAPSA	0,01092	0,07097	0,154	0,8780	0,01501	0,01176
HAQ	1,7568	1,2022	1,461	0,1469	0,1412	0,1117
LEI	-0,2244	0,4963	-0,452	0,6521	-0,04409	0,03456
PsAID Skin Score	0,2911	0,4216	0,691	0,4913	0,06725	0,05278
PsAID Symptom Score	0,7342	0,5131	1,431	0,1554	0,1383	0,1094
NRS pain	-0,1269	0,3973	-0,319	0,7501	-0,03115	0,02441
ESR	-0,03059	0,04076	-0,750	0,4547	-0,07303	0,05734
CRP	0,1612	0,3644	0,442	0,6591	0,04314	0,03381
FMS presence	5,2531	1,7688	2,970	0,0037	0,2784	0,2270

Table II - PDQ categories in PsA patients versus the presence or not of a comorbid FMS.

Comorbid FMS	PDQ categories			
	Unlikely (PDQ ≤12)	Ambiguous (PDQ >12 and <19)	Probable (PDQ ≥19)	
No	59	17	12	88 (74,6%)
Yes	8	4	18	30 (25,4%)
	67 (56,8%)	21 (17,8%)	30 (25,4%)	118
Chi-squared	25,791			
DF	2			
Significance level	p <0,0001			
Contingency coefficient	0,424			

Probable characteristics of neuropathic pain (PDQ major or equal to 19) were found in 30 (25.4%) patients overall, ambiguous (PDQ >12 and <19) in 21 (17.8%) patients, and unlikely (PDQ inferior or equal to 12) in 67 (56.8%) patients.

Using multiple regression analysis, the only independent variable among those investigated able to explain the neuropathic-like components of pain investigated by PDQ was the presence of a comorbid FMS ($p=0.0037$) (Table I). In patients with PsA and comorbid FMS, PDQ scores were significantly higher than in patients without comorbid FMS (Table II).

Conclusions. The experience of neuropathic-like pain features are common in PsA patients, and the presence of central sensitization of pain (comorbid FMS) seems to be its main predictor. Investigating the qualitative characteristics of pain as described in PDQ may suggest the adoption of treatment strategies integrated with those aimed at controlling inflammation.

Keywords: *Psoriatic arthritis, neuropathic-like pain, fibromyalgia.*

IMPACT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ON DAPSA REMISSION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: A PROPENSITY SCORE-MATCHED RETROSPECTIVE ANALYSIS

P044

M. Giannotta, V. Venerito, S. Lopriore, S. Schiraldi, G. Lapadula, F. Iannone

DETO - Dipartimento Emergenze e Trapianti di Organo, Università di Bari; P.O.C. SS Annunziata, Taranto

Background. Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease and patients with PsA have an increased risk of developing inflammatory bowel disease (IBD) (1). It is not clear whether the coexistence of IBDs in PsA patients on bDMARDs is associated with the achievement of clinical outcome. The aim of this study was to identify whether IBDs may impact on 12-month remission of articular disease assessed by Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) in PsA patients on monoclonal anti TNF α therapy.

Materials and Methods. Patients with classified PsA according to CASPAR criteria who underwent monoclonal anti TNF α treatment in our centre were retrospectively analyzed from January 2009 to December 2018. Clinical and demographic characteristics as assessed by disease severity indices (DAPSA, Psoriasis Area and severity index PASI, and Leeds Enthesitis Index LEI) were recorded. We identified those with IBDs (either Chron's disease or Ulcerative Colitis) considering intestinal disease activity on specific symptoms (abdominal pain, diarrhoea, intestinal bleeding) or instrumental findings. Propensity score-greedy-match algorithm is a novel statistical technique which enable the adjustment for several variables of interest to provide two comparable groups. Paired t-Test was used to identify differences between outcome of interest at different follow-up periods. Univariate and multivariate logistic regression models were run to identify predictors of DAPSA remission at 12-month follow-up. Statistical significance was considered for a $\alpha=0,05$.

Results. Of n. 263 patients with PsA on monoclonal anti TNF α

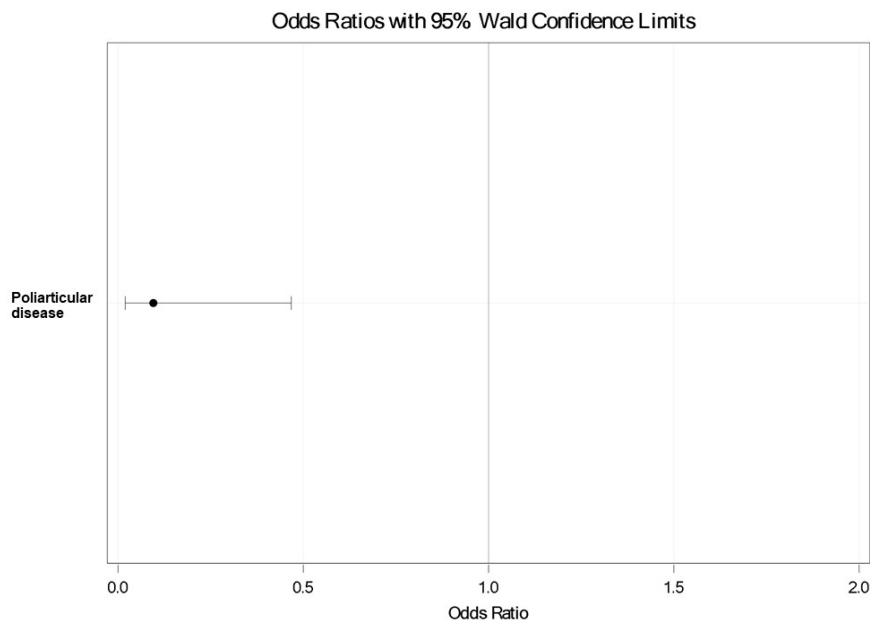
therapy, of whom n.75 had IBDs, the algorithm retrieved a sample of n. 42 patients (IBD group n.21 patients, control group n.21 patients) matched by gender, line of treatment, disease duration, BMI, age at bDMARDs start and csDMARDs combo therapy. Female were 40,5% (17/41), mean (\pm SD) age at biologic start was $55\pm 12,3$ years, mean (\pm SD) disease duration was $150,5\pm 131,1$ months. DAPSA mean decrease between baseline and 12-month follow-up was $10,5\pm 18,44$, whereas 28,6% (12/41) achieved DAPSA remission with no difference between groups. Being affected with an IBD did not impact on DAPSA remission at 12 months ($p=0,32$); the same is true for those having active IBD at bDMARDs baseline. Conversely, polyarthritis at baseline was the only independent predictor inversely associated with DAPSA remission at 12 months (OR 0,08 0,01-0,47 CI, $p=0,005$).

Conclusions. In the management of PsA patients with IBD undergoing monoclonal anti TNF α therapy, intestinal involvement does not have an influence on the clinical response of articular disease. For these patients clinicians should consider oligoarticular involvement as a predictor of mid-term remission.

Reference

1. Li WQ, Han JL, Chan AT, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis* 2013.

Keywords: Psoriatic arthritis, Inflammatory bowel disease, DAPSA remission.



VALUTAZIONE DELLE LESIONI ELEMENTARI DELLE ENTESI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO O OBESITÀ UTILIZZANDO L'INDICE MASEI

P045

V. Campagnol, D. Rotta, L. Idolazzi, A. Fassio, C. Benini, E. Vantaggiato, A. Giollo, M. Rossini

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

Corpo del lavoro. L'entesi come struttura anatomica ha assunto negli ultimi anni sempre maggiore importanza perché protagonista di processi patologici nell'ambito delle spondiloartriti, e la sua valutazione ultrasonografica è consolidata nella pratica clinica. Le spondiloartriti inoltre sono spesso associate a obesità e sindrome metabolica, con potenziale ruolo attivo nel danno strutturale dell'entesi. Recentemente, una nuova definizione di entesite ha rivisto le lesioni elementari dell'entesi.

Scopo del lavoro. L'obiettivo della nostra ricerca è stato verificare se tali lesioni fossero presenti anche in pazienti affetti da diabete mellito di tipo II e pazienti affetti da obesità, confrontati con un gruppo di controllo. Sono state considerate le entesi dell'inserzione dei muscoli estensori dell'avambraccio, del tendine del muscolo quadricipite, del legamento patellare superiore e inferiore, del tendine d'Achille e della fascia plantare. Gli obiettivi secondari sono stati caratterizzare tipologia e frequenza delle lesioni elementari e quanto queste siano differenti nella popolazione di controllo.

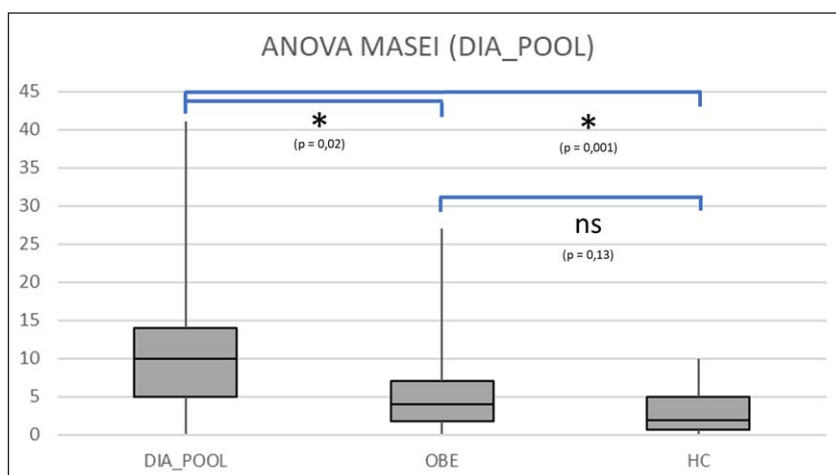
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nello studio 39 pazienti diabetici (20 con BMI<30 e 19 con BMI>30), 28 pazienti obesi e 36 controlli. Ogni paziente ha eseguito una valutazione medica preliminare per evidenziare segni di coinvolgimento delle entesi. L'ecografia è stata eseguita da un operatore in stato di cieco all'inserzione delle entesi previste. Le lesioni elementari considerate sono state la perdita della struttura fibrillare, l'ispessimento del tendine, la presenza di calcificazioni ed entesofiti, irregolarità corticali, erosioni e la presenza del segnale power Doppler. La valutazione quantitativa ha

considerato come metodo di scoring i medesimi punteggi del MASEI, aggiungendo anche le lesioni incluse nella nuova definizione di Balint et al. (Ann Rheum Dis. 2018).

Risultati. Lo score MASEI è risultato maggiore nei pazienti diabetici ($11,95 \pm 9,02$ vs $5,39 \pm 5,78$ dei pazienti obesi e $2,94 \pm 0,98$ dei controlli). Dividendo poi il gruppo dei diabetici in obesi e non obesi, l'analisi post hoc ha evidenziato che, mentre i non obesi differiscono da tutti gli altri gruppi, i pazienti diabetici obesi differiscono solo dai controlli sani. La valutazione della tipologia e della frequenza delle lesioni ha rivelato un'umentata prevalenza nel gruppo dei diabetici, che presentano lesioni più frequenti e severe, di carattere cronico, a quasi tutte le strutture interessate. Il segnale power Doppler è risultato quasi sempre assente.

Conclusioni. Questo studio ha documentato per la prima volta un marcato coinvolgimento delle entesi in pazienti affetti da diabete mellito, indipendentemente dal BMI, e ha evidenziato una prevalenza di lesioni croniche significativamente maggiore rispetto ai controlli sani e ai pazienti obesi. Tale dato suggerisce la presenza di una entesopatia cronica spesso misconosciuta nei pazienti diabetici. Alla luce del frequente riscontro di questa comorbidità nei pazienti affetti da artrite psoriasica, il nostro studio potrebbe anche aiutare a comprendere meglio quali siano i processi patologici legati ad entrambe le patologie.

Keywords: Entesi, valutazione ecografica, sindrome metabolica.



SICUREZZA ED EFFICACIA DI SECUKINUMAB A 6 MESI IN UN PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA E SPONDILITE ANCHILOSANTE**P046**

G. Rovera, R. Vitetta, E. Marucco, S. Rahimzadeh, M. Scarati, A. Lercara, C. Lomater
A.O. Ordine Mauriziano di Torino - S.S.D. Reumatologia, Torino

Corpo del lavoro. C. R. R. Uomo. 57 anni 70 kg, 185 cm. Carpentiere. Fumatore di 1-2 sigarette/dì.

Nel 2002, all'età di 41 aa, comparsa di lombalgia infiammatoria, sciatica mozza e impaccio nella deambulazione. In seguito agli accertamenti eseguiti veniva diagnosticata una Sclerosi Multipla, forma benigna.

Nel 2007, dopo plurime valutazioni fisiatriche e ortopediche, giungeva a valutazione Reumatologica e veniva posta diagnosi di Spondilite Anchilosante HLA B27 positiva con evidenza radiografica di sacroileite di III grado sec. I criteri di New York. Il paziente veniva trattato per anni con FANS con beneficio.

Materiali e Metodi. Nell'estate del 2015 recrudescenza della lombalgia con sciatica mozza alterna per cui giungeva alla nostra attenzione. In occasione della ristadiatura di malattia si evidenziava quadro RM di spondilite attiva con edema osseo a livello sacroiliaco e lesioni di Romanus a livello del rachide dorso-lombare. In considerazione della controindicazione all'utilizzo di farmaci anti-TNF per la concomitante malattia demielinizzante si decideva di intraprendere trattamento off-label con Pamidronato 60 mg/mese e.v. (1, 2). Il paziente eseguiva due cicli di terapia con Pamidronato (Marzo-Settembre 2016 e Ottobre 2017-Marzo 2018) con parziale beneficio sintomatologico, ma persistenza di attività di malattia e necessità di assunzione quotidiana di FANS e bassi dosaggi di steroide (5 mg/die PDN equivalente).

Risultati. Alla visita di Luglio 2018 il paziente riferiva lombalgia infiammatoria, con dolore notturno, rigidità mattutina superiore a 30 minuti ed episodi di sciatica mozza; BASDAI =4,2, ASDAS PCR =2,47; alla RMN colonna evidenza di fusione dei corpi vertebrali C5-C7, lesioni di Romanus a livello del rachide dorsale e fatty lesions agli angoli vertebrali lombari (Fig. 1 A e B). Dopo consulto interdisciplinare con collega neurologo e valutazione imaging RM encefalo basale (Fig. 1 C) che confermava stabilità del quadro si concordava per terapia con Secukinumab (SEC) secondo schema previsto per la Spondilite Anchilosante.

Conclusioni. Alla visita di Ottobre 2018 il paziente riferiva iniziale beneficio dalla terapia con miglioramento del dolore, non peggioramento del quadro neurologico; BASDAI =3,1 ASDAS PCR =1,2.

Alla visita di Gennaio 2019 risoluzione degli episodi di sciatica mozza, il paziente era riuscito a ridurre il dosaggio steroideo (2,5 mg/die PDN eq) e assumeva FANS solo saltuariamente; BASDAI =2,8 ASDAS PCR =1,9; la RM encefalo di Gennaio 2018 risultava stabile rispetto al precedente eseguito pre-terapia con Secukinumab.

Keywords: Spondilite anchilosante, Secukinumab, sclerosi multipla.



Figura 1

CORRELATIONS BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-LYMPHOCYTE EUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO VS C-REACTIVE PROTEIN, ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE, AND THE ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE IN PATIENTS WITH SPONDYLO-ARTHRITIS

P047

R. Ferrara, L. Maresca, F. Danzo, F. Guarino, F. Masini, E. Pinotti, K. Gjeloshi, M. Tardugno, C. Romano, G. Cuomo
 Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Background. The ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), the ratio of platelets to lymphocytes (PLR), are considered novel inflammatory markers. Recently, the NLR, the ratio of platelets to lymphocytes PLR have been recognized as inflammatory markers (1). to evaluate the correlation between the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and the inflammatory indices: C-reactive protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), with NLR and PLR,

Materials and Methods. Our study is based on a retrospective analysis. We collected laboratory data, namely CRP levels, ESR, as well as a total blood count, and calculated the following additional parameters: NLR, PLR. We evaluate The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) was calculated in 67 patients with spondylo-arthritis (51 Female; median age 55; range 30-74).

We reported the ASDAS-CRP (mean±sd) (3,03±0,89); CRP level (0,998±1,62 mg/ml); ESR value (was 24±25 mm/h); NLR (1,71±0,68); PLR (0,103±0,04). The correlation analysis is summarized in table I.

Results. We found a correlation between NLR and ASDAS-CRP ($r=0.36$; $p=0.01$), CRP ($r=0.28$; $p=0.027$), and ESR($r=0.30$; $p=0.016$), and correlation between PLR and ASDAS-CRP ($r=0.43$; $p=0.002$), CRP ($r=0.31$; $p=0.01$), and ESR($r=0.32$; $p=0.01$)

Conclusions. NLR and PLR are simple predictors which can indicate joint inflammation in patients with spondylo-arthritis, hence they can be used as a factors to evaluate activity.

Reference

1. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016; 43: 305-310.

Keywords: *Neutrophil-Lymphocyte ratio, C-reactive protein, spondyloarthritis.*

Table I - Correlation analysis between NLR and PLR vs ASDAS-CRP, CRP, ESR.

		ASDAS-CRP	CRP	ESR
NLR	r value	0.36	0.28	0.30
	p value	0.01	0.027	0.016
PLR	r value	0.43	0.31	0.32
	p value	0.002	0.01	0.01

SINTOMI ARTICOLARI E DIAGNOSI PRECOCE DI SPONDILIOARTRITE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO PER VALUTARE L'UTILITÀ DI UN QUESTIONARIO DI SCREENING P048

M.C. Miceli¹, C. Arcuri¹, S. Renna², A. Orlando², G. Provenzano¹

¹U.O. Reumatologia, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo; ²U.O. M.I.C.I., Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Corpo del lavoro. Valutare la prevalenza di spondiloartrite (SpA) misconosciuta in pazienti (pz) affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), utilizzando il questionario DETAIL (1) come strumento di screening.

Materiali e Metodi. Tutti i pz affetti da MICI afferenti all'ambulatorio della UO MICI del nostro Ospedale senza una precedente diagnosi di SpA o altra malattia reumatologica nota, sono stati sottoposti al questionario di screening DETAIL. I pz con questionario positivo (almeno 3/6 risposte positive) sono stati sottoposti a valutazione reumatologica completa ed ecografia di 6 entesi (incluse nello score MASEI). La diagnosi di SpA è stata posta in accordo ai criteri ASAS.

Risultati. Sono stati somministrati 486 questionari e selezionati 88 pz (18%) con questionario positivo. Riportiamo i dati dei 63 pz che hanno già completato la valutazione diagnostica reumatologica: età media 50+11.3 anni (a); 44 pz (70%) donne; 32% fumatori e 24% ex-fumatori. 73% pz sono affetti da m. di Crohn), 27% da colite ulcerosa; 4 pz (6.3%) storia di psoriasi e 11 (17.5%) familiarità per psoriasi, 3 pz (5%) storia di uveite. 10 pz (15.3%) sono risultati affetti da SpA assiale (7/10 radiografica) e 10 pz da SpA periferica. Inoltre, 18 pz (29%) sono risultati affetti da fibromialgia (in accordo ai criteri ACR 2010), 1 pz da artrite reumatoide, 13 pz (20%) da artralgie meccaniche. La domanda del questionario con risposta più frequentemente positiva è stata quella relativa alla lombalgia infiammatoria (90% pz); un più elevato score al DETAIL è risultato correlato alla diagnosi di SpA (OR=2.21,

95%CI 1.09-4.87, p=0.03), una risposta positiva alla domanda 1 (tumefazione o dolore di una articolazione senza causa apparente) a un più alto BMI (BMI=23.1 vs 25.1, p=0.025). Non è emersa correlazione significativa tra score (ecografico?) MASEI e diagnosi di SpA, mentre uno score più elevato è associato ad un più alto BMI (OR=0.99, 95% CI 0.48-1.51, p<0.001) e ad un'età più avanzata (OR=0.28, 95% CI 0.11-0.44, p<0.002).

Conclusioni. Strumenti clinici di screening come il questionario DETAIL possono essere utili per un rapido invio al reumatologo dei pz affetti da MICI e consentire la diagnosi precoce di SpA. La fibromialgia è molto frequente nei pz affetti da MICI con sintomi muscolo-scheletrici e il suo corretto inquadramento diagnostico è necessario per una pianificazione terapeutica ottimale.

Età e BMI sono variabili rilevanti da considerare nella valutazione ecografica delle entesi.

Bibliografia

1. Di Carlo M. et al. The DETECTION of Arthritis in Inflammatory bowel diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis. *Clinical Rheum.* Nov 2017.

Keywords: *Ibd, spondiloartrite, DETAIL.*

USO DEI BIOLOGICI IN AP SEVERA: CONFRONTO TRA LA STRATEGIA DI MANTENIMENTO E QUELLA DI CAMBIO DEL MECCANISMO DI AZIONE

P049

S. Giordano, D. Santilli, F. Mozzani, G. Lucchini, M. Riva, F. Magalini, A. Ariani

U.O.S. Medicina Interna e Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Corpo del lavoro. nel trattamento della artrite psoriasica (AP) di grado severo è indicato il ricorso a farmaci biologici (bDMARDs). Negli ultimi anni, agli anti-TNF- α , si sono aggiunti bDMARDs con diverso meccanismo di azione (ossia anti-IL17). Scopo del seguente studio è investigare se, in caso di fallimento di un trattamento con bDMARDs, sia più efficace passare ad un altro con il medesimo o differente meccanismo di azione.

Materiali e Metodi. Tra tutti i pazienti affetti da AP di grado severo sono stati selezionati coloro che avessero fallito almeno un bDMARDs. Sono stati divisi, quindi, in due gruppi: A) pazienti passati ad un bDMARDs con medesimo meccanismo d'azione; B) pazienti passati ad un bDMARDs con meccanismo d'azione diverso dal precedente. L'intervallo di tempo tra la prima somministrazione del bDMARDs e l'ultima visita in cui si è confermata la terapia o decisa la sospensione, è stato definito come durata del trattamento. L'efficacia della terapia

è stata valutata tramite il confronto dei tassi di persistenza a 18 mesi con il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati. Sono stati arruolati 143 pazienti: 101 nel gruppo A e 42 nel gruppo B (di cui 35 passati da un anti-TNF α ad un anti-IL17). Il tasso di persistenza a 18 mesi nel gruppo A e B è stato rispettivamente del 51% e 62%. Il differente andamento delle curve non è statisticamente significativo (Fig. 1) ($p=0,3$). I pazienti del gruppo B hanno una minore probabilità di sospendere il trattamento rispetto quelli del gruppo A (HR 0,71- IC95% 0,36-1,40).

Conclusioni. Nella AP severa, in seguito al fallimento di un bDMARDs, il ricorso ad un biologico con meccanismo d'azione differente appare essere più vantaggioso sebbene non significativo da punto di vista statistico.

Keywords: bDMARDs, tasso di persistenza, cycling vs switching.

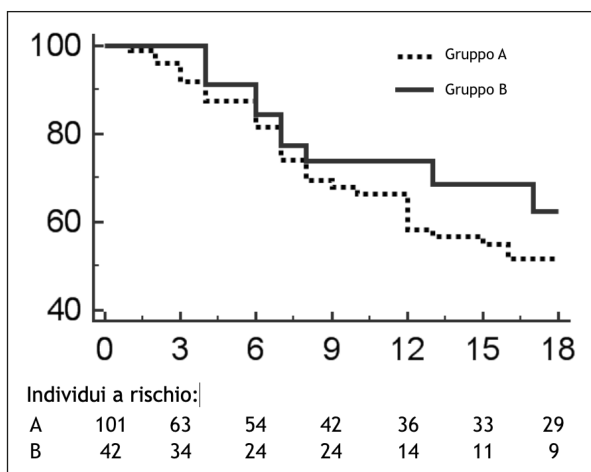


Figura 1

INSORGENZA DI PSORIASI PARADOSSA IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA TRATTATA CON SECUKINUMAB

P050

A. Abbruzzese, V. Venerito, G. Lopalco, M. Fornaro, M. Giannotta, O. Magazzino, D. Renna, L. Urso, M.G. Anelli, S. Colella, G. Lapadula, F. Iannone

DETO-Dipartimento d'Emergenza e Trapianto d'Organo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Corpo del lavoro. Secukinumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina (IL-)17A, indicato per il trattamento della psoriasi a placche, dell'artrite psoriasica (PsA) e della spondilite anchilosante, è stato associato, in alcuni casi, alla possibile insorgenza di psoriasi paradossa (1, 2), un noto evento avverso più frequente durante il trattamento con anticorpi monoclonali anti-TNF.

Materiali e Metodi. Riportiamo di seguito il caso clinico di una donna di 63 anni, con storia di psoriasi cutanea da 13 anni e di artrite psoriasica da 9 anni, che soddisfaceva i criteri classificativi CASPAR, trattata con scarso successo sull'impegno articolare e cutaneo con svariati DMARDs convenzionali quali methotrexate, sulfasalazina, ciclosporina e leflunomide e diversi farmaci anti-TNF (etanercept, adalimumab e golimumab). A luglio 2017, per via dell'inadeguato controllo dell'attività di malattia articolare e cutanea (DAPSA 19,4, PASI 0,9), la paziente iniziava trattamento con secukinumab al dosaggio di 300 mg ogni 4 settimane.

Risultati. A sei mesi di follow-up l'impegno articolare e cutaneo risultavano significativamente migliorati (DAPSA 3,49, PASI 0). Ad aprile 2018 la paziente ha manifestato la comparsa di psoriasi pustolosa paradossa a carico della pianta di entrambi i piedi (PASI 3), in assenza di una contemporanea ripresa di malattia articolare (DAPSA 3,74) (Fig. 1 box a). È stata pertanto introdotta terapia con Ciclosporina A (CsA) alla dose di 3 mg/kg/die (dose giornaliera complessiva di 150 mg), con completa regressione delle lesioni cutanee nell'arco di un mese (PASI 0), senza necessità di sospendere secukinumab. Successivamente la CsA è stata poi ridotta al dosaggio di mantenimento di 2 mg/kg/die (dose giornaliera complessiva

di 100 mg). Attualmente la paziente continua a mantenere la remissione dell'impegno articolare e cutaneo.

Conclusioni. La psoriasi paradossa rappresenta un evento avverso inatteso che può manifestarsi durante il trattamento con farmaci anti-IL17. Nonostante i trials clinici MEASURE e FUTURE non abbiano riportato il verificarsi di questo evento avverso in pazienti con PsA trattati con secukinumab, alcuni casi di psoriasi paradossa sono stati descritti durante il trattamento con agenti anti-IL17 (1, 2). Sebbene la causa di questo fenomeno non sia ben nota, il meccanismo biologico che si instaura a seguito del blocco della IL-17, finalizzato a mantenere l'omeostasi della complessa rete di citochine, potrebbe giustificare una progressiva iper espressione di altre citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-12, IL-23) a monte di quest'ultima, responsabile della comparsa di psoriasi paradossa verificatasi nella nostra paziente. A tal proposito, gli specialisti dovrebbero essere a conoscenza di questo raro, ma reversibile evento avverso in corso di secukinumab che potrebbe essere adeguatamente controllato con un trattamento combinato con ciclosporina.

Bibliografia

1. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44: 72-73.
2. Hoshina D, Haga N, Furuya K, Sakai M. Paradoxical localized exacerbation of psoriatic eruptions triggered by secukinumab. *Clin Exp Dermatol.* 2018; 43: 718-719.

Keywords: Artrite psoriasica, evento avverso, secukinumab.



Figura 1

ESISTE UN'ASSOCIAZIONE TRA MISURAZIONE INDIVIDUALE DI FARMACO CIRCOLANTE E ATTIVITÀ CLINICA DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB? I RISULTATI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P051

N. Ughi, L. Belloli, L. Alvaro, V. Campanella, C. Casu, M. Chevillard, M. Di Cicco, D. Filippini, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, E. Verduc, O.M. Epis

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Corpo del lavoro. La personalizzazione della dose dei farmaci inibitori del TNF (TNFi) nel trattamento delle spondiloartriti assiali (axSpA) in remissione clinica sostenuta è considerata appropriata pratica clinica secondo le ultime raccomandazioni ASAS-EULAR 2016 (1). Tuttavia, non sono stati ancora identificati strumenti a supporto della decisione di ridurre la dose di TNFi e il ruolo del monitoraggio del TNFi circolante è stato considerato solo in un numero limitato di studi con risultati contrastanti (2). Pertanto, è parso opportuno studiare l'associazione tra dosaggio sierico di TNFi e attività di malattia in una serie di pazienti affetti da axSpA osservati nella pratica clinica.

Materiali e Metodi. Su campione unico di sangue periferico da pazienti consecutivi afferenti a singolo centro con diagnosi di axSpA in adalimumab (ADA) 40 mg/14 giorni stabile da almeno 6 mesi, sono stati dosati farmaco (fADA) e TNF liberi tramite sandwich ELISA e calcolata la proporzione di TNF neutralizzato (nTNF%). Classificando i campioni sotto finestra terapeutica se fADA <6.0 mcg/mL e in bassi (<90%), target (>=90 e <=95%) e alti (>95%) livelli di nTNF%, è stata studiata l'associazione con l'attività di malattia tramite Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS, remissione <1.3, attività bassa <2.1, elevata <=3.5, molto elevata >3.5) e Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, cutoff 4/10) raccolti al prelievo, 2 mesi prima e nei 6 mesi successivi a intervalli bimestrali. L'analisi statistica si è basata su modelli di regressione logistica (ordinale) a effetti misti aggiustata per età, sesso, durata di malattia e tempo dall'inizio di ADA.

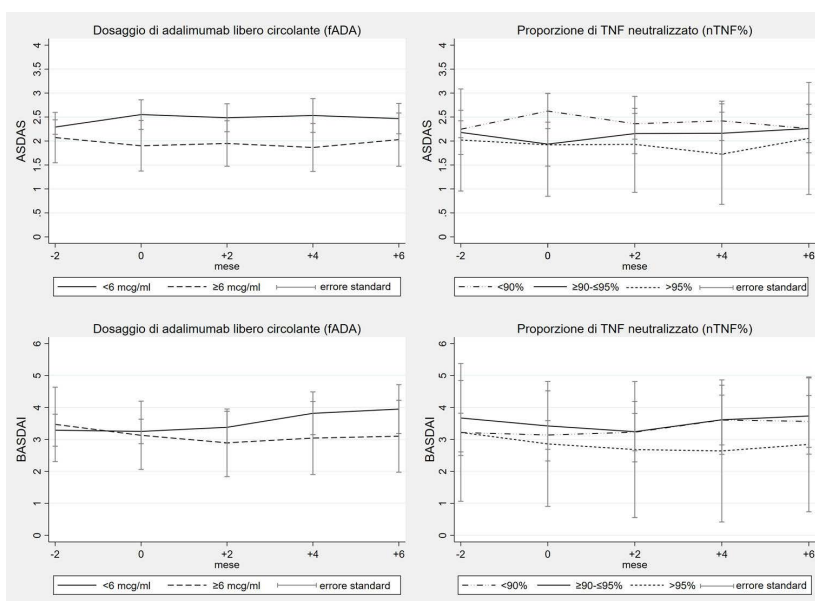
Risultati. Di 15 pazienti (maschi 80%, età media[ds] 46.5[14.3] anni, durata mediana[range] di malattia 8[2-34] anni ed esposizione ad ADA 24[10-108] mesi), 6 (40%) avevano fADA sotto finestra terapeutica e 5 (33%), 6 (40%) e 4 (27%) avevano nTNF% bassa, target e alta rispettivamente. L'andamento dei valori medi delle 5 misurazioni di outcome per paziente (maggio 2017-maggio 2018) è illustrato in figura. Non sono state osservate associazioni significative tra ASDAS e BASDAI con fADA ($p=0.75$ e 0.63) e nTNF% (livello target e alto vs basso $p=0.32$ e 0.41 , 0.16 e 0.11 rispettivamente) considerate le variabili di aggiustamento.

Conclusioni. In questa casistica di axSpA il dosaggio individuale di adalimumab circolante non si è rivelato significativamente associato con l'attività di malattia misurata su 10 mesi, concordando con l'evidenza non a supporto della relazione concentrazione di TNFi e risposta clinica in axSpA. Tuttavia, è necessario considerare la difficoltà di misurare la risposta clinica in modo omogeneo e le dinamiche emergenti della fisiopatologia del TNF in risposta ai farmaci inibitori nelle arthropatie infiammatorie croniche (3).

Bibliografia

1. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017.
2. Medina F, et al. Ther Drug Monit 2017.
3. Berkhout LC, et al. Sci Transl Med 2019.

Keywords: Spondiloartriti, adalimumab, dosaggio.



ANTI-DFS70 AUTOANTIBODIES INDUCED BY ANTI-TNF THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS

P052

T. Carbone¹, C. Esposito², O. Mercuro³, A. Carriero¹, V. Picerno¹, M.C. Padula¹, A.A. Padula¹, V. Pafundi³, S. D'Angelo¹

¹IReL - Rheumatology Institute of Lucania - San Carlo Hospital, Potenza; ²Rheumatology Division-Internal Medicine Department, Prato Hospital, Prato; ³Immunopathology Laboratory - San Carlo Hospital, Potenza

Background. Anti-DFS70 antibodies (anti-DFS70ab) were recently described as biomarkers clinically useful to discriminate Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases (SARD) from non-SARD patients, especially if no concomitant SARD-specific autoantibodies were found. Several unanswered questions concerning the biological significance of this autoantibodies still remain. The aim of this study was to evaluate the prevalence of anti-DFS70ab in Rheumatoid Arthritis (RA) and Spondyloarthritis (SpA) patients and the influence of anti-TNF therapy on their development.

Materials and Methods. Sera from adult RA (n=100) and SpA (n=105) patients, included psoriatic arthritis fulfilling ACR/EULAR 2010 and ASAS 2011 criteria, respectively, were studied for anti-DFS70ab as measured by IIF, then confirmed by immunoblotting. Medical history, demographic and clinical data were collected at enrolment.

Results. The prevalence of anti-DFS70ab was 4.00% (4/100) in the RA and 4.76% (5/105) in SpA cohort. All anti-DFS70ab in RA patients were monospecific, while only 1 sample in SpA showed concomitant anti-centromere positivity. The findings for the anti-DFS70ab positivity revealed no statistical differences between the groups (p>0.05). In RA cohort, there were no differences between anti-DFS70ab positive and negative

patients regarding the F/M ratio (F/M, 3/1 vs 84/12, p>0.05), mean age (50.2±12.4 vs 55.6±11.7 yrs, p>0.05) and disease duration (18.2±15.2 vs 14.0±9.9 yrs, p>0.05). In SpA group, no significant differences were found between patients with and without anti-DFS70ab in F/M ratio (3/2 vs 43/57, p>0.05) and regarding disease duration (18.8±7.7 vs 19.0±20 yrs, p>0.05) while the mean age of anti-DFS70ab patients was significantly higher than the negatives (66.8±10.4 vs 53.5±15.0 yrs, p<0.05). Serological and clinical data of anti-DFS70ab positive patients were summarized in Table I. In our cohort, all anti-DFS70ab were negative before initiating biologics.

Conclusions. Based on our findings, detection of anti-DFS70ab reactivity cannot completely exclude the suspicion of SARD, especially for RA and SpA. In addition, the rate of anti-DFS70ab positivity resulted higher in RA and SpA patients than previously observed in a cohort of samples from outpatients clinics (2.1%). Immunogenicity of anti-TNF therapy has been also addressed in this study, showing that all detected anti-DFS70ab were induced by anti-TNF therapy. Further studies are needed to support these preliminary data.

Keywords: Spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, DFS70/LEDGF.

Table I - Serological and clinical data of anti-DFS70ab positive patients.

Patient n°	Diagnosis	ACPA	RF	ENA	Extra-articular manifestations	Comorbidity
1	RA	-	-	-	None	AH
2	RA	+	+	-	None	EM
3	RA	+	+	-	Lung Fibrosis	OP, AH, HBV, DM, Dyslipidemia
4	RA	+	+	-	None	None
5	SpA	na	na	-	Erythema nodosum	Autoimmune thyroiditis
6	uSpA	na	na	-	None	COPD, AH
7	SpA	na	na	-	Psoriasis	DM, AH, diverticulitis
8	SpA	na	na	-	Psoriasis	COPD, autoimmune thyroiditis, allergic asthma
9	SpA	na	na	+	Psoriasis	Autoimmune thyroiditis

RA, Rheumatoid Arthritis; SpA, Spondyloarthritis; uSpA, Undifferentiated Spondyloarthritis; ACPA, anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody; RF, Rheumatoid Factor; AH, Arterial Hypertension; EM, endometriosis; OP, Osteoporosis; DM, Diabetes Mellitus; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; na, not available; -, negative; +, positive.

LESIONI ALLA RMN DEL RACHIDE E DELLE SACROILIACHE NELLA SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA ASSIALE DI RECENTE INSORGENZA: CORRELAZIONE CON INDICI CLINICI, RADIOGRAFICI E DI ATTIVITÀ DI MALATTIA NEL FOLLOW-UP DI 24 MESI (DATI PROVENIENTI DA UN SINGOLO CENTRO ITALIANO DELLO STUDIO "SPACE")

P053

M. Lorenzin¹, A. Ortolan¹, M. Felicetti¹, P. Polito¹, S. Vio², M. Favero¹, C. Lacognata², R. Ramonda¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; ²Unità di Radiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova

Corpo del lavoro. L'uso della risonanza magnetica (RMN) della colonna vertebrale (CV) e delle sacroiliache (SI) potrebbe facilitare la diagnosi precoce ed il monitoraggio dell'attività della malattia (AM) nella spondiloartrite assiale (axSpA).

Obiettivi del nostro lavoro. Determinare la prevalenza di le-

sioni alla RMN-CV e alla RMN-SI in pazienti (pts) con dolore lombare cronico (LBP) e sospetta axSpA; indagare l'evoluzione delle lesioni alla RMN in correlazione al danno radiografico; identificare i fattori predittivi di severità e progressione radiologica.

Tabella I - Prevalenza delle lesioni infiammatorie e strutturali alla RMN-SI e alla RMN-CV a T0 nelle 3 coorti (axSpA imaging arm, axSpA clinical+/-imaging arm, not full ASAS axSpA).

	valutazione RMN a t0		
	axSpA imaging arm	axSpA clinical +/- imaging arm	Not full ASAS axSpA
Numero totale dei pazienti	21 (28%)	29 (38,7%)	25 (33,3%)
Lesioni totali alle SI	21 (100%)	27 (93,1%)	4 (16%)
BMO	21 (100%)	25 (86,2%)	0 (0%)
sclerosi	10 (47,6%)	14 (48,28%)	0 (0%)
fatty lesions	7 (33,3%)	2 (6,9%)	4 (16%)
erosioni	8 (38,1%)	3 (10,3%)	0 (0%)
Lesioni totali al rachide	20 (95,2%)	19 (65,5%)	11 (44%)
BMO	18 (85,7%)	15 (51,7%)	9 (36%)
entesite	17 (80,9%)	19 (65,5%)	11 (44%)
fatty lesions	6 (28,6%)	7 (24,1%)	4 (16%)
sclerosi/sindesmofiti	6 (28,6%)	6 (20,7%)	3 (12%)
erosioni	2 (9,5%)	2 (6,9%)	1 (4%)
	Valutazione RMN a 24 mesi		
	axSpA imaging arm	axSpA clinical +/- imaging arm	Not full ASAS axSpA
Numero totale dei pazienti	16 (29,6%)	22 (40,7%)	16 (29,6%)
Lesioni totali alle SI	16 (100%)	15 (68,2%)	1 (6,3%)
BMO	9 (56,3%)	13 (59,1%)	0 (0%)
sclerosi	7 (43,8%)	10 (45,5%)	0 (0%)
fatty lesions	6 (37,5%)	4 (18,2%)	1 (6,3%)
erosioni	3 (18,8%)	2 (9,1%)	0 (0%)
Lesioni totali al rachide	11 (68,8%)	4 (18,2%)	7 (43,8%)
BMO	7 (43,8%)	5 (22,7%)	5 (31,3%)
entesite	7 (43,8%)	6 (27,3%)	7 (43,8%)
fatty lesions	6 (37,5%)	4 (18,2%)	4 (25%)
sclerosi/sindesmofiti	7 (43,8%)	3 (13,6%)	2 (12,5%)
erosioni	1 (6,3%)	2 (9,1%)	0 (0%)

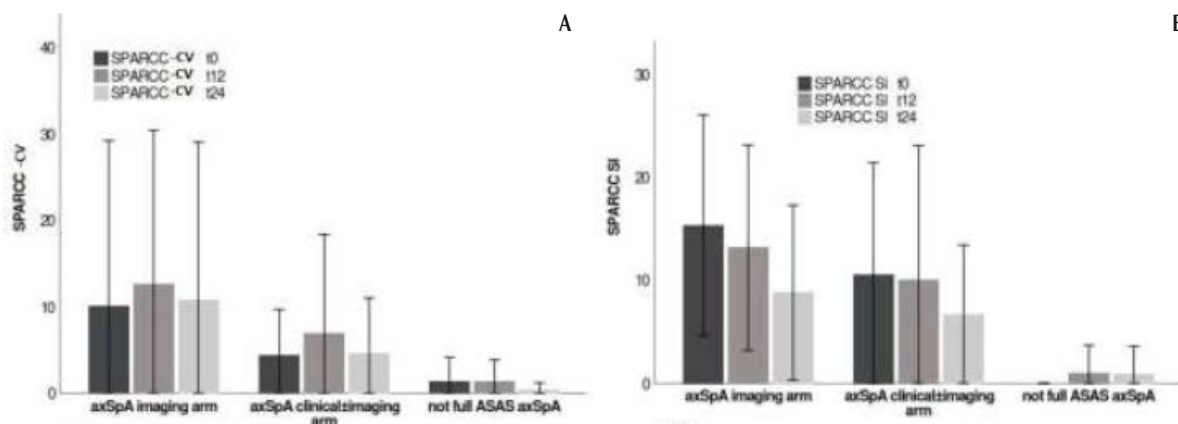


Figura 1a-b - Valori degli indici di imaging alla RMN (SPARCC-CV e SPARCC-SI) espressi come media (deviazione standard) da t0 a t24 nelle 3 coorti (axSpA imaging arm, axSpA clinical+/-imaging arm, not full ASAS axSpA). Basale-t0; 12 mesi-t12; 24 mesi-t24.

Materiali e Metodi. 75 pts con LBP (>3 mesi, <2 anni, esordio <45 anni), afferenti all'ambulatorio Spondiloartrite locale, sono stati inclusi nello studio multicentrico SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) e sottoposti a: visita reumatologica; clinimetria; somministrazione di questionari; determinazione di HLA-B27, VES, PCR; RMN-CV e RMN-SI al basale (t0) e durante un follow-up (FU) di 24 mesi. Due reumatologi esperti formulavano diagnosi di axSpA secondo i criteri Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS). Le immagini alla RMN e alle radiografie sono state valutate indipendentemente da 2 radiologi secondo gli score: SPARCC, mSASSS e mNY. La sede del dolore assiale e delle lesioni alla RMN era distinta nei settori cervicale, toracico, lombare e SI. Dopo la lettura delle immagini, i pts sono stati classificati nelle 3 coorti: 21 pts arruolati secondo il braccio dell'imaging (axSpA imaging arm); 29 pts secondo il braccio clinico (axSpA clinical+/-imaging arm); 25 pts che non soddisfacevano completamente i criteri ASAS (not full ASAS axSpA). È stata eseguita un'analisi di regressione per identificare i predittori di AM e progressione radiologica valutati mediante mSASSS, mNY, SPARCC-SI e SPARCC-CV ed impiegando le seguenti variabili: sesso femminile; età di inizio e durata della LBP; presenza di HLA-B27; VES/PCR aumentati; BASDAI>4; uso di FANS.

Risultati. L'età media di insorgenza della LBP era 29,12±8,38

anni; il 43,3% era di sesso maschile; l'HLA-B27 era positivo nel 49,6% pts. Il 56% dei pts mostrava edema del midollo osseo (BME) nella RMN-CV (19%, 39%,33% nella regione cervicale/toracica/lombare) e il 61,3% nella RMN-SI. I segni di entesite erano presenti in 62,7% pts (rispettivamente 8%,58%,11% nella colonna cervicale/toracica/lombare). Il 24% dei pts presentavano una RMN-SI negativa per BME con RMN-CV positiva per BME. Predittori di AM sono risultati, rispettivamente, per un maggiore SPARCC-CV, un uso maggiore di FANS e per un maggiore SPARCC-SI, la presenza di HLA-B27 e VES/PCR aumentati. La prevalenza delle lesioni BME alla RMN e lo SPARCC-SIJ sono diminuiti durante il FU nelle due coorti che soddisfacevano i criteri ASAS per axSpA (Tab. I, Fig. 1a-b).

Conclusioni. A t0 è stata osservata un'alta prevalenza di lesioni BME in RMN-SI ed in RMN-CV, con predominante coinvolgimento del distretto toracico. Dato che sono state osservate lesioni BME alla RMN-CV in assenza di sacroileite, si suppone che la RMN-CV possa avere un ruolo diagnostico nel sospetto di axSpA. Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo dell'imaging nel monitoraggio radiografico e della AM.

Keywords: Imaging, esordio precoce, spondiloartrite assiale.

BIOMARCATORI NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE DI RECENTE INSORGENZA: CORRELAZIONE CON INDICI DI ATTIVITA' ED IMAGING NEL FOLLOW-UP DI 24 MESI (DATI PROVENIENTI DA UN SINGOLO CENTRO ITALIANO DELLO STUDIO "SPACE")

P054

M. Lorenzin¹, A. Ortolan¹, M. Felicetti¹, P. Polito¹, S. Vio², M. Zaninotto³, C. Cosma³, M. Favero¹, C. Lacognata², R. Ramonda¹
¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; ²Unità di Radiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova; ³Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova

Corpo del lavoro. Recente è l'interesse sul ruolo di biomarcatori nella diagnosi e nel monitoraggio dell'attività di malattia (AM) della spondiloartrite assiale di recente insorgenza (early axSpA). La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR) appaiono spesso biomarcatori inadeguati per la valutazione della AM.

Obiettivo del nostro lavoro è stato valutare la correlazione di alcuni biomarcatori con indici di AM e con l'imaging in pazienti (pts) con early axSpA nel follow-up (FU) di 24 mesi.

Materiali e Metodi. 75 pts con dolore lombare cronico (>3 mesi, <2 anni, esordio <45 anni), afferenti all'Ambulatorio Spondiloartrite locale, sono stati inclusi nello studio multicentrico Spondylo Arthritis-Caught-Early (SPACE) e sottoposti al basale (T0) e durante il FU di 24 mesi a: visita reumatologica, somministrazione di questionari, determinazione di biomarcatori, RMN e radiografie delle articolazioni sacroiliache (SI) e del rachide. Due reumatologi esperti formulavano diagnosi di axSpA secondo i criteri Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS). Sono stati valutati i seguenti indici: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); Maastricht Ankylosing enthesitis Spondylitis Score (MASES); Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); Ankylosing Spondylitis disease activity score (ASDAS); Visual Analogue Scale (VAS pain); VAS night pain; VAS disease activity; Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BASG1); BASG2; Health Assessment Questionnaire (HAQ); VES; PCR ultrasensibile (hs-PCR); matrix metalloproteinase (MMP3); interleuchine (ILs) IL-22, IL-17, IL-23. Le immagini radiografiche ed in RMN delle SI e del rachide sono state valutate da 2 radiologi usando gli score mSASSS, mNY e lo Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Dopo la lettura delle immagini, i pts sono stati classificati nelle 3 coorti: 21 pts arruolati secondo il braccio dell'imaging (axSpA imaging arm); 29 pts secondo il braccio clinico (axSpA clinical+/-imaging arm); 25 pts che non soddisfacevano completamente i criteri ASAS (not full ASAS axSpA). Per l'analisi statistica sono stati impiegati Spearman test e Kruskal Wallis test.

Risultati. Le 3 coorti differivano per prevalenza di sacroileite radiografica, di sacroileite attiva alla RMN e per lo SPARCC SI score. A T0 non vi erano differenze nei livelli di ILs, MMP-3 e hsPCR. È stata osservata una riduzione significativa dei valori degli indici funzionali e di AM nel FU nelle 3 coorti: MASES (p=0,008); BASG1 (p=0,02); BASG2 (p<0,0001); HAQ

Tabella 1a - Correlazioni tra MMP3, IL-22 e indici clinici e di imaging.

	MMP3	IL-22
VES	0,26 (0,041)	ns
hsPCR	0,28 (0,029)	ns
mSASSS	0,31 (0,005)	ns
SPARCC SI	ns	0,043
BASMI	ns	0,28 (0,040)
BASFI	ns	0,35 (0,008)
BASG1	ns	0,34 (0,008)
HAQ	ns	0,27 (0,040)
VAS pain	ns	0,26 (0,013)

Tabella 1b - Correlazioni tra hsPCR, VES e indici clinici e di imaging.

	hsPCR	VES
BASG1	ns	0,27 (0,028)
BASG2	ns	0,26 (0,041)
ASDAS	ns	0,29 (0,025)
SPARCC SI	0,35 (0,047)	ns
mSASSS	ns	-0,12 (0,038)

P calcolato secondo test di correlazione di Spearman. I dati sono espressi come coefficiente di correlazione (p value).

(p=0,0002); VASpain (p=0,01); VAS pain night (p=0,04); VAS disease activity (p=0,05); BASFI (p=0,02); BASDAI (p<0,0001); ASDAS (p<0,0001). Gli indici sierologici non si sono modificati durante il FU. È stata riscontrata una correlazione tra IL-22 e gli indici (BASFI, BASG1, HAQ, VAS pain). La correlazione tra mSASSS e MMP-3 e hsPCR è risultata interessante (Tabella 1a-b).

Conclusioni. ILs, MMP-3 e hsPCR non risultavano aumentati a T0 come nel FU in nessuna coorte. IL-22, MMP3 e hsPCR correlavano con alcuni indici di AM e con mSASSS. Ulteriori studi sono necessari per analizzare la validità e la riproducibilità di tali biomarcatori nelle early axSpA.

Keywords: Biomarcatori, spondiloartrite assiale, precoce insorgenza.

STUDIO DELLE ENTESI IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI E MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI CON E SENZA FIBROMIALGIA: RUOLO DELL'ULTRASONOGRAFIA

P055

D. Sciortino¹, V. Nucera¹, G. Bonitta², F. Marino¹, A. Fiorenza¹, S. Sorbara¹, P. Muto¹, F. Salaffi³, P. Sarzi-Puttini⁴, W. Fries⁵, F. Atzeni¹

¹Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Messina; ²Università degli Studi di Milano; ³Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi; ⁴Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano;

⁵Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi di Messina

Corpo del lavoro. Valutare l'impatto della fibromialgia (FM) sull'attività di malattia, mediante indici clinimetrici, ed il coinvolgimento clinico ed ecografico delle entesi nei pazienti con spondiloartriti (SpA) + malattie infiammatorie intestinali (MICI) rispetto ai pz. con FM e SpA+MICI+FM.

Materiali e Metodi. Lo studio osservazionale, cross-sectional, ha coinvolto 55 pazienti consecutivi: 27 con SpA (criteri ASAS) + MICI, 17 con FM (criteri ACR 2016), 11 con SpA+MICI+FM. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico ed a tests di laboratorio. L'attività di malattia è stata valutata nei pazienti con SpA+MICI e SpA+FM+MICI mediante BASDAI e ASDAS. Le entesi sono state valutate mediante LEI, MASES ed esame ecografico in B-mode (US), con quantificazione mediante GUESS.

Risultati. Ventisette pazienti con SpA+ MICI (F=9 e M=18, età compresa tra 18 e 69 anni, mediana di 49 anni (IRQ 17.5), durata di malattia range 1-37 anni, (IQR 5); 17 pazienti con FM (F=17 e M=0, età compresa tra 37 e 64 anni, mediana 54 anni (IRQ 13.0), durata di malattia: range 1-15 anni, (IQR 6); 11 pazienti con SpA+MICI+FM (F=9 e M=2, età compresa tra 26 e 75 anni, mediana 52 anni (IRQ 14.5), durata di malattia: range 1- 40 anni, (IQR 3). Il BASDAI è risultato più elevato, sebbene non significativo, nei pazienti con SpA+MICI+FM vs. quelli con SpA+MICI [mediana 6.6 (IQR 2.05) vs. 5.3 (IQR 3.4); p=0.143]. Nessuna differenza signifi-

cativa è stata riportata nel valore di ASDAS-VES nei pazienti con SpA+MICI+FM vs. quelli con SpA+MICI [mediana 3.32 (IQR 0.59) vs 2.84 (IQR 1.4); p=0.278]. Il MASES è risultato significativamente più elevato in quelli con SpA+MICI+FM vs. SpA+MICI [mediana 11 (IQR 8) vs. 0 (6); p<0.001] e in quelli con FM vs SpA+MICI [mediana 7 (IQR 3) vs. 0 (IQR 6); p=0.003]. Il GUESS è risultato maggiore nei pazienti con SpA+MICI+FM vs. FM [mediana 11.0 (IQR 6) vs 5.0 (IQR 5.0), p=0.015] e in SpA+MICI+FM vs SpA+MICI [median 11.0 (IQR 6) vs 10 (IQR 5.5), p<0.001]. Una significativa correlazione tra GUESS e MASES (ρ -0.62, p<0.001, 95% CI -0.83-0.128), e fra GUESS e LEI (ρ -0.44, p=0.023, 95% CI -0.74 -0.08) è stata osservata nei pazienti con SpA+MICI. Nessuna significativa correlazione è stata rinvenuta tra BMI e GUESS e tra GUESS, durata di malattia e dislipidemia nei pazienti con SpA+MICI.

Conclusioni. Gli score clinimetrici e la valutazione clinica nei pazienti con SpA possono essere influenzate dalla coesistenza di FM, limitando la loro affidabilità nel definire l'attività di malattia in questo gruppo di pazienti. I risultati indicano come la valutazione ultrasonografica possa identificare con maggiore sensibilità il coinvolgimento entesitico e consentire di differenziare pazienti affetti da SpA e da FM.

Keywords: Fibromialgia, MICI, ultrasonografia.

STUDIO IN APERTO, MULTICENTRICO PER VALUTARE L'USO SICURO ED EFFICACE DI UN DISPOSITIVO DI AUTOINIEZIONE ELETTROMECCANICO PER L'AUTOSOMMINISTRAZIONE DI CERTOLIZUMAB PEGOL

P056

M. Filippini¹, D. Tatla², I. Mountian³, B. Szegvari³, B. VanLunen², M. Schiff⁴

¹Spedali Civili, Brescia; ²U.C.B. Pharma, Raleigh, USA; ³U.C.B. Pharma, Brussels, Belgium; ⁴University of Colorado School of Medicine, Denver, USA

Corpo del lavoro. Certolizumab pegol (CZP) è un anti-TNFα PEGilato, privo di frammento cristallizzabile (Fc), approvato per il trattamento di artrite reumatoide (RA), artrite psoriasica (PsA), psoriasi, spondiloartrite assiale (axSpA) e, negli USA e in Svizzera, della malattia di Crohn (MC). In Europa, è approvato l'uso di ava[®], un dispositivo ad iniezione elettronica riutilizzabile con cartucce monouso per la dispensazione.

Obiettivi. Valutare sicurezza ed efficacia dell'autosomministrazione di CZP da parte del paziente mediante ava[®].

Materiali e Metodi. RA0098 è stato uno studio di fase 3, in aperto, multicentrico condotto negli USA. I pazienti (RA, PsA, axSpA o MC) si autosomministravano CZP ogni 2 (Q2W) oppure ogni 4 settimane (Q4W) con una siringa preriempita (PFS). Alcuni pazienti presentavano compromissione della manualità (punteggio Cochin: >=13,5 al basale) (1). Lo studio prevedeva 2 autosomministrazioni presso il centro dello studio (Visita 1, 2), a distanza di 2 o 4 settimane (a seconda dello schema posologico), e una telefonata di follow-up di sicurezza, 1 settimana dopo l'ultima somministrazione durante lo studio. Dopo la formazione per l'utilizzo del dispositivo, i pazienti si autosomministravano CZP mediante ava[®]: 1x200 mg (Q2W) o 2x200 mg (Q4W) (Visita 1, 2). L'esito primario era la percentuale di pazienti in grado di autosomministrare CZP in modo sicuro ed efficace alla Visita 2, definita come somministrazione completa e nessun evento avverso correlato ad ava[®] che ne precludesse l'uso continuativo. Gli esiti secondari includevano la percentuale di pazienti in grado di eseguire l'autosomministrazione in modo sicuro ed efficace alla Visita 1, valutazione del dolore nel sito di iniezione (Visita 1, 2) mediante la scala analogica visiva (VAS),

l'esperienza di autosomministrazione del paziente (Visita 1, 2) e la preferenza del dispositivo (Visita 2), valutata utilizzando i questionari sugli esiti riferiti dal paziente.

Risultati. 65/67 (97%) pazienti arruolati hanno completato lo studio. Alla Visita 2, 64/65 pazienti (98,5%) hanno praticato un'autosomministrazione sicura ed efficace (67/67; 100%, Visita 1). Tutti i pazienti (16/16; 100%) con manualità compromessa hanno praticato l'autosomministrazione in modo sicuro ed efficace (Visite 1, 2). I punteggi VAS medi erano 10,9/100 (deviazione standard, DS: 15,4) e 10,5/100 (DS: 13) (Visite 1, 2 rispettivamente), ed erano simili per tutte le indicazioni. Durante la visita 2, la soddisfazione, la confidenza e la facilità d'utilizzo di ava[®] per il paziente risultavano aumentate, mentre il dolore e le reazioni cutanee diminuirono (Figura). I pazienti hanno segnalato una preferenza per ava[®] (58/65; 89,2%) vs PFS (4/65; 6,2%); 3/65 (4,6%) non hanno manifestato preferenze. Non sono stati identificati eventi avversi o timori sul profilo di sicurezza di ava.

Conclusioni. I pazienti hanno praticato in modo sicuro ed efficace l'autosomministrazione di CZP mediante ava[®], preferendolo alla PFS. Non sono stati identificati segnali di sicurezza che incidessero sul rapporto rischio/beneficio di CZP a seguito di autosomministrazione mediante ava[®].

Bibliografia

1. Duruöz M. J Rheumatol.1996; 23: 1167-1172.

Keywords: Certolizumab pegol, autoiniezione, preferenza del paziente.

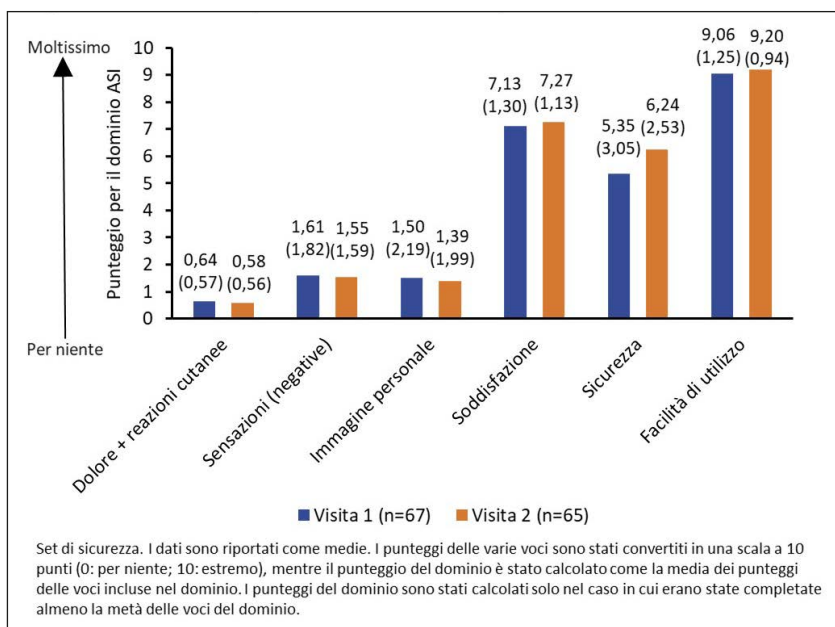


Figura - Valutazione della procedura di autoiniezione per visita.

IL RISCHIO DI RECIDIVA OCULARE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON UVEITE ANTERIORE AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE**P057****L. Gigante¹, G.B. Canestrari², L. Verardi¹, A.L. Fedele², L. Petricca², S. Alivernini², E. Gremese^{1,2}**¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. L'uveite anteriore (UA) è una condizione immunomediata che si manifesta con dolore oculare, fotofobia, lacrimazione ed occhio rosso. Sebbene risponda generalmente bene allo steroide topico, può complicarsi con cataratta precoce, glaucoma ed edema maculare cistoide e richiede talora terapia sistemica. L'UA è tra le manifestazioni extra-articolari più frequenti in corso di spondiloartrite, con una predisposizione genetica comune, in cui l'HLA B27 (e secondariamente il B51) assume un ruolo chiave anche nella precocità e severità di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente 52 pazienti affetti da spondiloartrite assiale (SpA) e storia di UA e caratterizzati per sesso, tipologia di SpA [spondilite anchilosante (AS), spondiloartrite psoriasica (PsA), enteropatica (EA), SpA in corso di Behçet disease (BD), indifferenziata (UnSpA)], presenza di coinvolgimento periferico (artrite, entesite o dattilite), aplotipo HLA, età e sintomo d'esordio (articolare o oculare) ed anamnesi di UA ricorrente (almeno 2 episodi di UA). Inoltre, nei pazienti in terapia con farmaci biologici, è stata valutata la remissione dell'UA, la remissione ASDAS e la risoluzione dell'edema osseo alla RM sacroiliache.

Risultati. Il 52% dei pazienti con SpA e UA era di sesso femminile, con età media all'esordio di 34±14 anni. Il 42% dei pazienti era affetto da AS, il 21% da EA, il 17% da PsA, il 7% da BD e il 28% da UnSpA; il 50% dei pazienti presentava

artrite periferica, il 15% entesite, il 7% dattilite. Il 64% dei pazienti aveva l'HLAB27 e il 19% l'HLAB51. Il 46% dei pazienti aveva presentato l'UA all'esordio di malattia ed il 65% aveva UA ricorrente. Il 75% dei pazienti era in terapia con farmaci biologici, tutti in antiTNF (33% adalimumab, 36% infliximab, 15% etanercept, 13% golimumab, 3% certolizumab come primo biologico). In corso di terapia con antiTNF, il 30% dei pazienti ha presentato recidiva di UA, mentre il 71% ha raggiunto la remissione ASAS e il 50% la negativizzazione anche della RM. I pazienti affetti da AS (90% AS vs 63% altre SpA, p=0.03) e di sesso maschile (88% m vs 63% f, p=0.06) erano più spesso in terapia con farmaci biologici.

I pazienti esorditi con sintomi oculari avevano più frequentemente recidiva di UA [91.3 vs 44.4%, OR (95%CI) 13.14 (2.55-67.46)]. In corso di antiTNF, i pazienti con artrite periferica presentavano più frequentemente nuovi episodi di UA (88.2% vs 52.9%, p=0.06). I pazienti in adalimumab presentavano meno recidive di UA (92% in remissione in ADA vs 57% in non-ADA, p=0.05).

Conclusioni. L'uveite anteriore è una manifestazione extra-articolare frequente in corso di SpA. La presenza di uveite come sintomo d'esordio potrebbe guidare un trattamento maggiormente aggressivo e la scelta, nella terapia biologica, di trattamenti di comprovata efficacia sulla patologia oculare.

Keywords: Uveite, spondiloartrite assiale.

RELAZIONE TRA L'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA ED ESPRESSIONE CUTANEA, ARTICOLARE E METABOLICA DELLA PSORIASI/ARTRITE PSORIASICA

P058

R. Laurenti, E. Gubinelli, S. Pallotta

¹Istituto Dermatologico dell'Immacolata IDI-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Evidenze scientifiche hanno dimostrato una stretta correlazione tra psoriasi pso, l'artrite psoriasica PsA e l'obesità. Il tessuto adiposo, fattore di rischio per la la pso/PsA, produce anche citochine, ormoni e proteine di fase acuta in grado di indurre dislipidemia, insulino-resistenza e stato pro infiammatorio/pro trombotico. La terapia dietetica che agisca sulla riduzione del grasso viscerale e quindi sull'obesità può avere una efficacia e svolgere un'azione sinergica anche nella terapia della pso/PsA. La dieta mediterranea rappresenta un modello alimentare salutare.

Scopo di questo studio è valutare la relazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e l'espressione cutanea, articolare e metabolica della pso/PsA.

Materiali e Metodi. Ottanta pazienti affetti da pso/PsA sono stati; è stato valutato BMI; sindrome metabolica (secondo la definizione IDF). L'estensione della pso è stata valutata con il PASI Index; la PsA con DAPSA Index. Ad ogni paziente è stato somministrato il Predimed, questionario in 14 domande che valuta l'aderenza alla dieta mediterranea. Predimed score: 0-5 bassa aderenza, 6-9 media aderenza, uguale o maggiore di 10 alta aderenza. Sindrome metabolica e predimed sono stati valutati anche su un gruppo di controllo di 80 pazienti.

Risultati. L'80% del totale presentava obesità viscerale (69% nel controllo); il 62,5% sindrome metabolica (30% nel controllo). L'aderenza media al modello mediterraneo valutata con Predimed è risultata di 6.9 (7.8 nel controllo). Il Pasi medio valutato su tutti i pazienti è risultato essere 7.62. Il Dapsa medio valutato solo sui pazienti affetti da Artrite Psoriasica è risultato essere 27.5. I pazienti sono stati suddivisi in tre grup-

pi in relazione alla aderenza alla Dieta Mediterranea; scarsa aderenza score tra 0-5, media aderenza score tra 5-10, alta aderenza score >10. Si è dimostrata una relazione diretta tra aderenza alla Dieta Mediterranea ed espressione metabolica, cutanea ed articolare della malattia Psoriasica. Nei pazienti con valori di Predimed 0-5 stati sono stati evidenziati valori medi significativamente più alti della Circonferenza Vita e di tutte le componenti della Sindrome Metabolica, del PASI del DAPSA e del BMI.

L'aderenza alla dieta mediterranea è risultata di 6.9 (7.8 nel gruppo di controllo).

Valori medi significativamente più alti della Circonferenza Vita e di tutte le componenti della Sindrome Metabolica, del PASI del DAPSA e del BMI sono evidenti in pazienti con score Predimed 0-5 (scarsa aderenza) e migliorano con l'aumentare dello stesso. (Fig. 1 e 2).

Conclusioni. La psoriasi è una patologia cronic-recidivante nella quale lo stato infiammatorio cronico è il substrato che ne alimenta l'espressione.

L'aderenza alla dieta mediterranea, al momento poco studiato, sembra molto modesto.

È stata evidenziata una correlazione tra la bassa aderenza alla dieta mediterranea ed il peggiore profilo cutaneo, articolare e metabolico della malattia.

La dieta mediterranea, al pari e insieme alla terapia farmacologica dovrebbe costituire un cardine nella terapia nei nostri pazienti.

Keywords: Artrite psoriasica nutrizione.

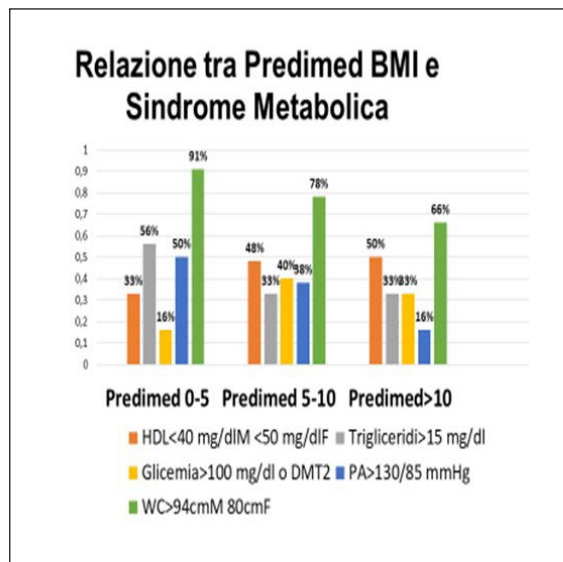


Figura 1

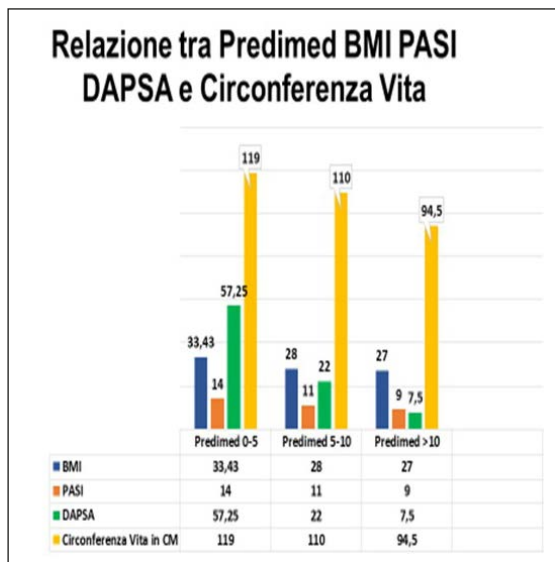


Figura 2

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DI UNO STRUMENTO DI SCREENING PER L'ARTRITE PSORIASICA IN PAZIENTI CON PSORIASI: RISULTATI DELLO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO HERACLES (SCREENING STRATEGIES FOR RHEUMATOLOGICAL REFERRAL OF PSORIATIC SUBJECTS AIMED TO DISCLOSE PSORIATIC ARTHRITIS)

P059

G. De Marco¹, M. Manara², P. Gisondi³, L. Idolazzi³, R. Ramonda⁴, A. Cauli⁵, M.A. Cimmino⁶, C. Salvarani^{7,11}, R. Scrivo⁸, A. Zanetti⁹, G. Carrara⁹, C.A. Scirè⁹, A. Cattaneo¹⁰, A. Marchesoni²

¹University of Leeds, Leeds, UK; ²ASST Gaetano Pini - CTO, Milano; ³Università degli Studi di Verona; ⁴Università di Padova;

⁵Università degli Studi di Cagliari; ⁶Università degli Studi di Genova; ⁷Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

⁸Università La Sapienza, Roma; ⁹Centro Studi della Società Italiana di Reumatologia, Milano; ¹⁰RCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ¹¹Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Corpo del lavoro. L'identificazione dell'artrite psoriasica in pazienti affetti da psoriasi cutanea è spesso tardiva per la bassa specificità dei sintomi iniziali e per il ritardo nel referral del paziente al reumatologo. L'individuazione di strumenti clinici/questionari, che il dermatologo possa utilizzare per decidere quando inviare il paziente all'attenzione del reumatologo, potrebbe ridurre la latenza diagnostica. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'accuratezza di uno strumento di screening per l'artrite psoriasica in pazienti con psoriasi seguiti in ambito dermatologico.

Materiali e Metodi. HERACLES è uno studio multicentrico osservazionale trasversale che ha coinvolto centri dermatologici e reumatologici italiani con esperienza nella gestione di pazienti affetti rispettivamente da psoriasi e artrite psoriasica. Sono stati arruolati consecutivamente tutti i pazienti adulti affetti da psoriasi visitati presso i centri dermatologici partecipanti, per i quali non era stata formulata una diagnosi pregressa di artrite psoriasica. I soggetti affetti da psoriasi sono stati valutati dai dermatologi tramite compilazione da parte del medico di un apposito questionario clinico-anamnestico (RC) e quindi inviati alla valutazione reumatologica. La diagnosi di artrite psoriasica da parte del reumatologo è stata considerata il "gold standard". I pazienti hanno inoltre compilato i questionari autosomministrati ToPAS, PASE, PEST ed EARP. La performance dei criteri clinico-anamnestici del questionario

RC è stata valutata tramite curva ROC ed è stata calcolata la sensibilità e specificità dei diversi cut-off. A scopo esplorativo è stato inoltre effettuato un confronto tra le curve ROC dei diversi questionari testati sui pazienti inclusi.

Risultati. Sono stati arruolati 759 soggetti con psoriasi, di cui 524 sono stati inviati al reumatologo e pertanto inclusi nelle analisi. La diagnosi di artrite psoriasica è stata formulata dal reumatologo per 73 pazienti (13.9% del campione). L'età media dei soggetti inclusi nelle analisi era di 53 (deviazione standard, DS 16) anni e le femmine rappresentavano il 46% del campione. La durata media della psoriasi era di 20 (DS 19) anni. L'area sotto la curva ROC (AUC) per il questionario RC è stata calcolata pari a 0.775. Per un cut-off del questionario RC uguale a 2, la sensibilità del test è risultata del 92% e la specificità del 47%; ad un cut-off di 3 corrispondevano invece una sensibilità del 66% e specificità del 75%. Il confronto tra le AUC del questionario RC e degli altri questionari compilati dal paziente non ha mostrato differenze significative ($p=0.050$ per TOPAS, $p=0.201$ per PASE, $p=0.345$ per PEST e $p=0.240$ per EARP).

Conclusioni. Il questionario compilato dal medico dermatologo valutato dallo studio HERACLES ha dimostrato accettabili livelli di sensibilità e specificità nell'individuare i pazienti affetti da artrite psoriasica tra i soggetti con psoriasi cutanea.

Keywords: Artrite psoriasica, psoriasi, diagnosi.

28 novembre 2019

P61 - P81

SESSIONE POSTER 4

ARTRITE REUMATOIDE (1)

Moderatori:

A. Ianniello, A. Zoli

HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY (HRCT) OF THE LUNG IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE INVOLVEMENT AND DETERMINANTS OF ABNORMALITIES

P061

M. Carotti¹, M. Tardella², M. Di Carlo², A. Giovagnoni¹, F. Salaffi²

¹Dipartimento Radiologia, Ospedali riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

Background. An international consensus for rheumatoid arthritis (RA) patients at risk of developing interstitial lung disease (ILD) is still lacking. The aims of study were to evaluate:

- the prevalence of ILD involvement in RA over high-resolution computed tomography (HRCT);
- the relationships between pulmonary function tests (PTF), patient-centered measurements and ILD;
- the potential risk factors contributing to RA-ILD patients.

Materials and Methods. Data regarding the clinical characteristics (age, sex, age at onset of RA), laboratory findings [rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs)], respiratory functional assessment [forced vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusion capacity (DLco)], dyspnea measurements (PCMD) (modified Borg Dyspnea Index and breathing SEA), health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI), and HRCT have collected retrospectively. HRCT abnormalities were evaluated using a conventional visual reader-based score (CoVR) and a computer-aided method (CaM). The relationships between the two HRCT scores, PFTs and PCMD were calculated using Pearson's correlation. The AUC-ROC curve was calculated to determine the discriminatory performance of measurements between patients with and without ILD. The multivariate re-

gression model was used to evaluate the association force between ILD and RA characteristics.

Results. One-hundred and fifty-one patients (45 males and 106 females, mean age 53.4 ± 7.6 years) were included. ILD has been detected in 29 patients out of 151 (19.2%). Usual interstitial pneumonia was the most common HRCT. RA-ILD patients were older, and older at RA onset (both $P < 0.01$), with a higher HAQ-DI ($P < 0.05$) than patients without ILD. ACPA positivity and titer were higher in the RA-ILD group ($= 0.02$). Extent and severity of ILD, total CoVR and CaM score closely related to DLco and PCMD (both $P < 0.0001$). A reduced DLco was the most sensitive test for predicting the presence of ILD on HRCT (AUC-ROC, 0.811 ± 0.037). Advanced age ($P < 0.0001$), age at RA onset ($P = 0.025$), ACPA titre ($P = 0.004$), and smoking ($P = 0.008$) were independent explanatory variables of HRCT damage in multivariate analysis. **Conclusions.** RA-ILD is associated with age and older age of RA onset, smoking, and ACPA titre. DLco seems to be the most sensitive parameter to predict ILD on HRCT, followed by PCMD.

Keywords: Rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, HRCT.

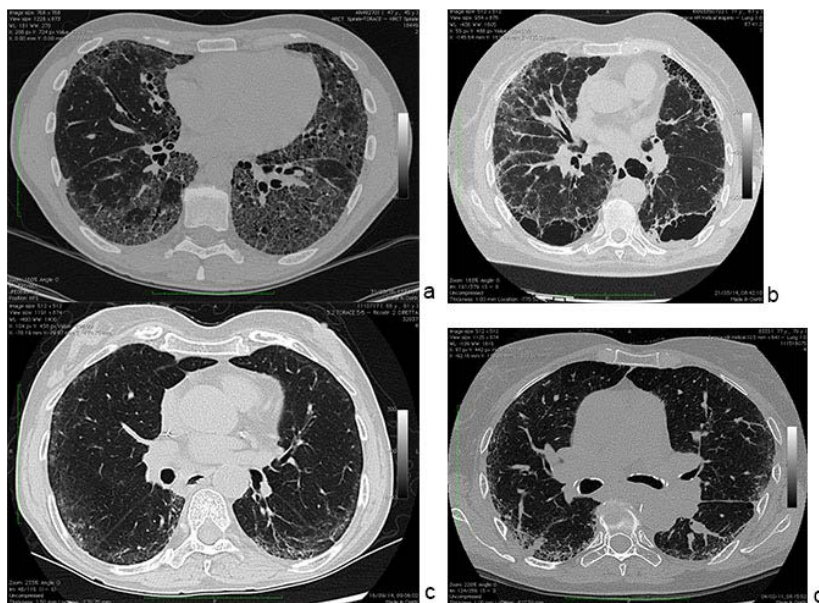


Figure 1 - Representative HRCT images from the subjects with RA-ILD. (A) 64-year-old female with fibrotic changes of UIP pattern, reticular and ground glass opacity, septal thickening diffusely and traction bronchiectasis; (B) 69-year-old male revealing septal thickening diffusely and extensive macrocystic honeycombing; (C) 65-year-old male with bilateral peripheral ground glass opacity and typical subpleural sparing representing the NSIP pattern; (D) 70-year-old female showing evidence of bilateral peripheral reticular and ground glass opacity of the left lower lobe with peripheral consolidations typical for organizing pneumoniae (OP).

DISFUNZIONE ENDOTELIALE, STIFFNESS ARTERIOSA E SVILUPPO DI ATROSCLEROSI CAROTIDEA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS): FOLLOW-UP A 12 MESI

P062

I. Platé¹, M. Dessi¹, I. Cangemi¹, A. Erbi², C. Cau², P. Garofalo², A. Floris¹, G.L. Erre³, G. Passiu³, A.L. Fedele⁴, E. Gremese⁴, G. Ferraccioli⁴, L. Saba², A. Cauli¹, M. Piga¹, A. Mathieu¹

¹U.O.C. Reumatologia, A.O.U. di Cagliari e Università degli Studi di Cagliari; ²U.O.C. Radiologia, A.O.U. di Cagliari e Università degli Studi di Cagliari; ³U.O.C. Reumatologia, A.O.U. di Sassari e Università di Sassari;

⁴U.O.C. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Corpo del lavoro. Lo studio EDRA ha l'obiettivo di determinare se la valutazione della disfunzione endoteliale periferica (DE) è utile nel predire l'occorrenza di eventi cardiovascolari in una coorte multicentrica di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). In uno studio cross-sectional su 104 pazienti sottoposti a valutazione della DE e a studio ecografico di aterosclerosi carotidea, la Stiffness Arteriosa (SA) misurata a livello periferico, ma non la DE, correlava con la presenza di placca aterosclerotica a livello carotideo.

Scopo dello Studio. Attraverso l'estensione prospettica a 12 mesi di questo studio, si vuole valutare se la DE e la SA sono predittive dello sviluppo di lesioni aterosclerotiche all'ecografia carotidea in pazienti affetti da AR.

Materiali e Metodi. 104 pazienti affetti da AR, classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010, esenti da eventi CV e di età compresa tra 45 e 85 anni, sono stati sottoposti al baseline (T0) a tonometria digitale con valutazione della DE, espressa come funzione logaritmica dell'indice di iperemia reattiva (LnRHI<0.51), e della SA espressa dall'Augmentation Index (AI, corretto per frequenza cardiaca), calcolato dallo strumento EndoPAT2000® attraverso l'analisi di picco sistolico (P1) e picco dell'onda riflessa (P2) utilizzando la formula P2-P1/P1. Parametri di aterosclerosi carotidea, quali la presenza di placca aterosclerotica dell'arteria carotidea esterna (ispessimento focale >1.5 mm entro 3 cm dalla biforcazione carotidea) e la misurazione dell'Intima Media Thickness (IMT) della carotide co-

mune, sono stati valutati mediante ultrasonografia bilaterale al T0 e dopo 12 mesi (T1). La correlazione tra DE, SA e i dati ultrasonografici è stata eseguita attraverso analisi univariata. Le covariate con valori di p<0.1 sono state inserite in un modello di analisi multivariata e considerate significative per p<0.05.

Risultati. 97 pazienti hanno concluso lo studio e le loro caratteristiche sono riportate in Tabella I. Al T0 e al T1 è stata riscontrata la presenza di placca carotidea, rispettivamente, nel 47,4% e nel 57,7% dei pazienti. Di questi ultimi 25 (25,8%) avevano una placca carotidea al T0 e ne avevano sviluppato una nuova nella carotide controlaterale, 12 (12,6%) non avevano nessuna placca al T0. Infine, 26 pazienti (26,8%) presentano un aumento significativo della IMT (>0.9 mm) rispetto al T0. Non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra presenza di nuova placca o aumento significativo della IMT e la DE o SA.

Conclusioni. Nella nostra coorte monocentrica dello studio EDRA, la DE e la SA, non sono risultate predittive dello sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche ad un anno. L'estensione della numerosità campionaria dello studio permetterà di determinare l'eventuale valore predittivo della DE e della SA sul rischio di sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide.

Keywords: Stiffness arteriosa, aterosclerosi carotidea, disfunzione endoteliale.

Tabella I

Tot. pz (n=97)

	Pazienti con nuova placca a T1 (n=25)	Pazienti senza nuova placca a T1 (n=72)
Femmine	14 (56%)	57 (79,1%)
Maschi	11 (44%)	15 (20,8%)
Età	61,7 ± 8,5	61,6 ± 8,5
BMI	25,5 ± 3,7	25,3 ± 3,8
Fumo	4 (16%)	11 (15,2%)
PA sistolica	123 ± 13,6	122,4 ± 13,2
Col. Tot.	202,9 ± 38,2	202,5 ± 37,9
HDL	61,2 ± 18,1	61,3 ± 17,7
LDL	120,7 ± 35	119,8 ± 35,5
Durata malattia	168 ± 128,6	164,3 ± 125,7
FR+	14 (56%)	43 (59,7%)
ACPA+	17 (68%)	49 (68%)
PCR	7,3 ± 13,6	7 ± 13,4
DAS28-PCR	2,9 ± 1	2,9 ± 1
Terapia steroidea	9 (36%)	30 (41,6%)
Terapia con bDMARDs	11 (44%)	28 (38,8%)
LnRHI	0,57 ± 0,35	0,57 ± 0,34
AI75	18,8 ± 17,8	18,8 ± 17,5
Pz con placca a T0	13 (52%)	33 (45,8%)
Pz senza placca a T0	12 (48%)	39 (54,1%)
Aumento IMT>0.9	8 (32%)	5 (6,9%)
Tot. IMT >0.9 a T1	23 (92%)	9 (12,5%)

RICERCA DELLA CONCENTRAZIONE DI METHOTREXATO POLIGLUTAMMATO DAI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) ATTRAVERSO TANDEM CHROMATOMASS-SPETTROMETRIA

P063

G. Gridneva, Y. Muraviev, E. Aronova, A. Pivanova, A. Shkarovskaya

Istituto di Ricerca di Reumatologia di V.A. Nasonova, Mosca, Russia

Corpo del lavoro. Determinare la presenza di una relazione tra il livello di poliglutammatato methotrexato (MTXPG) negli eritrociti e l'efficacia della dose di MT utilizzata dai pazienti con AR. Stimare il rapporto tra metaboliti di metotrexato dai pazienti di età pari o superiore a 60 anni rispetto a pazienti di età inferiore.

Materiali e Metodi. Nello studio hanno partecipato 60 pazienti con AR (26 maschi e 44 femmine) che hanno soddisfatto i criteri ACR/EULAR 2010, ricevendo MTX almeno 20 mg a settimana per via parenterale per almeno 12 settimane, divisi in 2 gruppi in base alla disponibilità (gruppo 1, n=30), o la mancanza di effetto terapeutico di MTX (gruppo 2, n=30) in conformità con i criteri per l'efficacia della terapia EULAR. MTXPG (totale MTXPG e MTXPG1,2,3,4,5 metaboliti) sono stati determinati in eritrociti mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni con rivelazione di spettrometria di massa.

Risultati. La dose settimanale media di MTX calcolata per 1 m² del corpo non differiva nei gruppi. Il livello di MTXPG totale e MTXPG 1,2,3,5 negli eritrociti non dipendeva dall'efficacia di MTX. Il livello di MTXPG4 era statisticamente significativamente più alto (p 0,023) dai pazienti del gruppo 1 (26,4±6,1 nmol/l) rispetto ai pazienti del gruppo 2 (22,1±6,8 nmol/l). ROC-analisi ha mostrato che il livello di MTXPG4

inferiore a 22,5 nmol/l corrispondeva all'effetto terapeutico insufficiente di MTX. L'area sotto la curva era 0,672, (IC 95 0,536-0,808); p=0,022. La sensibilità era 77%, la specificità - 53,3%. Il valore predittivo di un risultato positivo - 62%. Il valore predittivo di un risultato negativo è 70%. Durante il trattamento, il livello target di MTXPG4 22,5 nmol/l è stato registrato in alcuni pazienti già 3 mesi dopo l'inizio della terapia. Per raggiungere l'obiettivo dello studio, i pazienti sono stati ulteriormente divisi in 2 gruppi: 60 anni e più (n=23) e più giovani di 60 anni (n=37). Non sono state riscontrate differenze nella concentrazione di MTXPG, sia comuni che individuali, non differivano in gruppi di diverse classi di età. I gruppi non differivano nella durata dell'assunzione di MTX, dosi singole e cumulative di MTX, il numero di eritrociti; differivano nel valore delta DAS28: 0,6 [0,0, 2,4] nel gruppo più anziano e 1,7 [0,2; 3,6] nei pazienti di età inferiore a 60 anni.

Conclusioni. Per un trattamento efficace dei pazienti con AR, il livello target di MTXPG4 negli eritrociti con l'assunzione di dosi ottimali di MT (10-15 mg/m²) può essere considerato 22,5 nmol/l o e più. Sembra probabile che una prognosi terapeutica basata sul monitoraggio dei farmaci possa essere fatta già nelle prime fasi della terapia.

Keywords: *Methotrexato, poliglutammatato, efficacia.*

IMPIEGO PRECOCE VERSUS IMPIEGO RITARDATO DI ANAKINRA IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA: EFFETTO SULL'OUTCOME CLINICO E LABORATORISTICO

P064

A. Vitale¹, J. Sota¹, C. Gaggiano², B. Frediani¹, L. Cantarini¹

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

²Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

Corpo del lavoro. L'obiettivo dello studio è stato identificare eventuali differenze nell'outcome terapeutico dei pazienti affetti da malattia di Still ad esordio in età adulta (AOSD) trattati con l'antagonista recettoriale dell'interleuchina (IL)-1 anakinra sulla base dell'intervallo temporale compreso tra l'inizio delle manifestazioni cliniche e l'inizio della terapia anti-IL-1, ma anche in relazione alle diverse linee di trattamento con cui anakinra è stato impiegato.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente arruolati 141 pazienti affetti da AOSD trattati con anakinra. Sono state ricercate eventuali differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) nella frequenza dell'efficacia, dell'inefficacia primaria o secondaria ad anakinra, come nella frequenza di risoluzione delle manifestazioni cliniche e di laboratorio connesse ad AOSD dopo 3, 6 e 12 mesi di terapia, distinguendo i pazienti sulla base delle diverse linee di trattamento e tra quanti sono stati trattati con anakinra prima e dopo 6 mesi oppure prima e dopo 12 mesi dall'esordio dei sintomi. Le diverse linee di trattamento in esame erano: anakinra somministrato prima dei disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali (cDMARDs) e dei biologici non anti-IL-1 (bDMARDs); dopo i cDMARDs, ma prima dei dDMARDs; dopo i cDMARDs e i bDMARDs. Lo studio è stato condotto a nome del Gruppo di Studio delle Malattie Autoinfiammatorie della Società Italiana di Reumatologia.

Risultati. Non sono state identificate differenze statisticamente significative nella frequenza dell'efficacia, dell'inefficacia primaria o secondaria di anakinra tra i pazienti che iniziavano l'inibitore dell'IL-1 entro 6 mesi (rispettivamente

$p=0.19$, $p=0.14$, e $p=0.81$) oppure entro 12 mesi (rispettivamente $p=0.37$, $p=0.23$, e $p=0.81$) dall'esordio di AOSD rispetto a quanti iniziavano anakinra successivamente; non erano identificate differenze statisticamente significative nella frequenza dell'efficacia, dell'inefficacia primaria o secondaria di anakinra in base alle diverse linee di trattamento (rispettivamente $p=0.06$, $p=0.19$, and $p=0.13$). I pazienti che iniziavano anakinra entro 6 o 12 mesi dall'esordio di AOSD mostravano una normalizzazione della velocità di eritrosedimentazione e della proteina C reattiva significativamente più rapida di quanto osservato nei pazienti trattati con anakinra dopo i 6 mesi o i 12 mesi dall'esordio ($p < 0.05$). Il numero di articolazioni tumefatte a 3 mesi di terapia era significativamente inferiore tra i pazienti trattati con anakinra entro 6 mesi dall'esordio di AOSD ($p=0.01$), ma non vi erano differenze statisticamente significative dopo 6 mesi ($p=0.23$) e 12 mesi ($p=0.45$). A 3 e a 6 mesi di terapia il numero di articolazioni tumefatte era significativamente maggiore tra i pazienti precedentemente trattati con cDMARDs e bDMARDs rispetto a quanti erano stati trattati solamente con cDMARDs ($p < 0.017$).

Conclusioni. L'outcome terapeutico è indipendente da quanto precocemente inizi la terapia con anakinra per la cura di AOSD. Ciononostante, può essere evidenziata una maggiore rapidità nel controllo della flogosi sistemica e nella risoluzione delle manifestazioni articolari nei pazienti affetti da AOSD trattati precocemente con anakinra.

Keywords: Malattie autoinfiammatorie, terapie biologiche, treat-To-Target.

UNIQUE CHANGES IN HEMOGLOBIN WITH SARILUMAB VERSUS ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) P065

G. Burmester¹, O. Hagino², K. Thangavelu², M. Stanislav³, A. Gómez-Centeno⁴, C. Selmi⁵, T.W.J. Huizinga⁶, E. Mangan⁷, C. Gaby⁸

¹Charité - University Medicine Berlin, Germany; ²Sanofi, Bridgewater, USA; ³Research Rheumatology Institute n. a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia; ⁴Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, Spain; ⁵Humanitas Research Hospital and BIOMETRA Department, Milan; ⁶Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁷Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, USA;

⁸University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Background. Anemia is associated with increased joint inflammation in RA, and changes in hemoglobin are associated with changes in disease activity. This post hoc analysis assessed relationships between hemoglobin, disease activity, and physical function in MONARCH (NCT02332590).

Materials and Methods. Adults intolerant of, inappropriate for, or inadequate responders to methotrexate were randomized to SC sarilumab 200 mg q2w or adalimumab 40 mg q2w for 24 weeks. Primary endpoint was change from baseline in DAS28-ESR at W24. Changes in hemoglobin and proportion of anemic patients (hemoglobin <12.0/<13.0 g/dL for females/males) were assessed using a mixed-effect model for repeated measures. Relationships between hemoglobin and efficacy measures were explored.

Results. Sarilumab was superior to adalimumab in mean change from baseline to W24 in DAS28-ESR (-3.28 vs -2.20; P<0.0001). Mean hemoglobin was 13.0 g/dL among 184 sarilumab and 185 adalimumab patients at baseline; 25% had anemia. Increases in hemoglobin were larger with sarilumab versus adalimumab: least-squares mean difference at W12 was 0.409 g/dL (95%CI: 0.216,0.601) and at W24, 0.516 (0.319,0.713), each nominal P<0.001. By W24, 16.2% of adalimumab- and 10.9% of sarilumab-treated patients had anemia. With adali-

mumab, correlations between increased hemoglobin and decreased markers of disease activity and physical function were evident at W24; with sarilumab, there were no such correlations. Most common AEs were neutropenia and injection-site reactions (sarilumab) and headache and worsening RA (adalimumab). There were three anemia AEs (none serious; none led to treatment discontinuation): one microcytic anemia (adalimumab); two worsening anemia (sarilumab).

Conclusions. Unrelated to its superior control of RA, sarilumab was associated with greater increases in hemoglobin and reduced proportions of patients with anemia than adalimumab. Sarilumab may be a good treatment choice for patients with RA and anemia.

Acknowledgments

This study and medical writing support, provided by Laura George, Adelphi Communications Ltd., were funded by Sanofi-Genzyme and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Abstract originally presented at ACR 2018. Qunming Dong (formerly of Sanofi) and Mark Genovese contributed to the original abstract.

Keywords: Sarilumab, rheumatoid arthritis, anemia.

WITHDRAWAL OF CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (csDMARDs) IN THE SARILUMAB OPEN-LABEL EXTEND STUDY: EFFICACY AND SAFETY ANALYSIS

P066

J. Curtis¹, Y. Lin², K. Thangavelu³, M. Stanislav⁴, G. St John⁵, A. Gómez-Centen⁶, C. Selmi⁷, T.W.J. Huizinga⁸, T. Maldonado-Cocco⁹, M. Bukhari¹⁰, F. Buttgereit¹⁰

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; ²Sanofi, Bridgewater, USA; ³Sanofi Genzyme, Cambridge, USA;

⁴V.A. Nassonova Research Rheumatology Institute, Moscow, Russia; ⁵Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, USA;

⁶Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, Spain; ⁷Humanitas Research Hospital, Milan; ⁸Milan; ⁹Lancaster University

Medical School, Lancaster, UK; ¹⁰Charité - University Medicine Berlin, Germany

Background. EXTEND (NCT01146652) is collecting data on long-term treatment of RA with sarilumab as monotherapy and in combination with csDMARDs. This post hoc analysis compared outcomes among patients who continued csDMARDs, discontinued csDMARDs, or received only sarilumab monotherapy during EXTEND.

Materials and Methods. Patients from RCTs of sarilumab SC 150/200 mg q2w+csDMARDs (MOBILITY, NCT01061736; TARGET, NCT01709578; ASCERTAIN, NCT01768572; or NCT01217814) or the open-label sarilumab monotherapy trial, ONE (NCT02121210), were eligible for open-label sarilumab SC 200 mg q2w (+csDMARDs if received in parent trial [could be stopped at investigator discretion]) in EXTEND. Patient groups were analyzed to W120: Group 1 permanently discontinued csDMARDs during EXTEND W0-W96 and subsequently received sarilumab monotherapy; Group 2 continued csDMARDs; Group 3 never received csDMARDs. A subgroup of Group 1 - patients who received csDMARDs W0-W12 and discontinued csDMARDs >W12-W96 - provided sensitivity analysis.

Results. There were 42 patients in Group 1, 1851 in Group 2, and 111 in Group 3; of these, 69%, 80%, and 83% remained on study at W96. Similar substantial and durable response rates for remission and low disease activity by CDAI (range:

52.4-73.8% W12-W120) and DAS28-CRP (range: 63.6-75.7% W12-W120) were observed across patient groups. Sensitivity-analysis (n=27) supported findings for Group 1. The adverse event (AE) profile was as expected for these drug classes. Incidences of AEs, SAEs, and AEs leading to discontinuation of sarilumab were greatest in Group 1. Rates of infection/serious infection were lowest among patients receiving sarilumab monotherapy.

Conclusions. Over 120 weeks of EXTEND, patients on sarilumab+csDMARDs who discontinued csDMARDs maintained similar clinical responses as those who continued sarilumab+csDMARDs or who received sarilumab monotherapy throughout. The AE profile was as expected, with no new safety signals.

Acknowledgments

This study and medical writing support, provided by Joseph Hodgson, PhD, Adelphi Communications Ltd., were funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. This abstract was accepted for presentation at the joint 2019 PRoS-EULAR congress, 12-15 June, Madrid, Spain.

Keywords: Sarilumab, rheumatoid arthritis, csDMARDs.

REAL-WORLD EXPERIENCE WITH BARICITINIB FOR RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT: FINDINGS FROM A SINGLE ITALIAN RHEUMATOLOGY CENTER P067

S. Schiraldi, F. Cacciapaglia, A. Giordano, V. Venerito, G. Lopalco, M.G. Anelli, G. Lapadula, F. Iannone

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

Background. Baricitinib 4 mg daily is the first JAK inhibitor approved in European Union for rheumatoid arthritis (RA) treatment but still few real-world data are available in the literature. This monocentric study aimed to evaluate effectiveness and safety of 1-year baricitinib treatment in a single Rheumatic Clinic.

Materials and Methods. We have treated 60 RA patients (46 (76,7%) female; age 56.6±13 years; median (IQR) disease duration of 120 (63.5-180) months; 45 (75%) RF positive and 42 (70%) ACPA positive), with at least 52-weeks follow-up, with oral baricitinib. Clinical and laboratory findings, as well as DAS28, CDAI, HAQ and VAS-pain and any adverse event or cause of discontinuation, has been recorded according to a "treat to target" strategy with a visit every 12 weeks. Erosive disease was assessed with hand and feet X-ray scan at baseline and after 52 weeks follow-up. Statistical analysis was performed with appropriate tests using the Statistical System Prism (Graphpad Instat 6.0 - San Diego CA USA).

Results. Twelve (20%) patients were biologic naïve, while 16 (26,7%) and 32 (53,3%) patients had already experienced 1 or more biologic agent, respectively, before baricitinib treatment. Erosive disease was already present at baseline in 32 (53,3%) patients. Twenty-five (41,7%) patients has been treated with only baricitinib. After 12 weeks baricitinib treatment

we observed a significant reduction in DAS28 from 4,1±1,2 to 3,2±1,1 ($p<0.001$), and CDAI from 15,3±8,8 to 7,1±6,4 ($p<0.001$) (Fig. 1A). VAS-pain has significantly reduced at week 12 of treatment and maintained until week 52 (Fig. 1B). A reduction from 1,46±0,8 at baseline to 1,12±0,8 at week 52 was also observed in HAQ, without reaching the statistically significance ($p=0.09$). Globally, after 52 weeks follow-up 48 (80%) patients were still on baricitinib; out of patients who stopped treatment, 4 (6,7%) experienced an adverse event (2 skin reaction, 1 low platelet count, and 1 urinary tract infection), and 8 (13,3%) had no good disease control after a mean of 24 weeks of treatment. We didn't observe any case of tuberculosis, herpes zoster infections, or other opportunistic infections. Of interest, we recorded a significant increase in LDL-cholesterol levels (Fig. 1C), but no CV events occurred. Finally, no new patients with erosive disease were noted after 52-weeks follow-up.

Conclusions. In our clinical experience baricitinib has rapidly improved signs and symptoms of RA patients with a good safety profile in most of our patients. Of note the changes in lipid profile that need to be evaluated in a prolonged follow-up.

Keywords: Baricitinib, rheumatoid arthritis, LDL-cholesterol.

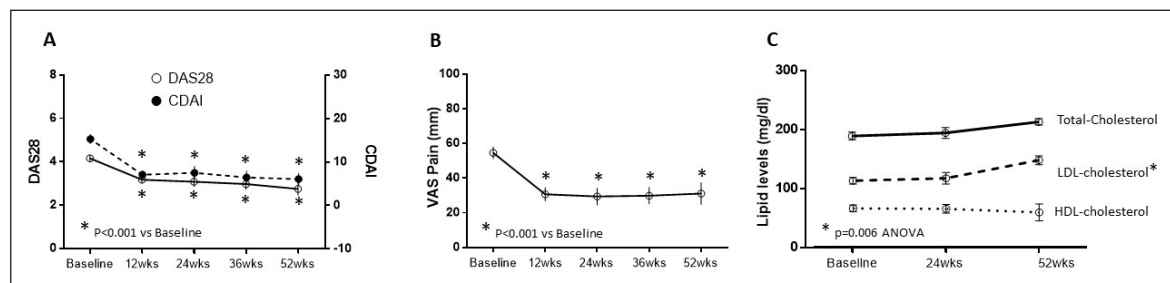


Figure 1

ANTI-INTERLEUKIN-1 TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND TYPE 2 DIABETES (TRACK): A MULTICENTRE, RANDOMISED, OPEN-LABEL, PROSPECTIVE, CONTROLLED, PARALLEL-GROUP TRIAL**P068****P. Ruscitti^{1,2}, F. Masedu^{1,2}, S. Alvaro^{1,2}, M. Valenti^{1,2}, P. Cipriani^{1,2}, R. Giacomelli^{1,2}**¹Università degli Studi dell'Aquila; ²On behalf of TRACK Study Group

Background. The inflammatory contribution to type 2 diabetes (T2D) has suggested new therapeutic targets using biologic drugs designed for rheumatoid arthritis (RA) (1-3). On these bases, we aimed at investigating whether IL-1 inhibition with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, could improve both glycaemic and inflammatory parameters in participants with RA and T2D compared with TNF inhibitors (TNFi).

Materials and Methods. This study was designed as multicentre, randomised, open-label, prospective, controlled, parallel-group according to Italian Law "Decreto Ministero della Salute 17 Dicembre 2004" for the No-Profit study. The study enrolled participants, who were followed-up for 6 months, with RA and T2D, in 12 Italian Rheumatologic Units, between June 2013 to March 2016.

Participants were randomised to anakinra or to TNFi according to a randomisation list generated by the coordinating centre. The primary outcome was the change in glycated haemoglobin (A1c%); secondary endpoints relating to RA and T2D were also assessed (EudraCT: 2012-005370-62 and with ClinicalTrial.gov, NCT02236481).

Results. In the study, 41 participants with RA and comorbid T2D were randomised and 39 eligible participants were treated (age 62.72±9.97, 74.4% female gender). The majority of participants had a seropositive RA disease (rheumatoid factor and/or ACPA 70.2%) and an active disease (DAS28: 5.54±1.03; C-reactive protein 11.84±9.67 mg/L, respectively).

All participants had T2D (A1c%: 7.77±0.70, fasting plasma glucose: 139.13±42.17 mg). Anakinra showed a significant effect on the reduction of A1c, in a not-adjusted linear mixed model, after 3 months (beta: -0.85, p<0.0001, 95% CI: -1.28 to -0.42) and 6 months (beta: -1.05, p<0.0001, 95% CI: -1.50 to -0.59). Similar results were observed adjusting the model for relevant RA and T2D clinical confounders (gender, age, ACPA positivity, use of corticosteroids, RA duration, T2D duration, use of oral anti-diabetic drug, BMI) after 3 months (beta: -1.04, p<0.0001, 95% CI: -1.52 to -0.55) and 6 months (beta: -1.24, p<0.0001, 95% CI: -1.75 to -0.72). On the contrary, TNFi treatment was associated with a not-significant slight decrease of A1c. Assuming the success threshold to be A1c <7, we considered an ARR equal to 0.42 (experimental event rate =0.54, control event rate = 0.12), so that, we estimated, rounding up, an NNT equal to 3. Concerning RA, a progressive reduction of disease activity was observed in both groups. No severe adverse events, hypoglycaemic episodes, or deaths were observed. Urticarial lesions at the injection site led to discontinuation in four (18%) of anakinra-treated participants.

Conclusions. Our study shows the positive effect of IL-1 inhibition in participants with RA and T2D, reaching the therapeutic targets of both diseases. Our results support the concept that IL-1 inhibition may be considered a targeted treatment for RA and T2D.

Keywords: Artrite reumatoide, diabete, IL-1.

I LIVELLI CIRCOLANTI DI LINFOCITI T CD3+CD31+CXCR4+ IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: CORRELAZIONE CON IL DANNO MICROVASCOLARE RETINICO E POTENZIALI EFFETTI DELLA TERAPIA CON ABATACEPT

P069

F. Regola¹, S. Piantoni¹, R. Kumar¹, G. Chiarini², C. Nalli¹, C. Bazzani¹, C. Rossini², C. De Ciuceis², D. Rizzoni², A. Tincani¹, P. Airò¹

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

²U.O. Medicina Interna, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Brescia

Corpo del lavoro. I linfociti T rivestono un ruolo chiave nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR) e dell'aumentato rischio cardiovascolare (CV) in questi pazienti (1). Nei pazienti con AR, rispetto a controlli sani, sono stati descritti livelli più bassi di linfociti T CD3+CD31+CXCR4+, una popolazione coinvolta nei processi di riparazione dell'endotelio danneggiato (2). Abatacept (ABA) è un inibitore della costimolazione linfocitaria approvato nel trattamento dell'AR. Recentemente è stato proposto un suo possibile effetto cardioprotettivo (3).

Lo scopo di questo studio è analizzare i livelli circolanti di CD3+CD31+CXCR4+ in una coorte di pazienti con AR, valutandone un'eventuale correlazione con l'attività di malattia e i parametri CV e il possibile effetto della terapia con ABA.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 31 pazienti con AR (età mediana [10°-90°percentile]: 60[40-70] anni; DAS28-PCR: 4.0[3.0-5.4]; body mass index (BMI): 21[17.3-28.6] kg/m²; FR+: 55%; ACPA+: 77%). 13 pazienti sono stati valutati prima di iniziare la terapia con ABA (T0) e dopo 6 mesi (T6). In 5 di questi pazienti, privi di fattori di rischio CV noti (ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, precedente evento CV), è stata effettuata una valutazione morfologica delle arteriole retiniche tramite ottica adattativa, tecnica validata in grado di quantificare il danno microvascolare (4). La risposta alla terapia è stata valutata usando i criteri di risposta EULAR. L'analisi fenotipica dei linfociti T circolanti è stata effettuata in citofluorimetria.

Risultati. A T0 non è stata dimostrata una correlazione fra numero di CD3+CD31+CXCR4+ ed età, BMI, DAS28-PCR, FR o ACPA. Tuttavia, è stata osservata una correlazione negativa con lo spessore della parete delle arteriole retiniche.

Dopo terapia con ABA (n=13) non sono state evidenziate differenze fra pazienti responder (n=10) e non responder (n=3), anche se nei due gruppi si è osservato un andamento opposto dei livelli di CD3+CD31+CXCR4+ circolanti (T0 vs T6: da 23.8[4.0-45.4] a 11.9[5.0-38.7] e da 20.4[15.4-32.3] a 27.4[17.8-41.0] % di CD3+, rispettivamente).

I pazienti valutati con ottica adattativa, responsivi al farmaco, hanno mostrato una tendenza alla riduzione dei livelli di CD3+CD31+CXCR4+ (19.0[7.9-45.6] vs 12.4[4.6-26.1] % di CD3+) e dello spessore della parete delle arteriole retiniche (14.4[12.9-16.2] vs 14.2[11.7-14.9] µm). Si è osservata inoltre una riduzione significativa dell'area della sezione trasversale della parete vascolare (5123.3[4027.8-6145.5] vs 4852.3[3554.9-5788.2] µm²; p=0.04).

Conclusioni. In un gruppo di pazienti con AR senza fattori di rischio CV noti, il numero di linfociti CD3+CD31+CXCR4+ è risultato inversamente correlato alla possibile presenza di un coinvolgimento CV subclinico, valutato tramite studio del microcircolo retinico. Queste alterazioni migliorano dopo terapia con ABA, suggerendo un possibile ruolo del livello dei CD3+CD31+CXCR4+ nella valutazione del danno microvascolare e un possibile effetto di ABA sul microcircolo nei pazienti con AR.

Bibliografia

1. Dessein PH, J Rheumatol 2005.
2. Hur J, Circulation 2007.
3. Kallikourdis M, Nat Commun 2017.
4. De Ciuceis, J Hypertens 2018.

Keywords: Artrite reumatoide, abatacept, linfociti T.

L'AMPIEZZA DELLA DISTRIBUZIONE ERITROCITARIA (RDW) È UN POTENZIALE PREDITTORE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON METHOTREXATE NELLA ARTRITE REUMATOIDE

P070

D. Soddu¹, M. Bellan^{1,2,3}, E. Zecca^{1,2}, A. Croce^{1,2}, R. Bonometti^{1,2}, R.Z. Pedrazzoli¹, D. Sola^{1,2,3}, C. Rigamonti¹, L. Castello¹, G.C. Avanzi¹, M. Pirisi^{1,2,3}, P.P. Sainaghi^{1,2,3}

¹Università del Piemonte Orientale, Novara; ²Ospedale Maggiore della Carità, Novara; ³Centro Interdisciplinare di Ricerca sulle Malattie Autoimmuni, Novara

Corpo del lavoro. È recentemente emerso in letteratura come l'ampiezza della distribuzione eritrocitaria (RDW), possa essere considerata un marker d'infiammazione. Il suo ruolo come indicatore prognostico nell'Artrite Reumatoide (AR) è tuttavia ad oggi un campo inesplorato.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva dati concernenti pazienti affetti da AR. L'RDW basale è stata correlata all'attività di malattia ed a markers infiammatori. La risposta alla terapia, secondo i Criteri di Risposta EULAR, è stata valutata 3 mesi dopo l'avvio di Methotrexate (MTX).

Risultati. Abbiamo selezionato 82 pazienti (55 femmine, 67.1%), con una mediana di età di 62.5 [52.0-69.0] anni. La mediana dell'RDW era 13.9 [13.1-14.8] e risultava direttamente correlata con la PCR ($p=0.258$, $p=0.02$).

Si riscontra un trend significativo nell'andamento dell'RDW,

che risulta essere progressivamente maggiore dai pazienti con buona (13.5 [13.0-14.4]%), moderata (14.0 [13.2-14.7]%) o scarsa (14.2 [13.5-16.0]%; $p=0.009$) risposta EULAR. L'avvio di MTX aumenta significativamente l'RDW. L'incremento dell'RDW è significativamente più alto nei pazienti con buona risposta EULAR, con un trend di minor incremento nei casi di moderata o scarsa risposta EULAR (1.0 [0.4-1.4]% vs 0.7 [0.1-2.0]% vs. 0.3 [-0.1-0.8]%; $p=0.03$).

Conclusioni. L'RDW è un migliore predittore di risposta precoce al MTX in AR, rispetto ai markers infiammatori in uso. Inoltre, si osserva un aumento significativo di RDW dopo l'avvio di MTX, in maniera proporzionale alla risposta al trattamento, suggerendone un potenziale ruolo come marker di efficacia per il MTX.

Keywords: RDW, methotrexate, artrite reumatoide AR.

DETERMINANTS OF DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS ACCORDING TO THREE PROPOSED DEFINITIONS

P071

F. Ometto, L. Friso, D. Astorri, B. Raffener, C. Botsios, A. Doria
Università degli Studi di Padova

Background. The objective was to evaluate the rate of difficult-to-treat/refractory rheumatoid arthritis (RA) (RRA) according to three definitions, the agreement between the definitions and major determinants of such definitions in a large monocentric cohort of RA patients treated with biologically targeted synthetic DMARDs (btsDMARDs).

Materials and Methods. We included RA patients treated with any btsDMARDs (>=1 year), aged >=18 years, who were treated after 2001 for >=12 months. We excluded patients who stopped btsDMARDs <=36 months before the analysis (1st May 2019). Considered definitions of RRA were: B-RAA, according to Buch (3), failure of >=1 anti-cytokine (TNF and/or IL6 inhibitor) and >=1 cell-targeted (B-cell and/or T-cell inhibitors) bDMARD; KF-RAA, according to Kearsley-Fleet (2), exposed to >=3 btsDMARDs classes; DH-RAA, according to de Hair (1), signs and/or symptoms suggestive of inflammatory RA activity (in the study we assumed DAS28>=3.2 or extra-articular manifestations) and failure of >=1 csDMARD and >=2 btsDMARDs (definitions were modified to include tsDMARDs). Agreement was measured with Cohen's kappa.

To assess variables independently associated with RRA, multivariate regression analysis was used including variables achieving p<0.10 in univariate analysis.

Results. Patients included were 576. B-RAA was observed in 61 (0.6%), KF-RAA in 56 (9.7%) and DH-RAA in 121 (21.0%) (Fig. 1). Agreement between the definitions was fair: DH-RAA and B-RAA kappa=0.284, DH-RAA and KF-RAA kappa=0.221, B-RAA and KF-RAA kappa=0.550 (p<0.001). As expected the number btsDMARDs was associated with all definitions: B-RAA OR 3.17, 95%CI.2.43-4.14, p<0.001; KF-RAA OR 15.65, 95%CI.5.77-42.39, p<0.001; DH-RAA OR 1.97, 95%CI.1.52-2.57, p<0.001.

Female gender was independently associated with B-RAA (OR 2.25, 95%CI.0.96-5.27, p=0.001) and KF-RAA (OR 12.21, 95%CI.1.85-80.57, p=0.001). DAS28 was associated with B-RAA (per 0.6 unit increase OR 82.94, 95%CI.1.43-4823.89, p<0.001) and DH-RAA (OR 759.1, 95%CI.44.94-12392.76, p=0.001). Extra-articular involvement and the number csDMARDs prior to btsDMARDs were associated only with DH-RAA: OR 4.57, 95%CI.1-20.91, p=0.001 and OR

	All patients	NO B-RAA	B-RAA		No KF-RAA	KF-RAA		No DH-RAA	DH-RAA	
Number	576	455	121		520	56		515	61	
B-RAA	61 (10.6)	26 (5.7)	35 (28.9)		44 (8.5)	17 (30.4)		0 (0)	61 (100)	
KF-RAA	56 (9.7)	2 (0.4)	54 (44.6)		0 (0)	56 (100)		39 (7.6)	17 (27.9)	
DH-RAA	121 (21)	0 (0)	121 (100)		67 (12.9)	54 (96.4)		86 (16.7)	35 (57.4)	
Females, n (%)	452 (78.5)	348 (76.5)	104 (86)	<0.05*	401 (77.1)	51 (91.1)	<0.05*	403 (78.3)	49 (80.3)	<0.05*
Age at RA onset, years, median (IQR)	62.03 (52.52;70.51)	61.42 (51.03;70.28)	64.8 (56.02;71.76)	<0.05*	62.12 (52.26;70.51)	59.77 (55.53;70.08)	n.s.	61.98 (52.23;70.31)	62.91 (54.66;71.07)	n.s.
Positive rheumatoid factor and/or anti-citrullinated peptides, n (%)	340 (59)	260 (57.1)	80 (66.1)	<0.05*	302 (58.1)	38 (67.9)	n.s.	303 (58.8)	37 (60.7)	n.s.
Disease duration, years, median (IQR)	190.32 (118.17;285.14)	185.7 (109.83;276.88)	234.3 (164.2;309.8)	<0.001*	187.88 (115.06;281.47)	249.92 (174.74;343.73)	<0.05*	189.33 (116.48;280.97)	223.2 (139.73;343.9)	n.s.
BMI, median (IQR)	23.94 (21.3;27.34)	24.09 (21.3;27.34)	23.88 (21.3;26.78)	n.s.	24.03 (21.3;27.24)	23.53 (21.12;27.36)	n.s.	23.88 (21.22;27.28)	25.39 (22.4;27.34)	n.s.
Number csDMARDs exposure before btsDMARDs, median (IQR)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	<0.05*	1 (1;2)	1 (1;2)	n.s.	1 (1;2)	2 (1;2)	<0.001*
MTX use prior to btsDMARDs, n (%)	181 (31.4)	139 (30.5)	42 (34.7)	n.s.	163 (31.3)	18 (32.1)	n.s.	138 (26.8)	43 (70.5)	<0.001
LFN use prior to btsDMARDs, n (%)	59 (10.2)	43 (9.5)	16 (13.2)	n.s.	54 (10.4)	5 (8.9)	n.s.	47 (9.1)	12 (19.7)	<0.05
Swollen joint count, median (IQR)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;2)	<0.05	0 (0;1)	1 (0;3)	<0.001	0 (0;1)	2 (1;4)	<0.001
Tender joint count, median (IQR)	2 (2;4)	2 (2;3)	3 (2;5)	<0.05	2 (2;3)	3 (2;5)	<0.05	2 (2;3)	4 (2;6)	<0.001
C-reactive protein, mg/L, median (IQR)	5 (3.11;8.11)	4.88 (2.98;7.59)	5.89 (3.68;10.31)	<0.05	4.91 (2.98;7.85)	6.1 (4.21;10.21)	<0.05	4.82 (2.96;7.5)	8.36 (4.76;11.41)	<0.001
patient-VAS, median (IQR)	35.77 (30.45)	35 (29.09;44.72)	40 (34.23;46.67)	<0.001	35.4 (29.35;45)	40 (35;43.73)	<0.05	35 (29.26;43.64)	44 (35.71;55)	<0.001
Mean DAS28 over last 24 months, median (IQR)	3.18 (2.79;3.64)	3.11 (2.73;3.57)	3.41 (3.04;3.96)	<0.001*	3.16 (2.75;3.6)	3.42 (3.08;3.84)	<0.05*	3.13 (2.75;3.56)	3.68 (3.25;4.26)	<0.001*
Mean HAQ over last 12 months, median (IQR)	0.99 (0.37;1.4)	0.93 (0.36;1.38)	1.12 (0.52;1.48)	<0.05*	0.93 (0.34;1.38)	1.18 (1.1;1.56)	<0.05*	0.97 (0.37;1.39)	1.08 (0.5;1.49)	n.s.
Extrarticular involvement, n (%)	51 (8.9)	39 (8.6)	12 (9.9)	n.s.	43 (8.3)	8 (14.3)	n.s.	39 (7.6)	12 (19.7)	<0.05*
RX progression (mTSS>=0.5) over last 24 months, n (%)	23 (4)	16 (3.5)	7 (5.8)	n.s.	20 (3.8)	3 (5.4)	n.s.	17 (3.3)	6 (9.8)	<0.05*
Combination with MTX/LFN, n (%)	209 (36.3)	155 (34.1)	54 (44.6)	<0.05	183 (35.2)	26 (46.4)	n.s.	163 (31.7)	46 (75.4)	<0.001
MTX dose, median (IQR)	10 (7.88;11.43)	10 (7.69;12.04)	10 (9.75;11.36)	n.s.	10 (7.77;11.41)	10 (9.65;11.95)	n.s.	10 (7.7;10.34)	10 (10;14.75)	n.s.
PDN use, n (%)	457 (79.3)	345 (75.8)	112 (92.6)	<0.001	404 (77.7)	53 (94.6)	<0.05	403 (78.3)	54 (88.5)	n.s.
PDN daily dose, mg, median (IQR)	2.73 (0.54;9)	2.5 (0.25;4.6)	4.32 (1.79;5)	<0.001*	2.5 (0.38;4.82)	4.26 (1.95;5.34)	<0.05*	2.5 (0.41;4.75)	4.44 (1.36;5.44)	<0.05*
Time on btsDMARDs, months, median (IQR)	96.55 (26.06;152.61)	81.57 (20.68;149.82)	126.23 (79.7;185.83)	<0.001	89.25 (23.15;148.66)	146.85 (100.45;183.4)	<0.001	97.03 (24.38;151.78)	96 (52.5;170.63)	<0.001
Disease duration before btsDMARDs, years, median (IQR)	7.38 (2.96;14.54)	7.04 (2.83;14.53)	8.04 (3.79;14.63)	n.s.	7.04 (2.96;14.56)	8.42 (4.37;13.52)	n.s.	7.25 (2.95;14.38)	8.04 (3.74;18.71)	n.s.
Number of btsDMARDs, median (IQR)	1.5 (1;3)	1 (1;2)	3 (2;5)	<0.001*	1 (1;2)	5 (4;6)	<0.001*	1 (1;2)	3 (2;4)	<0.001*
Number of btsDMARDs MoA, median (IQR)	1 (1;2)	1 (1;1)	2 (2;3)	<0.001	1 (1;2)	3 (3;3)	<0.001	1 (1;2)	2 (1;3)	<0.001
Start bDMARD year, median (IQR)	2003 (1995;2009)	2003 (1996;2009)	1999 (1993;2005)	<0.001	2003 (1995;2009)	1998 (1990;2004)	<0.05	2003 (1995;2009)	2000 (1990;2007)	<0.05
TNF-alpha inhibitors use (ever), n (%)	498 (86.5)	388 (85.3)	110 (90.9)	n.s.	444 (85.4)	54 (96.4)	<0.05	441 (85.6)	57 (93.4)	<0.001
Anakinra use (ever), n (%)	56 (9.7)	40 (8.8)	16 (13.2)	<0.001	41 (7.9)	15 (26.8)	<0.001	52 (10.1)	4 (6.6)	<0.001
Abatacept use (ever), n (%)	121 (21)	26 (5.7)	95 (78.5)	<0.001	79 (15.2)	42 (75)	<0.001	94 (18.3)	27 (44.3)	<0.001
Rituximab use (ever), n (%)	28 (4.9)	13 (2.9)	15 (12.4)	<0.001	17 (3.3)	11 (19.6)	<0.001	23 (4.5)	5 (8.2)	<0.001
IL-6 inhibitors use (ever), n (%)	99 (17.2)	59 (13)	40 (33.1)	<0.001	59 (11.3)	40 (71.4)	<0.001	81 (15.7)	18 (29.5)	<0.001
JAK inhibitors use (ever), n (%)	38 (6.6)	3 (0.7)	35 (28.9)	<0.001	17 (3.3)	21 (37.5)	<0.001	24 (4.7)	14 (23)	<0.001
anti-cytokine bDMARD failure n (%)	509 (88.4)	394 (86.6)	115 (95)	<0.05	455 (87.5)	54 (96.4)	<0.05	453 (88)	56 (91.8)	<0.05
anti-cell bDMARD failure n (%)	141 (24.5)	37 (8.1)	104 (86)	<0.001	94 (18.1)	47 (83.9)	<0.001	111 (21.6)	30 (49.2)	<0.001
Biosimilar use (ever), n (%)	288 (50)	265 (58.2)	23 (19)	<0.001	278 (53.5)	10 (17.9)	<0.001	266 (51.7)	22 (36.1)	<0.05
Switch originator to biosimilar (ever), n (%)	191 (33.2)	179 (39.3)	12 (9.9)	<0.001	186 (35.8)	5 (8.9)	<0.001	178 (34.6)	13 (21.3)	<0.05

Figure 1 - Characteristics of the patients according to 3 definitions of difficult-to-treat/refractory rheumatoid arthritis (RRA).

21.77, 95%CI.7.51-63.16, $p < 0.001$, respectively. Disease duration and HAQ were associated only with KF-RRA: OR per 5-years increase 0.97, 95%CI.0.94-1. $p < 0.001$ and OR 7.3, 95%CI.1.79-29.74, $p = 0.006$, respectively. Combination with MTX/LFN was associated with KF-RRA but association was not significant (OR 3.01, 95%CI.0.82-11.02, $p = 0.097$).

Conclusions. RRA was observed in approximately 10-20% of RA patients, which is consistent with previous reports (1, 2). Characteristics of patients fulfilling different RRA definitions are diverse. Given the large time span of the study period,

RRA patients were more frequently those with a longer disease duration who started bDMARDs in earlier years.

References

1. de Hair MJH et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 1135-1144.
2. Kearsley-Fleet L, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1405-1412.
3. Buch MH. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 966-969.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, refractory RA, bDMARD.*

PROGRESSION TO LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IS PREDICTED BY DISEASE ACTIVITY, DURATION AND ACPA STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P072

A. Giollo, G. Cioffi, F. Ognibeni, G. Orsolini, A. Dalbeni, L. Idolazzi, E. Fracassi, D. Gatti, M. Rossini, O. Viapiana
Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Verona

Background. Occult left ventricular (LV) systolic dysfunction (LVSD) is associated with worse cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. In these patients, LV systolic function may worsen or improve overtime. However, little is known about the changes in LV function during follow up of patients with rheumatoid arthritis (RA). This prospective study analyzed incidence and factors associated with changes in LV systolic function in patients with RA without known cardiovascular disease.

Materials and Methods. One-hundred-forty outpatients with RA without overt cardiac disease were recruited between March and December 2014. Patients underwent clinical and echocardiographic evaluation at baseline and after a median period [min-max] of 35 [23-47] months of follow up. Stress-corrected midwall fractional shortening (sc-MFS) was used as measure of LVSD and considered impaired if <86.5%. Disease activity was assessed with the clinical disease activity index (CDAI).

Results. Impaired sc-MFS at follow up (sc-MFS-FU) was de-

tected in 60/140 (43%) patients who were compared with 80 patients with normal sc-MFS-FU. Baseline sc-MFS did not differ significantly between the two groups, which appeared to diverge significantly soon after 1-year of follow up (Fig. 1). Baseline anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) positivity, high disease activity (CDAI>10) and duration of RA were independently associated with impaired sc-MFS-FU at multiple logistic regression analysis. Among these parameters, ACPA had the highest sensitivity (80%) whereas high disease activity had the highest specificity (89%) for sc-MFS-FU. A predictive score including all three predictors (ACPA status, CDAI>10 and duration of RA) detected impaired sc-MFS-FU with a sensitivity of 78% and specificity of 82% (AUC 0.80 [IC 0.72-0.88], $p < 0.0001$).

Conclusions. This study supports the hypothesis that changes overtime in LVSF in patients with RA are associated with ACPA, high disease activity and duration of disease.

Keywords: *Left ventricular dysfunction, echocardiography, rheumatoid.*

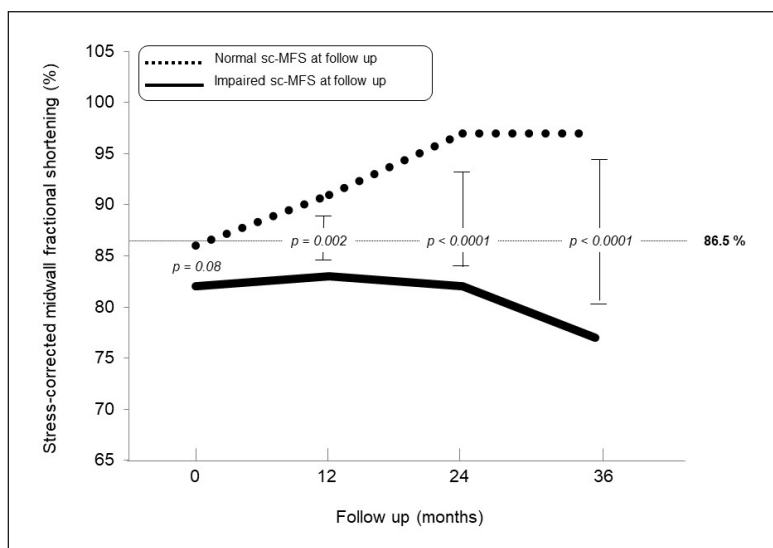


Figure 1

BARICITINIB IN REAL LIFE: EARLY RESPONSE AND EFFECT ON PAIN**P073**

C. Garufi, I. Duca, S. Mancuso, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Ricciari, R. Scrivo, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Background. Baricitinib is a small molecule that can selectively and reversibly inhibit the Janus-kinase (JAK) 1 and 2 signaling pathway by reducing the production of inflammatory cytokines. Baricitinib 4 mg daily is approved in EU for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant of, one or more conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatics drugs (csDMARDs).

Aim of the Study. To evaluate the clinical and ultrasound response after 4-12-24 weeks of baricitinib treatment in a real-life setting.

Materials and Methods. We prospectively enrolled subjects older than 18 years with moderate to severe RA starting baricitinib from February 2018. At 0-4-12 and 24 weeks of therapy disease activity composite indices (DAS28ESR, CDAI and SDAI) were assessed.

Results. We studied 46 patients (F: M =38: 8, median age 58 (IQR 11) years) treated with baricitinib 4 mg/day, except for one 75 years old patient who received baricitinib 2 mg/day. Table I shows the demographic, clinical and serological characteristics of patients at baseline; 57% of patients received baricitinib in combination with csDMARDs. We observed a

Table I - Baseline clinical and demographic characteristics.

F:M	38:8
Age [median(IQR)], years	58(11)
Disease duration [median(IQR)], months	154(106)
ACPA positive, n(%)	37/44 (84.1)
RF positive, n(%)	38/46 (82.6)
Previous bDMARDs, n° patients (%)	39 (84)

F=female; M=male; SD=standard deviation; ACPA= anti citrullinated peptides antibody; RF= rheumatoid factor

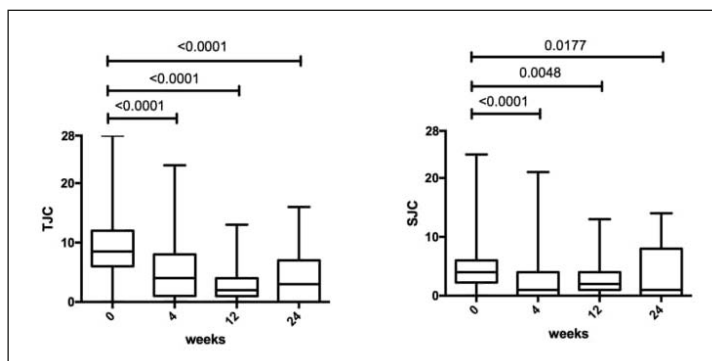
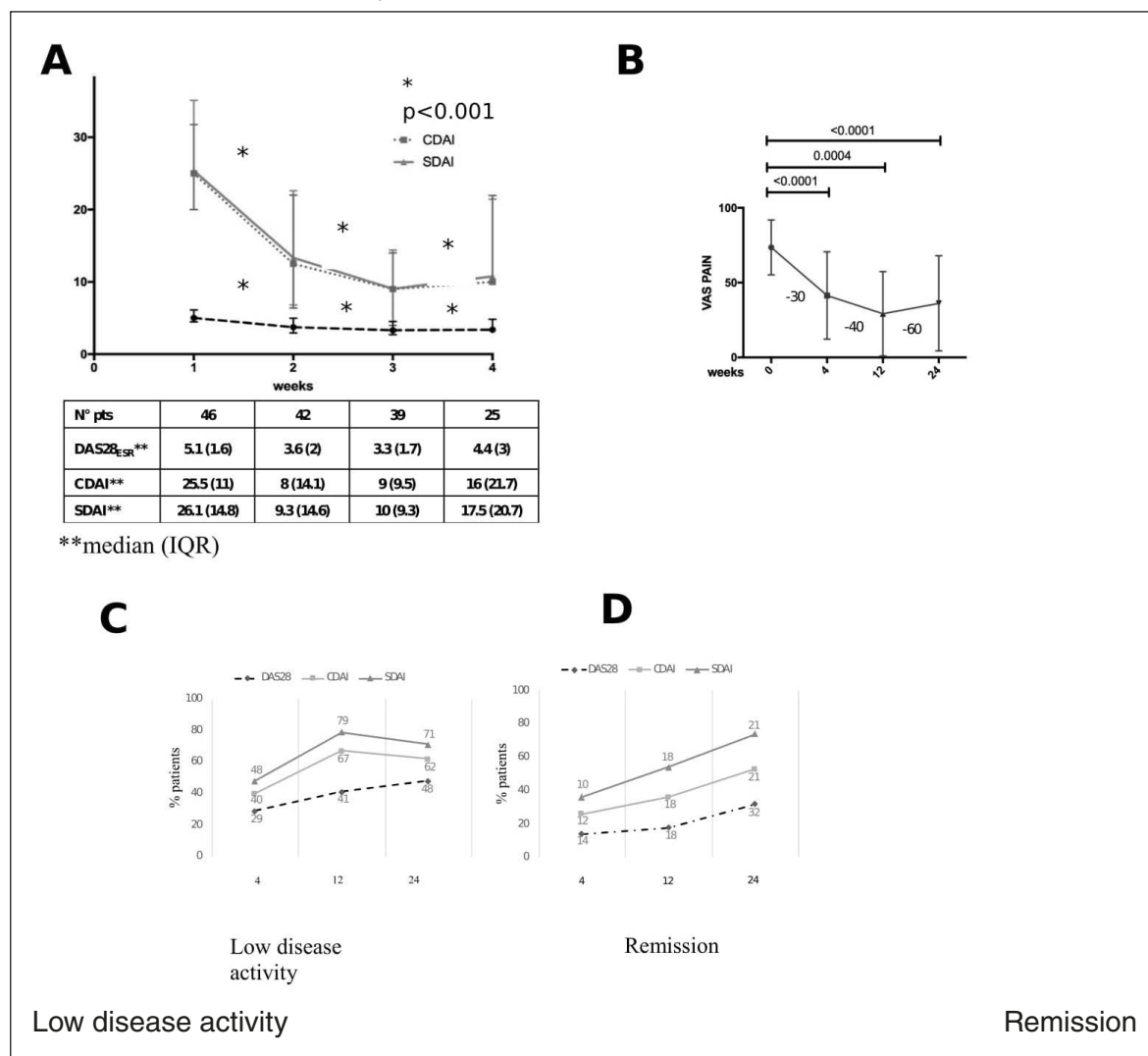


Figure 1 - Changes in Tender Joint Count (TJC) and Swollen Joint Count (SJC) after 0-4-12-24 weeks.

Figure 2 - A - Changes of DAS28_{ESR}, CDAI and SDAI after 4-12-24 weeks of treatment. B - Modification of Pain (VAS 0-100 mm) after 4-12-24 weeks of treatment. C - Patient in Low-Disease Activity after 4-12-24 weeks of treatment. D - Patients in Remission after 4-12-24 weeks of treatment.



significant reduction of global health [VAS 0-100 mm, 70 (18), 50(40), 30 (40), 30(50) at 0-4-12-24 weeks, median (interquartile range) $p < 0.001$], pain [VAS 0-100 mm, 75 (22.75) at baseline, 40(55) at 4, 30 (52.5) at 12, 30 (57.5) at 24 weeks, median (interquartile range) $p < 0.001$, 0.004 and < 0.001 respectively], ESR and CRP, tender and swollen joint count (Fig. 1) and composite indices DAS28, CDAI and SDAI compared to baseline (Fig. 2A-B). Figures 2C and 2D show the percentage of patients in low-disease activity and remission at 4, 12 and 24 weeks. No significant difference was found between patients receiving baricitinib in monotherapy or in combination with csDMARDs. Treatment with baricitinib al-

lowed a significant reduction in the median prednisone dose after 12 and 24 weeks of therapy [from 5 (7.9) mg/day to 2.5 (5) mg/day after 12 weeks and 0(5) mg/day after 24 weeks, median (interquartile range) $p < 0.001$]. There were no significant differences between patients taking baricitinib as first line after csDMARDs failure compared, to patients with previous biological DMARDs failure; moreover, the response was similar in patients positive and negative for ACPA.

Conclusions. The evaluation of baricitinib in a ‘real life’ setting confirmed its efficacy and the rapid onset of the clinical effect.

Keywords: Baricitinib, jak-inibitore, artrite reumatoide.

EFFETTO DEL TOFACITINIB SUI LINFOCITI B REGOLATORI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE**P074****M. De Santis¹, N. Isailovic¹, E. Generali¹, A. Ceribelli¹, G.M. Guidelli¹, M. Caprioli¹, N. Luciano¹, C.F. Selmi^{1,2}**¹*U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Humanitas Clinical and Research Center-IRCCS, Rozzano, Milano;*²*Dipartimento BIOMETRA, Università di Milano*

Corpo del lavoro. La perdita di tolleranza immunologica nei confronti di proteine self come il collagene articolare è alla base della patogenesi dell'Artrite Reumatoide (AR). Tale disregolazione dipende sia da un'alterata selezione negativa timica a carico dei linfociti T, sia da una perdita di tolleranza periferica da disfunzione dei linfociti B e T regolatori. L'efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali e delle nuove small molecules che inibiscono le Janus kinases (JAK) risiede principalmente nel blocco dell'azione di una o più citochine coinvolte nell'infiammazione dell'AR. Il tofacitinib è un inibitore di JAK1/JAK3 efficace nell'trattamento dell'AR, principalmente inibendo il signaling di IFN-alfa, IFN-beta, IL-6, and IL-12/23 e quindi la differenziazione in Th1 e Th17. Considerandone l'ampio spettro di azione, è ipotizzabile un effetto di tofacitinib anche sulle cellule B e T regolatorie, oltre che sui linfociti Th1 e Th17 che mediano l'infiammazione. Tofacitinib è anche in grado di inibire il signaling dell'IL-21 che svolge un importante ruolo regolatore nella produzione di IL-10 nelle cellule B e nella differenziazione e mantenimento dei linfociti T regolatori, ma il suo effetto su questi subset di linfociti rimane da chiarire.

Scopo del nostro lavoro è stato studiare l'effetto del tofacitinib sui linfociti B regolatori in pazienti con AR i cui linfociti da sangue periferico (PBMCs) sono stasi stimolati in vitro con epitopi del collagene articolare come avviene nella sinovia infiammata.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato 5 pazienti con AR naive a terapia di cui 4 ACPA positivi e 5 controlli sani appaiati

per età e sesso. Le PBMCs sono state coltivate per 20 ore con stimolazione mediante: peptidi del collagene di tipo II (aa359-369 nativo e citrullinato + aa261-273 nativo e carbamitato) oppure con stimolo aspecifico: CD40L/PMA/Iono in presenza o assenza di tofacitinib (100nM). I vari subset linfocitari e la produzione di interleuchine sono stati analizzati con citofluorimetria a flusso (Fortessa, BD).

Risultati. I linfociti B e T attivati dei pazienti con AR producevano, come atteso, livelli più elevati di IL-6, TNFalfa, IFNgamma e IL-17 rispetto ai controlli sani. Il tofacitinib era in grado di ridurre la percentuale di linfociti B che producevano IL-6, mentre a carico dei linfociti T abbiamo osservato una ridotta produzione di TNFalfa, IFNgamma e IL-17.

La stimolazione con il collagene articolare riduceva nei soggetti con AR la produzione di IL-10 da parte dei linfociti B regolatori. Il trattamento con tofacitinib era in grado di ristabilire la produzione di IL-10 a livelli simili rispetto alla condizione basale. Non vi erano invece variazioni nel setting con stimolazione aspecifica.

Nei soggetti sani l'esposizione agli epitopi del collagene determinava un'aumentata produzione di IL-10, a testimonianza di una normale tolleranza immunologica.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che tofacitinib eserciti un effetto pro-regolatorio a carico dei linfociti B durante la risposta antigene specifica.

Keywords: Tofacitinib, linfociti breg, artrite.

BIOMARCATORI DI DANNO EROSIONE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY: RUOLO DI BMD E MARKER DI TURNOVER OSSEO P075**D. Bruno¹, A.L. Fedele², L. Petricca², A. Barini³, C. Di Mario¹, A. Barini³, G. Ferraccioli¹, B. Tulusso², E. Gremese^{1,2}**

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³Divisione di Chimica, Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato valutare in una coorte di pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA) la correlazione tra il danno radiologico e la densità minerale ossea (BMD), considerando anche il milieu infiammatorio e i principali biomarcatori di turnover osseo.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 128 pazienti affetti da ERA con durata dei sintomi inferiore a 12 mesi, trattati secondo la strategia del treat-to-target. Al baseline, è stata valutata la presenza di osteopenia/osteoporosi utilizzando i valori di T-score definiti dall'OMS mediante densitometria ossea lombare e femorale con tecnica DEXA, ed è stato effettuato dosaggio di Dickkopf-1 (DKK-1), RANK-L, Osteoprotegerina (OPG) e IL-6 mediante metodica ELISA. Annualmente sono state esaminate le radiografie di mani e piedi secondo lo Sharp score modificato (mTSS) e il metodo di Larsen. Ogni 3 mesi sono state valutate le variabili del core-set ACR/EULAR, sino al raggiungimento del 36° mese di follow-up (FU).

Risultati. Nella nostra coorte di pazienti con AR early [(età: 53.5±14.7 anni; durata dei sintomi: 5.6±3.5 mesi; sesso femminile: 115(89.8%)], 34(26.6%) pazienti presentavano erosioni al baseline. Considerando la densitometria ossea DEXA, il 43% dei pazienti mostrava in almeno un sito valori di BMD compatibili con osteopenia e il 23% con osteoporosi, rispettivamente. I valori di T-score correlavano direttamente con il BMI ($r=0.39$, $p=0.002$) ed inversamente con l'età ($r=-0.52$, $p<0.001$). Al basale, i valori di T-score correlavano inversamente con gli score radiologici ($r=-0.38$, $p=0.003$): in particolare, il rischio di avere erosioni al basale

umentava del 51% per ogni unità di riduzione del T-score lombare. Tale correlazione si manteneva anche a 12, 24 e 36 mesi di FU.

Considerando i biomarcatori di turnover osseo e di infiammazione, i valori di OPG correlavano direttamente con l'età ($r=0.37$, $p<0.001$), risultando significativamente più elevati nei pazienti sieronegativi per Fattore Reumatoide IgM ($p=0.02$) e IgA ($p=0.05$). Inoltre, i valori di OPG correlavano inversamente con i livelli plasmatici di DKK-1 ($r=-0.24$, $p=0.01$), marcatore a sua volta correlato direttamente con gli indici di attività di malattia (DAS: $r=0.22$, $p=0.01$; CDAI: $r=0.18$, $p=0.03$); non sussistevano correlazioni tra i valori di OPG e gli indici di flogosi sistemica.

I biomarcatori di turnover osseo non correlavano con i valori di BMD, né con il danno erosivo, mentre emergeva al basale la correlazione tra infiammazione sistemica (IL-6) e score radiografici (mTSS: $r=0.18$, $p=0.004$; Larsen: $r=0.19$, $p=0.04$). Tale correlazione si confermava anche valutando l'IL-6 in rapporto all'OPG (IL-6/OPG).

Conclusioni. I pazienti affetti da ERA erosivi presentano una riduzione significativa della BMD al basale e maggiori livelli di citochine infiammatorie e di attività di malattia. Ciò suggerisce un possibile meccanismo fisiopatologico comune tra danno radiologico e riduzione generalizzata della mineralizzazione ossea.

Keywords: Early rheumatoid arthritis, densità minerale ossea, turnover osseo e infiammazione.

THE DAS28 BASED ON THE ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE MAY OVERESTIMATE DISEASE ACTIVITY IN EARLY, TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH HIGH LEVELS OF RHEUMATOID FACTOR

P076

E. Bozzalla Cassione, S. Bugatti, G. Sakellariou, F. Benaglio, A. Manzo, C. Montecucco
IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Background. Disease activity in rheumatoid arthritis (RA) is commonly measured with the 28-joint disease activity score calculated using the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR). However, ESR levels may be affected by factors not related to inflammation, leading to possible disparities with the DAS28 based on C-reactive protein (DAS28-CRP). In particular, increased levels of gammaglobulins may cause increase in ESR. In RA, levels of autoantibodies such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) may be particularly high; however, their effect on the assessment of disease activity has not been investigated. The aim of the study is to evaluate the effect of RF and ACPA on discordance between the DAS28-ESR and the DAS28-CRP, and the impact on disease activity stratification in patients with early RA.

Materials and Methods. 578 early RA patients consecutively recruited at our Early Arthritis Clinic between 2005 and 2014. At inclusion, patients had symptoms' duration <12 months and were naïve to glucocorticoids and conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs). Paired DAS28-ESR and DAS28-CRP were obtained at baseline and after 6 months of therapy with csDMARDs. RF and ACPA were determined centrally on baseline sera, and levels were considered high when >3 times the upper limit of normal (ULN). Agreement between the disease activity scores was compared using Bland-Altman statistics in the whole cohort and after stratification for autoantibody-positivity and levels.

Results. The majority of the subjects were female (71.5%), with mean (SD) age of 59.7 (14.8) years and median (IQR)

symptoms' duration at inclusion of 15.6 (9.4 to 27.8) weeks. Mean (SD) DAS28-ESR values at baseline were on average 0.39 points higher compared to DAS28-CRP in the whole cohort, with more pronounced differences in females and subjects aged >65 years. RF-positive patients had significantly higher discrepancies compared to -negative subjects (mean [SD] difference 0.45 [0.46] vs 0.35 [0.47], $p=0.03$), particularly in females irrespective of age. The highest disagreement was seen in association with high autoantibody levels, and females with RF >3 ULN had DAS28-ESR scores 0.56 points higher. Disparities in these patients impacted on disease activity stratification, as more RF-high females were in DAS28-ESR high disease activity compared with DAS28-CRP (43.1% vs 23%, $p<0.001$). In contrast, ACPA-positivity (at any level) did not significantly affect the agreement between the two disease activity indices (Tab. I). After 6 months of treatment with csDMARDs, discrepancies between the DAS28-ESR and DAS28-CRP in RF-positive patients tended to reduce, remaining significant in association with levels >3 ULN (mean difference [95% CI] 0.44 [0.33-0.55]).

Conclusions. In patients with early treatment-naïve RA, the DAS28-ESR and DAS28-CRP are not inter-exchangeable. In particular, the DAS28-ESR may overestimates disease activity when levels of RF are high. These findings suggest that disease assessment for treat-to-target approaches should take into account additional factors such as autoantibody-positivity.

Keywords: Disease activity score, early rheumatoid arthritis, rheumatoid factor.

Table I - Comparative mean differences (95% CI) between DAS28-ESR and DAS28-CRP stratified for autoantibodies.

	whole cohort	female	male	age ≥65 years	age <65 years
overall	0.39 (0.35-0.43)	0.44 (0.47-0.50)	0.26 (0.18-0.34)	0.42 (0.36-0.49)	0.37 (0.31-0.43)
RF-pos	0.45 (0.38 -0.53)	0.52 (0.43-0.61)	0.26 (0.13-0.39)	0.47 (0.33-0.61)	0.46 (0.37-0.55)
RF-pos >3 ULN	0.50 (0.40-0.60)	0.56 (0.45-0.68)	0.29 (0.10-0.49)	0.51 (0.30-0.72)	0.51 (0.39-0.62)
ACPA-pos	0.41 (0.34-0.48)	0.49 (0.41-0.57)	0.20 (0.07-0.34)	0.46 (0.32-0.58)	0.40 (0.31-0.49)
ACPA-pos >3 ULN	0.41 (0.33-0.48)	0.47 (0.39-0.56)	0.25 (0.12-0.38)	0.42 (0.27-0.56)	0.41 (0.32-0.50)
ACPA-pos >100 U	0.39 (0.30-0.49)	0.44 (0.33-0.56)	0.27 (0.10-0.44)	0.42 (0.22-0.61)	0.39 (0.28-0.51)

DIFFERENTIAL EFFECTS OF SARILUMAB AND ADALIMUMAB MONOTHERAPY ON GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN (HbA1c) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS P077

E.G. Favalli¹, O. Hagino², K. Thangavelu², J. Giles³, E. Mangan⁴, M. Iglesias-Rodriguez², M. Pombo⁵, M. González-Gay⁶, T. Mandrup-Poulsen⁷, G. Burmester⁸

¹Gaetano Pini Institute, Milan; ²Sanofi, Bridgewater, USA; ³Columbia University, New York, USA; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, USA; ⁵Hospital Clinico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain;

⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain; ⁷University of Copenhagen, Denmark;

⁸Charité - University Medicine Berlin, Germany

Background. Type 2 diabetes is increased in RA. IL-6 mediates glucose metabolism and elevated IL-6 is an independent risk factor for diabetes. In MONARCH (NCT02332590), the human anti-IL6-R monoclonal antibody sarilumab was superior to adalimumab as monotherapy (primary endpoint: DAS28 ESR change from baseline [BL] -3.28 vs -2.20; $p < 0.0001$). To explore mechanistic differences between IL-6R inhibition and TNF- α blockade in RA, this post hoc analysis compared the effects of these two therapies on markers of glycemic control. **Materials and Methods.** Patients received sarilumab 200 mg q2w (n=184) or adalimumab 40 mg q2w (n=184) for up to 24 wks. Fasting glucose and HbA1c were measured at BL and Wk 24 and changes compared by treatment group in the overall study population, patients with adequate (HbA1c < 7.0% [n=354]) or inadequate (HbA1c \geq 7.0% [n=13]) BL glycemic control, and patients with diabetes defined by medical history or use of antidiabetic medication (n=26) or by American Diabetes Association criteria (ADA; n=28).

Results. Sarilumab decreased HbA1c more than adalimumab: least squares mean (LSM) differences between groups -0.11% (Wk 12) and -0.13% (Wk 24); both nominal $p < 0.005$. For patients with diabetes the difference in LSM change in HbA1c at Wk 24 favoured sarilumab (-0.43%; $p = 0.026$). For patients with BL HbA1c \geq 7.0% the LSM difference between sarilumab and adalimumab at Wk 24 was -0.96% ($p = 0.0002$), and great-

er than the between treatment difference for patients with BL HbA1c < 7.0% (-0.11%; $p = 0.0231$; interaction $p = 0.001$). Results were similar in patients with diabetes per ADA criteria. Weak correlation was observed between changes in HbA1c and hs-CRP at Wk 24. Fasting glucose levels were stable over 24 wks and similar in both treatment groups. Oral glucocorticoid use did not predict change in HbA1c or glucose. The safety profile in diabetic patients was similar to the overall study population with one serious AE (ALT increased, adalimumab group) and no deaths (Table I). Among sarilumab-treated patients, infection rates in the diabetic subgroup and overall safety population were similar (Table I). There were no instances of hypoglycaemia.

Conclusions. In this post hoc analysis, monotherapy with sarilumab reduced HbA1c more than adalimumab in patients with RA. Although limited by small patient numbers, this difference was greater in patients with BL HbA1c \geq 7.0% and in patients with comorbid diabetes.

Acknowledgments

Study funding and medical writing support (Neil Anderson, Adelphi Communications Ltd) provided by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<FILE IMAGE='20_20190531162932.JPG'>

Keywords: Sarilumab, diabetes, interleukin-6.

Table 1 - Overview of treatment-emergent adverse events and infections - Safety population.

n (%)	Diabetic patients		Overall study population	
	Adalimumab 40 mg q2w (N=16)	Sarilumab 200 mg q2w (N=10)	Adalimumab 40 mg q2w (N=184)	Sarilumab 200 mg q2w (N=184)
Any TEAE	11 (68.8)	7 (70.0)	117 (63.6)	118 (64.1)
Treatment-emergent serious AE	1 (6.3)	0	12 (6.5)	9 (4.9)
TEAE leading to death	0	0	0	1 (0.5)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (12.5)	1 (10.0)	13 (7.1)	11 (6.0)
Patients with ≥ 1 infection	9 (56.3)	3 (30.0)	51 (27.7)	53 (28.8)
Patients with ≥ 1 serious Infection	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)
Patients with infection leading to permanent treatment discontinuation	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)

THE ROLE OF AIR POLLUTION ON EXTRACELLULAR VESICLES AS A POTENTIAL PRO-INFLAMMATORY STIMULUS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

P078

T. Schioppo^{1,2}, M. Hoxha^{2,3}, S. Iodice^{2,3}, L. Pergoli^{2,3}, O. De Lucia¹, A. Murgo¹, L. Ferrari^{2,3}, V. Bollati^{2,3}, F. Ingegnoli^{1,2}, R. Caporali^{1,2}

¹Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini-CTO, Milano; ²Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; ³EPIGET Lab, Università degli Studi di Milano

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is an heterogeneous chronic autoimmune disorder potentially leading to a progressive joint damage with impact on quality of life. RA pathogenesis is complex and involves environmental factors that trigger disease in genetically susceptible individuals. Extracellular vesicles (EVs) have been described to play an important role in RA pathogenesis and to modulate autoimmune response following environmental exposures, such as air pollution.

Our aim was to evaluate the effects of particulate matter (PM) with aerodynamic diameter <10 μm (PM10) and <2.5 μm (PM2.5) on EVs in RA and osteoarthritis (OA) as control.

Materials and Methods. Plasma EVs were analyzed by Nanosight and flow cytometry: CD14 (monocyte/macrophage), CD61 (platelet), CD25 (T-reg), human endogenous retrovirus w (HERV-w), human leukocyte antigen G (HLA-G). Demographic and clinical data were collected for each patient. Plasma EV concentrations were measured in RA and OA patients and were analyzed by generalized linear regression models. Daily PM concentrations, estimated by Regional Environmental Protection Agency at municipality resolution, were used to assign short-term exposure (mean of the 7 days preceding the evaluation) to each patient.

Results. 12 consecutive patients with RA (median age 68.1, median disease duration 9.3, 12 female, median DAS28 2.25, 5 positive for RF, 6 positive for ACPA) and 12 patients with OA (median age 67.1, median disease duration 9.3, 8 female) were enrolled.

Analysis of EVs concentration, according to their dimensions, showed a negative association of exosomes (63-92nm) in RA compared to OA ($p < 0.05$). The increase of PM2.5 led to a decrease of CD14+ microvesicles (MV) ($\beta = -0.13$; $p < 0.01$) and CD61+ ($\beta = -0.08$; $p = 0.05$) in RA, and of HERV-w in OA ($\beta = -0.09$; $p = 0.01$). Similar results were observed analyzing PM10 exposure. PM exposure was not observed to modify CD25+ and HLA-G+ MV release both in RA and OA patients.

Moreover, we compared plasmatic EVs mean concentration among patients with RA and OA, and we found a significant difference in the two groups in the HERV-w subpopulations (β_{RA} vs $\beta_{\text{OA}} = 0.044$ vs -0.091 ; $p = 0.011$). In RA patients we also observed a significant associ-

ation between EVs (CD14+ and HLA-G+ MV) and DAS28 ($\beta_{\text{CD14+}} = 0.03$; $p = 0.01$ and $\beta_{\text{HLA-G+}} = 0.04$; $p = 0.02$). Finally, we observed a negative association between exosomes and CRP ($\beta = -1.99$; $p = 0.03$), and a positive association between HERV-w and ESR ($\beta = 0.53$; $p = 0.06$), and HLA-G+ and ESR ($\beta = 0.29$; $p = 0.01$).

Conclusions. The results of this pilot study show that PM exposure modulates the release of EVs carrying HLA-G and/or HERV-w in RA patients. This might be interpreted as an attempt of immune system to counteract the perturbation provoked by a pro-inflammatory environmental stimulus. More research is still needed to tie the genetic, epigenetic and environmental factors together and to determine their roles in RA pathogenesis.

Keywords: Artrite reumatoide, inquinamento atmosferico, microvescicole.

EV	RA			OA		
	β	SE	P-value	β	SE	P-value
PM_{2.5} exposure						
EV count						
Total EV	-0.04	0.02	0.08	0.02	0.03	0.49
Exosomes	-0.01	0.02	0.60	0.01	0.03	0.66
MV	-0.02	0.02	0.36	0.01	0.03	0.66
MV subtypes						
CD14+	-0.13	0.03	<0.01	-0.04	0.04	0.25
CD61+	-0.08	0.04	0.05	0.00	0.05	0.99
CD25+	-0.02	0.02	0.48	-0.02	0.03	0.48
HERV-w+	0.04	0.03	0.08	-0.09	0.04	0.01
HLA-G+	-0.03	0.02	0.18	-0.01	0.03	0.67
PM₁₀ exposure						
EV count						
Total EV	-0.01	0.01	0.52	0.02	0.02	0.43
Exosomes	-0.02	0.02	0.26	0.04	0.03	0.14
MV	-0.01	0.01	0.63	0.02	0.03	0.52
MV subtypes						
CD14+	-0.09	0.02	<0.01	-0.01	0.04	0.72
CD61+	-0.06	0.03	0.02	-0.02	0.05	0.76
CD25+	-0.01	0.01	0.53	-0.02	0.03	0.50
HERV-w+	0.03	0.02	0.07	-0.07	0.04	0.05
HLA-G+	-0.01	0.02	0.46	0.00	0.03	0.97

SPLENIC LYMPHOMA DURING METHOTREXATE TREATMENT

P079

C. Naclerio¹, A. Cavallera², T. Urraro¹, S. Scarpato¹

¹Unit of Rheumatology Scarlato Hospital, Scafati; ²Unit of Radiology Scarlato Hospital, Scafati

Background. Patients with rheumatoid arthritis often develop methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD) during MTX treatment.

A 56 year-old-woman was incidentally found to have an hepatosplenic Hodgkin lymphoma. She had a history of RA treated with MTX.

Abdominal CT with contrast showed a solid and hypodense mass on the ventral and inferior region of the spleen.

A colonoscopy showed an infiltrative and compressive tumour on the distal part of the transverse and distal colon.

Histological analysis was suggestive of non-Hodgkin lymphoma. Patient was successfully treated chemotherapy.

In this report we described a detection of splenic lymphoma during MTX who needed a prompt treatment.

Materials and Methods. A 56 year-old-woman was incidentally found to have a splenic lymphoma non Hodgkin. She was diagnosed with RA in 2011 and MTX had been administered since 2011 at dose of 10 mg/week. Physical examination revealed non specific abdominal findings. The results of routine blood examination was normal and serum tumor markers (CEA, CA19-9, alphafetoprotein, CA125, Ca15-3) were within normal limits. Abdominal ultrasonography was performed according to follow-up of MTX who resulted in an area with gaseous zones and it formed an indissociable part of splenic flexure of the large intestine (Fig. 1).

Results. A colonoscopy confirmed an infiltrative mass on the distal part of the transverse and distal colon. Patient underwent histological examination of the most accessible lesion.

Histological analysis was suggestive of non-Hodgkin lymphoma. Staining was negative for EMA, CD3, CD5, CD10, CD23, CD43 and cyclin D1 mainly was positive for LCA, CD20, bcl2, bcl6 and MUM 1.

Patient was treated with CHOP regimen therapy.

It includes the drugs cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride (hydroxydaunorubicin), vincristine sulfate and prednisone Therapy was given in 21-day intervals, alternating with R-HDAC (rituximab + high-dose cytarabine).

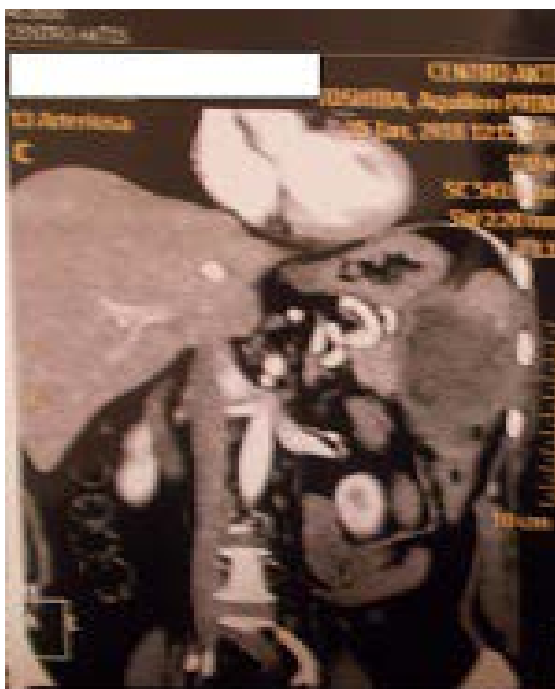


Figure 1

Conclusions. After 1 year, the patient showed no focal lesion on abdominal CT with contrast.

We report a case of splenic lymphoma during methotrexate treatment and we also noticed that a prompt treatment prevents serious complications.

Keywords: Artrite reumatoide, metotressato, linfoma splenico.

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DEL DANNO CARTILAGINEO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P081

E. Cipolletta¹, E. Filippucci¹, A. Di Matteo^{1,2}, M. Di Carlo¹, F. Salaffi¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, UK

Corpo del lavoro. I principali obiettivi di questo studio sono stati i seguenti:

- 1) confrontare la prevalenza e la distribuzione del danno cartilagineo nei pazienti con artrite reumatoide e in una coorte di soggetti sani (comparabili per sesso, età e indice di massa corporea rispetto ai pazienti con artrite reumatoide);
- 2) correlare il danno cartilagineo e i principali parametri clinico-laboratoristici.

Materiali e Metodi. La valutazione ecografica è stata condotta su 725 teste metacarpali: 405 teste metacarpali di 51 pazienti con artrite reumatoide (in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010) e 320 teste metacarpali di 40 soggetti sani. È stato utilizzato un ecografo MyLab Twice (Esaote Biomedica, Italia) equipaggiato con una sonda lineare ad alta frequenza (10-22 MHz).

La cartilagine ialina della testa metacarpale del II, III, IV e V dito di ambedue le mani è stata esaminata con l'articolazione metacarpofalangea in massima flessione, utilizzando scansioni dorsali longitudinali e trasversali. Il danno cartilagineo è stato valutato qualitativamente (utilizzando uno score a cinque livelli) e quantitativamente (utilizzando la media della misurazione dello spessore cartilagineo in scansione longitudinale e trasversale). Per calcolare la presenza di uno spessore cartilagineo patologico sono stati utilizzati degli intervalli di normalità proposti dal nostro gruppo e mostrati nella tabella I.

Risultati. L'ecografia ha messo in evidenza la presenza di rilievi indicativi di una riduzione dello spessore cartilagineo

(gradi 2, 3 e 4 dello score qualitativo) in 37 pazienti (60.8%) e in 11 controlli (27.5%) ($p < 0.001$). Una maggior numero di teste metacarpali con segni di danno cartilagineo è stata riportata nei pazienti con AR rispetto ai controlli (106, 20.7% vs 39, 12.2%) ($p < 0.001$).

Lo spessore della cartilagine delle teste metacarpali era compreso tra 0 e 1.0 mm (media \pm DS: 0.50 \pm 0.21 mm) nei pazienti con AR e tra 0.39 e 1.1 (media \pm DS: 0.67 \pm 0.11 mm) nei controlli sani. Sono stati rilevati segni indicativi di danno cartilagineo (misurazione inferiore al 95% dell'intervallo di confidenza nei soggetti sani) in almeno una testa metacarpale in 23 pazienti (45.1%) e in 3 controlli (7.5%) ($p < 0.001$) ed in 95 teste metacarpali (23.5%) dei pazienti con AR ed in 3 teste (0.9%) nei controlli.

Complessivamente, i due sistemi di valutazione del danno cartilagineo hanno mostrato un ottimo livello di concordanza [accordo: 92.1%, kappa: 0.69 (95% dell'intervallo di confidenza: 0.62-0.77)].

Infine è stata riscontrata una associazione statisticamente significativa tra lo spessore cartilagineo e la durata di malattia ($r = -0.48$, $p < 0.001$).

Conclusioni. Questo studio ha dimostrato che i pazienti con AR hanno una prevalenza maggiore di danno cartilagineo rispetto ai controlli sani. Inoltre, lo studio fornisce dati a sostegno della validità della misurazione quantitativa dello spessore cartilagineo nell'AR.

Keywords: Cartilagine ialina, artrite reumatoide, ecografia.

Tabella I - Valori di riferimento dello spessore cartilagineo delle teste metacarpali in un gruppo soggetti sani (n=160).

	Gruppo 1 (n=66)			Gruppo 2 (n=49)			Gruppo 3 (n=45)			
	Media	DS	95%CI	Media	DS	95%CI	Media	DS	95%CI	
Uomini	II M	0.73	0.09	0.92-0.54	0.73	0.08	0.90-0.56	0.69	0.08	0.86-0.53
	III M	0.68	0.08	0.83-0.53	0.67	0.10	0.87-0.47	0.63	0.08	0.78-0.47
	IV M	0.65	0.09	0.82-0.47	0.64	0.08	0.80-0.48	0.63	0.08	0.80-0.47
	V M	0.70	0.10	0.90-0.56	0.67	0.10	0.86-0.48	0.65	0.07	0.80-0.50
Donne	II M	0.70	0.10	0.90-0.50	0.65	0.08	0.81-0.50	0.64	0.10	0.85-0.43
	III M	0.64	0.10	0.84-0.45	0.54	0.07	0.67-0.41	0.57	0.08	0.73-0.41
	IV M	0.62	0.11	0.84-0.40	0.53	0.07	0.66-0.40	0.57	0.09	0.75-0.39
	V M	0.63	0.11	0.85-0.41	0.59	0.10	0.59-0.39	0.57	0.11	0.78-0.35

Legenda. 95%CI: intervallo di confidenza al 95%, DS: deviazione standard, M: testa metacarpale, n: numero di soggetti. Tutti i risultati sono espresso in millimetri.

28 novembre 2019

P82 - P103

SESSIONE POSTER 5

ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori:

E. Celletti, M. Di Carlo

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A MULTIDIMENSIONAL FRAILTY SCREENING INSTRUMENT IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: THE COMPREHENSIVE RHEUMATOLOGIC ASSESSMENT OF FRAILTY (CRAF) INDEX

P082

F. Salaffi, S. Farah, M. Di Carlo

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

Background. Frailty is an emerging concept in rheumatology, which represents an important way to aid in the identification of individuals who are vulnerable to adverse events and less favorable outcomes. The aim of this study was to develop a comprehensive rheumatologic frailty index for patients with rheumatoid arthritis (RA) and to examine its construct validity.

Materials and Methods. We have developed and validated the risk prediction the Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF) index, using established methods. Ten major frailty domain were identified and a survey was performed among 39 physician specialists. The CRAF Index is a multidimensional tool composed by ten domains: nutritional status, weakness, falls, comorbidity, polipharmacy, social activity, pain, fatigue, physical function and depression. Convergent validity was evaluated by correlating the scores of the CRAF with Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE-FI) and other measures applied in the study. Discrimination was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Multivariate logistic regression models procedure was used in order to assess the relative contribution of the individual determinants (covariates) on the CRAF index.

Results. The mean CRAF score was 2.03 (95% CI 1.76 to 2.31). Among the 219 RA patients, 79 (36.1%) were defined as non-frailty (0 to 0.12), 63 (28.8%) were defined having mild frailty (>0.12 to <=0.24), 34 (15.5%) were defined hav-

ing moderate frailty (>0.24 to <=0.36), and the remaining 43 (19.6%) were defined having severe frailty (>0.36). Based on this cut-point, an estimated 35.1% RA patients were moderately or severely frail. As expected, the percentage of frail rose with age, from 18.3% at ages 50 to 57.1% at age 75 or older. In testing for convergent validity between instruments a significant correlation coefficients was found among CRAF index with age ($p<0.0001$), disease duration ($p=0.0006$), educational level ($p=0.0002$), disease activity by SDAI, functional disability by HAQ-DI and SHARE-FI (all at p significance of <0.0001). The discriminatory power of CRAF index is higher than the SHARE-FI (differences between AUC-ROC areas = 0.0853 ± 0.0282 with 95% CI 0.031 to 0.141, $p=0.0025$). Factors significantly associated with frailty in multivariate analysis were advanced age and high disease activity (both at p significance of <0.0001).

Conclusions. The CRAF index has demonstrated robust validity and good discriminant accuracy. Advanced age and high disease activity of RA contribute to higher frailty levels. Implementation of the CRAF index into routine rheumatological practice could represent a major advance in the care of rheumatoid patients with frailty, through provision of more appropriate goal-orientated care to improve outcomes and referral for evidence-based interventions.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, frailty, index.*

STIMA DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI**P083****L. Degli Esposti¹, V. Perrone¹, D. Sangiorgi¹, L. Sinigaglia²**¹*Clicon S.r.l., Health Economics and Outcomes Research, Ravenna;* ²*Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milano*

Corpo del lavoro. Pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) possono beneficiare dei trattamenti biologici (b-DMARDs) se presentano forme severe o se non rispondono alle terapie convenzionali. Lo scopo di questo studio è di effettuare una stima del numero di pazienti affetti da AR eleggibili alla terapia con farmaci b-DMARDs.

Materiali e Metodi. È stata eseguita una analisi osservazionale su pazienti con AR mediante i flussi amministrativi di un campione di ASL afferenti a Lombardia, Veneto e Puglia, successivamente proiettati sull'intera popolazione italiana. Sono stati inclusi tutti i pazienti che nel periodo dal 01/01/2013 al 31/12/2017 abbiano avuto una diagnosi di AR individuata dalle schede di dimissione ospedaliera (ICD9 714) e/o dall'archivio delle esenzioni per patologia (codice 006). Per valutare i pazienti AR eleggibili ai b-DMARDs, sono stati applicati i seguenti criteri:

- 1) terapia fallimentare con metotrexato (MTX) di almeno 6 mesi e inizio di un trattamento con un secondo "farmaco antireumatico modificante la malattia" convenzionale sistemico (csDMARD);
- 2) trattamento da almeno 6 mesi con corticosteroidi (ATC H02), ≥ 7.5 mg/die;
- 3) con controindicazione alla terapia con MTX [in trattamento o con ricovero per danno renale (ICD9 580-589), interstiziopatia polmonare (ICD9 510-519), danno epatico (ICD9 570-573)]. Sono stati identificati anche i pazienti già in trattamento con b-DMARDs.

Risultati. Considerando la popolazione italiana nel 2017 (n=60,589,445), sono stati stimati 318,328 pazienti con AR: 43,361 in trattamento con b-DMARDs e 274,967 non in trat-

tamento con b-DMARDs. Di questi ultimi, 26,487 (9.6%) pazienti soddisfacevano uno o più dei criteri considerati per poter essere eleggibili al trattamento con biologico. Tra i pazienti con un criterio, 1,896 (0.7%) avevano un precedente fallimento terapeutico con MTX ed erano trattati con un secondo csDMARD, 15,833 (5.8%) erano in terapia con corticosteroidi ≥ 7.5 mg/die e 7,788 (2.8%) con controindicazione per MTX. Riguardo ai pazienti con due criteri, 107 presentavano sia un precedente fallimento con MTX seguito da terapia con un csDMARD diverso che un trattamento con corticosteroidi ≥ 7.5 mg/die, 53 avevano un fallimento terapeutico con successivo csDMARD differente e una controindicazione al MTX, 810 (0.3%) presentavano controindicazione al MTX ed erano in terapia con corticosteroidi ≥ 7.5 mg/die. È stata condotta inoltre un'analisi di sensitività con dosaggi diversi di corticosteroidi: il trend osservato è stato confermato anche considerando un dosaggio ≥ 5 mg/die. Nei pazienti eleggibili al trattamento biologico, i range di età più popolati in entrambi i sessi sono stati 70-79, 60-69 e 50-59 (9%, 8.1%, 5.5% negli uomini e 21.6%, 15.4%, 11.3% nelle donne, rispettivamente).

Conclusioni. Questo studio ha permesso di effettuare a livello nazionale una stima dei pazienti affetti da AR eleggibili al trattamento con b-DMARDs. Dai risultati emerge che il 9.6% dei 274,967 pazienti con AR ed attualmente non in trattamento con b-DMARDs presentano almeno uno o più dei criteri considerati di eleggibilità al trattamento con b-DMARDs.

Keywords: *Artrite reumatoide, eleggibilità B-Dmard, real-world data.*

METHOTREXATE VS LEFUNOMIDE IN ASSOCIAZIONE CON ANTITNF-ALFA COME PRIMA LINEA BIOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P084

D. Perra, I. Cangemi, F.L. Renzullo, M. Bartocci, J. Pilia, I. Platé, M. Dessì, P. Mascia, E. Chessa, M. Congia, M.M. Angioni, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli

Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato

Corpo del lavoro. Valutare l'impatto della terapia ancora con methotrexate (MTX) o leflunomide (LFN) sulla retention rate a cinque anni del trattamento con inibitori del TNF-alfa (TNFi) come prima linea biologica in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Nell'ambito della corte monocentrica dello studio PRAISE (Profiling of Rheumatoid Arthritis patients with inadequate response to conventional and biological DMARDs), sono stati retrospettivamente analizzati i dati di 370 pazienti affetti da AR in trattamento con TNFi come prima linea di farmaco biologico. Tramite analisi di Kaplan Meyer, è stata confrontata la retention rate a cinque anni del TNFi in monoterapia, in associazione con MTX ed in associazione con LFN. Il periodo di osservazione si estendeva dal novembre 2000 a maggio 2019.

Risultati. Dei 370 pazienti che avevano assunto trattamento di prima linea con TNFi, 314 pazienti rispettavano i criteri per l'inclusione nello studio. In Tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche della coorte di studio. In relazione al TNFi prescritto, 175 (55.7%) pazienti assumevano adalimumab, 122 (38.8%) etanercept, 8 (2.6%) infliximab, 5 (1.6%) golimumab, e 4 (1.2%) certolizumab. Sul totale

di 314 pazienti in trattamento di prima linea con TNFi, 77 (24.5%) pazienti lo praticavano in monoterapia, 199 (63.4%) in associazione col MTX e 38 (12.1%) in associazione con la LFN. A 5 anni dall'introduzione del TNFi, 138 pazienti (43.9%) praticavano ancora terapia con TNFi. Di questi, 98 pazienti (49.2%) in associazione con MTX, 29 (37.7%) in monoterapia e 11 (28.9%) in associazione con LFN. La retention rate a 5 anni era significativamente ($p < 0.001$) maggiore nei pazienti che praticavano TNFi in associazione al MTX rispetto a quelli che lo praticavano in monoterapia (HR 1.38 IC95%0.96-1.97) e in associazione a LFN (HR 1.81 IC 95% 1.09-3.00) (Fig. 1)

Conclusioni. Il presente studio ha evidenziato come la terapia di combinazione con MTX si associ ad una più elevata retention rate dei TNFi in prima linea di trattamento, sottolineando l'importanza della terapia di associazione con questo farmaco. Un approfondimento dell'analisi consentirà di identificare eventuali fattori associati alla minore retention rate con leflunomide.

Keywords: Retention rate, farmaco ancora methotrexate, anti TNF.

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche della coorte.

Genere, n (%) Femmine	230 (73.2%)
Età all'arruolamento, media (\pm DS) anni	43.8 (\pm 13.8)
Durata della malattia inizio TNFi, media (\pm DS) anni	9.8 (\pm 9.5)
Positività FR e/o ACPA, n (%)	202 (64.3%)
BMI, media (\pm DS) Kg/m ²	24.7 (\pm 4.9)
DAS28 al basale, media (\pm DS)	5.1 (\pm 1.2)
TJC28 al basale, mediana (IQR)	10 (5-15)
SJC28 al basale, mediana (IQR)	6 (2-10)
VES al basale, media (\pm DS)	37.8 (\pm 25.7)
Associazione al PDN inizio TNFi, n (%)	197 (62.7%)
Erosioni al basale, n (%)	65 (20.7%)
Noduli al basale, n (%)	21 (6.7%)

DS: deviazione standard; TNFi: anti-TNF α ; FR: fattore reumatoide; ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies; BMI: body mass index; DAS-28: disease activity score; TJC: tender joint count; SJC: swollen joint count; VES: velocità di eritrosedimentazione; PDN: prednisone.

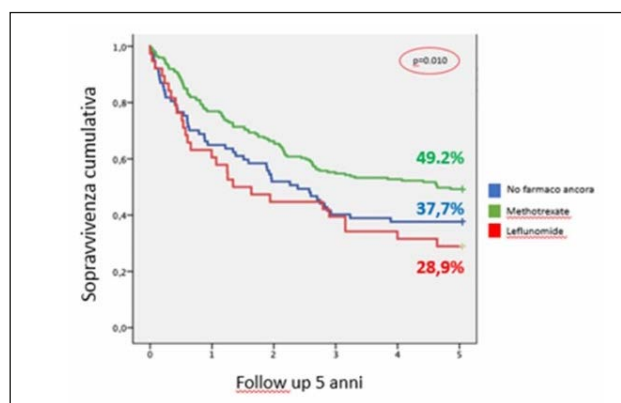


Figura 1 - Retention rate del trattamento a 5 anni con TNFi in monoterapia, in associazione con methotrexate e leflunomide.

TREATMENT WITH BIOTECHNOLOGICAL DRUGS ACCORDING TO PRE-DEFINED SELECTION CRITERIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF A SINGLE COHORT

P085

I. Pantano, D. Iacono, S. Fasano, G. Scalise, F. Ciccia

Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Background. Current recommendations on the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) are based on a treat to target approach, nevertheless they do not clarify which biologic drugs should be used in an unresponsive patient (1).

Such strategy is essentially justified by the fact that no biotechnological drug has proved to be superior to any other (2). Some studies have clarified disease or patient features that are associated with a greater or lesser likelihood of response (3).

Nevertheless, an adapted therapy to the single patient and founded on physiopathological bases has not been acquired yet.

Objective. Aim of this study was to evaluate if the choice of an adapted therapy, based on patient and disease features, would be a cost-effective and safe strategy.

Materials and Methods. From April 1st 2017 at our Department of Rheumatology, each patient suffering from RA has been characterized, at enrolment, for demographic and disease features and started a Disease-modifying antirheumatic drug based on an established algorithm (Fig. 1).

An EULAR response to treatment (i.e. improvement of at least 0.6 of the Disease Activity Index 28 C-reaction protein, DAS-28CRP) has been evaluated at 3 months, while the attainment of the targeted end point (remission, R, with Simplified Dis-

ease Activity Index, SDAI<3.3 or at least low disease activity, LDA, with SDAI<11) at 6 and 12 months.

Results. From April 1st 2017 to December 31st 2018, 46 RA patients have been enrolled, according to the established therapy (pts alg+). Forty-one patients completed 3 months of treatment, 27 patients 6 months and 17 patients 12 months of treatment. Among the 27 patients evaluated at 6 months, 88.8% achieved the targeted end point. At 12 months 16/17 patients (94.1%) maintained a status of remission or at least low disease activity. Furthermore, we compared our results to that reported in a RA cohort of 34 patients enrolled before April 2017, not undergone the algorithm (pts alg-). We found a significant difference in regard to attainment of the target at 6 months (24/27 pts 88.8% alg+ vs 21/32 pts, 65.6% alg-; p 0.04) and at 12 months (16/17 pts 94.1% alg+ vs 18/27 pts, 66.6% alg-; p 0.04) (Tab. I).

Conclusions. The choice of an adapted therapy, based on patient and disease features, might be a cost-effective and safe strategy, mostly because RA management has become increasingly complex over the last decade despite available recommendations.

Keywords: Biotechnological drug, precision medicine, targeted therapy.

Table I

	Algorithm +	Algorithm -	p
EULAR Response 3 months	39/41 (95.1%)	29/34 (85.3%)	0.15
LDA/R 6 months	24/27 (88.8%)	21/32 (65.6%)	0.04
LDA/R 12 months	16/17 (94.1%)	18/27 (66.6%)	0.04

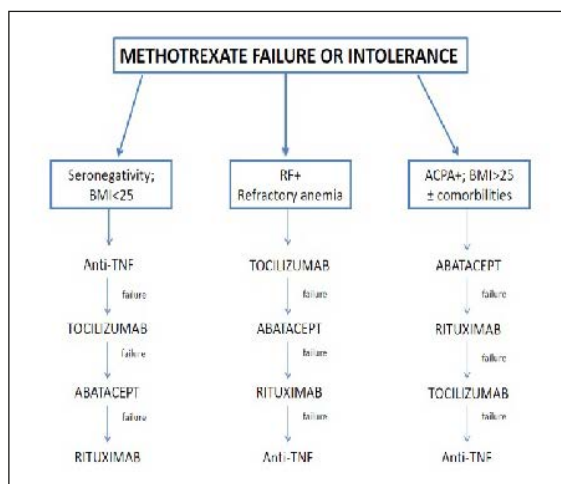


Figure 1

LO STUDIO “GLORIA” (GLUCOCORTICOID LOW DOSE OUTCOME IN RHEUMATOID ARTHRITIS – HORIZON 2020): STATO ATTUALE

P086

F. Goegan¹, S. Paolino², E. Alessandri³, M. Boers⁴, M. Cutolo⁵

¹Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, ²Università Di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ³Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ⁴Department of Epidemiology and Biostatistics; Amsterdam Rheumatology and Immunology Center Amsterdam University Medical, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Corpo del lavoro. GLORIA (Glucocorticoid Low dose Outcome in Rheumatoid Arthritis), progetto HORIZON 2020, è un trial multicentrico pragmatico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con l'obiettivo di:

- 1) valutare l'efficacia, la sicurezza e il rapporto costo/efficacia dei glucocorticoidi (GC) a basso dosaggio (prednisolone 5mg/die) rispetto al placebo, somministrato per 2 anni, nei pazienti anziani (maggiore o uguale a 65 anni) affetti da artrite reumatoide (AR);
- 2) fornire evidenze per supportare linee guida sul trattamento dell'AR nell'anziano;
- 3) fornire dati per la progettazione di studi clinici con impiego di GC negli anziani.

Materiali e Metodi. 7 Paesi (Paesi Bassi, Germania, Portogallo, Slovacchia, Italia, Ungheria, Romania) sono stati coinvolti; i criteri di inclusione prevedevano: diagnosi di AR secondo criteri ACR/EULAR 2010 o ACR 1987 in washout da GC da almeno 3 mesi, DAS28 maggiore di 2.6, età del paziente maggiore di 65 anni. Dei pazienti inclusi sono stati raccolti i dati riportati in Fig. 1. I pazienti hanno eseguito al baseline e a 24 mesi RX mani, polsi e piedi e una densitometria ossea (vertebrale e femorale) con morfometria e Vertebral Fracture Assessment (VFA). Ogni 3 mesi i pazienti sono stati rivalutati clinicamente, sottoposti a questionari clinimetrici e a prelievo venoso (Fig. 1). **Risultati.** Sono stati arruolati 452 pazienti, 70% donne; il 47% di essi era già stato esposto a terapia orale cronica con

GC, in media per 3,4 anni (1-17); l'ultimo dosaggio di GC medio era di 4,6mg/die/prednisone (1,25-16). Ogni paziente all'arruolamento presentava in media 3,4 comorbidità attive e 2 pregresse. L'età media era di 72,4 anni (5,3 DS), con durata di malattia di 11 anni (10,2DS) ed attività di malattia (DAS28-PCR) di 4,54 (1,05DS). Al baseline, le erosioni erano presenti nel 55% dei pazienti, il T-score medio della colonna risultava -0,6 (1,65DS), del femore -1,13 (1,03DS) e del collo femorale -1,52 (0,97DS). Attualmente l'82% dei pazienti è trattato con almeno 1 cDMARD, (65% metotressato); il 15% è in terapia biologica. I dati preliminari evidenziano l'elevato numero di eventi avversi (EA) intercorsi (stima >1000), in un follow-up medio di 1,23 anni, di cui 73 EA seri (EAS). Tra gli EAS, 26 sono riconducibili a cause infettive (35,6%), 14 ad eventi cardiovascolari (19,2%) e 9 a patologia neoplastica (12,3%). Drop-out: 25% dei pazienti, di cui 10% a causa di un EAS±.

Conclusioni. Il progetto ha terminato l'arruolamento, raggiungendo l'obiettivo di reclutamento. Erano previsti numerosi EA (età/comorbidità dei pazienti): tuttavia sono apparsi superiori all'atteso. Prossimi traguardi saranno il mantenimento della retention-rate e il costante monitoraggio degli EA trattati con prednisolone (eventuale successiva analisi verso past-results ottenuti con prednisone) al fine di ottimizzare l'uso cronico dei GC nel paziente anziano.

Keywords: Artrite reumatoide, glucocorticoidi, anziani.

DATI RACCOLTI	PRELIEVO VENOSO (baseline,3,6,12,18,24 mesi)	QUESTIONARI
anagrafica	Emocromo	HAQ
fattori prognostici (FR, anti-CCP, fumo, alcol, scolarità)	VES	SF36 (baseline e 24 mesi)
comorbidità	Colesterolo totale	EuroQoL
esame obiettivo generale	Colesterolo HDL	RAID
pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, altezza	ALT	PGA
conta articolare	Creatinina	Rigidità mattutina
	Glicemia	Intensità della rigidità mattutina
	PCR	

Figura 1 - Elementi di valutazione previsti dallo studio.

FACTORS ASSOCIATED WITH NEAR REMISSION DIFFER BETWEEN AUTOANTIBODY-POSITIVE AND - NEGATIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH CONVENTIONAL SYNTHETIC DRUGS

P087

L. De Stefano, S. Bugatti, A. Manzo, G. Sakellariou, F. Benaglio, C. Montecucco
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. In rheumatoid arthritis (RA), adoption of the Boolean-based American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria (1) limits the number of patients classified as in remission. However, Boolean remission is often missed solely because of 1 of the 4 criteria (near remission) (2). The limiting variables to Boolean remission in real-life cohorts of early RA are at present unknown. Here, we assessed the frequency and the limiting factors for fulfilling Boolean remission in early RA patients treated with conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) according to a treat-to-target strategy.

Materials and Methods. The study population consisted of 578 consecutive, treatment-naïve early RA patients (<12 months of symptoms) prospectively followed-up at tight intervals upon initiation of therapy with methotrexate aimed at the achievement of low disease activity (28-joints disease activity score [DAS28] <3.2). After 6 months of treatment, patients were classified as in remission or near remission according to the Boolean criterion as follows:

- 1) remission - swollen joint count (SJC28), tender joint count (TJC28), C-reactive protein (CRP) and patient global assessment of disease activity (PGA) all <1;
- 2) near remission - just 3 of the 4 core items. Patients characteristics between remission and near remission were compared, and reasons for missing Boolean remission were analysed in relation to disease variables.

Results. Disease remission was achieved in 25.6% of the cases according to the DAS28, 16.7% according to the simplified disease activity index (SDAI), and 11.6% according to the Boolean criterion. Near remission was achieved in 25.7% of the patients. Patients in Boolean remission did not differ in baseline demographic and clinical characteristics compared to patients in near remission. Patients negative for both rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein autoantibodies (ACPA) were more frequently in near remission compared to autoantibody-positive patients (Fig. 1A). The missing criterion in near remission was SJC28 >1 in 49% of the cases, PGA >1 in 41%, and TJC28 >1 or CRP >1 mg/dl in the remaining 10%. Collectively, failure to achieve Boolean remission because of SJC28 >1 was more common in RF and/or ACPA positive patients. Rather, autoantibody-negative patients more frequently missed remission due to PGA (Fig. 1B).

Conclusions. In early RA patients treated with csDMARDs, near remission is up to 2 times more frequent than Boolean remission. Collectively, autoantibody-negative patients more commonly miss complete remission solely because of 1 criterion compared to autoantibody-positive patients, and, in most cases, this is related to high PGA rather than to the persistence of joint inflammation. Adjunctive tailored interventions rather than a reinforcement of DMARD therapy may thus be required in autoantibody-negative RA patients failing to achieve remission.

Keywords: Artrite reumatoide, near remission, autoanticorpi.

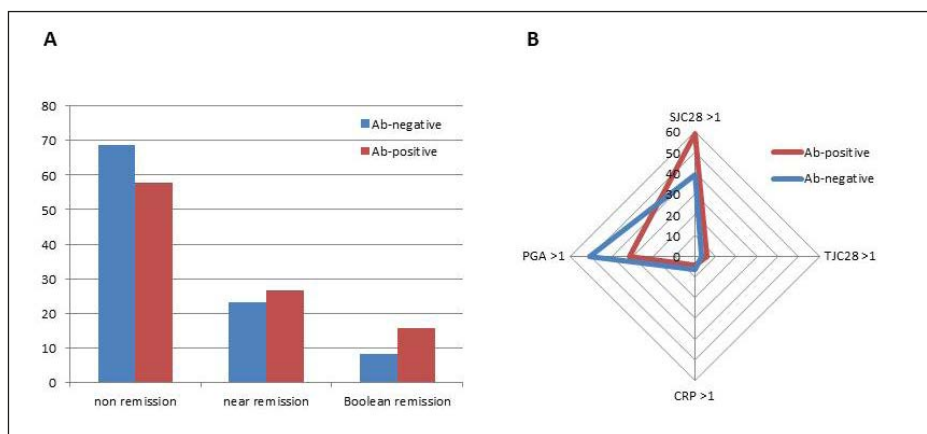


Figure 1 - Frequency and limiting factors to Boolean remission stratified for the autoantibody status.

UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLA RAPIDITÀ DI RISPOSTA ALLA TERAPIA CON BARICITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P088

N. Boffini, C. Campochiaro, E. Baldissera, G. Mancuso, A. Tomelleri, A. Cariddi, G.C. Cavalli, L. Dagna
Ospedale S. Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. Baricitinib è un inibitore reversibile di JAK 1 e 2 per os che ha dimostrato la sua efficacia sia nella riduzione dell'attività di malattia che nel miglioramento della qualità di vita (QoL) dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). L'utilizzo dell'ecografia (US) si è dimostrata utile nel valutare la flogosi articolare clinica e sub-clinica nel monitoraggio dei pazienti affetti da AR5, in associazione alla valutazione clinica e ai patient-reported outcomes (PROs). Si è altresì dimostrata efficace e ripetibile nel valutare sia l'attività di malattia che l'entità della remissione di malattia.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 22 pazienti affetti da AR afferenti all'ambulatorio artriti dell'UO di Reumatologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano tra novembre 2017 e dicembre 2018 che hanno iniziato la terapia con Baricitinib 4 mg/die per os per persistenza di attività di malattia nonostante la terapia in atto. Oltre all'esame clinico e alla raccolta dei dati anamnestici i pazienti sono stati studiati con US all'inizio della terapia (T0), dopo il primo mese di terapia (T1) e dopo 3 mesi (T3). 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 PowerDoppler (PD) utilizzando lo score EULAR-OMERACT. Il valore totale per paziente è stato quindi ottenuto andando a sommare i valori di GS e PD per ogni articolazione

Risultati. La popolazione così ottenuta (Tab. I) è risultata ab-

bastanza eterogenea con un'età anagrafica che va dai 25 ai 75 aa (media 59.5), rapporto F/M 4.I/1, durata di malattia compresa tra 30 e 1 anno (media 6.32), tutti i pazienti erano stati trattati con almeno 1 linea di DMARDs (MTX), 17 pazienti (77%) erano naive ai biologici, 6 pazienti (27%) hanno iniziato baricitinib in monoterapia, 3 pazienti assumevano steroide all'introduzione del Baricitinib (14%). 17 pazienti su 22 erano FR + (77%) e 13 ACPA + (59%).

I dati sono stati analizzati utilizzando test non parametrico (Wilcoxon signed rank test) con un p-value significativo inferiore a 0.05. 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 (GS p=0.001 - PD p<0.001). Tale trend in miglioramento si è peraltro mantenuto a al 3° mese, sebbene la significatività statistica si sia ottenuta solo per il GS (p=0.008).

Conclusioni. Lo studio eseguito ci ha permesso di osservare il dato oggettivo della risposta ecografica precoce alla terapia con Baricitinib. Lo studio ha permesso di confermare che la risposta ecografica alla terapia è molto rapida, essendo visibile e statisticamente significativa già dopo il primo mese di terapia. I limiti dello studio sono la scarsa numerosità campionaria e l'assenza di un gruppo di controllo.

Keywords: Artrite reumatoide, ecografia, baricitinib.

Tabella I

Età	Sex	Esordio	dmARDs preg.	bdMARDs preg.	Mono	Erosioni	steroidi	RA test	ACPA	Fibro	GS	PD	DAS28	CDAI
34	F	10/16	MTX	no	no	no	no	-	-	Sì	4	4	5.8	30
47	F	4/17	MTX	no	no	no	no	-	-	Sì	5	2	5.45	25
67	F	4/17	MTX	no	no	no	no	+	+	sì	9	5	5.06	19
68	M	2006	MTX	no	no	no	no	+	+	No	12	8	6.64	31
75	F	4/17	MTX	no	no	sì	no	+	-	Sì	3	3	3.65	14
38	F	2014	MTX	ETN	no	no	no	+	-	No	4	2	4.78	17
59	M	9/16	MTX	no	Sì	no	no	-	-	No	5	5	3.51	19
64	F	1988	MTX	no	no	no	no	+	+	No	7	6	6.05	31
76	M	5/16	MTX, LFN	no	sì	no	no	+	-	No	4	1	4.67	31
55	F	1997	MTX	ETN, ABA	Sì	sì	no	+	+	Sì	3	2	5.13	18
74	F	2010	MTX, LFN	no	no	sì	no	-	-	No	16	4	5.13	27
74	F	2014	MTX	no	no	sì	no	+	+	Sì	4	5	5.36	22
54	F	2013	MTX	no	sì	sì	Sì	+	+	No	9	9	5.12	21
65	F	2011	MTX	no	no	sì	no	+	+	No	5	0	4.69	14
54	F	2009	SSZ, MTX	no	no	sì	no	+	+	No	10	6	5.74	19
64	F	4/14	MTX, LFN	no	sì	sì	no	+	+	No	3	4	4.29	15
59	F	1/17	MTX, LFN	ABA	no	no	no	+	+	No	7	5	5.94	31
25	F	2010	MTX	ADA	no	sì	no	+	+	No	6	3	3.4	7
60	F	2008	MTX, SSZ	no	sì	sì	sì	+	-	No	15	21	5.51	30
53	M	2016	MTX	no	no	sì	Sì	-	-	Sì	11	6	5.51	30
69	F	7/2017	MTX	no	no	no	no	+	+	no	18	12	6.12	31
75	F	11/2016	MTX	ABA	no	no	no	+	+	Sì	4	4	5.66	25

VALUTAZIONE DI EFFICACIA E SICUREZZA NELL'UTILIZZO DEGLI ANTI JAK NELL'ESPERIENZA DI UN CENTRO REUMATOLOGICO

P089

N. Romeo¹, G. Pettiti¹, F. Serale¹, G. Seminara¹, G. Gollè²

¹SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle, Cuneo; ²S.C. Medicina Interna ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Corpo del lavoro. Valutare efficacia e tollerabilità degli anti Janus Kinasi attualmente in commercio (Baricitinib e Tofacitinib) nel trattamento di un gruppo di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) seguiti in una Struttura di Reumatologia Ospedaliera.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 43 pazienti, 34 in trattamento con Baricitinib e 9 con Tofacitinib, età media 65 anni, età media di malattia 15 anni. 24 pazienti (56%) presentavano positività per anti CCP, 29 (58%) erano stati trattati in precedenza con uno o più farmaci biologici. I 14 naive ai biologici presentavano importanti comorbidità: in 4 casi storia di neoplasia, in due casi interstiziopatia, in 1 caso cardiopatia e negli altri casi diabete o patologie con rischi infettivi elevati. 12 pazienti (28%) hanno mantenuto associazione con Metotrexato. In tutti i pazienti è stata valutata la risposta clinimetrica (DAS28 PCR e HAQ) a 12 settimane, in 17 è stato possibile valutare la risposta a 52 settimane.

Risultati. Solo 2 pazienti (5%) hanno interrotto il trattamento con baricitinib per inefficacia in termini di DAS28 (persistenza di DAS28 >5.5) dopo 12 settimane, per i restanti si è assistito nel follow up ad un significativo miglioramento clinimetrico, in particolare per 18 (42%) si è ottenuta una bassa attività di malattia (DAS 28<=3.6), per 10 pazienti (23%) remissione di malattia (DAS28<=2.4). Non ci sono state differenze significative tra pazienti anti CCP positivi e negativi. Il trattamento con Ba-

ricitinib è stato interrotto in due casi (1 per scarsa compliance e 1 per intolleranza gastrointestinale), in 7 casi la terapia è stata sospesa solo momentaneamente: 3 per H. Zoster (Baricitinib), 4 per infezioni del tratto respiratorio superiore (1 con Tofacitinib e 2 con Baricitinib), 1 per infezione polmonare e 1 per episodio flebitico (Baricitinib). In 13 casi si sono avuti incrementi transitori dei valori di colesterolo totale ed in 2 casi (1 con Baricitinib e 1 con Tofacitinib) è stato necessario introdurre statine. In 1 solo caso (Baricitinib) si è assistito ad incremento significativo ma transitorio dei valori di creatinfosfochinasi.

In nessuno dei pazienti in esame si sono riscontrati incremento degli indici di citolisi epatica o piastrinosi (indicati come effetti collaterali comuni in scheda tecnica). I pazienti in terapia di associazione con methotrexate non hanno presentato effetti collaterali superiori a quelli in monoterapia.

Conclusioni. Nonostante la casistica in esame sia costituita da pazienti con età media anagrafica e di malattia elevate, o già pluritrattati o con importanti comorbidità e rischi infettivi, nella nostra esperienza Baricitinib e Tofacitinib si sono dimostrati farmaci efficaci a 12 e a 52 settimane, sia per il gruppo anti CCP pos che per quello anti CCP negativo, con buona tolleranza complessiva nel periodo di follow up, sia in associazione con MTX che in monoterapia.

Keywords: Artrite reumatoide, anti Jak, efficacia.

I LIVELLI BASALI DEGLI ANTICORPI ANTI PROTEINE CARBAMILATE SONO UN FATTORE PREDITTIVO DI RISPOSTA CLINICA AD ABATACEPT IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P090

S. Piantoni, M. Boldini, R. Kumar, E. Garrafa, C. Bazzani, M. Fredi, I. Cavazzana, A. Tincani, F. Franceschini
ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Corpo del lavoro. La carbamilazione è una modificazione post-traduzionale irreversibile delle proteine. La presenza degli anticorpi anti-proteine carbamilate (anti-CarP) si riscontra nel 16% dei pazienti con artrite reumatoide (AR) che sono sieronegativi per gli anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (anti-CCP), considerati biomarcatori di malattia (Trouw LA, *Autoimmun Rev.* 2012). Inoltre, considerando che il 40% dei pazienti anti-CCP negativi hanno un severo danno articolare, gli anti-CarP potrebbero essere correlati ad una malattia più severa rispetto alle forme sieronegative (Shi J, *PNAS USA* 2011). Gli anti-CarP sono stati rilevati nei sieri dei pazienti anche anni prima dell'evidenza clinica della malattia (Shi J, *ARD* 2014). Tuttavia, il loro valore diagnostico e prognostico deve essere ancora definito. Questo studio ha lo scopo di verificare se i livelli sierici degli anticorpi anti-CarP possono essere considerati un fattore predittivo di risposta clinica ad abatacept (ABA), un'inibitore della co-stimolazione linfocitaria.

Materiali e Metodi. Sessanta pazienti con AR trattati consecutivamente con ABA per almeno 12 mesi, sono stati arruolati nello studio e sottoposti a prelievo venoso ogni 6 mesi durante il trattamento.

Un'ELISA home-made per il dosaggio dei livelli circolanti di immunoglobuline G (IgG) anti-CarP, un test commerciale per il dosaggio delle IgG anti-CCP (Inova Diagnostic) e per il dosaggio del fattore reumatoide IgG (FR, Siemens) sono stati utilizzati per determinare i livelli sierici di questi biomarcatori.

Risultati. Sessanta pazienti con AR trattati con ABA sono stati arruolati (uomini/donne =11/49; età media \pm deviazione standard (anni) =57 \pm 12.1; durata di malattia prima dell'inizio della terapia biologica con ABA (mesi) =127.9 \pm 105; DAS28-PCR al basale =4.59 \pm 0.99; FR positivi (%) =58; anti-CCP positivi =85). All'inizio della terapia, i pazienti positivi per gli anti-CarP (n=18) erano più giovani (p=0.01) e con una malattia di maggior durata (p=0.05), se comparati ai pazienti sieronegativi (n=42).

Considerando l'intera coorte, abbiamo dimostrato una riduzione significativa del titolo degli anti-CarP dopo 12 mesi di trattamento (p<0.01). Inoltre, abbiamo riscontrato una riduzione significativa del DAS28-PCR nei primi sei mesi di trattamento nel sottogruppo dei pazienti sieropositivi confrontati con i sieronegativi per anti-CarP (p=0.03) al basale, ma non se divisi per positività ad anti-CCP o FR.

Conclusioni. Lo sviluppo precoce della malattia e una durata di malattia più lunga potrebbe identificare il subset di pazienti con AR e sieropositività ad anti-CarP.

La relazione tra la positività agli anticorpi anti-CarP al basale e la riduzione dell'attività di malattia durante i primi sei mesi di trattamento, ci ha permesso di ipotizzare che gli anticorpi anti-CarP, ma non gli anti-CCP e/o il FR, potrebbero essere fattori predittivi di buona risposta ad ABA.

Keywords: Biomarcatori, anticorpi anti-CarP, abatacept.

EFFECTIVENESS OF RHEUMATOID ARTHRITIS APPROVAL BIOLOGIC AGENTS IN OVERLAPPING CONNECTIVE TISSUE DISEASES CLINICAL OUTCOME: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE P091

O. Magazzino, V. Venerito, M. Giannotta, L. Urso, D. Renna, F. Cacciapaglia, G. Laselva, L. Coladonato, F. Iannone, G. Lapadula

U.O. di Reumatologia universitaria - DETO, Università di Bari

Background. The overlap of Rheumatoid Arthritis (RA) in Connective Tissue Diseases (CTDs) is a very rare condition. In this study we aim to evaluate the effectiveness of RA approved therapy with csDMARDs and bDMARDs for overlap form in primary CTDs.

Materials and Methods. We analyse patients affected with Sjogren's Syndrome (SS), Systemic Sclerosis (SSc), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), classified per current classification criteria with overlapping Rheumatoid Arthritis classified according to 2010 ACR/EULAR Criteria who had been followed in our Rheumatology unit since January 2010 to January 2019. In particular, the analysis included subjects in treatment with biologics agents for articular involvement. Clinical, instrumental and laboratory findings, including serum autoantibody titers, were recorded. Furthermore DAS28 score was collected at bDMARD therapy baseline as well as at six-month follow-up; the same is true for ESSDAI score (for SS), Modified Rodnan Skin Score (mRSS for SSc) and SLEDAI (for SLE). Paired T-test was run to identify difference of quantitative variables at mentioned follow-up visits. Statistical significance was assumed at $\alpha=0.05$

Results. We included 16 patients (100% female) with primary CTDs and overlapping RA, with mean age (\pm SD) at the RA

diagnosis of 41.4 ± 16 years, disease duration 167.3 ± 135.7 months. Eleven of them (68.8%) were affected with SS, 3 of them (18.8%) were affected with SSc whereas 2 out of 16 (12.5%) had SLE.

Fifteen out of 16 (93.8%) were Rheumatoid Factor positive whereas anti-CCP antibodies positivity was found in 56.3% (9/16). Seven out of 16 (43.8%) were erosive form.

Prescribed biologic agents and csDMARDs are listed in Tabella I. DAS28 decreased from 4.5 ± 1.2 at baseline to 3.4 ± 1 at six month follow-up ($p=0.001$). ESSDAI decreased from 3.8 ± 2 at baseline to 2.6 ± 2.5 at six month follow-up ($p=0.001$). mRSS remained stable (0.66 at baseline to 0.66 at follow-up) as well as SLEDAI (6 ± 0 at baseline to 1 ± 1.4 at same follow-up ($p=0.06$).

Conclusions. This study had low statistical power due to small sample size. The low prevalence of examined condition may account for the latter limitation. On the whole, our preliminary results suggest that biologic agents are valid therapeutic options also leading to improvement of primary CTD-related symptoms as showed by specific clinimetric index.

Keywords: *Connective tissue diseases, overlap rheumatoid arthritis, bDMARDs.*

Table I

	SS with overlapping AR 11 pts	SSc with overlapping AR 3 pts	LES with overlapping AR 2 pts
RITUXIMAB	6 (54,5%)	0	0
ABATACEPT	1 (9%)	0	0
TOCILIZUMAB	0	2(66,6%)	0
BELIMUMAB	0	0	2 (100%)
ETANERCEPT	3 (27,3%)	0	0
HYDROXYCHLOROQUINE	3 (27,3%)	0	2 (100%)
LEFLUNOMIDE	1 (9%)	0	0
SULPHASALAZINE	1 (9%)	0	0
METHOTREXATE	6 (54,5%)	3 (100%)	0

BARICITINIB: INIZIO PRECOCE VS. RITARDATO NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P092

P. Taylor¹, Y. Tanaka², A. Cardoso³, J. Zhong⁴, Y. Chen³, J. Workman³, L. del Carmen Morales⁵, M. Schiff⁶, R. Galletta⁷

¹University of Oxford Botnar Research Centre, Oxford, UK; ²University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; ³Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁴IQVIA, Morrisville, USA; ⁵Instituto Reumatológico Strusberg, Córdoba, Argentina; ⁶University of Colorado School of Medicine, Denver, USA; ⁷Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino, Firenze

Corpo del lavoro. L'obiettivo di questa analisi era di valutare se i pazienti trattati con baricitinib (BARI) in fase precoce andavano incontro a miglioramenti aggiuntivi in confronto con i pazienti con inizio ritardato della terapia.

Materiali e Metodi. Nello studio RA-BEAM, 1305 pazienti sono stati randomizzati con schema 3:3:2 a placebo, BARI-4 mg QD, o adalimumab (ADA) 40 mg ogni 2 settimane. Alla settimana 24, i pazienti in placebo sono stati passati a BARI-4 mg. I pazienti inizialmente randomizzati a BARI-4 mg rappresentavano il gruppo a inizio precoce e i pazienti del gruppo placebo che ricevevano una terapia rescue alla settimana 16 o che cambiavano terapia alla settimana 24 o successivamente rappresentavano il gruppo a inizio ritardato. Le variazioni rispetto al basale del Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI), DAS28-hsPCR, DAS28-VES, HAQ-DI, e punteggio totale Sharp modificato (mTSS) sono state confrontate tra i gruppi a inizio precoce e ritardato tra le settimane 24 e 52.

Risultati. Il gruppo a inizio precoce ha presentato una variazione significativamente maggiore rispetto al baseline fino alla settimana 32 del CDAI, con una riduzione maggiore e più rapi-

da nelle prime 4 settimane (riduzione >50%), rispetto al gruppo ad inizio ritardato. Alla settimana 24, il gruppo a inizio ritardato ha mostrato una riduzione del CDAI analoga a quella del gruppo a inizio rapido tra le settimane 4 e 8, e quindi il gruppo a inizio rapido ha avuto un vantaggio da 4 a 5 mesi nel miglioramento della malattia. Dopo avere ricevuto BARI, anche il gruppo a inizio ritardato ha mostrato un rapido miglioramento del CDAI e ha raggiunto i pazienti a inizio precoce dalla settimana 40. Analoghi risultati sono stati osservati per SDAI, DAS28-VES, e DAS28-hsPCR. I pazienti a inizio rapido hanno mantenuto miglioramenti significativamente maggiori dell'HAQ-DI alla settimana 40 (Fig. 1) e un vantaggio significativo del mTSS dalla settimana 16 alla settimana 52.

Conclusioni. Sebbene il miglioramento complessivo dell'attività della malattia sia stato simile, l'inizio precoce del BARI ha determinato un'efficacia più rapida. Un ritardo fino a 6 mesi del trattamento con BARI ha avuto un effetto negativo sull'HAQ-DI e sulla progressione del danno strutturale.

Keywords: Baricitinib, artrite reumatoide, inizio precoce/ritardato.

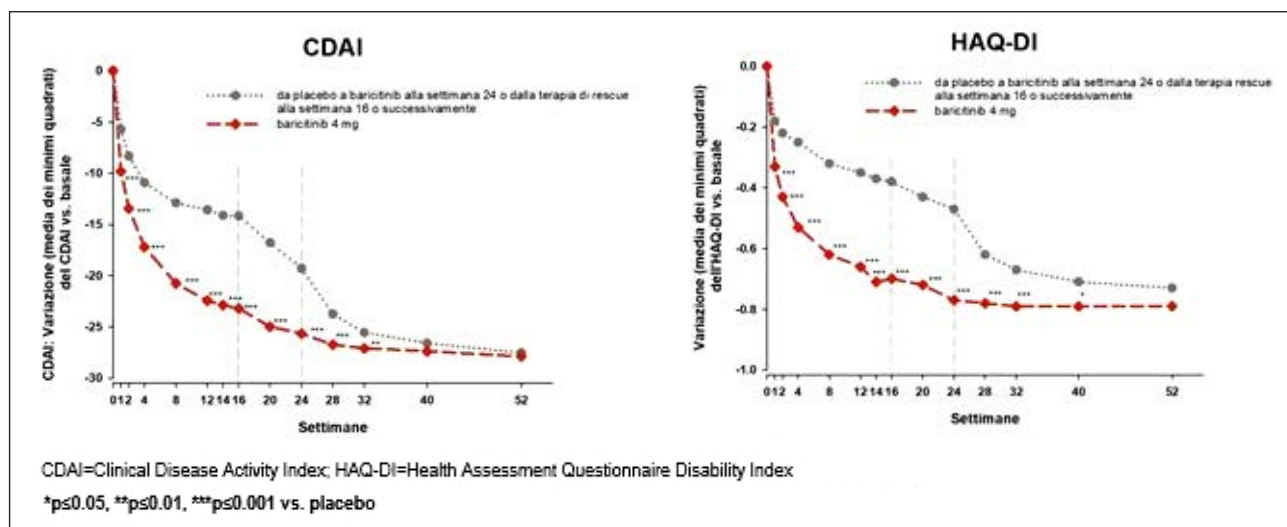


Figura 1 - Risultati di efficacia nei pazienti a inizio precoce (gruppo baricitinib) e ritardato (gruppo placebo).

PROFILO DI SICUREZZA DI BARICITINIB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE FINO A 7 ANNI: UN'ANALISI DI SICUREZZA INTEGRATA AGGIORNATA

P093

M. Genovese¹, J. Smolen², T. Takeuchi³, G. Burmester⁴, D. Brinker⁵, T. Rooney⁵, J. Zhong⁶, D. Mo⁵, C. Saifan⁵, A. Cardoso⁵, M. Issa⁵, W. Wen-Shuo⁵, K. Winthrop⁷, L. Maldera⁸

¹Stanford University, Palo Alto, USA; ²Medical University of Vienna, Austria; ³Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan;

⁴Charité-University Medicine Berlin, Free University and Humboldt University Berlin, Germany; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁶IQVIA, Morrisville, USA; ⁷Oregon Health Sciences University, Portland, USA; ⁸Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino, Firenze

Corpo del lavoro. Baricitinib (bari) è un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi (JAK) 1/JAK 2, impiegato per il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave negli adulti.

Aggiornare il profilo di sicurezza di bari con i dati di un altro studio di fase III e di uno studio di estensione a lungo termine (LTE) in corso.

Materiali e Metodi. La sicurezza a lungo termine di bari in mono-somministrazione giornaliera è stata valutata nel set di dati "All-Bari-RA": tutti i pazienti (pz) esposti a qualsiasi dose di bari provenienti da 9 studi randomizzati (5 di fase III, 3 di fase II, 1 di fase Ib) e da 1 LTE (dati al 13 febbraio 2018). I confronti con placebo (PBO) sono stati valutati alla settimana 24 nell'ambito di 7 studi di fase II/III: pz randomizzati a PBO, 2 mg o 4 mg di bari, con censura alla rescue/passaggio ad altro trattamento. Le risposte alle dosi sono state valutate nel set di dati relativo all'estensione con 2 mg/4 mg nell'ambito di 4 studi di fase II/III: pz randomizzati a 2 o 4 mg, dati LTE inclusi; dati censurati alla rescue/modifica della dose (analisi "as treated") e, a causa del periodo di latenza delle neoplasie maligne, analizzati senza censura (analisi "as randomized"). Sono stati calcolati i tassi di incidenza (IR) per 100 pazienti-anno (PY).

Risultati. 3770 pz hanno ricevuto bari (10.127 PY); l'esposizione massima è stata di 7 anni. Non sono state osservate differenze significative per bari 4 mg rispetto a PBO in termini di eventi avversi che hanno determinato interruzione permanente del farmaco, decesso, neoplasie maligne, infezioni gravi o eventi avversi cardiovascolari maggiori. L'IR di herpes zoster è stato significativamente superiore per bari 4 mg rispetto a PBO (3,8 vs 0,9) e numericamente superiore per bari 2 mg (3,1). Gli IR di trombosi venosa profonda/embolia polmonare sono stati numericamente superiori per bari 4 mg rispetto a PBO; gli IR sono stati simili per dose nel set di dati relativo all'estensione con 2 mg/4 mg. Gli IR di neoplasie maligne (escluso il tumore cutaneo non melanoma) sono stati pari a 0,8 (2 mg) e 1,0 (4 mg; analisi "as randomized"). Meno dell'1% dei pz ha interrotto il trattamento a causa di risultati anomali nelle analisi di laboratorio.

Conclusioni. In questa analisi integrata aggiornata su pz con AR attiva esposti a bari fino a 7 anni, nell'ambito della sicurezza, bari ha mantenuto un profilo di sicurezza simile a quanto riportato in precedenza¹ e accettabile nel contesto dell'efficacia dimostrata.

Bibliografia

1. Smolen JS et al. J Rheumatol. 2019; 46: 7-18.

Adattato dall'abstract originale (c) da EULAR/BMJ. Presentato inizialmente a EULAR 2019 e pubblicato su Ann Rheum Dis 2019, 78: 308-309 (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.691>). Qualsiasi ristampa, utilizzo promozionale, materiale didattico ecc. deve avvenire tramite la fonte originale (ARD / BMJ).

Keywords: Baricitinib, artrite reumatoide, sicurezza.

Tabella 1

	Controllati con placebo (fino alla settimana 24)			Estensione con 2 mg - 4 mg		All-Bari-RA (N=3770)
	Placebo (N=1215)	Bari 2 mg (N=479)	Bari 4 mg (N=1142)	Bari 2 mg (N=479)	Bari 4 mg (N=479)	
Esposizione						
Totale anni-paziente	450,8	185,8	471,8	675,6	698,6	10127
Durata mediana, giorni	166	168	169	257	342	1115
Esposizione massima, giorni	235	197	211	1805	2520	2520
≥1 AE, n (EAIR)						
TEAE	748 (165,9)	316 (170,1)	803 (170,2)	378 (55,9)	417 (59,7)	3332 (32,9)
Evento avverso serio incluso decesso	54 (12,0)	18 (9,7)	58 (12,3)	62 (9,2)	84 (12,0)	786 (7,8)
Interruzione temporanea dovuta a AE	98 (21,7)	50 (26,5)	117 (24,8)	108 (16,0)	118 (16,9)	1111 (11,02)
Interruzione permanente dovuta a AE	37 (8,2)	20 (10,8)	50 (10,6)	39 (5,7)	59 (8,3)	426 (4,2)
Decesso, n (IR)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	44 (0,4)
Neoplasia maligna, n (IR)						
Neoplasia maligna escluso NMSC						
As treated	2 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,4)	3 (0,4)	10 (1,4)	85 (0,8)
As randomized				12 (0,8)	14 (1,0)	
Linfoma	0	0	0	0	1 (0,1)	8 (0,1)
NMSC	1 (0,2)	0	3 (0,6)	2 (0,3)	8 (1,1)	37 (0,4)
Infezioni, n (IR)						
Infezione seria	19 (4,1)	8 (4,2)	19 (4,0)	21 (3,1)	32 (4,6)	283 (2,8)
Herpes zoster	4 (0,9)	6 (3,1)	18 (3,8)*	18 (2,7)	27 (3,9)	323 (3,3)
Tubercolosi	0	0	1 (0,2)	0	7 (0,5)	15 (0,2)
Infezione opportunistica incluso MD HZ*	2 (0,5)	0	4 (0,9)	2 (0,3)	3 (0,4)	52 (0,5)
Eventi avversi cardiovascolari di particolare interesse, n (IR)						
Eventi avversi cardiovascolari maggiori	2 (0,5)	0	3 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)	51 (0,5)
TVPI/EP	0	0	6 (1,3)	4 (0,6)	4 (0,6)	49 (0,5)
TVP	0	0	3 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,3)	35 (0,4)
EP	0	0	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,3)	24 (0,2)
Perforazioni gastrointestinali, n (EAIR)	0	0	0	0	1 (0,1)	4 (0,04)

*P<0,05 4 mg di bari vs PBO

*Non sono stati eseguiti confronti statistici.

AE = evento avverso; Bari = baricitinib; EAIR = tasso di incidenza aggiustato per l'esposizione;

EP = embolia polmonare; IR = tasso di incidenza; NMSC = tumore cutaneo non melanoma;

TE = emerso durante il trattamento; TVP=trombosi venosa profonda

UNA MATRICE DI RISCHIO PER PREDIRE LA PROGRESSIONE RADIOGRAFICA A 5 ANNI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE EARLY TRATTATI SECONDO LA STRATEGIA DEL TREAT TO TARGET P094

A.L. Fedele¹, D. Bruno², L. Petricca¹, C. Di Mario², S. Alivernini^{1,2}, B. Tolusso¹, G. Ferraccioli², E. Gremese^{1,2}

¹U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ²Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Corpo del lavoro. Nella strategia terapeutica dell'Artrite Reumatoide early (ERA) è necessario individuare i pazienti a rischio di progressione radiografica (RP) per evitare la disabilità futura. Lo scopo dello studio è stato di identificare i fattori predittivi di RP a 5 anni in una coorte di ERA e creare una matrice di rischio considerando i predittori più importanti.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 212 pazienti con ERA (durata di malattia inferiore a 12 mesi), trattati secondo la strategia del treat-to-target, con radiografie disponibili a 5 anni di follow-up (FU). Ogni 3 mesi sono state valutate risposta clinica e remissione secondo i criteri EULAR. Annualmente sono state analizzate le radiografie di mani e piedi secondo lo Sharp score modificato (mTSS) e verificato il raggiungimento del Comprehensive Disease Control (CDC) (DAS28-PCR <2.6, HAQ <0.5 e deltamTSS <0.5).

Risultati. Al baseline 56 pazienti affetti da ERA (26.4%) presentavano erosioni; a 5 anni di FU 56 pazienti (26.4%) svilupparono RP (erosivi de novo o nuove erosioni). Questi ultimi erano in maggior percentuale sieropositivi per anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACPA) (78.6%) ed erosivi al baseline (41.1%) rispetto ai pazienti che non presentavano RP (65.4%, p=0.07; 21.2%, p=0.004). I pazienti che non mostravano RP raggiungevano con maggior frequenza il CDC a 12 mesi (52.6%) e avevano una durata di malattia <3 mesi (VERA) in maggior percentuale (34.6%) rispetto ai soggetti con RP (30.4%, p=0.004; 21.4%, p=0.07).

Non si registravano differenze nei due gruppi per età, durata di malattia, BMI, fumo, né per terapia assunta.

Dall'analisi multivariata emergevano come fattori predittivi di RP a 5 anni: sieropositività per ACPA [OR (95%CI): 2.51 (1.12-5.63)], presenza di erosioni al baseline [OR (95%CI): 2.42 (1.16-5.06)] e non raggiungimento di CDC a 12 mesi [OR (95%CI): 0.42 (0.21-0.85)].

Considerando la coesistenza di erosioni al baseline e la sieropositività per ACPA (presenti in 35 soggetti, 16.5% dell'intera coorte), il rischio di RP aumentava [OR (95%CI): 3.50 (1.55-7.88)].

Suddividendo i pazienti in base alla positività anticorpale, le variabili indipendenti associate a RP risultavano: la presenza di erosioni al baseline [OR (95%CI): 2.91 (1.28-6.63)] e il non avere una VERA [OR (95%CI): 2.86 (1.06-7.69)].

È stata quindi creata una matrice di rischio a 3 parametri, che riporta la percentuale di pazienti con ERA con RP in ogni riquadro (Fig. 1).

Il più alto tasso di RP è stato osservato nei pazienti sieropositivi per ACPA, indipendentemente dagli altri predittori al baseline.

Conclusioni. Nella nostra coorte i fattori predittivi di RP a 5 anni erano la positività per ACPA, la presenza di erosioni al baseline e il non raggiungimento di CDC a 12 mesi di FU. Sebbene il CDC sia il target della strategia terapeutica, il danno radiologico non viene completamente annullato in caso di sieropositività per ACPA.

Keywords: Artrite reumatoide early, progressione radiografica, autoanticorpi.

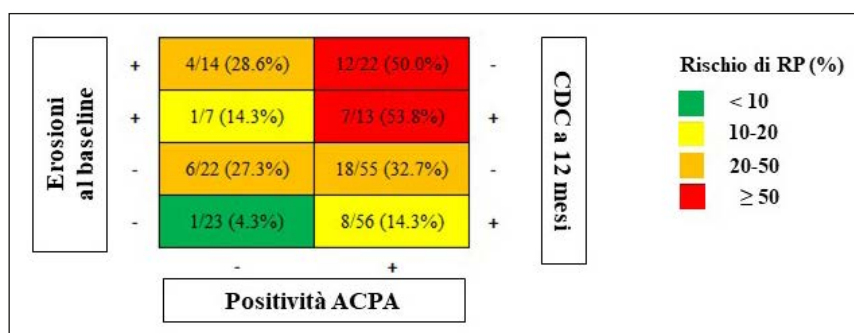


Figura 1 - Matrice di rischio a tre parametri che riporta la percentuale di pazienti con ERA con RP.

UNDERDIAGNOSIS AND UNDERTREATMENT OF MODIFIABLE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN A MULTICENTRE COHORT OF 934 RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

P095

I. Cangemi¹, I. Platé¹, M. Dessì¹, A. Floris¹, M. Piga¹, G.L. Erre², A.L. Fedele³, E. Gremese³, G. Ferraccioli³, G. Passiu², A. Mathieu¹, A. Cauli¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario A.O.U. e Università di Cagliari; ²U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; ³U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del SS Cuore, Roma

Background. Rheumatoid Arthritis (RA) patients have 50% higher cardiovascular (CV) risk than general population. Diagnosis and treatment of modifiable CV risk factors may reduce CV events and their complications. Herein, we report on the results of a tight screening for modifiable CV risk factors in a large multicentre RA patients cohort.

Materials and Methods. We enrolled 934 RA patients, aged between 45 and 85 years old (see table), without previous CV events. History of modifiable CV risk factors such as hypertension (HTN), dyslipidemia (DSL) and cigarette smoking was collected. Afterwards, blood pressure (BP), total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides blood levels were measured. Systolic BP >140 mmHg, diastolic BP >90 mmHg; total cholesterol >200 mg/dl (with a 10% tolerance), HDL <45 mg/dl (10% tolerance), LDL >120 mg/dl (10% tolerance) and triglycerides >150 mg/dl (20% tolerance) were considered pathologic values. We also recorded demographic, clinical, serological and therapeutic variables and measured peripheral endothelial dysfunction (ED) by digital tonometry (logarithmic function of reactive hyperaemia index, lnRHI 0,51). Univariate analysis was made to investigate factors associated with HTN and DSL. Covariates with p<0,1 were included in a multivariate model (statistical significance p<0,05).

Results. BP was measured in 930 patients. Overall, 353 (37,9%) patients had a prior diagnosis of HTN and 85 of them (20,6%, or 9,1% of the total) had high BP values, although they were on antihypertensive drugs; 60 (6,5%) patients were firstly diagnosed with high BP values. On multivariate analysis, older age (p<0,001; OR 0,007 95%CI 0,004-0,009), higher Body Mass Index (p=0,012; OR 0,008 95%CI 0,002-0,014), NSAIDs taking (p=0,013; OR -0,073 95%CI -0,13 -0,015) and ED (p=0,006; OR 0,105 95%CI 0,03-0,180) were independently associated with a new diagnosis of HTN. Serum lipid levels were measured in 910 patients. Overall, 235 (25,8%) patients had a prior diagnosis of DSL and 78 of them (14%, or 8,6% of the total) had high serum lipid levels, although they were treated with lipid-lowering drugs; 324 (58%) patients had high lipid levels without a prior DSL diagnosis. On multivariate analysis, older age (p=0,005; OR 0,006 95%CI 0,002-0,01) was associated with new DSL diagnosis.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of cohort.

	934 patients
Age (mean ± SD)	61,1 ± 9,4
Female (%)	705 (75,5)
BMI (mean ± SD)	25,6 ± 4,4
Disease duration (mean ± SD)	131,4 ± 114,8
DAS28 ESR (mean ± SD)	3,54 ± 1,35
HAQ (mean ± SD)	0,78 ± 0,71
ACPA+ (%)	546/846 (64,5)
RF + (%)	589/887 (66,4)
Diabetes (%)	71 (7,6)
Family history for CVD (%)	278 (29,8)
Smokers (%)	197 (21,1)
Ex smokers (%)	296 (29,9)
Hypertension (%)	353/930 (37,9)
New hypertension diagnosis (%)	60/930 (6,5)
Dyslipidemia (%)	235/910 (25,)
New dyslipidemia diagnosis (%)	324/910 (35,6)
DAS28, Disease Activity Score 28; HAQ, Health Assessment Questionnaire; ACPA, Anti-Citrullinated Peptide Antibody; RF, Rheumatoid Factor; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular diseases.	

Conclusions. Systematic screening of CV risk factors should be routinely performed in RA patients. In this large multicentre RA cohort we identified a high level of underdiagnosis and undertreatment for modifiable CV risk factors. We showed also a significant association between ED and a new HTN diagnosis.

Keywords: Cardiovascular screening, Hypertension, dyslipidemia.

GENDER DIFFERENCES IN THE TREATMENT WITH bDMARDs IN A LARGE COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

P096

D. Astorri, F. Ometto, L. Friso, B. Raffener, C. Botsios, A. Doria
Università degli Studi di Padova

Background Numerous studies have been conducted to investigate gender differences in rheumatoid arthritis (RA) which may contribute to a personalised treatment approach. The objective of the study was to evaluate gender differences in a monocentric cohort of RA patients, treated with biological/targeted-synthetic DMARDs (btsDMARDs).

Materials and Methods. In this observational retrospective

study we included patients with RA diagnosis, aged ≥ 18 years, treated with ≥ 1 btsDMARD for ≥ 12 months or ongoing on btsDMARD or stopped ≤ 36 months before the analysis (1st May 2019). Disease activity measures were considered as means in the last 24 months. The association of sociodemographic, clinical and treatment variables with gender was analysed. Variables achieving a $p < 0.10$ in uni-

Table 1 - Characteristics of the patients in the entire cohort (892 patients) and according to gender: results of univariate analysis.

	All patients	Females	Males	p value
Number	892	720	172	-
Females, n (%)	892 (80.7)	892 (100)	0 (0)	-
Positive RF or ACPA, n (%)	539 (60.4)	450 (62.5)	89 (51.7)	
Age, years, median (IQR)	61.86 (51.98;70.72)	62.13 (52.52;71.31)	60.42 (48.41;68.73)	0.046
BMI, median (IQR)	23.9 (21.19;27.34)	23.44 (20.76;26.71)	25.94 (22.99;28.34)	<0.001
Overweight, n (%)	372 (41.7)	272 (37.8)	100 (58.1)	<0.001
Disease duration, years, median (IQR)	15.69 (10.01;23.53)	16.06 (10.42;24)	14.52(8.71;21.45)	0.008
Distance from clinic, km, median (IQR)	28 (7;42)	28 (7;42)	30 (7;42)	0.026
csDMARDs prior to bDMARD treatment				
csDMARDs, n (%)	386 (43.3)	310 (43.1)	76 (44.2)	0.641
MTX, n (%)	284 (31.8)	225 (31.3)	59 (34.3)	0.440
LFN, n (%)	89 (10)	78 (10.8)	11 (6.4)	0.081
Other csDMARDs, n (%)	69 (7.7)	59 (8.2)	10 (5.8)	0.294
Disease assessment at the last follow-up visit				
TJC, median (IQR)	3 (2;5)	3 (2;5)	2 (2;3)	0.001
SJC, median (IQR)	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;2)	0.013
Patient-VAS, median (IQR)	37 (30;50)	37.5 (30;50)	33.33 (27.19;44)	0.002
CRP, mg/L, median (IQR)	4.8 (2.82;8.46)	4.88 (2.8;8.19)	4.71 (2.9;8.76)	0.568
DAS28, median (IQR)	3.25 (2.76;3.87)	3.27 (2.79;3.94)	3.08 (2.59;3.68)	0.004
DAS28				
Remission, n (%)	173 (19.4)	45 (26.2)	128 (17.8)	
LDA, n (%)	249 (27.9)	49 (28.5)	200 (27.8)	
MDA, n (%)	395 (44.3)	69 (40.1)	326 (45.3)	
HDA, n (%)	75 (8.4)	9 (5.2)	66 (9.2)	
HAQ, median (IQR)	1 (0.47;1.44)	0.91 (0.41;1.35)	1.02 (0.5;1.5)	0.112
csDMARDs associated with the bDMARD treatment				
MTX, n (%)	265 (29.7)	215 (29.9)	50 (29.1)	0.838
LFN, n (%)	75 (8.4)	67 (9.3)	8 (4.7)	0.048
Other csDMARD, n (%)	51 (5.7)	44 (6.1)	7 (4.1)	0.300
Combination with MTX and/or LFN, n (%)	339 (38)	281 (39)	58 (33.7)	0.198
PDN use, n (%)	643 (72.1)	529 (73.5)	114 (66.3)	0.007
PDN dose, mg/day, median (IQR)	1(0;1)	1(0;1)	1(0;1)	0.032
bDMARD treatment				
Time on treatment, years, median (IQR)	7.77 (3.38;11.77)	7.92 (3.73;11.77)	6.81 (2.35;11.80)	0.284
Disease duration at the start, years, median (IQR)	7.7 (2.96;14.53)	7.88 (3.13;14.88)	6.04 (2.13;11.96)	0.006
Number (ever), median (IQR)	2 (1;3)	2 (1;3)	1 (1;3)	0.016
Average time on treatment, months, median (IQR)	43.44 (20.63;79.31)	42.98 (21.11;78.62)	45.92 (17.73;81.71)	0.807
TNF-i use (ever), n (%)	783 (87.8)	630 (87.5)	153 (89)	0.601
RTX use (ever), n (%)	68 (7.6)	59 (8.2)	9 (5.2)	0.188
AKN use (ever), n (%)	88 (9.9)	71 (9.9)	17 (9.9)	0.069
ABA use (ever), n (%)	201 (22.5)	178 (24.7)	23 (13.4)	0.001
IL6-i use (ever), n (%)	139 (15.6)	121 (16.8)	18 (10.5)	0.039
Jak-i use (ever), n (%)	38 (4.3)	35 (4.9)	3 (1.7)	0.069
MOA number (ever), median (IQR)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1.5)	0.003
Biosimilar use (ever), n (%)	289 (32.4)	227 (31.5)	62 (36)	0.255
Switch originator to biosimilar, n (%)	192 (21.5)	158 (21.9)	34 (19.8)	0.533

RF: rheumatoid factor; ACPA: anti-citrullinated protein antibody; BMI: body mass weight; IQR: inter-quartile range; MTX: methotrexate; LFN: leflunomide; csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; bDMARDs: biological DMARDs; TJC: tender joint count; SJC: swollen joint count; CRP: C reactive protein; DAS28: disease activity score 28; LDA: low disease activity; MDA: moderate disease activity; HDA: high disease activity; PDN: prednisone; MOA: mechanisms of action; TNF-i: tumor necrosis factor inhibitors; RTX: rituximab; AKN: anakinra; ABA: abatacept; IL6-i: interleukine-6 inhibitors; Jak-i: Janus Kinase inhibitors.

ivariate analysis were included in a multivariate regression model.

Results. Among 1158 RA patients, 892 patients were eligible for the analysis (females 720). Characteristic of the patients in the overall population and according to gender are reported in Table I. After adjustment for confounding factors, females resulted to be older (per 10-years increase OR 1.23, 95%C.I. 1.09-1.39), $p=0.001$), have a lower BMI (per 5-unit increase OR 0.63 95%C.I. 0.52-0.76, $p<0.001$), have a more severe disease activity (per 0.6-unit increase in DAS28 OR 7.77, 95%C.I. 1.18-50.99), $p=0.033$), and to undergo multiple b/tsDMARDs with different mechanisms of action (MoA) (OR 1.37, 95%C.I. 1.05-1.77), $p=0.019$) compared to males.

Women were more frequently treated with abatacept, IL6 and Janus-kinases inhibitors. No difference in the use of biosimilars was observed. Subjective and clinical disease activity measures were higher in women compared to males, except C-reactive protein and HAQ (Tab. I).

Conclusioni. In this large monocentric cohort of RA patients, females presented with more severe disease activity compared to males which has to be referred to subjective and clinical measures of the disease. A higher disease activity might explain the more frequent switch between b/tsDMARDs with different MoA in females.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, bDMARD, gender.*

L'ANALISI TRASCRIPTOMICA E FUNZIONALE DEI MACROFAGI RESIDENTI NEL TESSUTO SINOVIALE IDENTIFICANO L'ETEROGENEITÀ DI PATHWAYS DI ATTIVAZIONE CELLULARE IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

P097

S. Alivernini^{1,2}, S. Finlay^{3,4}, L. MacDonald^{3,4}, B. Tolusso¹, A. Elmesari^{3,4}, M.R. Gigante¹, C. Di Mario², L. Petricca¹, A. Filer^{4,5}, N. Millar³, I.B. McInnes^{3,4}, T. Otto^{3,4}, E. Gremese^{1,2}, M. Kurowska-Stolarska^{3,4}

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Institute of Infection, Immunity, and Inflammation, University of Glasgow, UK;

⁴Rheumatoid Arthritis Pathogenesis Centre of Excellence (RACE), Glasgow, Birmingham, Newcastle, N.A. UK;

⁵Institute of Infection, Inflammation and Ageing, University of Birmingham, UK

Corpo del lavoro. Le cellule macrofagiche sinoviali (STMs) sono fondamentali nella patogenesi dell'Artrite Reumatoide (AR) e la membrana sinoviale contiene almeno due principali popolazioni di STMs (CD206/MerTK-neg e CD206/MerTK-pos). Lo scopo dello studio è stato valutare l'eterogeneità fenotipica e funzionale delle STMs in pazienti con AR attiva e in remissione sostenuta attraverso analisi funzionali e di trascrittomiche single-cell.

Materiali e Metodi. Campioni di tessuto sinoviale sono stati ottenuti attraverso biopsia mini-invasiva ecoguidata di pazienti con AR (naive o resistenti ai trattamenti farmacologici e in remissione sostenuta) e di controlli sani. Le cellule STMs sono state isolate attraverso protocollo di FACS-gating e cell-sorting. L'identificazione delle sottopopolazioni di STMs è stata effettuata attraverso analisi "single-cell" con 10X Genomics. Per l'analisi funzionale, le STMs CD206/MerTK-neg e CD206/MerTK-pos sono state isolate da biopsie sinoviali di AR attiva e in remissione sostenuta, e stimolate in vitro con LPS o con LPS+GAS6 (MerTK-agonista). I prodotti dell'attivazione cellulare sono stati misurati attraverso assay 19-plex ultrasensibile. Infine, il pathway GAS6/MerTK è stato valutato in co-culture di STMs e fibroblasti sinoviali.

Risultati. Il tessuto sinoviale normale e di pazienti con AR in remissione contiene prevalentemente STMs CD206/MerTK-pos mentre il tessuto sinoviale di pazienti con AR attiva una maggiore proporzione di STMs CD206/MerTK-neg. In pazienti con AR attiva, le STMs CD206/MerTK-neg producono prevalentemente TNF mentre le STMs CD206/MerTK-pos producono IFN-tipo I dopo attivazione con LPS. Al contra-

rio, le STMs CD206/MerTK-pos isolate da pazienti con AR in remissione mostrano una limitata risposta alla stimolazione con LPS e la loro produzione di citochine è ulteriormente inibita da GAS6. La funzione inibitoria/regolatoria del pathway GAS6/MerTK è stata confermata in assay di co-culture STMs/fibroblasti: l'inibizione di MerTK nelle STMs aumenta la produzione di citochine infiammatorie da parte dei fibroblasti sinoviali. L'analisi trascrittomiche single-cell delle STMs ha identificato una ulteriore eterogeneità delle STMs nei soggetti sani e in corso di AR attiva o in remissione. In particolare 3 sottopopolazioni distinte di STMs sono state identificate in corso di AR attiva, non presenti nel tessuto sinoviale normale e di AR in remissione. Una di queste, caratterizzata da un aumentato metabolismo e dalla produzione di citochine pro-infiammatorie (i.e.IL1 β /BAFF) e chemochine (i.e. CXCL2/CXCL3) è dominante nel 42.8% del tessuto sinoviale dei pazienti con AR attiva; la seconda popolazione di STMs è caratterizzata da alta espressione di MHC classe II e recettori GPR (28.5%) mentre la terza popolazione di STMs è caratterizzata da alti livelli di alarmino (i.e. S100A8/9/12) (28.5%).

Conclusioni. L'analisi trascrittomiche integrata del tessuto sinoviale ha identificato una eterogeneità delle sottopopolazioni di STMs in relazione all'attività di malattia in corso di AR. L'identificazione della popolazione di STMs maggiormente rappresentata, soprattutto nei pazienti in remissione, potrebbe facilitare l'individuazione di nuovi target terapeutici.

Keywords: Artrite reumatoide, macrofagi, analisi trascrittomiche.

ABITUDINI ALIMENTARI E STILI DIETETICI IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE**P098****I. Scotti^{1,2}, T. Schioppo^{1,2}, G. Marano^{2,3}, P. Boracchi^{2,3}, O. De Lucia¹, A. Murgo¹, F. Ingegnoli^{1,2}, R. Caporali^{1,2}**¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; ²Università degli Studi di Milano,Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; ³Statistica Medica, Biometria ed Epidemiologia G.A. Maccacaro, Milano

Corpo del lavoro. Le abitudini alimentari e gli stili dietetici sono strettamente correlati ai differenti aspetti biologici, economici, psicosociali e culturali. Una dieta poco sana è parte di un insieme di fattori di rischio modificabili e prevenibili associati alle malattie non trasmissibili. Per questo, è cruciale approfondire l'influenza di tali fattori sulle malattie reumatologiche.

Scopo del presente studio è studiare l'associazione tra le abitudini alimentari e gli stili dietetici con l'attività di malattia, la salute generale (GH), l'indice di massa corporea (BMI) e i parametri demografici nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi affetti da AR (ACR/EULAR 2010) riportando per ciascun paziente: DAS28, SDAI, GH paziente, stile dietetico (dieta mediterranea-DM, dieta vegetariana- DV, dieta ordinaria - DO) e abitudini alimentari tramite questionario auto-compilato per valutare il consumo di sale e del cosiddetto "Junk Food". L'associazione fra i comportamenti alimentari e l'attività di malattia, il BMI e la scolarità è stata valutata tramite modelli logistici univariati. L'associazione tra consumo di sale (mai/a volte vs. spesso/sempre) e il consumo mensile di "Junk Food" (<5 vs. ≥5 porzioni) con ognuna delle variabili d'interesse è stata calcolata con test Mann-Whitney. Tutte le analisi sono state condotte con il software R.

Risultati. Sono stati inclusi 205 pazienti: età media alla visita 53 anni (q1-q3:44-59), età d'insorgenza 38 (q1-q3: 28-47), durata di malattia 12 (q1-q3: 7-19), femmine 80.49%. 60%

seguivano una DM, 37% una DO e 3% una DV. I pazienti con DO o DV (vs. DM) avevano:

- 1) una minor attività di malattia moderata/grave (OR 0.71, 95% IC 0.37-1.37 e OR 0.45, 95% IC 0.05-4.01 rispettivamente);
- 2) un minor rischio di essere in sovrappeso (OR 0.62, 95% IC 0.34-1.12 e 0.62, 95% IC 0.11-3.50);
- 3) un maggior grado istruzione (OR 0.77, 95% IC 0.40-1.49 e OR 0.64, 95% IC 0.11-3.66).

Non è emersa un'associazione significativa tra i comportamenti alimentari e le variabili considerate (attività di malattia, BMI, scolarità; p=0.48, 0.26 e 0.69 rispettivamente). Il consumo di sale non si è dimostrato avere un impatto sull'attività di malattia (SDAI p=0.72; DAS28 p=0.46), sul GH (p=0.74), sul danno radiografico (p=0.61), sul BMI (p=0.14), sulla scolarità e su nessuna delle comorbidità considerate. Il consumo mensile di "Junk Food" non è stato dimostrato significativamente associato all'attività di malattia (SDAI p=0.34; DAS28 p=0.44), al GH (p=0.32), al danno radiografico (p=0.17), al BMI (p=0.52) e alla scolarità.

Conclusioni. La maggior parte dei pazienti con AR seguiva una DM. Sebbene non in maniera statisticamente significativa, i pazienti con una DO e una DV erano meno sovrappeso e meno a rischio di un'attività di malattia moderata/severa rispetto ai pazienti con DM. Inoltre, il consumo di sale e di "Junk Food" non era correlato all'attività e alla gravità di malattia.

Keywords: Artrite reumatoide, dieta, attività di malattia.

POSSIBILE RUOLO DELLE CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI INFIAMMATORIE OSTEOEROSIVE

P099

E. Pignatti¹, A. Pisciotta¹, G. Bertani¹, L. Bertoni¹, S. Croci², M. Bonacini², A. De Pol¹, C. Salvarani^{1,3,4}, G. Carnevale¹

¹Dipartimento Chimomo, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Struttura Semplice di Autoimmunità,

Allergologia e Biotecnologie Innovative, AUSL di RE, Reggio Emilia; ³Struttura Complessa di Reumatologia,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ⁴Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia

Corpo del lavoro. Nelle artriti infiammatorie croniche, le terapie a disposizione mirano a rallentare la progressione del danno articolare, ma non sono in grado di riparare quello già esistente. Le cellule staminali potrebbero rappresentare una nuova e promettente terapia perché:

- 1) esercitano effetti immuno-modulatori sui linfociti T e B sia con contatto cellula-cellula sia tramite secrezione di fattori solubili;
- 2) sono in grado di sfuggire alla morte cellulare programmata probabilmente tramite il blocco delle vie apoptotiche intrinseche ed estrinseche;
- 3) hanno capacità rigenerative sui tessuti cartilaginei ed ossei. Le cellule staminali che derivano dalla polpa dentale umana (hDPSC) sono facilmente isolabili tramite procedure odontoiatriche di routine e presentano un impatto etico minimo.

È stato recentemente dimostrato che hDPSC esprimono il recettore FAS di membrana, e dopo co-coltura diretta con cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), inducono apoptosi nelle cellule T CD4+ e CD8+ attraverso l'attivazione della via Fas/Fas-L.

Lo scopo di questa ricerca è di indagare i meccanismi alla base della cascata apoptotica estrinseca associata alla stimolazione di Fas in hDPSC e studiare il ruolo di Fas-L nei processi di differenziamento in senso condrogenico per una possibile applicazione di hDPSC nelle patologie autoimmuni infiammatorie osteoerosive.

Materiali e Metodi. hDPSC c-Kit+ e STRO-1+, isolate da materiale di scarto, sono state poste in co-coltura con PBMC attivate di donatori adulti sani, ed esposte a diverse concentrazioni di proteina FasL ricombinante umana (rc FasL). L'attivazione dell'apoptosi estrinseca è stata valutata con l'espres-

sione di marcatori quali c-FLIP, FADD e caspasi-8 in Western Blot e immunofluorescenza. Il differenziamento condrogenico, a 7, 14 e 21 giorni di induzione, è stato verificato mediante immunofluorescenza, immunohistochimica e Western Blot dei marcatori Sox9, Collagene I e II.

Risultati. Dopo stimolazione di hDPSC con rc FasL, abbiamo osservato:

- 1) aumentata vitalità cellulare associata ad una maggiore espressione di PCNA ($P < 0,05$) senza espressione di caspasi 8 e 3 attivate;
- 2) aumento dell'espressione di FasL e c-FLIP ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, rispettivamente) e, al contrario, riduzione dell'espressione di Fas.

Questi effetti sono stati parzialmente annullati dall'uso di un inibitore di FasL. Dopo 7 giorni di induzione condrogenica, hDPSC hanno mostrato un aumento di Fas e FasL ed una maggiore espressione di Sox9 ($P < 0,05$). Analogamente, è stata indotta up-regolazione di Sox9 mediante stimolazione con rc FasL. L'aumento di collagenasi I e II, osservato ai diversi tempi, ha confermato il differenziamento di hDPSC in senso condrogenico.

Conclusioni: I nostri dati indicano che hDPSC modulano l'attivazione di vie apoptotiche estrinseche mediante l'espressione di c-FLIP e che la via Fas / FasL gioca un ruolo chiave non solo nell'immuno-escape ma anche nel favorire l'induzione condrogenica.

Questi dati possono essere la base di studi che permettano di capire l'interazione tra hDPSC e PBMC di pazienti con artrite infiammatoria cronica.

Keywords: Cellule staminali, infiammazione, PBMC.

CONFRONTO DELLA RISPOSTA CLINICA PRECOCE DEL TRATTAMENTO CON INIBITORI DI JANUS KINASE O CON FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE DAL REGISTRO PUGLIA BIOPURE

P100

C. Zuccaro¹, L. Santo², L. Quarta³, N. Maruotti⁴, G. Carlino⁵, R.N.G. Bucci⁶, A. Marsico⁷, D. Mazzotta¹, P.C.F. Falappone¹, F. Iannone⁸

¹Ambulatorio di Reumatologia Ospedaliera ASL Brindisi; ²Unità Operativa di Reumatologia ASL Barletta; ³U.O. di Reumatologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce; ⁴U.O.C. Reumatologia Universitaria, Università di Foggia; ⁵Servizio di Reumatologia, ASL LE - DSS Casarano-Gallipoli; ⁶Unità di Reumatologia Ospedale, A.O.U. Foggia; ⁷Unità Operativa di Reumatologia ASL Taranto; ⁸DETO - Unità di Reumatologia, Università di Bari

Corpo del lavoro. Gli studi clinici randomizzati hanno documentato che gli inibitori della janus-kinasi (JAK-i) inducono una rapida risposta nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), soprattutto sulla percezione del dolore. Pochi dati sono disponibili nei Pazienti con AR in trattamento con JAK-i nella pratica clinica. Abbiamo valutato la risposta clinica precoce nei pazienti con AR dal registro Pugliese BIOPURE trattati con JAK-i o farmaci biologici (bDMARD).

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato retrospettivamente, secondo i criteri ACR/EULAR 2010, 189 pazienti con AR (146 donne, 77,25%) con età (media \pm DS) di 57,5 \pm 12 anni, che hanno iniziato JAK-i o bDMARD da dicembre 2017 (disponibilità sul mercato di baricitinib) sino a dicembre 2018. 143 (75,6%) sono stati trattati con bDMARDs, 46 (24,3%) con JAK-i, baricitinib o tofacitinib (Tab. I). Abbiamo valutato al basale, a 3 e 6 mesi il DAS28 e il dolore riferito su scala visiva analogica (VAS-dolore) 0-100. Le variazioni intra-gruppo dal basale di DAS28 e VAS-dolore e le variazioni medie di VAS-dolore a 3 mesi tra JAK-i e bDMARD sono state confrontate con t-test. I possibili predittori del raggiungimento della risposta EULAR a 3 mesi sono stati stimati mediante analisi di regressione multipla logistica binaria.

Risultati. Nell'intera coorte, il DAS28 medio al basale era di 3,70 (\pm 1,4) ed è diminuito in modo significativo a 2,76

(\pm 1,1) a 3 mesi ($p < 0,001$) e a 2,99 (\pm 1,4) a 6 mesi ($p < 0,001$). La VAS-dolore è migliorata in modo significativo rispetto al basale, a 3 e 6 mesi ($p < 0,001$). La VAS-dolore è diminuita in modo significativo nei pazienti in trattamento con JAK-i (3 mesi $p = 0,0001$, 6 mesi $p = 0,008$) e bDMARD (3 mesi $p = 0,0001$, 6 mesi $p = 0,009$). Degna di nota la differenza media rispetto al basale della VAS-dolore a 3 mesi che era significativamente più alta nei pazienti trattati con JAK-i rispetto a quelli in bDMARD ($p = 0,0005$) (Fig. 1). La buona risposta EULAR è stata raggiunta dal 37,5% dei pazienti a 3 mesi e dal 56,4% a 6 mesi. In particolare, i pazienti trattati con JAK-i hanno raggiunto questo obiettivo a 3 mesi in modo significativamente più frequente di altri ($p = 0,003$). La buona risposta EULAR a 3 mesi è stata fortemente associata al trattamento con JAK-i (OR 3.1, IC 95% 1.4-6.6).

Conclusioni. Nonostante i noti difetti dell'analisi dei registri, come le comorbidità, le terapie concomitanti, l'aderenza alla terapia, la diversa attività della malattia o la linea di trattamento, il nostro studio suggerisce che nella pratica clinica il trattamento con JAK-i consente di ottenere un beneficio clinico precoce in termini di dolore riferito dai pazienti in misura maggiore rispetto ai classici bDMARD.

Keywords: Jak-i, bDMARD, efficacia.

Tabella I - Frequenza dei diversi JAK-i e bDMARD.

	n	%
Tofacitinib	4	2.12
Baricitinib	42	22.22
Abatacept	43	22.75
Adalimumab	13	6.88
Anakinra	1	0.53
Certolizumab	18	9.52
Etanercept	17	8.99
Golimumab	5	2.65
Infliximab	4	2.01
Rituximab	4	2.12
Tocilizumab	38	20.11
Total	189	100.00

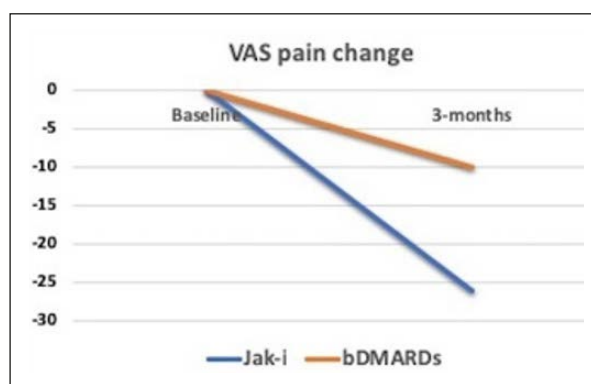


Figura 1 - VAS-dolore media per JAK-i e bDMARD (variazione a 3 mesi dal basale).

EFFICACIA E SICUREZZA DI BARICITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E CONCOMITANTE PATOLOGIA REUMATICA AUTOIMMUNE: PRIMA CASE-SERIES ITALIANA P101

M. Zen, F. Saggin, F. Ometto, A. Doria

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

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia e sicurezza di baricitinib in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) in overlap con altra malattia reumatica autoimmune.

Materiali e Metodi. Sono stati considerati tutti i pazienti affetti da AR (criteri EULAR/ACR) trattati con baricitinib seguiti prospetticamente presso la nostra Clinica. Dati demografici, clinici e sierologici raccolti prospetticamente sono stati analizzati retrospettivamente per individuare i pazienti con una diagnosi concomitante di altra malattia autoimmune. L'attività di malattia è stata valutata tramite il DAS-28 PCR e sue componenti (conta articolazioni tumefatte, dolenti, scala VAS paziente, proteina C reattiva). L'attività della malattia concomitante è stata valutata tramite il giudizio clinico (PhGA).

Risultati. In maggio 2019 la nostra coorte includeva 16 pazienti affetti da AR in terapia con baricitinib (età media $56,2 \pm 14,1$ anni, durata di malattia $13,4 \pm 12,6$ anni, F:M 14:2, sieropositivi 11, 68,8%); di questi, 7 (43,7%) presentavano una concomitante diagnosi di altra malattia autoimmune: lupus eritematoso sistemico (3 casi, 42,8%), sindrome di Sjogren (2 casi, 28,6%), miopatia infiammatoria idiopatica (1 caso, 14,3%), rettocolite ulcerosa (1 caso, 14,3%) (Tab. I).

All'inizio del trattamento tutti i pazienti presentavano una AR in fase di attività (Tab. II), mentre secondo il giudizio clinico non vi erano segni di attività della malattia autoimmune concomitante. Al termine del follow-up (durata media 190 ± 120 giorni) vi era una significativa riduzione degli indici di attività dell'AR e, secondo il giudizio clinico, non vi erano un peggioramento o la ricomparsa di manifestazioni della malattia autoimmune concomitante. In aggiunta, non sono stati osservati eventi trombotici nella nostra coorte.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da AR e altra malattia autoimmune trattati con baricitinib, la terapia si è dimostrata efficace nel ridurre l'attività dell'AR e sicura sull'andamento della malattia autoimmune concomitante, non essendosi verificata alcuna riacutizzazione dopo l'introduzione del farmaco JAK-inibitore.

Keywords: *Jak inibitori, malattie autoimmuni sistemiche, comorbilità.*

Tabella I - Caratteristiche della malattia autoimmune concomitante all'inizio e alla fine della terapia con baricitinib.

	Malattia autoimmune concomitante	Caratteristiche della malattia autoimmune concomitante, sierologia	Stato di attività all'inizio della terapia	Variazioni dello stato di attività secondo il PhGA
Caso 1	LES	Precedente impegno cutaneo, articolare, sistemico; positività antiDNA, FR, anti-CCP	Riduzione di C3 e C4, antiDNA positivi. Non segni clinici	No
Caso 2	LES	Precedente impegno cutaneo, articolare, sierositico; positività antiDNA, FR, anti-CCP	Riduzione di C3, non segni clinici	No
Caso 3	LES	Precedente impegno cutaneo, articolare; positività antiDNA	Non segni clinici e sierologici	No
Caso 4	Sdr Sjogren	Precedente impegno articolare, ghiandolare, sistemico, positività antiSSA, antiSSB, FR, anti-CCP	Presenza di sdr SICCA	No
Caso 5	Sdr Sjogren	Precedente impegno articolare, ghiandolare, positività antiSSA, antiSSB, FR, anti-CCP	Presenza di sdr SICCA	No
Caso 6	MII	Precedente impegno muscolare, polmonare; positività anti-Jo1, FR	Non segni clinici, indici di miocitolisi nella norma	No
Caso 7	Rettocolite ulcerosa	Precedente impegno icolico	Non segni clinici, calprotectina fecale nella norma	No

LES, lupus eritematoso sistemico; sdr, sindrome; MII, miopatia infiammatoria idiopatica; FR, fattore reumatoide; anti-CCP, anticorpi anti-peptidi citrullinati; PhGA, physician global assessment

Tabella II - Attività dell'AR all'inizio della terapia con baricitinib e all'ultimo follow-up.

	Inizio terapia	Ultimo controllo	p
Articolazioni tumefatte, N.	$6,4 \pm 5,6$	$3,8 \pm 5,1$	0,02
Articolazioni dolenti, N.	$8,7 \pm 5,6$	$3,9 \pm 6,1$	0,002
PCR (mg/L)	$11,6 \pm 15,0$	$9,8 \pm 23,1$	n.s.
Scala VAS (0-100)	$63,7 \pm 20,9$	$33,3 \pm 9,9$	<0,001
DAS-28 PCR	$4,8 \pm 1,12$	$3,2 \pm 1,4$	0,006

SAFETY PROFILE OF UPADACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: INTEGRATED ANALYSIS FROM THE SELECT PHASE 3 CLINICAL PROGRAM

P102

N. Khan¹, S.B. Cohen², R.F. Van Vollenhoven³, K. Winthrop⁴, C.A.F. Zerbini⁵, Y. Tanaka⁶, L. Besette⁷, Y. Zhang¹, B. Hendrickson¹, J.V. Enejosa¹, G.R. Burmester⁸

¹ABBVIE Inc, North Chicago - IL, USA; ²Metroplex Clinical Research Center, Dallas Texas, USA; ³Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA;

⁵Centro Paulista de Investigação Clínica, Sao Paulo, Brazil; ⁶Univ of Occupational and Environmental Health, Kitayushu, Japan;

⁷Laval University, Quebec, Canada; ⁸Charité University Medicine Berlin, Germany

Background. Upadacitinib (UPA), an oral JAK1-selective-inhibitor, was evaluated in a comprehensive clinical program of 5 pivotal Phase 3 randomized-controlled trials (RCTs) across the full spectrum of RA patient (pt) populations 1-5.

Assess the overall safety of UPA as monotherapy (mono) and as combination therapy with background csDMARDs in pts with moderately to severely active RA from the safety database of the Phase 3 clinical program.

Materials and Methods. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) from 5 pivotal, randomized, double-blind, placebo- or active-controlled Phase 3 trials of UPA 15 mg (included in all 5 trials) or 30 mg QD (included in 4 trials) in RA pts were analyzed and summarized for the integrated placebo (PBO) (3 trials; 12/14 weeks), the integrated methotrexate (MTX) (2 trials; mean exposure: 36 weeks), the originator adalimumab (ADA) (mean exposure: 42 weeks), the UPA 15 mg (mean exposure: 53 weeks) and the UPA 30 mg (mean exposure: 59 weeks) groups as exposure adjusted event rates (EAERs; events/100 patient years [E/100PY]).

Results. Across the Phase 3 trials, 3834 pts received ≥ 1 dose of UPA 15 mg (n=2630) or 30 mg QD (n=1204), with no option to switch doses, for a total of 4020.1 PY of UPA exposure. The EAERs of overall SAEs and AEs leading to discontinuation on UPA 15 mg were comparable to ADA; while the rates of both were higher on UPA 30 vs UPA 15 mg and MTX. Across the studies, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis

and urinary tract infections were the most commonly reported AEs and occurred more frequently in the UPA compared with PBO. Rates of deaths were comparable across the treatment groups. Serious infection (SIEs) rates were comparable between UPA 15 mg and ADA while higher on UPA compared with MTX. Rates of herpes zoster (HZ) were higher in both UPA groups vs MTX and ADA. The rates of SIE and HZ were higher on UPA 30 vs 15 mg. Rates of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer [NMSC]) and adjudicated MACE and VTE were comparable across the treatment groups. The rate of NMSC in UPA 15 mg, MTX and ADA groups were similar with higher rates in the UPA 30 mg group, however the rates for both UPA groups were in the range reported for RA patients treated with DMARDs3. The age-gender adjusted standardized incidence ratio (SIR, 95% CI) for malignancies other than NMSC (15 mg: 0.98 [0.61, 1.49], 30 mg: 1.49 [0.85, 2.42]) was within the range expected for the general population (SEER 18 Registry 2000-2015).

Conclusions. The rate of SIE on UPA 15 mg was similar to ADA. The rate of HZ was higher on both UPA doses compared to MTX and ADA. The rates of VTE, MACE, and malignancy were comparable with that observed in the MTX and ADA groups while also being consistent with reported rates in the RA population.

Keywords: Artrite reumatoide, sicurezza, upadacitinib.

Table - Overall TEAEs and AESIs in patients with UPA compared to PBO and active controls.

	PBO Pooled N=1042, PYS=256.8, E/100 PY (95% CI)	MTX, Pooled ^a N=530, PYS=368.7, E/100PY (95% CI)	ADA 40 mg EOW N=579, PYS=467.8, E/100PY (95% CI)	UPA All Phase 3 Long-term	
				Any UPA 15 mg QD N=2630, PYS=2655.1 E/100PY (95% CI)	Any UPA 30 mg QD N=1204, PYS=1365.0 E/100PY (95% CI)
Any AE	447.4 (421.9, 474.1)	321.7 (303.6, 340.5)	294.8 (279.4, 310.8)	295.7 (289.2, 302.3)	368.7 (358.6, 379.0)
Any SAE	9.3 (6.0, 13.9)	11.9 (8.7, 16.0)	15.6 (12.2, 19.6)	15.0 (13.6, 16.6)	21.3 (18.9, 23.9)
Any AE leading to discontinuation	10.9 (7.2, 15.8)	9.5 (6.6, 13.2)	11.1 (8.3, 14.6)	8.4 (7.4, 9.6)	13.3 (11.5, 15.4)
Deaths ^b	0.8 (0.1, 2.8)	0.3 (0.0, 1.5)	0.9 (0.2, 2.2)	0.5 (0.3, 0.8)	1.0 (0.5, 1.7)
AESIs					
Serious Infections	3.1 (1.3, 6.1)	2.7 (1.3, 5.0)	4.3 (2.6, 6.6)	3.8 (3.1, 4.7)	6.2 (5.0, 7.7)
Herpes Zoster	1.2 (0.2, 3.4)	1.4 (0.4, 3.2)	1.3 (0.5, 2.8)	3.7 (3.0, 4.5)	7.0 (5.7, 8.6)
MACE (adjudicated)	1.2 (0.2, 3.4)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 1.5)	0.6 (0.4, 1.0)	1.0 (0.5, 1.6)
VTE (adjudicated)	0.4 (0.0, 2.2)	0.5 (0.1, 2.0)	1.1 (0.3, 2.5)	0.6 (0.3, 1.0)	0.3 (0.1, 0.8)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	0.4 (0.0, 2.2)	0.3 (0.0, 1.5)	0.2 (0.0, 1.2)	0.3 (0.1, 0.6)	1.1 (0.6, 1.8)
Any malignancy other than NMSC	0.4 (0.0, 2.2)	0.8 (0.2, 2.4)	0.6 (0.1, 1.9)	0.9 (0.5, 1.3)	1.4 (0.8, 2.2)

^aIncludes patients on MTX monotherapy censored at time of rescue to combination therapy (either to UPA + MTX or addition of csDMARD); ^bDeaths included non-treatment emergent deaths (3 on UPA 15 mg, 3 on UPA 30 mg and 1 on ADA). MACE was defined as CV death, non-fatal MI, and non-fatal stroke. VTE was defined as deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

ADA, adalimumab, AE, adverse events; E, events; EOW, every other week; MACE, major adverse cardiovascular events; MTX, methotrexate; PBO, placebo; PYS, patient years; QD, once-daily; SAE, serious adverse events; TEAEs, treatment-emergent AEs; UPA, upadacitinib; VTE, venous thromboembolic events.

TOCILIZUMAB MIGLIORA LE FUNZIONI AL CELL TRAFFICKING DEL COLESTEROLO NELLE LIPOPROTEINE DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P103

R. Gualtierotti¹, F. Ingegnoli², D. Greco³, M.P. Adorni³, F. Zimetti³, F. Bernini³, N. Ronda³

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ²U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Dip.to di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ³Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune caratterizzata da infiammazione cronica che si associa ad aterosclerosi accelerata. Tocilizumab è un farmaco anti-recettore dell'interleukina-6 efficace nel trattamento dell'AR. Poiché tocilizumab può aumentare i livelli di lipoproteine sieriche a bassa densità (LDL) e ridurre le lipoproteine ad alta densità (HDL), è stato ipotizzato un effetto pro-aterogenico del farmaco. Alla base della patogenesi dell'aterosclerosi, però non vi sono solo alterazioni quantitative, ma anche alterazioni delle caratteristiche funzionali delle lipoproteine sieriche, che possono o meno favorire la formazione di cellule schiumose nella placca aterosclerotica. Abbiamo studiato l'effetto di tocilizumab sulla capacità dei macrofagi di arricchiarsi di LDL circolanti e di liberare lipoproteine ad alta densità HDL, meccanismi che regolano la formazione delle cellule schiumose.

Materiali e Metodi. Abbiamo prelevato il siero di pazienti con AR (n=8) naïve per terapie biologiche prima (t0), dopo 4 (t1) e dopo 12 settimane (t2) dall'inizio del tocilizumab (endovenoso 8 mg/kg ogni 4 settimane). La capacità di efflusso del colesterolo (CEC) è stata misurata con una tecnica radioisotopica per le tre vie principali: Scavenger Receptor Class B tipo I (SR-BI), ATP Binding Cassette G1 (ABCG1) e A1 (ABCA1). La capacità di carico del colesterolo (CLC) è stata misurata mediante un dosaggio fluorimetrico del contenuto di colesterolo intracellulare nei macrofagi umani.

Risultati. Abbiamo osservato un significativo aumento della CEC mediata da SR-BI dopo terapia con tocilizumab (me-

diana \pm SEM 2.43 \pm 0.33, 2.88 \pm 0.30, 3.41 \pm 0.35 a t0, t1 e t2 rispettivamente, p=0.025 t0 vs t1, p=0.008 t0 vs t2). I livelli di HDL sieriche erano immutati, con un conseguente significativo aumento del rapporto SR-BI-CEC/HDL (p<0.05 t0 vs t2). Un simile trend, molto vicino alla significatività statistica è stato osservato anche per ABCG1-CEC (3.97 \pm 0.33, 4.44 \pm 0.57, 4.97 \pm 0.26 a t0, t1 e t2 rispettivamente; p<0.064 t0 vs t2), mentre non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative nella ABCA1-CEC. La CLC era significativamente ridotta a t2 vs t1, ma non rispetto a t0 forse per via dell'alta dispersione dei dati a t0 (mediana \pm SEM 5.59 \pm 1.10, 5.16 \pm 0.80, 4.71 \pm 0.62 a t0, t1 e t2 rispettivamente; p<0.035 t1 vs t2). A t2 i livelli di LDL sieriche erano significativamente aumentati per cui il rapporto CLC/LDL risultava ridotto dopo trattamento con tocilizumab.

Conclusioni. I risultati di questo studio pilota indicano che tocilizumab, nonostante l'induzione di un profilo lipidico apparentemente sfavorevole, nei pazienti con AR può avere un effetto anti-aterogenico, grazie alla riduzione del potenziale pro-aterogenico delle LDL e all'aumento dell'attività protettiva dell'HDL. Nel complesso, questi effetti portano a una ridotta formazione di cellule schiumose e di conseguenza un ridotto rischio di aterosclerosi accelerata, effetto particolarmente auspicabile nei pazienti con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, tocilizumab, efflusso di colesterolo.

28 novembre 2019

P104 - P126 SESSIONE POSTER 6

ARTRITE REUMATOIDE (3)

R. Cecchetti, G. Provenzano

UTILIZZO DI BARICITINIB NELLA REAL LIFE: DATI DA UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P104

M. Manara, A. Becciolini, M. Biggioggero, E.G. Favalli, A. Marchesoni, L. Sinigaglia

ASST Gaetano Pini - CTO, Milano

Corpo del lavoro. Fornire dati di real-life relativi all'utilizzo di Baricitinib nell'Artrite Reumatoide.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi tutti i pazienti con Artrite Reumatoide che hanno iniziato un trattamento con Baricitinib presso il nostro centro entro maggio 2019. I pazienti sono stati valutati ogni 2 mesi. Sono state effettuate analisi di sopravvivenza sull'intera popolazione e stratificate per linea di trattamento e terapia concomitante con Metotrexato. È stato effettuato un confronto rispetto al basale dei principali indici clinimetrici a 2, 4 e 6 mesi di follow-up (t-test per dati appaiati o test di Wilcoxon, a seconda della distribuzione).

Risultati. Dei 62 soggetti inclusi, 58 sono stati trattati con Baricitinib al dosaggio di 4 mg/die; 4 pazienti hanno utilizzato un dosaggio di 2 mg per età superiore ai 75 anni. Le analisi sono state limitate ai 58 pazienti trattati con Baricitinib 4 mg, di cui 51 (88%) erano di sesso femminile, con età media di 56,3 (deviazione standard, DS:11,7) anni e durata media di malattia 14,6 (DS: 9,9) anni. IL 52% dei pazienti presentava una doppia positività per Fattore Reumatoide e anticorpi anti-citrullina. Una terapia di combinazione con Metotrexato è stata utilizzata da 24 (41,4%) pazienti, mentre il 58,6% assumeva Baricitinib in monoterapia. Baricitinib rappresentava la prima linea di trattamento al fallimento del Metotrexato nel 44,8% dei pazienti. Dei 58 pazienti inclusi nell'analisi, 24 pre-

sentavano un follow-up a 6 mesi e 4 pazienti a 12 mesi. La persistenza in trattamento risultava dell'87% a 6 mesi e del 74,6% a 12 mesi. Nei primi 3 mesi di follow-up, 6 pazienti hanno sospeso il trattamento: 3 per inefficacia primaria, 3 per eventi avversi (1 mucosite, 1 intolleranza gastrointestinale al farmaco, 1 infezione genitale da HSV con conseguente riduzione del dosaggio a 2 mg). Le analisi stratificate hanno mostrato una tendenza (pur non significativa) alla maggiore persistenza in trattamento nei pazienti bio-naive rispetto ai pazienti bio-experienced ($p=0.486$) e nei pazienti che assumono una terapia concomitante con Metotrexato rispetto ai pazienti in monoterapia con Baricitinib (0.141). Il confronto rispetto al basale dei principali indici clinimetrici ha mostrato una significativa riduzione dei parametri già a partire dal primo controllo (2 mesi dall'inizio del trattamento), che si è mantenuta fino al 6° mese di follow-up (Tab. I).

Conclusioni. In una casistica real-life monocentrica, i pazienti trattati con Baricitinib al dosaggio di 4 mg/die hanno mostrato una buona persistenza in terapia, con una tendenza alla maggiore persistenza nei pazienti bio-naive e nei pazienti in terapia combinata con Metotrexato. L'efficacia del trattamento si manifesta rapidamente e viene mantenuta nel tempo.

Keywords: Artrite reumatoide, terapia, real life.

Tabella - Confronto rispetto al basale dei principali indici clinimetrici.

Variabile	Basale	2 mesi	4 mesi	6 mesi
DAS 28 [§]	4.7 (0.9)	2.9 (1.1)*	3.1 (1.1)*	3.1 (1.1)*
CDAI [#]	19 (16; 25)	8 (2; 13)*	8 (3; 15)*	8 (4; 12)*
SDAI [#]	21 (16; 26)	9 (2; 13)*	9 (3; 15)*	8 (4; 12)*
Articolazioni dolenti [#]	5 (3; 8)	1.5 (0; 2.5)*	1.5 (0; 5.5)*	1 (0; 3)*
Articolazioni tumefatte [#]	2 (1; 4)	0 (0; 2)*	0 (0; 2)*	0 (0; 1)*
VAS paziente [#]	70 (60; 85)	30 (11; 57)*	40 (20; 70)*	40 (30; 60)*
VAS medico [#]	50 (40; 60)	20 (10; 30)*	15 (0; 30)*	20 (10; 28)*

§ media (deviazione standard); confronto rispetto al basale calcolato con t-test per dati appaiati

mediana (range interquartile); confronto rispetto al basale effettuato con test di Wilcoxon per dati appaiati

* $p<0.05$

RELAZIONE TRA FUMO DI SIGARETTA E LIVELLI DI LL37 NELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO PILOTA

P105

C. Gioia, B. Lucchino, C. Iannuccelli, F.R. Spinelli, F. Conti, G. Valesini, M. Di Franco

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

Corpo del lavoro. LL37 è un peptide antimicrobico endogeno appartenente alla famiglia delle catelicidine. Espresso costitutivamente nei granuli secondari dei neutrofili, può essere prodotto da diversi tipi cellulari come macrofagi, natural killer e cellule epiteliali di cute e intestino. La sua espressione è controllata da meccanismi infiammatori e dal signalling dello stress del reticolo endoplasmatico. Inoltre LL37 è rilasciato dal neutrofilo durante il processo di NETosi, rappresentando un target di fenomeni di citrullinazione. È stato dimostrato che nell'espettorato indotto di pazienti fumatori si riscontra un incremento dei livelli di LL37. Nell'AR, alti livelli di LL37 correlano con malattia erosiva e osteopenia iuxarticolare. Scopo di questo studio pilota è valutare i livelli sierici di LL37 nei pazienti con AR in trattamento con DMARDs e glucocorticoidi, in relazione all'attività di malattia e alla risposta terapeutica.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da AR (criteri classificativi ACR 2010) e sottoposti a valutazione clinica, di laboratorio e clinimetrica. In tutti i pazienti in trattamento da almeno 6 mesi con DMARDs e/o glucocorticoidi è stato eseguito il dosaggio dei livelli sierici di LL37.

Risultati. È stata arruolata una coorte monocentrica di 47 pazienti le cui caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio sono illustrate nella Tabella I. I pazienti affetti da artrite di recente insorgenza presentavano livelli LL37 signifi-

cativamente maggiori rispetto ai pazienti con durata di malattia superiore, considerando un cut-off di più o meno di 24 settimane dall'esordio dei sintomi ($p < 0.04$). I pazienti fumatori presentavano livelli di LL37 statisticamente superiori a quelli dei non e degli ex fumatori ($p < 0.01$), mostrando una correlazione diretta con l'attività di malattia (DAS28PCR) a 6 mesi ($p < 0.02$, $r < 0.57$). Non sono state riscontrate correlazioni tra positività degli anti-CCP e i livelli di LL37. I pazienti ancora in trattamento con glucocorticoidi presentavano livelli superiori di LL37 rispetto ai pazienti che non assumevano tale terapia ($p < 0.05$).

Conclusioni. Sebbene dati preliminari, i risultati del nostro studio mostrano una maggiore espressione di LL37 nei pazienti fumatori e nell'AR di recente insorgenza, portando a ipotizzare come il fumo di sigaretta possa essere un induttore di NETosi, processo coinvolto nella patogenesi dell'AR. La correlazione con i valori di DAS28 e la persistenza di terapia con glucocorticoidi suggeriscono che elevati livelli di LL37 possano essere marcatori di maggiore attività infiammatoria e scarsa risposta terapeutica. La correlazione tra elevati livelli di LL37 nei fumatori e persistenza di attività di malattia suggerisce un ruolo di LL37 nella persistenza di attività infiammatoria e minore risposta terapeutica dei pazienti fumatori con AR.

Keywords: LL37, artrite reumatoide, fumo di sigaretta.

Tabella I - Caratteristiche pazienti (n=47).

Sesso femminile, n (%)	40 (85)
Età anni, mediana (IQR)	60 (68-44)
Durata di malattia settimane, mediana (IQR)	23 (52.7-9.14)
ERA, n (%)	24 (51)
Fumatori, n (%)	15 (32)
Fattore Reumatoide, positività n (%)	40 (85)
Anti-CCP, positività n (%)	37 (78)
Comorbidità, n (%)	36 (76)
Sovrappeso/Obesità, n (%)	19 (40)
LL37 ng/ml, mediana (IQR)	16.50 (43.82-7.76)
Terapia a 6 mesi n (%)	
FANS	9 (19)
GC	31 (66)
HCQ	15 (32)
MTX	34 (72)
SSZ	8 (17)
LEF	1 (2)
bDMARDs	3 (6)
Range interquartile (IQR); Early Rheumatoid Arthritis (ERA); Anti peptidi ciclici citrullinati (anti-CCP); antinfiammatori non steroidei (FANS); glucocorticoidi (GC); idrossiclorochina (HCQ); metotressato (MTX); sulfasalazina (SSZ); leflunomide (LEF); DMARDs biologici (bDMARDs)	

CARATTERIZZAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN DIVERSE FASI DI MALATTIA

P106

A.L. Fedele¹, G. Menchinelli², B. Tolusso¹, B. Posterar², F. Cianci³, C. Di Mario³, A. Barlabà³, S. Alivernini^{1,3}, M. Sanguinetti², E. Gremese^{1,3}

¹U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ²Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Corpo del lavoro. L'obiettivo principale dello studio è di caratterizzare il microbiota fecale di pazienti con AR, confrontandone la composizione tra i diversi subset di malattia in base alla durata e all'attività di malattia e rispetto a controlli sani.

Materiali e Metodi. Nel presente studio sono stati arruolati 64 pazienti con diagnosi di AR e di tutti è stato raccolto un campione fecale e valutate le abitudini alimentari mediante 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MeDAS) questionaire. I risultati delle analisi sul microbiota fecale dei pazienti affetti da AR sono stati confrontati con quelli ottenuti da campioni di feci di 20 soggetti sani, paragonabili per sesso ed età e della stessa area geografica dei pazienti inclusi nello studio.

L'estrazione del DNA dal materiale fecale è stata eseguita utilizzando il kit QIAamp Fast DNA Stool mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) e l'analisi metagenomica si è basata sulla tecnica di Next Generation Sequencing degli ampliconi del gene 16S rRNA batterico attraverso lo strumento MiSeq (Illumina, San Diego, CA). L'analisi delle sequenze è stata eseguita attraverso una combinazione dei pacchetti software QIIME (v1.9.1) e VSEARCH (v1.1) ed è stata generata una Matrice di Osservazione Biologica (BIOM) a diversi livelli tassonomici (dal phylum al genere). La tabella dello OTU così ottenuta è stata analizzata utilizzando Microbiome Analyst, un programma web-based (<http://www.microbiomeanalyst.ca>) sviluppato per l'analisi completa dei dati sui microbiomi. Successivamente, i dati sono stati utilizzati per analisi di diversità tassonomica (alfa e beta), visualizzazione e test di significatività.

Risultati. Rispetto ai controlli sani, i pazienti con AR hanno mostrato, in media, una riduzione della ricchezza di specie microbiche intestinali.

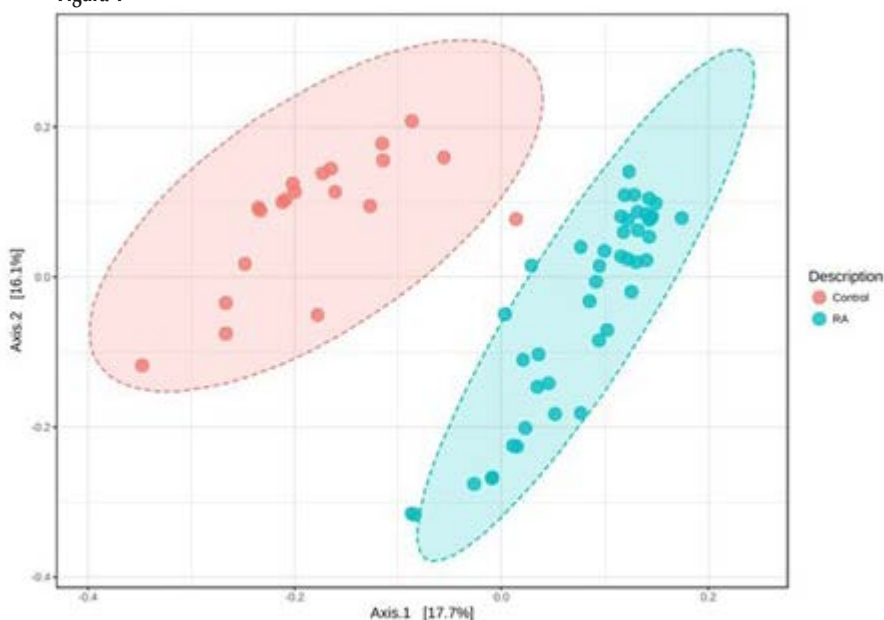
La visualizzazione grafica tramite PCoA e l'analisi delle similitudini tra gruppi hanno permesso di valutare visivamente i dati ottenuti evidenziando un sostanziale distacco tra i pazienti e i controlli ($p < 0.001$), suggerendo differenze nella abbondanza relativa di specifiche taxa batteriche (Fig. 1).

Per definire le differenze nella composizione del microbiota intestinale dei due gruppi predette dall'analisi della beta-diversità, sono state computate le abbondanze relative delle unità identificate ai vari livelli tassonomici tramite LEfSe, evidenziando un incremento significativo di Bacteroidetes e Proteobacteria ed un decremento di Verrucomicrobia e Firmicutes. Nella coorte in studio, non si riscontravano modificazioni del microbiota intestinale nelle diverse fasi della malattia, osservando una simile distribuzione tra i 6 pazienti in fase early naïve alla terapia ed i 38 con malattia di lunga durata (24 responder e 14 non responder alla terapia). Si è però osservata una abbondanza relativa di Prevotella copri rispetto ad Akkermansia muciniphila nei pazienti trattati, in particolare nei non responder.

Conclusioni. Questo studio pone le basi per ulteriori indagini volte a chiarire come le alterazioni nella composizione del microbiota intestinale possano giocare un ruolo chiave nella patogenesi e nella progressione della AR.

Keywords: Artrite reumatoide, microbiota Intestinale, risposta alla terapia.

Figura 1



ANALISI DI COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO MONOCENTRICO

P107

G. Citriniti¹, P. Castrignanò¹, A. Palermo¹, R. Turco¹, M. Mancini², M.T. Mascia¹, C. Salvarani¹, G. Sandri¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Corpo del lavoro. I farmaci biotecnologici (bDMARDs - biologic Disease-modifying antirheumatic drugs) hanno rivoluzionato il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR). Tuttavia, il loro elevato costo impone al Servizio Sanitario Nazionale di contenere la spesa per le cure sanitarie, garantendo al contempo il diritto alla salute di tutti i pazienti.

Scopo del presente studio è stato quello di analizzare in termini di rapporto costo/efficacia l'impatto dei bDMARDs nel trattamento dell'AR.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi tutti i pazienti affetti all'ambulatorio Artriti Croniche dal marzo 2015 a tutto il marzo 2018 con diagnosi di AR secondo i criteri ACR/EULAR 2010, con prescrizione per intraprendere terapia con bDMARDs o eseguire switch ad altro biologico.

I pazienti sono stati sottoposti a visita reumatologica all'inizio della terapia (t0) e dopo 6 mesi (t6). Sono stati esclusi i pazienti che avevano interrotto il farmaco prima del follow up a 6 mesi. I pazienti sottoposti a più linee di terapia con bDMARDs sono stati considerati più volte, a condizione che tutti i trattamenti fossero stati seguiti regolarmente fino ai 6 mesi.

L'efficacia della terapia è stata valutata sia globalmente, sia per ciascun farmaco in termini di decremento del valore medio di DAS28-VES a 6 mesi, in accordo con i criteri EULAR.

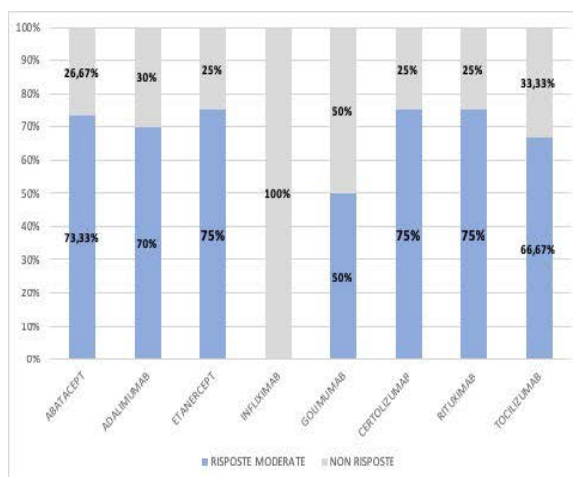
L'analisi del rapporto costo/efficacia è stata eseguita calcolando la spesa media sostenuta per ottenere un decremento unitario di DAS28 per ciascun farmaco, analizzando i dati ottenuti con il t test di Student.

Risultati. Le 113 prescrizioni per bDMARDs si riferivano a 92 pazienti (F/M 81/11, età media \pm DS 62,03 \pm 12,1 anni, durata di malattia media \pm DS 10,97 \pm 7,3 anni). La maggior parte era relativa ad etanercept (31,9%), seguito da tocilizumab (23,9%), abatacept (13,3%), rituximab (10,6%), adalimumab (8,9%), certolizumab (8,7%), golimumab (3,5%), infliximab (0,9%). 74 pazienti (65,5%) eseguivano terapia in associazione a DMARD tradizionale, 48 pazienti (42,48% dei casi) erano naïve alla terapia con bDMARDs, mentre nel restante 57,52% si trattava di switch ad altro bDMARD.

Dopo 6 mesi di trattamento, si è registrata complessivamente una riduzione statisticamente significativa del DAS28 da un valore medio di 4,9 (t0) a 3,46 (t6), con il 68,1% di risposte moderate. Il farmaco più efficace è risultato abatacept (riduzione DAS28 media $-1,56\pm 1$), mentre il maggior numero di non risposte si è registrato per infliximab e golimumab. Il farmaco che ha mostrato il miglior rapporto costo-efficacia si è rivelato rituximab, con un costo per decremento unitario di DAS28 pari a 3756,06 euro.

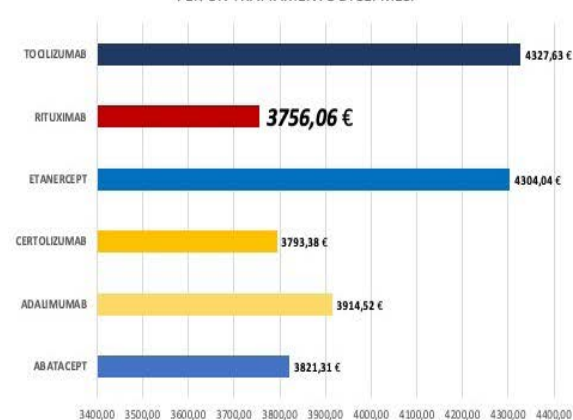
Conclusioni. I nostri risultati risultano in linea con quanto già dimostrato dalle analisi di budget impact condotte in Italia e in altri paesi Europei, confermando l'ottimo rapporto costo-efficacia del rituximab nel trattamento dell'AR. Con il sempre più esteso impiego dei farmaci biosimilari, è auspicabile un ulteriore miglioramento del profilo di costo-efficacia dei bDMARDs.

Keywords: Biologici, costo-efficacia, artrite reumatoide.



Principio attivo	Costo aziendale terapia 6 mesi pz70kg
ABATACEPT	5961,24 €
ADALIMUMAB	6067,5 €
CERTOLIZUMAB	5272,8 €
ETANERCEPT	5853,5 €
GOLIMUMAB	6040,5 €
INFILIXIMAB	7308,3 €
RITUXIMAB	4958 €
TOCILIZUMAB	6578 €

COSTI DEI PRINCIPI ATTIVI PER DECREMENTO UNITARIO DI DAS28 PER UN TRATTAMENTO DI SEI MESI



RUOLO DELL'ULTRASONOGRAFIA NEL FOLLOW UP DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON JAKi: ASSOCIAZIONE CON INDICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

P108

E. Cipriano, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Garufi, I. Duca, S. Mancuso, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La gestione dell'artrite reumatoide (AR) richiede un intervento terapeutico precoce e una strategia treat-to-target. Tofacitinib e baricitinib sono i primi inibitori delle JAK (JAKi) approvati per il trattamento dell'AR nei pazienti naive a farmaci biologici e in quelli resistenti a precedenti linee terapeutiche. L'ultrasonografia è uno strumento sensibile che, mediante l'utilizzo della scala di grigi e del power Doppler (pD), permette di valutare lo stato infiammatorio locale: è quindi uno strumento utile nella valutazione della risposta alla terapia. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la risposta ultrasonografica precoce in una coorte di pazienti trattati con JAKi.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da AR candidati alla terapia con JAKi. Le caratteristiche demografiche, anamnestiche e laboratoristiche sono state raccolte su cartella elettronica dedicata. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione articolare (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte) ed è stata raccolta la valutazione dell'attività di malattia del paziente per calcolare il DAS28. Infine, è stata eseguita valutazione ultrasonografica delle seguenti sedi articolari: radioulnocarpica, metacarpofalangee, interfalangee prossimali. È stata analizzata la presenza di versamento, ipertrofia sinoviale, ipervascolarizzazione locale (pD): a tutte le alterazioni ecografiche è stato applicato uno score semiquantitativo (0-3); dalla somma dei singoli punteggi è stato ottenuto uno score globale (0-108). Tutti i pazienti sono stati valutati al basale (T0) e dopo 3 mesi (T3) di terapia.

Risultati. Settantuno pazienti iniziavano terapia con JAKi

[F/M 59/12; età mediana (IQR): 60 (15.2) durata di malattia 144 (135) mesi]. Di questi, 48 (67.6%) pazienti iniziavano il trattamento con baricitinib, i restanti 23 (32.4%) con tofacitinib.

Dopo 3 mesi di terapia si registrava una significativa riduzione dello score infiammatorio [T0: 21 (18.8) versus T3: 11 (8.7), $p < 0.0001$] (Fig. 1). Parallelamente, si riduceva il valore mediano del DAS28 [T0: 4.8 (IQR 1.9) versus T3: 3.3 (1.2), $p < 0.0001$]. La valutazione specifica del pD ha mostrato presenza di ipervascolarizzazione nel 71.8% dei pazienti al T0; di questi il 29.4% si negativizzava al T3. Lo score ecografico si riduceva significativamente sia nei pazienti trattati con baricitinib [T0: 20 (17.7) versus T3: 10 (5), $p < 0.0001$] che con tofacitinib [T0: 24 (19.5) versus 15 (13.0), $p = 0.006$] (Fig. 2). Non si registravano correlazioni fra la riduzione del DAS28 e quella dello score ecografico.

Conclusioni. I risultati del nostro studio dimostrano una precoce risposta al trattamento con JAKi, come evidenziato dalla significativa riduzione dello score già dopo 3 mesi. La mancata correlazione tra le modifiche del DAS28 e dello score ultrasonografico potrebbe essere dovuta alla presenza alla valutazione della malattia da parte del paziente fra gli items del DAS28 che, in coorte con malattia di lunga durata, potrebbe influire sulla valutazione clinimetrica. Appare quindi evidente il ruolo dell'ecografia nella valutazione effettiva del solo stato infiammatorio articolare.

Keywords: Artrite reumatoide, JAKi, ultrasonografia.

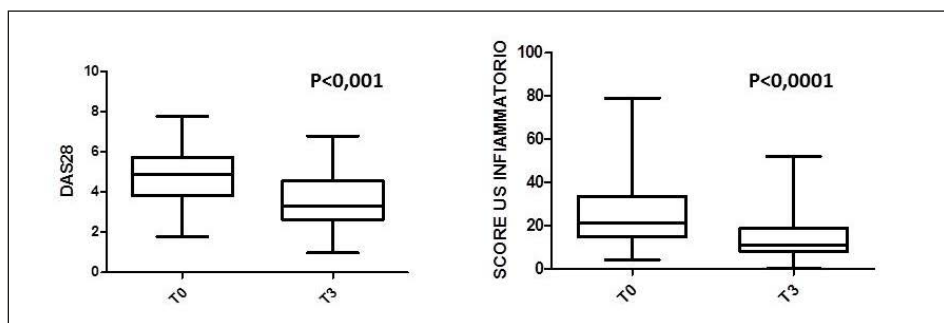


Figura 1

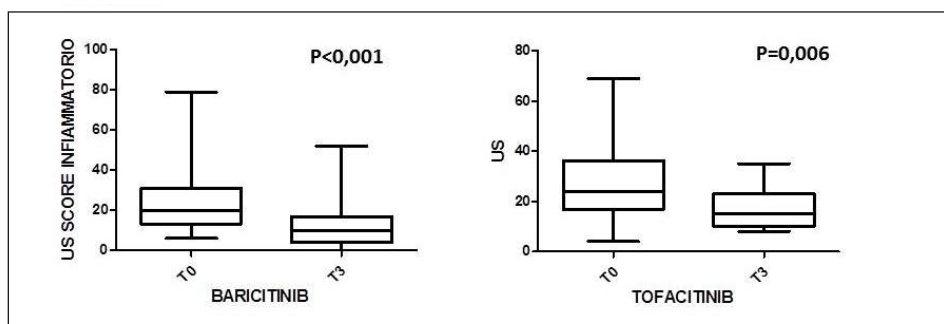


Figura 2

L'IMPATTO DELL'INTOLLERANZA SOGGETTIVA A METHOTREXATE SULLA QUALITÀ DELLA VITA DI PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE: STRATEGIE DI MINIMIZZAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI ATTRAVERSO L'ASSUNZIONE SERALE O NEL WEEKEND

P109

G.C. Cavalli¹, A. Becciolini², M. Biggioggiero², A. Cariddi¹, G. De Luca¹, E. Agape², N. Boffini¹, E. Baldissera¹, L. Dagna¹, E.G. Favalli²

¹Università Vita-Salute San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano;

²Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia, Milano

Corpo del lavoro. Il metotrexato (MTX) rappresenta l'anchor drug nel trattamento di malattie reumatologiche quali artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e altre spondiloartriti (SpA). A fronte di una comprovata efficacia clinica, l'impiego di MTX è frequentemente limitato da problemi di intolleranza soggettiva quali nausea, malessere e astenia, che producono un impatto negativo sull'attività lavorativa e la partecipazione sociale del paziente. In questo studio, abbiamo valutato la frequenza con cui i pazienti in terapia con MTX optano per la somministrazione durante il weekend o nelle ore serali per minimizzare le interferenze con le proprie attività quotidiane.

Materiali e Metodi. È stata realizzata presso due centri terziari di reumatologia un'analisi prospettica cross-sectional che ha incluso pazienti consecutivi con AR, AP o SpA in terapia con MTX, cui il curante non avesse precedentemente fornito indicazioni circa il momento della giornata in cui assumere il farmaco. La raccolta dei dati relativi alle modalità di assunzione di MTX è stata condotta attraverso l'impiego di un questionario dedicato comprendente dose e via di somministrazione, giorno della settimana e ora di assunzione, fattori condizionanti la modalità di assunzione, supplementazione folica, terapie concomitanti. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando un test chi-quadrato; un p-value <0.05 è stato considerato significativo.

Risultati. Sono stati inclusi 275 pazienti consecutivi in trattamento con MTX, in maggioranza affetti da AR (86%), con età media pari a 59.83 anni (SD 14.03) e durata di malattia

media pari a 134.5 mesi (SD 127.3). La dose media di MTX era 15 mg/sett (SD 4.36), per via sottocutanea nel 68.2% dei casi, orale nel 17.8%, e intramuscolare nel 5%. Tra i pazienti in terapia con MTX, 157 (57.1%) assumevano il farmaco alla sera e 119 (44.3%) durante il weekend; anche tra i pazienti che assumevano MTX alla sera, la somministrazione durante il weekend era preferita (93/157, 59.2%, p<0.001). Le ragioni più frequentemente addotte per l'assunzione serale o durante il weekend di MTX erano nausea/intolleranza gastrointestinale (85% dei casi), astenia (63%), interferenza con le attività lavorative (36%) e interferenza con le attività sociali (29%). I pazienti che preferivano assumere il MTX alla sera o durante il weekend erano significativamente più giovani (p<0.001), senza significative differenze di genere o durata di malattia.

Conclusioni. La maggioranza dei pazienti con artriti infiammatorie assume il MTX nelle ore serali (maggioranza assoluta) o durante il weekend (maggioranza relativa). Tale scelta è motivata dalla necessità di evitare di incorrere in effetti collaterali e, in un terzo dei casi, dalla volontà di evitare ripercussioni sulla vita sociale o lavorativa. L'adozione di queste strategie di minimizzazione degli effetti avversi del farmaco è più frequente tra i pazienti più giovani, e fornisce un indicatore indiretto dell'impatto della terapia con MTX sulla qualità della vita dei pazienti.

Keywords: Metotrexato, eventi avversi, quality of life.

IL PROGETTO “IMPARARE DAL PAZIENTE REUMATICO: UN PAZIENTE FRAGILE” P110

G. Carlino¹, N. Maruotti², R.N.G. Bucci³, A. Semeraro⁴, L. Quarta⁵, L. Santo⁶, L. Serafino⁷, A. Marsico⁸, G. Della Corte⁹, C. Zuccaro¹⁰, G. Santacesaria¹, P.C.F. Falappone¹⁰, M. Muratore⁵, F.P. Cantatore², G. Lapadula¹², F. Iannone¹²

¹Ambulatorio di Reumatologia, ASL Lecce, Casarano; ²U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia; ³Unità Operativa Reumatologia, Foggia; ⁴Unità Operativa Reumatologia, ASL Taranto; ⁵Unità Operativa Reumatologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce; ⁶Unità Operativa Reumatologia, ASL Barletta; ⁷Unità Operativa Reumatologia, ASL Bari; ⁸Unità Operativa Reumatologia, ASL Taranto;

⁹Unità Operativa Reumatologia, Ospedale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti; ¹⁰Ambulatorio di Reumatologia, Ospedale Perrino, Brindisi;

¹¹Ambulatorio di Reumatologia, ASL Lecce; ¹²D.E.T.O. Unità Operativa Reumatologia, Università di Bari

Corpo del lavoro. Valutare l’impatto che DediCare, un Patient Support Program finalizzato alla gestione a domicilio della Artrite Reumatoide (AR) (implementazione ItaliAssistenza, supporto incondizionato BMS), può avere sull’aderenza alla terapia, sulla qualità di vita del paziente e dei suoi caregiver, sui costi diretti e indiretti per il Sistema Sanitario Nazionale.

Materiali e Metodi. Lo studio, osservazionale non randomizzato, è stato pianificato per rilevare le differenze in termini di patient reported outcomes tra due gruppi di pazienti con AR in terapia con abatacept (125 mg sc/settimana): un gruppo inserito in DediCare (DC) e un gruppo di controllo non inserito in DediCare (NDC). Tre questionari, HAQ (Health Assessment Questionnaire), WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) e Morisky (Morisky Medication Adherence Scale) sono somministrati ad entrambi i gruppi in un arco di 12 mesi. L’analisi statistica mira a valutare le differenze in termini di HAQ, WPAI e Morisky tra i pazienti DC e NDC. L’analisi preliminare si limita ai confronti al basale ed è stata eseguita mediante modelli lineari generalizzati per tenere in considerazione le caratteristiche delle scale di misurazione, non analizzabili assumendo la gaussianità delle distribuzioni. La analisi statistica è stata condotta con il software SPSS 25.0.

Risultati. La numerosità dei pazienti reclutati è vicina a quella pianificata (138 NDC, 70 DC). I due gruppi di pazienti sono simili per sesso (Femmine 80.4% in NDC, 78.6% in DC, $p=0.752$). L’età è risultata significativamente più elevata ($p=0.01$) nel gruppo DC (media=64.9, DS±10.3) verso NDC

(media=61.1, DS±11.2). La differenza di età è imputabile alle donne (NDC: media=60.0; DC: media=65.4), mentre negli uomini è di segno opposto (NDC: media=65.3; DC: media=63.3). Il livello d’istruzione e lo stato civile è risultato simile nei due gruppi ($p>0.50$).

All’arruolamento, l’HAQ è più elevato nel gruppo DC (1.35, SD±0.95) che nel gruppo NDC (0.97, SD±0.76) ($p=0.004$). La differenza si attenua dopo aggiustamento per età (fortemente e direttamente correlata ai punteggi HAQ). Il gruppo DC riporta un maggiore effetto dell’impatto dell’AR sulle attività giornaliere (non lavorative) rispetto al gruppo NDC (5.0, DS±3.1 vs 4.1, DS±2.6, $p=0.041$). Anche in questo caso l’aggiustamento per età attenua la differenza tra i due gruppi. Si conferma comunque che il gruppo DC, alla prima valutazione, presenta un quadro di maggiore gravità rispetto al gruppo NDC. La difficoltà di aderire alla terapia, valutata con la scala Morisky, risulta minore nel gruppo DC (1.4, SD±1.4) che nel gruppo NDC (2.3, SD±1.9). Per questa scala, l’aggiustamento per età non ha alcun effetto e pertanto si può confermare che i pazienti DC aderiscono meglio alla terapia prescritta.

Conclusioni. I risultati preliminari dimostrano che nel progetto DediCare vengono inseriti pazienti affetti da AR con maggiore gravità di malattia i quali presentano una migliore aderenza alla terapia.

Keywords: Artrite reumatoide, dedicare, assistenza domiciliare.

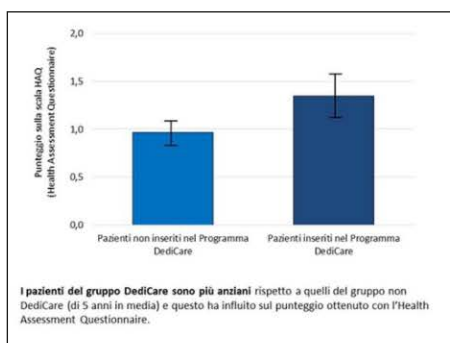


Figura 1 - Valutazione della capacità di svolgere comuni attività della vita quotidiana.

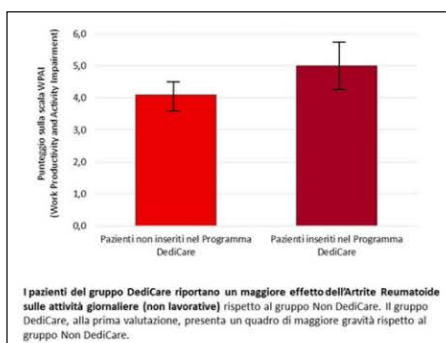


Figura 2 - Valutazione dell’impatto dell’Artrite Reumatoide sulla capacità di svolgere le normali attività giornaliere non lavorative.

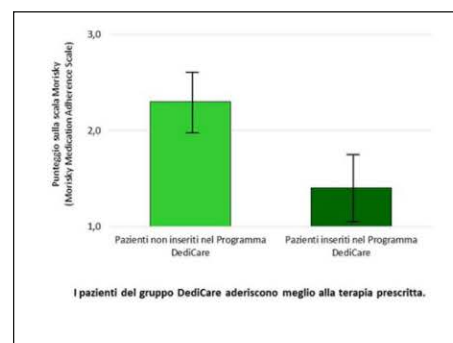


Figura 3 - Valutazione della difficoltà di aderire alla terapia.

EFFICACY AND SAFETY OF BIOLOGIC TREATMENT IN ELDERLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: A WIDE COHORT STUDY. P111

C. Caimmi, F. Martinis, I. Montanari, A. Dellaidotti, E. Fracassi, M. Pontalti, O. Viapiana, D. Biasi, M. Rossini, A. Carletto
Rheumatology Unit, University of Verona

Background. Given the data on efficacy and safety of biologic treatment in rheumatoid arthritis (RA), more and more patients older than 65 years are starting these drugs. This study aims to evaluate safety and efficacy of biologics in elderly patients.

Materials and Methods. Four-hundred and thirteen patients with RA were enrolled and divided in two groups, i.e. older or younger than 65 years old. Data on disease characteristics, treatment and adverse reactions were collected. In addition, comorbidities were evaluated by the Rheumatic Disease Comorbidity index (RDCI).

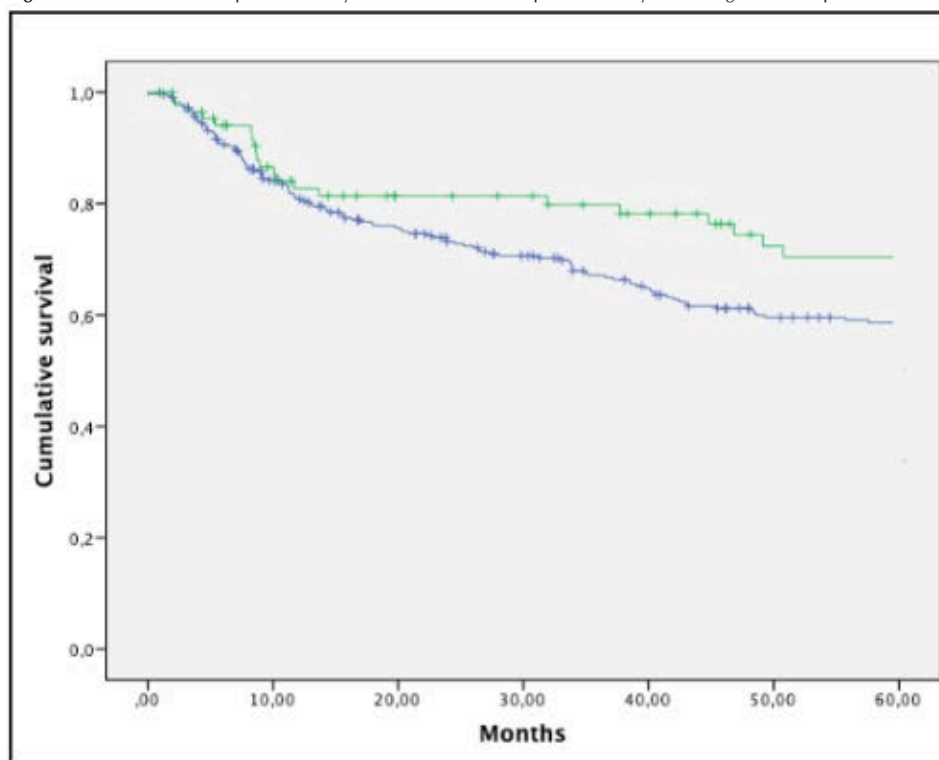
Results. Seventy-seven patients were male and 87 were older than 65 years. The elderly patients had a higher RDCI as compared to those younger than 65 years (1.0 ± 3.0 vs. 0.0 ± 1.0 respectively, $p < 0.001$). Mean DAS28 at the beginning of biologic treatment was 4.46 ± 1.16 . Most of patients started etanercept (41.4%) or adalimumab (26.9%) and 37.1% were on monotherapy. None of these variables were statistically different between age groups. The figure shows the differences in retention rate of first biologic in the two groups that was found to be significantly higher at 60 months in older than younger

patients (43.3 vs. 48.5, $p = 0.023$). This result was confirmed also after correcting for comorbidities as defined by RDCI ($p = 0.014$). On the contrary, no differences were found in retention rate on any biologic (i.e. not only first line) between age groups ($p = 0.509$). The main reason for biologic treatment discontinuation was inefficacy in both groups (74.7% in < 65 years old and 58.6% in ≥ 65 years old, $p = 0.161$). The most common side effects in elderly patients were hematological complications (30.4%) while in younger patients mucocutaneous (32.4%) adverse reactions. Infections were a reason for discontinuation in 17.4% in old patients and 20.6% in younger ones ($p = 1.000$).

Conclusions. Patients aged over 65 years has been found to have even a better retention rate in biologic than younger ones, probably because of less strict targets in disease control and a more frequent follow up. In addition, safety has been found to be as good as in younger patients. Comorbidities do not seem to affect retention rate.

Keywords: Artrite reumatoide, farmaci biotecnologici, anziani.

Figure 1 - Retention rate in patients < 65 years old (blue line) vs patients ≥ 65 years old (green line) ($p = 0.023$).



UPADACITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE RESPONSE OR INTOLERANCE TO BIOLOGICAL DMARDS: RESULTS AT 60 WEEKS FROM THE SELECT-BEYOND STUDY

P112

S.Z. Zhong¹, M.C. Genovese², B. Combe³, S. Hall⁴, A. Rubbert Roth⁵, S. Meerwein⁶, A.L. Pangan¹, R. Fleischmann⁷

¹AbbVie Inc, North Chicago, Illinois, USA; ²Stanford Univ School of Medicine, Palo Alto, California, USA; ³Lapeyronie Hospital, Montpellier University, Montpellier, France; ⁴Monash Univ, Cabrini Health and Emeritus Research, Malvern, Australia; ⁵Kantonsspital St. Gallen, St Gallen, Switzerland; ⁶AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany; ⁷Univ of Texas Southwestern, and Metroplex Research Center, Dallas, Texas, USA

Background. In patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA) and inadequate response or intolerance to bDMARDs, treatment with upadacitinib (UPA), a JAK1-selective inhibitor resulted in significant improvements over 24 weeks (wks). We assessed UPA safety and efficacy through Wk60 in an ongoing extension of the phase 3 SELECT-BEYOND study.

Materials and Methods. Select-Beyond enrolled a population of patients with active RA who had failed at least one prior biologic therapy. Pts received UPA 15 mg or 30 mg once daily (QD) or placebo (PBO) on top of background csDMARD treatment for 12 wks.

From Wk12, pts randomized to UPA at baseline (BL) continued their assigned doses, while pts initially randomized to PBO received UPA 15 mg or 30 mg QD per pre-specified assignment at BL. Patients who completed Wk 24 entered the

blinded long-term extension. Dose adjustments to UPA were not allowed.

Adverse events (AE) per 100 pt years (PY) are summarized based on a cut-off date of 16 April 2018. Efficacy data up to the Wk60 visit are reported As Observed.

Results. 418/498 (84%) pts were randomized, completed 24 wks and entered the extension on study drug. By the safety data cut-off date, 19% pts discontinued study drug: 5% due to AE, 4% due to lack of efficacy, 3% withdrew consent, 2% were lost to follow-up, and 5% discontinued due to other reasons. Cumulative exposures to UPA15 and UPA30 were 301.7 and 290.7 PYs, respectively. Rates (Events/100PYs) of treatment-emergent AEs are reported (Tab. I), and were numerically higher in the UPA30 vs UPA15 arm for serious AEs, AEs leading to discontinuation, serious infections, herpes zoster

Table I - Treatment-Emergent Adverse Events; Event Rate in E/100PYs.

	UPA 15 MG N=236 PYs=301.7 E/100PYs	UPA 30 MG N=240 PYs=290.7 E/100PYs
Any Adverse Event (AE)	353.3	435.8
Serious AE	17.9	29.2
AE Leading To Study Drug D/C	9.6	15.1
Serious Infection [§]	3.0	8.3
Herpes Zoster [†]	4.6	8.9
Hepatic disorder [‡]	4.6	8.3
Any Malignancy (exc NMSC) [¶]	1.7	1.0
MACE (adjudicated) [§]	1.0	0.3
VTE (adjudicated) [§]	2.3	0.7
Deaths [†]	0.7	1.0

E, events; PYs, patient-years; E/100PYs, events per 100 patient-years; NMSC, non-melanoma skin cancer; MACE, major adverse cardiovascular event (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke); VTE, venous thromboembolism (DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism).

[§]Most frequently reported serious infections were pneumonia, HZ, influenza, and respiratory tract infections.

[†]HZ: most involved 1 or 2 dermatomes. No meningoencephalopathic/ noncutaneous involvement. Two HZ events were reported as ophthalmic.

[¶]Malignancy (excluding NMSC): UPA15: 1 malignant melanoma in situ, 1 bladder cancer, 1 pancreatic carcinoma Stage IV, 1 colon cancer, 1 non-small cell lung cancer metastatic; UPA30: 2 prostate cancers, 1 rectal cancer metastatic.

[§]MACE (adjudicated): UPA15: 1 CV death, 1 non-fatal MI, 1 non-fatal stroke; UPA30: 1 pt with 2 concurrent events (non-fatal MI and acute congestive heart failure) adjudicated to non-fatal MI

[§]VTE: UPA15: 3 pts with PE, 1 pt with DVT, 2 pts with PE and DVT, 1 pt with non-assessable thrombotic event; UPA30: 1 pt with PE, 1 pt with PE and DVT; no dose relationship in the rates of VTE or patterns in the time to onset of the events, were observed.

[†]Deaths: UPA15: 1 due to other CV causes, 1 due to cardiac arrest; UPA30: 1 pt with cardiac decompensation, 1 pt with presumed MI, 1 pt with rectal cancer metastasized to liver

Table II - Efficacy Endpoint at Week 60 (as observed); Responses compared to Baseline, n/N (%).

	PBO → UPA 15 MG	PBO → UPA 30 MG	UPA 15 MG	UPA 30 MG
ACR20	48/59 (81)	52/62 (84)	102/133 (77)	97/116 (84)
ACR50	36/60 (60)	40/61 (66)	70/134 (52)	71/117 (61)
ACR70	20/60 (33)	24/61 (39)	45/135 (33)	49/118 (42)
DAS28-CRP ≤ 3.2	37/59 (63)	46/64 (72)	92/133 (69)	86/118 (73)
DAS28-CRP < 2.6	31/59 (53)	36/64 (56)	70/133 (53)	61/118 (52)
CDAI ≤ 10	40/60 (67)	45/63 (71)	91/132 (69)	74/117 (63)
CDAI ≤ 2.8	18/60 (30)	17/63 (27)	26/132 (20)	37/117 (32)
SDAI ≤ 3.3	19/59 (32)	20/63 (32)	26/161 (20)	36/114 (32)
HAQ-DI ≤ -0.22	40/60 (67)	49/61 (80)	91/130 (70)	87/118 (74)
Change from BL in HAQ-DI	-0.52	-0.61	-0.52	-0.65

and hepatic disorders. Based on As Observed analysis, for pts completing Wk60 on UPA15 [172/216 (80%)] and UPA30 [168/202 (83%)], clinical and functional outcomes continued to improve compared to Baseline, or were maintained from Wk24 onwards in pts initially randomized to UPA15 or 30; Remission by CDAI ≤ 2.8 at Wk60 was achieved by 20% and 32%, respectively, and DAS28-CRP < 2.6 was achieved by 53% and 52%. Pts who were switched to UPA from PBO at Wk12 had comparable efficacy to pts initially randomized to UPA (Table II).

Conclusions. The benefit:risk of upadacitinib treatment in

this refractory population remains favorable. No new safety signals were identified. Some AEs were numerically higher for UPA30 vs 15; however the clinical significance of this, the assessment of rare safety events in this study, and the overall benefit:risk of upadacitinib 15 mg and 30 mg in the treatment of RA are best evaluated in an integrated analysis across the phase 3 program. UPA15 mg and 30 mg continued to be effective in treating RA signs and symptoms, and in improving physical function.

Keywords: Artrite reumatoide, efficacia, upadacitinib.

CHARACTERIZATION OF REMISSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH UPADACITINIB OR COMPARATORS

P113

Y. Song¹, S. Hall², T. Takeuchi³, G. Thomson⁴, P. Emery⁵, B. Combe⁶, A. Everding⁷, K. Pavelka⁸, T. Shaw¹, A. Friedman¹, I.H. Song¹, E. Mysler⁹

¹AbbVie, Inc, North Chicago, Illinois, USA; ²Monash Univ, Cabrini Health and Emeritus Research, Malvern, Australia;

³Keio Univ School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁴CIADS Research, Winnipeg, MB, Canada; ⁵Leeds Inst of Rheumatic & Musculoskeletal Medicine, Leeds NIHR BRC, Leeds, U-K; ⁶CHU Montpellier, Univ Montpellier, France; ⁷HRF Hamburger Rheuma Forschungszentrum, Hamburg, Germany; ⁸Charles Univ, Prague, Czech Republic; ⁹Organización Medica de Investigación, Buenos Aires, Argentina

Background. Across all phase 3 studies, treatment with upadacitinib (UPA), a JAK1-selective inhibitor, was associated with significantly higher remission (REM) rates, compared to placebo (PBO) or active comparators in RA patients (pts) who were methotrexate (MTX)-naïve, had inadequate response to conventional synthetic (csDMARD-IR) or had inadequate response or intolerance to biologic DMARDs (bDMARD-IR)

REM definitions are based on composite scores of various individual assessments of disease activity. To determine the response to UPA on REM and component assessments, we assessed the proportions of pts achieving REM using multiple REM definitions, and the improvement in their respective individual components, compared to PBO or active comparators, in 3 different RA pt populations spanning a range of RA pt populations.

Materials and Methods. Three phase 3 studies included pts who were MTX naïve (SELECT EARLY, n=945), MTX-

IR (SELECT COMPARE, n=1629) and bDMARD-IR (SELECT BEYOND, n=498). The proportion of pts achieving REM at Week (Wk) 12 by 4 definitions (DAS28-CRP<2.6; CDAI ≤ 2.8; SDAI ≤ 3.3 and Boolean, defined as ≤1 for TJC, SJC, patient's global assessment of disease activity [PtGA], and CRP ≤1 mg/L) were determined. For each definition of REM, the mean change in each of the respective component scores was also assessed. Binary endpoints are based on Non-responder imputation (NRI), and continuous endpoints on mixed-effect model repeat measurement (MMRM). Comparisons were made between UPA-treated groups vs respective control arms (MTX, adalimumab [ADA] or PBO).

Results. Pt demographics and disease characteristics have been previously reported. 1-3 At 12 wks, in EARLY and COMPARE, a significantly greater proportion of pts receiving UPA 15 mg or 30 mg QD achieved REM by all 4 definitions vs MTX, PBO or ADA (Table). In BEYOND, (a refractory pop-

Parameter at 12 weeks	SELECT EARLY (MTX-naïve)			SELECT COMPARE (MTX-IR)			SELECT BEYOND (bDMARD-IR)		
	MTX N=314	UPA 15 mg QD N=317	UPA 30 mg QD N=314	PBO +MTX N=651	ADA 40 mg EOW +MTX N=327	UPA 15 mg QD +MTX N=651	PBO +csDMARD N=169	UPA 15 mg QD +csDMARD N=164	UPA 30 mg QD +csDMARD N=165
Proportion of patients achieving REM by various criteria (NRI), (%)									
DAS28-CRP <2.6	14	36***	41***	6	18	29*** ###	10	29***	24***
CDAI ≤2.8	6	16***	21***	3	8	13*** ##	5	8	12*
SDAI ≤3.3	6	16***	22***	3	7	12*** #	5	9	11*
Boolean REM	6	13**	15***	2	4	10*** ##	2	7*	8**
Mean Change from BL (mean)†									
SJC28	-7.3	-8.4***	-8.8***	-5.0	-7.3	-8.0*** #	-4.6	-7.8***	-6.9***
TJC28	-8.2	-10.11***	-10.7***	-5.6	-8.5	-9.7*** ##	-5.3	-10.0***	-9.5***
PtGA	-24.6	-34.9***	-38.0***	-15.2	-23.6	-30.4*** ###	-10.0	-26.0***	-29.3***
PhGA	-35.2	-45.6***	-47.0***	-24.6	-35.6	-38.5***	-25.5	-38.8***	-40.5***
hsCRP	-10.6	-17.5***	-16.4***	-1.7	-9.4	-12.5*** ##	-1.1	-11.0***	-11.5***
Proportion of patients achieving individual components of the Boolean REM criteria (NRI), (%)									
PtGA ≤10 (mm)	13	25***	30***	7	12	20*** ###	8	15*	19**
TJC28 ≤1	22	38***	37***	13	25	33*** #	13	30***	26**
SJC28 ≤1	32	44**	48***	19	32	42*** ##	23	32 [§]	33*
hsCRP ≤1 mg/L	62	84***	87***	50	69	78*** ##	49	87***	79***
† For continuous endpoints, results are based on MMRM									
For EARLY: *P<.05; **P<.01; ***P<.001 for UPA 15 mg or 30 mg vs MTX.									
For COMPARE: *P<.05; **P<.01; ***P<.001 for UPA 15 mg vs PBO. #P<.05; ##P<.01; ###P<.001 for UPA 15 mg vs ADA. Comparison not indicated for ADA vs PBO.									
For BEYOND: [§] P<.1 *P<.05; **P<.01; ***P<.001 for UPA 15 mg or 30 mg vs PBO									
DAS28-CRP, 28-joint disease activity score using C-reactive protein; CDAI, clinical disease activity index; SDAI, simplified disease activity index; SJC28, swollen joint count of 28 joints; TJC28, tender joint count of 28 joints; PtGA, patients' global assessment of disease activity; PhGA, physician's global assessment of disease activity; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein									

ulation many of whom had inadequate response to multiple bDMARDs), a significantly greater proportion of pts receiving UPA 30 mg achieved all REM definitions vs PBO within the first 12 wks, with significantly greater proportions receiving UPA 15mg achieving DAS28-CRP<2.6 and Boolean REM (Table). Rates of REM in BEYOND further increased through Wk 24 for both dose groups. Compared to respective control groups, pts receiving UPA 15 or 30 mg QD had significantly greater improvements in each REM disease component (except for PhGA vs ADA in COMPARE). Significantly more pts receiving UPA also achieved the required cutoffs on the

individual components of Boolean REM compared to respective controls.

Conclusions. Significantly greater proportions of pts receiving UPA 15 or 30 mg achieved REM by multiple definitions at 12 wks compared to PBO, MTX or ADA. All disease activity components of each REM definition were significantly improved in pts receiving UPA compared to MTX or PBO, and all Boolean components were significantly improved in pts receiving UPA 15 mg compared to ADA.

Keywords: *Artrite reumatoide, remissione, upadacitinib.*

A COMPARATIVE ANALYSIS OF UPADACITINIB MONOTHERAPY AND UPADACITINIB COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS FROM TWO PHASE 3 TRIALS

P114

Y. Song¹, M.H. Buch², A.F. Wells³, A. Rubbert-Roth⁴, M. Jain⁵, C. Schlascher¹, H. Camp¹, Y. Li¹, P. Nash⁶

¹AbbVie Inc, North Chicago, IL, USA; ²University of Leeds & NIHR Biomedical Research Centre, Leeds, UK;

³Rheumatology and Immunotherapy Center, Franklin, WI, USA; ⁴Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Switzerland;

⁵Rheumatology, Great Lakes Clinical Trials, IL, USA; ⁶University of Queensland, Brisbane, Australia

Background. Upadacitinib (UPA), a selective JAK1 inhibitor, has demonstrated efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis (RA) as monotherapy and in combination with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) such as methotrexate (MTX). However, UPA monotherapy has not been compared directly with UPA combination therapy in the Phase 3 program.

To compare the efficacy of UPA monotherapy and UPA in combination with MTX using data from two Phase 3 trials of RA patients with an inadequate response (IR) to prior MTX therapy.

Materials and Methods. In SELECT-MONOTHERAPY, 648 MTX-IR patients were randomized to receive UPA 15 mg or 30 mg monotherapy once daily (QD), or continue with MTX monotherapy (cMTX; given as a blinded study drug), for 14 weeks. In SELECT-NEXT, 661 csDMARD-IR patients were randomized to receive UPA 15 mg or 30 mg QD or placebo (PBO) for 12 weeks on a background of csDMARDs. Only patients receiving concomitant MTX (with or without additional csDMARDs) at baseline in SELECT-NEXT were included in this analysis. The primary endpoints of both studies were the proportion of patients achieving ACR20 and DAS28(CRP) ≤ 3.2 . Additional endpoints included ACR50/70, DAS28(CRP) < 2.6 , CDAI remission (≤ 2.8), CDAI low disease activity (LDA; ≤ 10), and change from baseline in HAQ-DI. Logistic regression or ordinary least squares analyses were used to compare outcomes with monotherapy versus combination therapy, adjusting for demographic and baseline disease characteristics.

Results. A total of 1114 patients were included in the analysis, of whom 648 received monotherapy in SELECT-MONOTHERAPY and 466 received combination therapy in SELECT-NEXT. Of the patients receiving combination therapy, 338 (72.5%) were receiving MTX background therapy only and 128 (27.5%) were receiving MTX plus other csDMARDs. Baseline characteristics were generally similar between the study cohorts; the majority of patients in both studies were female and of white ethnicity, with a mean age of approximately 55 years and a mean MTX dose of approximately 17 mg/week. Consistent with previously reported results from SELECT-MONOTHERAPY1 and SELECT-NEXT, 2 both UPA monotherapy and UPA combination therapy led to significant improvements in efficacy outcomes versus cMTX/PBO+MTX (Tab. 1). No significant differences were observed between UPA monotherapy and UPA combination therapy across a range of clinical endpoints, including ACR20/50/70 responses and measures of LDA and remission. In addition, improvements in quality of life as measured by HAQ-DI were similar with UPA monotherapy and combination therapy. Efficacy was comparable between the two UPA doses in the combination therapy group, whereas in the monotherapy group numerically higher responses were observed with UPA 30 mg versus UPA 15 mg.

Conclusions. In MTX-IR patients with RA, the efficacy of UPA appears comparable when administered as monotherapy or when given in combination with MTX.

Keywords: Artrite reumatoide, eficacia, upadacitinib.

Table 1 - Week 12/14 efficacy outcomes in patients receiving monotherapy and combination therapy.

Endpoint	Monotherapy (Week 14) (SELECT-MONOTHERAPY)			Combination therapy with MTX (Week 12) (SELECT-NEXT)			p-value (mono vs combo) ^a	
	cMTX (n=216)	UPA 15 mg QD (n=217)	UPA 30 mg QD (n=215)	PBO+MTX (n=165)	UPA 15 mg QD+MTX (n=148)	UPA 30 mg QD+MTX (n=153)	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
ACR20, %	41.2	67.7	71.2	38.2	66.2	65.4	0.962	0.561
DAS28(CRP) ≤ 3.2 , %	19.4	44.7	53.5	18.2	48.6	49.7	0.564	0.878
ACR50, %	15.3	41.9	52.1	16.4	41.2	43.1	0.578	0.217
ACR70, %	2.8	22.6	33.0	4.8	20.9	26.1	0.172	0.134
DAS28(CRP) < 2.6 , %	8.3	28.1	40.9	9.7	28.4	30.7	0.594	0.142
CDAI ≤ 2.8 , %	0.9	12.9	19.5	3.0	9.5	13.7	0.063	0.069
CDAI ≤ 10 , %	24.5	34.6	46.5	20.6	41.2	43.8	0.164	0.661
HAQ-DI change from baseline	-0.22	-0.56	-0.63	-0.32	-0.61	-0.60	0.593	0.108

^aBased on logistic regression (binary outcomes) or ordinary least squares (continuous outcome) analyses for the comparison of monotherapy versus combination therapy, with treatment group as the fixed factor and various demographic (age, sex, race, region, weight, and smoking status) and baseline characteristics (hsCRP, DAS28[CRP], HAQ-DI, RA duration, and RF and anti-CCP positivity) as covariates.

DISCRIMINANT VALIDITY OF THE HANDGRIP STRENGTH TEST IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A COHORT STUDY

P115

F. Salaffi¹, S. Farah¹, M. Di Carlo¹, M. Carotti²

¹Clinica Reumatologica, ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona;

²Dipartimento di Radiologia, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Background. Hand involvement is one of the major determinant of disease outcome affecting the ability to perform activities of daily living and other functional activities in rheumatoid arthritis (RA).

Handgrip strength (HGS) provides a clinically validated marker of disease activity. The aim of this study was to assess discriminant validity of hGS and to compare with the Quick-DASH (Disabilities of Arm Shoulder and Hand), Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS2) and ROAD upper extremity questionnaires as clinical tools for the measurement of disease activity in patients with RA.

Materials and Methods. In this transversal study, a total of 291 patients with RA responding to the ACR 2010 criteria were evaluated. HGS was measured twice for both hands with the use of an electronic grip device. The instrument consists of a cylindrical-shape grip device made of 5 force sensors connected to a microcontroller. The correlations between indices were studied through the Pearson's correlation coefficient (r). The discriminatory ability of HGS, Quick DASH, AIMS2 hand/finger function and ROAD upper extremity were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves

analysis. The external anchor was the general question on Patient Acceptable Symptom State (PASS).

Results. The 239 female and 52 male patients (sex ratio: 4.5F/1M) were of a mean age of 56.5 ± 12.3 years (20–81) and have been living with RA for a mean of 8.5 ± 3.3 years (2 months - 22 years). The HGS mean (kg) was 20.9 ± 7.1 [95%CI 20.07-21.7]. The Quick-DASH mean 28.08 ± 11.90 [95%CI 26.7-29.45]. The AIMS2-hand and finger mean score was 4.5 ± 2.21 [95%CI 4.24-4.75], and the ROAD-upper extremity mean score was 4.75 ± 2.11 [95%CI 4.5-5]. A positive statistically significant correlation was noted between the four indices ($p < 0.0001$). The area under the ROC (AUC-ROC) were similar in all the measures. Only the HGS showed greater discriminative ability (Tab. I and Fig. 1).

Conclusions. HGS is a good alternative to the functional indices for the assessment of disease activity in RA. Use of the HGS makes it easier to collect data and should be applied in both clinical trials and routine clinical care settings.

Keywords: Rheumatoid arthritis, handgrip strength, ROC curve analysis.

Table I - ROC curve analysis for the discriminatory power of disease activity, according to the different measures.

Measures	AUC	SE ^a	95% CI ^b
AIMS2-hand and finger	0.839	0.0317	0.792 to 0.879
Quick-DASH	0.863	0.0239	0.818 to 0.900
ROAD-upper extremity	0.816	0.0279	0.766 to 0.858
Handgrip strength (kg)	0.900	0.0206	0.860 to 0.932

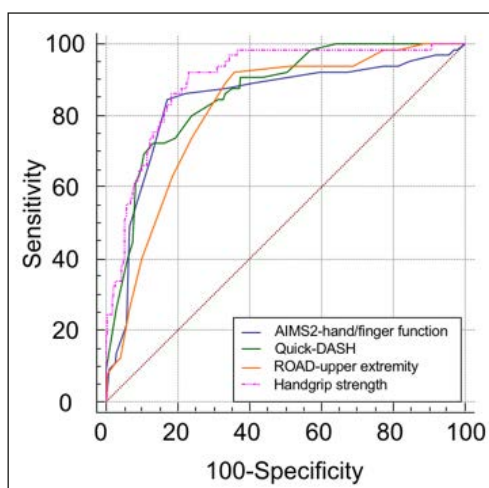


Figure 1 - Receiver operating characteristic curves of measures of upper extremity disease activity measures used in rheumatoid arthritis. Receiver operating characteristic curves illustrating the relationship between sensitivity and complement of specificity (100-specificity) in RA for activity measures using PASS as an external indicator.

EFFETTI AVVERSI DI INFLIXIMAB DAI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (DATI PROPRI) P116

E. Aronova¹, G. Lukina², G. Gridneva¹, A. Pivanova¹, A. Shkarovskaya¹

¹Istituto di Ricerca di Reumatologia di V.A. Nasonova, Mosca, Russia; ²Istituzione del Centro Clinico Scientifico e Pratico di Mosca di A. Loginov, Mosca, Russia

Corpo del lavoro. Valutare la tollerabilità della terapia con infliximab dai pazienti con artrite reumatoide nella pratica clinica reale

Materiali e Metodi. Lo studio annuale comprendeva 135 pazienti (114 femmine e 21 maschi) con artrite reumatoide (AR), affidabili secondo i criteri di ACR (1987). Nella qualità dei farmaci modificanti le malattie (agenti) nonbiologiche (nBA), 105 pazienti hanno ricevuto metotrexato (MTX) 7,5-25 mg/settimana (media 10,8 mg/settimana), 23 pazienti hanno ricevuto nBA altri. A sette pazienti sono stati prescritti INF senza nBA concomitanti. 69 pazienti, oltre a INF, hanno ricevuto glucocorticoidi (GC) a una dose media di 6,9±2,9 mg/giorno in termini di prednisone. Il 22,2% dei pazienti ha abbandonato lo studio a causa dell'insuccesso primario o secondario di infliximab.

Risultati. Eventi avversi (EA) sono stati segnalati da 28,1% dei pazienti. EA relativamente frequenti sono state le reazioni all'infusione osservate nel processo di somministrazione del farmaco da 15 pazienti (cioè nell'11,1% dei casi). Le EA che non hanno richiesto l'interruzione del farmaco sono state riportate da 4 pazienti (2,9%). 19 pazienti (14,1%) hanno avuto gravi effetti avversi che hanno richiesto la cancellazione dell'INF, e in un caso il paziente è morto a causa di una causa non correlata al trattamento INF. Allergie e anafilassi erano i più comuni tra i gravi EA (in 8). Il secondo posto in termini di incidenza è stato occupato da gravi complicanze

infettive durante il trattamento con INF, che è stato osservato da 7 pazienti (5,2%). Da due pazienti (1,5%) abbiamo osservato sintomi cardiaci sullo sfondo di una infusione INF o poco dopo (fibrillazione atriale dopo la prima infusione INF e dolore cardiaco senza segni di anormalità sull'ECG, che si è verificato anche dopo la prima infusione). In due casi (1,5%) il ritiro di INF è stato associato a una lesione cutanea. Un paziente dopo la settima infusione apparve placche psoriasiche nelle articolazioni del gomito, che in seguito non progredirono. Dopo 2 infusioni un altro paziente ha sviluppato ulcere simmetriche del terzo inferiore delle gambe. Una percentuale significativamente più alta di eventi avversi è stata osservata sullo sfondo della terapia combinata con leflunomide e INF (37,5%) rispetto al gruppo che riceve la combinazione di MTX e INF (p=0,01) e con il gruppo di monoterapia INF (p=0,06). Non ci sono state differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i gruppi di monoterapia INF e la terapia di INF+MTX (p=0,4).

Conclusioni. Secondo la nostra ricerca, è possibile dichiarare la tolleranza soddisfacente della terapia con infliximab. Infliximab è sicuro per l'uso nella pratica clinica corrente, ma i pazienti devono essere informati sui rischi di effetti indesiderati e sulla necessità per un reumatologo di esaminare ciascun paziente prima di somministrare la terapia.

Keywords: Farmaci biologici, anti TNF-alfa, effetti avversi.

SHORT TERM EFFECTIVENESS OF TOFACITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P117

I. Duca, C. Garufi, S. Mancuso, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Ricciari, R. Scrivo, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Background. Tofacitinib is a selective JAK inhibitor that preferentially inhibits Janus kinase (JAK) 1 and JAK3. In the EU, oral tofacitinib 5 mg twice daily is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant of, one or more conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatics drugs (csDMARDs). Several RCTs showed that tofacitinib in monotherapy and in combination with csDMARD was effective in reducing signs and symptoms of disease and improving health-related quality of life (1).

Objective. Aim of the study was to evaluate the short term clinical effect of tofacitinib in patients with RA.

Materials and Methods. From April 2018 we prospectively evaluated all consecutive adult patients with RA starting tofacitinib. At baseline and after 4 and 12 weeks we calculated disease activity indexes [Disease Activity score 28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI)]. Pain (VAS) and global health (GH) were measured with visual analogue scale (0-100 mm).

Results. Table I shows the demographic and serological

Table I - Baseline demographic and serological characteristics of our patients

F:M	19:4
Age, median (IQR), years	64 (13)
Disease duration, median (IQR), months	120 (124)
ACPA positive, n(%)	15(65)
RF positive, n(%)	12(52)
ACPA-FR positive, n(%)	12(52)

F=female; M=male; SD=standard deviation; ACPA=anti-citrullinated peptides antibodies; RF= rheumatoid factor

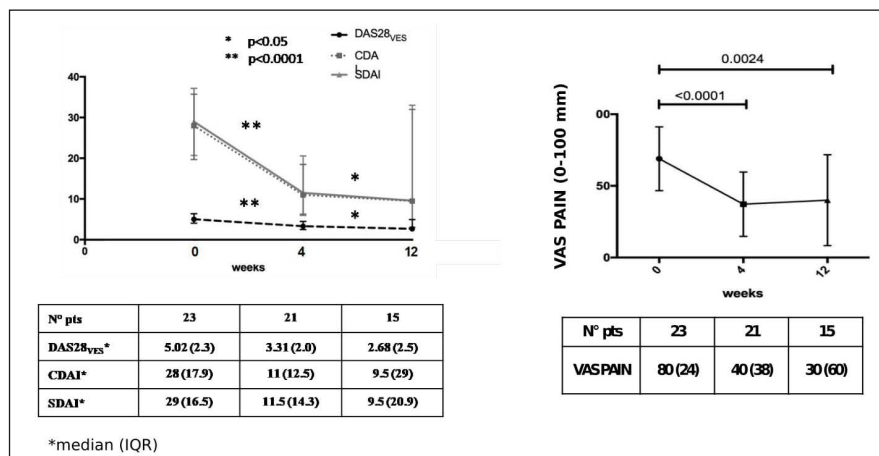


Figure 1 - Reduction in DAS28, CDAI, SDAI and VAS PAIN at 4 and 12 weeks of therapy.

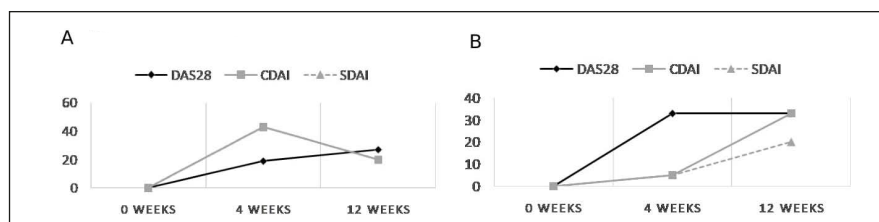


Figure 2 - Percentage of patients in low disease activity (A) and remission (B) at 4 and 12 weeks of therapy.

characteristics of the 23 enrolled patients. Twelve patients were taking tofacitinib in combination with csDMARDs, 11 as monotherapy; 6 patients were bDMARDs naïve. Already after 4 weeks of therapy there was a statistically significant reduction in DAS28, CDAI, SDAI, VAS PAIN, GH, ESR and CRP; this response was maintained at 12 weeks (Fig. 1). The clinical response was not different between bDMARDs naïve patients and bDMARDs experienced patients. Figure 2 shows the percentage of patients in low disease activity and remission at 4 and 12 weeks. Compared to baseline, glucocorticoid intake was significantly reduced after three months of therapy ($p=0.003$). No

severe adverse events in tofacitinib-treated patients were observed.

Conclusions. The three-month follow-up of the first 23 patients treated with tofacitinib confirms the efficacy and safety of this drug in a real world setting. The fast improvement of disease activity and pain suggests a sudden action of the drug on inflammation.

Reference

1. Dhillon S., Drugs 2017

Keywords: *Artrite reumatoide, jak inhibitore, tofacitinib.*

SWITCHING FROM REFERENCE TO BIOSIMILAR RITUXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: EXPERIENCE FROM A SINGLE RHEUMATOLOGY CENTRE **P118**

D. Renna, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, A. Abbruzzese, V. Venerito, M. Fornaro, O. Magazzino, F. Montini, F. Cafarelli, G. Lapadula, F. Iannone

Policlinico di Bari

Background. Clinical and real-world data on the effects of switching are currently limited to transition studies of approved biosimilars. Rheumatologists have concerns regarding long-term effectiveness and above all safety issues. Few data have been published about the outcome of switching from reference (Mabthera®) to biosimilar CT-P10 (Truxima®) rituximab (RTX) in rheumatoid arthritis (RA). This monocentric study aimed to evaluate effectiveness and safety of this switching.

Materials and Methods. We prospectively evaluated RA patients who consented to switch to biosimilar RTX (two dose of 1000 mg every other week, semesterly). Clinical and laboratory findings, DAS28, CDAI and SDAI, as well as any adverse event have been recorded, before the first dose and after 12 weeks from last biosimilar RTX administration. All findings were compared with historical data of each patients during treatment with reference RTX. Statistical analysis was performed with appropriate tests using the Statistical System Prism (Graphpad InStat 6.0 - San Diego CA USA).

Results. A total of 62 RA patients (57 (91,9%) female; age 58.6±11,5 years; median (IQR) disease duration of 16 (11-26) years) consented to switch after a median (IQR) of 12 (6-14) cycles of reference RTX. Reference RTX was the first biologic line in 10 patients, the second biologic agent in 30 patients, while 22 patients had already experienced at least 3 biologics. At last follow-up visit of reference RTX a mean of 2,2±1,0, 3,7±4,3 and 4,2±4,4 of DAS28, CDAI and SDAI, respectively, were observed. Fifty-four (87%), 58 (93%) and 57

(92%) patients presented a condition of remission/low disease activity, according to DAS28 (<3,2), CDAI (<10) and SDAI (<11) definition. After switching to biosimilar RTX no statistically significant changes in DAS28, CDAI and SDAI were observed. At 52-weeks follow-up after switching to biosimilar RTX, 50 (81%), 54 (87%) and 56 (90%) patients were still on remission/low-disease activity according to DAS28, CDAI and SDAI, respectively (p>0,05). No modifications in co-treatment with csDMARDs or steroid use were needed. Finally, we registered 2 cases of lymphopenia (<1000 mcL) and a case of neutropenia (<1500/mcL), 9 infective episodes (bronchitis and/or pneumonia), and hospitalization was needed in 5 cases. All cases have been resolved after RTX suspension and specific antibiotic treatment; no stimulating factors were needed. These adverse events after switching to biosimilar RTX occurred after a global exposure to 11 (4-13) cycles of RTX. Similar conditions have been already observed during treatment with reference RTX (3 leukopenia; 15 infections; 3 hospitalizations) after 8 (5-12) cycles.

Conclusions. Our study demonstrates the maintenance of good effectiveness of biosimilar after switching from reference RTX. Although, on safety concerns are more relevant the cumulative and repeated administrations of RTX rather than the use of the biosimilar. These findings should be highly considered in clinical practice when a physician decides to switch.

Keywords: Rituximab, biosimilar, rheumatoid arthritis.

PREVALENZA DELL'ARTRITE REUMATOIDE E CARATTERISTICHE CLINICO-EPIDEMIOLOGICHE DI UNA POPOLAZIONE DI UNA PROVINCIA DEL SUD ITALIA

P119

G. Cuomo¹, C. Farinaro², C. Romano¹¹U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - L. Vanvitelli, Napoli; ²ASL Caserta, Aversa

Corpo del lavoro. La collaborazione comporta grandi vantaggi: i pazienti con Artrite Reumatoide, (AR) quando seguiti con la giusta interazione tra medico di famiglia e reumatologo, hanno un migliore quadro di insieme della malattia; il costo assistenziale globale è minore rispetto ai pazienti seguiti con percorsi diversi; il numero dei ricoveri è inferiore.

Abbiamo sperimentato in provincia di Caserta una stretta collaborazione tra queste due figure professionali e i dati preliminari estrapolati ci hanno dato le prime indicazioni.

Obiettivo. Valutare la prevalenza dell'AR le caratteristiche epidemiologiche e cliniche di pazienti affetti da tale patologia.

Materiali e Metodi. Alla ricerca hanno collaborato 18 medici di medicina generale, che utilizzano tutti lo stesso software, che hanno fornito i dati di 26.942 pazienti inseriti in un data base Millewin (versione 13.39.028 - GA 142.10) che permette, attraverso un'apposita finestra, delle interrogazioni al database con il linguaggio SQL (structured Query Language).

Risultati. Le queries fornite al software ci hanno fornito i seguenti dati: pazienti con artrite reumatoide 329/26942 (prevalenza del 1,18%); distribuzione maschi/femmine 75/244 (23,5%/76,5%); distribuzione per decadi di età (Grafico 1); fumo (dato riportato in 159/319) si/no: 51/107 (32%/68%); BMI (dato riportato in 183/319): 26% sovrappeso; 21% obeso (Grafico 2); comorbilità: 66% ipertensione arteriosa, 48% osteoporosi, 24% diabete mellito, 15% cardiopatia ischemica, 6% Insufficienza renale (i pazienti presentavano una o più patologie). Il software è stato interrogato anche sull'utilizzo

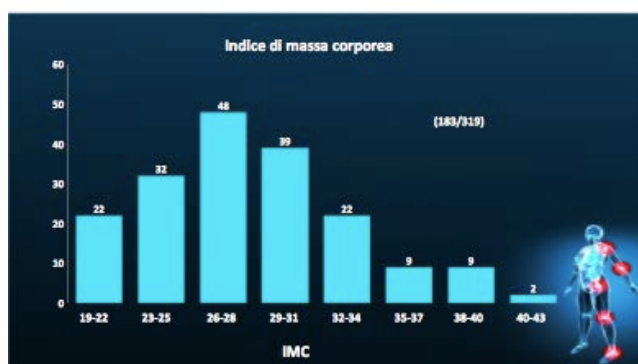
dei farmaci durante il 2018: uso degli anti-infiammatori non steroidei: 199/329 (60%); corticosteroidi 138/329 (42%); clorochina/Oh-clorochina 35/329 (11%); salazopirina 9/329 (3%); methotrexate 42/329 (13%); ciclosporina 4/329 (1%); leflunomide 5/329 (1,5%).

Conclusioni. I dati forniti sono frutto di un lavoro di gruppo effettuato dai medici di medicina generale in collaborazione con gli specialisti reumatologi, grazie alla crescita e alla messa appunto di software sempre più sofisticati. Che ogni protagonista del processo possieda un recipiente dove mettere i suoi dati, senza poter accedere e/o confrontarsi con i dati degli altri comprimari del processo, serve a ben poco. Non basta scrivere e applicare dei percorsi ma è indispensabile che ci siano: comunicazione diretta tra i diversi attori della gestione, formazione continua, self audit, audit di gruppo, audit aziendali, regionali. Questo può permetterci di fornire dati su più ampia scala.

Si ringraziano i seguenti Medici di Medicina Generale

Capasso Alfonso; Errico Cosimo Giuseppe; Felaco Annamaria; La Marca Anna; Marsico Rosaria; Perugini Romolo; Tabarro Carmine; Vella Antonio; Treviso Sergio; Calvanese Salvatore; Chiariello Alfonso; Del Vecchio Pio; Di Biase Giuseppe; Flagiello Antimo; Liguori Pasquale; Marzocchella Antonio; Russo Francesco

Keywords: Prevalenza, artrite reumatoide, software.



FATTORI PROGNOSTICI DI RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE NELL'ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA ALL'ESORDIO

P120

F. Bergossi¹, L. Gavioli³, E. De Stefani¹, C. De Giorgio¹, I. Farina², E. Galuppi², C.A. Sciré¹, M. Govoni¹

¹U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero Universitaria Sant Anna Ferrara; ²AUSL Ferrara; ³Università di Ferrara

Corpo del lavoro. Identificare fattori prognostici di raggiungimento della remissione in una coorte di pazienti con artrite reumatoide sieronegativa all'esordio afferiti presso l'Early Arthritis Clinic.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati anamnestici (età, sesso, body mass index, BMI; abitudine al fumo), clinici (tipo di esordio, interessamento articolare al baseline, comorbidità), laboratoristici (VES, PCR), clinimetrici (disease activity score 28, DAS28-PCR; health assessment questionnaire, HAQ), strumentali (radiografici, ecografici) e terapeutici (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs; idrossiclorochina, HCQ; glucocorticoidi, GC; farmaci antinfiammatori non steroidei, FANS) al baseline e a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi dei pazienti con diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa afferiti c/o l'Early Arthritis Clinic del nostro centro da agosto 2014. La relazione tra i predittori e il raggiungimento della remissione DAS28-PCR (<2.6) è stata analizzata mediante analisi di sopravvivenza con covariate tempo-dipendenti (trattamento) e sono presentate come hazard ratio (HR) e intervallo di confidenza al 95% (95% CI).

Risultati. In totale sono stati arruolati 103 pazienti con le seguenti caratteristiche: F/M: 68/35; età media 61,3 anni ($\pm 14,2$ deviazione standard, SD), 13 fumatori, 17 ex-fumatori. Il punteggio medio dell'indice di comorbidità di Charlson (CCI) era di 2 ($\pm 1,6$ SD), le comorbidità più frequenti erano quelle car-

diovascolari, tra cui le più rappresentate erano l'ipertensione arteriosa (54 pazienti), la dislipidemia (23 pazienti), il diabete mellito (17 pazienti). Tipo di esordio dell'artrite: in 11 pazienti con artralgie, in 7 monoarticolare, in 16 oligoarticolare, in 46 poliarticolare, in 23 simil-polimialgico. Al baseline 1 paziente aveva un punteggio ACR/EULAR 2010 di 1, 10 pazienti di 3, 27 di 4, 21 di 5, 15 di 6 e 29 di 7. Al baseline 44 pazienti iniziavano MTX, 16 HCQ, 83 GC, 20 FANS. 78/103 pazienti raggiungevano la remissione DAS28-PCR in un intervallo di tempo di osservazione totale di 876 mesi-persone. Dalle analisi multivariate è emerso che, nel sesso femminile, l'abitudine al fumo e un punteggio elevato dell'indice di comorbidità di Charlson influenzano negativamente il raggiungimento della remissione (Tab. I).

Conclusioni. Nei pazienti con diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa il sesso femminile, l'abitudine al fumo e un punteggio elevato dell'indice di comorbidità di Charlson sembrano essere fattori prognostici negativi per il raggiungimento della remissione. Nella pratica clinica un miglior controllo delle comorbidità cardiovascolari e dei fattori di rischio, come il fumo di sigaretta, devono essere parte integrante della gestione del paziente.

Keywords: Artrite sieronegativa, remissione, fattori prognostici.

Tabella I - Risultati delle analisi multivariate: HR e CI delle variabili età, sesso femminile, ex fumatore, fumatore, indice di comorbidità di Charlson, MTX, GC, FANS. HR, hazard ratio; CI, intervallo di confidenza; MTX, methotrexate; GC, glucocorticoidi; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

Variabile	HR	CI
Età	1.01	0.98
Sesso femminile	0.34	0.17
Ex fumatore	1.04	0.49
Fumatore	0.37	0.15
Indice di comorbidità di Charlson	0.75	0.62
MTX	1.33	0.80
GC	1.00	0.51
FANS	0.66	0.24

ACUTE EFFECTS OF IL-6 BLOCKADE, TNF ALFA INHIBITOR OR GLUCOCORTICOIDS ON BONE TURNOVER MARKERS AND WNT INHIBITORS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

P121

A. Fassio, G. Adami, O. Viapiana, L. Idolazzi, G. Orsolini, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini
 Università degli Studi di Verona

Background. Wnt signaling is an important regulator of bone remodeling and it is involved in the pathogenesis of focal and systemic bone loss in Rheumatoid Arthritis (RA) patients. The aim of the present study is to investigate the short-term effects of three different anti-inflammatory therapies on Wnt inhibitors and bone turnover markers (BTMs) in patients with early RA.

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of prospectively collected data. We enrolled women affected by early RA (<12 months) according to 2010 ACR/EULAR criteria who started treatment with certolizumab pegol (200 mg SC weekly), tocilizumab (162 mg SC weekly) or methyl-prednisolone (8 mg daily). Women enrolled in the study were required to have positive RF and/or positive ACPA and active disease (DAS28 more or equal than 2.6) despite stable treatment with subcutaneous methotrexate (10-15 mg/week) for at least 6 months. Clinical parameters and blood samples were collected at baseline, week 1 and week 4.

Results. Data were obtained for 14 patients treated with certolizumab pegol, 14 patients treated with tocilizumab and 20 patients treated with methyl-prednisolone. Mean DAS28 at

baseline was 4.0 ± 0.7 . No difference in any of the tested parameters was found at baseline. The percent changes of the serum levels of bone turnover markers, Dkk-1 and sclerostin are reported in Figure 1. CTX-I, Dkk-1 and sclerostin decreased abruptly after 1 week of treatment with certolizumab pegol ($-27\% \pm 21.5\%$, $-50\% \pm 13.2\%$ and $-30\% \pm 30.4\%$ respectively), and similar results were found after 4 weeks. Methyl-prednisolone induced comparable changes, albeit less evident, on CTX-I and Wnt inhibitors. We found an increase in PINP serum levels after treatment with anti-TNF alfa, while we observed a decrease with methyl-prednisolone. Tocilizumab did not significantly affect BTMs or Wnt inhibitors.

Conclusions. TNF alfa inhibition seems to have a strong and quick effect on BTMs and Wnt inhibitors, which was not observed with IL-6 blockade, at least in the short-term. Glucocorticoid treatment exerts similar, though less prominent, changes, potentially linked to the suppression of inflammation, nonetheless it still shows some undesired effects on bone metabolism (ie, suppression of bone formation).

Keywords: Artrite reumatoide, erosioni, danno osseo.

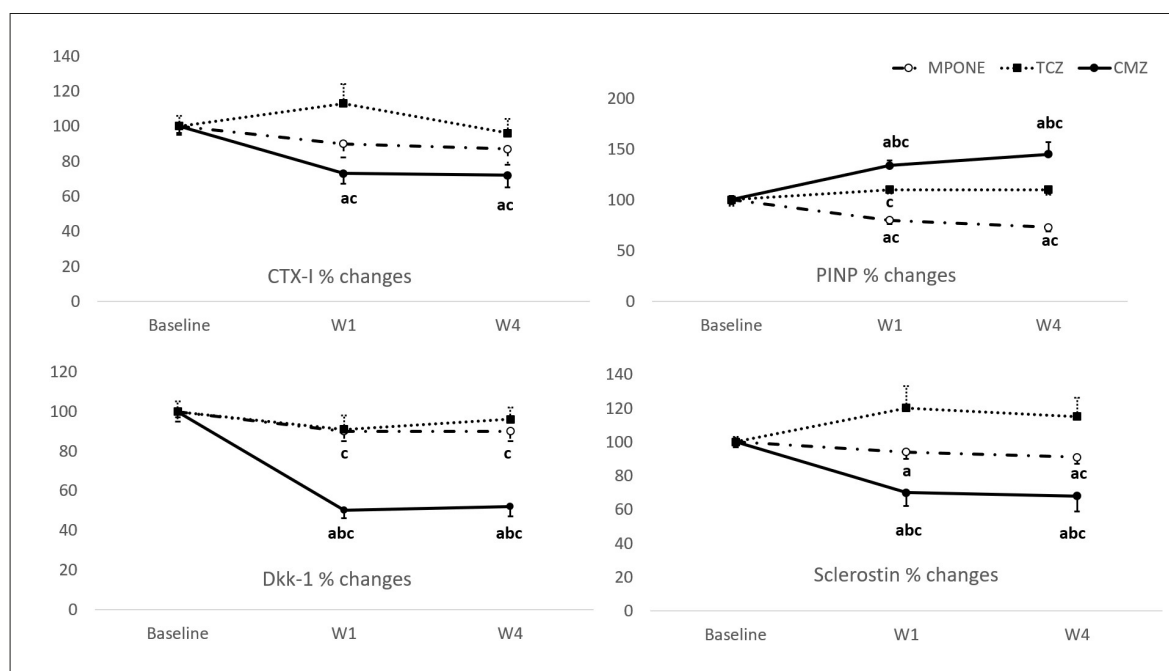


Figure 1

EFFICACIA A BREVE TERMINE DEL TRATTAMENTO CON BARICITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: A REAL LIFE EXPERIENCE IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P122

S. Bonazza, E. De Stefani, F. Bergossi, F. Furini, M. Govoni

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara

Corpo del lavoro. Baricitinib è un inibitore selettivo delle Janus Kinasi (JAK1/JAK2) che agisce sulla pathway Jak/STAT inibendo il segnale di numerose citochine coinvolte nella patogenesi dell'Artrite Reumatoide (AR).

SCOPO DEL LAVORO: valutare l'efficacia e la safety di baricitinib in un gruppo di pazienti (pts) affetti da AR afferiti consecutivamente c/o nostro centro, nel periodo compreso tra giugno 2018 ed aprile 2019.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pts con AR (diagnosi formulata in accordo ai criteri ACR 1987) in terapia con baricitinib 4 mg/die da almeno 3 mesi. Sono stati raccolti dati laboratoristici (VES e PCR) clinici e clinimetrici quali Disease Activity Score (DAS28), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Global Health (GH) al basale, a 3 e 6 mesi.

Per la valutazione statistica è stato utilizzato il t-test di Student per dati appaiati adottando come livello di significatività un valore di $p < 0.05$.

Risultati. Sono stati arruolati 18 pazienti in terapia con Baricitinib (F/M=16/2) con età media di 61 anni (range 30-82) durata media di malattia di 20 ± 13 anni. 4 pazienti erano naïve ai farmaci biotecnologici, 5 pts in II linea di trattamento, 4

pts in III linea, 2 pts in IV linea, 2 pts in V linea e 1 pts in VII linea (Tab. I).

La tab. II riporta dati a T0 e T3 mentre la tab. III il confronto dei dati fra T0 e T6.

Conclusioni. Nella nostra limitata casistica il baricitinib si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente l'attività di malattia (DAS28) già dopo 3 mesi mantenendo questo risultato anche dopo 6 mesi in un gruppo di pazienti particolarmente "difficili" per la maggior parte non responder ad una o più linee di trattamento con bDMARDs. Sotto il profilo della safety il farmaco è stato sospeso in 2 pazienti: NSTEMI (1 pz), tromboembolia polmonare (TEP) (1 pz). In un altro paziente baricitinib è stato sospeso temporaneamente per TEP. Alla luce della nostra pur limitata esperienza il work up valutativo dei pazienti candidati a e sottoposti a terapia con baricitinib - soprattutto se già esposti a più linee di trattamento con farmaci bDMARDs - deve comprendere uno screening per i comuni fattori di rischio cardio-vascolari ed un'attenta sorveglianza per fenomeni trombo-embolici.

Keywords: Baricitinib, efficacia, safety.

Tabella I

F/M	16/2
Età (media+ DS)	61 ± 11
Durata di malattia (media+ DS)	20 ± 13
Linea di trattamento	4/18pts naïve (11.8%) [°] 14/18pts non-naïve (88.2%)*
MTX associato	9/18 pts (50%)
Steroide associato	13/18 pts (72.2%)

[°] pazienti non esposti a bDMARDs *pazienti esposti a bDMARDs : 5 pts (esposti ad 1 bDMARD), 9 pts (esposti > 2 bDMARDs)

Tabella II

	T0 (18 pts)	T3 (17pts)	p
VES (media + DS)	34 ± 22	30 ± 22	0,61
PCR mg/dl (media + DS)	2.04 ± 2.29	1.24 ± 1.74	0,27
DAS 28 (media + DS)	4.44 ± 1.46	3.00 ± 1.34	0,0096
HAQ (media + DS)	1.19 ± 0.76	ND	-

Tabella III

	T0 (18 pts)	T6 (8 pts)	p
VES (media + DS)	34 ± 22	25 ± 17	0,35
PCR mg/dl (media + DS)	2.04 ± 2.29	0.70 ± 0.37	0,12
DAS 28 (media + DS)	4.44 ± 1.46	2.69 ± 1.17	0,0088
HAQ (media + DS)	1.19 ± 0.76	0.71 ± 0.74	0,33

THE DISTRIBUTION OF PREVALENT AND INCIDENT VERTEBRAL FRACTURES IN THE TERIPARATIDE VERSUS RISEDRONATE "VERO" CLINICAL TRIAL **P123****C. Sukanya***Bangalore, INDIA*

Background. The aim of this study was to describe the distribution of prevalent and 12- and 24-month incident new and/or worsening vertebral fractures (VFXs) according to location and severity in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial.

Materials and Methods. Totally, 1360 postmenopausal women with at least 2 moderate (SQ2: vertebral body height loss less or equal than 25% and less or equal to 40%) or 1 severe (SQ3: vertebral body height loss greater than 40%) VFX according to the semiquantitative (SQ) scale by Genant, and a BMD T-score less or equal to -1.50 were randomised to SC daily teriparatide (20 µg) or oral weekly risedronate (35 mg) in a double-blind, double-dummy 2 year trial. A new VFX was defined as a vertebral body height loss of at least 20% (and 4 mm) of a vertebra that was unfractured at baseline, based on a 6-point placement of the vertebral bodies from T4 to L4, and confirmed by an increase by 1 or more severity grades according to the SQ scale. Worsening of a baseline pre-existing fracture was diagnosed if the decrease in vertebral height was at least 1 severity grade in the SQ assessment. Vertebrae with Schmorl's nodules, Scheuermann's disease and platyspondyly were excluded.

Results. Mean (SD) age was 72.1 (8.7) years (min-max: 45-93 years). Spine x-rays were available at baseline, 12, and 24

months for 1,360, 1,159 and 1,049 patients, respectively, for a total of 17,413, 14,987 and 13,454 evaluable vertebral bodies. At baseline, VFXs were preferentially located at L1, T12, L2, T11 and T8 (38.5%, 37.4%, 25.3%, 23.5% and 23.1% of the patients, respectively). Totally, 524 (3.0%) of all the assessed vertebral bodies had a fracture at L1, the most frequently affected level. There were 126 new and/or worsened incident VFXs during the course of the study (35 in the teriparatide and 91 in the risedronate groups) affecting 100 patients (9.5%) at 24 months. Eighty-nine of these patients presented a new moderate (SQ2) or severe (SQ3) incident VFX. The most frequently fractured vertebral body was T12 (1.6% of patients), followed by L1 and T11 (1.3% both), T9 (1.2%) and T8 (1.1%). The frequency of incident VFX was lower at all levels with teriparatide. T12 was also the most frequently fractured vertebral body at 12 months of follow-up (0.7% of patients).

Conclusions. These results from the VERO clinical trial confirm previous results from epidemiological studies that VFXs occur most frequently in the mid-thoracic and thoracolumbar regions of the spine. Given the study eligibility criteria, mild (SQ1) VFXs are likely under-represented. Teriparatide is more effective in reducing the incidence of the commonest VFXs (T12, L1) compared to risedronate.

EFFETTO DI TOCILIZUMAB SU FATTORE XIII E GENERAZIONE DI TROMBINA NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE **P124****R. Gualtierotti¹, F. Ingegnoli², M. Boscolo^{3,4}, S. Griffini^{3,4}, E. Grovetti^{3,4}, M. Cugno^{3,4}**

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ²U.O.C. Reumatologia Clinica ASST Pini-CTO, Dip.to di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ³Medicina Interna, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS Fondazione Ca' Granda, Milano; ⁴Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata non solo dal coinvolgimento delle articolazioni, ma anche da infiammazione sistemica che si associa a uno stato protrombotico e all'aumento del rischio cardiovascolare. Il controllo dell'infiammazione cronica mediante trattamento con farmaci antireumatici (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), tra cui il tocilizumab (anti-IL-6R), riduce il rischio protrombotico. È stato riportato che tocilizumab riduce i livelli plasmatici del fattore XIII (FXIII) - una transglutaminasi che stabilizza la fibrina -, il cui aumento è associato a complicanze trombotiche e la cui riduzione a complicanze emorragiche. Inoltre, studi recenti suggeriscono un ruolo di questa transglutaminasi nel danno cartilagineo e osseo in corso di AR. Abbiamo quindi studiato gli effetti di tocilizumab su FXIII, generazione di trombina e infiammazione in pazienti con AR.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato 15 pazienti adulti consecutivi (13 femmine e 2 maschi), con un'età mediana di 57 anni (min-max 30-72), che soddisfano i criteri del 2010 dell'American College of Rheumatology per AR, naïve per tocilizumab. In condizioni basali e 4 settimane dopo l'inizio della somministrazione di tocilizumab, abbiamo misurato l'attività di malattia e raccolto campioni di sangue per la misurazione del FXIII, del frammento F1+2 della protrombina, indice di generazione di trombina in vivo, e della proteina C-reattiva (PCR). Quindici soggetti sani bilanciati per sesso ed età con i pazienti sono serviti da controlli normali per i test di laboratorio.

Risultati. In condizioni basali, i pazienti con AR erano in fase acuta di malattia con una mediana di DAS28 di 4.8 (3.2-8.3) e presentavano rispetto ai controlli sani livelli mediani plasmatici più elevati di PCR: 8.9 mcg/mL (0.1-17.9) vs 0.9 mcg/mL (0.2-4.1; $p < 0.0001$), FXIII: 146% (81-197%) vs 105% (74-139%; $p = 0.017$) e F1+2: 342 pmol/mol (211-1483) vs 179.9 pmol/mol (115.7-282.8; $p < 0.0001$).

Dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento con tocilizumab, sulla base dei criteri di risposta EULAR, 8 pazienti sono risultati responder e 7 non-responder. Nei pazienti responder abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa non solo dei valori di DAS28 da 5.1 (3.2-6.3) a 1.8 (0.9-2.9), e dei livelli mediani plasmatici di PCR da 12.9 mcg/mL (4.5-17.2) a 0.5 mcg/mL (0.1-3.5), come atteso ($p = 0.012$ per entrambi), ma anche dei livelli mediani plasmatici di FXIII da 131% (95-166%) a 112% (93-133%; $p = 0.05$) e di F1+2 da 354 pmol/mol (317-1483) a 330 pmol/mol (146-536; $p = 0.025$). Nei pazienti non-responder tutti i parametri studiati sono risultati invariati.

Conclusioni. Nei pazienti con AR, la riduzione di FXIII e F1+2 soltanto nei responder a tocilizumab indica che la riduzione del rischio protrombotico è legata al controllo dell'attività infiammatoria. Studi futuri su casistiche più ampie con periodi di osservazione più lunghi permetteranno di confermare il ruolo del FXIII nella riduzione del rischio cardiovascolare associata al trattamento con tocilizumab in pazienti con AR.

Keywords: Artrite reumatoide, tocilizumab, fattore XIII.

LE DONNE AFFETTE DA ARTRITE REUMATOIDE SONO MENO ADERENTI ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

P125

L. Friso¹, F. Ometto¹, D. Astorri¹, B. Raffener¹, C. Botsios¹, D. Azzolina², M. Favero¹, D. Gregori², J. Done³, A. Doria⁴

¹Dipartimento di Medicina - DIMED - Unità di Reumatologia, Università di Padova; ²Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari, Padova; ³Dipartimento di Psicologia e Scienze dello Sport, Università di Hertfordshire, Hatfield, UK

Corpo del lavoro. Il Questionario a 5 domande sull'Aderenza per la Reumatologia (CQR5) permette di identificare pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) molto aderenti alla terapia con farmaci anti-reumatici (high adherers, Has, ovvero che assumono >80% delle loro terapie correttamente), o poco aderenti (low adherers, LAs).

È disponibile una versione italiana validata del questionario (I-CQR5) (1).

Obiettivi. L'obiettivo era individuare quali fattori sono associati ad elevata aderenza misurata con I-CQR5 in pazienti con AR trattati con farmaci biologici (bDMARDs).

Tabella I - Analisi Univariata. Variabili demografiche e cliniche in riferimento ad elevata o bassa aderenza alla terapia definite da I-CQR5.

	Totale	HA	LA	p
No.	193	79 (40.9)	114 (59.1)	
HA, n (%)	79 (40.9)	-	-	-
Femmine (%)	142 (73.4)	52 (65.8)	90 (80.4)	0.024†
Età, anni, mediana (IQR)	57 (46-65)	54.5 (39.8-28)	57.5 (47-66.3)	0.491
BMI, mediana (IQR)	24 (22-28)	25 (23-28)	24 (21-27.8)	0.545
Fumatori, n (%)	28 (17.6)	12 (21.1)	16 (15.7)	0.394
Lavoratori, n (%)	81 (47.1)	41 (64.1)	40 (37)	0.001†
Livello di educazione				0.147
Scuola elementare, n (%)	20 (11)	8 (10.3)	12 (11.5)	
Scuola media, n (%)	65 (35.7)	21 (26.9)	44 (42.3)	
Scuola superiore, n (%)	68 (37.4)	34 (43.6)	34 (32.7)	
Università, n (%)	29 (15.9)	15 (19.2)	14 (13.5)	
Livello educazione scuola elementare/media, n (%)	85 (46.7)	29 (37.2)	56 (53.8)	0.026†
Stato sociale				0.567
Vive con genitori e famiglia, n (%)	13 (8.7)	5 (9.3)	8 (8.3)	
Vive solo, n (%)	16 (10.7)	6 (11.1)	10 (10.4)	
Vive con partner e famiglia, n (%)	113 (75.3)	38 (70.4)	75 (78.1)	
Altro, n (%)	6 (4)	4 (7.4)	2 (2.1)	
Positività FR e/o ACPA, n (%)	79 (42.2)	27 (34.6)	52 (47.7)	0.074†
Durata di malattia, anni, mediana (IQR)	15 (9-21)	14 (10-21)	15 (9-21.5)	0.762
Fibromialgia, n (%)	38 (20.8)	12 (15.6)	26 (24.5)	0.141
Terapia csDMARD, n (%)	57 (30.5)	19 (24.4)	38 (34.9)	0.124
Methotrexate, n (%)	41 (21.9)	16 (20.5)	25 (22.9)	0.693
Leflunomide, n (%)	12 (6.4)	3 (3.8)	9 (8.3)	0.225
Altro DMARD, n (%)	7 (3.7)	0 (0)	7 (6.4)	0.023
Terapia bDMARD, n (%)	193 (100)	79 (100)	114 (100)	-
bDMARD				0.541
Abatacept, n (%)	13 (6.7)	8 (7)	5 (6.3)	
Adalimumab, n (%)	35 (18.1)	19 (16.7)	16 (20.3)	
Anakinra, n (%)	11 (5.7)	7 (6.1)	4 (5.1)	
Certolizumab pegol, n (%)	15 (7.8)	9 (7.9)	6 (7.6)	
Etanercept, n (%)	101 (52.3)	62 (54.4)	39 (49.4)	
Golimumab, n (%)	8 (4.1)	6 (5.3)	2 (2.5)	
Tocilizumab, n (%)	10 (5.2)	3 (2.6)	7 (8.9)	
Terapia bDMARD somministrato ≤ 1 settimana, n (%)	110 (57)	43 (54.4)	67 (58.8)	0.549
Bassa dose bDMARD, n (%)	82 (42.7)	29 (49.4)	43 (37.7)	0.091†
Precedente fallimento terapia bDMARD, n (%)	62 (38.5)	29 (38.7)	33 (38.4)	0.969
Durata terapia bDMARD, mesi, mediana (IQR)	88 (45-61.8)	88 (47-130)	86 (41.5-120)	0.992
Terapia associata, n (%)	57 (30.5)	19 (24.4)	38 (34.9)	0.124
Durata di malattia >24 mesi, n (%)	149 (83.7)	63 (82.9)	86 (84.3)	0.8
Dose giornaliera PDN, mediana (IQR)	1.5 (0-5)	0 (0-5)	2.5 (0-5)	0.13
FANS, n (%)	111 (66.1)	47 (67.1)	64 (65.3)	0.804
Antidolorifici, n (%)	50 (31.4)	22 (31.9)	28 (31.1)	0.917
Terapia cronica concomitante, n (%)	91 (49.7)	38 (50.7)	53 (49.1)	0.832
DAS28, mediana (IQR)	2.3 (1.8-2.8)	2.3 (1.7-2.8)	2.4 (1.8-3.0)	0.441
Remissione†, n (%)	101 (52.9)	39 (49.4)	62 (55.4)	0.414
Bassa attività di malattia†, n (%)	174 (91.1)	73 (92.4)	101 (90.2)	0.595
VAS-paziente, mediana (IQR)	38 (20-66)	30 (10-50)	45 (28-69)	0.03†
VAS-medico, mediana (IQR)	10 (5-15)	10 (0-15)	10 (5-20)	0.988
HAQ, mediana (IQR)	0.6 (0.1-1.1)	0.5 (0-1.1)	0.8 (0.3-1.1)	0.14
Riacutizzazione malattia, mediana (IQR)	11 (26.2)	5 (33.3)	6 (22.2)	0.433
No. di valutazioni per anno, mediana (IQR)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0.98
Distanza dalla clinica, km, mediana (IQR)	32 (18-50)	30 (20-50)	35 (18-50)	0.948

†Definita come DAS28<2.6; †definita come DAS28<3.2; †variabili incluse nell'analisi in pazienti in terapia con bDMARDs con p <0.10.

bDMARD DMARD biologico. IQR range interquartile. BMI body mass index, ACPA anticorpi anti-citrullina, FR fattore reumatoide, PDN prednisone, FANS farmaci antinfiammatori non-steroidi, HAQ Health Assessment Questionnaire, DAS28 score di attività di malattia in 28 articolazioni, VAS scala visiva analogica.

Materiali e Metodi. Pazienti con AR (con durata di malattia >1 anno, trattati con >1 bDMARDs, in grado di completare il questionario autonomamente) hanno compilato il questionario I-CQR5 in un'occasione. Gli I-CQR5 erano anonimi e i dati clinici sono stati recuperati in forma anonima dal database locale. Per valutare i fattori associati a buona aderenza, sono state incluse caratteristiche demografiche, sociali e cliniche. I fattori che hanno raggiunto una $p < 0.10$ all'analisi univariata sono stati inclusi nell'analisi di regressione multivariata.

Risultati. Tra 604 pazienti con AR, 193 sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche della popolazione sono riportate in figura. L'età mediana era 57 anni (range 46-65), 142 (73.4%) erano donne, la durata mediana di malattia era 15 anni (9-21); 174 pazienti (91.1%) erano in bassa attività di malattia o in remissione (Tab. I). HAs sono risultati essere 40.9% (79/193) dei pazienti: 36.6% femmine e 55.1% maschi. Il genere femminile, l'assenza di attività lavorativa, il basso livello di educazione, la positività per Fattore Reumatoide e/o Anticorpi Anti-Citrullina, una bassa dose di bDMARD, un'elevata VAS del paziente erano significativamente più frequenti nei LAs rispetto agli HAs. Nell'analisi multivariata, un'associazione indipendente è stata confermata solo tra alta aderenza e l'impiego lavorativo: OR 2.81 (95% CI 1.29;6.05), $p=0.009$.

Il genere ha mostrato una associazione quasi significativa con l'aderenza, con probabilità di essere altamente aderenti ridotta del 50% nelle femmine rispetto ai maschi: OR 0.47 (95% CI 0.21; 1.04), $p=0.064$. Anche la percezione dell'attività di malattia da parte del paziente, espressa come scala analogica visiva (VAS) su scala 0-100 mm ha mostrato una associazione con una peggiore aderenza quando la VAS era maggiore: OR 0.95 (95% CI 0.83;1.09) con $p=0.453$ per ogni aumento di 10 unità della VAS.

Conclusioni. Come precedentemente riportato solo un terzo dei pazienti con AR in terapia con bDMARDs sono risultati essere molto aderenti alla terapia secondo l'I-CQR5. L'attività lavorativa era il principale determinante, aumentando di quasi 3 volte la probabilità di essere aderente. La percezione di attività di malattia e il genere femminile potrebbero essere fattori influenzanti l'aderenza alla terapia.

Bibliografia

1. Ometto F, et al. Adherence in rheumatoid arthritis patients assessed with a validated Italian version of the 5-item Compliance Questionnaire for Rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019; 37.

Keywords: *Artrite reumatoide, aderenza, farmaci biologici.*

28 novembre 2019

P127 - P144 SESSIONE POSTER 7

ARTRITE REUMATOIDE (4)

Moderatori:

M. Caminiti, R. Tirri

IMPATTO DELLA DOSE TOTALE DI INFLIXIMAB SUL SUO EFFETTO CLINICO E ANTIDISTRUTTIVO DAI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE **P127**

E. Aronova¹, G. Lukina², G. Gridneva¹, A. Pivanova¹, A. Shkarovskaya¹

¹Istituto di Ricerca di Reumatologia di V.A. Nasonova, Mosca, Russia; ²Istituzione del Centro Clinico Scientifico e Pratico di Mosca di A. Loginov, Mosca, Russia

Corpo del lavoro. Analizzare la dipendenza dell'effetto clinico e antidistruttivo sulla dose totale di infliximab (INF) dai pazienti con artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Lo studio prospettico ha incluso 135 pazienti affetti da AR osservati durante l'anno. A tutti i pazienti è stato prescritto INF nella dose di 3 mg/kg secondo il regime standard. Durante ogni visita sono stati effettuati una valutazione degli indicatori clinici, di laboratorio, la qualità della vita secondo i questionari HAQ.

La dinamica DAS28 è stata utilizzata come criterio principale per valutare l'effetto terapeutico dell'INF. La valutazione dinamica delle condizioni delle articolazioni è stata effettuata secondo il metodo Sharp-Van der Heijde. Il risultato del trattamento è stato valutato alla settimana 54 dall'inizio del trattamento (anche per coloro che non hanno completato il ciclo annuale di terapia con INF). I pazienti sono stati divisi in tre gruppi:

- 1) pazienti che hanno ricevuto 4 o meno infusioni di INF (N=63);
- 2) pazienti che hanno ricevuto 5-7 infusioni di INF (N=31);
- 3) pazienti che hanno ricevuto 8 o più infusioni di INF (N=41).

I pazienti del gruppo 1 hanno ricevuto una media di 2,5 infusioni di INF, 2 gruppo - 5,8 infusioni, 3 gruppo - 8,8 infusioni.

Risultati. Tutti i pazienti hanno avuto una rapida (già alla 14a settimana di trattamento) e significativa ($p < 0,05$) diminuzione dell'attività AR. La diminuzione dell'attività rispetto al suo

livello di base è rimasta significativa anche dopo 54 settimane dall'inizio del trattamento. Allo stesso tempo, alla fine dell'osservazione, il livello medio di DAS 28 nel primo gruppo era significativamente più alto che negli altri due gruppi. Tra 2 e 3 gruppi non sono state osservate differenze significative durante questo periodo di osservazione. Dopo 54 settimane di osservazione la più alta percentuale di pazienti con alta attività di laboratorio è stata osservata nel gruppo 1, che ha ricevuto quattro o meno infusioni di INF (36,4%). 54 settimane dopo l'inizio della terapia nel terzo gruppo c'erano più pazienti con bassa attività di laboratorio (inclusi i pazienti in remissione secondo il criterio DAS 28) rispetto agli altri gruppi (53,9% rispetto al 27,3% e 50% in 1 - th e 2 gruppi rispettivamente). Il numero di remissioni nel 2° e 3° gruppo risultava comparabile (28,6% e 23,1%, rispettivamente), mentre nel primo gruppo la percentuale di remissioni era inferiore (18,2%). Dai pazienti che hanno ricevuto 4 o meno infusioni di INF, è stata osservata una progressione dei raggi X significativamente maggiore rispetto ai pazienti degli altri due gruppi.

Conclusioni. Una dose totale bassa di INF può causare un effetto clinico a lungo termine, ma non inibisce significativamente la distruzione articolare. Tra i gruppi 2 e 3 non sono state riscontrate differenze significative nel grado di progressione radiologica.

Keywords: *Infliximab, distruzione, Efficacia.*

STUDIO DEL TRATTAMENTO DI METHOTREXATO IN FORMA DI SOLUTO PER L'INTRODUZIONE DI INTEGRATORI DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE**P128****G. Gridneva, Y. Murariev, E. Aronova, A. Pivanova, A. Shkarovskaya***Istituto di Ricerca di Reumatologia di V.A. Nasonova, Mosca, Russia*

Corpo del lavoro. Studiare l'incidenza di nausea nel trattamento della methotrexato (MTX) in forma di soluto per la somministrazione sottocutanea (SCMTX) di pazienti con artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. 106 pazienti (21 maschi e 85 femmine) con AR attiva (DAS 28>3.2), con una durata media della malattia di 11.8±10.9 mesi; età compresa tra i 22 ei 74 anni (51,9±12,8) naïve per SCMTX. I pazienti sono stati monitorati per 12 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto SCMTX, inizialmente 10-15 mg/settimana, con un rapido aumento della dose fino a raggiungere una singola dose di 25-30 mg/settimana. Tutti i pazienti hanno ricevuto acido folico (AF) 5 mg/settimana.

Risultati. Di 15 pazienti che hanno avuto nausea, solo (8%) avevano una connessione ovvia con il MTX (5 punti o più sulla scala di Naranjo et al.). Questo RA si è classificato al secondo posto nella frequenza di RA - il 17% di tutti gli RA registrati. Da un paziente attacchi di nausea erano incessanti e finivano nel vomito. La maggior parte dei pazienti ha avuto nausea il giorno dell'iniezione e si è interrotta la sera del giorno successivo. Si è verificata nausea quando è stata raggiunta una diversa dose cumulativa da 65 mg a 1190 mg, la dose settimanale al momento della nausea era da 20 a 30 mg/settimana (in media 22±3 mg/settimana), la media della dose stimata effettiva era di 12,6±2 mg/m²/settimana, dose cumulativa era

di 335 mg [210; 980]. Nessuno di questi otto pazienti ha ricevuto glucocorticoidi (GC) per via orale. Nel gruppo di pazienti che hanno notato nausea, 4 sono stati prescritti AF 5 mg al giorno, ad eccezione del giorno dell'iniezione SCMTX. Abbiamo analizzato le tattiche mediche di gestione dei pazienti con nausea, indipendentemente dal rapporto con SCMTX. Per eliminare la nausea nel nostro studio, in 3 casi su 8, la tattica medica non è cambiata, la dose di SCMTX è stata ridotta di 5 (su 8) pazienti e un aumento della dose di AF è stato richiesto da 4 pazienti su 8. Di questi 4 pazienti, 3 hanno mostrato una buona risposta al trattamento con SCMTX: entro il 12° mese, è stato raggiunto uno stato di remissione o bassa attività.

Conclusioni. La metà dei casi di nausea non erano direttamente correlati a SCMTX, il che sottolinea la necessità di differenziare la nausea causata da MT da nausea causata da altre cause, come le malattie gastrointestinali. Una diminuzione della dose settimanale di MT in alcuni casi ha permesso di ridurre la gravità della nausea senza un aumento dell'attività della malattia nei prossimi 3 mesi. L'aumento della dose di AF può consentire di continuare il trattamento con SCMTX al dosaggio terapeutico massimo e raggiungere i livelli target di trattamento.

Keywords: *Metotrexato, nausea, sicurezza.*

AMILOIDOSI RENALE CONSEGUENTE A RITARDO DIAGNOSTICO IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE TIPO ROBUSTUS**P129****V.S. Quadrelli, A. Milanese, F. Brandolino, B.L. Palermo, L. Bogliolo, S. Bugatti***Università degli Studi e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Corpo del lavoro. Descrizione di un caso clinico di amiloidosi AA con coinvolgimento renale e cardiaco secondaria ad artrite reumatoide (AR) tipo robustus.

Materiali e Metodi. L.J., paziente di 69 anni, affetto da AR, diagnosticata nel 2017, e per cui iniziava Metotrexato 10 mg/sett e Prednisone 5 mg/die. A Ottobre 2018 si sostituiva MTX con Idrossiclorochina per insufficienza renale cronica (IRC) di n.d. Esordio di artrite non databile, in quanto, come si evince dalle caratteristiche radiografiche, a carattere di arthritis robustus in paziente impiegato per decenni in diverse tipologie di lavoro sempre manuale. Già a Marzo 2015 vi era stato, inoltre, primo riscontro occasionale ad HRCT torace di aree di ground glass ai lobi polmonari inferiori. In anamnesi: pregresso episodio di AKI nel 2011, necessitante dialisi transitoria con autoimmunità neg; da allora IRC IIIA con valori di creatinemia 1.28 mg/dl. All'ultima HRCT del torace del Gennaio 2019 si evidenziava un quadro di honeycombing con distribuzione dal basso verso l'alto e dalla periferia verso il centro. Eseguiva prelievo per autoimmunità: FR+ a basso titolo e ACPA+ ad alto titolo, ANA 1/160 MSE, anti-ENA e anticorpi rari delle miositi neg. A Marzo 2019 riscontro di creatinina 7.54 mg/dl. Veniva ricoverato presso UO di Nefrologia, ove si riscontrava proteinuria 0.75-1.2 g/die, ANA 1/160, anti-dsDNA ed ANCA neg. Alla biopsia renale: due glomeruli sclerotici, 1 glomerulo con segmentaria ipercellularità extracapillare con formazione di semiluna cellulare associata a necrosi fibrinoide. Compartimento tubulo interstiziale con atrofia/fibrosi per circa il 30%. Rari cilindri ialini ed ematici intratubulari; ialinosi dei vasi di

piccolo calibro con necrosi fibrinoide di parete. Ad IF: depositi mesangioepiteliali di C1q associati a tracce di C3i; negativi Ig e CL. Veniva sottoposto a terapia steroidea ad alte dosi ma, per peggioramento della funzione renale, iniziava dialisi trisettimanale. Ulteriore accesso in PS per artralgie diffuse in data 14/05. Veniva ripetuta autoimmunità: negativi anti-PF4, anti-C1q, anti-proteina P ribosomiale, ANCA, ANA, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-MBG, anticorpi anti-fosfolipidi. Test di Coombs diretto negativo. Debole positività sierica per IgG-lambda. Catene leggere libere su siero: aumentate entrambe, ma con rapporto nel range. Crioglobuline assenti. Riscontro di incremento di Sieroamilode A (408 mg/L). Veniva effettuato prelievo biotico di grasso periombelicale con riscontro, dopo colorazione con Rosso Congo, di aree con birifrangenza verde. All'Ecocardiogramma transtoracico riscontro di spessore parietale del ventricolo sinistro nella norma a livello settale, ma con aumento della riflettenza miocardica. Severa dilatazione atriale sinistra.

Risultati. Oltre al coinvolgimento cardiaco, in questo contesto, tipica e riportata in letteratura è l'amiloidosi renale, che si manifesta come glomerulosclerosi rapidamente progressiva pauci-immune con formazione di semilune.

Conclusioni. Il caso mostra come le forme di arthritis robustus in pazienti dediti a lavori di fatica fisica possano passare inosservate per anni, conducendo ad amiloidosi secondaria AA.

Keywords: AR robustus, amiloidosi AA, rene.

TASSO DI PERSISTENZA DEL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA CON FARMACI BIOLOGICI E JAK-INHIBITOR NELL'ARTRITE REUMATOIDE: CONFRONTO DELL'EFFICACIA DI DIFFERENTI STRATEGIE TERAPEUTICHE

P130

E. Di Donato, F. Mozzani, D. Santilli, G. Lucchini, A. Ariani
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Corpo del lavoro. Le raccomandazioni EULAR sulla gestione terapeutica dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) riportano che, dopo fallimento di un bDMARD o tsDMARD, bisogna ricorrere all'utilizzo di un altro bDMARD o tsDMARD. La scelta di passare ad un farmaco con il medesimo o differente meccanismo d'azione è basata sul giudizio medico. Non vi sono raccomandazioni o metanalisi che possano indirizzare con sicurezza la decisione terapeutica. Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare retrospettivamente il tasso di mantenimento della terapia con farmaco biologico o con JAK-inibitor in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide e in cui si era registrato il fallimento della strategia di primo livello con biologici.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi tutti i pazienti, seguiti presso l'U.O. di Medicina interna e Reumatologia dell'AOU di Parma, affetti da AR secondo i criteri EULAR, che avessero sospeso (per fallimento primario o secondario) la prima linea di terapia con farmaco biologico. L'intervallo di tempo tra la prima somministrazione del farmaco e l'ultima visita in cui si è confermata la terapia è stato definito come durata del trattamento. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi a seconda della terapia di secondo livello:

- 1) anti-TNFalfa (originator e biosimilare);
- 2) bDMARD non-antiTNFalfa (abatacept, tocilizumab, sarilumab, rituximab);
- 3) piccole molecole (tofacitinib, baricitinib).

Il tasso di persistenza è stato stimato tramite il metodo di Kaplan Meier.

Risultati. Sono stati arruolati 185 pazienti con AR: 117 nel gruppo A, 39 nel gruppo B e 29 nel gruppo C. L'età media è stata di 58,4 anni e la durata di malattia media di 12,9 anni. Il precedente trattamento con bDMARD o tsDMARD è stato interrotto per fallimento primario nel 4% dei casi (8/185). Il tasso di persistenza a 12 mesi nel gruppo A, B e C è stato rispettivamente del 60%, 65% e 75%. Il differente andamento delle tre curve non è statisticamente significativo (Fig. 1) ($p=0,6$). Ciononostante si evidenzia una tendenza per cui i pazienti nel gruppo B (HR 0,91- IC95% 0,58-1,41) e C (HR 0,65- IC95% 0,28-1,50) hanno una minore probabilità di sospendere il trattamento rispetto quelli del gruppo A.

Conclusioni. Nella pratica clinica è ragionevole pensare che il passaggio ad un meccanismo d'azione differente dopo fallimento della prima linea di trattamento possa rappresentare la scelta più appropriata. Il presente studio, tuttavia, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel tasso di persistenza in terapia tra l'uno o l'altro meccanismo. Ulteriori studi sono necessari al fine di raggiungere un campione più numeroso e rappresentativo della popolazione, anche al fine di identificare l'eventuale presenza di predittori di risposta che possano guidare nella scelta del farmaco più appropriato a ciascun paziente.

Keywords: Tasso di persistenza, terapia di seconda linea, predittori di risposta.

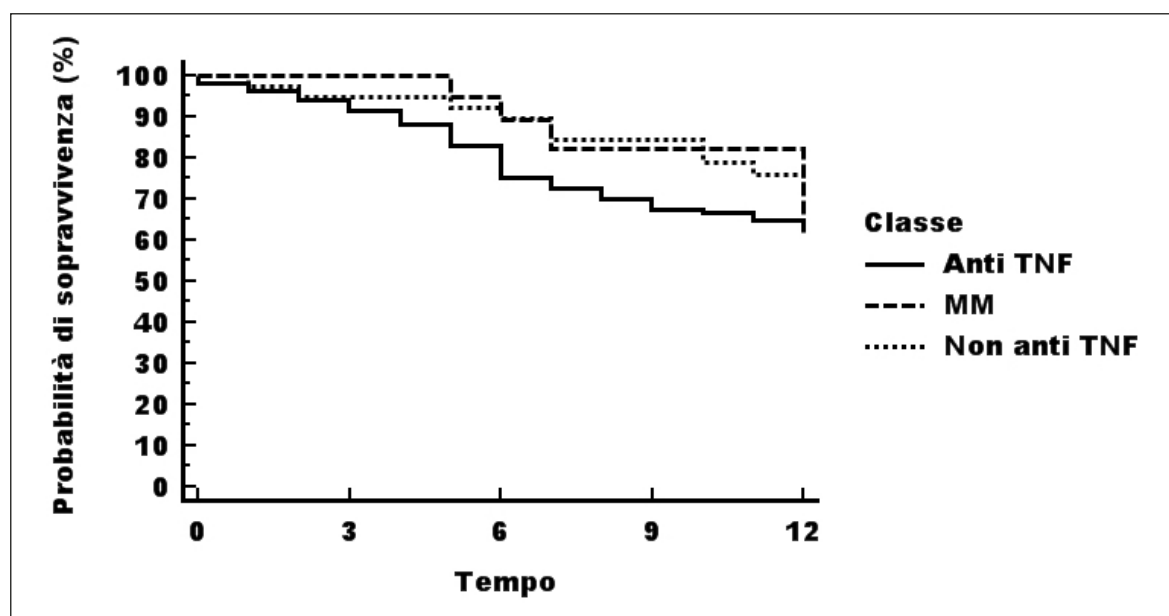


Figura 1

VALUTAZIONE DELLA RAPIDITÀ DI RISPOSTA CLINICA ED ECOGRAFICA DI TOFACITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE**P131**

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

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

Corpo del lavoro. L'ecografia muscolo-scheletrica con power Doppler (PD) rappresenta uno strumento ormai consolidato nel monitoraggio dell'attività di malattia dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). La persistenza del segnale PD, in particolare, è stata identificata come un importante indicatore di persistenza di malattia. Tofacitinib, inibitore orale della Janus chinasi approvato per il trattamento dell'AR, si è dimostrato estremamente rapido nel ridurre i sintomi clinici di malattia già dopo poche settimane di terapia. L'obiettivo del nostro studio era valutare la rapidità della risposta ecografica, in particolare l'entità del power Doppler, in rapporto alle variazioni dell'attività clinica di malattia durante le prime otto settimane di trattamento.

Materiali e Metodi. Tredici pazienti affetti da artrite reumatoide in fase attiva sono stati trattati in aperto con tofacitinib 5 mg bis die e valutati al basale, dopo 4 e 8 settimane. Lo studio ecografico delle articolazioni di mani, polsi, piedi e caviglie (per un totale di 30 articolazioni) è stato eseguito ad ogni visita, quantificando la flogosi articolare come sommatoria di score semiquantitativo (0-3) di ipertrofia sinoviale, versamento articolare e PD. L'attività di malattia è stata misurata ad ogni visita utilizzando il DAS28-PCR. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati modelli di regressione lineare multivariata a effetti misti aggiustati per esposizione a methotrexate (MTX), precedente biologico e durata di malattia.

Risultati. La popolazione in studio comprendeva 11 donne (84%) con età media di 62 anni e durata media di malattia

di 11 anni, cinque pazienti (38%) in terapia combinata con MTX (dose stabile) e il 66% aveva fallito almeno un biologico. I pazienti che assumevano steroide hanno mantenuto stabile il dosaggio (<5 mg die di prednisone). L'analisi condotta su 10 pazienti con dati completi ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del DAS28 alle settimane 4 (-0.66;95%IC -1.19,-0.13; p=0.015) e 8 (-0.98;95%IC -1.49,-0.47; p<0.001) rispetto al basale, indipendentemente dall'associazione a MTX (p=0.892) e dalle precedenti terapie biologiche (p=0.352). Dopo 8 settimane lo score ecografico PD totale si è ridotto in modo statisticamente significativo (trasformazione logaritmica, -0.38;95%IC -0.68,-0.086; p=0.011) rispetto al basale. Non sono state osservate variazioni significative per gli altri score ecografici.

Conclusioni. Dopo 8 settimane di terapia la riduzione del DAS28 risulta statisticamente significativa, indipendentemente dalla terapia di associazione con MTX e dalle pregresse terapie biologiche. Dopo 8 settimane non si è verificato un miglioramento significativo degli scores ecografici di ipertrofia sinoviale e versamento articolare, mentre è stata osservata una significativa riduzione dello score ecografico relativo al power Doppler, dimostrando come Tofacitinib appaia in grado di ridurre il segnale power Doppler ecografico altrettanto rapidamente quanto l'attività di malattia misurata in termini di DAS28.

Keywords: Power Doppler, tofacitinib, artrite reumatoide.

STUDIO OSSERVAZIONALE ITALIANO, MULTICENTRICO, PER VALUTARE L'IMPATTO DI UN PROGRAMMA DI SUPPORTO EDUCATIVO SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ABATACEPT SOTTO CUTE

P132

P. Airò¹, A. Carletto², M. Cazzato³, A. Murgo⁴, B. Kroegler⁵, G. Cuomo⁶, M. Cutolo⁷, G. Carlino⁸, E.G. Favalli⁹, I. Mantovani¹⁰, F. De Solda¹¹, C. Toma¹²

¹Spedali Civili, Brescia; ²Policlinico GB Rossi, Verona; ³Ospedale Santa Chiara, Pisa; ⁴Ospedale Gaetano Pini, Milano;

⁵Policlinico Tor Vergata, Roma; ⁶Ospedale S. Giovanni Bosco, Napoli; ⁷Ospedale San Martino, Genova;

⁸Ambulatorio di Reumatologia, Lecce; ⁹Ospedale Gaetano Pini, Milano; ¹⁰YGHEA, Divisione di Bioikos Ambiente, Bologna;

¹¹Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹²Bristol Myers Squibb, Roma

Corpo del lavoro. L'adozione di una strategia treat-to-target nella gestione dell'artrite reumatoide (AR) si rivela meno efficace se non associata ad uno stretto controllo dell'aderenza del paziente alla terapia. Il presente studio si prefigge di indagare in Italia l'impatto che un Programma di Supporto Educativo (ESP) ha sull'aderenza alla terapia in un gruppo di pazienti con AR trattati con abatacept sotto cute (SC) rispetto ad un gruppo di pazienti, ugualmente trattati, gestiti solo ambulatorialmente secondo pratica clinica.

Lo studio si propone di valutare se l'ESP, rispetto alle sole cure standard, aumenta l'aderenza del paziente al trattamento e di descrivere come una maggiore aderenza possa influire sugli esiti clinici e sulla qualità della vita. Inoltre lo studio fornirà informazioni aggiuntive sulle caratteristiche dei soggetti, l'incidenza di eventi avversi, i motivi dell'interruzione della terapia e il retention rate.

Un'analisi di costo-utilità (CUA) valuterà le conseguenze sulla salute e sui costi, diretti e indiretti, sia nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (QALYs) che da un punto di vista sociale, confrontando le due strategie: ESP vs sole visite ambulatoriali.

Materiali e Metodi. Questo studio osservazionale italiano, multicentrico, prospettico, di coorte, include pazienti adulti con AR, abatacept naïve, avviati al trattamento con abatacept SC come 1a o 2a linea di biologico dopo una risposta inadeguata ad uno o più DMARDs. I pazienti saranno seguiti secon-

do pratica clinica (coorte A) o riceveranno visite aggiuntive a domicilio, secondo ESP (coorte B).

Saranno raccolti questionari di autovalutazione (MAQ, CQR5, HAQ-DI, PGA, GH, VAS dolore, EQ-5D), un diario, un questionario Socio-Economico (SEQ), e indici di attività di malattia (TJC28, SJC28, EGA, DAS28-PCR, SDAI, CDAI) a differenti intervalli di tempo, quali al basale, a 12 e 24 mesi e, per la coorte B, anche alle visite addizionali domiciliari.

Risultati. Lo studio è ancora in corso, ma i risultati preliminari attualmente disponibili permettono di delineare le principali caratteristiche di 89 soggetti avviati al trattamento con abatacept, sia in toto che suddivisi per coorte (Tab. I). I dati raccolti alla visita basale mostrano che i parametri sociodemografici, anamnestici e di qualità della vita sono comparabili tra le due coorti. Anche gli indici di attività di malattia sono simili nei due gruppi, eccetto che DAS28, PCR e SDAI che risultano significativamente inferiori nella coorte A. Tale differenza verrà considerata nell'analisi statistica finale.

Conclusioni. Tale studio è l'unico in Italia a valutare l'impatto di un tight-control, ottenuto grazie all'ESP, sull'aderenza dei pazienti con AR trattati con abatacept SC. Nonostante debbano essere recuperati ulteriori dati ed effettuate altre analisi, quanto preliminarmente raccolto prelude ad interessanti valutazioni nell'immediato futuro.

Keywords: Tight control, aderenza, artrite reumatoide.

Tabella I - Dati alla visita basale.

	PAZIENTI ELEGGIBILI TOTALI (89)					COORTE A (44)					COORTE B (ESP) (45)					A vs B (confronto) p-value
	%	range	media	DS	mediana	%	range	media	DS	mediana	%	range	media	DS	mediana	
Età	-	31-84	62.2	10.6	62.0	-	31-82	60.8	10.9	61.0	-	43-84	63.6	10.3	64.0	0.215
BMI (Kg/m ²)	-	18.4-39.7	27.0	5.2	25.9	-	18.4-36.7	26.2	5.0	24.7	-	18.9-39.7	27.8	5.3	26.9	0.213
Genere (Femminile)	78.7	-	-	-	-	81.8	-	-	-	-	75.6	-	-	-	-	0.471
Anni dalla diagnosi	-	0-39	9	9	7	-	0-29	9	8	8	-	0-39	9	10	6	0.979
Abatacept (l linea)	73.0	-	-	-	-	65.9	-	-	-	-	80	-	-	-	-	0.134
Rheumatic Disease Comorbidity Index (<3)	81.3	-	-	-	-	81.0	-	-	-	-	81.6	-	-	-	-	0.943
DAS28	-	1.4-7.0	4.3	1.1	4.4	-	1.4-5.6	3.9	1.0	4.0	-	2.0-7.0	4.6	1.0	4.9	0.005
SDAI	-	3.9-55.7	23.8	9.6	22.9	-	9.8-42.3	20.5	8.1	18.0	-	3.9-55.7	26.7	10.0	26.2	0.010
CDAI	-	3.6-46.0	23.1	9.8	21.7	-	9.0-46.0	22.2	11.0	18.8	-	3.6-37.5	24.1	8.6	22.9	0.400
VAS Dolore	-	0-100	55	27	56	-	0-100	52	28	54	-	0-100	58	26	60	0.245
HAQ score	-	0.0-3.0	1.2	0.8	1.0	-	0.0-2.8	1.1	0.8	0.9	-	0.0-3.0	1.4	0.8	1.1	0.169
EQ5D-5L indice	-	0.3-1.0	0.7	0.2	0.7	-	0.4-0.9	0.7	0.1	0.8	-	0.3-1.0	0.7	0.2	0.7	0.085
EQ5D-5L VAS	-	0-95	53	23	51	-	0-90	53	23	50	-	0-95	53	23	55	0.975
EQ5D-5L salute dei pazienti	-	0-95	50	22	50	-	0-90	50	23	50	-	0-95	51	21	50	0.747

'BENEFIT' PAN-EUROPEAN OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF SB4 FOLLOWING TRANSITION FROM ORIGINATOR ETANERCEPT (ETN) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) OR AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXSPA): A SUB ANALYSIS OF ITALIAN SUBJECTS

P133

A. Ianniello¹, E. Fusaro², M.C. Ditto², M. Matucci Cerinic³, C. Bruni³, E. Bellis¹, O. Viapiana⁴, E. Gremese⁵, A. Migliore⁶, M. Govoni⁷, D. Russo⁸, U. Freudensprung⁹, M.F. Rezk⁹, J. Addison¹⁰, C.F. Selmi^{11,12}

¹ASL Novara; ²Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino; ³A.O.U.C. Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ⁴Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁵Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico Gemelli, Roma; ⁶Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma; ⁷Azienda Ospedaliero - Universitaria S. Anna, Ferrara; ⁸Biogen Italia, Milano; ⁹Biogen International GmbH, Baar, Switzerland; ¹⁰Biogen Idec, Maidenhead, UK; ¹¹Humanitas Research Hospital, Rozzano; ¹²Università degli Studi di Milano

Background. SB4, a biosimilar to the reference ETN, received EU marketing authorisation in January 2016, based on the totality of evidence from pre-clinical and clinical Phase I and III studies that demonstrated similar efficacy, bioequivalence, and comparable safety and immunogenicity to ETN. The BENEFIT study provides real world evidence on transition and outcomes of treatment switch in routine clinical practice.

Materials and Methods. Eligible patients had RA or axSpA and had initiated SB4 as part of routine clinical practice following treatment with a stable dose of originator ETN in a 6-month window. Data were captured from clinic records, retrospectively for 6 months prior and prospectively and/or retrospectively for 6 months after switch (M6). Outcomes include disease score (DAS-28 for RA, BASDAI for axSpA) over time, clinical characteristics, management and Serious Adverse Events (SAEs).

Results. Of the 557 subjects included in the BENEFIT study, 111 subjects were enrolled at 8 Italian study sites: 79 with RA and 32 axSpA. No clinically meaningful change in disease activity was observed between transition and M6. Over 80% of patients remained on the same dosing regimen (50 mg QW) from transition to M6. Only one SAE of uveitis was reported, considered by the physician as unrelated to SB4.

Conclusions. These data provide insight into clinical outcomes in a contemporary cohort of Italian patients with established RA and axSpA, who were switched from originator to the biosimilar SB4 in a study of clinical practice. Results indicate maintenance of disease status at 6 months post-switch, without the need for dose adjustment, in both RA and axSpA patients. No safety concerns were identified. These results provide pertinent information about 6-month outcomes in these populations, helping to inform evidence-based treatment decisions.

Disclosure: Biogen International GmbH funded and sponsored this study.

Conflicts of interest: Janet Addison, Mourad Farouk Rezk, Ulrich Freudensprung and Daria Russo are employees of and hold stocks in Biogen.

Keywords: Biosimilar, etanercept, SB4, real world evidence.

Table 1 - Baseline characteristics of Italian subjects at transition, and 6-month outcomes.

	RA (N=79)		AxSpA (N=32)	
	Mean (SD)	Q1, Q3	Mean (SD)	Q1, Q3
Age in years	59.8 (11.04)	54.0; 68.0	54.8 (13.16)	47.0; 64.5
Women n (%)	63 (79.7)	-	9 (28.1)	-
Duration of disease, years	14.2 (8.96)	7.6; 19.9	11.1 (6.66)	6.7; 13.5
	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI
Disease score (DAS-28, BASDAI) in 6 months prior to transition to SB4 (n = 79 RA, 31 axSpA)	1.7 (0.67)	1.6, 1.9	1.7 (1.70)	1.1, 2.4
Disease score (DAS-28, BASDAI) at 6 months post-transition to SB4 (n = 60, 23)	1.8 (0.64)	1.6, 1.9	1.5 (1.56)	0.8, 2.1
Individual change in disease score (DAS-28, BASDAI) from baseline to 6 months post-transition to SB4 (n = 60, 23)	-0.0 (0.85)	-0.2, 0.2	-0.1 (0.91)	-0.5, 0.3
ETN/ SB4 Dose Regimen:				
ETN regimen at transition, n (%):				
50mg QW	70 (88.6)		27 (84.4)	
50mg Other	5 (6.3)		2 (6.3)	
25 mg Other	4 (5.1)		3 (9.4)	
SB4 regimen at transition, n (%):				
50mg QW	71 (89.9)		27 (84.4)	
50mg Other	4 (5.1)		3 (9.4)	
25 mg Other	4 (5.1)		2 (6.3)	
SB4 regimen at M6, n (%):				
50mg QW	67 (89.3)		27 (84.4)	
50mg Other	4 (5.3)		3 (9.4)	
25 mg Other	4 (5.3)		2 (6.3)	
DAS-28, Disease Activity Score 28; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; SD, standard deviation, CI, Confidence interval				
* Based on Kaplan-Meier (KM) approach				

EFFICACIA E SICUREZZA DI ETANERCEPT BIOSIMILARE RISPETTO A ETANERCEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: DATI PROVENIENTI DALLA PRATICA CLINICA

P134

E. Gerratana¹, S. Bongiovanni², V. Nucera¹, D. Sangari¹, R. Talotta¹, P. Sarzi-Puttini², F. Atzeni¹

¹Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Messina; ²Unità di Reumatologia, Ospedale L. Sacco, Milano

Corpo del lavoro. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato che i farmaci anti-TNF biosimilari sono simili a quelli originali, tuttavia a tutt'oggi sono ancora scarsi i dati provenienti dalla pratica clinica che lo confermano. Scopo del nostro studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di etanercept (enbrel) rispetto a etanercept biosimilare (Benepali) in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Lo studio ha coinvolto pazienti affetti da AR secondo i criteri ACR /EULAR 2010, provenienti dalla pratica clinica quotidiana, trattati per almeno 6 mesi con ETN

o ETN biosimilare, secondo quanto stabilito dalle linee guida dell'ACR/EULAR. Tutti i pazienti avevano un'età >18 anni e hanno firmato il consenso informato prima dell'inizio della terapia.

Sono stati raccolti su un apposito database i seguenti parametri: numero di articolazioni dolenti e tumefatte su 28 articolazioni, dolore valutato mediante scala analogica visiva (VAS) paziente e medico, stato di salute generale (GH), velocità di eritrosedimentazione (VES) (mm/h) e proteina C-reattiva (mg/dl). Questi stessi valori sono stati utilizzati per calcolare gli indici compositi di attività di malattia: DAS28; CDAI e SDAI.

Tabella I - Dati di laboratorio e clinimetrici al basale (T0).

PARAMETRI AL BASALE (T0)	Gruppo 1 n=51	Gruppo 2 n=30
ART_TUM (media ± DS)	4.49 ± 3.7	2.37 ± 2.6
ART_DOL (media ± DS)	9.10 ± 6.4	3.50 ± 3.6
GH (media ± DS)	7.41 ± 1.5	5.93 ± 2.1
VAS_paziente (media ± DS)	7.37 ± 1.5	5.00 ± 2.3
VAS_medico (media ± DS)	7.39 ± 1.4	4.43 ± 2.5
VES (1°ora mm/h) (media ± DS)	34.31 ± 16.3	25.03 ± 19.7
PCR (mg/dl) (media ± DS)	3.90 ± 8.2	1.12 ± 1.4
DAS28_VES (media ± DS)	5.48 ± 1.1	3.98 ± 1.3
DAS28_PCR (media ± DS)	4.98 ± 1.2	3.23 ± 1.4
CDAI (media ± DS)	28.35 ± 10.3	15.30 ± 8.6
SDAI (media ± DS)	32.25 ± 14.9	16.42 ± 9.4

ART_TUM: articolazioni tumefatte; ART_DOL: articolazioni dolenti; GH: global health (stato di salute generale); VAS: scala analogica visiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; DAS28: disease activity score; CDAI: clinical disease activity index; SDAI: simple disease activity index.

Tabella II - Analisi delle varianze tra Gruppo 1 e Gruppo 2 al basale.

INDICI CLINIMETRICI BASALE (T0) (media±DS)	Gruppo 1 n= 51 (63%)	Gruppo 2 n= 30 (37%)	F	P value
DAS28_VES	5.48 ± 1.1	3.98 ± 1.3	30,042	0,000
DAS28_PCR	4.98 ± 1.2	3.23 ± 1.4	35,725	0,000
CDAI	28.35 ± 10.3	15.30 ± 8.6	33,818	0,000
SDAI	32.25 ± 14.9	16.42 ± 9.4	27,474	0,000

VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; DAS28: disease activity score; CDAI: clinical disease activity index; SDAI: simple disease activity index.

Tabella III - Dati di laboratorio e clinimetrici a 6 mesi (T6).

PARAMETRI A 6 MESI (T6)	Gruppo 1 n=51	Gruppo 2 n=30
ART_TUM (media ± DS)	0.81 ± 1.4	0.62 ± 1.0
ART_DOL (media ± DS)	3.02 ± 4.8	1.55 ± 2.0
GH (media ± DS)	3.98 ± 2.0	4.79 ± 2.5
VAS_paziente (media ± DS)	4.00 ± 2.0	3.62 ± 2.1
VAS_medico (media ± DS)	3.96 ± 1.9	2.93 ± 2.1
VES (1° ora mm/h) (media ± DS)	22.87 ± 17.83	15.45 ± 9.7
PCR (mg/dl) (media ± DS)	3.29 ± 14.8	0.50 ± 1.2
DAS28_VES (media ± DS)	2.87 ± 1.1	2.45 ± 0.9
DAS28_PCR (media ± DS)	2.74 ± 1.3	2.52 ± 1.0
CDAI (media ± DS)	11.79 ± 7.9	8.72 ± 5.9
SDAI (media ± DS)	15.07 ± 18.28	9.22 ± 6.4

ART_TUM: articolazioni tumefatte; ART_DOL: articolazioni dolenti; GH: global health (stato di salute generale); VAS: scala analogico visiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; DAS28: disease activity score; CDAI: clinical disease activity index; SDAI: simple disease activity index.

Tabella IV - Analisi delle variazioni tra Gruppo 1 e Gruppo 2 a 6 mesi.

INDICI CLINIMETRICI 6 MESI (T6) (media ± DS)	Gruppo 1 n= 44 (61%)	Gruppo 2 n= 28 (39%)	F	P value
DAS28_VES	2.87 ± 1.1	2.45 ± 0.9	3,105	0,082
DAS28_PCR	2.74 ± 1.3	2.52 ± 1.0	0,559	0,457
CDAI	11.79 ± 7.9	8.72 ± 5.9	3,230	0,076
SDAI	15.07 ± 18.28	9.22 ± 6.4	2,751	0,101

VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; DAS28: disease activity score; CDAI: clinical disease activity index; SDAI: simple disease activity index.

Sono stati inoltre raccolti i seguenti parametri: anti-CCP, FR, terapie pregresse ed effetti collaterali. Ciascun parametro è stato valutato al baseline (T0) e a 6 mesi (T1) dall'inizio della terapia con ETN biosimilare o ETN. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: Gruppo 1 trattato con ETN (Enbrel®) e Gruppo 2 trattato con etanercept biosimilare (Benepali®).

Risultati. In totale sono stati arruolati 81 pazienti di età media di 54±16 aa, 77.8% di sesso femminile 22,2% di sesso maschile, 9(11,1%) erano fumatori, età media al momento della diagnosi 38±17 aa; 37 (45,67%) erano anti-CCP positivi e 55 (67,9%) erano FR positivi.

Il gruppo 1 includeva 51 (63%) pazienti trattati con ETN e il gruppo 2 includeva 30 (37%) pazienti trattati con ETN biosimilare.

Al basale i pazienti del Gruppo 1 presentavano indici di ma-

lattia più elevati rispetto al gruppo 2 (Tab. I), ma queste differenze riscontrate al basale diventavano non statisticamente significative a 6 mesi (Tab. II). Durante il follow-up 9 pazienti hanno interrotto il trattamento per inefficacia o effetti collaterali, in particolare nel gruppo 1: 3/51 hanno presentato reazioni simil-eritematose generalizzate, 1/51 cefalea severa e 3 hanno sospeso il trattamento per inefficacia. Nel gruppo 2: 2/30 pazienti hanno sospeso il trattamento per inefficacia.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che ETN biosimilare e ETN sono simili in termini di efficacia e sicurezza. Ulteriori studi su una più ampia casistica di pazienti sono necessari per confermare questi dati preliminari provenienti dalla pratica clinica quotidiana.

Keywords: Biosimilari, efficacia, sicurezza.

BARICITINIB: ESPERIENZA REAL LIFE DI UNA COORTE MONOCENTRICA**P135****D. Birra¹, A. Merchionda¹, G. Loi¹, P. Amato², P. Moscato¹**¹Azienda Ospedaliera Universitaria S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Unità di Reumatologia - Divisione di Medicina, Salerno;²SERT-ASL Cava dei Tirreni

Corpo del lavoro. Lo studio RA-BEACON e lo studio RA-BEAM hanno messo in evidenza l'efficacia dell'inibizione reversibile di Jak-1 e Jak-2 nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) moderata severa non responsiva al trattamento con DMARDs convenzionali (cDMARDs). I pazienti da trial sono pazienti selezionati, da qui la necessità di dati real life per confermare l'efficacia di Baricitinib come terapia per il trattamento dei pazienti con AR.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati pazienti con AR secondo i criteri ACR/Eular 2010 non responsivi alla terapia con cDMARDs e per cui si riteneva opportuno l'inizio di terapia con tsDMARDs. Sono state valutate le caratteristiche cliniche della malattia, gli indici clinimetrici, le comorbidità, la terapia associata e pregresse e il raggiungimento della remissione e della bassa attività di malattia CDAI e SDAI.

Risultati. Sono stati valutati retrospettivamente 45 pazienti che hanno effettuato terapia con Baricitinib, di cui 33 ancora in corso, con un follow-up medio di 6,69 mesi (DS 4, IC 1-18 mesi). Tali pazienti avevano un'età media di 61,3 anni (DS 13.3) e una malattia di lunga durata (7,8 anni, DS 7, IC 1-35). Dei 45 pazienti 37 (82,2%) erano donne e 8 (17,8) uomini. Il 70% dei pazienti aveva positività per il FR e il 54,5% per gli anti-CCP. Il farmaco è stato usato in prima linea in 23 pazienti (51,2%) in seconda linea in 11 pazienti (24,4%) e terza o ulteriore linea nei restanti 11 (24,4). Di tali pazienti, 25 (55,5%) hanno assunto il farmaco in associazione a terapia con Methotrexate e 20 in monoterapia (44,5%).

Tra le comorbidità quelle maggiormente rappresentare erano

ipertensione (62,2%), dislipidemia (40%), diabete (13,3%), fibromialgia (13,3%).

Al basale i pazienti avevano un'attività di malattia elevata, con valori medi di CDAI e di 26,3 (DS 9,6) e SDAI 27 (DS 9,98), con netto miglioramento di tali valori nel corso del follow-up. All'ultimo follow-up vi è un valore medio di CDAI di 5,72 (DS 5,3) e SDAI di 6,04 (DS 5).

Tra le cause principali di interruzione della terapia, 7 hanno sospeso inefficacia primaria, 3 per intolleranza gastrointestinale e 2 per episodi infettivi.

Confrontando l'assunzione del farmaco in monoterapia, rispetto alla combinazione con Methotrexate, non si sono osservate differenze nel tasso di raggiungimento di remissione e low-disease activity (log rank p<ns, Breslow p<ns).

Inoltre, il farmaco sembra performare in termini simili nel tasso di raggiungimento di LDA sia in prima linea che in linee terapeutiche successive, così come pure la persistenza in terapia non sembra essere influenzata (log rank p<ns, Breslow p<ns).

Conclusioni. Baricitinib rappresenta una valida arma a disposizione del reumatologo e i dati real life sembrano confermare i dati provenienti dai trial registrativi. In particolare, si ottiene un tasso di low-disease activity sovrapponibile in monoterapia o in terapia di combinazione e sembra dare buoni risultati anche quando non usato in prima linea. Ulteriori studi e un prolungamento del follow-up sembra necessario, tuttavia i primi risultati appaiono incoraggianti.

Keywords: Artrite reumatoide, baricitinib, Jak-inhibitors.

EFFICACIA DELL'ATTIVITÀ FISICA ADATTATA (AFA) SULLA RIDUZIONE DEL DOLORE E DELLA DISABILITÀ NEI MALATI REUMATICI**P136****L. Meani, A.V. Caserta, O. Amata, L. Panella***ASST Gaetano Pini - CTO, Milano*

Corpo del lavoro. Fra i trattamenti non farmacologici indicati per i malati affetti da Artrite Reumatoide (AR) e Spondilite Anchilosante (SA) è indicato l'esercizio fisico, che può ridurre il dolore e la disabilità se iniziato e praticato regolarmente nel tempo. L'Attività Fisica Adattata (AFA) è un programma di esercizi di gruppo eseguiti da parte di una popolazione con malattie croniche come i pazienti affetti da AR e SA. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare come l'AFA migliori la funzionalità e la qualità di vita nella popolazione dei malati affetti da AR e SA.

Materiali e Metodi. In uno studio prospettico sono stati inclusi 27 soggetti (21 con AR e 6 con SA) nel programma di Attività Fisica Adattata mentre in uno studio retrospettivo 108 soggetti (età oltre 60 anni, affetti da Osteoartrosi) sono stati inclusi nel programma di Attività Fisica Adattata, che comprendeva una serie di esercizi fra cui camminata, rinforzo ed allungamento della muscolatura per 1 ora, due volte alla settimana, in palestre supervisionate da istruttori specializzati.

Sono stati valutate la Scala VisuoAnalogica (VAS) per dolore, Short Physical Performance Battery (SPPB), Barthel Index (BI), Psychological General Well-Being Index (PGWBI).

Risultati. I pazienti affetti da AR e SA ed i pazienti affetti da osteoartrosi hanno dimostrato una riduzione di dolore e disabilità ed un miglioramento della percezione globale della qualità di vita, soprattutto dovuta alla continuità dell'esercizio fisico a lungo termine nell'ambito del programma AFA.

Conclusioni. La popolazione affetta da malattie reumatiche necessita di un programma di esercizio fisico a lungo termine come l'AFA per raggiungere e mantenere buoni risultati sul tono e rinforzo muscolare e sulla propriocezione e mobilità; è fondamentale una continua comunicazione tra l'istruttore ed il Medico per evitare e ridurre eventuali riesacerbazioni infiammatorie.

Keywords: *Riabilitazione, attività fisica adattata, esercizio fisico.*

TERAPIA CON SMALL MOLECULES IN ARTRITE REUMATOIDE (AR): DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA DALL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P137

G. Crepaldi¹, P. Santino¹, E. Cerutti², S. Masucci², E. Marucco¹, M. Saracco¹, C. Lomater¹

¹S.S.D. Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino; ²S.C. Farmacia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Corpo del lavoro. I farmaci che inibiscono la via delle JAK intracellulari costituiscono una nuova strategia terapeutica per i pazienti affetti da AR e i dati dai trials randomizzati e controllati hanno dimostrato efficacia ed un buon profilo di sicurezza. In questo lavoro si è voluta valutare l'efficacia e la safety di Baricitinib (BARI) e Tofacitinib (TOFA) su una coorte di pazienti nella real life.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi ed analizzati retrospettivamente 38 pazienti con AR afferenti all'ambulatorio di Reumatologia del nostro Centro, 23 trattati con BARI e 15 con TOFA. Le caratteristiche dei pazienti al basale sono presentate come numero (%), media (DS) e mediana (range IQ) quando appropriato. Dati di efficacia a 3 e 6 mesi di follow-up erano disponibili per 17/7 e per 9/3 pazienti rispettivamente nei due gruppi. Per tutti i pazienti sono state valutate le seguenti variabili: numero di articolazioni dolenti e tumefatte su 28, valori di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES), VAS attività globale di malattia del paziente e del medico (PtGA e PhGA) e HAQ. È stato calcolato il Disease Activity Score su 28 articolazioni - VES (DAS28-VES), come indice composito di attività di malattia. I dati relativi alle misure di outcome sono stati registrati a ciascun time point e sono state calcolate le variazioni dei valori medi nel follow-

up. I dati a 12 mesi di trattamento sono attualmente in fase di raccolta

Risultati. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per AR e presentavano una malattia attiva al basale. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in terapia con BARI e TOFA al basale sono riportate rispettivamente in Tab. I e II. A 3 e 6 mesi di follow-up si è evidenziato un trend in riduzione del DAS28 e del HAQ medio per entrambe le coorti (Fig. 1 e 2). 1 paziente trattato con BARI e 2 con TOFA hanno interrotto il trattamento per intolleranza soggettiva. Non si sono verificati eventi avversi maggiori. 5 pazienti trattati con BARI e 3 con TOFA presentavano fattori di rischio trombotici, ma nessun evento cardiovascolare è stato rilevato durante il follow-up.

Conclusioni. La terapia con small molecules nella pratica clinica si è dimostrata efficace nel ridurre l'attività di malattia DAS28 e migliorare la funzione in termini di HAQ in entrambi i gruppi di pazienti trattati, caratterizzati da malattia di lunga durata e plurimi fallimenti terapeutici con numerose linee di terapia biologica precedenti. Non sono emerse problematiche significative per quanto riguarda tollerabilità e sicurezza.

Keywords: Baricitinib, tofacitinib, effectiveness.

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti in terapia con Baricitinib al basale.

Femmine, n (%)	23 (100)	VES, mediana (range IQ), mm/h	25 (1-102)
Età, media (DS), anni	59,7 (10,8)	PCR, mediana (range IQ), mg/dl	0,36 (0,04-2,11)
Durata di malattia, media (DS), anni	15,9 (9,8)	csDMARDs in corso, n (%)	13 (56,5)
Articolazioni dolenti, mediana (range IQ)(28)	5 (0-28)	Methotrexate	10
Articolazioni tumefatte, mediana (range IQ)(28)	2 (0-5)	altri csDMARDs	3
VAS attività paziente (0-10), mediana (range IQ)	7,5 (0-10)	Progressi csDMARDs, n (%)	22 (95,7)
VAS attività medico (0-10), mediana (range IQ)	5 (0-9)	Progressi bDMARDs, n (%)	20 (87)
		Linea > o = 2°	17 (85)
		DAS28, media (DS)	4,67 (1,36)
		HAQ, media (DS)	1,4 (1,04)

csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; bDMARDs: biologic DMARDs.

Tabella II - Caratteristiche dei pazienti in terapia con Tofacitinib al basale.

Femmine, n (%)	13 (86,7)	VES, mediana (range IQ), mm/h	30 (4-48)
Età, media (DS), anni	58,9 (13,7)	PCR, mediana (range IQ), mg/dl	0,62 (0-4,7)
Durata di malattia, media (DS), anni	15 (8)	csDMARDs in corso, n (%)	10 (66,7)
Articolazioni dolenti, mediana (range IQ)(68)	8 (1-28)	Methotrexate	8
Articolazioni tumefatte, mediana (range IQ)(66)	2 (0-14)	altri csDMARDs	2
VAS attività paziente (0-10), mediana (range IQ)	7 (3-9)	Progressi csDMARDs, n (%)	12 (80)
VAS attività medico (0-10), mediana (range IQ)	5 (4-8)	Progressi bDMARDs, n (%)	11 (73,3)
		Linea > o = 2°	9 (60)
		DAS28, media (DS)	4,88 (1,03)
		HAQ, media (DS)	1,67 (0,38)

csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; bDMARDs: biologic DMARDs.

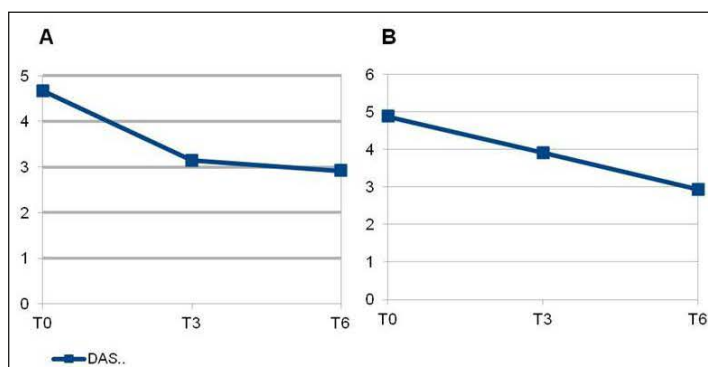


Figura 1 - Variazione del DAS28 medio a 3 e 6 mesi nei pazienti con AR trattati con Baricitinib (A) e Tofacitinib (B).

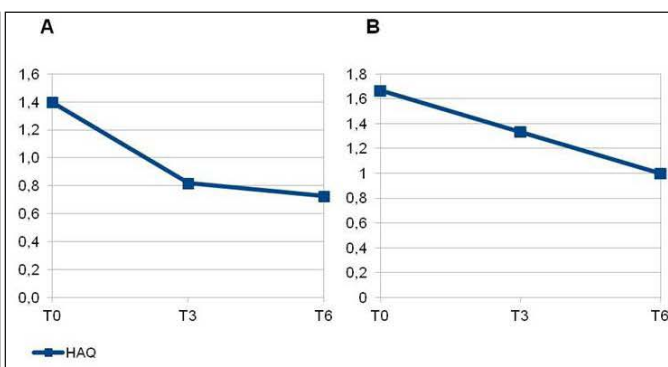


Figura 2 - Variazione del HAQ medio a 3 e 6 mesi nei pazienti con AR trattati con Baricitinib (A) e Tofacitinib (B).

BARICITINIB NELLA REAL LIFE-STUDIO MONOCENTRICO**P138**

M. Tardugno, E. Pinotti, F. Guarino, F. Danzo, F. Masini, R. Ferrara, K. Gjeloshi, D. Lubrano, C. Romano, G. Cuomo
U.O.C. Medicina Interna Università degli Studi della Campania - L. Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. Razionale dello studio: Nell'artrite reumatoide (AR) nonostante i continui progressi nel trattamento dei pazienti, una parte non trascurabile di essi non raggiunge la remissione o una bassa attività di malattia (1). Fino al 30% dei pazienti manifesta inadeguata risposta/intolleranza a methotrexate o inadeguata risposta/perdita di risposta ai biologici (2, 3).

Obiettivo. Valutare l'efficacia e la tollerabilità di baricitinib in pazienti con AR attiva nella pratica clinica in una coorte monocentrica.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati i dati clinico-epidemiologici di pazienti che consecutivamente sono stati introdotti a iniziare terapia con baricitinib. Sono stati analizzati DAS28-VES, DAS28-PCR, SDAI, come indici di attività, HAQ-DI come indici di disabilità al tempo 0 e dopo 3 mesi. Sono stati valutati anche eventi avversi.

Risultati. Abbiamo inserito nello studio in modo consecutivo 6 pazienti: femmine (100%); età media 64.5 ± 9.6 , mediana 64.5 (49-76); durata di malattia media 22.2 ± 12.7 , mediana 19.5 (11-41), che iniziavano terapia con baricitinib. In tabella I vengono riportate le caratteristiche sierologiche dei pazienti e la risposta a tre mesi. I pazienti avevano fallito tutti almeno

due biologici, 1 sola paziente era failure ai DMARDs convenzionali. I dati mostrano un miglioramento statisticamente significativo di DAS28-VES e SDAI dopo appena 3 mesi di terapia, una riduzione di DAS28-PCR e HAQ-DI non statisticamente significativa. Inoltre a tre mesi 1 paziente va in remissione, 4 in bassa attività, uno passa da alta attività a moderata attività.

Abbiamo riportato i seguenti eventi avversi: infezione vie urinarie in 2 pazienti (sospensione temporanea), rash cutanei (sospensione definitiva della terapia).

Conclusioni. Lo studio conferma, anche se il numero di paziente è basso, i dati riportati in trials clinici recentemente pubblicati (4): risposta rapida ed efficace, buona tollerabilità con bassa incidenza di eventi avversi.

Bibliografia

1. Taylor, et al. Rheumatol Int 2016.
2. Smolen, et al. Lancet 2016.
3. Emery P. Rheumatology 2012.
4. Taylor, et al. NEJM 2017.

Keywords: Forza, Napoli, Benevento.

	Basale	3 Mesi
Fattore Reumatoide	4/6 (67%)	
Anti-CCP	4/6 (67%)	
DAS-28 VES	5.17±0.65	3.70±1.02 *
DAS-28 PCR	4.19±0.75	3.24±1.24
SDAI	27.67±9.9	11.99±8.8**
HAQ	2.08±1.08	1.08±0.79

*p=0.04; **p=0.03

UNA METANALISI DI RETE PER VALUTARE L'EFFICACIA DI BARICITINIB E DI ALTRI TRATTAMENTI DELL'ARTRITE REUMATOIDE NEI PAZIENTI CON RISPOSTA INADEGUATA A METOTREXATO

P139

J. Smolen¹, P. Emery², J. Dudler³, C.A.F. Zerbini⁴, W. Fakhouri⁵, C. Nicolay⁶, I. de la Torre⁷, G.R. Burmester⁸, E. Cavallucci⁹

¹Medical University of Vienna, Austria; ²University of Leeds, UK; ³HFR Fribourg Hopital cantonal, Friburgo, Switzerland; ⁴Centro Paulista de Investiga Sao Paulo Clinica, San Paolo, Brazil; ⁵Eli Lilly and Company, Windlesham, UK; ⁶Eli Lilly and Company, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany; ⁷Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁸Charité-University Medicine, Berlin, Germany; ⁹Eli Lilly Italia SPA, Sesto Fiorentino

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia comparativa di 4 mg di baricitinib (BARI) (terapia di base con MTX) (inibitore orale di JAK 1/2) e di altri farmaci antireumatici modificanti la malattia biologici/sintetici in pazienti con artrite reumatoide (AR) da moderata a grave e risposta inadeguata a metotrexato (MTX-IR).

Materiali e Metodi. Una revisione sistematica della letteratura (SLR) di studi randomizzati controllati (RCT-fase III) su farmaci di interesse è stata condotta (1999-2017) su Medline, Medline In-Process, Embase, Biosciences Information Service, Cochrane Library e registri degli studi clinici. Mediante confronti bayesiani tra trattamenti misti, sono state condotte metanalisi di rete (NMA) degli RCT che riportavano i dati relativi alle risposte ACR (American College of Rheumatology). In questa sede, presentiamo i risultati principali a 24 settimane (+/-4) (modelli simultanei a effetti fissi).

Risultati. 24 studi clinici hanno soddisfatto i criteri di inclusione della SLR. Le analisi, utilizzando i dati dello studio RA-BEAM, hanno dimostrato che BARI 4 mg (terapia di base con MTX) è più efficace di adalimumab (ADA) 40 mg (a settimane alterne) (odds ratio 1,33; intervallo di credibilità al 95% 1,01-1,75), abatacept (ABA) 10 mg (ev/4 settimane) (OR 1,47; ICr al 95% 1,02-2,13), infliximab (IFX) 3 mg (ev/8 settimane) (OR 1,61; ICr al 95% 1,12-2,27) in termini di ACR20. Sebbene non siano state rilevate differenze per ACR50, è emerso che BARI 4 mg (terapia di base con MTX) è più efficace di ADA

40 mg (OR 1,39; ICr al 95% 1,02-1,89), ABA 10 mg (OR 1,85; ICr al 95% 1,09-3,23), rituximab (RTX) 1000 mg (OR 2,38; ICr al 95% 1,10-5,00) e 2000 mg (OR 2,44; ICr al 95% 1,04-5,56) in termini di ACR70. BARI 4 mg (terapia di base con MTX) ha mostrato risultati migliori rispetto alla monoterapia con etanercept (50 mg/settimana o 25 mg/ogni due settimane) (OR 2,27; ICr al 95% 1,04-5,26) in termini di ACR20 e rispetto alla monoterapia con RTX 1000 mg in termini di ACR20/ACR70 (OR 1,82; ICr al 95% 1,02-3,13)/(OR 2,70; ICr al 95% 1,04-7,14). L'analisi di sensibilità che ha incluso altri 10 studi con fino al 20% dei pazienti trattati in precedenza con farmaci biologici ha permesso il confronto con tofacitinib (TOFA), dimostrando che BARI 4 mg (terapia di base con MTX) è più efficace della monoterapia con TOFA 5 mg (bid) in termini di ACR20 (OR 1,92; ICr al 95% 1,32-2,86).

Conclusioni. Dalle analisi comparative emerge che BARI è un'opzione terapeutica efficace per i pazienti con AR da moderata a grave e risposta inadeguata a MTX.

Utilizzo per gentile concessione dell'International Society for Pharmaco-economics and Outcomes Research (ISPOR). Questo abstract è stato accettato e presentato in precedenza in occasione di ISPOR Europe 2018, a Barcellona, Spagna. Tutti i diritti riservati.

Keywords: Baricitinib, artrite reumatoide, metanalisi.

EFFICACIA E SICUREZZA DI SARILUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA PRELIMINARE**P142**

E. Bruschi, A. Belotti Masserini, S. Breda, E. Lupi, L. Musaio, V. Rossi, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corpo del lavoro. Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano contro il recettore dell'interleuchina-6, indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) non responsiva a farmaci disease modifying convenzionali (csDMARDs). Lo scopo del presente studio è valutare l'efficacia precoce di sarilumab in pazienti con AR in un contesto di pratica clinica.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti (pz) consecutivi con AR non responsiva a csDMARDs/bDMARDs in cui è stato introdotto sarilumab, in monoterapia o associazione con csDMARDs. All'inizio dello studio sono state valutate le variabili demografiche (genere, età), la durata di malattia, la positività per il fattore reumatoide e gli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (aCCP). Sono state misurate le principali variabili cliniche (PCR, VES, articolazioni dolenti e tumefatte su 28, scala visuoanalogica del dolore (VAS) e patient global assessment (VAS PGA)) e l'attività di malattia è stata misurata mediante il disease activity score su 28 articolazioni (DAS28). I pz sono stati rivalutati dopo 2, 4 e 6 mesi, misurando le medesime variabili cliniche e il DAS28.

Risultati. Sono stati valutati 8 pz con AR, età media 44±17 anni, 7 (87,5%) donne, la durata mediana (IQR) di malattia era di 8 (2,5-15,2) anni; 4 pz (50%) erano sieropositivi per il fattore reumatoide e 7 per aCCP (87,5%). Sarilumab al basale era somministrato in monoterapia in 6 pz (75%), mentre 7 (87,5%)

assumevano corticosteroidi a una dose mediana (IQR) di 7,5 (7,5-10) mg di prednisone equivalente; per 5 pazienti (62,5%) sarilumab rappresentava la prima linea biotecnologica.

Dopo 2 mesi di trattamento, si è assistito alla significativa riduzione di VAS dolore media da 63,75±21,3 a 34,9±18,5 (p 0,01), VAS PGA (da 68,75±17,3 a 27,5±12,8 p 0,0001) e del DAS28 medio (da 5±0,7 a 2,8±0,8 p<0,001) e del numero mediano (IQR) di articolazioni tumefatte da 5 (3-5,25) a 3 (1,62-4,19) (p 0,001) e dolenti da 5 (4,25-6,5) a 1 (0,75-2,25) (p 0,005). Per 5 pz sono disponibili i dati a 6 mesi, che confermano VAS dolore media di 34±15,2, VAS PGA di 26±11, DAS28 medio di 2,4±0,6 e numero mediano di articolazioni tumefatte (IQR) di 0 (0-2) e dolenti di 2(0-2). Solo 2 pz mantengono terapia con corticosteroidi, a dosaggio inferiore a 5 mg/die.

Durante il periodo di osservazione si sono verificati 2 eventi avversi di lieve entità, 1 infezione delle vie aeree superiori e una neutropenia lieve, che non hanno portato a interrompere il trattamento.

Conclusioni. La terapia con Sarilumab sembra ridurre rapidamente l'attività di malattia già al secondo mese di trattamento nei pazienti con AR, mantenendo la risposta anche a 6 mesi, rappresentando quindi una valida opzione anche in un contesto di pratica clinica.

Keywords: Sarilumab, attività di malattia, eventi avversi.

UTILIZZO REAL-LIFE DI BARICITINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA AD UN ANNO DI UN UNICO CENTRO**P143**

E. Bruschi, A. Belotti Masserini, S. Breda, E. Lupi, L. Musaio, V. Rossi, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corpo del lavoro. Baricitinib è un inibitore selettivo JAK1/2 orale approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) non responsiva a farmaci disease modifying convenzionali (csDMARDs). Scopo dello studio è valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza di baricitinib ad un anno in un contesto di pratica clinica.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti (pz) con AR non responsiva a csDMARDs/bDMARDs in cui è stato introdotto baricitinib, in monoterapia o associazione con csDMARDs. Sono state valutate variabili demografiche (genere, età), durata di malattia, positività per fattore reumatoide e anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (aCCP) e misurate le principali variabili cliniche (PCR, VES, articolazioni dolenti e tumefatte su 28, scala visuo-analogica patient global assessment (VAS PGA)) e l'attività di malattia misurata mediante il disease activity score su 28 articolazioni (DAS28), al basale e dopo 2, 6 e 12 mesi.

Risultati. Sono stati valutati 48 pz (donne 34-71%; età media 58 ± 14 anni, durata di malattia mediana 10 anni, IQR 3-15; 33 pz - 69% erano sieropositivi sia per FR che per anti-CCP, 3 solo per FR e 3 solo per anti-CCP, 9 pz negativi per entrambi) trattati con baricitinib 2 o 4 mg QD (7 pz (15%) al dosaggio ridotto per età >75 anni o clearance creatinina tra 30 e 60 mL/min). Al basale, baricitinib era in monoterapia in 14 pz (29%), e combinato con MTX in 34 pz (71%) con dosaggio medio

15 mg/sett, mentre 45 pz (94%) assumevano corticosteroidi a dose mediana (IQR) di 5 (5-7,5) mg di prednisone equivalente; 30 pz (62,5%) non avevano assunto farmaci biologici in precedenza. La media DAS28 al basale era $5,92 \pm 0,9$, con 28 pz (58%) con DAS28 >5,1.

A maggio 2019 18 pz (37,5%) hanno completato il follow up di 6 mesi e 15 pz (31%) di 12 mesi. A 2, 6 e 12 mesi, è stata osservata una significativa riduzione dei punteggi di attività di malattia (DAS28 media $3,4 \pm 1,2$, 3 ± 1 e $3 \pm 1,1$, rispettivamente, valori $p < 0,001$); un significativo numero di pz è riuscito inoltre a sospendere il prednisone (15/33 pz -45% a 6 mesi e 8/15 pz -53% a 12 mesi).

Otto pz (17%) hanno interrotto il trattamento, di cui 4 per inefficacia primaria nei primi 3 mesi di terapia.

Eventi avversi sono stati osservati in 9 pz (19%), di cui 5 infezioni non gravi (4 infezioni del tratto respiratorio superiore, 1 cutanea), 2 riattivazioni di Herpes Zoster, 1 trombosi venosa profonda senza embolia polmonare, 1 interrotto per grave anemia e pancitopenia.

Conclusioni. Nella nostra pratica clinica, baricitinib si è dimostrato efficace nel controllare l'attività di malattia nei pazienti con AR, con rapida risposta e buona persistenza a 6 e 12 mesi, e buona tollerabilità.

Keywords: Baricitinib, attività di malattia, eventi avversi.

IMPATTO DEL GENERE SUGLI INDICI DI ATTIVITA' DI MALATTIA E DI DISABILITÀ IN ARTRITE REUMATOIDE

P144

I. Duca, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, R. Scrivo, A. Sili Scavalli, C. Perricone, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è più frequente e generalmente più severa nei soggetti di sesso femminile. La flogosi a livello sinoviale può determinare un danno prima a carico della cartilagine e poi dell'osso sottostante con erosioni che saranno responsabili delle deformità articolari e della conseguente disabilità. L'Health Assessment Questionnaire (HAQ) è uno strumento validato per indagare il grado di disabilità. I fattori associati disabilità nell'AR sono rappresentati dall'HAQ rilevato al tempo basale e le sue variazioni nel primo anno di malattia, il sesso femminile e l'anzianità (Tussiro, 2010).

Obiettivi dello studio. Verificare eventuali differenze di genere negli indici di attività di malattia e grado di disabilità prima dell'inizio di un Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs biologico (bDMARDs) e dopo 12 mesi di terapia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da AR (criteri ACR/EULAR 2010) subito prima dell'inizio del trattamento con bDMARD. Al tempo basale e dopo 4, 8 e 12 mesi di trattamento sono stati registrati gli indici di attività di malattia [Disease Activity Score 28 (DAS28) VES, Clinical Disease Activity Index (CDAI) e Simplified Disease Activity Index (SDAI)]. La disabilità è stata valutata mediante HAQ.

Risultati. La tabella I riporta i dati demografici e clinimetrici dei 202 pazienti arruolati (F 159, M 41). Al tempo basale non sono emerse differenze nell'attività di malattia e nella valutazione del dolore (scala analogica-visiva VAS) tra i sessi. Dopo 12 mesi di terapia, una percentuale sovrapponibile di donne e uomini raggiungeva bassa attività di malattia e remissione. Al tempo basale, il 56% delle donne e il 58% degli uomini assumeva glucocorticoidi; a 12 mesi, il 43% delle donne ed il 22% degli uomini continuava a farne uso ($p=0,001$). Soltanto al tempo basale, il punteggio HAQ era significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini ($p=0,005$). È stata osservata una correlazione tra attività di malattia (DAS28, CDAI, SDAI) e valori dell'HAQ sia al tempo basale che dopo 12 mesi di terapia nelle donne ($p<0,0001$; $r=0,4$) e solo dopo 12 mesi negli uomini ($p<0,0001$; $r=0,5$). Soltanto nelle donne emergevano correlazioni ($p<0,0001$ $r=0,4$) tra variazioni dell'attività di malattia (δ DAS28 T0-T12, δ CDAI T0-T12, δ SDAI T0-T12) ed entità della riduzione dell'HAQ (δ HAQ T0-T12) e tra valore basale di HAQ e attività di malattia a 12 mesi; in entrambi i sessi il valore medio dell'HAQ correlava con l'attività di malattia dopo 12 mesi di terapia (Fig. 1 e 2).

Conclusioni. In conclusione, i risultati di questo studio monocentrico confermano una più severa disabilità nelle pazienti con AR e come questa influenzi negativamente la risposta al trattamento con bDMARDs, sia in termini clinimetrici che di possibile sospensione dei glucocorticoidi.

Keywords: Disabilità, HAQ, artrite reumatoide.

Tabella I - Dati demografici e clinimetrici della popolazione studiata.

	F=159	M=41	P value
età, anni (m±sds)	60,9 ± 14,3	59,2 ± 13,5	ns
durata malattia, mesi (m±sds)	131 ± 111	128,3 ± 108	ns
n° cDMARDs progressi, n(m±sds)	1,6 ± 1,2	1,6 ± 1,1	ns
n° bDMARDs progressi, n(m±sds)	0,6 ± 0,9	0,7 ± 1,2	ns
DAS28 basale (m±sds)	4,4 ± 1,3	4,1 ± 1,3	ns
CDAI basale (m±sds)	19,2 ± 11,3	16,4 ± 8,5	ns
SDAI basale (m±sds)	23,1 ± 24	17,6 ± 8,7	ns
DAS28 12 mesi (m±sds)	3,2 ± 1,2	3,2 ± 1,3	ns
CDAI 12 mesi (m±sds)	10,8 ± 8,4	10,8 ± 8,4	ns
SDAI 12 mesi (m±sds)	11,8 ± 9,2	12 ± 9,9	ns
VAS basale (m±sds)	57,3 ± 25,3	56,4 ± 25	ns
VAS 12 mesi (m±sds)	41,4 ± 25,8	37,4 ± 26	ns
bassa attività malattia 12 mesi n(%)	25 (16)	6 (15)	ns
remissione 12 mesi n(%)	42 (26)	13 (31)	ns
HAQ basale (m±sds)	1,1 ± 0,7	0,7 ± 0,4	$p=0,005$
HAQ 12 mesi (m±sds)	0,9 ± 0,7	0,6 ± 0,4	ns
delta DAS28 (m±sds)	1,14 ± 1,33	0,59 ± 1,78	ns
delta CDAI (m±sds)	8,37 ± 12,19	5,96 ± 10,44	ns
delta SDAI (m±sds)	12,23 ± 25	5,42 ± 11,4	ns
delta HAQ (m±sds)	0,21 ± 0,6	0,09 ± 0,5	ns

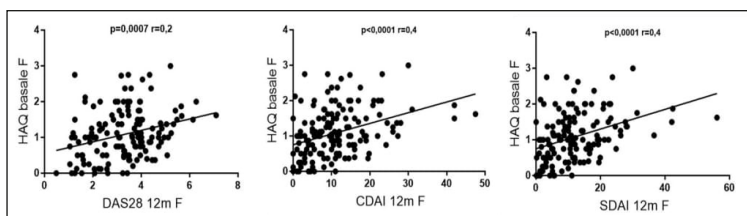


Figura 1 - Correlazione tra valore basale di HAQ e attività di malattia a 12 mesi di terapia nelle donne (F).

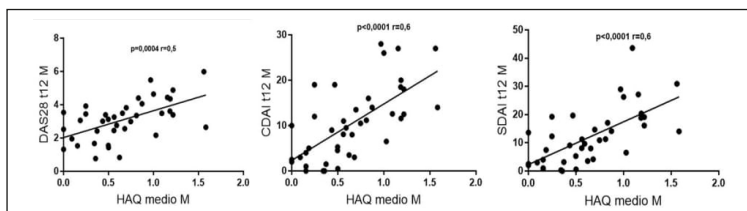
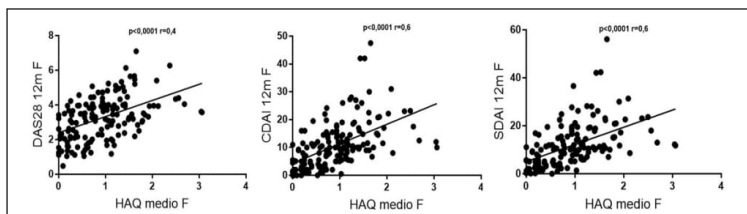


Figura 2 - Correlazione tra valore basale di HAQ e attività di malattia a 12 mesi di donne (F) e uomini (M).

28 novembre 2019

P145 - P172

SESSIONE POSTER 8

**ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI,
MALATTIE METABOLICHE**

Moderatori:

D. Gatti, S. Scarpato

LIQUIDI SINOVIALI CON O SENZA CRISTALLI DI CALCIO IN PAZIENTI CON ARTROSI. DIFFERENZE NEI LIVELLI DI CITOCHINE E RELAZIONE CON LA SEVERITÀ DI MALATTIA

P145

F. Oliviero¹, P. Galozzi¹, M. Favero¹, D. Tietto², M. Lorenzin¹, A. Ortolan¹, M. Felicetti¹, L. Punzi³, A. Scanu¹, R. Ramonda¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova; ²Fisiored, Padova;

³Centro regionale per la gotta e le malattie metaboliche dell'osso e articolari, Venezia

Corpo del lavoro. I cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) e di fosfato basico di calcio (BCP) sono i cristalli di calcio patogenetici più importanti che si possono ritrovare nel liquido sinoviale di pazienti con artrosi (OA). Abbiamo recentemente dimostrato che questi cristalli sono associati ad uno stato infiammatorio più elevato indipendentemente dal grado di aggressività della malattia. Lo scopo di questo studio è stato di investigare i livelli delle citochine IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-10, CCL2 e OSMr nel LS di pazienti con OA suddividendoli in base alla presenza di cristalli di CPP e alla positività al test alizarina (test non specifico per i BCP). È stata quindi condotta una sub-analisi suddividendo i pazienti secondo il grado radiologico di Kellgren-Lawrence (K-L).

Materiali e Metodi. Il liquido sinoviale è stato prelevato consecutivamente da 69 pazienti con OA del ginocchio diagnosticata secondo i criteri EULAR. Quaranta liquidi erano negativi (CPP-) e 29 positivi (CPP+) ai cristalli di CPP. Per ogni campione è stata condotta l'analisi standard che include la conta totale leucocitaria (WBC), la conta differenziale e la ricerca dei cristalli mediante luce polarizzata e compensata, e test di alizarina. Le citochine sono state misurate dopo centrifugazione e appropriate diluizioni mediante ELISA (ThermoFisher) ed espresse come pg/ml. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per studiare le differenze tra i gruppi di pazienti positivi e negativi ai cristalli; il test di Spearman è stato usato per le correlazioni, mentre il Kruskal-Wallis per confrontare i gruppi secondo il grado KL.

Risultati. Rispetto al gruppo CPP-, il gruppo di pazienti CPP+ presentava livelli più elevati di WBC (251.7 ± 199.3 vs 176.3 ± 161.8 cellule/mm³; $p=0.004$), della percentuale di PMN (5 ± 7.1 vs 0.44 ± 1.54 ; $p<0.0001$), di IL-1 β (8.92 ± 6.29 vs 4.63 ± 12.2 ; $p<0.0001$) e di IL-8 (53.73 ± 45.83 vs 26.20 ± 35.94 ; $p=0.0003$). Non sono state invece osservate differenze per le altre citochine considerate. Inoltre, non sono state evidenziate differenze suddividendo i pazienti secondo la positività dei LS al rosso alizarina. Nel gruppo totale dei pazienti sono state osservate correlazioni significative tra IL-1 e IL-8 ($p=0.004$), IL-1 e PMN ($p=0.0006$), IL-8 e WBC ($p=0.001$), IL-8 e PMN ($p<0.0001$), IL-10 e IL-8 ($p=0.04$), IL-10 e WBC ($p=0.014$), CCL2 e IL-6 (0.006).

Sebbene non siano state messe in evidenza differenze analizzando le variabili nei gruppi suddivisi secondo il grado radiologico K-L, tutte le citochine hanno mostrato livelli più elevati nei LS dei pazienti con grado K-L pari a 2.

Conclusioni. Sebbene siano associati a indici infiammatori cellulari più elevati e a più alti livelli di citochine pro-infiammatorie quali IL-1 e IL-8, il ruolo dei cristalli di calcio nell'OA non è ancora del tutto definito. Saranno necessari ulteriori studi al fine di valutare se i pazienti con cristalli di calcio nel loro LS possano richiedere trattamenti farmacologici più specifici.

Keywords: *Liquido sinoviale, cristalli di calcio, artrosi.*

LA POLIDATINA PREVIENE L'INFIAMMAZIONE ACUTA INDOTTA DA CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO NEL TOPO

P146

F. Oliviero¹, A. Scanu¹, P. Galozzi¹, V. Lazzarin², F. Galuppini², P. Sfriso¹, G. Ravagnan³, R. Ramonda¹, P. Spinella⁴, L. Punzi⁵, G. Pennelli², R. Luisetto⁶

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova; ²Unità di Patologia e Citopatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova; ³Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio nazionale delle Ricerche, Roma; ⁴Unità di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

⁵Centro Regionale per la Gotta e le Malattie Metaboliche dell'Osso e Articolari, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia;

⁶Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologi - DISCOG, Università di Padova

Corpo del lavoro. La polidatina è uno stilbenoide precursore del resveratrolo, le cui proprietà benefiche sono state dimostrate in diversi modelli sperimentali. Abbiamo recentemente dimostrato come questo composto sia in grado di prevenire la risposta infiammatoria ai cristalli patogeni in vitro.

Lo scopo di questo studio è stato dimostrare l'effetto anti-infiammatorio preventivo della polidatina in un modello di artrite acuta da microcristalli nel topo.

Materiali e Metodi. L'artrite da microcristalli di CPP è stata ottenuta mediante iniezione intra-articolare di una sospensione di CPP in PBS (0,3 mg/20 microL) nella caviglia dx di topi Balb/c. Dopo 48 h (picco della fase acuta) gli animali sono stati sacrificati per la misura di tutti gli outcomes. Sono stati realizzati due bracci sperimentali, uno preventivo in cui il trattamento con PD è iniziato il giorno prima del trattamento e uno terapeutico secondo cui il trattamento è stato somministrato dopo l'iniezione dei cristalli (Fig. 1). Gli animali sono stati randomizzati in 5 gruppi: 1- iniezione di CPP, 2- CPP e PD, 3- CPP e colchicina (dose 1 mg/kg peso), 4- CPP e veicolo, 5- iniezione di PBS. La PD e la colchicina sono state somministrate per gavage. Come outcome primario è stata considerata la variazione della riduzione della tumefazione dell'articolazione provocata dai cristalli. Gli outcome secondari sono stati la riduzione delle citochine sieriche IL-1b e KC, la loro espressione genica e l'analisi istologica dell'infiltrato cellulare.

Risultati. Il delta della tumefazione articolare indotta dai CPP dopo 48h era 0.595 ± 0.434 mm. Nel gruppo trattato con

PD e colchicina (braccio profilattico) il delta era diminuito in modo significativo a, rispettivamente, 0.175 ± 0.115 mm e 0.137 ± 0.100 mm (Kruskal Wallis $p < 0.0025$; Dunn's post test $p < 0.01$ CPP vs PD+CPP). La PD somministrata in modo terapeutico non ha avuto effetti significativi sul delta della tumefazione (0.468 ± 0.372 mm - PD vs 0.243 ± 0.152 mm - colchicina). Nel gruppo trattato con CPP, l'indagine istologica ha messo in evidenza aree di edema e significativo infiltrato leucocitario nei tessuti articolari e periarticolari con presenza di linfonodi reattivi. Il trattamento preventivo con PD, similmente a quello con colchicina, ha ridotto in modo importante l'infiltrato, riduzione che non è stata osservata nel gruppo terapeutico trattato con PD. A livello sierico, i valori di IL-1b e KC sono aumentati in modo significativo ($p < 0.05$) dopo 48 h dall'iniezione dei CPP e diminuiti, seppur in modo non significativo, sia nel gruppo profilattico che terapeutico. Il trattamento con PD e colchicina ha ridotto l'mRNA di IL-1 e KC in entrambi i gruppi.

Conclusioni. Con questo studio abbiamo dimostrato che la PD è in grado di prevenire efficacemente l'infiammazione acuta da microcristalli in un modello animale di artrite da CPP. L'effetto nella riduzione della tumefazione articolare e dell'infiltrato leucocitario è risultato paragonabile alla colchicina che, tuttavia, ha mostrato efficacia anche nel modello terapeutico.

Keywords: *Infiammazione, cristalli di pirofosfato, modello animale.*

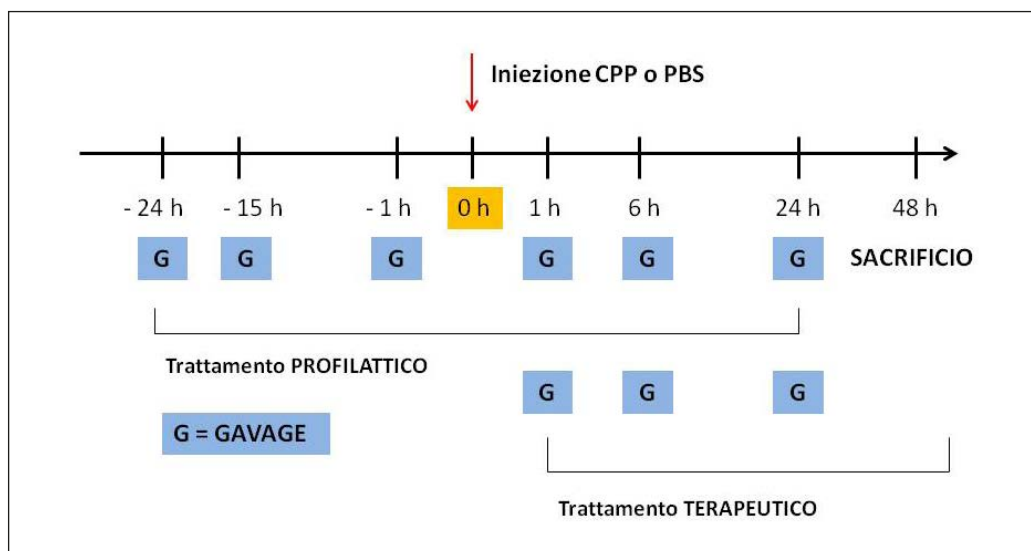


Figura 1

VALUTAZIONE EFFICACIA E SICUREZZA DI ALLOPURINOLO+LESINURAD IN PAZIENTI, CON DIAGNOSI DI GOTTA, NONRESPONDER ALIA MONOTERAPIA CON ALLUPURINOLO

P147

S. Tropea, M. Bentivegna

¹Rete Reumatologica Provinciale Ospedale Busacca, Scicli; ²Rete Reumatologica Provinciale Ospedale Busacca, Scicli

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia e sicurezza di Allopurinolo+Lesinurad in pazienti non-responder alla monoterapia con Allupurinolo. L'efficacia è stata valutata come riduzione dell'uricemia e come risoluzione dei tofi, sintomatici e asintomatici, sia in termini di riduzione dell'area, tramite valutazione ecografica, sia in termini di riduzione dell'attività del tofo valutata con power doppler. ed esami di laboratorio

Materiali e Metodi. Il campione analizzato è stato di 22 pazienti di ambo i sessi e di età superiore ai 18 anni Endpoint

primario:

Percentuale di pazienti responder alla terapia: pazienti che otterranno un livello di acido urico serico (sUA) <6 mg/dL.

Endpoint secondari:

- Riduzione dell'area dei tofi, sintomatici e asintomatici, mediante valutazione ecografica.
- Valutazione dell'attività infiammatoria dei tofi valutata mediante power doppler.
- Valutazione della VES.
- Valutazione della PCR.

Risultati. Dei 22 pazienti trattati con Allopurinolo alla visita T1 5 pazienti (25%) dei 20 considerati risultano responder. Alle seguenti visite (T2 e T3) i cinque pazienti trattati con solo Allopurinolo risultano sempre responder (100%). Dei pazienti che associano Lesinurad alla terapia uricemizzante 11 (85%) risultano responder alla visita T2 e 12 (92%) alla visita T3.

Uricemia: per tutti i sottogruppi di pazienti la riduzione dei valori di uricemia rispetto alla visita T0, per i pazienti trattati

con solo Allopurinolo, e alla visita T1, per i pazienti trattati in associazione,

VES: la riduzione di questo parametro risulta statisticamente significativa sia a T1 ($P<0.05$) durante il trattamento con solo Allopurinolo che alle visite T2 e T3 ($P<0.01$)

PCR: la riduzione di questo parametro risulta statisticamente significativa sia a T1 ($P<0.01$) durante il trattamento con solo Allopurinolo che alle visite T2 e T3 ($P<0.01$)

Area del Tofo: La riduzione dell'area del tofo non risulta statisticamente significativa sia a T1 che alle visite successive per i pazienti trattati in monoterapia con Allopurinolo. Per i pazienti che passano all'associazione con Lesinurad la riduzione dell'area del tofo rispetto alla visita T1 risulta statisticamente significativa ($P<0.01$) sia alla visita T2 che alla visita T3.

Attività del tofo: lo score relativo all'attività del tofo non si riduce in maniera statisticamente significativa alla visita T1. Per i pazienti che proseguono in mono terapia la riduzione risulta statisticamente significativa ($P<0.05$)

Conclusioni. I risultati hanno messo in evidenza una riduzione di tutti i parametri valutati sia sugli indici di flogosi che sui i parametri morfometrici dei tofi valutati ecograficamente e della loro attività valutata attraverso l'esame power doppler. Sarebbe opportuno consolidare questi dati con una valutazione su un campione più grande sfruttando le metodiche utilizzate che hanno dimostrato buona sensibilità e basso costo.

Keywords: Gotta, ecografia, lesinurad.

REGISTRO ITALIANO "ESORT" SIR SULL' OSTEOARTROSI (OA): ANALISI DESCRITTIVA

P148

G. Gigliucci¹, A. Fioravanti², S. Tenti², M. Di Meglio³, A. Murgo⁴, O. De Lucia⁴, R. Ramonda⁵, A. Moretti⁶, S. Parisi⁷, E. Tirri⁸, M. Maticci Cerinic⁹, A. Migliore¹

¹U.O.S. Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ²U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; ³U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ⁴U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ⁵Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ⁶Dip. Multidiscip. Specialità Medico Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ⁷U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁸U.O.S.D. Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL NA 1 Centro, Napoli; ⁹S.O.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. In Italia l'Osteoartrite (OA) è una malattia diffusa e invalidante che colpisce una sempre più ampia fascia della popolazione, rappresentando una delle principali cause di morbidità e disabilità con elevati costi socio-economici. L'eziologia dell'OA è multifattoriale, anche se è ormai ben dimostrata la significativa associazione con alcuni fattori di rischio modificabili (es. sovraccarico meccanico e obesità).

Diagnosi e strategie di trattamento precoci nella OA potrebbero ridurre sia la morbidità del paziente sia i costi associati, ed il registro "ESORT" (Early Symptomatic OsteoArthritis) ha lo scopo di studiare la storia naturale dell'OA fin dalle fasi più precoci (pre-radiografiche) e studiare i fattori di rischio di progressione e l'influenza dei fattori terapeutici sugli outcome a lungo termine di malattia.

Il registro ESORT si propone, pertanto, di descrivere le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti affetti da OA in Italia; valutare l'entità dei sintomi, il danno funzionale e le comorbidità in tale popolazione, analizzare la frequenza di impiego dei farmaci attualmente indicati nel nostro paese, valutandone le eventuali diversità in rapporto a subset clinici, comorbidità e localizzazione geografica del paziente.

Materiali e Metodi. 7 centri Reumatologici Italiani sono coinvolti nell'inserimento online dei dati relativi ai pazienti affetti da OA all'interno del Database specifico del registro "ESORT" sviluppato e validato dal Centro Sudi SIR. In particolare, il database elettronico raccoglie informazioni circa principali variabili demografiche, elementi anamnestici di rilievo (fattori di rischio e comorbidità), localizzazione dell'OA,

dati di laboratorio, indici clinimetrici con scale WOMAC/FIHOA/VAS, dati strumentali radiografici e terapia in atto. Tali dati sono inseriti in specifiche schede presenti nel registro con rivalutazione a cadenza annuale.

Risultati. Attualmente nel registro "ESORT" sono inclusi 297 pazienti affetti da OA con una estensione dell'osservazione fino a 36 mesi. I dati sono relativi a 196 donne e 101 uomini con un'età media di 70 anni e peso medio generale di 72,4 kg. Circa il 14% dei pazienti è risultato avere uno stadio radiologico Kellgren e Lawrence 0 in presenza di sintomi dolorosi a carico del ginocchio. La localizzazione più frequente di OA risulta il ginocchio (61%), seguito da colonna vertebrale (35%), mano ed anca (34% ciascuna), ed altre sedi (15%). In tabella è riportato il dettaglio di alcuni parametri (età media, peso medio, consumo di FANS, consumo di oppioidi e consumo di condroprotettori) secondo sede di localizzazione di malattia.

Dai dati del registro risulta che i pazienti affetti da OA vengono trattati principalmente con FANS e condroprotettori, ed i pazienti con gonartrosi risultano quelli più frequentemente trattati anche con analgesici oppioidi (47%), poco utilizzati, invece, nelle altre localizzazioni di OA.

Conclusioni. Il registro "ESORT" rappresenta un utile strumento di informazione epidemiologica e clinica relativa a pazienti affetti da OA e di monitoraggio dell'evoluzione della malattia e della risposta alla terapia.

Keywords: Osteoartrite, ESORT, Epidemiologia.

	Età media (anni)	Peso Medio (kg)	Consumo FANS (% pazienti)	Consumo Oppioidi (% pazienti)	Consumo condroprotettori (% pazienti)
OA mano	70	67.7	75%	9%	23-31%
OA ginocchia	75	76.5	87%	47%	50-63%
OA anca	69	70.5	75%	25%	25-28%
OA colonna	75	92	77%	13%	11-27%
OA altra sede	74	75	72%	11%	11-30%

TRATTAMENTO CON RASBURICASE DI GOTTA TOFACEA INTERCRITICA

P149

I. Gavioli, E. Bertoldo, M. Rossini

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

Corpo del lavoro. Descrivere la nostra esperienza con Rasburicase nel trattamento di una paziente con gotta cronica intercritica e confrontarla con la letteratura (Pubmed Rasburicase + gout).

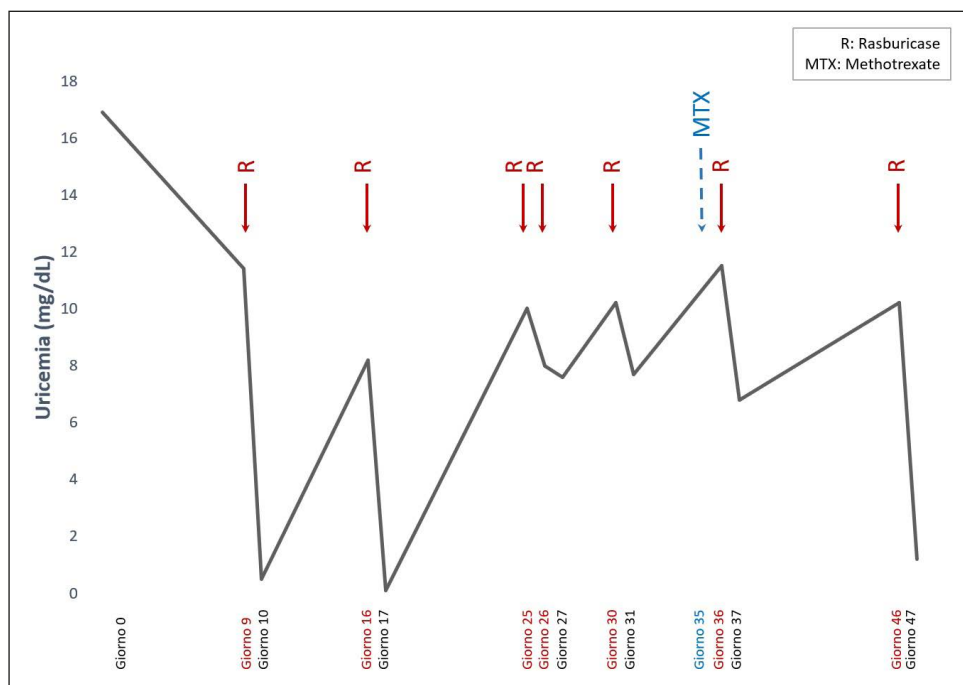
Materiali e Metodi. Giungeva alla nostra attenzione MDV, donna di 55 anni, affetta da artropatia psoriasica in remissione, gotta tofacea e iperuricemia (familiare, secondaria ad IRC multifattoriale con eGFR stimato attorno a 25 ml/min ed assunzione cronica di diuretici tiazidici). I valori di uricemia alla presentazione erano pari a 16.9 mg/dL. La paziente riferiva intolleranza gastrointestinale ad Allopurinolo e Febuxostat. In considerazione dell'IRC e dell'iperuricemia, si sospendeva la terapia con idroclorotiazide con lieve miglioramento della funzione renale (eGFR 40 ml/min) e riduzione dei valori di uricemia (fino a 11.4 mg/dL). Si rendeva peraltro necessaria l'introduzione di terapia ipouricemizzante e, vista l'intolleranza ad inibitori della xantina ossidasi (iOX), si riteneva più opportuno un trattamento con enzimi ad attività di urato ossidasi. L'unico disponibile in Italia è Rasburicase, che ha indicazione solamente nella sindrome da lisi tumorale; gli altri agenti di questa classe sono infatti: Uricozyme (fuori produzione), Pegloticase (indicato nel trattamento della gotta, in commercio negli USA ma non in Europa). Previo ottenimento dell'approvazione ad uso di Rasburicase off label si procedeva quindi a somministrazione circa-settimanale del farmaco (7.5 mg ev in 30 minuti, per 7 volte).

Risultati. È stata osservata una riduzione drastica dei valori di uricemia dopo le prime due somministrazioni. Nei giorni successivi alla seconda infusione si assisteva ad episodio gottoso acuto (tarso sinistro, ginocchio destro), trattato con steroide (PN 25 mg/die a scalare) con beneficio; successivamente si introduceva colchicina 1mg a giorni alterni per profilassi di ulteriori attacchi acuti. Dopo la terza somministrazione si assisteva a solo parziale riduzione dei valori di uricemia, probabilmente dovuta alla rapida mobilizzazione dei depositi, ma nel sospetto di formazione di anticorpi anti-farmaco si introduceva terapia con Methotrexate 7.5 mg/settimana per os, ottenendo una maggior riduzione dei valori di acido urico dopo la settima somministrazione.

In letteratura sono stati descritti 5 case report di utilizzo del farmaco nella gotta e due studi randomizzati (rispettivamente 43 pazienti, somministrazione giornaliera, e 10 pazienti somministrazione giornaliera vs settimanale) con significativa riduzione dei valori di uricemia.

Conclusioni. In caso di gotta tofacea in soggetto con controindicazioni ad impiego di iOX ed uricosurici, gli enzimi dotati di attività urato ossidasi possono essere una valida alternativa. In Italia solo Rasburicase è disponibile anche se senza indicazione per gotta. Rimane aperto il problema del trattamento a lungo termine.

Keywords: Gotta, tofi, rasburicase.



EFFICACIA DELLA FANGOTERAPIA IN PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELLE GINOCCHIA**P150****C. Caimmi¹, G. Rubino², G. Paolazzi³, C. Benini¹, O. Viapiana¹, D. Gatti¹, M. Rossini¹**¹Unità di Reumatologia, Università di Verona; ²Terme di Pejo, Peio Fonti, Trento; ³U.O.C. di Reumatologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Corpo del lavoro. Alla luce delle poche evidenze sulla fangoterapia nell'osteoartrosi del ginocchio, lo scopo di questo lavoro era quello di valutare l'efficacia, in associazione con balneoterapia, della fangoterapia presso le terme di Pejo.

Materiali e Metodi. Si tratta di un trial clinico randomizzato in singolo cieco su pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio sintomatica da almeno 6 mesi, con score radiografico di Kellgren II-III ed uno WOMAC >46. I pazienti allocati nel braccio sperimentale (gruppo 1) sono stati sottoposti ad un ciclo di fangoterapia in associazione a balneoterapia termale. I pazienti allocati nel braccio di controllo (gruppo 2) sono stati trattati solo balneoterapia. Per entrambi i gruppi era consentito un eventuale trattamento farmacologico analgesico/FANS convenzionale. L'obiettivo primario era la risposta sullo score WOMAC. Le valutazioni sono state fatte al basale, al termine delle terapie ed a 3, 6, 9, 12 mesi.

Risultati. Sono stati arruolati 18 pazienti per gruppo. Al basale non vi erano differenze in termini di età, sesso, VAS dolore, score di Kellgren, WOMAC, terapia farmacologica in atto. Entrambi i gruppi presentano un calo significativo di VAS dolore fino a 6 mesi (9 per il gruppo 1), WOMAC dolore fino a 12 mesi e funzione fino a 6 mesi (12 per il gruppo 1). Al termine della terapia il WOMAC dolore si presentava più basso nel gruppo 1 (31 ± 13 vs 36.5 ± 9 , $p=0.044$) così come il miglioramento percepito ($40\pm 20\%$ vs $20\pm 3\%$, $p<0.001$). A 3 mesi solo il miglioramento percepito era maggiore nel gruppo

1 ($30\pm 20\%$ vs $10\pm 10\%$, $p<0.001$), essendo peraltro significativo per più pazienti (100% vs 72% , $p=0.045$). A 6 mesi i pazienti del gruppo 1 presentavano migliori punteggi WOMAC funzionale (37.5 ± 10 vs 43 ± 13 , $p=0.029$), percentuali di miglioramento ($20\pm 20\%$ vs $0\pm 10\%$) e quota di soggetti che lo ritenevano significativo (100% vs 27.8% , $p<0.001$). Dopo 9 mesi i pazienti del gruppo di controllo presentavano peggiori valori di WOMAC funzionale e dolore (40.5 ± 10 vs 46 ± 8 , $p=0.001$ e 39.5 ± 10 vs 45 ± 13 , $p=0.008$, rispettivamente), VAS dolore dopo 15 minuti di movimento (36.5 ± 16 vs 43 ± 26 , $p=0.045$) e quota di pazienti che lo ritenevano significativo (50% vs 0% , $p=0.001$). Infine, a 12 mesi nessuna differenza si rilevava fra i due gruppi. Si sottolinea come al termine della terapia, a 3, 6 e 9 mesi i pazienti del gruppo 1 riportavano un minore uso di antidolorifici/FANS senza però mai raggiungere la significatività.

Conclusioni. In pazienti con osteoartrosi delle ginocchia la fangoterapia con fanghi delle terme di Pejo, in associazione a balneoterapia, permettono di ottenere migliori valori di WOMAC e di patient reported outcomes rispetto alla sola balneoterapia. La numerosità campionaria non elevata potrebbe aver inficiato alcuni risultati, come l'uso di antidolorifici/FANS, tanto più considerata la terapia completa in atto nel gruppo di controllo.

Keywords: Artrosi, ginocchia, fangoterapia.

EFFICACIA DELLA FANGOTERAPIA IN PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELLE MANI**P151****C. Caimmi¹, G. Rubino², G. Paolazzi³, C. Benini¹, O. Viapiana¹, D. Gatti¹, M. Rossini¹**¹Unità di Reumatologia, Università di Verona; ²Terme di Pejo, Peio Fonti, Trento; ³U.O.C. di Reumatologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Corpo del lavoro. Alla luce dei pochi studi sulla fangoterapia nell'osteoartrosi delle mani, lo scopo di questo lavoro era quello di valutarne l'efficacia, in associazione a balneoterapia, presso le terme di Pejo.

Materiali e Metodi. Si tratta di un trial clinico randomizzato in singolo cieco su pazienti affetti da osteoartrosi delle mani sintomatica da almeno 6 mesi, con score radiografico di Kellegren II-III ed un AUSCAN dolore >4 e funzione >=26. I pazienti allocati nel gruppo 1 sono stati sottoposti ad un ciclo di fangoterapia in associazione a balneoterapia termale. I pazienti allocati nel braccio di controllo (gruppo 2) sono stati trattati con sola balneoterapia. Per entrambi i gruppi era consentito un eventuale trattamento farmacologico analgesico/FANS convenzionale. L'obiettivo primario era la risposta sullo score AUSCAN. Le valutazioni sono state fatte al basale, al termine delle terapie ed a 3, 6, 9, 12 mesi.

Risultati. Sono stati arruolati 26 pazienti per il gruppo 1 e 21 per il gruppo 2. Al basale non vi erano differenze in termini di età, sesso, VAS dolore, score di Kellegren, AUSCAN, terapia farmacologica in atto. Entrambi i gruppi presentano un calo significativo di VAS dolore fino a 9 mesi (12 per il gruppo 1), AUSCAN dolore fino a 12 mesi e funzione fino a 3 mesi (6 per il gruppo 1). Al termine della terapia l'AUSCAN si presentava comparabile fra i due gruppi, mentre il miglioramento percepito era maggiore nel gruppo 1 (38±16% vs 10±10%, p<0.001). A 3 mesi l'AUSCAN ed il miglioramento percepi-

to erano superiori nel gruppo 1 (p<0.001 per AUSCAN dolore e miglioramento, p=0.009 per rigidità e p=0.004 per funzione), essendo peraltro significativo per più pazienti (100% vs 73%, p=0.001). A 6 mesi i pazienti del gruppo 1 presentavano migliori punteggi AUSCAN (p<0.001 per dolore, p=0.056 per rigidità e p=0.008 per funzione), percentuali di miglioramento (20±25% vs 0±0%) e quota di soggetti che lo ritenevano significativo (76% vs 10.5%, p<0.001). Dopo 9 mesi i pazienti del gruppo di controllo presentavano peggiori valori di AUSCAN dolore e funzione (p=0.004 e p=0.046, rispettivamente), percentuale di miglioramento (p=0.004) e quota di pazienti che lo ritenevano significativo (37.5% vs 0%, p=0.005). Infine, a 12 mesi l'AUSCAN dolore e funzione restavano significativamente migliori nel gruppo 1 (p=0.006 e p=0.019, rispettivamente). Si sottolinea come al termine della terapia, a 9 e 12 mesi i pazienti del gruppo 1 riportavano un minore uso di antidolorifici/FANS senza però mai raggiungere la significatività

Conclusioni. In pazienti con osteoartrosi delle mani la terapia con fanghi delle terme di Pejo, in associazione a balneoterapia, permette di ottenere migliori valori di AUSCAN e di patient reported outcomes rispetto alla sola balneoterapia. La numerosità campionaria limitata può aver impedito il raggiungimento di alcune significatività statistiche.

Keywords: Artrosi, mani, fangoterapia.

STUDIO DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA A CRISTALLI DI URATO MONOSODICO, PIROFOSFATO DI CALCIO E FOSFATO BASICO DI CALCIO IN DIVERSE POPOLAZIONI LEUCOCITARIE

P152

A. Scanu¹, F. Oliviero¹, R. Luisetto², R. Ramonda¹, A. Doria¹, L. Punzi³, J.M. Dayer⁴

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dip. di Medicina-DIMED, Università di Padova; ²Dip. di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; ³Centro per la Gotta e le Malattie Metaboliche dell'Osso e Articolari, Reumatologia, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia; ⁴Università di Ginevra, Switzerland

Corpo del lavoro. Il contributo esatto delle varie popolazioni cellulari articolari quando attivate da diversi tipi di cristalli patogeni non è ancora stato determinato. Lo scopo del nostro studio è stato valutare la produzione di citochine pro- e anti-infiammatorie in vitro da parte di diversi tipi di leucociti stimolati con cristalli di urato monosodico (MSU), pirofosfato di calcio (CPP) e fosfato basico di calcio (BCP).

Materiali e Metodi. Leucociti polimorfonucleati (PMN), monociti e linfociti sono stati isolati dal sangue periferico di 4 volontari sani mediante centrifugazione su gradiente di densità e adesione differenziale. Le cellule sono state stimolate per diversi periodi di tempo (0-1-2-3-9-18-24-48-72 ore) con cristalli sterili di MSU, CPP o BCP alle concentrazioni di 0,01-0,05-0,1-0,5-1 mg/ml. La produzione di IL-1 β , IL-8, IL-6, CCL2, IL-1Ra e TGF β 1 è stata determinata tramite ELISA.

Risultati. La stimolazione dei PMN con i tre tipi di cristalli risultava in una moderata ma significativa produzione solo di IL-8 e IL-1Ra. I livelli più elevati di IL-8 sono stati osservati dopo 24 ore di trattamento con 0,5 mg/ml di MSU (292,65 \pm 38,23 pg/ml), 0,01 mg/ml di CPP (273,71 \pm 49,63 pg/ml) e 1 mg/ml di BCP (150,53 \pm 42,11 pg/ml). Alle stesse concentrazioni di cristalli, il rilascio di IL-1Ra continuava ad aumentare fino a 72 ore (MSU:2709,19 \pm 603,41; CPP:3614,57 \pm 518,13; BCP:5062,76 \pm 568,22 pg/ml). L'esposizione dei monociti ai differenti cristalli, invece, induceva un aumento significativo del rilascio di tutte le citochine valutate. I livelli più alti di IL-1 β e IL-6 sono stati osservati con i

cristalli di MSU a 0,5 mg/ml (200,16 \pm 36,25; 86,48 \pm 22,88 pg/ml), CPP a 0,05 mg/ml (171,44 \pm 39,81; 70,08 \pm 2,29 pg/ml) e BCP a 1 mg/ml (168,67 \pm 14,66; 94,84 \pm 13,55 pg/ml) dopo 18-24 ore di trattamento e poi diminuivano con il tempo, mentre quelli di CCL2 presentavano un andamento bifasico con un primo picco a 3 ore e un picco secondario (massimo) a 24 h (MSU:351,27 \pm 9,63; CPP:183,74 \pm 11,06; BCP:146,26 \pm 16,35 pg/ml). Alle stesse dosi di cristalli, la concentrazione di IL-8 era massima dopo 48 ore di stimolazione (MSU:4727,85 \pm 334,31; CPP:4704,45 \pm 144,25; BCP:3979,50 \pm 45,40 pg/ml), mentre il rilascio di IL-1Ra e TGF β 1 aumentava fino alla fine dell'esperimento (MSU:9108,03 \pm 590,00; 581,58 \pm 89,88; CPP:16703,14 \pm 1982,12; 346,64 \pm 44,35; BCP:19700,00 \pm 530,33 445,35 \pm 48,44 pg/ml). I linfociti stimolati con i tre tipi di cristalli non rilasciavano nessuna delle citochine analizzate.

Conclusioni. Questo studio dimostra che i PMN, i monociti e i linfociti di uno stesso donatore rispondono in modo diverso alla stimolazione con i cristalli di MSU, CPP o BCP. Il tipo di reazione osservata dipende anche dalla dose e dal tempo di esposizione. I PMN rilasciano solamente IL-8 e IL-1Ra, mentre i monociti rappresentano le principali cellule coinvolte nella produzione di citochine in questo tipo d'infiammazione. I tre tipi di cristalli inducono una rapida produzione delle citochine pro-infiammatorie; al contrario, sono richiesti periodi più lunghi per rilasciare alti livelli di quelle anti-infiammatorie.

Keywords: Microcristalli, citochine, leucociti.

**OSTEOPOROSI NELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE:
STUDIO CASO-CONTROLLO****P153****S. Bindoli¹, G. Franceschet², P. Galozzi¹, M. Zaninotto³, V. Camozzi², P. Sfriso¹**¹Università di Padova, U.O.C. Reumatologia, Padova; ²Università di Padova, U.O.C. Endocrinologia, Padova;³Università di Padova, Laboratory Medicine Unit, Padova

Corpo del lavoro. Stabilire se vi è un aumentato rischio di osteoporosi in una coorte di pazienti affetti da Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche (MAIS). Gli obiettivi del nostro studio sono focalizzati sull'analisi del metabolismo osseo nei pazienti affetti da MAIS rispetto al gruppo di controllo e sulla relazione tra markers di turnover osseo, RANK-L (Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand) e OPG (osteoprotegerina) e markers di infiammazione, nello specifico la proteina siero amiloide A (SAA).

Materiali e Metodi. 40 pazienti adulti in follow-up presso l'Unità Operativa di Reumatologia dell'Università di Padova affetti da Febbre Mediterranea Familiare (FMF), Sindrome TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome) e Deficit di Mevalonato Chinasi (MKD) e 40 soggetti sani (gruppo di controllo) sono stati reclutati tra marzo e giugno 2018. Sono stati raccolti campioni di sangue e urina, previo consenso informato scritto, al fine di determinare i seguenti parametri: calcio (Ca), fosforo (P), magnesio (Mg), albumina, paratormone (PTH), Vitamina-D, creatinina, peptide c-terminale (CTX), fosfatasi alcalina ossea (b-ALP), calciuria delle 24 ore, fosfaturia delle 24 h e proteina siero amiloide A. Inoltre sono stati dosati da siero con metodica ELISA, RANK-L e OPG. Sono state quindi condotte analisi densitometriche (DEXA) a livello lombare e femorale di ciascun soggetto mediante QDR Bone Densitometer Discovery (Hologic Inc., Waltham, MA). Il "Trabecular Bone Score" (TBS) è stato calcolato sulle immagini DEXA mediante iN Sight Software.

L'analisi statistica è stata condotta con il software Graph Pad Instat versione 3.00.

Risultati. Nella nostra coorte non abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra la densità minerale ossea (BMD) e il TBS dei pazienti affetti rispetto ai controlli. Inoltre, anche per quanto riguarda i valori del metabolismo fosfo-calcico non abbiamo osservato differenze significative. Come atteso, i livelli di SAA erano superiori nei pazienti rispetto ai controlli. ($p=0.0144$). Riguardo ai markers di turnover osseo invece abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa per OPG, con valori nettamente superiori nei pazienti rispetto ai soggetti sani ($p=0.0018$). Tuttavia per i restanti markers (b-ALP, CTX e RANK-L) non abbiamo osservato differenze significative tra i due gruppi.

Conclusioni. I pazienti della nostra coorte affetti da FMF, TRAPS e MKD non presentano un aumentato rischio di osteoporosi rispetto ai soggetti sani. Il TBS e la BMD sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi mettendo in evidenza una preservata qualità ossea nei nostri pazienti. I valori di OPG, più elevati nei pazienti, potrebbero suggerire un ruolo di protezione e di bilanciamento del turnover osseo in risposta a un contesto di iper-infiammazione. Infine, in accordo anche con i dati di letteratura, sarebbe opportuno considerare anche il valore della SAA in quanto proteina regolatrice dell'omeostasi del tessuto osseo.

Keywords: Osteoporosi, autoinfiammazione, OPG.

PROPOSTA ORGANIZZATIVA DI TELECONSULENZA SPECIALISTICA MOC: DATI PRELIMINARI DI UN MODELLO HUB-SPOKE NELLA PROVINCIA DI PERUGIA **P154**

L. Filippo, M. Cesarotti, A. Falorni, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli
S.C. Reumatologia Az. Osp. Perugia

Corpo del lavoro. La MOC DeXA fornisce la migliore stima del rischio di frattura tuttavia il solo esame strumentale non è sufficiente all'inquadramento clinico del paziente. Nella regione Umbria i farmaci antifratturativi di seconda linea sono sottoprescritti (-50% rispetto alla media nazionale) per difficoltà di accesso alla visita specialistica.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'utilità di un sistema software di teleconsulenza degli esami moc per l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici del paziente con osteoporosi.

Materiali e Metodi. Dall'1° Gennaio al 30 Aprile 2019 presso 3 punti moc della provincia di Perugia e presso l'ambulatorio della s.c. di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Perugia è stata installata una piattaforma software di teleconsulenza a distanza di esami moc così organizzata: prima dell'esame moc il paziente compila un questionario contenente le notizie cliniche necessarie ad un preliminare inquadramento clinico. Eseguita la moc i risultati dell'esame e il questionario vengono caricati dal tecnico radiologo nella piattaforma software. Il medico specialista (equipe composta da due reumatologi e un endocrinologo del Centro interaziendale per la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi di Perugia), visualizza da remoto il risultato moc e il questionario ed effettua una consulenza clinica che viene visualizzata dal paziente on-line con appositi codici. Nella consulenza clinica il paziente riceve indicazioni riguardanti: semplici indicazioni terapeutiche (apporto di calcio e vitamina D) e di follow-up (prossimo controllo moc) e soprattutto l'eventuale indicazione ad una visita specialistica per osteoporosi. In particolare i pazienti indirizzati alla visita specialistica sono:

- 1) Prima diagnosi di osteoporosi.
- 2) Pazienti in nota 79 quindi a potenziale alto rischio fratturativo.
- 3) Pazienti già in terapia farmacologica con lo scopo di verificare l'appropriatezza prescrittiva.

Per divulgare il servizio offerto nel mese di Febbraio è stata fatta una presentazione alla stampa e dal mese di Maggio sono iniziati incontri con i nuclei territoriali dei medici di medicina generale.

Risultati. Nel periodo indicato sono state eseguite 1385 teleconsulenze di esami moc, 788 (56,9%) sono state visualizzate dal paziente accedendo alla piattaforma software, la percentuale di visualizzazione è migliorata nel tempo: 47,2% nel bimestre Gennaio-Febbraio, 62,9% nel bimestre Marzo-Aprile, in relazione alla migliore conoscenza del servizio offerto e ad una ottimizzazione delle procedure di accesso on line. È stata richiesta con i criteri indicati (prima diagnosi, nota 79, terapia farmacologica in atto) una visita specialistica in 365 casi (26,3%), di questi al momento il 25,4% è stato valutato presso il centro di Perugia con una visita specialistica.

Conclusioni. La piattaforma software di teleconsulenza clinica di esami moc opportunamente ottimizzata (e potenzialmente integrata con l'inserimento automatico dei dati clinici necessari per il calcolo del rischio di frattura: DeFRAX), può rappresentare un mezzo ideale per l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti con osteoporosi.

Keywords: Osteoporosi, moc, frattura.

IPOFOSFATEMIA CON FGF23 ELEVATO: “COLPA” DEL TENOFOVIR?**P155****R. Bixio, A. Fassio, D. Gatti, M. Rossini***U.O.C. Reumatologia Università degli Studi di Verona*

Corpo del lavoro. Descrivere un caso di ipofosfatemia in paziente in trattamento con Tenofovir associato ad alti livelli di FGF23 e confrontare la letteratura disponibile riguardo tale associazione.

Materiali e Metodi. Descrizione del caso con documentazione clinica. Confronto con la letteratura (PubMed chiavi di ricerca: hypophosphatemia, tenofovir, FGF23).

Risultati. NG, donna di 76 aa giunge alla nostra attenzione per una storia fratturativa importante: 2 fratture vertebrali (2018), frattura spongiosa del piatto tibiale e frattura di caviglia (2019) in assenza fattori di rischio fratturativi noti. In anamnesi: epatite B cronica in terapia con Tenofovir (TDF), DMT2 in terapia con metformina e ipertensione arteriosa in terapia con ACEi. Agli esami: P-Ca (corretto per albumina) 8,9 mg/dl, P-PO4 0,8 mg/dl, PTH 6,1 pmol/L, vitD 27 ng/ml, CTX 0,104 ng/ml, ALP 159 U/L, creatinina 1,11 mg/dl. Alla DXA T-score neck -2,3, lombare -2,2. Il riassorbimento tubulare di fosfati era ridotto (TRP 70%, v.n. 82-90%). Abbiamo quindi dosato c-term-FGF23, risultato quasi dieci volte più elevato del normale (7,62 pmol/L, v.n. <0,8). In base all'anamnesi abbiamo escluso le forme di rachitismo ipofosfatemico genetiche e la Sindrome di McCune Albright. La paziente non aveva storia di patologie renali. La PET-TC con 68Ga-DOTATOC eseguita per escludere un'osteomalacia osteogenetica è risultata negativa. Abbiamo dunque attribuito la genesi dell'osteomalacia vitamina D resistente al TDF e avviato terapia con calcitriolo 0,25 mcg x3/die e fosfati in preparazione galenica 1,5 g/die in 3 dosi refratte. Dopo as-

sunzione di calcitriolo per 20 giorni e fosfati per 5 giorni si ripetevano ematochimici: P-PO4 2,9 mg/dl (ultima assunzione fosfati la sera precedente il prelievo). L'ipofosfatemia è un evento avverso noto in terapia con TDF, tuttavia in letteratura non c'è accordo sulla sua reale incidenza, né sull'eventuale meccanismo patogenetico, anche se la genesi sembrerebbe urinaria (aumentata fosfaturia). Saeedi et al. suggerivano che l'ipofosfatemia possa essere mediata da aumentati livelli di FGF23, come da loro descritto in un caso di paziente affetto da HIV che aveva presentato ipofosfatemia, FGF23 elevato e sindrome di Fanconi iatrogena (altro evento avverso segnalato in corso di terapia con TDF). Uno studio retrospettivo mette in dubbio l'associazione, non evidenziando alterazioni nei livelli sierici di fosforo in pazienti trattati con TDF e dati ricavati da una coorte di pazienti con HIV non hanno mostrato differenze nella fosfaturia rispetto al trattamento con altri antivirali. Altri gruppi infine hanno osservato come livelli di FGF23 (intero) siano più bassi nei pazienti trattati con TDF e addirittura si presentino inversamente proporzionali alle concentrazioni intracellulari dello stesso.

Conclusioni. Questo è il primo case report descritto di ipofosfatemia da TDF in Italia associato ad elevati livelli di FGF23. L'approccio farmacologico attuato è stato reso necessario dalla necessità della terapia antivirale. Il meccanismo con cui TDF induca ipofosfatemia ed il ruolo di FGF23 restano da chiarire.

Keywords: *Ipofosfatemia, tenofovir, FGF23.*

ACIDO NERIDRONICO NEL TRATTAMENTO DELL'EDEMA OSSEO. CONFRONTO DI DUE SCHEMI TERAPEUTICI VS TERAPIA CONSERVATIVA.

P156

A. Laria¹, A. Lurati¹, P. Faggioli², K.A. Re¹, D. Mazzocchi¹, D. Bompane², M. Marrazza¹, L. Castelnovo², A. Tamburello², A. Mazzone²

¹Reumatologia, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Magenta, Milano; ²Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Legnano

Corpo del lavoro. La sindrome da edema midollare osseo (BMES) è una sindrome disabilitante, caratterizzata da marcata artralgia e aumento dei fluidi interstiziali nel midollo osseo. Il decorso clinico è caratterizzato da spontaneo miglioramento in capo a 6-18 mesi (Roland Meizer, Wien Klin Wochenschr (2005) 117/7-8: 278-286).

Al momento non sono presenti in letteratura trattamenti codificati. Dati favorevoli sembrano emergere dalla somministrazione di aminobifosfonati in analogia al trattamento della CPRS.

Riportiamo in questo studio i dati relativi ad una casistica monocentrica trattata con neridronato somministrato secondo due schemi differenti di trattamento, oppure con strategia conservativa (analgesici e riposo).

Materiali e Metodi. 192 pazienti (122F/70M di età media 57.4 a range 35-81) affetti da BMES diagnosticata sulla base della sintomatologia e dei dati RMN, localizzata a vari siti articolari, sono stati assegnati consecutivamente a due schemi di somministrazione infusiva (ev) di neridronato.

Gruppo A: 78 pz neridronato 100 mg ev per 4 somministrazioni in 10 gg.

Gruppo B: 114 pz neridronato 100 mg ev per 4 somministrazioni ogni 21 gg.

Sono stati inoltre i dati (clinici e radiologici) di un gruppo di controllo di 21 Pazienti trattati in modo conservativo per coesistente controindicazione a trattamento con aminobifosfonati. Sono state raccolte al basale e al termine della terapia VAS dolore e VAS allodinia. La RMN è stata eseguita al basale e dopo 90 giorni dal termine delle infusioni. È stata valutata l'incidenza di effetti collaterali in relazione alla somministrazione.

Risultati. Un significativo miglioramento alla RMN con riduzione/scomparsa dell'edema osseo è stata osservata nel 99% dei pazienti di entrambi i gruppi ($p < 0.01$) senza differenza statisticamente significative nei due schemi posologici. Un analogo miglioramento sia per la VAS dolore che per la VAS allodinia è stato osservato nel 70% dei pazienti al termine del ciclo infusione e nel 93% dei pazienti dopo 90 giorni dal termine del ciclo infusione senza differenze tra i due schemi di trattamento ($p > 0.1$). Nel gruppo controllo il miglioramento RMN è stato osservato nel 57% dei casi e un miglioramento VAS nel 68%.

L'incidenza di effetti collaterali ha mostrato un trend favorevole nel gruppo B ($p > 0.05$).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da BMES la somministrazione di neridronato ad un dosaggio complessivo di 400 mg sembra essere un trattamento efficace in termini di riduzione del dolore e dell'allodinia e di miglioramento dell'estensione dell'edema alla RMN, rispetto al solo trattamento conservativo rappresentato da riposo articolare e analgesici. Non appaiono differenze significative sugli end points valutati tra i due schemi di trattamento adottati. Dai nostri dati non sono inoltre emerse reazioni avverse gravi in entrambi gli schemi di trattamento, anche se nel gruppo assegnato al trattamento dilazionato sembrerebbero meno frequenti gli effetti collaterali, anche se non raggiungono la significatività statistica. Ulteriori trials potrebbero aggiungere nuovi dati.

Keywords: *Sindrome edema osseo, neridronato, schemi terapeutici.*

LA SARCOPENIA E LA QUALITÀ DELL'OSSO, ANALIZZATA CON IL TOTAL BODY E IL TRABECULAR BONE SCORE, IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE.

P157

A. Casabella¹, S. Paolino¹, B. Ruaro¹, C. Serio², L. Molfetta², E. Alessandri¹, C. Pizzorni¹, A. Sulli¹, M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Policlinico San Martino, Di.M.I., Università degli Studi di Genova;

²CROPO, Centro di Ricerca per Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, Di.M.I., Università degli Studi di Genova

Corpo del lavoro. I Pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) possono presentare un aumento del rischio di osteoporosi (OP) come risultato di disturbi multisistemici inclusi l'effetto dei trattamenti, la riduzione dei livelli di vitamina D e l'inattività fisica. La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da una perdita progressiva e generalizzata della massa e della forza muscolare che impatta sulla qualità della vita. Il Trabecular Bone Score (TBS) è un indice ottenuto dall'esame densitometrico della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) che fornisce indirettamente una valutazione della struttura microarchitetturale dell'osso trabecolare (1-3).

Gli obiettivi di questo studio sono stati di esaminare le associazioni tra la densità minerale ossea, la qualità dell'osso, la massa grassa e la massa magra in tutto il corpo in pazienti di sesso femminile con AR e nei controlli sani (CNT).

Materiali e Metodi. Sono state arruolate 55 pazienti donne (età media 58±12 anni) affette da AR e 55 CNT (età media 52±16 anni). La Densità minerale ossea (BMD, g/cm²) a livello del rachide lombare (L1-L4) e la valutazione del corpo intero espresso dall'Indice di massa scheletrica relativa (RSMI) sono stati misurati mediante il densitometro DXA Lunar Prodigy (GE Lunar, Madison, WI, USA). Il valore di TBS è stato calcolato su tutti gli esami densitometrici del rachide lombare utilizzando il TBS iNsign software (Lunar Prodigy). Per tutti i soggetti è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI, kg/m²). Secondo l'equazione antropometrica (4), la sarcopenia è stata definita da RSMI<5.5 kg/m² nelle donne.

Risultati. La BMD±SD media tra AR e CNT era rispettivamente 0.894±0.127 g/cm² vs 1.298±0.672 g/cm² al livello della Colonna lombare e 0.694±0.842 g/cm² vs 1.132±0.998 g/cm² a livello del femore intero, p<0.001. Si osservavano valori di BMI and RSMI più bassi nei pazienti RA, 26.1±3.92 kg/m² and 5.94±0.42 kg/m² rispettivamente, rispetto al gruppo CNT (23.7± 2.98 kg/m² and 6.92±0.71 kg/m²). Diciannove pazienti donne AR (il 35%) presentavano sarcopenia. La Maggior parte delle pazienti con AR (l'80%) mostravano una diminuita densità minerale ossea significativamente più bassa rispetto al gruppo CNT (p<0.001). I valori di TBS a livello del rachide lombare sono risultati significativamente più bassi nei pazienti affetti da AR nei confronti del gruppo CNT rispettivamente: 0.868±0.227 vs 1.482±0.113, p<0.001. Non risultavano significative correlazioni tra i valori BMI kg/m² and RSMI kg/m². Si notava invece una positiva correlazione tra i valori di TBS e RSMI nelle pazienti con AR (p=0.002).

Conclusioni. Questo studio mostra come la sarcopenia sia frequente nelle pazienti donne affette da AR per lo più in quelle classificate come normali o in sovrappeso secondo il BMI. Pertanto i valori di TBS e BMD, come dimostrato, potrebbero avere un ruolo chiave in un feedback muscolo-osso nelle malattie reumatiche infiammatorie croniche sistemiche, come la AR.

Keywords: Trabecular bone score, artrite reumatoide, sarcopenia.

LA GESTIONE DELL'OSTEOPOROSI NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI FEGATO: UN AMBULATORIO COMBINATO **P158**

V. Campanella¹, C. Mazzealli², C. Casu¹, L. Belloli¹, M. Romano¹, N. Ughi¹, D.A. Filippini¹, M. Muscarà¹, E. Schito¹, M. Di Cicco¹, E. Verduci¹, M. Chevallard¹, O.M. Epis¹

¹Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, SC Reumatologia, Milano; ²Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, SC Gastroenterologia ed Epatologia, Milano

Corpo del lavoro. I pazienti trapiantati di fegato presentano un maggior rischio di sviluppare osteoporosi severa e fratture che aumentano il rischio di mortalità, sia prima del trapianto che dopo. La perdita ossea maggiore si ha nei primi sei mesi dopo il trapianto: tale rischio è in parte intrinseco alla malattia di base ed in parte legato alla terapia immunosoppressiva e alle alte dosi di corticosteroidi. Le principali difficoltà sono legate all'assenza di percorsi dedicati, per questo motivo, l'UOC di Reumatologia ha iniziato un percorso diagnostico/terapeutico condiviso con la UOC di Epatologia e trapianti per i pazienti candidati al trapianto e per quelli già trapiantati.

Materiali e Metodi. Dal settembre 2018 al maggio 2019 abbiamo valutato 18 pazienti trapiantati di fegato e 2 pazienti in attesa di trapianto. Tutti i pazienti avevano effettuato MOC

femorale e lombare, rx colonna dorso-lombare ed esami del metabolismo fosfo-calcico.

Risultati. Tutti i pazienti presentavano osteoporosi severa sia a livello lombare che femorale con bassi valori di densità di massa ossea (BMD). In considerazione del quadro densitometrico e del rischio fratturativo, in tutti è stata avviata terapia antiassorbitiva. Nello specifico, in 15 pazienti abbiamo prescritto denosumab, in 2 acido zoledronico e in tre bifosfonati orali.

Conclusioni. La creazione di un ambulatorio combinato tra reumatologi ed epatologi consente una migliore gestione di pazienti a rischio di osteoporosi fratturativa e permette la presa in carico globale di un paziente di per sé fragile.

Keywords: Osteoporosi, trapianto, ambulatorio combinato.

GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS REVIEW**P159****G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, L. Idolazzi, G. Orsolini, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini***Università degli Studi di Verona*

Corpo del lavoro. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a common form of secondary osteoporosis and is a cause of increased morbidity and mortality. The pathogenesis of GIOP includes decreased bone formation and increased bone resorption. Clinicians can rely on several effective medications for the treatment and prevention of GIOP, including antiresorptive drugs (i.e. bisphosphonates) and bone anabolic drugs (i.e. teriparatide).

Materiali e Metodi. We have performed a literature review on GIOP. Recent studies have further highlighted that GIOP is a major public health concern and have provided new insights on the pathogenesis of GIOP, in particular, the dose-dependent effects of glucocorticoids on bone. New evidence on the real-world effectiveness of established GIOP therapies have been recently published as well as the results of the 24-months denosumab randomized controlled trial in GIOP. To date six large randomized controlled trials have been published.

Risultati. The clinical assessment of GIOP has potential pitfalls since dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) may

underestimate the risk of fracture in patients treated with glucocorticoids. Many national organizations have developed guidelines for assessing fracture risk and treating patients with, or at risk for, GIOP. These groups advocate both anti-resorptive agents and bone-forming agents based predominantly on their efficacy in improving bone mineral density. Oral bisphosphonates are generally the first-line therapy for GIOP in most patients due to their proven efficacy, good safety, and low cost. For those patients at greater risk of fracture, teriparatide should be considered earlier, based on its ability to significantly reduce vertebral fractures when compared with alendronate.

Conclusioni. GIOP and fragility fractures are important adverse events related to the long-term use of glucocorticoids. Recent studies have provided additional data on the epidemiology and pathogenesis of GIOP and on the efficacy and effectiveness of GIOP therapies.

Keywords: *Glucocorticoid-Induced, osteoporosis, fractures.*

ASYMPTOMATIC ADULT HYPOPHOSPHATASIA: A CASE REPORT**P160****G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, L. Idolazzi, G. Orsolini, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini***Università degli Studi di Verona*

Background. Tissue non-specific alkaline phosphatase (TNSALP) is an ubiquitous enzyme fundamental for bone tissue development and growth. Adult Hypophosphatasia (HPP) is a rare genetic disease caused by a defective TNSALP activity. HPP is frequently misdiagnosed due to the lack of clinical manifestation.

Materials and Methods. We report an asymptomatic woman with HPP that, after 5 years follow-up suffered of a bone fracture.

Results. The patient never suffered of clinically relevant bone fracture or nephrolithiasis; she had an active life and recently entered the menopause. Prior to her visit at the Rheumatology Unit of the University of Verona the patient performed a dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in 2010 that showed a T-score of -1,6 at lumbar spine and -2.3 at femoral neck and total hip. Serum TNSALP was low on repeated tests (19 IU/L). All other causes of low TNSALP were ruled out. Serum

levels of Vitamin B6 was 199 nmol/L (normal values 25-120 nmol/L). Sequencing of genomic DNA revealed a previously unreported mutation at nucleotide 1252G > A (Gly418Arg) leading to a defective enzyme product in the subject. HPP was suspected because of the lack of the expected increase of serum TNSALP at menopause. Bone mineral density (BMD) decreased significantly at lumbar spine, femoral neck and total hip from 0,878 g/cm² (T-score -1.6) to 0,702 g/cm² (T-score -3.2), from 0,714 g/cm² (T-score -2.3) to 0,531 g/cm² (T-score -2.9) and at from 0,657 g/cm² to 0,594 g/cm² respectively in the following five years. A total spine x-ray showed a grade 1 fracture of T10 according to the Genant classification.

Conclusions. Our case report underlines the importance of early diagnosis and that the lack of increase of TNSALP at menopause must be a wake-up call for clinicians.

Keywords: *Hypofosfatasia, genetic disease, osteoporosis.*

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA E RIPETIBILITÀ DELLA TECNOLOGIA REMS NEL CONFRONTO TRA DUE DISPOSITIVI DIFFERENTI

P161

E. Quarta¹, L. Quarta¹, D. Perrone², A. Grimaldi¹, M. Muratore¹

¹O.U. di Reumatologia, Ospedale Galateo, San Cesario di Lecce, ASL Lecce; ²Consiglio Nazionale delle Ricerche, IFC CNR, Lecce

Corpo del lavoro. Il monitoraggio del paziente osteoporotico è spesso reso difficile perché molte volte non viene utilizzato lo stesso sistema densitometrico nei controlli di follow-up. È noto che ogni apparecchio ha un margine di errore e questo valore aumenta se vengono usati dispositivi diversi seppur della stessa casa produttrice ed aumenta ulteriormente se questa è differente. Poter avere un sistema densitometro che ti assicuri che le eventuali variazioni di BMD misurate non siano dovute all'incertezza dello strumento di misura o alla variabilità tra due diversi dispositivi è fondamentale.

La tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) rappresenta un nuovo approccio non ionizzante per la densitometria ossea sui siti anatomici di riferimento per la diagnosi dell'osteoporosi (vertebre lombari e collo del femore) (1). Scopo del presente lavoro è determinare l'effetto dell'utilizzo di due dispositivi distinti sulla performance della tecnologia REMS nella valutazione dello stato osseo sui siti femorale e lombare.

Materiali e Metodi. Sono state arruolate 96 pazienti donne caucasiche di età compresa tra 30 e 70 anni. Su ciascuna paziente sono state eseguite due scansioni con tecnologia REMS sul sito femorale e due scansioni sul sito lombare. Tutte le scansioni REMS sono state effettuate facendo uso di due identici dispositivi ecografici dedicati (dispositivo A e B; Echo Station, Echolight SpA), usati secondo le indicazioni d'uso fornite dalla ditta produttrice. Il primo set di scansioni (lombare e femorale) è stato eseguito su ciascun paziente utilizzando il dispositivo A, mentre il secondo set di scansioni è stato realizzato adoperando il dispositivo B. L'influenza dell'utilizzo

di due differenti dispositivi sulla performance della tecnologia REMS è stata valutata mediante il calcolo del Coefficiente di Variazione (CV) medio in percentuale.

Risultati. La misura della variazione inter-dispositivo dei valori densitometrici di BMD tra le due misure successive ottenute per ciascun paziente sul collo del femore e sulle vertebre lombari, utilizzando i dispositivi A e B, ha prodotto un CV medio pari a 0.42% e 0.53% sui siti femorale e lombare, rispettivamente. L'assenza di radiazioni ionizzanti e la rapidità di esecuzione dell'esame, della durata di soli 40 secondi per il sito femorale ed 80 secondi per le vertebre lombari, ha permesso di ripetere l'esame in tempi rapidissimi e senza creare alcun disagio al paziente.

Conclusioni. Affinché una determinata tecnica densitometrica sia realmente efficace, è fondamentale che questa, oltre ad essere accurata, sia anche molto performante in termini di ripetibilità delle misure, in modo da assicurare che le eventuali variazioni di BMD riscontrate nel tempo non siano dovute alla variabilità tra due diversi dispositivi. I risultati ottenuti mostrano come la performance della tecnologia REMS non subisca cambiamenti nella valutazione dello stato dell'osso al variare del dispositivo utilizzato.

Bibliografia

1. Di Paola M, et al., Osteop. Int., 2019.

Keywords: Osteoporosi, femore, colonna vertebrale, densitometria REMS.

PREVALENZA DI OSTEOPOROSI E DISTRIBUZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA SECONDO L'ALGORITMO DEFRA**P162**

A. Lurati¹, A. Laria¹, P.M. Faggioli², M. Marrazza¹, K.A. Re¹, D. Mazzocchi¹, L. Castelnovo², A. Tamburello², E. Zaccara², A. Mazzone²
¹Reumatologia, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Magenta, Milano; ²Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Legnano

Corpo del lavoro. Scopo del presente studio è stato valutare la prevalenza di osteoporosi e la distribuzione del rischio di frattura al 10 anni secondo l'algoritmo DeFRA sviluppato dalla società italiana di osteoporosi, metabolismo osseo e malattie scheletriche (SIOMMMS) a partire dal FRAX, in una popolazione femminile con età compresa tra 50 e 90 anni.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati di 1278 donne in menopausa con età compresa tra 50 e 90 anni, valutate presso il nostro centro nel corso del 2018. Per ogni soggetto sono stati raccolti i dati antropometrici, i valori densitometrici DXA femorali ed è stato calcolato il rischio di frattura DeFRA. È stata calcolata la prevalenza di osteoporosi in diverse fasce di età, definita come un valore DeFRA maggiore o uguale al 20% per fratture maggiori (Cipriani C Endocrinol Invest (2018) 41: 431-438). I dati raccolti sono stati suddivisi in fasce di rischio di frattura a 10 aa (<10%, 10-19%, 20-29%, 30-39%, >40%), in accordo con la letteratura.

Risultati. La prevalenza di osteoporosi è stata di 32.79% nella popolazione generale, in accordo con i dati presenti in letteratura, con percentuali all'interno delle varie decadi di età comprese tra il 7.92% nei soggetti di età 50-59 anni e il 35% nei soggetti >80 anni. Con l'aumentare dell'età dei soggetti si è osservato un graduale aumento armonico di tutte le fasce di rischio >10%.

Conclusioni. I nostri dati confermano quelli di letteratura che evidenziano una prevalenza di osteoporosi nella popolazione di età >50aa di 37.4% utilizzando l'algoritmo DeFRA. In secondo luogo, i nostri dati evidenziano un graduale aumento della numerosità campionaria di tutte le fasce di rischio >10%. I nostri risultati necessitano conferma in studi di più ampia portata, in considerazione delle necessità di ottimizzare le strategie di prevenzione trattamento dell'osteoporosi.

Keywords: Osteoporosi, DeFRA, epidemiologia.

APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA REMS IN PAZIENTI CON PATOLOGIE REUMATICHE

P163

M.D. Tomai Pitinca¹, C. Caffarelli², F.A. Lombardi¹, C. Guerra³, V. Francolini², S. Gonnelli², R. Nuti²

¹Consiglio Nazionale delle Ricerche Istituto di Fisiologia Clinica, IFC-CNR, Lecce; ²Dipartimento di Medicina,

Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena; ³Unità Operativa Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Corpo del lavoro. Numerose patologie reumatiche come ad esempio l'Artrite Reumatoide, l'Artrite Idiopatica giovanile, l'Artrite Psoriasica, la Spondilite Anchilosante, il Lupus Eritematoso Sistemico, la Dermatomirosite/Polimiosite e le Vasculiti sono caratterizzate da osteoporosi e fratture da fragilità. Le citochine infiammatorie, il trattamento steroideo, l'immobilizzazione e la ridotta attività fisica dovuta al dolore articolare e alla debolezza muscolare sono considerate i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di una bassa densità minerale ossea in queste patologie. Numerose evidenze hanno messo in luce il ruolo delle citochine pro infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL17) nella regolazione dell'omeostasi ossea. Infatti l'infiammazione cronica è spesso caratterizzata da uno squilibrio tra formazione e riassorbimento osseo a favore di quest'ultimo con una netta prevalenza dell'osteoclastogenesi che è un forte determinante nella perdita ossea che si realizza nelle malattie reumatiche.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'utilità della tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry) nella valutazione del paziente reumatologico comparandola alla Densitometria ossea DEXA attualmente riconosciuta come gold standard per la valutazione della densità minerale ossea.

Materiali e Metodi. Sono state prese in considerazione 20 pazienti (età media 60,6 \pm 14,41) di sesso femminile, affette da diverse patologie di interesse reumatologico. Ogni paziente è stata sottoposta ad una indagine densitometrica tramite tecnologia DEXA e REMS a livello del femore e della colonna lombare. In particolare, dopo aver valutato che tutti gli esami fossero stati effettuati correttamente secondo le indicazioni dei manuali di ogni strumento, sono stati confrontati 18 esami lombari e 20 esami femorali (DEXA vs REMS).

Risultati. La correlazione tra i valori BMD con metodica DXA e BMD con metodica REMS risultava essere elevata sia a livello lombare ($p<0.05$) che a livello femorale ($p<0.01$). I valori di T-score ottenuti con tecnica REMS risultavano ridotti rispetto a quelli ottenuti con metodica DXA.

Conclusioni. Questi risultati mostrano come la tecnologia REMS sia in grado di discriminare le pazienti con osteoporosi tanto quanto la tecnologia DEXA. La tecnica REMS può rappresentare un'opzione diagnostica soprattutto in pazienti affetti da malattie reumatiche che determinano alterazioni a carico del rachide riducendo così la sensibilità diagnostica della metodica DEXA.

Keywords: REMS, DEXA, osteoporosi.

TECNOLOGIA REMS: UN NUOVO APPROCCIO PER SMASCHERARE L'OSTEOPOROSI? UN CASO CLINICO

P164

M.D. Tomai Pitinca

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce (IFC-CNR-LE), Lecce

Corpo del lavoro. L'innovativo approccio recentemente introdotto per la diagnosi non ionizzante di osteoporosi, definito come Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS), è stato clinicamente validato attraverso studi monocentrici e multicentrici. Lo scopo di questo studio è stato quello di effettuare una valutazione densitometrica tramite tecnologia REMS sulle vertebre lombari e femorali in pazienti affette da condizioni che possono ostacolare la diagnosi di osteoporosi attraverso la tecnologia DEXA.

Materiali e Metodi. Una donna Tedesca di 76 anni è stata sottoposta, per la prima volta, ad una valutazione della densità minerale ossea. La paziente non aveva una storia di frattura ma soffriva di una condizione di coxoartrosi che aveva richiesto un intervento di protesi d'anca bilaterale. Per tale motivo la valutazione della densità minerale ossea è stata eseguita a livello lombare ed a livello del polso (terzo distale del radio misurato a livello del braccio non dominante).

Risultati. I valori ottenuti dalla densitometria ossea DEXA

mostravano una diagnosi di lieve osteopenia (T-score L1-L4 (L3) =-1.2). Erano presenti artefatti artrosici a livello della colonna. L'esame a livello del polso mostrava una diagnosi di osteoporosi con un T-score =-3. La valutazione tramite tecnologia REMS delle vertebre lombari (L1-L4) mostrava una chiara diagnosi di osteoporosi (T-score L1-L4=-2,8) così come era stato mostrato dalla densitometria ossea effettuata con tecnologia DEXA del polso.

Conclusioni. Il caso clinico presentato è un esempio di come la tecnologia REMS sia in grado di analizzare la Densità Minerale Ossea, con adeguata accuratezza, nonostante il paziente sia affetto da alterazioni artrosiche. Sono necessari ulteriori indagini, ma questo caso clinico e l'esperienza acquisita con questa tecnica ci permette di affermare che essa può essere utile per individuare tutti quei casi di fragilità ossea spesso non diagnosticati ed evidenti solo al momento della frattura.

Keywords: BMD, REMS, densitometria.

EFFICACIA E SICUREZZA DEL LESINURAD IN PAZIENTI CHE NON ABBIANO RAGGIUNTO LIVELLI TARGET DI ACIDO URICO SIERICO COME DA LINEE GUIDA EUROPEE 2016

P165

G.M. D'Avola¹, L.A. Licciardello²

¹Servizio Reumatologia U.O.C. Medicina P.O. Acireale Asp Catania; ²Università di Catania Clinica Medica Azienda Cannizzaro, Catania

Corpo del lavoro. Riportare la nostra esperienza in merito all'uso del LESINURAD, uricosurico che agisce su URAT1 e OAT4 nel tubulo contorto prossimale del rene, somministrato come approvato da EMA associato a inibitore xantina ossidasi, in pazienti con gotta (con o senza tofi) che non abbiano raggiunto target di uricemia con inibitore della in monoterapia **Materiali e Metodi.** durante gli ultimi 18 mesi abbiamo trattato 25 pazienti affetti da iperuricemia (criteri per la diagnosi di gotta) con: iperglicemia maggiore-uguale 6,0 e con maggiore-uguale 2 riacutizzazioni di malattia nei 12 mesi precedenti, non responsivi alla terapia convenzionale (allopurinolo e-o flebuxostat). Quindici pazienti all'E.O. evidenziavano multiple articolazioni dolenti, tumefatte e presenza di tofi, iperuricemia, incremento degli indici flogosi ed ecografia articolare tutto supportante diagnosi di gotta. Tutti i pazienti erano stati trattati con allopurinolo fino a 300 mg-die o flebuxostat 80 mg-die FANS senza adeguata risposta clinica, inoltre l'uso di prednisone fino a 25 mg/die, usato nelle epicrisi, determinò risposta parziale ma sospeso per le complicanze da steroide. Perciò si è aggiunto LESINURAD 200 mg al mattino insieme all'inibitore XO. Tutti i pazienti sono stati controllati al baseline, 3°-6°-12°-18° mese di terapia per emocromo colesterolo trigliceridi transaminasi protidogramma Es Urine glicemia, ECG funzionalità renale

Risultati. Lesinurad ha determinato al terzo e sesto mese di terapia notevole miglioramento della sintomatologia articolare e del quadro clinico complessivo, raggiungendo i livelli target di uricemia maggiori di 6 mg-dL (360 mmol-L) per i pazienti con gotta di grado lieve-moderato e livelli minori di 5mg-dL in quelli con gotta severa (tofi o comorbilità). Sono stati controllati i parametri ematochimici già citati e non venivano registrati effetti collaterali; Per quanto riguarda il volume dei tofi, l'Ecografia ha riscontrato già al dodicesimo mese riduzione del loro volume. È stato riscontrato netto miglioramento del metabolismo glicidico nel sottogruppo di 6 pazienti con alterazioni in tal senso già al terzo mese di follow-up pur restando eguali le terapie ipoglicemizzanti e le abitudini alimentari grazie al non più necessario ricorso all'uso di steroide.

Conclusioni. Data la frequente comorbilità registrata tra i pazienti con gotta, l'uso di lesinurad in associazione a flebuxostat o allopurinolo rappresenta lo strumento terapeutico indispensabile sia nel controllo della iperuricemia in gotta non responsiva alla terapia convenzionale, sia nel controllo delle patologie metaboliche o comorbilità spesso concomitanti o ad essa dovute, sia nella riduzione del volume dei tofi come peraltro riscontrato ecograficamente. Riteniamo indispensabile la contemporanea associazione di inibitore XO e lesinurad per raggiungere l'obiettivo dei livelli target di uricemia nei responders agli Inibitori XO.

Keywords: Gotta, iperuricemia, livelli target uricemia.



PRIMA



DOPO

POLYARTICULAR, DEFORMING AND EROSIVE ARTHRITIS WITH NODULOSIS: RHEUMATOID ARTHRITIS AND NODULOSIS OR TOPHACEOUS GOUT? P166

F. Ghellere, E. Fracassi, I. Montanari, M. Masia, A. Giollo, M. Rossini
Università di Verona, A.O.U.I., U.O.C. Reumatologia, Verona

Background. This clinical case concerns a patient with previous diagnosis of rheumatoid arthritis (7 years) and rheumatoid nodulosis not responsive to DMARDs, which however turned out to be a case of polyarticular tophaceous gout.

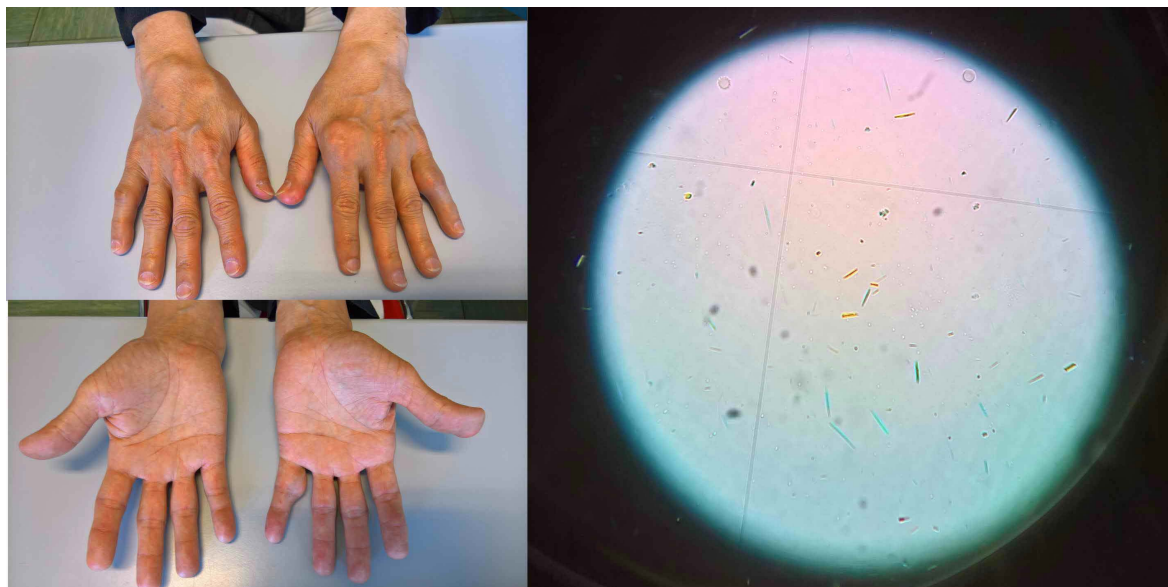
Materials and Methods. A 53-year-old patient arrives at the rheumatology clinic for the evaluation of recurrent, additional pain and swelling of several small joints (initially of the feet, later on of the hands too) for many years. Treatment with DMARDs was unsuccessful, so the patient had chronically to take NSAIDs and steroids. Previous ultrasound examination described the appearance of the nodules without specific characterization. The patient reports the tendency of the existing nodules to enlarge and the appearance of new ones. During the visit, multiple MCP, PIP and MTP joints are found to be painful and swollen. Nodular formations are appreciated in several articular and soft tissue sites.

Results. Joint xrays showed multiple bone erosions in particular underneath the suspicious tophaceous formations. Blood tests showed negativity of autoimmune rheumatological antibodies and increased uric acid (10.3 mg/dL). Articular ultrasonography found diffuse deposits of crystals with a double contour echographic appearance, the nodules were then confirmed as tophi. An unsuccessful attempt was made to aspirate the contents of a newly formed painful nodule of a

PIP. Then a washing was performed with microscopic analysis of the liquid and following infiltration of steroid and lidocaine. At the microscopic analysis of a drop of the washing liquid important crystal formations of uric acid could be seen. The patient then started a treatment with febuxostat 80 mg/day, prednisone 12.5 mg/day, Colchicine 1 mg/day. After 4 months of hypouricemic therapy, an initial decrease in uric acid levels (7.4 mg/dL) and a slight improvement in pain and swelling could be noted. Due to the significant erosive joint involvement and the only slight decrease in uric acid levels, additional therapy with lenisurad was set with a further significant drop to normal uric acid values.

Conclusions. An incorrect initial classification led to an ineffective chronic pharmacological therapy and to the progression of joint erosive pathology. Sometimes it can be difficult to distinguish between nodular formations of rheumatoid arthritis and gout but in this case the blood tests, together with the typical ultrasonographic and microscopic appearance of the crystals allowed to re-evaluate the previous diagnosis and to set an effective therapy. Infiltrative skills can be useful for diagnosis in some difficult cases. Indeed, a microscopic analysis of the synovial fluid could have led to a correct diagnosis much earlier.

Keywords: Gotta, infiltrazioni, artrite da cristalli.



ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELL'ECOGRAFIA IN PAZIENTI CON SOSPETTA ARTROPATIA DA MICROCRISTALLI

P167

A. Di Matteo¹, E. Filippucci^{1,2}, E. Cipolletta¹, J. Di Battista¹, M. Di Carlo¹, F. Salaffi¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, UK

Corpo del lavoro. Lo scopo principale di questo studio è di valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nella diagnosi di artropatia da microcristalli in pazienti con sinovite di recente insorgenza (<6 settimane).

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati consecutivamente pazienti con sinovite di recente insorgenza, mono o poliarticolare, inviati alla nostra clinica per valutazione ecografica ed eventuale artrocentesi. Un reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinici e laboratoristici, ha effettuato un esame ecografico per confermare, in prima istanza, la presenza di liquido sinoviale. Successivamente lo stesso reumatologo ha valutato, sia nella sede interessata, sia nelle sedi anatomiche più comunemente coinvolte in corso di gotta e condrocalinosi, i rilievi ecografici indicativi delle rispettive patologie in accordo con le definizioni OMERACT.

Le seguenti sedi sono state valutate bilateralmente:

- I articolazione metatarsofalangea (cartilagine ialina);
- ginocchio (cartilagine ialina dei condili femorali, fibrocartilagini meniscali, solco popliteo, tendine patellare);
- II articolazione metacarpofalangea (cartilagine ialina);
- anca (cartilagine ialina della testa femorale, fibrocartilagine acetabolare, articolazione coxo-femorale);
- polso (fibrocartilagine triangolare del carpo).

I rilievi ecografici sono stati quindi confrontati con i risultati del liquido sinoviale (assenza/presenza e tipologia di cristalli). In paziente con sinovite polidistrettuale, l'artrocentesi è stata effettuata a livello del ginocchio (se coinvolto), per una maggiore facilità di esecuzione della procedura a tale livello.

Risultati. Sono stati reclutati 46 pazienti: 10 affetti da malattia da deposito di calcio pirofosfato, 12 da gotta e 24 controlli (10 con artrite reumatoide, 7 con artrite psoriasica, 6 con osteoartrite del ginocchio, 1 con artrite settica di ginocchio).

La tabella I mostra i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dell'esame ecografico nell'identificazione di artrite da microcristalli, utilizzando l'esame del liquido sinoviale come gold standard, valutando sia la sola sede interessata dal processo sinovite, sia la sede interessata dal processo sinovite più le sedi "bersaglio" di artropatia da microcristalli.

Conclusioni. L'ecografia è una metodica affidabile nella valutazione dei pazienti con sospetta artropatia da microcristalli e con sinovite di recente insorgenza.

Keywords: CPPD, ecografia, gotta.

Tabella I - Accuratezza diagnostica dell'esame ecografico nella identificazione di artrite da microcristalli.

	SE	SP	VPP	VPN
<i>Sede dolente</i>	0.74 (0.51-0.89)	0.96 (0.76-0.99)	0.94 (0.71-0.99)	0.79 (0.59-0.91)
<i>Sede dolente + altre articolazioni</i>	0.93 (0.70-0.98)	0.96 (0.76-0.99)	0.95 (0.75-0.99)	0.92 (0.71-0.98)

Legenda. SE: sensibilità, SP: specificità, VPN: valore predittivo negativo, VPP: valore predittivo positivo.
Tutti i risultati sono espressi come stima puntuale e rispettivo intervallo di confidenza al 95% tra parentesi.

DOSI ULTRA BASSE DI ANTI-INTERLEUCHINA 1 NELLA GOTTA CRONICA: UNA TERAPIA SICURA ED EFFICACE IN COMBINAZIONE CON BASSE DOSI DI COLCHICINA ED AGENTI IPO-URICEMIZZANTI

P168

M. Capassoni, F. Galluccio, M. Matucci Cerinic

A.O.U. Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare l'efficacia di dosi ultra basse di inibitori dell'interleuchina 1 somministrati per via sub-linguale in pazienti con artrite gotosa ad andamento remittente, non completamente controllati con regimi terapeutici standard.

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione erano la diagnosi di gotta cronica con andamento remittente (flare di riacutizzazione in pazienti con gotta cronica in assenza di periodi intercritici), livelli elevati di proteina C reattiva e la necessità di assumere FANS o steroidi in cronico, con riacutizzazioni

di malattia alla sospensione. Abbiamo selezionato 20 pazienti che rispettavano questi criteri (i pazienti intolleranti al farmaco oggetto di studio, con scarsa compliance alle terapie e alla dieta, con iperuricemia o insufficienza renale terminale sono stati esclusi dallo studio)

Lo studio consiste di due parti. Una parte osservazione durante la quale i pazienti trattati per 6 mesi con 0,5-1 mg al giorno di colchicina e 300 mg/die di allopurinolo. Ogni paziente ha eseguito visita al baseline a 3 e a 6 mesi. Ad ogni controllo sono stati raccolti dati ematici (livelli di PCR e uricemia),

CONTROLLO								
colchicina 0.5-1 mg giorno + allopurinolo 300mg								
	BASELINE		3 MESI		6 MESI		N° FLARE	
	PCR	VAS	PCR	VAS	PCR	VAS		
PZ 1	0,78	6	0,65	5	0,71	6	x	
PZ 2	0,69	5	0,72	7	0,67	6	x	
PZ 3	0,98	7	0,91	7	0,89	7	xxx	
PZ 4	0,67	4	0,75	5	0,71	5	x	
PZ 5	1,03	5	1,1	6	0,96	6	xx	
PZ 6	0,85	6	0,82	6	0,77	5	x	
PZ 7	1,12	8	1,2	8	1,05	8	xxxx	
PZ 8	0,71	4	0,68	4	0,73	4		
PZ 9	0,84	5	0,85	5	0,82	5	xx	
PZ 10	0,68	4	0,7	5	0,7	5		
PZ 11	0,77	6	0,74	5	0,7	6	x	
PZ 12	0,92	5	0,69	5	0,84	7	x	
PZ 13	0,59	4	1,35	7	0,9	6	xx	
PZ 14	0,62	6	0,75	6	0,98	7	x	
PZ 15	0,81	5	0,76	5	0,87	6	x	
PZ 16	0,87	6	1,1	8	1,05	7	xxx	
PZ 17	1,05	7	1,4	8	0,98	7	xx	
PZ 18	0,72	3	0,7	4	0,68	3		
PZ 19	0,76	5	0,95	6	0,84	6	x	
PZ 20	0,95	7	0,78	6	0,88	7	xx	

Variabile	Media	Dev std	Quartile inferiore	Mediana	Quartile superiore	Minimo	Massimo
PCR_0	0.82	0.15	0.70	0.80	0.94	0.59	1.12
PCR_3	0.88	0.23	0.71	0.77	1.03	0.65	1.40
PCR_6	0.84	0.12	0.71	0.84	0.93	0.67	1.05
VAS_0	5.40	1.27	4.50	5.00	6.00	3.00	8.00
VAS_3	5.90	1.25	5.00	6.00	7.00	4.00	8.00
VAS_6	5.95	1.19	5.00	6.00	7.00	3.00	8.00
d_pcr_3	0.06	0.21	-0.04	0.01	0.11	-0.23	0.76
d_pcr_6	0.02	0.13	-0.07	-0.03	0.05	-0.09	0.36
d_vas_3	0.50	1.05	0.00	0.00	1.00	-1.00	3.00
d_vas_6	0.55	0.76	0.00	0.50	1.00	-1.00	2.00

SPERIMENTALE								
colchicina 0.5-1 mg giorno + vid antiIL1 + allopurinolo 300mg								
	BASELINE		3 MESI		6 MESI		N° FLARE	
	PCR	VAS	PCR	VAS	PCR	VAS		
PZ 1	0,71	6	0,65	4	<0,5	1		
PZ 2	0,67	6	0,64	5	<0,5	2		
PZ 3	0,89	7	0,79	6	0,52	3		
PZ 4	0,71	5	0,7	4	<0,5	2		
PZ 5	0,96	6	0,9	4	<0,5	2		
PZ 6	0,77	5	0,55	3	<0,5	0		
PZ 7	1,05	8	0,86	5	0,56	3		
PZ 8	0,73	4	0,66	3	<0,5	2		
PZ 9	0,82	5	0,81	4	<0,5	2		
PZ 10	0,7	5	0,65	3	<0,5	0		
PZ 11	0,7	6	0,72	5	0,58	3		
PZ 12	0,84	7	0,68	5	<0,5	2		
PZ 13	0,9	6	0,81	6	<0,5	1		
PZ 14	0,98	7	<0,5	3	1,03	7	x	
PZ 15	0,87	6	0,68	4	<0,5	0		
PZ 16	1,05	7	0,9	5	<0,5	2		
PZ 17	0,98	7	0,86	5	<0,5	1		
PZ 18	0,68	3	0,55	2	<0,5	0		
PZ 19	0,84	6	0,6	4	<0,5	1		
PZ 20	0,88	7	0,75	5	<0,5	2		

TRT=Trattamento							
Variabile	Media	Dev std	Quartile inferiore	Mediana	Quartile superiore	Minimo	Massimo
PCR_0	0.84	0.12	0.71	0.84	0.93	0.67	1.05
PCR_3	0.72	0.11	0.65	0.70	0.81	0.55	0.90
PCR_6	0.53	0.12	0.50	0.50	0.50	0.50	1.03
VAS_0	5.95	1.19	5.00	6.00	7.00	3.00	8.00
VAS_3	4.25	1.07	3.50	4.00	5.00	2.00	6.00
VAS_6	1.80	1.58	1.00	2.00	2.00	0.00	7.00
d_pcr_3	-0.10	0.07	-0.16	-0.10	-0.05	-0.24	0.02
d_pcr_6	-0.30	0.15	-0.39	-0.33	-0.21	-0.55	0.05
d_vas_3	-1.70	0.86	-2.00	-2.00	-1.00	-4.00	0.00
d_vas_6	-4.15	1.46	-5.00	-5.00	-3.00	-6.00	0.00

proteina c reattiva valore normale <0,5 mg/dl

n° di flare: ogni x indica 1 evento durante il periodo di studio (6 mesi) Il flare è stato trattato con FANS o steroidi

nessun evento avverso

tutti i pazienti con uricemia <6

Test wilcoxon signed
rank test

Differenza	P-value
------------	---------

PCR3-PCRO	0.001
-----------	-------

PCR6-PCRO	<0.0001
-----------	---------

VAS3-VASO	<0.0001
-----------	---------

VAS6-VASO	<0.0001
-----------	---------

compilata la scala VAS del dolore, conteggiato il numero di flare e verificata la compliance alla terapia e la presenza di eventuali eventi avversi.

In seguito, durante la parte sperimentale è stato aggiunto alla terapia GUNA anti-IL1® (una diluizione infinitesimale di un agente anti IL-1 con una concentrazione di 10 fg/mL). Il dosaggio del farmaco era di 20 gocce al giorno somministrate per via sub-linguale. I pazienti sono stati quindi nuovamente valutati al baseline (coincidente con l'ultima visita della fase osservazionale), quindi a 3 e 6 mesi. Abbiamo quindi raccolto il medesimo tipo di dati ottenuti durante la fase osservazionale (VAS del dolore, PCR, numero di flare, consumo di FANS/steroidi).

Risultati. Dopo 6 mesi dall'introduzione di GUNA anti-IL1®,

tutti i pazienti, ad eccezione di uno, non avevano riportato flare di malattia, i livelli di Proteina C reattiva si erano negativizzati e la scala VAS del dolore si era significativamente ridotta (livelli PCR $p < 0.0001$; VAS dolore $p < 0.0001$). Il consumo di steroidi e FANS si era altresì significativamente ridotto. Durante tutto il periodo di trattamento non si sono verificati eventi avversi.

Conclusioni. Dosi ultra basse di agenti anti-IL1 aggiunti alla terapia standard si sono dimostrati efficaci nel raggiungere la remissione di malattia, in assenza di importanti reazioni avverse.

Keywords: *Gotta, IL 1, interleuchina 1.*

UN CASO DI OSTEOMALACIA IPOFOSFATEMICA INDOTTA DA FERRO

P169

A.F. Luppino¹, G. Calabrese¹, S. Costi¹, E. Cumbo¹, L. Sinigaglia²

¹Università di Milano; ²ASST-Pini-CTO, Milano

Corpo del lavoro. L'ipofosforemia è un noto effetto avverso della supplementazione marziale endovenosa con un'incidenza variabile da 2.1 a 86%. Livelli persistentemente ridotti di fosforo possono alterare il metabolismo dell'osso e la sua struttura, determinando un quadro di osteomalacia con possibili fratture da insufficienza. Il ruolo chiave nella patogenesi dell'osteomalacia indotta da ferro è rivestito dal Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), il prodotto del gene mutato nel rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante, identificato inoltre come determinante dell'osteomalacia oncogenica. L'osteomalacia indotta da ferro è una condizione poco conosciuta e diagnosticata.

Nel presente lavoro descriviamo un caso di ipofosforemia associata a valori elevati di fosfaturia, in un paziente di 43 anni affetto da M. di Crohn, in terapia con Ustekinumab e supplementazione mensile con ferro carbossimaltoso ev per lo sviluppo di un'anemia cronica sideropenica in seguito a resezione ileocolica. Gli esami ematici, riassunti in Tabella I, mostravano moderata ipofosforemia [1.4 mg/Dl (2.4-4.6)] associata ad iperfosfaturia [1040 mg/24 h (40-1000)], con normali valori di calcio, PTH e 25(OH)2vitaminaD. I livelli plasmatici di FGF23 risultavano aumentati [10.1 pmol/L (<0.8)] invece l'1,25(OH)2vitaminaD era carente [11.2 ng/mL (25-86.5)]. Il paziente si presentava asintomatico, mentre la MOC mostrava un quadro di osteopenia. La PET con Gallio68, risultata negativa, permetteva di escludere un'osteomalacia oncogenica. Nel sospetto di un'osteomalacia indotta da ferro, si sospendeva la supplementazione marziale, assistendo alla normalizzazione dei valori di fosfatemia, fosfaturia e FGF23. Nei mesi

successivi, tuttavia, il Paziente ha necessitato di integrazione a base di ferro gluconato ev ed emotrasfusioni, eseguite monitorando il bilancio del fosforo. Nel nostro caso il Paziente non presentava un'osteomalacia conclamata; la persistenza di ipofosforemia, tuttavia, avrebbe verosimilmente provocato alterazioni della mineralizzazione ossea e conseguenti fratture patologiche. Il meccanismo che lega la supplementazione marziale a FGF23 non è ancora stato chiarito del tutto: alcuni dati suggeriscono che l'aumentata espressione di FGF23, determinante un ridotto riassorbimento tubulare di fosfato ed una ridotta sintesi di 1-25(OH)2vitaminaD (Fig. 1), sia mediata dagli eccipienti di alcuni preparati parenterali, ma non orali. Recenti evidenze dimostrano come l'ipofosfatemica da preparati endovenosi a base di ferro possa essere considerata un effetto avverso di classe, in particolare con l'utilizzo del carbossimaltoso ferrico o del ferro isomaltoside, tuttavia efficaci nel mantenere adeguati valori emoglobinici (Fig. 2).

Conclusioni. Ad oggi rimane irrisolta la questione sulla supplementazione marziale nei pazienti con patologie croniche come il M. di Crohn, che in assenza di adeguata integrazione, necessitano di ripetute trasfusioni. L'ipofosforemia indotta da ferro è una condizione solitamente transitoria, tuttavia pazienti sottoposti ad infusioni ripetute, con buona funzionalità renale e deficit di ferro persistente sono ad alto rischio di sviluppo di osteomalacia e quindi necessitano di stretto monitoraggio.

Keywords: Osteomalacia, ipofosforemia, supplementazione marziale.

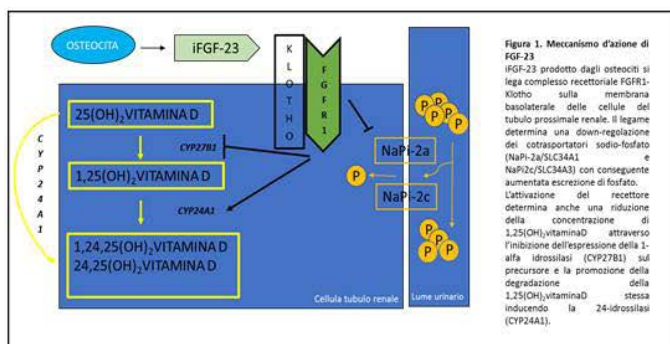


Figura 1. Meccanismo d'azione di FGF-23
iFGF-23 prodotto dagli osteociti si lega al complesso recettoriale FGFR1-Kioto sulla membrana basolaterale delle cellule del tubulo prossimale renale. Il legame determina una down-regolazione dei trasportatori sodio-fosfato (NaP-2a/SLC34A2 e NaPi2c/SLC34A3) con conseguente aumentata escrezione di fosfato. L'attivazione del recettore determina anche una riduzione della concentrazione di 1,25(OH)2vitaminaD attraverso l'inibizione dell'espressione della 1-alfa idrossilasi (CYP27B1) sul precursore e la promozione della degradazione della 1,25(OH)2vitaminaD stessa inducendo la 24-idrossilasi (CYP24A1).

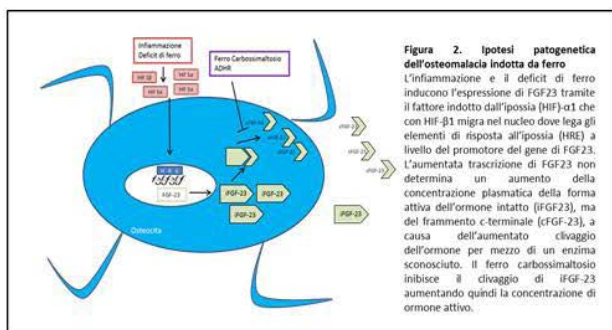


Figura 2. ipotesi patogenetica dell'osteomalacia indotta da ferro
L'infiammazione e il deficit di ferro inducono l'espressione di FGF23 tramite il fattore indotto dall'ipossia (HIF) α1 che con HIF-β1 migra nel nucleo dove lega gli elementi di risposta all'ipossia (HRE) a livello del promotore del gene di FGF23. L'aumentata trascrizione di FGF23 non determina un aumento della concentrazione plasmatica della forma attiva dell'ormone intatto (iFGF23), ma del frammento c-terminale (cFGF-23), a causa dell'aumentato clivaggio dell'ormone per mezzo di un enzima sconosciuto. Il ferro carbossimaltoso inibisce il clivaggio di iFGF-23 aumentando quindi la concentrazione di ormone attivo.

Tabella I

VARIABILE	VALORE PAZIENTE	VALORE NORMALE
Emoglobina	11.1 g/dL	14-18
MCV	86 fl	80-96
Fosforemia	1.4 mg/dL	2.4 - 4.6
Fosfaturia	1040 mg/24h	400-1000
FGF-23	10.10 pmol/L	< 0.8
Calcio	9.2 mg/dL	8.4-10.2
Calciuria	23 mg/24h	100-300
25(OH) ₂ vitaminaD	132.4 mmol/L	>75
1,25(OH) ₂ vitaminaD	11.2 ng/L	25-86.5
Paratormone	54 pg/mL	15-65
Creatinina	1 mg/dL	0.5-1.3
Fosfatasi alcalina	190 U/L	30-120

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DEL POLSO IN PAZIENTI CON MALATTIA DA DEPOSIZIONE DI CALCIO-PIROFOSFATO: UN FOCUS SUL LEGAMENTO SCAFO-LUNATO

P170

E. Cipolletta¹, E. Filippucci¹, R. Mashadi Mirza², A. Di Matteo^{1,3}, M. Di Carlo¹, M. Carotti⁴, F. Salaffi¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Clinica Reumatologica, Ancona; ²USL Umbria 1, Diagnostica per Immagini, Città di Castello;

³Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, UK; ⁴Università Politecnica delle Marche, Diagnostica per Immagini, Ancona

Corpo del lavoro. Recentemente è stata riportata una elevata prevalenza di calcificazioni dei legamenti del polso in pazienti affetti da malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio (CPPD). In particolare le calcificazioni del legamento scafolunato sono risultate molto specifiche nell'identificare soggetti affetti da CPPD rispetto ai controlli.

I principali obiettivi di questo studio sono:

- 1) di descrivere la distribuzione e la prevalenza dei depositi di pirofosfato di calcio (CPP) a livello del polso di pazienti con CPPD;
- 2) valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nella identificazione dei depositi di CPP a livello del polso;
- 3) comparare i rilievi ecografici con quelli ottenuti con la tomografia computerizzata (TC).

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati consecutivamente pazienti con diagnosi definita di CPPD in accordo con i criteri di Ryan-McCarty e controlli affetti da altre malattie reumatologiche (10 pazienti con artrite reumatoide, 8 con artrite psoriasica, 6 con artrosi delle ginocchia e 6 con polimialgia reumatica).

In tutti i pazienti, un reumatologo, in cieco rispetto ai dati clinico-radiografici, ha effettuato l'esame ecografico (US) a livello delle seguenti regioni anatomiche del polso bilateralmente:

- 1) versante dorsale del legamento scafolunato (SLL);
 - 2) regione dorsale e laterale della fibrocartilagine triangolare del carpo (TFCC);
 - 3) recesso volare della articolazione radiocarpica (RCJ).
- Inoltre, sono state acquisite le radiografie in proiezione standard dei polsi e gli esami di TC effettuati dai pazienti nei tre mesi precedenti.

Due radiologi, in cieco rispetto ai dati clinico-ecografici, hanno esaminato tali immagini e hanno valutato in maniera dicotomica la presenza di calcificazioni delle tre regioni anatomiche.

Risultati. Sono stati reclutati 64 pazienti (34 CPPD e 30 controlli). Sono disponibili i risultati dell'US in 128 polsi (100.0%), della CR in 124 (96.9%), mentre solo in 10 (7.8%) della TC.

I rilievi ecografici indicativi di depositi di CPP sono stati trovati in 33 pazienti (97.1%) e in 6 (20.0% dei controlli ($p < 0.001$)) ed in 61 polsi (89.7%) dei pazienti ed in 8 polsi (13.3%) dei controlli ($p < 0.001$).

La tabella I mostra la prevalenza e la distribuzione dei depositi di CPP a livello del polso.

All'esame radiografico le calcificazioni sono state riscontrate in 24 pazienti (70.4%) e in 0 controlli ($p < 0.001$) ed in 43 polsi (67.2%) dei pazienti ed in 0 polsi dei controlli ($p < 0.001$).

La tabella II mostra l'accuratezza diagnostica dell'ecografia e della radiografia rispetto alla diagnosi clinica (criteri di Ryan and McCarty).

Il livello di concordanza tra l'US e la TC, basato sulla valutazione di 10 polsi (15.6%) in 4 pazienti con CPPD e 6 controlli, è risultato elevato ($\kappa = 0.78$).

Conclusioni. Questo studio ha messo in evidenza una elevata prevalenza di calcificazioni US del SLL nei pazienti con CPPD. Inoltre, l'US ha dimostrato di essere una metodica accurata nella identificazione dei depositi di CPP a livello del polso.

Keywords: Polso, CPPD, ecografia.

Tabella I - Prevalenza e distribuzione dei depositi di CPP a livello del polso rilevati con US ad RX.

US	CPPD	Controlli	Significatività
Versante dorsale del legamento scafolunato	51 (75.0%)	1 (1.7%)	$p < 0.001$
Fibrocartilagine triangolare del carpo	54 (79.4%)	6 (10.0%)	$p < 0.001$
Recesso volare dell'articolazione radiocarpica	47 (69.1%)	1 (1.7%)	$p < 0.001$
RX	CPPD	Controlli	Significatività
Versante dorsale del legamento scafolunato	8 (25.0%)	0	$p < 0.001$
Fibrocartilagine triangolare del carpo	23 (71.9%)	0	$p < 0.001$
Recesso volare dell'articolazione radiocarpica	13 (40.6%)	0	$p < 0.001$

Legenda. CPP: pirofosfato diidrato di calcio, CPPD: malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio, RX: esame radiografico, US: esame ecografico.

Tabella II - Accuratezza diagnostica dell'ecografia e della radiografia nella diagnosi di CPPD.

		Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
US - clinica	Versante dorsale SLL	91.2	96.7	96.9	90.6
	TFCC	97.1	83.3	86.8	96.1
	Recesso volare RCJ	85.3	96.7	96.7	85.3
RX - clinica	Versante dorsale SLL	23.5	100	100	53.6
	TFCC	67.6	100	100	73.2
	Recesso volare RCJ	38.2	100	100	53.1

Legenda. CPPD: malattia da deposito di pirofosfato diidrato di calcio, RCJ: articolazione radiocarpica, RX: esame radiografico, SLL: legamento scafolunato, TFCC: fibrocartilagine triangolare del carpo, US: esame ecografico, VPN: valore predittivo negativo, VPP: valore predittivo positivo.

PREVALENZA DEL DANNO CARTILAGINEO A LIVELLO DELLE TESTE METACARPALI IN UNA COORTE DI SOGGETTI SANI: UNO STUDIO ECOGRAFICO

P171

E. Cipolletta¹, E. Filippucci¹, A. Di Matteo^{1,2}, G. Tesei³, M. Di Carlo¹, F. Salaffi¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, UK;

³Università di Firenze

Corpo del lavoro. La cartilagine ialina delle teste metacarpali è un bersaglio tipicamente coinvolto nei pazienti con artrite reumatoide. Un recente studio ha evidenziato una buona correlazione tra la misurazione ecografica ed anatomica della cartilagine a livello delle teste metacarpali. Tuttavia, in letteratura sono disponibili solo pochi dati mirati allo studio ecografico della cartilagine ialina di soggetti sani.

Gli obiettivi di questo studio sono:

- 1) determinare la prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di danno cartilagineo a livello delle teste metacarpali nei soggetti sani;
- 2) definire gli intervalli di normalità dello spessore cartilagineo;
- 3) determinare i principali fattori demografici correlati allo spessore cartilagineo.

Materiali e Metodi. L'esame ecografico è stato condotto su 1.280 articolazioni metacarpofalangee di 160 soggetti sani, utilizzando un ecografo MyLab Twice (Esaote Biomedica, Italia) equipaggiato con una sonda lineare ad alta frequenza (10-22 MHz). I seguenti criteri di esclusione sono stati utilizzati: presenza di dolore a livello delle mani (VAS dolore >1/10), rigidità mattutina, deformità articolari a carico delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali e distali. La cartilagine ialina della testa metacarpale del II, III, IV e V dito di ambedue le mani è stata esaminata con l'articolazione metacarpofalangea in massima flessione mediante scansioni dorsali longitudinali e trasversali. Il danno cartilagineo è stato valutato con uno score qualitativo (utilizzando uno score a

cinque livelli) e quantitativamente (utilizzando il valore medio della misurazione longitudinale e trasversale della cartilagine). È stata valutata, inoltre, la presenza di osteofiti ed erosioni ossee della testa metacarpale ed analizzata la correlazione tra lo spessore cartilagineo e i dati demografici (età, sesso, altezza, peso e indice di massa corporea).

Risultati. L'esame ecografico ha evidenziato rilievi indicativi di danno cartilagineo in 27 soggetti (16.9%) e in 67 teste metacarpali (6.4%). Di queste 49 (3.8%) ha presentato un grado 1 e 18 (1.4%) un grado 2 dello score qualitativo. Nessuna testa metacarpale ha mostrato uno score 3 o 4. La presenza di osteofiti ed erosioni ossee è stata rilevata in 31 (2.4%) e in 4 (0.3%) articolazioni metacarpofalangee.

La tabella 1 mostra lo spessore medio della cartilagine in ciascuna testa metacarpale.

Non è stata evidenziata alcuna differenza tra lo spessore cartilagineo della mano destra e della mano sinistra (II MH p=0.75; III MH p=0.31; IV MH p=0.85; V MH p=0.12).

Una correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra lo spessore cartilagineo e il sesso (r=0.42, p<0.001), l'età (r=-0.33, p<0.001), l'altezza (r=0.39, p<0.001) e la presenza di osteofiti nella stessa articolazione (v=-0.50, p<0.001).

Conclusioni. Questo studio fornisce dati relativi alla prevalenza dei rilievi ecografici indicativi di danno cartilagineo a livello delle teste metacarpali in soggetti sani ed agli intervalli di normalità della cartilagine a tale livello.

Keywords: Cartilagine ialina, ecografia, testa metacarpale.

Tabella 1 - Intervalli di riferimento dello spessore cartilagineo delle teste metacarpali in soggetti sani.

	Gruppo 1			Gruppo 2			Gruppo 3			
	Media	DS	IC95%	Media	DS	IC95%	Media	DS	IC95%	
Uomini	II M	0.73	0.09	0.92-0.54	0.73	0.08	0.90-0.56	0.69	0.08	0.86-0.53
	III M	0.68	0.08	0.83-0.53	0.67	0.10	0.87-0.47	0.63	0.08	0.78-0.47
	IV M	0.65	0.09	0.82-0.47	0.64	0.08	0.80-0.48	0.63	0.08	0.80-0.47
	V M	0.70	0.10	0.90-0.56	0.67	0.10	0.86-0.48	0.65	0.07	0.80-0.50
Donne	II M	0.70	0.10	0.90-0.50	0.65	0.08	0.81-0.50	0.64	0.10	0.85-0.43
	III M	0.64	0.10	0.84-0.45	0.54	0.07	0.67-0.41	0.57	0.08	0.73-0.41
	IV M	0.62	0.11	0.84-0.40	0.53	0.07	0.66-0.40	0.57	0.09	0.75-0.39
	V M	0.63	0.11	0.85-0.41	0.59	0.10	0.59-0.39	0.57	0.11	0.78-0.35

Legend. DS: deviazione standard, IC95%: intervallo di confidenza al 95%, M: testa metacarpale. Tutti i risultati sono espressi in millimetri.

PROCEDURE INFILTRATIVE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

P172

E. Cipolletta¹, A. Incorvaia¹, M. Schettino¹, G. Smerilli¹, J. Di Battista¹, G. Tesei², M. Tardella³, A. Di Matteo^{1,4}, M. Di Carlo¹, E. Filippucci¹, F. Salaffi¹, W. Grassi¹

¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Università di Firenze; ³Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina; ⁴Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, UK

Corpo del lavoro. L'artrocentesi e le infiltrazioni sono procedure routinariamente effettuate nella pratica clinica quotidiana reumatologica. Tuttavia, l'efficacia di tali procedure può essere influenzata dal mancato raggiungimento dell'obiettivo anatomico. La guida ecografica consente sia l'esatto posizionamento dell'ago che la oggettivazione dei rilievi ecografici presenti a tale livello. Inoltre, l'ecografia permette la visualizzazione in tempo reale del percorso. Nonostante queste premesse, l'uso dell'ecografia come guida alle procedure infiltrative è ancora lontano dall'essere il normale standard clinico. Il principale obiettivo di questo studio è di descrivere le sedi anatomiche, le condizioni patologiche e la strumentazione ecografica utilizzata per effettuare le procedure infiltrative nella pratica clinica quotidiana reumatologica.

Materiali e Metodi. Tra il 12 novembre 2018 ed il 12 maggio 2019, le seguenti informazioni sono state acquisite per ogni procedura infiltrativa eco-guidata eseguita nel nostro reparto:

- età, genere, peso, altezza e malattia reumatologica di base;
- sede bersaglio e rilievi ecografici a tale livello;
- setting ecografico (sonda utilizzata e frequenza della stessa);
- ago (dimensioni e calibro);
- farmaco somministrato (molecola e dose).

Le valutazioni ecografiche e le procedure infiltrative eco-guidate sono state condotte in accordo con le linee guida EULAR e in accordo con i protocolli locali.

Risultati. Sono state effettuate 643 procedure infiltrative eco-guidate, con una media di 5.2 procedure per ogni giorno lavorativo. La procedura infiltrativa era rappresentata rispettivamente da: sola infiltrazione (54.1%), da artrocentesi ed infiltrazione (43.9%) e da sola artrocentesi nello 0.8%. La figura 1 mostra le sedi anatomiche bersaglio (A), la prevalenza dei principali rilievi ecografici nella sede bersaglio (B), la prevalenza delle varie malattie reumatologiche di base (C) e il tipo di ago usato (D). La sonda lineare con una frequenza compresa tra 8 e 13 MHz è stata la più utilizzata per effettuare procedure infiltrative a livello di ginocchia, spalle, polsi, gomiti e caviglie. La sonda lineare ad alta frequenza (6-18 MHz) è stata la più utilizzata per effettuare procedure infiltrative a livello delle piccole articolazioni di mani e piedi e la sonda convessa a bassa frequenza (2-7 MHz) è stata la più utilizzata a livello dell'anca.

Conclusioni. Questo studio fornisce informazioni essenziali per l'implementazione di un ambulatorio di procedure infiltrative eco-guidate nella pratica clinica quotidiana. Una macchina ecografica equipaggiata con due sonde lineari (8-13 MHz e 6-18 MHz) consente di effettuare gran parte delle procedure (89.6%) normalmente eseguite nella pratica clinica, ad eccezione del trattamento loco-regionale dell'articolazione coxo-femorale in soggetti obesi.

Keywords: Procedure infiltrative, ecografia, artrocentesi.

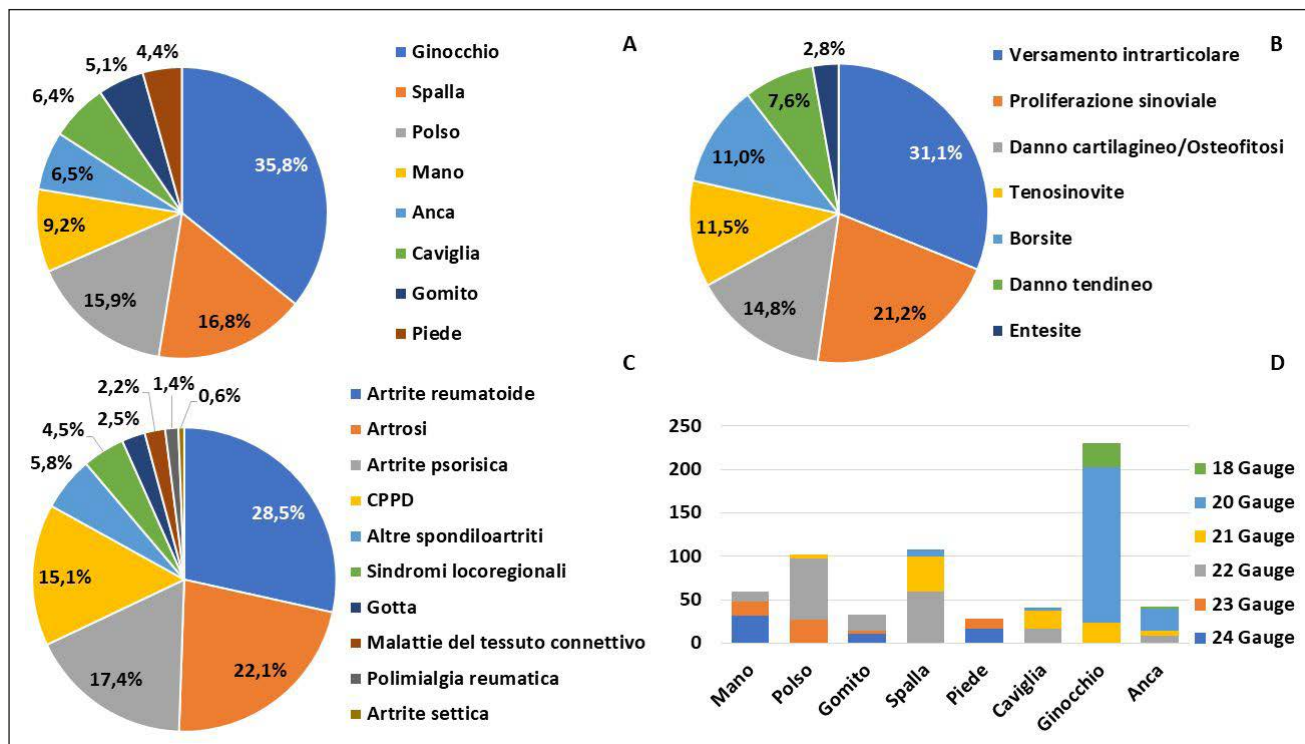


Figura 1

28 novembre 2019

P173 - P198 SESSIONE POSTER 9
CASI DIFFICILI

Moderatori:

G.M. D'Avola, A.B. Molica Colella

TELEANGECTASIE: NON SOLO SCLEROSI SISTEMICA

G. Klinowski¹, L. Bonzano², L. Bigi², D. Giuggioli¹, M.T. Mascia¹

¹Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena - U.O.C. Reumatologia, Modena; ²Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena - U.O.C. Dermatologia, Modena

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una rara patologia cronica del tessuto connettivo, caratterizzata da specifiche alterazioni autoimmunitarie e progressiva fibrosi cutanea e viscerale, causata da una diffusa microangiopatia immunomediata. A livello cutaneo, tipica manifestazione è rappresentata dalla presenza di teleangectasie: dilatazioni di vasi sanguigni superficiali, con aspetto reticolare, ben delimitate e di colore rosso intenso. Tali lesioni sono solitamente localizzate a livello di mani, volto, labbra e cavo orale. Non tutte le teleangectasie però sono sempre inquadrabili nell'ambito della patologia. Descriviamo un caso di una paziente sclerodermica con associata Teleangectasia Macularis Eruptiva Perstans (TMEP), raro sottotipo di mastocitosi cutanea.

Materiali e Metodi. In una paziente di 56 anni, affetta da SSc Scl70+, che presentava tipiche teleangectasie al volto e mani, sono comparse a distanza di 15 anni dalla diagnosi lesioni teleangectasiche cutanee con lieve pigmentazione brunastra, localizzate al dorso e radice di arti superiori. Tali lesioni di nuova insorgenza, insolite nella localizzazione, sono state valutate in dermoscopia, una tecnica diagnostica non invasiva, basata sulla microscopia in epiluminescenza in vivo, utilizzata per la diagnosi precoce di melanoma, che permette contemporaneamente di valutare la morfologia del microcircolo cutaneo. Al fine di eseguire una diagnosi di certezza, è stata eseguita una biopsia cutanea per valutazione istologica delle lesioni teleangectasiche di nuova insorgenza.

Risultati. Clinicamente si riscontravano tipiche teleangectasie sclerodermiche con pattern dermoscopic spot (lesione macu-

lare puntiforme) e reticolare (reticolo vascolare). Le lesioni del dorso e delle estremità prossimali degli arti consistevano in macule teleangectasiche irregolari rosso-brunastre di piccole dimensioni con sfondo marrone, del diametro di circa 2-4 mm, che tendevano a schiarirsi alla diascopia. Alla dermoscopia si riscontravano vasi lineari disposti con pattern reticolare-teleangectasico caratteristico della TMEP. L'esame istologico su biopsia cutanea lesionale ha documentato lieve iperpigmentazione basale e minima acantosi nell'epidermide, lieve edema ed infiltrato flogistico cronico nel derma superficiale, modesto aumento di mastociti CD117+ a livello perivascolare, reperto compatibile con TMEP. La diagnosi di TMEP ha richiesto quindi ulteriore approfondimento, che ha portato alla diagnosi di mastocitosi sistemica.

Conclusioni. Sebbene sia SSc che TMEP si possano manifestare con lesioni cutanee ad aspetto teleangectasico, queste ultime hanno caratteristiche differenti tra le due patologie sia all'obiettività cutanea, che alla valutazione dermoscopia ed istologica. È pertanto fondamentale in pazienti affetti da SSc valutare con attenzione le lesioni teleangectasiche, nel sospetto che vi possa essere un'associazione con TMEP. Questa manifestazione cutanea può essere un segnale d'allarme per la diagnosi di mastocitosi sistemica, patologia rara spesso difficilmente sospettabile. L'attivazione dei mastociti nella scleroderma può essere alla base di questa associazione.

Keywords: Teleangectasie, mastocitosi, dermoscopia.

CALCIFILASSI E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. UNA RARA ASSOCIAZIONE.

P174

B. Maranini, M. Padovan, L. Vultaggio, S. Giambalvo, M. Govoni
Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Corpo del lavoro. La calcifilassi è una condizione caratterizzata da depositi di calcio nelle arteriole del derma e nel tessuto adiposo sottocutaneo. Si riscontra in corso di insufficienza renale terminale, iperparatiroidismo, terapia anticoagulante cronica e in alcune malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (LES) anche con normale funzione renale e in assenza di iperparatiroidismo. L'esatto meccanismo patogenetico non è noto. Si ipotizza un ruolo dell'up-regolazione di pathway NFkB mediate. Istologicamente si rilevano calcificazioni arteriolari, iperplasia fibrointimale e microtrombosi. La prognosi è spesso sfavorevole. Non esistono terapie risolutive e davvero efficaci. Tra le opzioni terapeutiche più specifiche si segnalano: reoferesi, antagonisti del recettore dell'endotelina e tiosolfato di sodio.

Materiali e Metodi. *Caso clinico.* Donna di 72 anni, affetta da LES dal 1996 a prevalente espressività muscoloscheletrica. La storia clinica si è complicata con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (trombosi venosa profonda femorale e tromboembolia polmonare) e miosite.

Negli anni è stata trattata con corticosteroidi, idrossiclorochina, warfarin, transitoriamente con ciclosporina durante la fase attiva della miosite. Negli ultimi 4 anni, dopo un lungo periodo di buon controllo di malattia dominato da esiti (SLEDAI-2K: 4; SLICC: 2), sono occorsi episodi recidivanti di flogosi cutanea pretibiale, inizialmente interpretati come erisipela, in seguito posti in diagnosi differenziale con panniculite/vasculite/pioderma gangrenoso. Le lesioni si sono progressivamente estese a tutti gli arti inferiori, ai glutei e in parte agli arti superiori, con lesioni ulcerate, esposizione

tendinea e sovrainfezione da germi multiresistenti condizionanti ripetute fasi settiche.

A seguito di biopsie cutanee e diagnostica strumentale è stata posta diagnosi di calcifilassi in paziente con normale funzione renale e in assenza di iperparatiroidismo, potenzialmente correlata al LES e al warfarin cronico. Sono stati intrapresi, senza successo, numerosi approcci: sospensione di warfarin, bisfosfonati e vitamina D ad alte dosi, corticosteroidi sistemici, FANS e colchicina in cronico, antibioticoterapia mirata, terapia iperbarica, prostanoidi in infusione continua. Infine è stato tentato trattamento con tiosolfato di sodio endovena 20 g/die per 5 giorni, anch'esso risultato inefficace. La paziente è poi deceduta a seguito di sepsi severa con deficit multiorgano.

Risultati. In letteratura sono descritti rari casi di pazienti con LES e concomitante calcifilassi. Non sembra esservi correlazione con l'attività di malattia; nei casi descritti i pazienti sono deceduti dopo 30-180 giorni dalla comparsa delle prime ulcere. Si segnala un caso analogo al presente dove la paziente è stata trattata con tiosolfato di sodio 25 g (3 volte a settimana) con iniziale beneficio sulla sintomatologia algica, ma con mancata risoluzione del quadro ulcerativo.

Conclusioni. La calcifilassi è una rara condizione che presenta istologia specifica, utile a differenziarla dalle altre condizioni con cui entra in diagnosi differenziale clinica (vasculite cutanea e panniculite lupica). L'identificazione corretta consente l'avvio precoce di terapie mirate.

Keywords: Calcifilassi, lupus eritematoso sistemico, sodio tiosolfato.



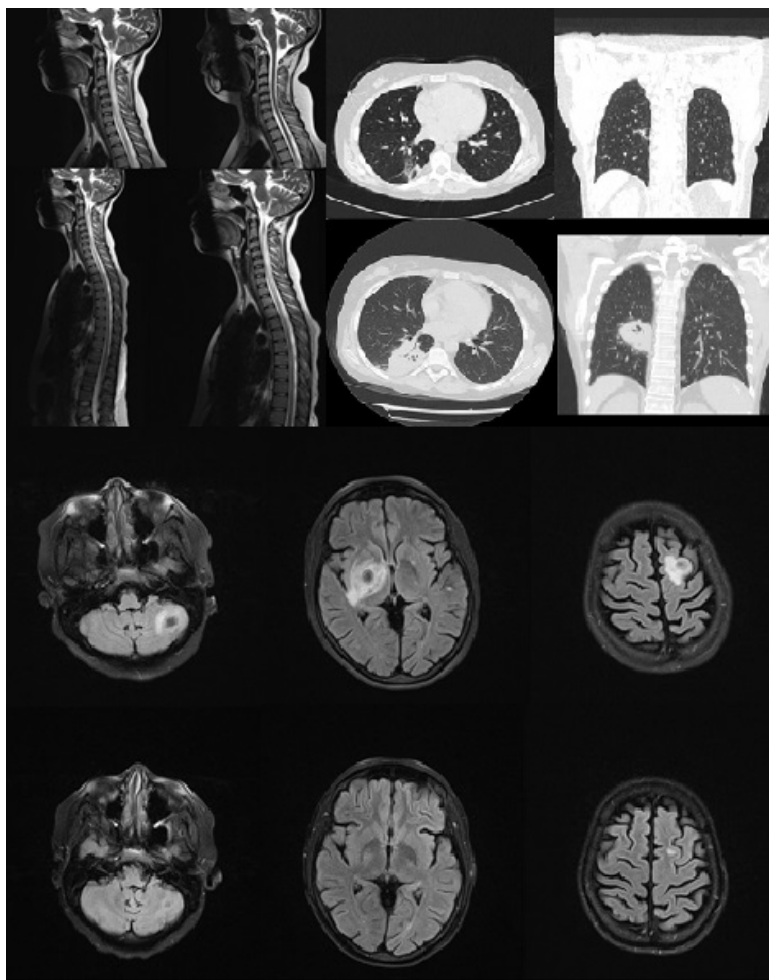
UNA SU UN MILIONE: MIELITE LUPICA COMPLICATA DA ASPERGILLOSI POLMONARE E NOCARDIOSI CEREBRALE

P175

F. Natalucci, F.R. Spinelli, C. Alessandri, R. Scrivo, F. Ceccarelli, G. Valesini, F. Conti
 Policlinico Umberto I - Università la Sapienza di Roma

Corpo del lavoro. La mielite acuta longitudinale (ALM) è una manifestazione rara nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) che interessa meno dell'1% dei pazienti. Nei pazienti immunodepressi le infezioni da patogeni opportunisti possono complicare il quadro clinico. Descriviamo il caso clinico di una donna di 26 anni, affetta da LES e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) dall'età di 11 anni, ricoverata per ritenzione urinaria acuta, diplopia e febbre. La paziente, con precedenti manifestazioni cutanee, ematologiche e renali era in terapia domiciliare con warfarin e metotrexate

Materiali e Metodi. Gli esami ematochimici all'ingresso mostravano pancitopenia, aumento della VES, INR 1,1 (per sospensione del warfarin). Entro 12 ore dal ricovero sviluppava tetraparesi flaccida e deficit sensitivo con livello D4. La RMN encefalo e midollo mostrava: ipersignale da D10-L1, con coinvolgimento multisegmentario da C2 a D8. La rachicentesi mostrava ipoglicorachia e ipeproteorachia, 270 cell/mL, 234 PMN; gli accertamenti microbiologici risultavano negativi. Veniva impostata terapia antibiotica empirica, Solu Medrol 1gx3/die e Ig ev 0,4 gr/die per 5 giorni. Una nuova RMN mostrava coinvolgimento olomidollare con stabilità del quadro clinico. Una seconda rachicentesi risultava nuovamente negativa per virus, batteri e TBC. L'autoimmunità mostrava ANA 1:80 (omogeneo), SSA positivi, C3 e C4 ridotti, anti-dsDNA e anti-fosfolipidi erano negativi. La paziente sviluppava infezione urinaria nosocomiale, per cui proseguiva terapia con Ig ev e metilprednisolone a cui associava aferesi terapeutica e fisiokinesiterapia. Durante la degenza la paziente recuperava completamente la forza agli arti superiori e parzialmente agli arti inferiori. Dopo 3 mesi veniva trasferita presso struttura neuroriabilitativa. La RMN encefalo e midollo eseguita a 6 mesi mostrava stabilità del quadro mielitico descrivendo collateralmente un'estesa lesione polmonare clinicamente silente (dimensioni di 60x38x53 mm). La paziente veniva nuovamente ricoverata: BAL ed emocolture risultate positive rispettivamente per Galattomannano e Nocardia; pertanto veniva impostata terapia con AnfotericinaB, Imipenem, Trimetoprim e Sulfametoxazolo (quest'ultimo sostituito con Amikacina per pancitopenia progressiva). Dopo 3 settimane di trattamento la paziente sviluppava afasia e dissociazione spazio-temporale. La RMN eseguita in urgenza mostrava ascessi cerebrali multipli. Si modificava nuovamente la terapia antibiotica.



Risultati. Dopo ulteriori due mesi di trattamento con progressivo miglioramento e risoluzione totale delle lesioni cerebrali e polmonari, la paziente veniva dimessa con indicazione a proseguire fisioterapia e antibioticoterapia.

Conclusioni. L'ALM spesso regredisce solo parzialmente; tanto più precoci sono diagnosi e trattamento, tanto migliore sarà l'outcome. La Nocardia è un patogeno opportunistico che invade elettivamente il tessuto polmonare e cerebrale causando infezioni subacute con decorso paucisintomatico. L'aspergillosi polmonare è un'infezione relativamente frequente nei pazienti immunodepressi. La tempestiva diagnosi e la terapia mirata e prolungata possono risolvere questi processi infettivi, potenzialmente letali.

Keywords: Mielite longitudinale, aspergillosi, nocardiosi.

UN INSOLITO CASO DI ACROOSTEOLISI A BANDA DI APPARENTE PERTINENZA REUMATOLOGICA: L'IMPORTANZA DELL'ANAMNESI P176

A. Biglia, E. Bellis, B.L. Palermo, V.S. Quadrelli, F. Bobbio Pallavicini
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. L'importanza dell'anamnesi, descrivendo un insolito caso di acroosteolisi a banda del II° dito della mano sinistra di apparente pertinenza reumatologica.

Materiali e Metodi. Femmina, 85 anni. In anamnesi: condrocalcinosi, diabete mellito tipo II complicato con cataratta e neuropatia periferica, ipertensione arteriosa, stenosi carotidea, artropatia obliterante degli arti inferiori. Da circa 2 anni: comparsa di dolore, parestesie e sensazione di intorpidimento a carico della falange distale del II° dito mano sx, per cui si sottoponeva a RX, con riscontro di acroosteolisi a banda. Successiva evoluzione del quadro clinico con necrosi dei tessuti molli circostanti la falange interessata. La paziente si recava quindi a visita Reumatologica e, nell'ipotesi di SSc ad esordio atipico, veniva ricoverata nel nostro Reparto per gli accertamenti del caso. Durante la degenza, escluse le possibili cause di acroosteolisi a banda: malattie autoimmuni (SSc, AR, vasculiti, sarcoidosi), arteriopatia obliterante degli arti superiori, osteomielite, iperparatiroidismo. Escluse anche le cause più rare di acroosteolisi (psoriasi cutanea, porfiria e lebbra). Venivano valutate infine le possibili cause professionali: non esposizione lavorativa a PVC e nemmeno a stress meccanici ripetuti (acroosteolisi dei chitarristi).

Risultati. Raccogliendo accuratamente l'anamnesi lavorativa, è emerso che la paziente, diversi anni prima rispetto all'esordio dei sintomi, aveva svolto l'attività di saldatura di piccole

componenti metalliche. In assenza di guanti di protezione, utilizzava il generatore di calore con la mano dx, mentre tra le falangi distali di I° e II° dito della mano sx impugnava un sottile filo metallico adibito alla stagnatura. I continui insulti termici mediati dal surriscaldamento del componente metallico avrebbero generato microtrombi a livello di capillari e venule, con successivi microinfarti ossei, esitati poi proprio in acroosteolisi a banda a livello dell'area corrispondente all'impugnatura. Per evitare l'estensione del processo necrotico, la paziente veniva sottoposta ad intervento di amputazione della falange interessata; l'esame istologico del moncone operatorio ha permesso di escludere che si trattasse di secondarismi neoplastici o di altre condizioni non prese in considerazione nella diagnosi differenziale.

Conclusioni. L'esposizione delle estremità ad elevate temperature può causare acronecrosi; la sua peculiarità è che si può manifestare anche parecchio tempo dopo rispetto l'insulto iniziale. È probabile che nel nostro caso, le comorbidità abbiano giocato un ruolo adiuvante nel processo patogenetico vascolare, in particolare il diabete mellito scompensato. È ipotizzabile inoltre, che la falange distale del I° dito sia stata risparmiata dal danno per la maggior protezione offerta dai tessuti molli circostanti.

Keywords: *Acroosteolisi, sclerosi, anamnesi.*

UN CASO CLINICO DI MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER CON INTERESSAMENTO OSSEO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON L'OSTEOMIELETTA MULTIFOCALE CRONICA

P177

M. Dessì¹, L. Dagna², M. Piga¹, A. Mathieu¹, A. Cauli¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario AOU e Università di Cagliari;

²U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Osp. S. Raffaele Milano e Università Vita-Salute, Milano

Corpo del lavoro. Uomo, 39 anni, ricoverato nel nostro Reparto a marzo 2019 nel sospetto di Osteomielite Cronica. Da giugno 2018 riferisce dolore a livello tibiale bilaterale, anche notturno, associato a febbre ($>38^{\circ}\text{C}$). Porta in visione:

- esami di laboratorio: VES 56, PCR 4,90 mg/dl (V.N. 0-0,3);
- RMN degli arti inferiori che mostrava diffusa alterazione del midollo osseo a livello tibiale caratterizzato da ipointensità in T1 e T2 e iperintensità nelle sequenze STIR, contrast enhancement positivo;
- scintigrafia ossea total-body con diffusa ipercaptazione del radiofarmaco a livello femorale distale, fibulare e tibiale bilateralmente, con interessamento corticale e midollare;
- biopsia osteomidollare che escludeva la presenza di malattia linfoproliferativa e di neoplasia primitiva dell'osso.

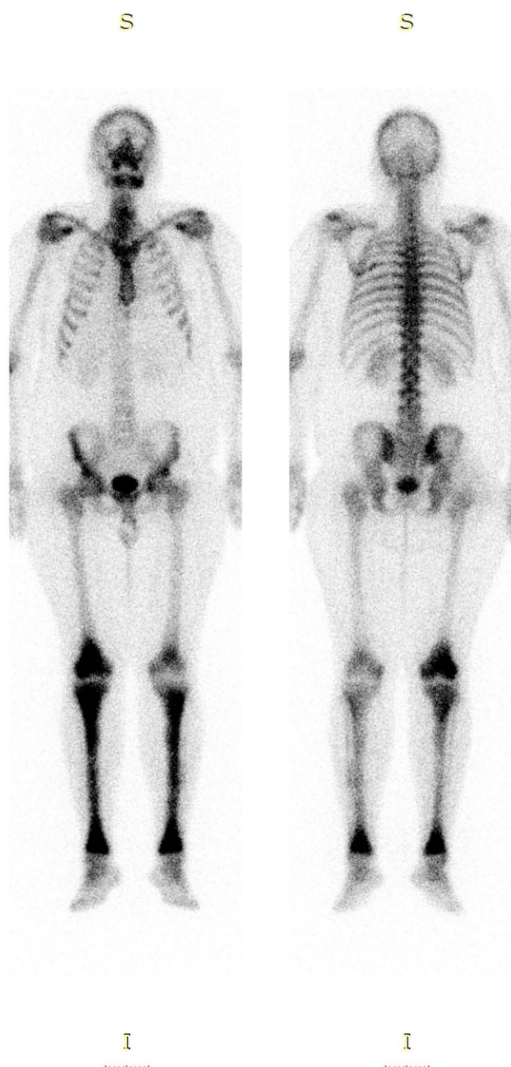
All'anamnesi ed esame obiettivo si rileva un quadro clinico, già comparso 4 anni prima ma non emerso alle precedenti valutazioni ematologica e ortopedica, di polidipsia, anche notturna, con assunzione di 4 l di liquidi nelle 24h e ginecomastia vera con iperprolattinemia, non sottoposta ad ulteriori accertamenti. Durante il ricovero gli esami di laboratorio hanno mostrato: VES 32, PCR 76 e un quadro di ipogonadismo centrale con testosterone <20 (V.N. 262-1593), IGF-1 55 (V.N. 63-223), LH 0,4 (V.N. 0,8-7,6), FSH 0,4 (V.N.0,7-11), GH $<0,05$ (V.N.0-10). La rivalutazione anatomopatologica del pezzo biotico osseo ha mostrato infiltrato cellulare costituito da plasmacellule polipatiche, linfociti e numerosi elementi istiali schiumosi, anche multinucleati (cellule Di Touton) CD68+, CD138+ e CD1a negativi. La RM encefalo ha evidenziato ispessimento del peduncolo ipofisario con diffuso potenziamento di segnale nelle sequenze post-contrastografiche, assenza di iperintensità in T1 della neuroipofisi e condizione di empty sella parziale. La PET-TC total body ha mostrato un'ipercaptazione del tracciante metabolico a livello diafisario tibiale e metafisario tibiale e femorale, in assenza di ulteriori aree ad elevata attività metabolica. La TC Total Body ha escluso interessamento d'organo. La RM cuore ha escluso interessamento cardiaco.

Posta diagnosi di malattia di Erdheim-Chester con esclusivo interessamento osseo e ipofisario il paziente ha iniziato terapia con Interferone Alfa 2A Pegilato con parziale remissione dei sintomi.

Conclusioni. La malattia di Erdheim-Chester è una rara forma di istiocitosi non-Langerhans con interessamento multisistemico. Il coinvolgimento isolato dello scheletro è raro, ma pone difficoltà di diagnosi differenziale con osteomieliti croniche non batteriche come l'Osteomielite Cronica Multifocale, soprattutto in presenza di febbre ed elevazione degli indici di flogosi come nel nostro caso. Le alterazioni dell'imaging di RM e scintigrafia ossea sono tipiche della malattia di Erdheim-

Chester. La biopsia ossea è patognomonica e consente di porre diagnosi di malattia. Nel sospetto di malattia di Erdheim-Chester è necessaria un'attenta anamnesi e un processo clinico-strumentale di esclusione del coinvolgimento sistemico di malattia.

Keywords: *Erdheim-Chester, osteomielite multif. cronica, Istiocitosi.*



DISTURBI FATTIZI IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P178

A.I. Celia, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Università La Sapienza, Roma

Corpo del lavoro. Il coinvolgimento cutaneo rappresenta una delle manifestazioni più comuni ed eterogenee in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Interessa fino al 90% pazienti e il trattamento si avvale dell'impiego di terapie topiche e sistemiche, con il possibile impiego di farmaci immunosoppressori nelle forme più severe.

Descriviamo il caso di una paziente di 32 anni affetta da LES (criteri ACR 1997), giunta alla nostra osservazione per la comparsa di lesioni del volto non responsive a trattamento mirato con numerosi farmaci immunosoppressori.

Materiali e Metodi. La storia clinica della paziente inizia all'età di 26 anni, con la comparsa di artralgie, fotosensibilità con sviluppo di eritema malare, fenomeno di Raynaud; la sierologia mostrava positività per ANA (IFI, 1:1280, pattern granulare), anti-SSA, anti-SSB, anti Sm, anti-RNP, ipocomplementemia. La paziente è stata trattata con idrossiclorochina con beneficio.

A partire dall'età di 30 anni si registrava la comparsa di alopecia a chiazze e lesione cutanea eritemato-violacea diffusa a tutto l'emivolto destro, che coinvolgeva porzione sottorbitaria e sopracciglia. La paziente veniva trattata con ciclosporina A inizialmente in monoterapia, quindi associata a metotressato, poi talidomide, e dunque dapsona. Tutti i farmaci venivano sospesi per inefficacia.

La paziente giungeva alla nostra attenzione dopo 2 anni circa dall'esordio di tale quadro, persistendo la lesione suddetta (Fig. 1A). Non evidenti altri segni e sintomi di malattia all'esame obiettivo. La sierologia confermava positività per ANA,

anti SSA ed anti-SSB ad alto titolo (gli ultimi due rispettivamente 550 UA/ml e 650 UA/ml)

Risultati. Durante l'ospedalizzazione si assisteva ad un progressivo e spontaneo miglioramento del quadro cutaneo. Alla luce delle caratteristiche atipiche della lesione e del miglioramento apparentemente spontaneo in ambiente osservato si sospettava una genesi auto-indotta. Si richiedeva pertanto valutazione psichiatrica nella quale la paziente ammetteva di essersi auto-procurata le lesioni. Dopo accurata esfoliazione si rimuoveva la lesione senza nessun residuo cicatriziale (Fig. 1B).

Conclusioni. I disturbi fattizi sono condizioni in cui i pazienti producono intenzionalmente segni e sintomi di una malattia allo scopo di ricevere cure mediche, spesso la stessa ospedalizzazione rappresenta un obiettivo. La sindrome di Munchausen è uno dei disturbi fattizi in cui il paziente ha come obiettivo quello di ricevere attenzioni che non trova nell'ambiente domestico. L'eziologia non è nota, ma certamente contribuiscono traumi infantili o la perdita di persone care. Per la diagnosi è necessario soddisfare i criteri del DSM-5 e il trattamento di scelta è la psicoterapia. La patologia è più frequente nelle donne e le affezioni reumatologiche sono tra le quelle meno rappresentate. Tra queste la più comune è rappresentata dal LES: nel 50% dei casi sono simulate manifestazioni cutanee. Il caso clinico descritto suggerisce la necessità di ipotizzare un disturbo fattizio in quei pazienti con caratteristiche atipiche e nei quali il trattamento non risulti efficace.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, disturbi fattizi, cute.*



Figura 1A



Figura 1B

COLITE ISCHEMICA SECONDARIA A MASSIVA TROMBOSI ARTERIOSA: UNA INUSUALE DIAGNOSI DI MALATTIA DI BEHÇET?**P179****L. Castelnovo¹, A. Tamburello¹, A. Lurati², E. Zaccara¹, K.A. Re², D. Bompane¹, P.M. Faggioli¹, A. Mazzone¹**¹U.O.C. di Medicina Interna - Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese, Legnano, ²U.O. di Reumatologia - Ospedale di Magenta - ASST Ovest Milanese, Magenta

Corpo del lavoro. La malattia di Behçet (MB) è una malattia infiammatoria sistemica recidivante ad eziologia sconosciuta classificata nel gruppo delle vasculiti, caratterizzata da lesioni muco-cutanee, articolari, vascolari, oculari e sintomi a carico del sistema nervoso centrale. Raramente si sospetta la diagnosi in presenza di lesioni vascolari; la vasculite riguarda di solito il sistema venoso, con trombosi nel distretto femorale-iliaco, nella vena cava inferiore e cava superiore e nei territori cerebrali. Le trombosi arteriose e gli aneurismi colpiscono soprattutto i vasi polmonari ed i grandi vasi addominali ma tutti i distretti possono essere potenzialmente colpiti. La diagnosi si basa su criteri clinici (presenza di ricorrenti ulcere orali con almeno due tra ulcere genitali, lesioni oculari, lesioni cutanee tipiche e pathergy test positivo). Il sesso maschile, la giovane età e la presenza di antigene HLA-B51 sono associati con un decorso di malattia più aggressivo e con un rischio più elevato di coinvolgimento degli organi vitali, come manifestazioni oculari, vascolari, neurologiche e gastrointestinali, che possono causare grave morbidità ed elevata mortalità.

Materiali e Metodi. Presentiamo un caso di MB esordito con un quadro di addome acuto in colite ischemica secondaria ad importante coinvolgimento vascolare.

Risultati. Uomo di 31 anni, originario del Pakistan ma stabilmente in Italia da diversi anni giunge in PS per dolori addominali simil-anginosi. L'angioTc addome documenta una trombosi dell'arteria e dell'aorta sovra e sotto-renale e del tripode celiaco. La colonscopia ha mostrato un quadro di flogosi cronica con prevalente infiltrato T-linfocitario. Sia

la PET che l'enteroTc ponevano il sospetto di ischemia intestinale con importante edema sottomucoso. Gli esami di immunità (eccetto per APCA) e lo screening trombofilico sono risultati negativi. È stata documentata una leucocitosi neutrofila con modesto aumento degli indici di flogosi ed una positività di HLA B51. Sono state escluse le maggiori cause infettive. Si concludeva quindi per verosimile malattia di Behçet ad interessamento vascolare ed avviava terapia steroidea, immunosoppressiva con azatioprina, vasoattiva con prostaglandine ev. ed anticoagulante con EBMP, con discreta risposta clinica.

Conclusioni. Sebbene le complicanze vascolari siano possibili nella MB, raramente si arriva alla diagnosi di tale condizione a seguito di riscontro di lesioni vascolari non tipiche. Nel caso descritto apparentemente mancano altri e più comuni segni di danno d'organo; le segnalazioni in Letteratura sono poche ma altri casi ad esordio con ischemia intestinale e sintomi gastroenterici sono stati riportati. La gestione più appropriata di tale condizione dovrebbe essere adattata alla specifica malattia vascolare: il ruolo della terapia immunosoppressiva è ben riconosciuto, esistono invece posizioni controverse circa l'indicazione al trattamento anticoagulante e/o antiaggregante a lungo termine la cui utilità non è ancora stata confermata. Inoltre, la disponibilità di un numero crescente di farmaci immunomodulatori rivolti a diversi mediatori dell'infiammazione apre la strada a nuovi e più aggressivi.

Keywords: Behçet, trombosi arteriose, anticoagulante.

EFFICACIA DELLA TERAPIA CON BARICITINIB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA RHUPUS

P180

C. Garufi¹, I. Duca¹, S. Truglia¹, F. Ceccarelli¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, G. Valesini¹, F. Conti¹

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. Si definisce “Rhus” quella condizione morbosa caratterizzata dalla coesistenza di artrite reumatoide (AR) e lupus eritematoso sistemico (LES). Si tratta di una condizione rara, con una prevalenza dello 0.09%.

Scopo del lavoro. Presentiamo il caso clinico di un paziente affetto da Rhus, trattato con baricitinib per un’artrite resistente ai trattamenti convenzionali.

Materiali e Metodi. All’inizio della terapia con baricitinib e dopo 4, 12 e 24 settimane sono stati analizzati gli indici di attività di malattia ed è stata eseguita la valutazione ecografica.

Risultati. Descriviamo il caso di un uomo di 52 anni, affetto da LES dal 2010 con esordio caratterizzato da proteinuria >5 g/24 h, con biopsia renale deponente per glomerulonefrite di classe V (confermata da seconda biopsia eseguita nel 2013), positività ad ANA, ENA (anti-SSA), anti-dsDNA, ipocomplementemia, rialzo degli indici di flogosi. Per la nefrite il paziente è stato trattato inizialmente con glucocorticoidi, idrossiclorochina, azatioprina (sospesa per intolleranza gastro-intestinale), quindi micofenolato mofetile (fino a 2.5 g/die), con persistenza della proteinuria. Nel 2013 veniva impostata terapia con ciclosporina associata a idrossiclorochina. Nel 2015 compariva un quadro di poliartrite simmetrica con positività per anti-CCP e fattore reumatoide che soddisfaceva i criteri ACR/EULAR 2010 per l’AR; pertanto, si poneva diagnosi di “Rhus”. Nel 2015, per la persistenza di proteinuria 3.4 g/24

h e di artrite in fase di attività, si intraprendeva terapia con rituximab, interrotto per reazione infusionale. Veniva quindi reintrodotta il micofenolato mofetile 2 g/die ma, a causa della mancata risposta sulle manifestazioni renali, nel 2017 il paziente si sottoponeva a terapia infusionale con ciclofosfamide, secondo protocollo Euro-lupus. Al termine della terapia, si registrava persistenza della proteinuria (2 g/24 h) ed artrite di mani, polsi e ginocchi; si prescriveva terapia con abatacept. A Novembre 2018 per la persistenza dell’artrite (28 articolazioni dolenti, 8 tumefatte, VES 55 mm/h, DAS28VES 7.4, CDAI 47, SDAI 47.5) ed una proteinuria residua pari a 750 mg/24 h, si decideva di intraprendere terapia con baricitinib 4 mg/die. Dopo 6 mesi di terapia il paziente presentava un miglioramento dell’artrite (6 articolazioni dolenti, 0 tumefatte, DAS28VES 5.03, CDAI 13, SDAI 13.4) e una proteinuria pari a 0 mg/24 ore. La valutazione ecografica di mani e polsi non mostrava ipertrofia sinoviale né versamento articolare, pertanto si attribuiva alla concomitante sindrome fibromialgica la valutazione dello stato globale di salute da parte del paziente, valutato 60 su scala analogico-visiva 0-100 mm.

Conclusioni. Questo è il primo case-report che testimonia l’efficacia del baricitinib sulle manifestazioni articolari e sull’impegno renale, in un paziente affetti da Rhus.

Keywords: *Rhus, baricitinib, nefrite.*

SINDROME SAPHO: EFFICACIA DELL'INIBIZIONE DELL'IL17 IN UN CASO REFRATTARIO

P181

G. Carlino¹, G. Lapadula²

¹Ambulatorio di Reumatologia, ASL Lecce, Casarano; ²D.E.T.O. Unità Operativa Reumatologia, Università di Bari

Corpo del lavoro. La sindrome SAPHO è una patologia rara ritenuta un sottotipo delle spondiloartriti con: sinovite, acne, pustolosi palmo-plantare ed iperostosi con osteite. Nella sua eziopatogenesi sono state chiamate in causa la suscettibilità genetica, disregolazioni autoimmuni, l'aumento dei linfociti Th17+. Si descrive il caso di un paziente trattato con Secukinumab.

Materiali e Metodi. Maschio caucasico di 54 anni con dolore toracico e spinale, lombalgia, pustolosi sul palmo delle mani, morning stiffness, eritema e tumefazione dell'articolazione sternoclaveare bilaterale. Il laboratorio mostrava: VES (54 mm/h, v.n.<15 mm/h), proteina C-reattiva (77,6 mg/l, v.n.<5 mg/l), fibrinogeno (720 mg/dl, v.n. 150-450 mg/dl), fattore reumatoide e HLA-B27 negativi. La TC torace rivelava erosioni ossee del manubrio sternale e numerose lesioni della midollare costale senza interruzione della corticale; la RMN dimostrava edema osseo diffuso nei corpi vertebrali T11, L3-L5 e S1 e dell'ala bilaterale del sacro; la scintigrafia mostrava captazione diffusa di manubrio sternale, multiple coste bilateralmente, orbita destra, scapolo omerali, multipli corpi vertebrali lombari e polso destro. In relazione alle manifestazioni cliniche, all'imaging ed ai valori bioumorali, veniva posta diagnosi di sindrome SAPHO.

Iniziava terapia con FANS, neridronato e steroidi, e, dopo 5 mesi, per la mancata risposta clinica, veniva aggiunto Secukinumab 300 mg con remissione dei sintomi clinici ed una normalizzazione degli indici sierici, valutata mediante riduzione di punteggio HAQ (da 2,25 a 1,5) e DAS28 (4,22 a 3,45) dopo 3 mesi di terapia. Nessun problema di sicurezza è stato segnalato.

Risultati. Il meccanismo eziopatogenetico della sindrome

di SAPHO rimane poco chiaro. Hayem et al. la considerano come una osteite reattiva di tipo auto-infiammatorio, secondaria ad infezione batterica che trae vantaggio da deficienze geneticamente determinate nei meccanismi di difesa antibatterica e che induce una auto-amplificazione della risposta infiammatoria (1). Non ci sono ad oggi linee guida di trattamento per la sindrome SAPHO e la gestione di questa malattia è mirata principalmente all'attenuazione dei sintomi. I FANS ed i bifosfonati sono molto usati e consentono una buona risposta cutanea e articolare. In caso di risposta inadeguata ai FANS, è riportato l'uso di trattamenti biologici anti-TNFalfa o anti-IL-1. Di recente è stata chiamata in causa l'attivazione del pathway TH17 che determina effetti pro-infiammatori mediati dall'IL-17 con stimolazione di osteoblasti, macrofagi e fibroblasti e conseguente secrezione di citochine proinfiammatorie come l'IL-6, TNFalfa e MMP, ed è stato dimostrato che le cellule TH17 sono aumentate nel sangue periferico dei pazienti con sindrome SAPHO (2).

Conclusioni. Nei pazienti SAPHO refrattari al trattamento convenzionale, il blocco dell'IL-17, con l'uso di Secukinumab, può considerarsi una valida alternativa terapeutica.

Bibliografia

1. Hayem G. Valuable lessons from SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine*. 2007; 74: 123-126.
2. Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, et al. TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome. *Autoimmunity*. 2014; 47: 389-394.

Keywords: SAPHO, terapia, secukinumab.

TIPIZZAZIONE HLA COME SUPPORTO NELLA DIAGNOSI, CARATTERIZZAZIONE E TERAPIA DI CONDIZIONI REUMATOLOGICHE COMPLESSE: UN CASE REPORT P182

K. Giraldi Smitova¹, P. Tomietto¹, F. Bozzao², E. Bevilacqua², L. Mascaretti²

¹ASUITS - Dipartimento di Medicina Interna, Trieste; ²ASUITS - Laboratorio Immunotrasfusionale, Trieste

Corpo del lavoro. L'associazione tra HLA e alcune malattie reumatologiche è ben conosciuta, ma raramente viene utilizzata nella pratica clinica. Presentiamo il caso di un paziente con multiple manifestazioni reumatologiche in cui la tipizzazione HLA è stata di supporto nella diagnosi e nella scelta terapeutica.

Materiali e Metodi. Nel 1996, in una donna di 33 anni veniva posta diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES) per la presenza di fenomeno di Raynaud, sindrome secca con sialoadenite, artralgie, ulcere nasali, serosite, positività per ANA, anti DNA e anti-ENA SSA. Nel 2001 la paziente sviluppava positività per anti Scl-70 con capillaroscopia negativa per pattern sclerodermico. Veniva introdotta terapia con idrossiclorochina e azatioprina. Nel 2008 per comparsa di "puffy hands" veniva posta diagnosi di connettivite da overlap (sclerosi sistemica (SSc) e LES). Nel 2011 per un dolore lombare a carattere infiammatorio con quadro TC suggestivo per sacroileite erosiva, viene avviata terapia con anti-TNF. Nel 2012 riferita dispnea e comparsa di ulcere periungueali con riscontro all'HRTC di interstiziopatia polmonare; veniva aggiunto Iloprost alla terapia con anti-TNF e azatioprina. Nel 2014 la paziente affersce per la prima volta al nostro Dipartimento per la comparsa di

quadro di severa poliartrite durante la terapia con anti-TNF e riscontro di transitoria positività del fattore reumatoide.

Risultati. La tipizzazione HLA, eseguita mediante SSO-PCR, risultava HLA-B*35, *39; C*04, *12; DRB1*08, *16. HLA-B*39 è associato a spondiloartropatie, HLA-B*35 alla SSc con alto rischio di ipertensione polmonare, HLA-DRB1*16 è associato all'artrite reumatoide a rischio elevato di interstiziopatia polmonare e infine, HLA-DRB1*08 alla SSc e all'artrite idiopatica giovanile.

Conclusioni. La diagnosi finale per questa paziente è stata di SSc con interstiziopatia, sacroileite e poliartrite associata a predisposizione genetica per artrite psoriasica e artrite reumatoide. Poiché la poliartrite presentava caratteri clinici e genetici dell'AR, è stata introdotta con successo, nonostante la positività per il FR non si sia riconfermata, terapia con rituximab, un farmaco utile anche nelle interstiziopatie. In questo caso clinico complesso, l'HLA si è dimostrato uno strumento utile nella definizione diagnostica, nella comprensione di un quadro clinico complesso e di supporto nella scelta terapeutica.

Keywords: Tipizzazione HLA, overlap syndrome, diagnosi differenziale.

MIELODISPLASIE NEL PAZIENTE REUMATOLOGICO: EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE DI SECUKINUMAB IN UN CASO DI ARTRITE PSORIASICA E LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA P183

M. Fabbroni, C. Giannitti, S. Gentileschi, S. Manganelli, M. Bardelli, E. Conticini, L. Cantarini, B. Frediani

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Divisione di Reumatologia, Università di Siena

Corpo del lavoro. Le malattie mieloproliferative croniche, le sindromi mielodisplasiche (MDS) e la leucemia acuta mieloide, sono malattie clonali della cellula staminale che si distinguono per la proliferazione dei granulociti maturi, degli eritrociti e/o delle piastrine, caratterizzati da una eccessiva risposta a numerose citochine. Le neoplasie mieloidi correlate alla terapia con immunosoppressori sono una conseguenza potenzialmente pericolosa nel decorso delle malattie autoimmuni e un fenomeno clinico emergente che richiede particolare cautela nella scelta terapeutica in particolare con i farmaci biologici.

Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di una donna di 77 anni, affetta da psoriasi volgare fin dalla giovane età e da artrite psoriasica (ARPs) dall'età di 66 anni, trattata con metotrexate (MTX) e FANS/steroidi, associati dopo sei anni a TNF-inibitori (TNFi) per altri quattro anni con ottenimento di uno stato di minima attività di malattia. In seguito a sospensione del trattamento con TNFi, per circa 18 mesi, necessaria per sottoporsi ad interventi di protesi totale bilaterale di ginocchio, la paziente sviluppa una splenomegalia associata a leucosi mielomonocitica inquadrata mediante biopsia osteomidollare come leucemia mieloide cronica (LMC). Per indicazione ematologica viene sospesa la terapia con steroidi/FANS e con MTX e prosegue con soli oppiacei il trattamento dell'artrite. Dopo circa 3 mesi per grave peggioramento clinico dell'ARPs (DAS28 6,8) viene introdotta terapia con secu-

kinumab (SECU) alla dose di 150 mg/settimana per 5 settimane e poi 300 mg/4 settimane.

Risultati. La terapia con SECU permette l'ottenimento della stabilizzazione clinica dell'ARPs a 3 mesi (DAS28=3.8) e della remissione stabile dai 6 mesi ai 18 mesi di follow up (DAS28 2,4). La terapia con anti IL17 in associazione ad onco-carbide ha inoltre garantito un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine sulla LMC con stabilità delle alterazioni della crasi ematica.

Conclusioni. Pochi sono i dati ad oggi disponibili sulla sicurezza dei farmaci biologici nei pazienti affetti da MDS. Gli inibitori del TNF non sono stati correlati con lo sviluppo di malattia mieloproliferativa, ma non si conosce tuttavia, l'effetto del loro utilizzo nel paziente affetto da neoplasie mieloidi. Dai dati disponibili l'inibizione dell'IL17 non sembra avere effetti sul midollo osseo, sui meccanismi di vigilanza anti tumorale e, su modello animale, sul rischio di sviluppo di malattie linfoproliferative anche a dosaggio elevato. Nel caso descritto SECU è risultato, in mono terapia, efficace e sicuro a 18 mesi nel controllo dell'attività di malattia in una paziente anziana con ARPs e LMC: ulteriori studi sul suo impiego in questa complessa tipologia di pazienti sono sicuramente auspicabili.

Keywords: Artrite psoriasica, mielodisplasie, secukinumab.

UN CASO COMPLESSO DI SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA**P184****G. Crepaldi, R. Vitetta, M. Saracco, M. Scarati***S.S.D. Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino*

Corpo del lavoro. Oltre alla SSc, numerose altre condizioni possono presentarsi con sclerosi cutanea di vario grado per cause immunomediate, metaboliche, genetiche o da sostanze chimiche.

Materiali e Metodi. M.P., donna, 60 anni, affetta da morbo di Parkinson dal 2009, in terapia con carbidopa-levodopa, pramipexolo e rasagilina, riferiva comparsa nell'agosto 2017 di rapido e progressivo indurimento della cute di tronco e arti, con edema duro-elastico e discromie cutanee. Giungeva alla nostra attenzione nel febbraio 2018, con calo ponderale di 10 kg, astenia, artralgie. Già eseguiti: ecoDoppler negativo, TC addome con lieve splenomegalia, micropoliadenopatia e linfadenomegalie inguinali, seguita da esame istologico compatibile con iperplasia reattiva follicolare, ecografia del collo negativa. Risultavano negativi CMV, HBV, HCV e HIV, infezione pregressa da EBV e toxoplasma. VES negativa, PCR 1,5 mg/dl, autoimmunità negativa, complemento non consumato, LDH e CPK negativi, assenza di CM, TSH normale. La biopsia della cute riportava fibrosi dermica a spessi fasci con moderato infiltrato linfocitario, immunofluorescenza diretta negativa. Assente amiloide alla biopsia del grasso ombelicale e midollo osseo normocellulare. Alla TC torace sporadiche formazioni linfonodali reattive, lieve accentuazione del disegno interstiziale in sede biapicale e piccole irregolarità fibrosclerotiche basali.

Risultati. All'e.o. diffusa sclerosi cutanea agli arti inferiori, all'addome, al tronco, lieve al volto, agli arti superiori, sospetto groove sign a livello di cosce e avambracci, non artrite periferica. Eseguita RM cosce che non mostrava alterazioni

muscolo-fasciali, ma alterazioni del segnale a livello della componente cellulare adiposa sottocutanea per aspetti celluloadipositici aspecifici; eseguita PET total body negativa. Si ripeteva l'autoimmunità, con anticorpi rari nella SSc e miosite associati risultati negativi, sottopopolazioni linfocitarie di norma, non eosinofilia. La capillaroscopia evidenziava abbondanti microemorragie, ma nel complesso quadro aspecifico. Veniva eseguita biopsia cutanea profonda che rivelava un processo infiammatorio di grado moderato ad impronta granulocitaria perivasale e giganto-cellulare, non evidenza di significativa componente eosinofila, immunofluorescenza negativa, fascia muscolare non ispessita. In considerazione del quadro cutaneo rapidamente progressivo eseguiti tre boli di steroide e poi 1 mg/kg/die con Methotrexate 20 mg/settimana. Si valutava la sostituzione di levodopa-carbidopa con levodopa-benserazide, nel sospetto di quadro iatrogeno da carbidopa. La paziente ha mostrato rapido miglioramento, per cui veniva avviato tapering steroideo e fisioterapia mirata. A 12 mesi non sono emersi ulteriori elementi riconducibili a malattia connettivica.

Conclusioni. Varie condizioni cliniche possono mimare una sclerodermia. Sono stati descritti tre casi di sindromi di tipo sclerodermico indotte da triptofano, e farmaci come la carbidopa, che inducono cambiamenti nel metabolismo del triptofano, possono essere associati con lo sviluppo di sindromi fibrosanti. Fondamentali in questo caso si sono rivelati il processo di diagnostica differenziale e la collaborazione multidisciplinare.

Keywords: *Sclerodermia, fascite eosinofila, carbidopa.*

BARICITINIB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE: PRIMA DESCRIZIONE DI UN CASO DI RIATTIVAZIONE DI CIHHV6 (CHROMOSOMALLY INTEGRATED HUMAN HERPESVIRUS-6)**P185**

E. Bellis, S. Balduzzi, S. Monti, S. Grignaschi, A. Biglia, F. Bobbio Pallavicini
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. Oltre il 90% della popolazione è sieropositivo per HHV6 e circa l'1% presenta un'integrazione del genoma virale in tutte le cellule nucleate (ciHHV6). In letteratura sono stati descritti casi di riattivazione virale in condizioni di immunodepressione severa. Esigie sono le segnalazioni in corso di malattie reumatologiche in trattamento.

Materiali e Metodi. Prima descrizione di un caso di riattivazione di ciHHV6 in paziente affetta da artrite reumatoide (AR) refrattaria a cDMARDs in terapia con baricitinib.

Risultati. Donna, 78 anni, in anamnesi epatocarcinoma resecato nel 2010 in cirrosi NASH; nel 2016 diagnosi di AR (FR e ACPA positivi) con interstiziopatia polmonare secondaria. Trattata con sulfasalazina in associazione a methotrexato (15 mg/settimana) con scarso controllo di malattia. Veniva quindi iniziata terapia con bDMARDs (1: Abatacept, 2: Rituximab). A luglio 2018 DAS28 3.48, per cui si impostava baricitinib in associazione a MTX. Dopo circa 2 settimane, comparsa di febbre, tosse stizzosa, ad Rx del torace accentuazione del disegno bronchiale, per cui si predisponeva ricovero. Durante la degenza persistenza di febbre (TC fino a 38,5°C), tosse stizzosa, aumento degli indici di flogosi (VES 42 mm/h, PCR 6,43 mg/dl), intensa astenia, artrite in remissione. Si escludevano le più comuni cause di FUO (negativi ACE, lisozima, antigene galattomannano su siero, urinocoltura, emocolture sieriate, sierologie per mycoplasma, parvovirus, HBV, HCV, quantiferon, HIV, EBV e CMV DNA non significativi). Ad HRCT torace: alterazioni a vetro smerigliato prevalenti nei lobi superiori, non presenti nei precedenti controlli; alla spirometria significativo peggioramento dei volumi dinamici; BAL negativo per

reperiti infettivologici di rilievo. Negativi inoltre ecocardiogramma transtoracico, ecografia dell'addome, mammografia, valutazione ginecologica e pap-test. Si eseguiva, quindi, ricerca di HHV6 DNA, con riscontro di 239.400.000 copie/ml di DNA su sangue e 2.594.202 copie/100.000 cellule su bulbo pilifero, suggestivo per una condizione di ciHHV6. Nel sospetto clinico di riattivazione virale, si impostava terapia con ganciclovir per 5 settimane, con repentino sfebbramento e miglioramento della sintomatologia. Alla dimissione, mantenendo unicamente MTX, la malattia risultava in buon controllo clinico. All'HRCT di controllo di febbraio 2019, il quadro radiologico appariva in miglioramento. Ai controlli della viremia dell'HHV6: 221.400.000 copie/ml (21/09/2018); 5.142.861 copie/ml (05/11/2018); 138.600.000 copie/ml (26/02/2019). Dal punto di vista clinico, progressiva riattivazione dell'artrite, con DAS28 4,53.

Conclusioni. Noto in letteratura è un aumentato rischio di riattivazione di Herpes Virus (HVZ e HSV) durante terapia con anti-JAK. Noi descriviamo un primo caso di riattivazione di ciHHV6 in corso di terapia con baricitinib in AR. Sebbene non sia possibile dimostrare con certezza la riattivazione virale, in quanto l'HHV6 non è stato ricercato nel BAL ed è integrato nel genoma cellulare, essa appare la spiegazione più probabile per la rapida risposta alla terapia, sia sintomatologica che radiologica.

Keywords: *Human Herpesvirus-6, baricitinib, artrite reumatoide.*

LUPUS INDOTTO DA ANTI-TNF IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE PSORIASICA

P186

M. Speziali, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, R. Priori, G. Valesini, F. Conti, C. Alessandri

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

Corpo del lavoro. Per Lupus indotto da Farmaci (drug induced lupus, DIL) si intende un effetto idiosincrasico di diversi farmaci nel quale i sintomi sono del tutto sovrapponibili a quelli del Lupus Eritematoso Sistemico (1). Il DIL è una condizione reversibile con la sospensione del farmaco che lo ha indotto. Il meccanismo eziologico alla base di DIL è legato alla propensione del soggetto a sviluppare fenomeni di autoimmunità. Sintomi comuni sono artralgie e artrite, mialgie, malessere generale, febbre e sierositi; sono più rare le manifestazioni cutanee dovute a vasculite e la nefrite. Di comune riscontro sono ANA, anti-istone, anti-dsDNA, pANCA e aumento della VES.

Materiali e Metodi. Donna di 32 anni, postina. In anamnesi familiare: nonna materna affetta da Artrite Psoriasica (AP) e padre affetto da gotta. Nel 2015 veniva posta diagnosi di AP e prescritta sulfasalazina 1g x 2/die, terapia sospesa per epigastralgia. Ad Ottobre 2016 l veniva prescritta terapia con adalimumab 40 mg/2 sett. Dopo 18 mesi, a Marzo 2018 comparivano eritema periungueale e lesioni cutanee diffuse a livello del volto, décolletèe, cuoio capelluto e regione dorsale delle mani, con aspetto vescicolare e successiva ulcerazione, per cui sospendeva adalimumab.

Risultati. A Novembre 2018 effettuava la prima visita presso il nostro centro: gli esami ematochimici mostravano ipocomplementemia, positività per ANA (+++, pattern omogeneo) e anti-DNA. Effettuava biopsia delle lesioni eritematose sul dorso della mano che suggeriva un quadro di vasculite leucocitoclasica. A Febbraio 2019, per la persistenza delle manifesta-

zioni cutanee e riacutizzazione dell'AP, la paziente consultava il reumatologo che poneva indicazione a terapia con metotrexate e glucocorticoidi. Alla visita di controllo, 12 mesi dopo la sospensione di adalimumab per il DIL, la paziente mostrava completa risoluzione del quadro cutaneo e negativizzazione degli autoanticorpi.

Conclusioni. Il caso descritto si riferisce ad un particolare di DIL, la forma indotta da anti-TNF (anti-TNF induced lupus, ATIL). Le manifestazioni cliniche sono molto simili a quelle del LES: ipocomplementemia, positività degli anticorpi anti-nucleo, anti DNA e anti-istone; le manifestazioni più frequenti sono quelle cutanee (2). Sebbene la comparsa di autoanticorpi specifici del LES sia stata frequentemente descritta in corso di terapia con farmaci anti-TNF, l'ATIL è una condizione rara, con un'incidenza stimata tra lo 0.1 e lo 0.2% (3). La disregolazione dell'apoptosi delle cellule che esprimono TNF con esposizione di antigeni nucleari e accumulo di nucleosomi sembra poter essere responsabile della comparsa di fenomeni autoimmuni (4).

Bibliografia

1. Rubin RL. Expert opinion on drug safety. 2015.
2. Uriel Katz, Zandman-Goddard G. Autoimmun Rev. 2010.
3. Shovman O, et al. CLin Rheumatol. 2018.
4. Alessandri C, et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007.

Keywords: Lupus da farmaci, anti-TNF, artrite psoriasica.

CASO CLINICO: ARTERITE TEMPORALE GIOVANILE

P187

C. Castellani¹, G. D'amati², C. Perricone³, M. Biffoni⁴, F. Conti⁵, G. Valesini⁵, R. Scrivo⁵

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. Reumatologia - Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomiche - Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. Reumatologia - Sapienza Università di Roma; ⁴Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Sapienza Università di Roma; ⁵Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. Reumatologia - Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. L'arterite temporale giovanile (ATG) è una patologia infiammatoria rara, descritta per la prima volta nel 1975, che coinvolge esclusivamente l'arteria temporale superficiale. A differenza dell'arterite gigantocellulare, l'ATG non coinvolge altri vasi, non si associa ad aumento degli indici di flogosi e colpisce soggetti giovani. All'esame istologico è presente un infiltrato infiammatorio non granulomatoso, prevalentemente eosinofilo. La terapia non prevede l'utilizzo di glucocorticoidi né di altri farmaci poiché l'escissione chirurgica del tratto di vaso interessato è curativa. Ad oggi sono stati descritti meno di cinquanta casi di ATG. Questa entità clinica si pone in diagnosi differenziale con la malattia di Kimura di cui, secondo alcuni autori, potrebbe essere un'espressione e, dal punto di vista istologico, con l'iperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Di seguito presentiamo il caso clinico di una giovane donna affetta da ATG.

Materiali e Metodi. Una donna di 25 anni si è presentata alla nostra attenzione con una formazione cordoniforme, pulsante, non eritematosa, lievemente dolente alla digitopressione nella zona temporale destra (Fig. 1), riscontrata casualmente un mese prima in assenza di precedenti traumatismi. Il medico di medicina generale aveva impostato terapia con prednisona 25 mg/die a scalare per dieci giorni. La paziente non riferiva febbre, calo del visus, claudicatio masticatoria né cefalea, ma presentava sporadica dolenzia a livello del cuoio capelluto in regione parietale sinistra e occipitale destra. Si richiedevano esami ematologici, ecografia delle arterie temporali e biopsia.

Risultati. Gli esami di laboratorio mostravano VES 5 mm/h, PCR 1600 mg/dL (v.n. <6000 mg/dL), emocromo nella norma. L'ecografia dell'arteria temporale destra mostrava un'area ipoanecogena circonferenziale attorno al lume vasale ('halo sign'), indicativa di edema della parete vasale, evidente sia nella scansione longitudinale che in quella trasversale (Fig. 2). Successivamente, si effettuava una biopsia con rimozione di circa 1,5 cm di arteria. L'esame istologico rivelava un lume vasale marcatamente stenotico (Fig. 3) e l'interruzione solo focale della tonaca media e della membrana limitante esterna da parte di un infiltrato caratterizzato da abbondanti granulociti eosinofili, plasmacellule e linfociti a livello dello stroma. Si formulava diagnosi di ATG. Per confermare l'assenza di coinvolgimento vasculitico sistemico, venivano effettuati ecocolor Doppler e angioRM degli arti superiori ed esame PET/TC, che non mostravano coinvolgimento flogistico dei grossi vasi, in accordo con la diagnosi. Dopo un mese dalla biopsia, veniva eseguita escissione chirurgica del tratto residuo di arteria tumefatta non rimosso nel precedente intervento.

Conclusioni. L'ATG è una patologia rara, localizzata e benigna che colpisce soggetti con età <50 anni. Attualmente la nostra paziente è in ottime condizioni cliniche; rimane tuttavia sotto osservazione vista la rara possibilità di recidive.

Keywords: Arterite temporale giovanile, caso clinico, vasculite.



Figura 1



Figura 2

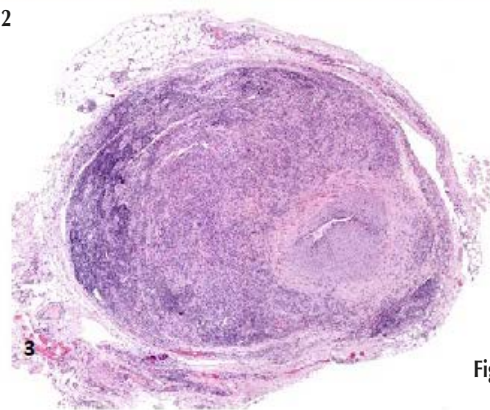


Figura 3

MALATTIA IgG4 O SINDROME LINFOPROLIFERATIVA LATENTE? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO.

P188

F. Bonomi, G.P. Brambilla, M. Destro, P.L. Colombelli

U.O.C. di Medicina Interna I - U.O.S. di Reumatologia - Ospedale di Treviglio Caravaggio, Treviglio

Corpo del lavoro. La IgG4-related disease (IgG4-RD) è una patologia sistemica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla formazione di lesioni fibro-infiammatorie a carico di diversi organi, infiltrazione di plasma cellule IgG4 e, talvolta, elevati livelli di IgG4 nel siero. Le lesioni spesso si localizzano a livello di pancreas, ghiandole salivari e lacrimali, vie biliari e retroperitoneo. La diagnosi si avvale principalmente dei dati istopatologici, oltre che del quadro clinico e radiologico. Importante è la diagnosi differenziale con altre gravi patologie quali, ad esempio, il linfoma. I pazienti con IgG4-RD rispondono solitamente alla terapia con steroidi, ma in alcuni casi è richiesto l'utilizzo di farmaci immunosoppressori. Il nostro scopo è quello di presentare un caso clinico di IgG4-RD di difficile diagnosi.

Materiali e Metodi. Donna di 38 anni. Intervento di nefrectomia sinistra nel 2014. Durante l'intervento è stato preferito un approccio laparotomico per evidenza di importante tessuto fibroso a livello dell'organo asportato. Collaterale riscontro di IgG 4 elevate (585 mg/dl, vn 8-140 mg/dl), nel contesto di una condizione di ipergammaglobulinemia policlonale (24.5%), con IgG sieriche pari a 1637 mg/dL (vn 697-1557 mg/dl). Alla TAC addome evidenza di ispessimento del tessuto retro-

peritoneale attorno alla pelvi renale, linfadenopatie diffuse. Eseguita pertanto biopsia osteomidollare per escludere una malattia linfoproliferativa, risultata negativa. Giunge alla nostra attenzione nel 2018. Alla RMN addominale evidenza di tessuto solido retroperitoneale a manicotto, inglobante l'aorta addominale, le arterie e le vene renali, la vena cava, l'uretere destro, compatibile con tessuto fibrotico retroperitoneale IgG4-RD; captante alla PET eseguita come approfondimento diagnostico.

Risultati. L'istologico ha confermato l'ipotesi di malattia Ig4 relata, pertanto è stata avviata terapia steroidea con ottima risposta clinica e riduzione della captazione alla PET total body di controllo.

Conclusioni. L'iter diagnostico delle patologie IgG4 correlate è difficoltoso poiché è necessario, in relazione soprattutto all'assenza di test radiologici e di laboratorio specifici e sensibili, escludere patologie infiammatorie granulomatose, infettive (TBC) e malattie linfoproliferative.

Keywords: *Malattia IgG4, IgG4 related disease, diagnosi differenziale.*

EFFICACIA E SICUREZZA DI ANAKINRA NEL TRATTAMENTO DELLA MIOCARDITE VIRUS-NEGATIVA.

P189

G. De Luca¹, C. Campochiaro¹, S. Sartorelli¹, G. Peretto², S. Sala², G. Cavalli¹, L. Dagna¹

¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano;

²Unità di Aritmologia e Elettrofisiologia Cardiaca, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. valutare l'efficacia e la sicurezza di anakinra (ANK) nel trattamento della miocardite virus-negativa (VNM).

Materiali e Metodi. 10 pazienti affetti da VNM dimostrata su biopsia endomiocardica (EMB) sono stati trattati con ANK 100 mg die sc. Tutti i pazienti erano già in trattamento con beta-bloccante e ACE-inibitori al momento dell'arruolamento. Al basale e dopo 8±4 settimane di terapia con ANK in tutti i pazienti sono stati valutati: classe funzionale NYHA, troponina T (TnT) e NT-proBNP, ECG, ECG-Holter 24 h ed Ecocardiogramma. Al basale è stata effettuata in tutti i pazienti risonanza magnetica nucleare cardiaca (CMR). End-point primario: miglioramento della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) in ecocardiogramma; end-point secondari: riduzione dei valori di TnT e NT-proBNP, miglioramento della classe NYHA. Tutte le complicanze da miocardite, I decessi per cause cardiovascolari e gli eventi avversi (AEs) sono stati registrati durante il follow-up. Sono stati utilizzati test non parametrici ed è stata considerata una p<0.05 come statisticamente significativa.

Risultati. Sono stati trattati con ANK 11 pazienti (5 donne, età media 46,2±12,2 anni), in 9 casi come terapia di prima linea e in 5 casi in monoterapia; l'ANK è stata invece associata a terapia steroidea (dose media: 31,7±16,7 mg die) in 6 pazienti, 5 dei quali erano già in terapia con azatioprina al momento dell'arruolamento. L'esordio clinico era rappresentato da scompenso cardiaco in 8 pazienti (72.7%), dolore toracico in 2 casi (18.2%), dispnea in 1 caso. La maggior parte dei pazienti (72.7%) era in classe NYHA III-IV al basale. La LVEF media

era di 38,7±19,6% in ecocardiografia, con risultati comparabili alla CMR (36,45%±18,0), e 8 pazienti (72.7%) presentavano una LVEF depressa (<55%). I valori medi di TnT e NT-proBNP erano 150,0±153,9 ng/L e 6968,8±10788,4 pg/ml, rispettivamente. TnT e NT-proBNP erano elevate in 10(90.9%) e 9 pazienti (81.8%) rispettivamente. Dopo 8 settimane, la LVEF è migliorata in 10 pazienti (90.9%) e il miglioramento della LV-EF era >10% in 5 pazienti (45.5%) e tra 5-10% in 5 casi (45.5%); solo 1 paziente ha mostrato una riduzione <10% della LV-EF dopo terapia. La LVEF media al termine del follow-up era aumentata a 49,4%±10,8 (p=0.059). Considerando soltanto gli 8 pazienti con LVEF depressa al basale, il miglioramento della LVEF è risultato essere più marcato: da 29,2%±12,9 al basale a 45.2%±9.2 dopo ANK (p=0.025). Il recupero della LVEF era accompagnato da un miglioramento clinico in tutti i pazienti: la maggior parte di loro (90.9%) era in classe NYHA I-II al termine del follow-up (p=0.02). Contestualmente, la TnT si è ridotta in maniera significativa dopo 8 settimane (64,6±100,7 ng/L, p=0,028), e un trend simile si è osservato anche per l'NT-proBNP (2582,6±5048,1 pg/ml, p=0,06). Non sono state osservate complicanze da miocardite né decessi o AEs durante il follow-up.

Conclusioni. ANK è una terapia efficace e sicura nei pazienti con miocardite; il nostro studio pilota supporta il ruolo centrale dell'IL-1 nell'infiammazione miocardica e fornisce la prima evidenza clinica per supportare l'antagonista dell'IL-1 nelle malattie infiammatorie del miocardio.

Keywords: Miocardite autoimmune, interleukina 1, anakinra.

Table 1 - Clinical results after anakinra.

	Baseline	After Anakinra	p
LVEF (TTE), (%) mean ± SD	38,7 ± 19,6	49,4% ± 10,8%	0.059
LVEF (TTE)*, (%) mean ± SD	29,25 ± 12,9	45.2 ± 9.2	0.025
Troponin T, mean±SD (ng/L)	150,0 ± 153,9	64,6 ± 100,7	0.028
NT-proBNP,mean±SD (pg/ml)	6968,8 ± 10788,4	2582,6 ± 5048,1	0.06
NYHA class I-II, n (%)	3 (27.3)	10 (90.9)	0.002

*LVEF=left ventricular ejection fraction; TTE=trans-thoracic echocardiography; SD= standard deviation; CMR= cardiac magnetic resonance; NYHA= New York Heart Association; *considering only the 8 patients with decreased LVEF at baseline (<55%);*

LA SINDROME DI SCHNITZLER: DESCRIZIONE DELLA NOSTRA CASISTICA

P190

F. Crisafulli¹, P. Airò², M. Filippini², F. Franceschini³, A. Tincani³, M. Frassi²¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; Università degli Studi di Pavia e Brescia;²U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ³U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; Università degli Studi di Brescia

Corpo del lavoro. La sindrome di Schnitzler è una malattia autoinfiammatoria caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale sierica ed episodi ricorrenti di orticaria accompagnata da segni clinici e laboratoristici di flogosi acuta. Anche se gli esatti meccanismi patogenetici non sono stati del tutto chiariti, il ruolo dell'Interleuchina-1 sembra essere centrale. Descriviamo qui una casistica monocentrica.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di una casistica monocentrica. Sono stati inclusi i pazienti che soddisfacevano i criteri di Strasburgo (Simon A et al. Allergy 2013; 68: 562-8).

Risultati. A partire dal 2006 presso il nostro centro la sindrome di Schnitzler è stata diagnosticata in 5 pazienti. Le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche sono illustrate nella Tab. 1.

In un caso l'intervallo di tempo tra esordio dei sintomi e diagnosi è stato di 10 anni (1996-2006); in un caso la diagnosi è stata posta consensualmente all'esordio (2019); nei restanti casi l'intervallo è stato di 3 anni (2014-2017), 2 anni (2015-2017) e 1 anno (2018-2019).

Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi (dose massima mediana 37,5 mg/die). In 1 caso la terapia con colchicina si è mostrata efficace e ha permesso di sospendere la terapia steroidea. Negli altri 4 casi, la sola terapia con csDMARDs (methotrexate n: 2; ciclosporina 1; ciclofosfamide 1; azatioprina 1; micofenolato mofetile 1) non si è mostrata efficace nel controllare i sintomi, così come l'introduzione del farmaco biotecnologico antiIL-6 (associato al methotrexate; n: 1). L'avvio di terapia con antiIL-1 si è rivelata invece efficace. In 3 casi l'antagonista recettoriale dell'IL-1 (Anakinra) in monoterapia ha permesso di controllare la malattia e di ridurre progressivamente il corticosteroide; in 1 caso trattato con Anakinra associato a methotrexate e ciclosporina la risposta è stata solo parziale (anche dopo l'aumento del dosaggio di Anakinra a 200 mg/die) per cui è stata avviata terapia con anticorpo monoclonale anti IL-1beta (Canakinumab). L'associazione di questo farmaco con csDMARDs ha permesso di controllare la malattia e di ridurre significativamente il dosaggio di steroide pur persistendo rari episodi di angioedema labiale.

In un caso (quello con durata di malattia maggiore ed età più avanzata) la gammopatia monoclonale è evoluta in Mieloma Multiplo e la paziente è deceduta 15 anni dopo

l'esordio dei sintomi. Gli altri 4 pazienti godono attualmente di buona salute; due pazienti hanno sospeso il corticosteroide mentre gli altri 2 assumono 5 mg/die e 7,5 mg/die (mediana 2,5 mg/die).

Conclusioni. L'analisi di questa piccola casistica dimostra che negli anni la difficoltà di giungere alla diagnosi sembra essersi ridotta. Nella maggior parte dei casi vi è stata una mancata risposta alla terapia con DMARD convenzionali e con agenti biologici anti IL-6. Al contrario, si è osservata una rapida risposta ad agenti anti IL-1. I pazienti devono essere sorvegliati per la possibile evoluzione verso una malattia linfoproliferativa.

Keywords: *Sindrome di Schnitzler, autoinfiammatorie, interleuchina-1.*

Tabella 1

Caratteristiche demografiche	
Etnia	
<i>Caucasica</i>	5/5 (100%)
Età all'esordio (mediana; IQR)	61 (31-80)
Età alla diagnosi (mediana; IQR)	71 (33-80)
Caratteristiche cliniche	
Orticaria cronica	5/5 (100%)
Prurito	3/5 (60%)
Febbre intermittente	2/5 (40%)
Artralgie/artrite	2/5 (40%)
Dolore osseo	1/5 (20%)
Calo ponderale	0/5
Angioedema	1/5 (20%)
Linfoadenopatia	2/5 (40%)
Epatomegalia	0/5
Splenomegalia	1/5 (20%)
Neuropatia	0/5
Caratteristiche laboratoristiche	
Aumento VES o PCR	5/5 (100%)
Leucocitosi	5/5 (100%)
Anemia	3/5 (60%)
Componente monoclonale	5/5 (100%)
<i>IgG lambda</i>	1/5 (20%)
<i>IgG kappa</i>	1/5 (20%)
<i>IgM lambda</i>	1/5 (20%)
<i>IgM kappa</i>	2/5 (40%)
Proteinuria di Bence Jones	2/5 (40%)

ASSOCIAZIONE E PREDISPOSIZIONE ALLO SVILUPPO DI MALATTIE AUTOIMMUNI: SARCOIDOSI E CELIACHIA, DUE DISORDINI AUTOIMMUNI IN UN SOLO PAZIENTE

P191

E. Treppo, I. Giovannini, A. Sonaglia, G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine

Corpo del lavoro. Uomo caucasico di 49 anni, anamnesi patologica muta, giunge alla Nostra osservazione per calo ponderale di 12 kg in 2 mesi, xerostomia, disgeusia e iposmia. All'esame obiettivo riscontro di lesioni cutanee papulose rosee di circa 1 mm a livello di avambraccia, tronco e arti inferiori (non pruriginose) e parotidi palpabili, il resto nei limiti.

Materiali e Metodi. Agli esami ematici lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 9,09 mg/L), lieve ipergammaglobulinemia (18,03 mg/L), negativi: ANA, ENA, ANCA, FR e ACPA, complemento non consumato, ACE nella norma, IgG4 nella norma, negativi: Ab anti parotide, sierologia HBV e HCV. Test di Schirmer negativo. Test scialometrico non stimolato positivo.

Venivano richiesti ulteriori accertamenti strumentali:

- Ecografia collo: '...ghiandole salivari sottomandibolari nettamente ridotte di dimensioni; ghiandole parotidi moderatamente ridotte di dimensioni con struttura disomogenea e netta riduzione della componente ghiandolare'.

- RX torace: '...netta accentuazione del disegno vasculo-interstiziale bibasale e peri-ilare'.

- PFR: quadro ostruttivo di lieve entità, negativa la risposta al test di reversibilità.

- Ecografia cardiaca e addome nella norma.

In considerazione del calo ponderale si eseguiva EGDS: '...esofagite di grado A sec Los Angeles; mucosa duodenale assottigliata e aspetto di iniziale scalloping'. Alla biopsia della mucosa gastrica: 'enteropatia da malassorbimento, compatibile con quadro di Celiachia'. Si confermava poi anche alla sierologia la diagnosi di malattia Celiaca (Ac anti transglutaminasi e anti gliadina positivi ad alto titolo).

Venivano eseguite inoltre biopsie mirate a livello di ghiandola parotide ('presenti granulomi costituiti da istiociti epitelioidi con cellule giganti plurinucleate in assenza di necrosi centrale e a margini circoscritti, privi di infiltrato linfoplasmacellulare in periferia') e a livello cutaneo ('dermatite granulomatosa sarcoido-simile'), entrambe conclusive per diagnosi di Sarcoidosi. Si completava la stadiazione di malattia con HRTC polmone: '...innumerevoli micronodularità solide in tutti i lobi polmonare, con distribuzione peribroncovasali e interessamento scissurale...; formazioni linfonodali di dimensioni aumentate in sede ilare bilaterale, sottocarenale e in loggia di Bary'.

Risultati. In sintesi, il paziente era affetto da Sarcoidosi con interessamento polmonare (stadio II di malattia, asintomatico) ed extra-polmonare (parotide, cute) e da Celiachia ad esordio tardivo.

Si avviava quindi terapia steroidea (inizialmente 0,5 mg/kg/die per 30 giorni, poi lento decalage con introduzione di Methotrexate in funzione di steroid-sparing) e dieta aglutinata.

Conclusioni. Le malattie autoimmuni possono presentarsi al Clinico con un'estrema varietà di segni e sintomi ed è sempre necessario considerare i possibili overlaps. In letteratura è riportato il maggior rischio relativo di sviluppare Celiachia in chi è affetto da Sarcoidosi e viceversa, tuttavia, la particolarità del Nostro caso specifico è stato lo sviluppo sincrono dei disturbi clinici delle due patologie, in un paziente con anamnesi personale e familiare negativa per patologie autoimmuni.

Keywords: Sarcoidosi, celiachia, predisposizione.

CONNETTIVITE DA SOVRAPPOSIZIONE TRA SCLEROSI SISTEMICA E POLIMIOSITE, CONTEMPORANEO RISCONTRO CLINICO DI LUPUS CUTANEO DISCOIDE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P192

F.L. Renzullo, E. Mascia, G. Solinas, J. Pilia, A. Cauli, M. Piga, A. Mathieu

Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario A.O.U. e Università di Cagliari

Corpo del lavoro. La connettivite da sovrapposizione tra Sclerosi Sistemica e Polimiosite è caratterizzata da quadri clinici della Sclerosi Sistemica e della Poli-Dermatomiosite, variamente combinati a seconda dei casi.

Dal punto di vista anticorpale è caratterizzata dalla presenza di anti PM-SCL, marker sierologico della malattia.

Caso Clinico. Uomo di 55 anni. Il paziente fa risalire l'esordio della sintomatologia nel 2015 con astenia, fenomeno di Raynaud, ipostenia prossimale e mialgie diffuse. Viene posta diagnosi di Connettivite Indifferenziata e impostata terapia con Metilprednisolone 6 mg die. Alla sospensione dello steroide nel 2017 si assiste alla comparsa di iperpiressia resistente a terapia antibiotica con ricovero presso un reparto di medicina interna. Gli esami ematochimici dimostravano: ANA 1:640 pattern granulare, positività anti-Ro e anti-SM ad alto titolo. Il quadro febbrile sarebbe stato però imputato a Osteomielite del femore destro, sede di posizionamento di chiodo endomidollare, per il riscontro all'imaging di alterazioni dubbie della corticale ossea (flogosi non confermata dalla PET eseguita in corso di ricovero). Il paziente avrebbe praticato quindi terapia antibiotica empirica EV in associazione a Metilprednisolone 60 mg EV in bolo con risoluzione del quadro febbrile e dimissione. Il paziente è stato quindi ricoverato presso il nostro reparto per riesacerbazione della sintomatologia sopracitata, in aggiunta a comparsa di scleredema delle mani, alopecia e lesioni rilevate in diverse fasi

evolutive, sia eritematose che depigmentate e atrofiche al cuoio capelluto.

Materiali e Metodi. Gli esami ematochimici evidenziavano incremento del CPK fino a 5429, positività per anticorpi PM-SCL75, anti-Ro52 (103 U/ml), anti-u1RNP (49 U/ml), AN-TI-Sm (23 U/ml) con complemento nella norma e anti-DNA (metodica Farr, RIA) nei limiti. Inoltre sono stati eseguiti elettromiografia e biopsia muscolare con referti compatibili con miopatia infiammatoria.

Risultati. Formulata la diagnosi di Sclerosi Sistemica in overlap con Polimiosite e LED, viene impostata terapia con Metilprednisolone 500 mg EV per 3 giorni, con conseguente diminuzione del CPK fino a 1725. Viene impostata terapia domiciliare con Azatioprina 150 mg die e Deltacortene 50 mg die in progressiva riduzione a 25 mg die.

Conclusioni. Dai dati clinici, strumentali e laboratoristici è stato possibile porre diagnosi di Sclerosi Sistemica in overlap con Polimiosite.

Gli elementi che avvalorano la diagnosi sono la presenza di anticorpi anti-PM-SCL75, Scleredema bilaterale (Puffy Fingers), Fenomeno di Raynaud in aggiunta a incremento delle CPK ed evidenza di miopatia infiammatoria alla biopsia e alla elettromiografia.

Keywords: Sclerosi sistemica, polimiosite, lupus eritematoso discoide.

UN RARO CASO DI SCLEROSI SISTEMICA ED ARTRITE PSORIASICA

P193

R. Chieffo, R. Irace, R. Tirri, F. Ciccia

¹Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. Riportiamo il caso di una donna di 64 anni con diagnosi di artrite psoriasica posta presso altro centro circa 15 anni fa sulla base di psoriasi del cuoio capelluto e oligoartrite a carico di polsi e caviglie e trattata con methotrexate 10 mg/settimana e steroidi a basse dosi con scarso controllo dell'attività di malattia. Nel 2016 manifestava fenomeno di Raynaud trifasico e simmetrico a carico delle mani, preceduto nel 2000 da contrattura in flessione delle dita delle mani. La paziente veniva ricoverata per approfondimento diagnostico-terapeutico.

Materiali e Metodi. All'esame obiettivo la paziente presentava microcheilia, tumefazione del polso sx e tallonite. Gli esami di laboratorio mostravano: ANA positività (1:1280) con pattern centromerico, ENA screening positivo per antiCENP e anti RO, negatività del fattore reumatoide e degli anticorpi anti peptide citrullinato. La videocapillaroscopia confermava scleroderma pattern; la Tac torace ad alta risoluzione mostrava ispessimento intralobulare periferico basale posteriore bilaterale e l'esofagotometria ipoperistalsi esofagea. Le prove

di funzionalità respiratoria e l'ecocardiogramma risultavano nella norma.

Risultati. La consulenza dermatologica confermava la diagnosi di psoriasi ed onicopatologia psoriasica dx. Praticava inoltre radiografie di mani, piedi e scheletro assiale che mettevano in evidenza: fenomeni di neoapposizione alle IFD, anchilosi della articolazione radiocarpica dx e parasindesmofiti. All'ecografia di mani, piedi e ginocchia si riscontravano: tenosinovite del IV compartimento dei tendini estensori dx, sinovite della II MCF dx, fenomeni di neoapposizione ossea in corrispondenza delle IFD bilateralmente, entesopatia calcifica del tendine del quadricipite bilaterale ed entesopatia del tendine di Achille a sinistra.

Conclusioni. Veniva posta diagnosi di Sclerosi sistemica varietal a sclerosi cutanea limitata con interstiziopatia polmonare secondaria in overlap con Artrite psoriasica. Si programmava, per attività moderata di malattia, terapia con ustekinumab.

Keywords: Sclerosi sistemica, artrite psoriasica, diagnosi differenziale.



EFFICACIA E SICUREZZA DI SECUKINUMAB IN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA E CONCOMITANTE SCLEROSI MULTIPLA

P194

M. Di Penta¹, E. Celletti¹, E. Sabatini¹, L. Della Valle², M. Toscano¹, F. Cipollone¹

¹Servizio di Reumatologia, U.O.C. Clinica Medica, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti;

²Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti

Corpo del lavoro. La sclerosi multipla (SM) è una patologia neurodegenerativa demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC). Il TNF α è presente in concentrazioni elevate nelle placche di demielinizzazione. Tuttavia, l'utilizzo degli inibitori del TNF α è controindicato in pazienti con concomitante SM e il ruolo di tali molecole nello sviluppo di una demielinizzazione è tuttora controverso. La comparsa di demielinizzazione in pazienti trattati con inibitori del TNF α potrebbe essere attribuita allo smascheramento di una pre-esistente SM latente, alla comparsa di un nuovo episodio di demielinizzazione o all'accidentale coesistenza delle due patologie. Anche la IL17A, prodotta da cellule T CD8+ e $\gamma\delta$ e da cellule del SNC come astrociti e oligodendrociti, è presente nelle lesioni attive della SM e recenti studi ne hanno valutato l'efficacia nella riduzione delle lesioni attive nei pazienti con SM con risultati incoraggianti.

Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di una paziente di anni 54, affetta da psoriasi palmo-plantare dal 1991. Nel 2012, comparsa di poliartrite asimmetrica e diagnosi di Artrite Psoriasica. Iniziava terapia con methotrexate 15 mg/settimana con beneficio clinico. Concomitava una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (poliabortività, positività a medio titolo degli anticorpi anti-beta2glicoproteina I e anti-cardiolipina) in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 100 mg/die. Nel maggio 2013, la paziente veniva ricoverata per monoparesi sensitivo-motoria dell'arto inferiore sinistro da mielite

trasversa e, nell'agosto 2014, si poneva diagnosi di Sclerosi Multipla. Veniva sospesa terapia con methotrexate e introdotta terapia con teriflunomide 14 mg/die.

Dopo circa un anno, la paziente presentava una riacutizzazione clinica della patologia artrite (DAPSA 25.03) e veniva reintrodotta terapia con methotrexate 15 mg/settimana in associazione alla teriflunomide con beneficio clinico. Nel dicembre 2015, peggioramento clinico della Sclerosi Multipla e sostituzione della teriflunomide con glatiramer acetato 40 mg (tre fiale sottocute a settimana).

Nell'agosto 2017, riacutizzazione dell'Artrite Psoriasica (DAPSA 28.08) e introduzione di terapia con secukinumab 150 mg/ogni 28 giorni (previa induzione) in monoterapia, con progressivo miglioramento clinico fino al raggiungimento di una bassa attività di malattia (aprile 2019: DAPSA 9.03).

Risultati. A fronte del raggiungimento di una bassa attività di malattia per quanto riguarda l'Artrite Psoriasica, la paziente non ha presentato flares di Sclerosi Multipla, con sostanziale stabilità del punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale=6.0).

Conclusioni. Gli inibitori della IL17A possono rappresentare un'opzione terapeutica sicura ed efficace in pazienti con Artrite Psoriasica e concomitante Sclerosi Multipla, in cui la terapia con inibitori del TNF α è controindicata.

Keywords: Artrite psoriasica, sclerosi multipla, secukinumab.

SEVERA FORMA DI VASCULITE NECROTIZZANTE IN ARTRITE REUMATOIDE CLINICAMENTE AGGRESSIVA, MALNUTRIZIONE, ULCERAZIONI ESTESE CON ESPOSIZIONE DI PROTESI DI GINOCCHIO. VANTAGGI DEL TRATTAMENTO SEQUENZIALE CON IMMUNOGLOBULINE E MICOFENOLATO MOFETILE: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA. **P195**

M. Grion, S. Bettio, F. Bozzao, P. Tomietto, B. Fabris, F. Fischetti

S.S. Reumatologia, U.C.O. Medicina Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Trieste, Università di Trieste

Corpo del lavoro. La vasculite reumatoide è una condizione rara di danno extra articolare in corso di forme aggressive di artrite reumatoide (AR), associata a prognosi sfavorevole (Makol et al. 2015). Non esistono linee guida per il trattamento di tale condizione.

Materiali e Metodi. Donna di 61 anni, non tabagista; ricovero nel dicembre 2018, in stato di malnutrizione (BMI =17), protratta ipodinamia; diagnosi dal 1989 di AR (siero positiva) sottoposta nel tempo a tutti i trattamenti farmacologici con DMARDs convenzionali di sintesi e biologici, con scarso beneficio e importanti effetti indesiderati. All'atto del ricovero, indici elevati di attività di malattia reumatica, segni di vasculite necrotizzante agli arti inferiori con stato febbrile, estese ulcerazioni e perfino esposizione dell'area mediale della protesi di ginocchio a sin e delle falangi 2° dito piede destro. Autoanticorpi vs citoplasma neutrofilo e antigeni fosfolipidici negativi. Biopsia cutanea con segnalazione di "vasculite dei piccoli vasi, diffusi infiltrati granulocitari, depositi di fibrina". All'analisi ecocolor Doppler esclusa patologia ostruttiva arteriosa o trombotica. Emocolture negative. Dopo infruttuosi tentativi con terapie antibiotiche in associazione, dosi elevate di prednisone, colchicina (1 mg/die), idrossiclorochina (6

mg/kg/die), debridement chirurgico e terapia iperbarica, veniva prospettata amputazione chirurgica arto inferiore, stante la presenza di pregressa protesizzazione coxo femorale, sempre a sinistra. A fronte di dubbia possibilità di sostenere un trattamento con plasmateresi, si decideva di avviare ciclo di terapia endovenosa con immunoglobuline umane (IVIG) (4 mg/kg/die per 5 giorni) che portava ad un rapido ridursi delle lesioni cutanee. In sequenza si inseriva micofenolato mofetile (1 g/die, in quanto non tolleranza gastrica a dosaggi superiori), in associazione a bassa dose di prednisone e alendronato sodico.

Risultati. Al controllo di maggio 2019, si constatava l'ulteriore miglioramento del quadro cutaneo, in presenza di un basso livello di attività dell'AR, ma con ancora esposizione della protesi del ginocchio sin.

Conclusioni. In letteratura si segnala un solo caso di gestione favorevole di vasculite associata ad AR con IVIG. L'eventuale maggiore efficacia di un simile provvedimento terapeutico in confronto anche ad altre forme vasculitiche andrà confermato da opportuni dati prospettici.

Keywords: Vasculite, immunoglobuline, ulcere.

**UN INSOLITO CASO DI FASCITE EOSINOFILA IN UNA FITNESS TRAINER:
CAUSA O CAUSALITÀ?****P196**

E. Meleddu, A. Vacca, F.L. Renzullo, P. Mascia, A. Cauli, A. Mathieu

Università di Cagliari

Corpo del lavoro. La fascite eosinofila (FE) è una rara connettivite, caratterizzata da sclerosi cutanea, eosinofilia, ipergammaglobulinemia e aumento della VES. Il picco d'insorgenza è tra i 40 e 50 anni, con lieve prevalenza nel sesso femminile. Etiologia e patogenesi non sono note. Sono stati descritti molteplici fattori scatenanti come infezioni, emodialisi, radioterapia, disordini ematologici, malattie autoimmuni, alcuni farmaci e persino l'esercizio fisico intenso.

Case Report. Riportiamo il caso di una donna di 47 anni, istruttrice di fitness, che in pieno benessere ha iniziato a lamentare, dal mese di luglio 2018, disestesie notturne a carico delle mani, artralgie ai polsi, gomiti e spalle, e mialgie a carico degli arti superiori. Su indicazione di specialista ortopedico, ha praticato terapia steroidea con discreto beneficio. Gli esami ematochimici all'esordio evidenziavano: VES 23, PCR 1.6, eosinofilia periferica (1400/mm³); CPK, AST e ALT nella norma.

Dopo circa 2 mesi, giunge alla nostra osservazione presentando edema e aumento di consistenza della cute di avambraccia e gambe bilateralmente, e, della cute delle mani con atteggiamento in flessione. La paziente, in aggiunta alla sintomatologia dell'esordio, lamentava astenia e facile faticabilità, episodi di reflusso gastroesofageo, mentre non riferiva fenomeno di Raynaud.

Materiali e Metodi. Gli esami ematochimici evidenziavano: VES 23 mm, PCR 6.4 mg/l; negatività di ANA, ENA, quantiferon; nella norma emocromo, elettroforesi, funzionalità renale ed epatica, anti-DNA, CPK, complemento, esame urine.

Non hanno evidenziato alterazioni degne di nota: HRTC torace, ecocolordoppler cardiaco, capillaroscopia, EGDS, screening oncologico per età e sesso. La fotopleletismografia delle mani con tests termici evidenziava un quadro di vasospasmo. Eseguita la biopsia della fascia dell'avambraccio, si evidenziava "ispessimento fibrotico della fascia muscolare, con focolai di essudazione cellulare mista, comprendente granulociti eosinofili". È stata quindi posta diagnosi di fascite eosinofila e impostata terapia con metilprednisolone 16 mg a giorni alterni e methotrexate 15 mg sottocute/settimana.

Risultati. Alla visita trimestrale la paziente presentava un notevole miglioramento della sintomatologia sistemica, aumento dell'elasticità della cute, e riferiva anche una graduale ripresa dell'attività lavorativa.

Conclusioni. La diagnosi differenziale della FE comprende principalmente la sclerosi sistemica e le forme di sclerodermia localizzata, neoplasie, infezioni, manifestazioni da agenti tossici. La FE caratteristicamente non coinvolge le dita delle mani e dei piedi e non presenta interessamento d'organo.

È stata descritta la sua insorgenza in seguito a esercizio fisico intenso, e nella nostra paziente, vista l'attività sportiva intensa, data la professione svolta, è stato ipotizzato che possa aver avuto un ruolo scatenante.

Ovviamente sarà da valutare nel follow-up a distanza, l'evoluzione della malattia alla ripresa completa dell'attività lavorativa in palestra.

Keywords: *Fascite eosinofila, sclerodermia, biopsia cutanea.*

MALATTIA MULTIORGANO IN PAZIENTE ASINTOMATICO

P197

S. Simeoni, S. Lombardi, R. Pasqualini, R. Colombari, F. Fornasa, C. Capra

Ospedale Fracastoro ULSS 9 Scaligera del Veneto

Corpo del lavoro. Riportiamo il caso clinico di un uomo di 49 anni, accolto presso il nostro reparto per riscontro, da circa 9 mesi, di tensione al fianco dx con rialzo delle transaminasi e ad una recente TAC addome di multiple lesioni focali epatiche e spleniche con linfadenomegalia retroperitoneale e all'ilo epatico. Il paziente si presentava completamente asintomatico, il peso era stabile, non vi era stata febbre. All'anamnesi né potus né pregressi interventi chirurgici.

Materiali e Metodi. Gli esami ematochimici all'ingresso mostravano: normalità degli indici di flogosi, dell'emocromo e della funzione renale; AST 53 U/l (vn <35), ALT 58 U/L (vn <35), gGT 278 U/l (vn <40). Normali risultavano inoltre la sierologia per virus HCV e HBV, gli autoanticorpi (ANA, anti ENA, AMA ed LKM), TSH e le ALP. Sierologia per EBV negativa per VCA-IgM e positiva per VCA-IgG. Quantiferon non patologico.

Una RM epatica mostrava numerosissime lesioni focali epatiche e spleniche del diametro da pochi mm a 2 cm con linfadenomegalia retroperitoneale. Erano inoltre segnalate lesioni ossee vertebrali suggestive per secondarismi. La TAC stadiazione oncologica (Fig. 1) confermava le immagini epatiche e spleniche oltre ad una diffusa micronodulia del parenchima polmonare maggiormente espressa ai lobi superiori bilateralmente, senza linfadenopatie mediastiniche. Una TAC PET mostrava malattia a moderata/alta attività metabolica in sede epatica, splenica, linfonodale, tiroidea e scheletrica (D5, clavicola sx, scapola dx, D12, ala iliaca sx). Il dosaggio di ACE risultava aumentato (169 U/l v.n 65-114). Veniva eseguite biopsia epatica che ha mostrato numerosissimi granulomi epitelioidi con cellule giganti multinucleate senza necrosi, suggestivi per sarcoidosi epatica (Fig. 2). Visita oculistica, ecocardiogramma, broncoscopia, spirometria con diffusione del CO ed ecocardiogramma risultavano normali. Il rapporto CD4/CD8 al BAL era lievemente aumentato ma non superiore a 3,5.

Risultati. Dopo rivalutazione delle linee guida e della letteratura, abbiamo ritenuto non indicato l'inizio di terapia steroidea ma solo prosecuzione di un vigile follow up. A fronte di un importante coinvolgimento multiorgano il paziente era infatti del tutto asintomatico e non vi erano dati compatibili con un danno d'organo; il valore di transaminasi era in riduzione e gli indici di flogosi nella norma.

Conclusioni. La sarcoidosi è una patologia granulomatosa multi-sistemica di origine sconosciuta caratterizzata da granulomi non caseosi che possono coinvolgere potenzialmente tutti gli organi. Generalmente vi è coinvolgimento polmonare ma, nel 30% circa dei pazienti, la sarcoidosi è extrapolmonare. L'aspetto interessante di questo caso, a nostro giudizio, è quello decisionale terapeutico. L'indicazione alla terapia è data infatti da un grave coinvolgimento funzionale polmonare per prevenire l'evoluzione verso una forma interstiziale o fibrotica. Vi è inoltre indicazione alla terapia in caso di coinvolgimento oculare, neurologico, cardiaco, renale, in presenza

di ipercalcemia o in caso di sintomatologia invalidante come febbre persistente, severa astenia, artriti, insufficienza epatica conclamata e lesioni cutanee estese.

Keywords: Sarcoidosi, malattia multiorgano, epato-splenomegalia.



Figura 1

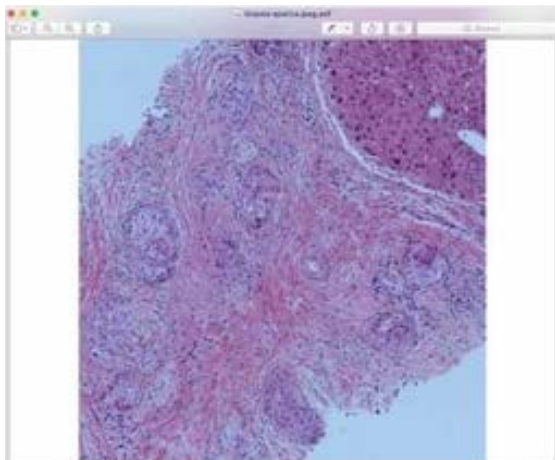


Figura 2

UN CASO DI SCLEROSI SISTEMICA COMPLICATA DA CRISI RENALE: POSSIBILE RUOLO EZIOPATOGENETICO DEL CITOMEGALOVIRUS E TRATTAMENTO P198

E. Galli¹, A. Palermo¹, A. Spinella¹, G. Klinowski¹, S. Giovannella², C.U. Manzini¹, C. Salvarani^{1,3}, D. Giuggioli¹

¹Scleroderma Unit, U.O.C. di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Laboratorio di Nefrologia, U.O. di Nefrologia, Policlinico di Modena; ³Azienda Ospedaliera Modena

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta. Diversi studi hanno riconosciuto ai virus un possibile ruolo nell'eziopatogenesi della SSc. La crisi renale sclerodermica (CRS) è una rara complicanza potenzialmente fatale della SSc e si manifesta con ipertensione grave accompagnata da insufficienza renale rapidamente progressiva, encefalopatia ipertensiva, insufficienza cardiaca congestizia e anemia emolitica microangiopatica.

Materiali e Metodi. Un paziente di 66 anni sviluppava rash cutaneo diffuso, dispnea da sforzo ed edemi declivi in corso di miocardite da Citomegalovirus (CMV). Per il peggioramento del quadro cutaneo, complicatosi con edema, sclerosi e melanodermia, eseguiva esami immunologici con riscontro di ANA positività 1:640 pattern nucleolare e persistenza delle IgM anti-CMV.

Nel sospetto di SSc venivano eseguite biopsia cutanea (quadro sclerodermiforme con ispessimento del derma reticolare ed assenza di infiltrato infiammatorio eosinofilo), capillaroscopia (SSc pattern) e HRCT torace (finissimo ispessimento dell'interstizio interlobulare bibasale con alterazioni a ground glass in sede mantellare). Tali reperti, insieme all'evidenza clinica di melanodermia e puffy hands, confermavano il sospetto diagnostico.

Risultati. Successivamente si manifestavano fenomeno di Raynaud e pitting scars e si assisteva ad un progressivo peggioramento della funzione renale. In particolare si osservavano un incremento repentino della creatininemia (sino a 4.15 mg/dl) ed un aumento dei valori di pressione arteriosa sino a 210/120. Alla biopsia renale (Fig. 1a, 1b) si evidenziava un quadro di microangiopatia trombotica acuta e per questo s'im-

postava terapia antipertensiva con ACE-inibitore e diuretico dell'ansa.

Il paziente veniva sottoposto, date la rapida evoluzione verso l'insufficienza renale e la progressione della sclerosi cutanea, a sedute aferetiche (plasma exchange, PE) a cadenza trisettimanale. L'ottimizzazione della terapia antipertensiva e le PE consentivano una riduzione del valore della creatinina (2.19 mg/dl) ed un buon controllo della pressione arteriosa, mantenendo il quadro clinico stabile.

Conclusioni. In letteratura sono citati il CMV e il Parvovirus B19 come possibili trigger virali scatenanti la SSc. Dato l'ampio spettro di virus potenzialmente patogeni per l'uomo, non possiamo escludere che anche altri agenti infettivi siano coinvolti nel meccanismo multistep e multifattoriale della SSc.

Il caso riportato, oltre a confermare il verosimile ruolo del CMV nella SSc, ci porta ad ipotizzare un suo possibile coinvolgimento anche nel danno renale sclerodermico.

L'efficacia dell'ACE-inibitore nel trattamento della CRS è nota; l'impiego di questa classe farmacologica ha ridotto significativamente il tasso di mortalità per tale complicanza.

L'esatto meccanismo terapeutico della PE nel trattamento della SSc non è chiaro. Si pensa che essa agisca rimuovendo fattori vasoconstrictori, autoanticorpi, citochine proinfiammatorie e profibrotiche e fattori attivanti il sistema renina-angiotensina. Nel nostro caso l'approccio integrato ACE-inibitore-PE si è dimostrato efficace e sicuro nella gestione di una delle più temibili complicanze della SSc.

Keywords: Crisi renale sclerodermica, citomegalovirus, plasma exchange.

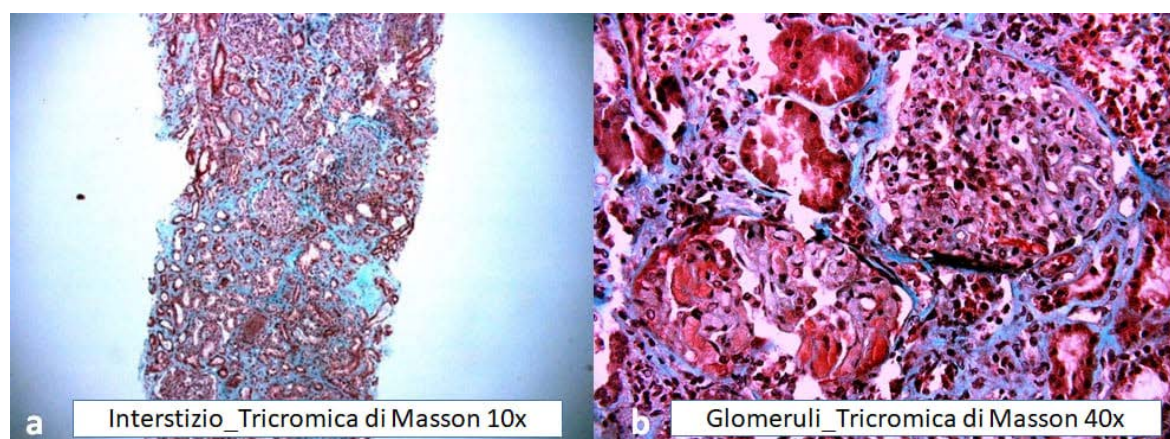


Figura 1

28 novembre 2019

P199 - P218

SESSIONE POSTER 10

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME
DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)**

Moderatori:

C. Lomater, M. Taraborelli

MAINTENANCE OF EFFICACY AND SAFETY AND REDUCTION OF BILAG FLARES P199 WITH USTEKINUMAB, AN INTERLEUKIN-12/23 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE): 1-YEAR RESULTS OF A PHASE 2, RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED, CROSSOVER STUDY

R.F. van Vollenhoven¹, G. Tsokos², R. Gordon³, K. Hung Lo³, I. Gregan³, K. Fei³, S. Rose³, S. Marelli⁴, B. Hahn⁵

¹Amsterdam Rheumatol and Immunol Center, ARC, Amsterdam, The Netherlands; ²Beth Israel Hospital, Boston, USA;

³Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, Philadelphia, USA, ⁴Janssen-Cilag Spa, Cologno Monzese;

⁵University of California, Los Angeles, Los Angeles, USA

Background. We previously reported that treatment with an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody ustekinumab (UST) resulted in greater improvement in several SLE disease measures through week (W) 24 compared with placebo (PBO) (van Vollenhoven RF et al. Lancet 2018; 392: 1330). Results of global and organ-specific disease measures and flares through 1 year are reported.

Materials and Methods. In a PBO-controlled phase 2 study, patients (N=102) with seropositive active SLE (defined by SLICC criteria, SLEDAI score ≥ 6 , ≥ 1 BILAG A and/or ≥ 2 BILAG B scores) were randomized (3:2) to UST (6mg/kg single iv infusion, then 90 mg SC q8w from W8, n=60) or PBO (n=42), added to standard background therapy. PBO patients crossed over to UST (90mg sc q8w) at W24. Primary endpoint was proportion of patients achieving SLE Responder Index (SRI)-4 response at W24. Modified intention-to-treat (mITT) analyses across SLE disease measures were performed to evaluate maintenance of response with UST between W24-W48 and severe BILAG flares (≥ 1 new BILAG A score). Safety was assessed through W56.

Results. As previously reported, W24 SRI-4 response rate was significantly greater ($p=0.0057$) in UST patients (62%) vs PBO (33%) (van Vollenhoven RF et al. Lancet 2018; 392: 1330). In the UST group, SRI-4 (W24: 62% vs W48: 63%), SRI-5 (W24: 43% vs W48: 48%), and SRI-6 (W24: 43% vs W48: 47%) response rates were sustained at 1 year. Proportions of patients with ≥ 4 -point improvement from baseline in SLEDAI-2K score (W24: 65% vs W48: 67%) and $\geq 30\%$ improvement from baseline in Physician's Global Assessment score (W24: 68% vs W48: 75%) were also maintained in the UST group. UST response rates were sustained through 1 year in organ-specific disease measures ($\geq 50\%$ improvement in active joint counts - W24: 87% vs W48: 87%; $\geq 50\%$ improvement in CLASI activity score - W24: 53% vs W48: 69%). In PBO patients who crossed over to UST at W24 (n=33), response rates were 10-20% higher at W48 vs W24.

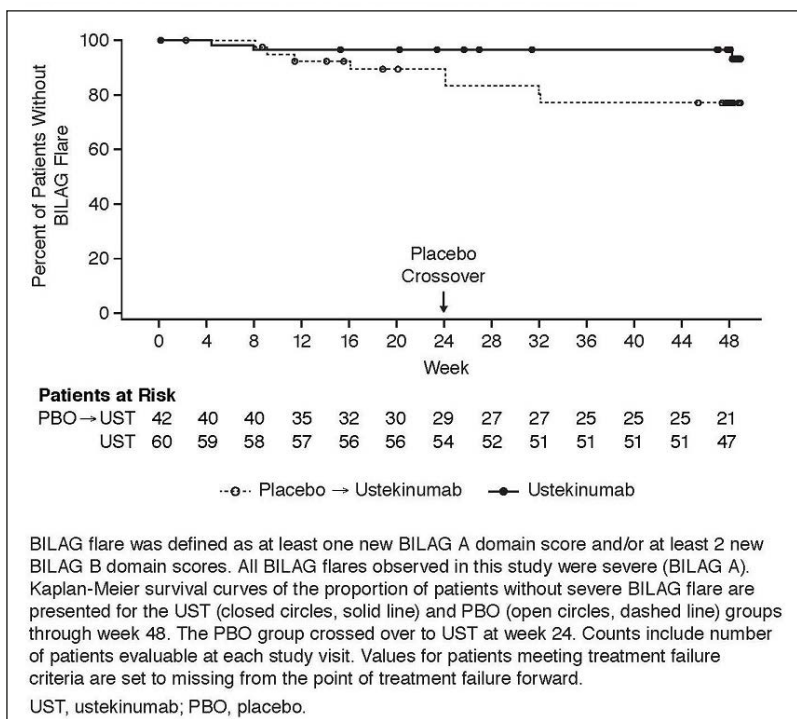


Figure 1 - Fewer patients treated with UST experienced severe BILAG flares.

Severe BILAG flares: 2.1/10,000 patient-days in W0-W24 and 1.1/10,000 patient-days in W24-W48 (UST group); in the PBO group: 8.4/10,000 patient-days in W0-W24 and, following UST crossover, 4.6/10,000 patient-days in W24-W48. Occurrence of severe BILAG flares seemed to diminish after ~8 weeks (W8 in UST arm, W32 in PBO arm) of treatment with UST. No deaths, malignancies, opportunistic infections, tuberculosis cases, unexpected serious AEs (SAEs) were observed. Incidences of ≥ 1 SAE were UST (W0-W24) 8.3%, PBO (W0-W24) 9.5%, UST (W24-W48) 8.9%, and PBO-UST (W24-W48) 12.1%. Safety events were consistent with known UST safety profile.

Conclusions. UST provided sustained clinical benefit in global and organ-specific SLE-activity measures and reduced flares through 1 year; safety profile was consistent with other indications. UST may have durable therapeutic benefit in SLE.

Keywords: Ustekinumab, lupus erythematosus, bilag flares.

COMPLICANZE GRAVIDICHE MATERNO-FETALI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERMITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA P200

C. Pirone¹, F. Ceccarelli¹, A. Selntigia², C. Perricone¹, S. Truglia¹, F. Miranda¹, V.A. Pacucci¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, G. Valesini¹, G. Perrone², F. Conti¹

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

²Dipartimento di Scienze Ginecologiche-Ostetriche e Urologiche, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica che colpisce prevalentemente il sesso femminile in età fertile. Le raccomandazioni EULAR del 2017 hanno sottolineato la necessità di una gestione condivisa fra reumatologo e ginecologo per consentire alle pazienti di affrontare una gravidanza priva di complicanze. Nel presente studio prospettico, realizzato nell'ambito di un ambulatorio interdisciplinare, abbiamo analizzato gli outcome materno-fetali in una coorte di pazienti affette da LES, confrontati con donne non affette da malattie autoimmuni.

Materiali e Metodi. A partire dal 2008 sono stati registrati i dati relativi alle gravidanze occorse in una coorte monocentrica di pazienti con LES (criteri ACR 1997). In particolare, abbiamo registrato: caratteristiche demografiche, clinico-laboratoristiche, anamnesi farmacologica, attività di malattia (SLEDAI-2K) e danno cronico (SLICC damage index). Sono stati riportati in maniera prospettica i dati relativi agli outcome materno-fetali e neonatali ed eventuali riacutizzazioni di malattia avvenute durante la gravidanza e nei 6 mesi successivi: nello specifico abbiamo registrato la comparsa di nuove manifestazioni di malattia o la riacutizzazione di manifestazioni pregresse. Cento gravidanze, occorse in 70 donne non affette da malattie autoimmuni [(età mediana 31 anni (IQR 9)] sono state valutate come gruppo di controllo.

Risultati. Cinquanta pazienti [(età mediana alla diagnosi 25 anni (IQR 12.2), età mediana alla prima gravidanza 33.0 anni (IQR 7.0), durata mediana di malattia 72.0 mesi (IQR 120)] avevano presentato 70 gravidanze. Abbiamo registrato una percentuale di nati vivi pari a 88.6%, sovrapponibile a quan-

to osservato nel gruppo di controllo (88.0%, p=NS). Nella tabella I sono riportati i dati relativi agli outcome materno-fetali e neonatali: non si evidenziano differenze significative, ad eccezione della percentuale di neonati piccoli per età gestazionale (SGA), significativamente più alta nelle pazienti (25.8% versus 11.0%, p=0.003). Tale complicanza si associava alla positività per anti-dsDNA, anti-SSA e anti-SSB (p=0.0001, p=0.01, p=0.04, rispettivamente). Inoltre, il parto pretermine si associava alla positività per anti-dsDNA, anti-CL e anti-B2GPI (p=0.001, p=0.0005, p=0.01, rispettivamente), mentre l'esito in aborto alla positività per anti-dsDNA (p=0.0001) e ipocomplementemia (p<0.01). Veniva registrata una riacutizzazione di malattia in 34 gravidanze (48.5%) e in 37 puerperi (52.8%) descritti nella figura 1 per coinvolgimento d'organo. Lo sviluppo di riacutizzazioni durante la gravidanza si associava alla positività per anti-SSA, anti-SSB e aCL (p=0.001, p=0.01, p=0.006, rispettivamente), mentre quelle post-gravidiche a pregressa nefropatia (p=0.0005), riacutizzazione durante la gravidanza (p=0.01) e danno cronico (p=0.0001).

Conclusioni. I risultati del nostro studio evidenziano come le gravidanze di pazienti affette da LES esitano più frequentemente in neonati piccoli per età gestazionale rispetto ai controlli. La riacutizzazione della malattia in circa la metà delle pazienti, sia durante le gravidanze che nel puerperio, sottolinea la necessità di una gestione condivisa fra reumatologo e ginecologo.

Keywords: LES, flare, gravidanza.

Tabella I - Outcome materno-fetali e neonatali delle pazienti affette da LES e dei controlli a confronto.

	LES (N=50) Gravidanze=70	Controlli (N=70) Gravidanze=100	P
OUTCOME MATERNI			
Parto pretermine, N (%)	18 (25.8)	19 (19)	NS
Gestosi, N (%)	5 (7.1)	3(3)	NS
Diabete gestazionale, N (%)	5 (7.1)	5 (5)	NS
Pre-eclampsia, N (%)	2 (2.9)	1(1)	NS
OUTCOME FETALI			
Aborti, N (%)	8 (11.4)	12 (12)	NS
Tratto PR allungato, N (%)	4 (6.4)	-	-
IUGR, N (%)	3 (5.0)	1(1)	NS
OUTCOME NEONATALI			
SGA < 10° centile, N (%)	16 (25.8)	11 (11)	0.003
Peso alla nascita, mediana in gr (I.Q.R.)	2850 (688)	3250 (814)	0.003
Apgar 1°, mediana (I.Q.R.)	8 (1)	8 (1)	NS
Apgar 5°, mediana (I.Q.R.)	9 (1)	10 (1)	NS

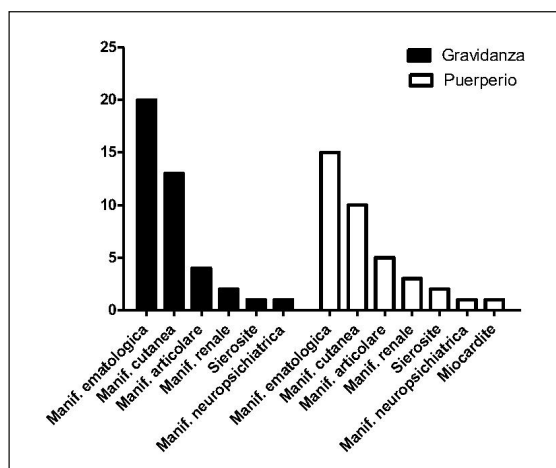


Figura 1 - Pazienti con riacutizzazione in gravidanza e nel puerperio divisi per coinvolgimento d'organo.

VALUTAZIONE DEL RUOLO PROGNOSTICO DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E DELLE LESIONI VASCOLARI RENALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEFRITE LUPICA

P201

A. Paglionico¹, V. Varriano¹, L. Petricca², G. Vischini³, M.R. Gigante², C. Di Mario¹, G. Tanti¹, A. Minervini¹, S. Costanzi³, B. Tolusso², F. Federico⁴, G. Ferraccioli¹, E. Gremese^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ³U.O.C. di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁴Istituto di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Definire l'impatto degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) e delle lesioni vascolari renali sull'outcome renale nel periodo di follow up, in termini di risposta alla terapia, raggiungimento della remissione, numero di ricadute e sviluppo di danno cronico nei pazienti affetti da nefrite lupica (NL).

Materiali e Metodi. Dei 120 pazienti affetti da NL afferenti al nostro centro, 91 pazienti (età media 43.8±12 anni, durata di malattia 7.1±7.9 anni, 74 (81.3%) femmine), sono stati valutati ogni 3 mesi e ne sono stati collezionati i dati clinico-laboratoristici al basale, al sesto mese, al dodicesimo, al ventiquattresimo, e all'ultimo follow-up disponibile al momento dello studio. Di 41 pazienti è stata effettuata la rivalutazione del dato istologico utilizzando la classificazione ISN/RPS revisionata del 2016.

Risultati. Nella nostra coorte di pazienti con NL valutati, 31 (34.1%) risultavano positivi per gli aPL, di cui il 32.2% presentava una diagnosi di APS, il 53.8% presentava un'unica positività degli aPL, il 23.1% una duplice positività ed il 15.4% una triplice positività. All'ultimo follow-up nei due sottogruppi di pazienti con NL (aPL+ e aPL-) si osservava che una percentuale significativamente maggiore di pazienti aPL+ presentava un consumo persistente del complemento (p=0.001). Nella valutazione del tempo di raggiungimento della remissione si osservava una tendenza del gruppo aPL- al raggiungimento di una remissione più precoce rispetto al gruppo aPL+ (13.6±1.0

mesi vs 16.5±1.5 mesi; log-rank test: p=0.06, Breslow test: p=0.08) e come atteso i pazienti con persistente consumo del complemento presentavano un raggiungimento più tardivo della remissione (18.2±1.5 mesi vs 13.0±1 mesi; log-rank test: p=0.002, Breslow test: p=0.003). Inoltre all'ultimo follow up, si evidenziava che una percentuale significativamente maggiore di pazienti aPL+ presentava proteinuria cronica persistente (p=0.02) ed insufficienza renale cronica (p=0.04).

Andando a valutare gli indici istologici di attività e cronicità, la classe della glomerulonefrite, la presenza di mesangiolisi, wrinkling, trombi glomerulari, infiltrato infiammatorio interstiziale, fibrosi e atrofia interstiziale, tubulite, e lesioni vascolari, non sono emerse delle differenze significative tra i due sottogruppi aPL+ ed aPL-.

Conclusioni. La positività degli aPL rappresenta un fattore prognostico negativo anche nell'ambito del coinvolgimento renale ma nella nostra casistica non è stata osservata un'associazione tra positività degli aPL e la presenza di lesioni vascolari al momento della biopsia renale. L'outcome renale sfavorevole ed il raggiungimento tardivo della remissione tra i pazienti aPL positivi potrebbe essere secondario ad accumulo del danno aPL mediato nel tempo come già descritto in altri organi ed apparati.

Keywords: Nefrite lupica, anticorpi antifosfolipidi, lesioni vascolari.

IL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE INFLUENZA LA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P202

F. Natalucci, F. Ceccarelli, E. Cipriano, C. Perricone, M. Sciannamea, G. Mettola, C. Alessandri, F.R. Spinelli, G. Valesini, F. Conti

Policlinico Umberto I - Università di Roma la Sapienza, Roma

Corpo del lavoro. Il coinvolgimento articolare può interessare fino al 90% dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). A tutt'oggi l'influenza sulla qualità di vita (QoL) di tale manifestazione è stata analizzata con questionari aspecifici, come l'SF-36. Più di recente sono stati validati questionari specifici, quali il LupusQoL, in grado di analizzare meglio le caratteristiche peculiari della malattia. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'impatto del coinvolgimento articolare sulla QoL, in un'ampia coorte di pazienti affetti da LES mediante l'impiego del LupusQoL.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi affetti da LES (criteri ACR 1997) che riferivano manifestazioni articolari in atto o anamnestiche (Gruppo A). Come gruppo di controllo abbiamo arruolato pazienti che non presentavano tali manifestazioni (Gruppo B). Per tutti i pazienti venivano registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche, laboratoristiche, oltre che l'attività globale di malattia (SLEDAI-2k). Il gruppo A veniva sottoposto a esame obiettivo articolare (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte), prelievo di sangue venoso [determinazione di VES (mm/h), PCR (mg/100 ml)] e veniva calcolato il DAS28VES. Infine, tutti i pazienti (gruppo A e B) sono stati invitati a compilare il LupusQoL, questionario autosomministrato in grado di esplorare 8 domini (Stato fisico - SF; Dolore - D; Pianificazione - P; Relazioni intime - RI; Gravare sugli altri - GA; Stato emotivo - SE; Immagine fisica - IF; Astenia - A).

Risultati. Il Gruppo A era costituito da 110 pazienti [M/F

8/102; età mediana 49 anni (IQR 13); durata mediana di malattia 144 mesi (IQR 217)], il Gruppo B da 115 [M/F 15/100; età mediana 40.5 anni (IQR 15.2); durata mediana di malattia 84 mesi (IQR 120)]. Il Gruppo A presentava età e durata di malattia significativamente più alte rispetto al Gruppo B ($P < 0.001$). La figura 1 rappresenta i valori medi dei domini del Lupus QoL nei due gruppi di pazienti: nel gruppo A si sono evidenziati valori significativamente più bassi per tutti i domini, ad eccezione del dominio GA dove la differenza non raggiungeva la significatività statistica. Nel Gruppo A si è dimostrata una correlazione significativa fra i valori di DAS28VES e SF ($r = -0.5$, $p < 0.0001$), D ($r = -0.5$, $p < 0.0001$), P ($r = -0.5$, $p < 0.0001$), RI ($r = -0.28$, $p = 0.008$), GA ($r = -0.4$, $p < 0.0001$), SE ($r = -0.3$, $p < 0.0001$), IF ($r = -0.3$, $p = 0.002$), A ($r = -0.4$, $p < 0.0001$). I valori di SLEDAI-2k correlavano significativamente con i domini relativi a P ($r = -0.2$, $p = 0.04$), RI ($r = -0.2$, $p = 0.02$), SE ($r = -0.2$, $p = 0.02$).

Conclusioni. I risultati dello studio hanno evidenziato l'impatto significativamente peggiorativo dell'impegno articolare sulla QoL nei pazienti affetti da LES. In particolare, l'entità del coinvolgimento articolare misurata con il DAS28 correla con tutti i domini del LupusQoL. Pertanto il controllo di tale manifestazione clinica risulta fondamentale per il miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da LES.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, artrite, qualità di vita.

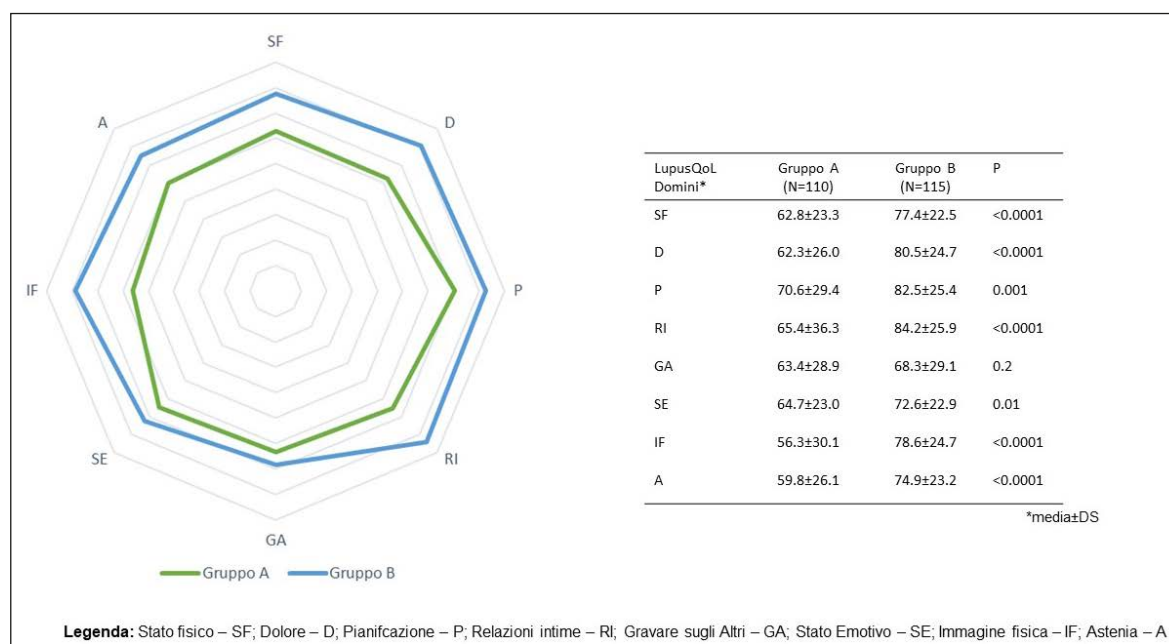


Figura 1 - Rappresentazione mediante Spider Plot dei domini del LupusQoL nel gruppo a (N=110) e nel gruppo B (N=115).

QUALE SIGNIFICATO PER IL RISCONTRO DI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN ETÀ PEDIATRICA? PRODUZIONE DE NOVO IN BAMBINI SANI SENZA FAMILIARITÀ PER MALATTIE AUTOIMMUNI

P203

C. Nalli¹, L. Andreoli¹, M. Motta², A. Meini³, G. Chirico², A. Tincani¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ²Clinica Pediatrica Università di Brescia, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia; ³U.O. di Neonatologia e TIN, ASST Spedali Civili di Brescia

Corpo del lavoro. Il riscontro di anticorpi antifosfolipidi (aPL) in età pediatrica può dare adito a dubbi interpretativi. Se da un lato la positività per aPL in associazione ad un evento trombotico può configurare una Sindrome da Antifosfolipidi (APS), d'altro canto meno chiaro è il potenziale patogenetico di aPL riscontrati in bambini asintomatici. È stato suggerito che la diversa specificità antigenica nei confronti del dominio 4-5 della beta2glicoproteina I possa spiegare il profilo "innocente" di aPL riscontrati in bambini di un anno di età nati da madri con malattie autoimmuni sistemiche. Tuttavia, non è chiaro se una eventuale predisposizione genetica possa integrare con fattori ambientali (svezzamento, vaccinazioni, infezioni, etc.) nella produzione di aPL. In questo studio longitudinale prospettico è stata ricercata la presenza degli anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e anti-Beta2Glicoproteina I (aB2GPI) IgG e IgM in una coorte di bambini sani.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 52 bambini sani dai 3 mesi ai 10 anni di età nati da genitori senza malattia autoimmune né familiarità per malattie autoimmuni. I bambini inoltre non presentavano al momento del prelievo alcuna patologia metabolica, allergica o infettiva.

Risultati. aPL positivi sono stati riscontrati in 38 (73%) dei bambini (29% aCL IgG, 0% aCL IgM, 37% aB2GPI IgG, 8% aB2GPI IgM). Il 13% degli anti-B2GPI positivi era una positività isolata.

È emersa una correlazione inversa statisticamente significativa tra i titoli di aB2GPI isotipo IgG e l'età dei bambini ($r=-0,456$, $p<0,001$). In particolare, il picco di produzione di aB2GPI si raggiungeva all'età di 6 mesi, seguito da un progressivo calo dei titoli anticorpali fino ai 26 mesi di età (Fig. 1).

Conclusioni. Il riscontro di aPL positivi, in particolare anti-B2GPI IgG isolati, non è infrequente in bambini sani nati da genitori senza background autoimmune. La produzione de novo di IgG aB2GPI sembra essere dipendente dall'età, supportando l'ipotesi di una produzione 'de novo' di anticorpi senza potenziale patogeno soprattutto nei bambini di età inferiore all'anno. La ricerca di aPL in età pediatrica dovrebbe essere condotta solo in situazioni cliniche suggestive per una malattia autoimmune sistemica.

Keywords: Anticorpi antiB2GPI, APS, bambini.

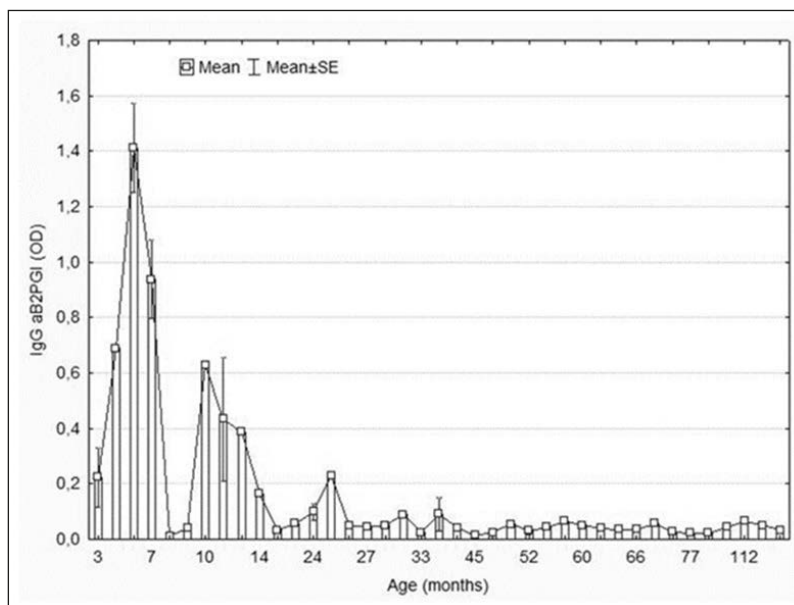


Figura 1 - Distribuzione dei valori di aB2GPI IgG in base all'età dei bambini. Valore di normalità per la popolazione adulta <0,130 OD.

COINVOLGIMENTO CEREBRO-VASCOLARE IN CORSO DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA

P204

S. Mancuso¹, A. Capozzi², S. Truglia¹, M. De Michele³, D. Toni³, S. Recalchi², C. Alessandri¹, R. Misasi², M. Sorice², G. Valesini¹, F. Conti¹

¹Lupus Clinic, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma;

³Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose e/o venose, patologia ostetrica, e la presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Il sistema nervoso centrale rappresenta uno dei principali organi colpiti in corso di malattia.

È possibile classificare un soggetto come affetto da APS in presenza di almeno un criterio clinico ed uno laboratoristico. Nella pratica clinica è possibile identificare pazienti con segni clinici suggestivi per APS, ma persistentemente negativi alla ricerca degli aPL con test convenzionali e per i quali è stato proposto il termine di 'APS-sieronegativa' (SN-APS). Alcuni studi hanno dimostrato come nei pazienti con SN-APS sia spesso identificabile la presenza degli aPL mediante cromatografia su strato sottile (TLC) immunostaining o anticorpi diretti contro il complesso cardioplipina/vimentina (aCL/Vim) mediante test ELISA.

In questo studio descriviamo le caratteristiche cliniche e di laboratorio di un gruppo di pazienti affetti da SN-APS con coinvolgimento cerebrovascolare.

Materiali e Metodi. Da una coorte di 109 pazienti affetti da SN-APS seguiti presso il nostro ambulatorio sono stati selezionati pazienti che hanno presentato almeno un evento cerebrovascolare non attribuibile ad altre cause. In questi pazienti sono stati ricercati gli aCL mediante TLC immunostaining e gli aCL/Vim con test ELISA.

Risultati. Dei 109 pazienti affetti da SNAPS sono stati considerati per lo studio 12 pazienti, tutti caucasici, con un'età mediana di 52,5 anni (IQR 16). Più della metà dei pazienti (67%) aveva presentato, oltre all'evento cerebrovascolare, altre manifestazioni cliniche incluse nei criteri classificativi della sindrome: il 42% (5/12) trombosi venose e il 27% (3/11) complicanze ostetriche. Inoltre, il 50% dei pazienti presentava manifestazioni extra-criterio. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riportate in Tabella I. Prima della diagnosi nel 42% (5/12) dei pazienti si sono verificati eventi cerebrovascolari ricorrenti (in numero variabile da 2 fino a 4 ICTUS cerebrali acuti), nonostante la terapia antiaggregante; un paziente ha presentato recidiva durante terapia di associazione antiaggregante e anticoagulante. I risultati ottenuti hanno dimostrato come tutti i pazienti erano positivi agli aCL in TLC-immunostaining e il 25% agli aCL/Vim in ELISA.

Tabella I

Caratteristiche cliniche	SN-APS n= 12 (%)
M/F	1/11
Età mediana (IQR)	52.5 anni (16)
PAPS/SAPS	8/4
LES	4
Complicanze ostetriche	3/11 (27)
Poliabortività	1 (33.3)
Morte fetale	2 (66.7)
Nascita pretermine	1 (33.3)
Trombosi	12 (100)
Trombosi arteriose	12 (100)
Trombosi venose	5 (42)
Trombosi ricorrenti	5 (42)
Caratteristiche extracriterio	
Livedo reticularis	4 (33.3)
Piastrinopenia	1 (8)
Emicrania	2 (17)
Fattori di rischio trombotici	8 (66.7)
Ipercolesterolemia	3 (25)
Fumo	2 (17)
Ipertensione	4 (33.3)
Terapia ormonale	2 (17)

Dopo la diagnosi e dopo aver intrapreso terapia con anticoagulanti nessun paziente ha presentato recidiva.

Conclusioni. Questi risultati dimostrano come in pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di impegno cerebrovascolare in corso di APS, ma persistentemente negativi ai test di laboratorio convenzionali, sia possibile perfezionare la diagnosi ricercando gli anticorpi anti-fosfolipidi mediante nuove metodiche quali TLC-immunostaining ovvero ricercando nuovi autoantigeni quali aCL/Vim, e, conseguentemente, intraprendere la terapia più opportuna per prevenire recidive.

Keywords: APS, SN-APS, evento cerebrovascolare.

SINDROME CATASTROFICA DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI ESORDITA CON BARRAGE AORTICO: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P205

G. Mancuso¹, L. Moroni¹, P.C. Righini¹, G.A. Ramirez¹, E.P. Bozzolo², L. Dagna¹

¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

²U.O. di Chirurgia Vascolare, IRCCS Policlinico San Donato, Milano

Corpo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) si può manifestare in circa 1 caso su 100 nella sua variante cosiddetta catastrofica (CAPS), condizione gravata da un alto tasso di letalità (tra il 37 e il 50%). Essa è caratterizzata da trombosi multidistrettuale ad insorgenza acuta, spesso accompagnata da un'elevata produzione di citochine a livello sistemico e, talora, aspetti di microangiopatia trombotica. L'associazione di anticoagulante, corticosteroidi e scambi plasmatici è attualmente il trattamento raccomandato. Il coinvolgimento delle grandi arterie non è tipico e richiede un elevato indice di sospetto per la diagnosi. Descriviamo il caso di un paziente con storia di APS che ha sviluppato occlusione aorto-iliaca acuta (sindrome di Leriche) come debutto di CAPS microangiopatica.

Materiali e Metodi. Una revisione della letteratura a riguardo è stata condotta mediante la ricerca nelle banche dati Medline ed EMBASE utilizzando come parole chiave: "antiphospholipid", "catastrophic", "APS", "aortic occlusion", "Leriche syndrome".

Risultati. Nel giugno 2017 un paziente maschio di 64 anni con storia di APS primaria e trombosi arteriose, in terapia con warfarin e clopidogrel, si presentava in pronto soccorso per dolore acuto e impotenza funzionale agli arti inferiori. Lo studio angio-TAC mostrava un barrage aortico per cui veniva sottoposto ad intervento di by pass aorto-bifemorale in urgenza con decorso perioperatorio favorevole. In prima giornata postoperatoria si assisteva all'insorgenza di trombocitopenia, anemia emolitica, livedo racemosa evoluta in necrosi cutanea bilaterale agli arti inferiori e alveolite emorragica. Gli

anticorpi anticardiolipina IgG e antibeta2glicoproteina I IgG risultavano positivi a titolo estremamente elevato. L'analisi dello striscio di sangue periferico mostrava schistociti >6%. La biopsia della cute documentava diffusa trombosi dei vasi dermici. Il trattamento con boli di metilprednisolone, anticoagulante e scambi plasmatici veniva tempestivamente intrapreso con pronto recupero della sintomatologia sistemica e distrettuale.

Otto casi di APS associata a sindrome di Leriche sono descritti in letteratura: 5 casi di forme primarie (PAPS), 1 caso associato a policondrite ricorrente e 2 casi con dato mancante. In 3 casi il barrage aortico rappresentava l'esordio di APS, in 4 casi vi erano precedenti di trombosi arteriose, mentre nessun caso era preceduto da trombosi venose. Nessuna sicura evoluzione a CAPS era stata precedentemente segnalata. Le caratteristiche cliniche e biologiche dei pazienti inclusi nella revisione sono riassunte nella Tabella I.

Conclusioni. Nel caso descritto è difficile stabilire se l'esordio di CAPS coincida con la trombosi macrovascolare o se la chirurgia abbia innescato il processo. Alla luce dei risultati della revisione l'occlusione aortica deve essere sospettata nei pazienti con APS e presentazione clinica compatibile, specialmente in coloro con altri fattori di rischio cardiovascolare o precedenti di trombosi arteriosa. La CAPS è una complicanza temibile della chirurgia nei pazienti con APS e deve essere sistematicamente esclusa in presenza di sintomi.

Keywords: *Sindrome catastrofica, trombosi aortica, sindrome di Leriche.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche e biologiche dei pazienti con occlusione aorto-iliaca acuta e APS.

Autore	Anno	Sesso	Età	Diagnosi	Precedenti manifestazioni di APS	Evoluzione a CAPS	Trattamento	LAC	IgM aCL	IgG aCL	IgM aβ2GPI	IgG aβ2GPI	Outcome
Asherson	1989	NR	NR	PAPS	NR	No	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
McGee	1992	F	26	PAPS	Stroke Emicrania	No	Bypass aorto-bifemorale Warfarin Antiaggregante	-	-	+	NR	NR	Guarigione
Insko	1997	M	35	NR	Trombosi arterie iliaca e femorale	No	Bypass aorto-bifemorale Urochinasi	-	-	+	NR	NR	Trombosi del bypass Amputazione sopragnauele bilaterale
Insko	1997	F	46	NR	Trombosi arterie iliaca, femorale e tibiale	No	Urochinasi Eparina	+	-	+	NR	NR	Amputazione sottogenauele bilaterale
Saji	2001	M	42	Policondrite ricorrente	Trombosi arteria iliaca	Possibile	Boli di steroide Warfarin	+	+	+	+	+	Guarigione
Alfayate	2002	F	38	PAPS	No	No	Bypass aorto-bifemorale Warfarin	+	+	+	NR	NR	Guarigione
Toffon	2013	F	68	PAPS	No	No	Bypass aorto-bisiliaco Warfarin	+	+	+	+	+	Guarigione
Hsieh	2015	M	52	PAPS	No	No	NR	NR	NR	+	NR	+	NR

APS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi; CAPS: APS catastrofica; PAPS: APS primaria; LAC: anticoagulante lupico; IgG-M: immunoglobuline G-M; aCL: anticardiolipina; aβ2GPI: anti-beta2-glicoproteina I; NR: non riportato; F: femmina; M: maschio.

MIOCARDITE E SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI PRIMARIA: DESCRIZIONE DI 4 CASI IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P206

L.A. Coletto¹, C.B. Chighizola^{3,4}, F. Bartoli^{1,2}, I. Scotti^{1,2}, C. Valentini⁵, S. Blengino⁵, P.L. Meroni³, M. Gerosa^{1,2}¹U.O. Reumatologia, ASST G. Pini e CTO, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano;³Laboratorio Sperimentale di Ricerche Immuno Reumatologiche, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano;⁴U.O. Medicina ad indirizzo Immunologico e Reumatologico, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano;⁵U.O. Cardiologia, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano

Corpo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (PAPS) è una patologia autoimmune caratterizzata da trombosi dei vasi di piccolo, medio o grande calibro e/o complicanze ostetriche con positività persistente degli anticorpi antifosfolipidi (aPL): anticorpi anti-cardiolipina (aCL), anti- β 2glicoproteina I (a β 2GPI), lupus anticoagulante (LA). Nel tempo, lo spettro di manifestazioni cliniche dell'APS si è am-

pliato notevolmente; sempre più vengono riscontrati coinvolgimenti d'organo non inclusi negli attuali criteri classificativi, data la loro ridotta specificità (manifestazioni non criterio). In particolare, l'interessamento cardiaco è contraddistinto da una compromissione valvolare e da un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta, nel contesto di aterosclerosi accelerata e trombosi micro/macrovascolare. Evenienza rara in

Tabella I

STORIA CLINICA PRE-MIOCARDITE					
PZ	Sesso, DN	Anno alla dx	Clinica	Profilo aPL	Terapia
1	F 1979	2009	TVP, TEP, lesioni ischemiche sostanza bianca	aCL IgG alto titolo a β 2GPI IgG alto titolo LA	Warfarin (2009-2014) Rivaroxaban (2014-2017) Apixaban (2017-2018)
2	M 1991	2011	TVP	aCL IgG alto titolo a β 2GPI IgG alto titolo LA	Warfarin (2011-2013) Rivaroxaban
3	M 1966	1993	TVP	aCL IgG alto titolo a β 2GPI IgG alto titolo LA	Nessuna
4	F 1966	1994	2 perdite fetali (8 e 22 s.g.) Dopo il I episodio di miocardite: -ictus (2005) in FOP, poi chiuso -trombosi atriale dx+ sull'emidisco che chiude il FOP	aCL IgG alto titolo	Nessuna Warfarin

Legenda: TVP = trombosi venosa profonda; TEP = trombo-embolia polmonare; ABS = aborto spontaneo; FOP = forame ovale pervio; DN = data di nascita; dx = diagnosi

Tabella II

EPISODIO DI MIOCARDITE					
PZ	Anno, terapia	Clinica	Lab	Imaging	Diagnosi
1	2018 Apixaban	dispnea, tachicardia	pro-BNP, troponina, VES, PCR	Eco: FE 40-45%, ipocinesia diffusa, aumentato spessore del Vsin, dubbia apposizione trombotica/endocardica a livello aortico, PAPs 45 mmHg, IM lieve-moderata RMN: miocardite acuta	Miocardite
2	2015 Rivaroxaban	tosse stizzosa, lieve dispnea, astenia, calo ponderale, tachicardia, soffio sistolico	pro-BNP, troponina, VES, PCR	Eco: FE 40%, ipocinesia e dilatazione Vsin, IM severa + dubbia apposizione trombotica apicale RMN: miocardite acuta, esclusa trombosi	Miocardite
3	2002 Nessuna terapia	astenia, dispnea, soffio sistolico, tachicardia	troponina, VES, PCR	Eco: FE 45%, ipocinesia diffusa, Vsin dilatato, IM lieve-moderata	Miocardite
4	1994 (puerperio) Nessuna terapia	dispnea, tachipnea, dolore toracico, astenia, soffio sistolico, tachicardia	VES, CK, CKMB	Eco: FE 35%, diffusa ipocinesia Vsin, lieve versamento pericardico	Miocardite peripartum
	2011 Warfarin	dolore interscapolare, astenia, febbre, tosse, tachicardia	pro-BNP, troponina, VES, PCR	Eco: FE 35%, Vsin dimensioni aumentate, ipocinesia parietale diffusa, ispessimento pericardio RMN: FE 30%, alterazione del segnale del setto e della parete ant compatibili con miocardite sub-acuta, esiti di pregresso infarto	Miocardite + alveolite

Tabella III

MANAGEMENT		
PZ	Terapia	Follow-up
1	Stop NAO, LWMH a dosaggio terapeutico, boli di steroide EV Alla dimissione: warfarin	Eco a 3 mesi: FE 50%, non più evidente massa mobile valvola aortica, insufficienza aortica lieve-moderata
2	Stop NAO, LWMH a dosaggio terapeutico Alla dimissione: warfarin	Eco a 3 mesi: FE 50%, lieve ipocinesia diffusa, Vsin dilatato, IM moderato-severa RMN a 2 mesi: FE 47%, Vsin dilatato, ridotto l'edema del miocardio, normalizzazione degli spessori parietali
3	IgEv 400 mg/kg per 5 giorni Alla dimissione: warfarin	Eco a 3 mesi: lieve ipocinesia, FE conservata
4	Prednisone 20 mg/die Alla dimissione: calciparina, warfarin	Ecocardio a 1 anno: FE 40-45%, Vsin dilatato (V 60 mm) RMN a 10 anni: cardiomiopatia dilatativa con ipocinesia globale del V sin, esiti di infarto infero-laterale
	Prednisone ad alte dosi, warfarin, aspirina 325 mg Alla dimissione: warfarin, aspirina 325 mg, steroide e MMF	RMN a 3 mesi: risolto l'edema, migliorata cinesia, FE 35%, residua cardiomiopatia dilatativa
		-01/2012: posizionato ICD -09/2012: trombosi arteria omerale dx

Legenda: FE = frazione di eiezione; Vsin = ventricolo sinistro; Eco = ecocardiocolor Doppler; BNP = peptide natriuretico di tipo B; CK = creatinasi; CKMB = creatinasi MB; NAO = nuovo anticoagulante orale

corso di PAPS è il coinvolgimento primitivo del miocardio, con meno di 10 casi ad oggi descritti. Questo studio retrospettivo ha l'obiettivo di descrivere caratteristiche cliniche e strumentali della miocardite come complicanza della PAPS nella nostra casistica.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio i pazienti che soddisfano i seguenti criteri di inclusione:

- 1) diagnosi di APS secondo i criteri di Sidney;
- 2) assenza di patologie autoimmuni sistemiche associate;
- 3) evidenza di miocardite secondo i criteri clinici (dispnea ingravescente, dolore toracico) e strumentali (indici di necrosi cardiaca, ecocardiografia e/o RMN cardiaca) della European Society of Cardiology del 2013.

Risultati. Quattro pazienti (due di sesso maschile e due di sesso femminile) sono stati inclusi in questo studio; una paziente ha sviluppato due episodi a distanza di 17 anni. In tre casi, i pazienti presentavano una triplice positività per aPL ad alto titolo (Tab. I). La durata di malattia media all'esordio della miocardite è pari a 7,8 anni; alla comparsa della sintomatologia, due pazienti erano in terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO), due non assumevano alcuna terapia anticoagulante

(Tab. II). In tutti i casi, venivano escluse eziologie infettive ed autoimmuni. La biopsia endomiocardica non è stata eseguita per i rischi associati alla procedura o l'impossibilità di esecuzione. In tutti i casi oltre alla terapia di supporto cardiologico, si impostava terapia anticoagulante con antagonista della vitamina K, previa sospensione del NAO; in due casi inoltre veniva associata terapia con boli steroidei ed immunoglobuline endovena (Tab. III).

Conclusioni. Dalla nostra casistica emerge che la miocardite rappresenta un evento più frequente di quanto ad oggi ipotizzato in corso di PAPS.

La RMN appare la metodica più sensibile per la diagnosi. Sebbene limitati, i nostri dati sembrano suggerire che questa complicanza sia favorita dalla lunga durata di malattia e dalla triplice positività ad alto titolo per aPL.

Da confermare rimane l'eventuale ruolo dei NAO nello sviluppo di miocardite in considerazione della minor protezione conferita dai nuovi anticoagulanti rispetto a quelli di vecchia generazione.

Keywords: APS primaria, miocardite, antifosfolipidi.

ANTI-NEURONAL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

P207

E. Chessa¹, M.M. Angioni¹, S. Pinna¹, M. Congia¹, A. Floris¹, E. Manca², L. Loreface³, G.L. Ferri², C. Cocco², A. Mathieu¹, A. Cauli¹, M. Piga¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Policlinico Universitario AOU e Università di Cagliari;

²NEF-Lab, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Cagliari; ³Neurologia, Ospedale Binaghi, ATS, Cagliari

Background. Anti-neuronal antibodies (AnAb) are thought to play a role in inflammatory neuropsychiatric (NP) syndromes observed in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The aim of this study was to evaluate the prevalence and clinical significance of AnAb in a cohort of NPSLE patients.

Materials and Methods. Overall, 28 SLE patients (age 45.6±14.4 years) with inflammatory neuropsychiatric syndromes, classified according to existing criteria (1, 2) were enrolled and serum samples were collected before starting treatment for the specific NP event; 41 consecutive SLE patients (age 44.2±14.2 years) without NP involvement, 22 Multiple Sclerosis patients (age 37.9±11.0) and 82 healthy subjects (44.8±15.0 years) served as controls and had their serum samples collected. Search for AnAb was performed by immunohistochemistry assays (IHC) on male Sprague Dawley rat's brain and cerebellum sections. In parallel to IHC, specific AnAb against known neuronal antigens were tested by home-made ELISA (i.e. anti-NR2 (DWEYS), anti-P-ribosomal), and by commercial assays (i.e. anti-NMDAR1, anti-AMPA, anti-GABAAR and GABABR, anti-VGCD).

The association between serum positivity for AnAb by IHC and a large panel of data (demographic, serologic, SLEDAI, conventional brain MRI, treatment) was investigated by univariate analysis. Multivariate models were fitted with covariates with $p < 0.05$ to identify factors independently associated with serum positivity for AnAb; $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. AnAb by IHC were detected in 23 (82.1%) NPSLE patients and in 16 (39.0%) SLE patients without NP involvement. None of the sera from MS patients (0%) and healthy subjects (0%) showed AnAb. The AnAb by IHC had 82%

(95%CI 71%-90%) sensitivity and 61% (95%CI 48%-72%) specificity in differentiating NPSLE from SLE without NP involvement. Considering a titre higher than 1:480 as a threshold for AnAb positivity by IHC, the specificity raised to 76% (95%CI 63%-84%) but sensitivity dropped to 68% (55%-78%). Anti-P-ribosomal and anti-NR2 (DWEYS) were found in 25.0% and 29.8% SLE patients, respectively. None of the tested sera showed positivity for anti-NMDAR1, anti-AMPA, anti-GABAAR, anti-GABABR or anti-VGCD antibodies. In 17 out of 39 sera with AnAb by IHC no specific AnAb against known neuronal antigens was detected.

Serum AnAb by IHC were independently associated with NPSLE ($p < 0.01$) and higher SLEDAI ($p < 0.01$). No association between AnAb and specific NPSLE syndrome was identified. No statistically significant association between AnAb and brain conventional MRI abnormalities was detected; notably, AnAb were detected in all 5 patients with grey matter hyperintensities on MRI.

Conclusions. AnAb by IHC are significantly more frequent in patients with NPSLE than in controls. Further studies are needed to clarify their potential pathogenetic and clinical role and to identify the unknown neuronal antigens targeted by AnAb in SLE patients.

References

1. NPSLE ACR nomenclature. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 599-608.
2. Zirkzee, et al. *J Rheumatol.* 2012; 39: 2118-2126.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric syndromes, anti-neuronal antibodies.

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SECONDARIA

P208

M. Zen, F. Benvenuti, F. Saccon, M. Gatto, M. Larosa, L. Iaccarino, A. Doria

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

Corpo del lavoro. La sospensione della terapia anticoagulante (TAO) dopo negativizzazione degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) è stata valutata solamente in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) primaria (1-3). Non ci sono studi che abbiano valutato questa evenienza in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e APS secondaria.

Lo scopo di questo studio è valutare la prognosi di pazienti con LES e APS secondaria che abbiano interrotto la TAO dopo una prolungata assenza di eventi tromboembolici e negativizzazione degli aPL.

Materiali e Metodi. Sono stati considerati tutti i pazienti affetti da LES (criteri ACR) e APS secondaria (criteri di Sydney) seguiti prospetticamente presso la nostra U.O.C. di Reumatologia. Dati demografici, clinici e sierologici raccolti prospetticamente secondo un protocollo predefinito, sono stati analizzati retrospettivamente per individuare i pazienti con APS secondaria che avessero interrotto la TAO. Per interruzione della terapia anticoagulante si intende la completa interruzione dell'anticoagulante e la sua (eventuale) sostituzione con antiaggregante piastrinico.

Risultati. In maggio 2019 la nostra coorte includeva 456 pazienti affetti da LES (età media \pm DS 45 \pm 13,4 anni, durata di malattia 17,3 \pm 9,4 anni); di questi, 52 (11,4%) soddisfacevano la diagnosi di APS secondaria. In 12/52 pazienti (23%) è stata sospesa la TAO, in media 9,0 \pm 7,1 anni (range 0,8-28 anni) dopo la negativizzazione degli aPL. Le caratteristiche dei 12 pazienti sono riassunte in Tabella I: 8/12 pazienti (66,6%) avevano almeno un fattore di rischio pro-trombotico aggiuntivo al momento dell'evento trombotico, tra cui i più frequenti erano

una malattia in fase di attività (8 pazienti, 66,6%), sindrome nefrosica (5 pazienti, 41,6%) o terapia cortisonica ad alto dosaggio (3 pazienti, 25%). In 9/12 pazienti (75%) si è verificato un singolo evento trombotico. Dopo l'evento trombotico, 11/12 pazienti (92%) sono stati trattati con terapia immunosoppressiva per il controllo dell'attività della malattia lupica (10 micofenolato mofetile, 4 ciclofosfamide, 1 azatioprina, 1 ciclosporina, 3 rituximab) e 9/12 (75%) con idrossiciclorochina. Dopo un follow-up medio di 44 \pm 17 mesi (range 27-72 mesi) dalla sospensione della TAO nessun paziente ha presentato recidiva di trombosi.

Conclusioni. Un quarto dei nostri pazienti affetti da LES e APS secondaria ha sospeso la TAO dopo prolungata assenza di eventi tromboembolici e negativizzazione degli aPL, senza sviluppare successive recidive tromboemboliche.

I nostri dati suggeriscono come in caso di prolungata assenza di eventi tromboembolici e negativizzazione degli aPL la sospensione della TAO possa essere effettuata con ragionevole sicurezza, quantomeno nei pazienti con singolo evento trombotico, avvenuto in presenza di fattori aggiuntivi di rischio pro-trombotico.

Bibliografia

1. Criado-García J, et al. Rev Clin Esp. 2008; 208: 135-7.
2. Comarmond C, et al. Lupus. 2017; 12: 16.
3. Coloma Bazán E, et al. Immunol Res. 2013; 56: 358.

Keywords: APS secondaria, sospensione terapia, terapia anticoagulante.

Tabella I - Caratteristiche dei 12 pazienti con APS secondaria che hanno sospeso la TAO.

Sesso	Data dell'evento	Tipo di evento	Sito dell'evento	Embolia polmonare secondaria	Ac aPL all'evento	Durata LES all'evento, mesi	Attività LES all'evento	SLEDAI-2K all'evento	Fattori scatenanti	Eventi successivi	Tempo per negativizzare Ac aPL, mesi	Data STOP TAO	Intervallo aPL negativi - STOP TAO, mesi	SLICC damage index
1. F	2011, luglio	Venoso	Vena retinica	No	IgM aCL, basso; IgG aB2GP1, medio; LAC	130	Remissione	0	No	No	19	2016, ottobre	44	3
2. F	2009, novembre	Venoso	Vena retinica	No	IgG aCL, medio; IgG aB2GP1, basso	206	Malattia attiva	24	Sdr nefrosica	Si	ND	2016, agosto	NA	2
3. M	2008, gennaio	Venoso	Embolia polmonare	-	IgG aCL, medio; IgG aB2GP1, medio	60	Malattia attiva	19	PDN alte dosi, HDA	No	22	2015, agosto	81	3
4. M	2004, settembre	Venoso	TVP arto superiore	No	IgG aCL, basso; LAC	168	Remissione	4	No	Si	50	2013, marzo	52	1
5. M	2012, aprile	Venoso	TVP arto superiore	Si	IgG aB2GP1, medio	0,5	Malattia attiva	12	Sdr nefrosica	No	24	2016, gennaio	19	1
6. F	2005, maggio	Venoso	TVP arto inferiore	Si	IgG aB2GP1, basso; LAC	36	Malattia attiva	8	Sdr nefritica, PDN alte dosi	No	8	2016, giugno	125	3
7. F	2009, giugno	Arterioso	Trombosi arto inferiore	No	IgM aCL, medio; IgG aB2GP1, basso; LAC	0	LDA	8	PDN	No	12	2014, giugno	46	1
8. F	2003, luglio	Venoso	TVP arto inferiore	No	IgM aCL, basso; IgM aB2GP1, medio; LAC	92	LDA	8	No	Si	56	2013, maggio	61	2
9. M	2008, maggio	Venoso	TVP arto superiore	No	IgM aCL, basso; IgG aB2GP1, basso; LAC	160	Malattia attiva	18	Sdr nefrosica, HDA, PDN alte dosi	No	12	2017, marzo	94	3
10. F	1987, giugno	Arterioso	IMA, Ictus, trombosi arto superiore	No	IgG aCL, basso; LAC	1	Malattia attiva	14	No	No	60	2016, settembre	276	3
11. M	2002, giugno	Venoso	TVP arto inferiore	No	LAC	32	Malattia attiva	23	Sdr nefrosica	No	24	2016, giugno	141	1
12. F	2013, luglio	Venoso	TVP arto inferiore	No	IgG aCL, basso; LAC	0,5	Malattia attiva	23	HDA	No	3	2014, maggio	7	1

Ac aPL, anticorpi antifosfolipidi; TAO, terapia anticoagulante orale; TVP, trombosi venosa profonda; IMA, infarto miocardico acuto; aCL, anticardiolipini; aB2GP1, antiBeta2 glicoproteina I; LAC, lupus anticoagulant; PDN, prednisone; HDA, high disease activity; LDA, low disease activity; ND, non disponibile.

TUBULO-INTERSTITIAL INFILTRATES IN LUPUS NEPHRITIS

P209

V.A. Pacucci, F.R. Spinelli, K. Giannakakis, S. Colafrancesco, F. Ceccarelli, S. Truglia, F. Miranda, C. Perricone, C. Garufi, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

Background. Lupus nephritis (LN) occurs in up to 50% of patients affected by Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The presence of inflammatory infiltrates in glomeruli and/or in tubulo-interstitium plays an important prognostic role. Ectopic lymphoid structures (ELSs) are clusters of organized lymphoid infiltrates forming at sites of chronic inflammation in non-lymphoid organs. Data on the formation of ELSs in kidneys of patients with LN are scant. The aim of the study was to evaluate the tubule-interstitial infiltrates and to investigate the presence of ELSs.

Materials and Methods. Kidney sections of patients with SLE undergoing a renal biopsy for diagnostic purpose were studied; LN was diagnosed according to the 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification criteria. Clinical, laboratory and histological data were collected in a standardized, computerized and electronically filled form, including past medical history. The presence of lymphoid aggregates and ELS in the kidney sections were firstly evaluated by hematoxylin-eosin (HE) than confirmed by immunohistochemistry (IHC) using markers of T cells (CD3), B cells (CD20) and follicular dendritic cells (CD21).

Results. By HE we evaluated 53 kidney samples from patients

with LN (F:M =51:2, mean age at biopsy \pm SD years 35 ± 7.7 ; mean disease duration at date of biopsy \pm SD 8 ± 8.3 years). Tubulo-interstitial infiltrates were found in 33 kidney specimens. By HE we identified a well-defined infiltrate pattern resembling ELS in 13 renal samples (F:M =13:0). In these samples, we confirmed the presence of organized infiltrates by IHC, with evidence of segregated T and B cells areas 85% of them. In one sample, the CD21 staining was positive confirming the presence of ELS (Fig. 1). Interestingly, this last patient, who failed ciclophosphamide and mycophenolate, responded to rituximab administration and is now in complete renal remission.

Conclusions. Assessment and management of patients with LN are greatly facilitated by information obtained by renal biopsy. In the present study we investigate by HE and IHC the presence of tubulointerstitial infiltrates and ELS. Our data support the importance of tubulo-interstitium disease, scarcely considered in the current classification criteria. Moreover, our preliminary results suggest that ELS could be a biomarker of renal response to B-cell depleting therapy.

Keywords: *Lupus nephritis, tubulo-interstitial infiltrate, ectopic lymphoid structures.*

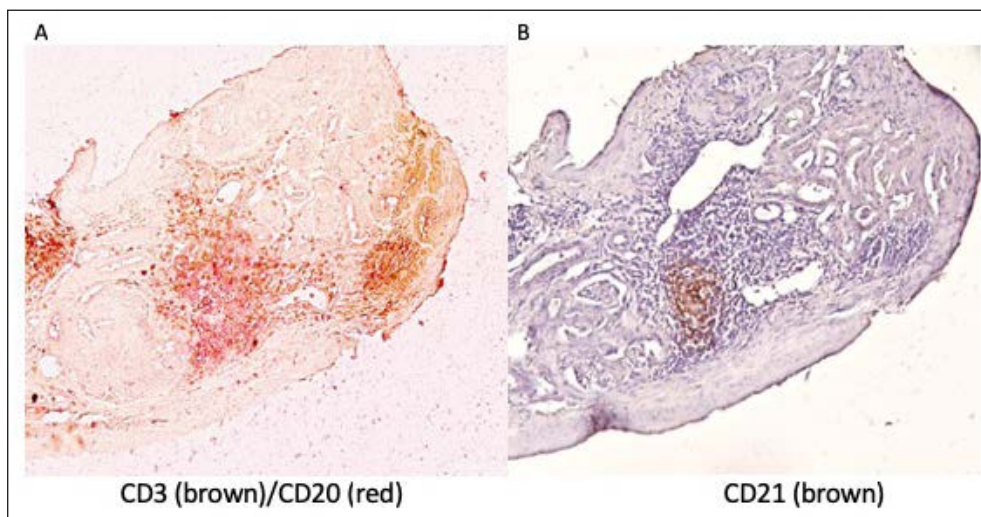


Figure 1 - Biopsy specimens showing the tubulo-interstitial ELS by IHC (10x).

IMPATTO DEL CONSUMO DI CAFFEINA SUL FENOTIPO DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P210

V. Orefice, F. Ceccarelli, R. Lucchetti, G. Olivieri, E. Cipriano, F. Natalucci, C. Perricone, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Università La Sapienza, Roma

Corpo del lavoro. Oltre alla nota azione psicotropa, la caffeina si è dimostrata in grado di agire su diverse fasi della risposta immunitaria, quali sintesi di citochine pro-infiammatorie, produzione di anticorpi, proliferazione di linfociti B e T. Un recente studio in vitro su PBMC di soggetti sani ha mostrato un effetto immunomodulante e dose-dipendente della caffeina. Dati della letteratura ne suggerirebbero un effetto protettivo sul rischio di sviluppare malattie autoimmuni, in particolare sclerosi multipla e retocolite ulcerosa. Controverso è invece l'effetto sul rischio di sviluppare lupus eritematoso sistemico (LES). Scopo del presente studio è stato quello di valutare in pazienti con LES, l'effetto del consumo di caffeina sulle manifestazioni clinico-sierologiche e sull'attività di malattia.

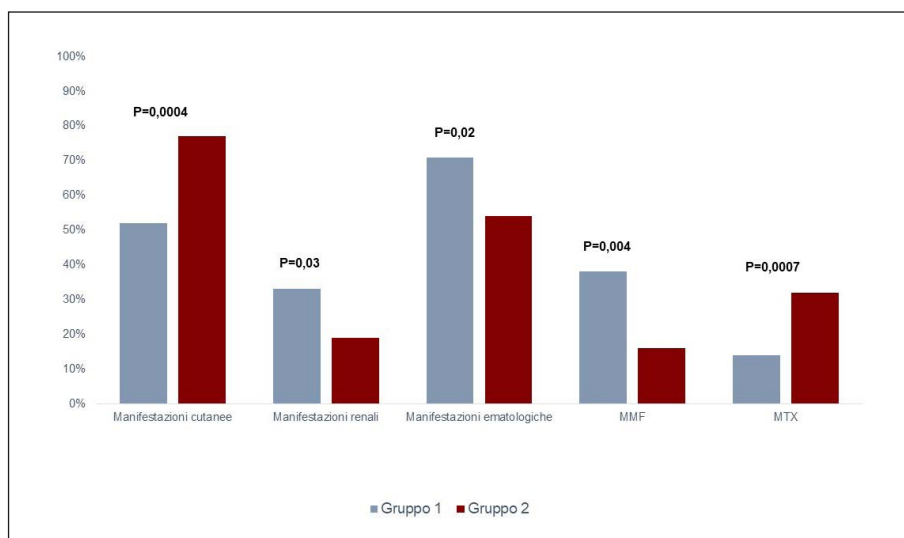
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati in modo consecutivo pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997). Per tutti i pazienti sono stati registrati dati demografici, manifestazioni clinico-sierologiche di malattia, comorbidità e terapie farmacologiche. L'attività di malattia è stata misurata mediante SLEDAI-2k (Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000). Il consumo giornaliero di caffeina è stato valutato mediante diario alimentare della durata di 7 giorni. In accordo con l'introito giornaliero di caffeina (maggiore o minore di 153 mg/die) i pazienti sono stati divisi in due gruppi e ne sono state analizzate e confrontate le caratteristiche di malattia.

Risultati. Abbiamo valutato 52 pazienti [F/M 50/2, età mediana 45.5 anni (IQR 13); durata mediana di malattia 144 mesi (IQR 156)]. Al momento della valutazione, 21 pazienti riferi-

vano un consumo giornaliero di caffeina <153 mg/die (gruppo 1) e 31 maggiore o uguale a 153 mg/die (gruppo 2). Il confronto fra i due gruppi ha evidenziato una frequenza significativamente più alta di manifestazioni renali (33.3% versus 19.3%, $p=0.03$) ed ematologiche (71.4% versus 54.8%, $p=0.02$) nel gruppo 1 e di impegno cutaneo nel gruppo 2 (77.0% versus 52.0%, $p=0.0004$). Durante la storia di malattia nel gruppo 1 si registrava un uso significativamente più frequente di micofenolato mofetile (38.0% vs 16.0%, $p=0.0007$), mentre nel gruppo 2 di methotrexate (32% vs 14%, $p=0.004$). Questi risultati sono rappresentati nella Fig. 1. Infine, nel gruppo 1, pur non raggiungendo una differenza significativa, si evidenziava più frequentemente positività per anti-Sm, ipocomplementemia e più elevata attività di malattia in termini di SLEDAI-2k.

Conclusioni. Nel presente studio abbiamo valutato per la prima volta l'impatto del consumo di caffeina sul fenotipo di malattia in corso di LES. I nostri risultati mostrano come, nei pazienti con minore consumo di caffeina, sia presente un fenotipo di malattia più aggressivo caratterizzato da manifestazioni renali, ematologiche ed ipocomplementemia. Al contrario, un fenotipo più moderato di malattia, caratterizzato prevalentemente da manifestazioni cutanee, è evidente nei pazienti che assumevano concentrazioni maggiori di caffeina. Tali dati sembrerebbero confermare l'effetto immunomodulante e dose-dipendente già evidenziato dalle analisi in vitro.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, caffeina, autoimmunità.



GLI STEROIDI FLUORINATI NON SONO SUPERIORI A NESSUN TRATTAMENTO PER MIGLIORARE L'OUTCOME DEL BLOCCO CARDIACO CONGENITO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI P211

A. Hoxha¹, E. Mattia², A. Zanetti³, G. Carrara³, N. Morel^{4,5}, N. Costedoat-Chalumeau^{4,5}, A.L. Brucato⁶, A. Ruffatti²

¹U.O.C. Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ²U.O.C. Reumatologia, Università di Padova; ³Centro Studi Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano; ⁴AP-HP, Hôpital Cochin, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, Paris; ⁵Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ⁶Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università di Milano, Ospedale Fatebenefratelli, Milano

Corpo del lavoro. Gli steroidi fluorinati sono l'approccio terapeutico prevalentemente usato nel blocco cardiaco congenito (CHB), basandosi sulla razionale che sopprimono l'infiammazione a livello del nodo atrio-ventricolare e al miocardio. Questa teoria dipende dall'opinione degli esperti, mentre l'evidenza disponibile e limitata è discordante. Per cui, abbiamo condotto una meta-analisi della letteratura per valutare l'efficacia degli steroidi fluorurati nel trattamento del CHB.

Materiali e Metodi. Gli studi che hanno valutato l'efficacia degli steroidi fluorinati rispetto a nessun trattamento nei pazienti CHB sono stati registrati in un database elettronico. Il modello di effetto casuale è stato impiegato per raggruppare gli odds ratio (OR) (con 95% IC) dei nati vivi, considerato l'end point primario. Gli OR di progressione del CHB, l'impianto di pacemaker e della malattia extranodale sono considerati end point secondari. Inoltre, l'analisi dei sottogruppi in base al grado di CHB e al tipo di studio è stata eseguita.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di nove studi coinvolgendo 747 pazienti. I tassi complessivi dei nati vivi sono stati 86,8% e 86,7%, rispettivamente, nei feti esposti agli steroidi

fluorinati e in quelli non esposti. Gli steroidi fluorinati non hanno migliorato la sopravvivenza globale del CHB (OR 1,02, IC 95%: 0,65-1,61); non si è osservata una eterogeneità statisticamente significativa tra gli studi (I² 0%, p=0,45). Non sono state osservate differenze significative per la progressione di CHB, il posizionamento di pacemaker e la presenza di malattia extranodale. L'analisi dei sottogruppi ha rivelato un ruolo significativamente protettivo degli steroidi fluorinati per la sopravvivenza nei CHB di III grado e per il pacing negli studi monocentrici, OR 4,07; IC 95%: 1,10-15,08 e 0,15 O; IC del 95%: 0,02-0,99, rispettivamente.

Conclusioni. Questa meta-analisi mostra che gli steroidi fluorinati non sono superiori a nessun trattamento nei pazienti con CHB in termini di sopravvivenza, prevenzione della progressione del CHB incompleto, dell'impianto di pacemaker e del prevenzione/trattamento della malattia extranodale. Pertanto, considerando i loro effetti collaterali, il loro uso da solo nei pazienti con CHB dovrebbe essere sconsigliato.

Keywords: Blocco cardiaco congenito, steroidi fluorinati, terapia.

L'IMPATTO DELLA FATIGUE SULLA QUALITÀ DI VITA E SULLA PERCEZIONE DELLA MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO P212

E. Elefante^{1,2}, C. Tani¹, C. Stagnaro¹, F. Ferro¹, A. Parma¹, L. Carli¹, V. Signorini¹, D. Zucchi¹, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Corpo del lavoro. Definire le cause e descrivere l'impatto della fatigue sulla qualità di vita salute-correlata e sulla percezione della malattia in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Materiali e Metodi. Studio osservazionale trasversale in cui sono stati arruolati pazienti adulti con diagnosi di LES. Sono stati analizzati dati demografici e clinici: indici di attività (SELENA-SLEDAI) e di danno d'organo (SLICC-DI), comorbidità e terapie concomitanti. Inoltre, le definizioni di remissione e "low disease activity" (LLDAS) sono state applicate alla coorte in esame. All'arruolamento, ogni paziente ha compilato i seguenti Patient Reported Outcomes (PROs): SF-36, FACIT-F, LIT, SLAQ e BILD. Il FACIT-F è stato anche somministrato ad un gruppo di controlli sani.

Risultati. Sono stati arruolati 223 pazienti (91.9% femmine; 97.2% caucasici; età media =44.9±13.2 anni e durata mediana di malattia =13 anni, IQR 5-20). Il 18.2% dei pazienti presentava una malattia attiva all'arruolamento con SLEDAI mediano di 8; il 43.5% dei pazienti inclusi soddi-

sficava la definizione di remissione "on treatment"; l'11.8% dei pazienti aveva una diagnosi di fibromialgia. Il punteggio mediano del FACIT-F nella nostra coorte è risultato significativamente inferiore rispetto a quello dei controlli sani (40 vs 47, p<0.001). I punteggi del FACIT-F sono risultati indipendenti da età, durata di malattia, indici di attività e di danno, ma significativamente inferiori nei pazienti con fibromialgia (p<0.01). I risultati del FACIT-F hanno dimostrato, infine, una correlazione significativa con tutti gli altri PROs: SF-36 (r 0.53-0.77), LIT (r=-0.78), SLAQ (r=-0.72) e BILD (r=-0.28).

Conclusioni. La fatigue nei pazienti con LES ha un forte impatto negativo sulla qualità di vita e sulla percezione del peso della malattia. La severità della fatigue non sembra essere influenzata dall'attività o dal danno di malattia, ma dalla diagnosi di fibromialgia associata.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, fatigue, patient reported outcomes.*

SICUREZZA DI BELIMUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, HCV POSITIVA IN TERAPIA CON FARMACO ANTIVIRALE **P213**

L. Coladonato, G. Laselva, A. Giordano, G. Lapadula, F. Iannone
Policlinico di Bari - Reumatologia Universitaria, Bari

Corpo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica sistemica ad eziologia sconosciuta e patogenesi multifattoriale, autoimmunitaria. Alla luce del ruolo patogenetico emergente dei linfociti B, indipendentemente dai T linfociti, sono state studiate molecole coinvolte nell'aumentata sopravvivenza di cellule B autoreattive, tra cui il Blys (B lymphocyte simulator), appartenente alla famiglia del TNF. Le elevate concentrazioni di Blys nei pazienti con LES correlano con l'aumentata sopravvivenza di cloni autoreattivi. Nel 2011 è stato approvato nel LES un farmaco selettivo per i linfociti B, il belimumab, anticorpo monoclonale interamente umano che lega il BLYS umano inibendone il legame con i propri recettori. Belimumab non è stato studiato in pazienti con anamnesi positiva o con epatite B e C; in questi pazienti ne viene pertanto sconsigliato l'utilizzo.

Materiali e Metodi. *Caso clinico:* Paziente con LES dal 2014; esordio con artrite e impegno cutaneo, anticorpi anti ds DNA positivi. A seguito della comparsa di impegno renale, viene instaurata terapia con micofenolato mofetile in associazione a corticosteroidi e idrossiclorochina. Agli esami di screening, anticorpi anti HCV positivi, HCV RNA positivo. Consigliato follow up epatologico. A maggio 2017 per persistente impegno cutaneo e articolare, viene avviata terapia con belimumab. A dodici mesi di terapia, esami di funzionalità epatica nella norma, ecografia addome nella norma. Su indicazione dell'in-

fettivologo, la paziente effettua terapia con farmaco antivirale glecaprevir + pibrentasvir. Al termine della terapia antivirale, HCV RNA non rilevabile.

Risultati. Secondo le ultime raccomandazioni EULAR, il belimumab dovrebbe essere considerato in quei pazienti con inadeguata risposta alla terapia standard. Tale farmaco non è stato studiato in pazienti con storia di epatite C, per i quali sarebbe sconsigliato. Nel caso clinico presentato, durante la terapia con Belimumab (plus SoC), vi è una stabilità del numero di copie del virus C. Inoltre il trattamento con il farmaco antivirale è risultato efficace, consentendo una eradicazione del virus. La sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti HCV positivi, deriva dalla ormai ampia esperienza nelle vasculiti crioglobulinemiche HCV correlate, nelle quali tra l'altro il Blys potrebbe avere un ruolo nella produzione di crioglobuline in corso di infezione cronica da HCV.

Conclusioni. Nel caso descritto il belimumab si è rivelato sicuro e non ha inficiato la risposta al farmaco anti virale consentendo una eradicazione del virus. Pertanto sebbene il belimumab sia da scheda tecnica sconsigliato nei pazienti con epatite C, ogni singolo caso dovrà essere valutato non considerando l'HCV positività una controindicazione assoluta al trattamento con belimumab.

Keywords: *Lupus, belimumab, HCV.*

INSORGENZA DEL PRIMO EVENTO TROMBOTICO IN PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI CON SOLO IMPEGNO OSTETRICO

P214

A. Calligaro, M. Favaro, M. Larosa, M. Tonello, T. Del Ross, A. Ruffatti, A. Doria

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Corpo del lavoro. Una coorte di donne affetta da sindrome da anticorpi antifosfolipidi con esclusivo impegno ostetrico (O-APS) è stata studiata con lo scopo di valutare la frequenza della comparsa del primo evento trombotico.

Materiali e Metodi. Dal 1999 al 2018, sono state arruolate 92 donne con un'età media alla diagnosi di 34,3 4,9 anni (range 24-48), erano tutte affette da O-APS caratterizzata da almeno una perdita fetale in 56 (60,9%), nascita prima della 34a settimana per gestosi e/o insufficienza placentare in 8 (8,7%) e almeno tre perdite embrionali in 28 (30,4%). Esse sono state seguite prospetticamente per un periodo medio di 9,2±6,3 anni (range di 1-19).

Risultati. Trentatré donne (35,9%) al momento della diagnosi erano affette da altre malattie: 14 da tiroidite, 6 da lupus eritematoso sistemico, 4 da altre connettiviti, 5 da ipo o ipertiroidismo, 1 da artrite reumatoide, 1 da piastrinopenia, 1 da sacro ileite e 1 da sclerosi multipla. In 12 (13,0%) era presente un fattore trombofilico genetico.

Nella tabella I è descritto il profilo anticorpale delle pazienti all'ingresso dello studio e all'ultimo controllo. Durante il follow-up, 21 (22,8%) donne assumevano aspirina a basso dosaggio, 13 in monoterapia e 8 in associazione con idrossiclorochina, mentre 71 (77,2%) non erano trattate. I profili

antifosfolipidici all'ingresso nello studio e all'ultimo controllo sono riportati nella Tabella I. Una (1,1%) paziente ha manifestato una trombosi venosa superficiale idiopatica con un tasso di incidenza per anno di 0,2/100 x anno. Il test di Fisher, utilizzato per valutare i fattori predittivi di insorgenza del primo evento trombotico, non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra la donna che ha sviluppato trombosi e quelle che non l'hanno sviluppata sia per quanto riguarda il trattamento singolo o combinato che i diversi profili antifosfolipidici registrati all'ingresso nello studio, compresa la positività per i lupus anticoagulants. Anche la presenza di una malattia associata non era significativamente associata ad una maggiore probabilità di comparsa del primo evento trombotico. Durante il follow up 87 donne hanno avuto una gravidanza in trattamento convenzionali per l'O-APS, conclusa con esito favorevole in tutti i casi.

Conclusioni. Il nostro studio mostra che le pazienti con esclusiva O-APS non risultano maggiormente a rischio di sviluppo di un primo evento trombotico rispetto ad una popolazione sana e che non ci sono quindi evidenze per raccomandare l'uso di un trattamento preventivo.

Keywords: APS ostetrica, anticorpi anti-fosfolipidi, profilassi.

Tabella I

	Inizio	Ultimo
	n°(%)	n°(%)
IgG/IgM aβ2GPI + IgG IgM aCL + LAC	10 (10,9)	10
IgG/IgM aβ2GPI + IgG/IgM aCL	41 (44,6)	28
IgG/IgM aβ2GPI + LAC	-	-
IgG/IgM aCL + LAC	1 (1,1)	-
IgG/IgM aβ2GPI	19 (20,7)	14
IgG/IgM aCL	20 (21,7)	14
LAC	1 (1,1)	3

**SIEROSITE IN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES):
DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA****P215****D. Colatutto, G. De Marchi, L. Quartuccio, I. Giovannini, S. De Vita***Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia-Clinica di Reumatologia, Udine*

Corpo del lavoro. Le sierositi sono una manifestazione clinica comune nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ripetutamente inserita nei criteri classificativi. La presentazione clinica e la terapia rimangono però eterogenee.

Obiettivo. Stimare la frequenza della sierosite nella popolazione di pazienti con LES afferenti al nostro centro, ed analizzarne le caratteristiche e le terapie effettuate.

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo su una coorte monocentrica di 420 pazienti affetti da LES.

Risultati. 72/420 (17,2%) pazienti affetti da LES presentavano una storia di sierosite. Di questi il 22% era di sesso maschile, a fronte di una prevalenza maschile nel 10,5% dei LES della stessa casistica ma senza sierosite ($p=0,052$.) In 30/72 pazienti (41,7%) la sierosite era documentata presso la nostra Clinica mentre nei restanti 42 pazienti era solo anamnestica. L'analisi è stata quindi condotta sui 30 pazienti con sierosite documentata; l'età media alla comparsa della sierosite era pari a 43,9+16 anni, rapporto Maschi:Femmine 8:22. Otto pazienti presentavano pleuropericardite; 12 pleurite; 10 pericardite; nessuna peritonite. La sierosite era isolata in solo 4/30 (13,3%), mentre negli altri casi si associava ad impegno articolare (16/30), ematologico e/o sierologico (16/30); renale (4/30).

Nella maggioranza dei pazienti (20/30, 66,6%) si verificava un esordio febbrile acuto con accesso in Pronto Soccorso, mentre in 10 pazienti l'esordio era subacuto con successiva visita ambulatoriale. Solo in 7 casi (23,3%) la diagnosi clinica era

seguita da terapia immediata, mentre era necessario almeno un esame di imaging in 23 pazienti (76,66%): radiografia in 11; ecografia in 15; tomografia in 4; >1 test di imaging in 4.

La terapia steroidea per la sierosite veniva avviata entro 7 giorni in 22/30 pazienti (73,3%), utilizzando dosi medio-basse di steroide ($\leq 0,25$ mg/kg) in 6/30 (20%) e dosi alte ($>0,25$ mg/kg) in 16/30 pazienti (53,3%), mentre in due pazienti venivano utilizzati i boli. Un immunosoppressore veniva aggiunto o mantenuto nella maggioranza dei pazienti (24/30=80%); azatioprina 36,6%, micofenolato 16,6%; ciclosporina 20%; Metotrexate 6%. In 7/30 pazienti (23,3%) sono state utilizzati farmaci biologici: belimumab in 5/30 e Rituximab in 2/30. In 11/30 (36,6%) veniva associato antibiotico nel sospetto di infezione. La risposta clinica è stata completa in 30/30 pazienti.

Conclusioni. La sierosite in LES è una manifestazione clinica spesso acuta e può associarsi a riattivazione di malattia sistemica. La nostra casistica, dove una terapia immediata è avviata solo in una minoranza dei pazienti (23,3%), suggerisce l'utilità di una valutazione specialistica precoce. Il risparmio dello steroide è importante e il Belimumab può essere una valida alternativa nei casi recidivanti o resistenti. È necessaria la corretta diagnosi dell'infezione (concomitante o in diagnosi differenziale). Nella nostra casistica, infine, sembra esserci una tendenza a una maggior prevalenza nel sesso maschile, in accordo ad alcuni dati della letteratura.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, sierositi, terapia.*

TERAPIA FARMACOLOGICA E PRIMA GRAVIDANZA IN DONNE CON ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

P216

C.B. Chighizola¹, M. Gerosa^{2,3}, F. Bartoli^{2,3}, F. Pregnolato¹, L. Trespidi⁴, M.W. Ossola⁴, E. Ferrazzi^{3,4}, P.L. Meroni¹

¹Istituto Auxologico Italiano, Milano; ²ASST Gaetano Pini & CTO, Milano; ³Università di Milano; ⁴Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corpo del lavoro. Donne gravide con anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) dovrebbero ricevere un trattamento esclusivamente nel caso in cui soddisfino i criteri clinici per la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS). Tale approccio terapeutico non è invariabilmente perseguito nella pratica clinica, e donne con positività per aPL a medio-alto titolo sono sempre più spesso trattate anche nel corso della prima gravidanza. La terapia con aspirina a basso dosaggio (LDASA) è stata raccomandata come profilassi primaria della pre-eclampsia in donne affette da lupus eritematoso sistemico (LES). Lo scopo di questo lavoro consiste nell'identificare le variabili cliniche che hanno indotto i curanti a trattare donne con positività persistente per aPL a titolo significativo nel corso della prima gravidanza.

Materiali e Metodi. Sono stati adottati i seguenti criteri d'inclusione:

- 1) positività persistente per aPL, in accordo con i criteri classificativi di Sidney;
- 2) almeno una gravidanza;
- 3) nessun evento trombotico in anamnesi.

Complicanze ostetriche sono state definite in accordo con i criteri di Sidney (aborto precoce prima della X settimana, aborto tardivo dopo la X settimana di gestazione di un feto morfologicamente normale, e parto prematuro prima della 34 settimana di gestazione a causa di pre-eclampsia, eclampsia o insufficienza placentare). I seguenti dati clinici sono stati raccolti retrospettivamente: età alla prima gravidanza; numero di test per aPL positivi; concomitante patologia autoimmune sistemica associata; ipertensione arteriosa; obesità (definita come indice di massa corporea >30); fumo; outcome gravidico

(definito come complicanza ostetrica si/no). Un'analisi di regressione logistica è stata condotta per identificare le variabili significativamente associate con la terapia nel corso della prima gravidanza. La diagnosi di LES non conferiva un rischio aggiunto rispetto alle altre patologie autoimmuni sistemiche, pertanto non è stata considerata come variabile distinta.

Risultati. Settantotto donne, tutte afferenti ad un ambulatorio di Patologia della Gravidanza di terzo livello, soddisfacevano i criteri d'inclusione; le caratteristiche cliniche di tali pazienti sono riportate in Tabella I.

Secondo l'analisi di regressione logistica, le donne con multipli test positivi per aPL ed un'associata patologia autoimmune presentano un rischio significativamente maggiore di ricevere una terapia farmacologica con LDASA e/o eparina a basso peso molecolare (LMWH) nella prima gravidanza. Il rischio di ricevere una terapia aumenta di 1.2 volte per ogni anno di età, mentre obesità ed ipertensione arteriosa non hanno un impatto significativo.

Conclusioni. I dati presentati in questo studio retrospettivo monocentrico mostrano che le donne con positività persistente per aPL a titolo significativo ricevono un trattamento anche nel corso della prima gravidanza. Data l'elevata frequenza di complicanze ostetriche, potrebbe essere tempo di rivedere le attuali linee guida internazionali, che suggeriscono di trattare esclusivamente le donne con complicanze ostetriche che soddisfino i criteri classificativi per APS (tre aborti precoci, un aborto tardivo e un parto prematuro).

Keywords: Anticorpi anti-fosfolipidi, gravidanza, terapia.

Tabella I - Caratteristiche cliniche delle 78 donne incluse in questo studio.

Variabile	Nessuna terapia (n=61)	Terapia (n=17)	p-value
Età, mediana [IQR]	33 [8]	34 [4]	0.154
Età >35 anni, % (n)	34.4 (21)	41.2 (7)	0.776
N di aPL test positivi, % (n)			
1	55.7 (34)	29.4 (5)	0.098
2	14.8 (9)	29.4 (5)	
3	29.5 (18)	41.2 (7)	
Lupus eritematoso sistemico, % (n)	19.7 (12)	35.3 (6)	0.004
Malattie autoimmuni sistemiche diverse dal LES, % (n)	9.8 (6)	35.3 (6)	
APS primaria, % (n)	70.5 (43)	29.4 (5)	
Iperensione arteriosa, % (n)	9.8 (6)	5.9 (1)	1.000
Obesità, % (n)	14.8 (9)	0.0 (0)	0.193
Fumo, % (n)	9.8 (6)	11.8 (2)	1.000
Complicanze ostetriche, % (n)	91.8 (56)	35.3 (6)	<0.0001

MIELITE TRASVERSA IN PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO, TRATTATA CON SUCCESSO CON CICLOFOSFAMIDE**P217****S. Scarpato¹, C. Naclerio¹, T. Urraro¹, T. Cuomo², D. Coppeta²**¹ASL Salerno, Scafati; ²ASL Salerno, Nocera inferiore

Corpo del lavoro. Una donna di 70 fu ricoverata presso la nostra UO di Reumatologia/Lupus clinic per improvvisa atassia e gonidarto sinistro esorditi 4 giorni prima. All'E.O. iperemia al ginocchio sin con evidente cersamento, andatura francamente atassica.

Materiali e Metodi. Esami praticati: ANA 1:640 s, ds-DNA 772, anti Beta2 GPI IgG 24, IgM 62, VES 24, Gamma globulina 24,2, IgG 20,9.

Alla capillaroscopia scleroderma pattern (ectasie capillari diffuse, microemorragia lineare al IV dito sinistro).

All'Ecografia del ginocchio sinistro lieve ispessimento della cartilagine con modica quantità di fluido anecoico intrarticolare.

Alla RMN della colonna vertebrale si evidenziò una lesione longitudinale con incremento del segnale in T2 che interessava il tratto dorsale.

RX, ECG, TAC Cranio ed eco addome e tiroide nella norma.

Risultati. La paziente fu trattata con boli di MP di 1 gr per 5 giorni, Ciclofosfamide EV 750 mg mensili, warfarin e carbamazepina.

Dopo 1 mese la sintomatologia articolare era assente, mentre

dopo 3 mesi di terapia cominciò a regredire l'atassia, con completa risoluzione dopo 6 mesi.

Conclusioni. L'originalità del caso clinico è la lesione di tipo longitudinale della mielite in corso di Lupus, molto più rara della forma francamente trasversa.

Bibliografia

1. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41: 1-11.
2. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3378-3387.
3. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 120-124.

Keywords: *Mielite lupica, lupus eritematoso sistemico, ciclofosfamide.*

L'ESPRESSIONE DEL RECETTORE INIBITORIO KLRG1 È RIDOTTA SULLE CELLULE NK DI PAZIENTI AFFETTI DA LES E AUMENTA DOPO TRATTAMENTO CON IDROSSICLOROCHINA

P218

L. Novelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, M. Vomero, T. Colasanti, C. Perricone, F. Morello, S. Mancuso, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Lupus Clinic, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune multifattoriale con diverse alterazioni immunologiche e variabili manifestazioni fenotipiche. Le cellule natural killer (NK) partecipano alla regolazione di numerose risposte immunologiche ma la loro funzione nel LES non è chiara. KLRG1 (killer-cell-lectin-like-receptor G1) è un recettore trans-membrana espresso nell'uomo soprattutto a livello delle cellule NK, di cui modula negativamente l'attività citotossica. È stato ipotizzato un ruolo di KLRG1 nella prevenzione di fenomeni autoimmuni, incrementando la soglia di attivazione delle cellule NK. Inoltre, il gene KLRG1 è stato identificato come gene di suscettibilità di malattia per il LES in quattro diversi gruppi etnici. Lo scopo di questo studio è stato caratterizzare l'espressione di KLRG1 sulle cellule NK di pazienti affetti da LES rispetto a controlli sani (CS) e valutarne possibili correlazioni con le caratteristiche cliniche, inclusa l'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 18 pazienti affetti da LES (18F, età media \pm DS 39 \pm 11 anni, durata media di malattia \pm DS 10.8 \pm 8.1 anni) in accordo con i criteri ACR del 1997, e 12 CS (12F, età media \pm DS 38 \pm 9.5 anni). L'attività di malattia è stata misurata tramite SLEDAI-2k. Le cellule periferiche mononucleate (PBMCs) sono state isolate da prelievo di sangue venoso e ne è stata eseguita la caratterizzazione fenotipica. I PBMCs di 1 paziente affetto da LES con riacutizzazione di malattia e che non stava assumendo idrossiclorochina

(HCQ) sono stati trattati con due dosi di HCQ e l'espressione di KLRG1 è stata valutata dopo 24 ore. Tutti gli esperimenti sono stati condotti tramite analisi citofluorimetrica.

Risultati. L'espressione di KLRG1 è risultata ridotta in maniera statisticamente significativa sulle cellule NK dei pazienti rispetto ai CS ($p=0.0003$). L'analisi delle cellule CD56dim e CD56bright ha evidenziato una minor quantità di KLRG1 nei pazienti rispetto ai CS ($p=0.0017$ e $p=0.0038$). I livelli di espressione di KLRG1 sulle cellule NK correlavano inversamente con lo SLEDAI-2k ($p=0.034$) e si associavano direttamente alla terapia con HCQ ($p=0.0002$). Il trattamento dei PBMCs del paziente con malattia attiva, con 2 dosi di HCQ incrementava l'espressione di KLRG1 sulle NK in maniera dose dipendente (Fig. 1).

Conclusioni. Questo studio descrive per la prima volta una ridotta espressione di KLRG1 sulle cellule NK di pazienti affetti da LES. Inoltre è stata osservata una correlazione inversa fra i livelli di espressione di questo recettore e lo SLEDAI-2k e una associazione diretta con l'impiego di HCQ. Infine il trattamento in vitro dei PBMCs con HCQ induceva un incremento dell'espressione di KLRG1 sulle cellule NK. I risultati ottenuti suggeriscono un possibile ruolo di KLRG1 nella patogenesi di questa malattia.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, KLRG1, idrossiclorochina.

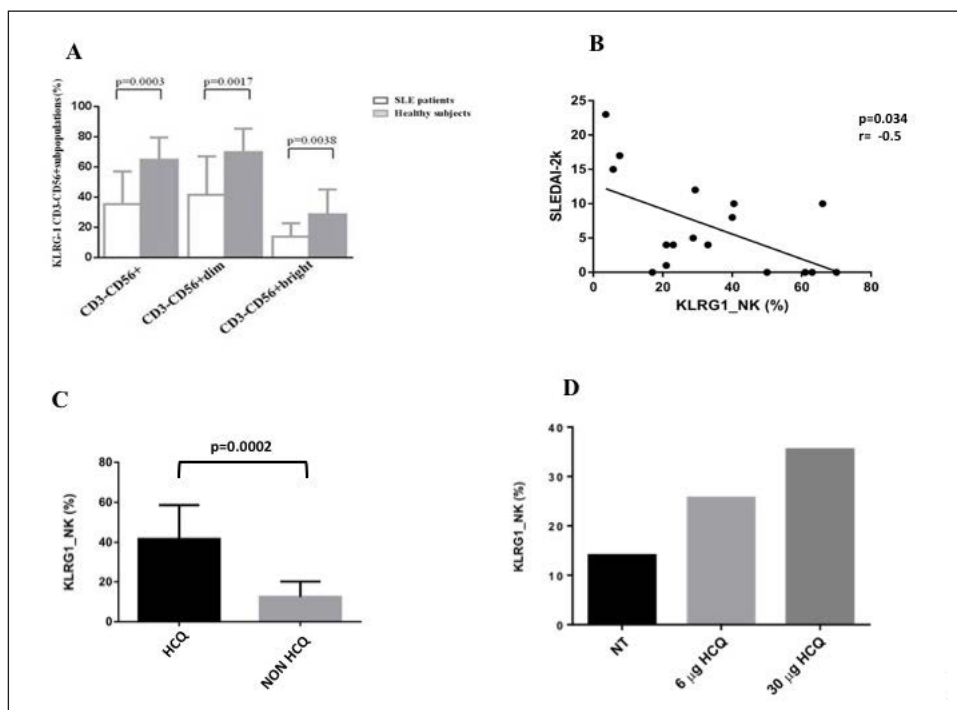


Figura 1

28 novembre 2019

P219 - P239

SESSIONE POSTER 11

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME
DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (2)**

Moderatori:

C. Perricone, M. Piga

POLIMORFISMI (1513A>C E 489C>T) DEL RECETTORE P2X7 IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO COMPLICATO DA SIEROSITE

P219

F. Furini¹, A.L. Giuliani², A. Bortoluzzi¹, F. Di Virgilio², M. Govoni¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara; ²Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

Corpo del lavoro. La sierosite in corso di Lupus eritematoso sistemico (LES) si caratterizza per una marcata reazione infiammatoria. Tale manifestazione è tipica anche della Febbre mediterranea familiare, ove l'infiammasoma svolge un importante ruolo patogenetico. Il recettore purinergico P2X7 (P2X7R) è un importante attivatore di NLRP3-inflammasoma e della conseguente produzione di interleuchina 1 β (IL-1 β). In un precedente studio in pazienti affetti da LES, l'espressione e l'attività di P2X7R sono risultate ridotte. Scopo del lavoro è indagare il ruolo patogenetico di due polimorfismi

a singolo nucleotide (SNP) 1513A>C (rs3751143) e 489C>T (rs208294), rispettivamente associati ad una perdita o un guadagno di funzione di P2X7R, nei pazienti affetti da LES, confrontando pazienti con (LS) e senza storia di sierosite (LN).

Materiali e Metodi. Cellule mononucleate periferiche (PBMC) sono state isolate dal sangue venoso mediante sedimentazione a gradiente di Ficoll e impiegate come segue:

- 1) valutazione dell'espressione di P2X7R e NLRP3 mediante RT-PCR;
- 2) determinazione dell'attività P2X7R misurata come incre-

Tabella I - Confronto fra pazienti con anamnesi positiva per sierosite (LS) e pazienti senza storia di sierosite (LN).

	LN 22 (66.7%)	LS 11 (33.3 %)	p (LN vs LS)
Parametri demografici			
N°femmine/maschi	21/1	9/2	0.25
Età media \pm DS (anni)	40.8 \pm 8.4	44.2 \pm 13.1	0.36
Durata malattia media \pm DS anni (mesi)	134.7 \pm 98.3	122.5 \pm 96.2	0.28
Terapia in atto			
Idrossiclorochina (200 mg/giorno)	18 (81.8%)	8 (72.7%)	0.36
Steroidi (da 2.5 fino a 12.5 mg/giorno)	18 (81.2%)	9 (81.2%)	1
Terapia immunosoppressiva maggiore (Micofenolato mofetile, Ciclosporina, Azatioprina, MTX, PEX, RTX)	10 (45.5%)	4 (36.6%)	0.25
Dosaggio di steroide in atto mg media \pm DS	3.7 \pm 0.59	5.1 \pm 1.6	0.34
Dosaggio cumulative steroideo gr media \pm DS	19.8 \pm 3.6	19.5 \pm 6.7	0.95
Parametri clinimetrici			
SLEDAI-2K. media \pm DS	3.3 \pm 0.7	3.9 \pm 0.8	0.61
SLICC. media \pm DS	0.33 \pm 0.7	0.45 \pm 0.2	0.55
SNP 1513A>C= A/C	9 (40.9%)	4(36.4%)	0.55
SNP 1513A>C =AA	13 (59.9%)	7 (63.6%)	0.54
SNP 489C>T = CC	5 (22.7%)	2 (18.2%)	0.57
SNP 489C>T = CT	7 (31.8%)	5 (45.5%)	0.35
SNP 489C>T = TT	10 (45.5%)	4 (36.4%)	0.45
LOF	7 (31.8%)	4 (36.4%)	0.54
GOF	15 (68.2%)	7(63.4%)	0.55

Tabella II - Attività ed espressione dell'asse P2X7R-NLRP3 infiammatoria: influenza dell'effetto combinato dei due polimorfismi valutati e confronto tra pazienti con (LS) e senza sierosite (LN).

	GOF	LOF	p (GOF vs LOF)	LS	LN	p (LS vs LN)
ΔCa^{2+} (Fura2) nM \pm DS	54.8 \pm 40.0	74.2 \pm 14.5	0.42	58.3 \pm 36.9	68 \pm 39.4	0.60
Livelli di IL-1 β nei supernatanti dei monociti/macrofagi pg/ml; media \pm DS						
RPMI	81.3 \pm 29.9	48.2 \pm 22.0	0.49	34.3 \pm 29.1	99.7 \pm 131.9	0.24
LPS	130.7 \pm 26.9	231.1 \pm 70.1	0.71	185.3 \pm 196.6	154.8 \pm 149.8	0.38
LPS + BZATP	2159.1 \pm 203.2	2392.7 \pm 166.9	0.46	2007.9 \pm 902.5	2351.5 \pm 741.5	0.80
BZATP	110.0 \pm 31.6	153.9 \pm 55.1	0.46	117.5 \pm 144.3	128.3 \pm 158.5	0.96
RT-PCR P2X7R media \pm DS	1.1 \pm 0.13	0.97 \pm 0.1	0.63	0.85 \pm 0.2	1.1 \pm 0.4	0.79
RT-PCR NLRP3 media \pm DS	4.7 \pm 0.3	3.7 \pm 0.7	0.47	3.4 \pm 1.2	4.1 \pm 2.1	0.83

mento dei livelli di calcio intracellulare indotto da Benzoin ATP (BzATP [Ca²⁺]) usando la sonda fluorescente Fura 2 - 31 AM;

- isolamento di monociti/macrofagi e valutazione del rilascio in vitro di IL-1 β dopo stimolazione con lipopolisaccaride e BzATP, separatamente o in combinazione. Il DNA è stato estratto da sangue intero e utilizzato per la valutazione di 2 SNP di P2X7R (1513A>C e 489C>T).

Considerando l'azione combinata di questi due SNP, l'attività complessiva di P2X7R è stata divisa in 2 gruppi: GOF (guadagno di funzione) e LOF (perdita o normale funzione).

Risultati. 33 pazienti (pz), 11 LS (SLE-S) e 22 LN sono stati arruolati. I due gruppi erano sovrapponibili per attività di malattia, caratteristiche cliniche e demografiche (Tab. I). L'attività (espressa come IL-1 β prodotta da PBMC ed incremento di [Ca²⁺]) e l'espressione (valutata con RT-PCR) di P2X7R risultavano non significativamente differenti tra LS e LN (Tab.

II). Valutando 1513A>C SNP, 20 pz erano positivi per fenotipo A/A e 13 per A/C rispettivamente, mentre nel caso di 489C>T SNP, 7 pz presentavano fenotipo C/C, 12 C/T e 14 T/T con una distribuzione sovrapponibile tra LS e LN (Tabella I). Dopo la combinazione di diversi fenotipi, 11 pz presentavano LOF e 22 GOF senza differenze significative tra i due gruppi (Tab. I). Nessuna differenza significativa è stata trovata nell'espressione e attività di P2X7R e NLRP3 tra i pazienti che risultavano avere una GOF o una LOF dopo la combinazione dei diversi fenotipi (Tab. II).

Conclusioni. Nella nostra casistica, SNP 1513A>C e 489C>T non sembrano essere correlati con una ridotta espressione ed attività di P2X7R, né con un aumentato rischio di sierosite in corso di LES. Altri meccanismi fisiopatologici potrebbero essere implicati nella genesi di tale manifestazione clinica.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, P2X7R, polimorfismi.*

IMPEGNO CARDIOVASCOLARE E MULTI ORGAN FAILURE (MOF) NEL LES. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO**P220****P.L. Colombelli¹, G. Dognini¹, E.M. Gorla¹, M.G. Suardi¹, P. Pileri¹, S. Ferraris², R. Allevi², M. Moriggi³, M. Destro¹**¹ASST Bergamo Ovest, U.O.C. Medicina Generale I, Treviglio; ²ASST Bergamo Ovest, U.O.C. Rianimazione, Treviglio;³ASST Bergamo Ovest, U.O.C. Nefrologia, Treviglio

Corpo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia infiammatoria autoimmune cronica e multi-forme che può colpire qualsiasi parte del corpo. SLE è una malattia di eziologia sconosciuta con una varietà di caratteristiche e manifestazioni di presentazione. La diagnosi di LES rimane molto difficile, specialmente nella fase iniziale della malattia, quando è più importante iniziare un trattamento adeguato e corretto. Il ritardo nel trattamento è associato a una prognosi peggiore tenuto conto soprattutto anche della frequente imprevedibilità delle fasi di riacutizzazione che possono determinare effetti negativi sulla sopravvivenza e qualità della vita.

Materiali e Metodi. descriviamo il caso di una paziente di 33 aa di origine nordafricana affetta da LES noto dal 2011 con esordio polisierositico e poliartrite. Terapia iniziale con OH-clorochina successivamente associata ad azatioprina per recidiva di polisierosite. Febbraio 2018 comparsa di poliartrite per cui sospendeva azatioprina sostituita con metotressato. Marzo 2018 ricovero per crisi comiziale con cefalea, febbre, stato confusionale e agitazione psico-motoria: la TC encefalo mostrava lesione ipodensa talamo-mesencefalica destra. Ricoverata in Neurologia improvvisa comparsa di dispnea, cianosi, desaturazione seguiti da shock cardiogeno in quadro di edema polmonare acuto (proBNP>35000, FE40%). In Rianimazione veniva diagnosticato quadro di MOF da lupus in fase attiva senza segni di infezione (esami colturali negativi) per cui iniziava terapia steroidea ad alte dosi. Alla RMN cerebrale quadro di PRES con esclusione di trombosi venosa intracerebrale (EEG negativo per anomalie epilettiformi). Sviluppava peggioramento dell'IRA con ipertensione maligna resistente inizialmente a politerapia.

Risultati. Successivo lento recupero del compenso di circolo e dello stato di coscienza, svezzata dalla ventilazione meccanica assistita veniva quindi trasferita in Medicina Interna: per il quadro clinico di malattia attiva (SLEDAI elevata attività) iniziava trattamento con ciclofosfamide ev secondo protocollo Euro-lupus (500 mg dose fissa ogni 15). Si assisteva a progressiva normalizzazione degli indici di flogosi, della funzione renale e della FE 55%. Sospesa la terapia con azatioprina (prosecuzione dello schema di terapia immunosoppressiva) per anemia refrattaria che ha richiesto anche supporto trasfusionale.

Conclusioni. Caso clinico a rapida e drammatica evoluzione che ha richiesto un importante lavoro multidisciplinare con esito positivo anche in termini quoad functionem. Come ben noto il Lupus eritematoso sistemico costituisce spesso una incognita per il reumatologo per l'imprevedibilità degli eventi che possono originare in occasione di una recidiva della malattia. Fondamentali sono state la discussione e la gestione collegiali del caso in questione. La scelta dello schema di terapia immunosoppressiva è stata determinata dalla necessità di ridurre i possibili effetti collaterali secondari allo schema con alte dosi in una situazione clinica critica per l'impegno severo cardiovascolare.

Bibliografia

Caroline Gordon, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018; 57: 1-45.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, edema polmonare acuto, ciclofosfamide.*

QUALITÀ DI VITA E BISOGNI INSODDISFATTI DEI GIOVANI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI PRIMARIA: RISULTATI PRELIMINARI DELL'INDAGINE SU SCALA NAZIONALE MEDIANTE QUESTIONARIO AUTOSOMMINISTRATO (STUDIO AQUEOUS)

P221

C.B. Chighizola¹, F. Crisafulli², M. Bellan³, L. Costa⁴, F. Carubbi⁵, L.A. Coletto⁶, F. Pregnolato¹, P.P. Sainaghi³, M. Gerosa⁶, L. Quartuccio⁷, A. Alunno⁸, L. Andreoli², S. Alivernini⁹, C. Baldi¹⁰, G.M. Guidelli¹¹, S. Gentileschi¹², S. Monti¹³, C. Perricone¹⁴, E. Praino¹⁵, M. Romano¹⁶, a nome della commissione SIRyoung

¹Istituto Auxologico Italiano, Milano; ²Università degli Studi di Brescia; ³Università del Piemonte Orientale, Novara; ⁴Università degli Studi di Napoli; ⁵ASLI Avezzano-Sulmona-L'Aquila; ⁶Università degli Studi di Milano; ⁷Università degli Studi di Udine; ⁸Università degli Studi di Perugia; ⁹Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma; ¹⁰Siena; ¹¹Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; ¹²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ¹³Policlinico San Matteo, IRCCS Pavia; ¹⁴Sapienza Università di Roma; ¹⁵Policlinico di Bari; ¹⁶Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Corpo del lavoro. La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS) è caratterizzata da eventi trombotici e/o patologia ostetrica su base autoimmunitaria, in assenza di malattia sistemica associata. La sindrome si manifesta in età giovanile; ad oggi non è noto l'impatto della PAPS e del suo trattamento sulla qualità di vita dei giovani pazienti. Scopo dello studio

AQUEOUS è di indagare tali aspetti su scala nazionale mediante compilazione di questionario.

Materiali e Metodi. La Commissione SIRyoung ha allestito un questionario ad hoc per pazienti con PAPS (secondo i criteri di Miyakis) di età inferiore o uguale a 45 anni.

Risultati. Ad aprile 2019, il questionario è stato somministra-

Tabella I

	DONNE (n=40)	UOMINI (n=10)	TOTALE (n=50)
DEMOGRAFIA E CARATTERISTICHE DI MALATTIA			
Età mediana all'intervista (IQR)	39 (36-43)	41 (33,5-44)	39 (36-43)
Età mediana alla diagnosi di malattia (IQR)	30 (27-33)	28,5 (27-33,75)	30 (27-33)
Titolo di studio universitario, n (%)	15 (37,5%)	2 (20%)	17 (34%)
PAPS trombotica, n (%)	13 (32,5%)	10 (100%)	23 (46%)
PAPS trombotica + ostetrica, n (%)	6 (15%)	NA	6 (12%)
PAPS ostetrica, n (%)	21 (52,5%)	NA	21 (42%)
Danni permanenti post-trombotici	6 (15%)	4 (40%)	10 (20%)
Recidive trombotiche	10 (25%)	3 (30%)	13 (26%)
Donna con aborti precoci e/o tardivi	27 (67,5%)	NA	NA
Donna con parto prematuro prima della 34 ^a settimana gestazionale	18 (45%)	NA	NA
Cefalea cronica/emicrania	6 (15%)	1 (10%)	7 (14%)
Stanchezza continua	19 (47,5%)	5 (50%)	24 (48%)
Scarsa qualità del sonno, scarsa capacità di concentrazione	15 (37,5%)	3 (30%)	18 (36%)
FAMIGLIA/VITA DI COPPIA/VITA SOCIALE			
Malattia ha influito sul numero di figli (riduzione del numero di figli desiderati o scelta di non avere figli)	18 (45%)	1 (10%)	19 (38%)
Malattia come causa di interruzione di relazione di coppia	1 (2,5%)	2 (20%)	3 (6%)
Malattia interferisce con la vita sessuale	13 (32,5%)	3 (30%)	16 (32%)
Stanchezza e/o dolore impediscono vita sociale	22 (55%)	3 (30%)	25 (50%)
COUNSELLING SU GRAVIDANZA E CONTRACCEZIONE			
Lo Specialista non ha indagato il desiderio di avere bambini	6 (15%)	NA	NA
Lo Specialista non ha indagato il desiderio di contraccezione	20 (50%)	NA	NA
FIGLI			
Settimana gestazionale, mediana (Prima gravidanza)	36	NA	NA
Peso mediano alla nascita, gr (Prima gravidanza)	2460	NA	NA
Morte perinatale	3/28	NA	NA
FERTILITÀ			
Tempo al concepimento in mesi, mediana	2	NA	NA
Necessità di ricorrere a PMA	2 (5%)	NA	NA
STUDIO/LAVORO/FINANZE/SUPPORTO PSICOLOGICO			
Malattia esordita durante gli studi	2 (5%)	1 (10%)	3 (6%)
Malattia come causa di interruzione di un lavoro	12 (30%)	2 (20%)	14 (28%)
Malattia che influisce sulla capacità lavorativa	21 (52,5%)	6 (60%)	27 (54%)
Paziente autosufficiente dal punto di vista economico	23 (57,5%)	8 (80%)	31 (62%)
Paziente che riceve aiuto economico da partner/genitori	22 (55%)	2 (20%)	24 (48%)
Paziente che ritiene di aver bisogno di supporto psicologico	22 (55%)	2 (20%)	24 (48%)
Paziente che non ha possibilità di accedere a supporto psicologico	15 (37,5%)	0	15 (30%)
Donna che ritiene di aver avuto bisogno di supporto psicologico dopo complicanza ostetrica	25/27 (92,6%)	NA	NA
Donna che non ha avuto supporto psicologico dopo complicanza ostetrica	18/27 (60%)	NA	NA
TAO E NAO			
Pazienti in TAO/NAO	14 (28%)/	7 (46,7%)/	21 (42%)/
	1 (2%)	2 (20%)	3 (6%)
Impatto negativo della TAO sulla vita	8 (53,3%)	4 (44,4%)	12 (50%)
Pazienti a conoscenza dei NAO	10 (71,4%)	5 (55,5%)	15 (62,5%)
Donne che hanno rinunciato ad una gravidanza a causa della TAO	4 (26,7%)	NA	NA
QUALITÀ DI VITA (Questionario SF-12)*			
PCS, mediana (IQR)	50,5 (39-55,5)	54,3 (51,9-56,6)	52,7 (40,8-55,5)
MCS, mediana (IQR)	40,7 (33,1-51)	53,4 (34,4-55,8)	42,2 (33,2-54)
Qualità buona PCS/MCS	19 (50%)/12 (31,6%)	9 (90%)/6 (60%)	28 (56%)/18 (36%)
Qualità scadente PCS/MCS	15 (39,5%)/20 (52,6%)	1 (10%)/4 (40%)	16 (32%)/24 (48%)
Qualità pessima PCS/MCS	4 (10,5%)/6 (15,8%)	0/0	4 (8%)/6 (12%)

to a 50 pazienti afferenti a 6 Centri. I pazienti risiedono in 9 regioni italiane (35 Nord, 3 Centro, 12 Sud/Isole). Le caratteristiche demografiche e i principali dati estratti sono riassunti in Tabella I.

Il 58% dei pazienti ha consultato >2 specialisti prima di ricevere la diagnosi, formulata nel 48% dei casi da un Reumatologo/Immunologo. La comunicazione medico-paziente è risultata soddisfacente; tuttavia, il 50% delle donne non è mai stata intervistata in merito alla contraccezione. Il tempo mediano al concepimento è stato pari a 2 mesi, raro il ricorso alla procreazione medicalmente assistita. Nel 45% dei casi, la malattia ha influito negativamente sulla pianificazione familiare: paure legate ai rischi della TAO, alle complicanze ostetriche, al rischio di trasmettere la malattia alla prole, al non riuscire ad accudire i figli.

Non sono emerse criticità in domini come studio, finanze e stato occupazionale, anche se il 50% dei pazienti riporta capacità lavorative sub-ottimali. La malattia interferisce con la vita sessuale e sociale, soprattutto a causa della stanchezza. Le principali fonti di supporto economico/psicologico sono i genitori e/o il partner, <10% degli intervistati ha fatto ricorso a servizi sociali e/o counselling psicologico.

Tuttavia, il 50% dei pazienti riconosce la necessità di supporto psicologico, soprattutto le donne dopo un insuccesso gravidico (92%).

Il questionario SF-12 ha evidenziato uno stato fisico (PCS) di buona salute in circa il 50% dei casi, mentre la componente mentale (MCS) risulta buona in 1/3 dei pazienti. Le donne hanno indici PCS/MCS più bassi rispetto agli uomini. La combinazione di salute pessima fisica/mentale è stata riscontrata solamente nelle donne. Non sono emerse differenze significative negli indici MCS/PCS tra pazienti con tripla positività, aborti, parto prematuro, trombosi, TAO.

Conclusioni. Lo studio AQUEOUS ha evidenziato una compromissione della qualità della vita nei giovani pazienti affetti da PAPS, soprattutto a livello di salute mentale, con indici tendenzialmente peggiori nelle donne. L'astenia e la TAO esercitano la maggior influenza negativa sugli aspetti lavorativi/relazionali/riproduttivi. La necessità di supporto psicologico è riconosciuta dalla metà dei pazienti, in particolare dopo insuccessi gravidici. Tuttavia l'accesso a tale supporto è difficoltoso e la famiglia resta il principale punto di riferimento.

Keywords: *Questionario, qualità della vita, giovani pazienti.*

ALTERAZIONI DEL MICROCIRCOLO PERIFERICO E ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI. P222 STUDIO CAPILLAROSCOPICO

M. Vasile, K. Stefanantoni, F. Ceccarelli, F. Conti, V. Ricciari
Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La capillaroscopia (NVC) è una tecnica diagnostica non invasiva che evidenzia le caratteristiche del microcircolo. Nei soggetti con positività agli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono state descritte alterazioni del microcircolo.

Il nostro studio vuole definire il ruolo della NVC nei pazienti con positività per aPL, descrivendo le alterazioni rilevate e valutando le possibili associazioni con le caratteristiche clinico-demografiche dei soggetti esaminati.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 39 pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (pAPS) (32 di sesso femminile e 7 maschile, età media 43 anni, durata media di malattia 7 anni), 47 pazienti con APS secondaria a LES (sAPS) (36 di sesso femminile e 11 maschile, età media 44 anni, durata media di malattia 15.5 anni) e 17 soggetti aPL-carrier (16 femmine e 1 maschio, età media 42 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinico-laboratoristica e a NVC con valutazione dei principali parametri morfologici (numero, lunghezza, distribuzione, dimensioni delle anse capillari), della presenza di microemorragie e attribuzione di uno score semiquantitativo (0-3).

Risultati. I principali reperti capillaroscopici osservati sono stati: anomalie morfologiche con anse tortuose/convolute e arborescenze e ramificazioni nel 100% dei soggetti con pAPS, in 36 (77%) dei soggetti con sAPS e in 15 (88%) dei sogget-

ti aPL-carrier; microemorragie in 18 (46%) dei pAPS, in 23 (49%) dei sAPS e in 4 (24%) degli aPL-carrier; anse allargate in 9 (23%), in 19 (41%) e in 3 (18%) rispettivamente. Inoltre in 3 (6.3%) dei pazienti con sAPS, è stato individuato uno scleroderma pattern.

Uno score capillaroscopico >1 è stato osservato in 22 pazienti (58.9%) con pAPS, in 27 pazienti (57.4%) con sAPS e in 12 (70.5%) degli aPL-carrier. Fra i soggetti con quadro NC francamente patologico, è emerso che uno score =2 era significativamente più frequente nei pazienti con pAPS (21.7%) e sAPS (22.2%) rispetto agli aPL-carrier (8.3%) ($p<0,005$).

Indagando tra i principali fattori di rischio cardio-vascolare, abbiamo rilevato un'associazione tra score >1 e presenza di diabete mellito ($p<0,0001$) nei pazienti pAPS, e presenza di ipertensione arteriosa ($p<0,0004$) e dislipidemia ($p<0,0007$) nei gruppi sAPS e aPL-carrier.

Conclusioni. I risultati del nostro studio dimostrano come nei soggetti con positività per aPL, in particolare nei pazienti affetti da pAPS e sAPS a LES, siano frequenti alcune alterazioni capillaroscopiche che, sebbene non specifiche, sembrano anche correlare con la presenza di fattori di rischio cardio-vascolare. La NVC può rivelarsi uno strumento utile per valutare il coinvolgimento del microcircolo nei pazienti con aPL.

Keywords: Antifosfolipidi, capillaroscopia, microcircolo.

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB IN UN CASO DI VASCULITE ORTICARIOIDE IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS EREMATOSO SISTEMICO P223

S. Montalbano, D. Capocotta, E. Tirri

U.O.S.D. di Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco e Ospedale del Mare, Napoli

Corpo del lavoro. Paziente di anni 55 si presenta alla nostra osservazione con eritema maculo-papulare di tipo orticarioide, misto ad alcune lesioni con morfologia a coccarda, scarsamente pruriginoso coinvolgente volto, tronco, arti superiori ed inferiori associato a febbre, fotosensibilità ed artralgie. Dall'esame clinico si rileva tumefazione del ginocchio sinistro recesso sovrarotuleo, delle piccole articolazioni dei piedi e fenomeno di Raynaud.

Materiali e Metodi. In anamnesi patologica remota storia di melanoma 4 anni prima. Dagli esami di laboratorio si rileva lieve incremento degli indici di flogosi, ANA positività 1:1280 con pattern misto ed anti ENA Ro - SSA fortemente positivi ed ipocomplementemia C4. Altri esami dell'autoimmunità negativi.

Risultati. Si decide di praticare biopsia cutanea in sede di lesione su avambraccio destro che evidenzia infiltrato misto infiammatorio dermico pericapillare e venule post-capillari con focale deposizione di fibrina endoluminale. L'infiltrato perivascolare si continua nell'interstizio dove si rilevano diversi granulociti eosinofili con interessamento periannessiale. Non si rileva stravasamento eritrocitario né coinvolgimento del tessuto adiposo ipodermico. Non viene effettuata colorazione con immunofluorescenza diretta. Si pone diagnosi di Vasculite cutanea in paziente con Lupus eritematoso sistemico. Presenta punteggio SLEDAI 14. Si intraprende terapia con corticosteroidi 0,5 mg/kg di equivalente prednisone ed idrossicloro-

china ma, per il peggioramento del coinvolgimento articolare ed il miglioramento delle lesioni cutanee, al controllo a tre mesi si inizia terapia con methotrexate 15 mg a settimana ed acido folico con buona risposta per i successivi tre mesi. Al controllo a nove e dodici mesi la paziente presenta remissione della manifestazione articolare, ma ricadute periodiche del coinvolgimento cutaneo per cui necessita di incrementare posologia del corticosteroide. Si decide pertanto di aggiungere al trattamento belimumab 10 mg/kg per infusione endovenosa (1). A tre e sei mesi dall'inizio della terapia con belimumab si ottiene la completa remissione della manifestazione vasculitica: punteggio SLEDAI 2.

Conclusioni. La terapia con belimumab ha permesso, inoltre, la persistenza della negatività del coinvolgimento articolare e la riduzione delle dosi di corticosteroide pari a 5 mg di prednisone equivalente.

Bibliografia

1. Touma Z, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int.* 2017; 37: 865-873.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, vasculite cutanea, belimumab.*



NAILFOLD CAPILLAROSCOPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CHARACTERISTICS AND CLINICAL ASSOCIATIONS

P224

G. Cassone¹, A. Manfredi², C. Vacchi², C. Salvarani^{2,3}, M. Sebastiani²

¹Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; ²Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ³Rheumatology Unit, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia

Background. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a non-invasive imaging technique for the in vivo study of microcirculation. Previous studies describe abnormal capillaroscopy in systemic lupus erythematosus (SLE), without specific patterns. Moreover, several correlations between clinical and laboratory parameters and non-specific capillaroscopic findings have been described, with conflicting results.

The aim of our study is to describe NVC features of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) compared with primary Raynaud's phenomenon (pRF) and to investigate possible correlations with clinical and serological features of the disease.

Materials and Methods. We retrospectively analysed NVC images of 46 SLE patients (females/males 41/5, median age years 49, interquartile range [IQR] 27.5, median disease duration months 154, IQR 176). For each patient, we examined number of capillaries, giant capillaries, micro-hemorrhages, neoangiogenetic features, and the presence of scleroderma (SSc)-like pattern. Finally, we correlated NVC features with clinical and serological findings of SLE patients. Concomitantly, a historical cohort of 75 patients with pRP was used as a control group (female/male ratio 4.13/1, mean age 53, IRQ 17 years).

Results. NVC abnormalities were observed in 43 out of 46 LES patients (93.5%) compared with 29.3% of pRP group ($p < 0.001$). The most frequent NVC alterations in SLE patients were tortu-

osities (73.9%), microhemorrhages (26.1%), neoangiogenetic features (21.7%), and giant capillaries in 8.7% of cases.

A SSc-like pattern was detected only in 3 (6.5%) patients, all positive for anti-RNP antibodies.

Neoangiogenetic features were positively correlated with anti-SM and interstitial lung disease. A correlation between anti-SM antibodies and lower density of capillaries was also detected.

When compared with patients with pRF, patients with SLE showed a higher prevalence of giant capillaries and angiogenetic features ($p = 0.01$ and $p = 0.022$, respectively).

Moreover, 32.6% of SLE patients showed a reduction of capillary density less than 9 capillaries in 1 mm compared with none of pRF group.

Conclusions. NVC abnormalities are commonly observed in SLE, although there were no specific patterns like the ones in scleroderma patients. Some antibodies, such as anti-RNP and anti-Sm, may be associated with major NVC changes, but larger studies in SLE patients with early disease are needed to evaluate possible associations with specific clinical subsets of the disease.

Moreover, further multicentric prospective studies are needed to clarify the associations between NVC alterations and clinical and serological features in SLE.

Keywords: LES, capillaroscopy, anticorpi.

SUBCLINICAL MICROANGIOPATHY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**P225****E. Gotelli, A. Sulli, C. Pizzorni, B. Ruaro, S. Paolino, V. Tomatis, M. Cutolo***Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department Internal Medicine, University of Genova*

Background. Peripheral microangiopathy is well studied in systemic sclerosis, but poorly investigated in systemic lupus erythematosus (SLE) (1-3). The aim of this study was to investigate morphological and functional aspects of microcirculation in different skin areas of the hands in SLE patients in comparison with healthy subjects (HS).

Materials and Methods. 18 SLE patients without Raynaud's phenomenon (ACR 2013 criteria) (mean age 50 ± 12 SD years, mean disease duration 7 ± 3 years) and 18 sex-matched HS (mean age 50 ± 15 years) have been enrolled during the winter period. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) and laser speckle contrast analysis (LASCA) have been performed in the two groups of patients. The absolute nailfold capillary number (CN) per linear millimetre at first distal row was assessed by NVC (4). Blood perfusion (BP) was detected by LASCA at the level of fingertips, periungual areas, dorsum and palm of both hands (2). Patients were not taking vasoactive drugs since at least one month before study entry. Statistical analysis was performed by non-parametric tests.

Results. SLE patients showed a statistically significant lower nailfold absolute CN than HS (median 9.3 vs 11.0, respectively, $p < 0.0007$). SLE patients showed also a statistically significant lower BP than HS at the level of fingertips (median

91 and 187 PU, respectively; $p < 0.0001$), periungual (median 74 and 144 PU, respectively, $p < 0.0001$), dorsal (median 63 and 126 PU, respectively, $p < 0.0001$), and palm areas (median 77 and 123 PU, respectively, $p < 0.0001$). A positive correlation between nailfold CN and BP was observed in all areas of hands in SLE patients ($p < 0.0001$).

Conclusions. SLE patients, without clinical manifestation of Raynaud's phenomenon, show a subclinical microvascular involvement, having lower nailfold CN and lower BP than HS. A correlation between morphological and functional microvascular features was also detected in SLE patients. These findings require new microvascular insights in SLE pathophysiology.

References

1. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1181-1185.
2. Cutolo M, et al. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1174-1180.
3. Cutolo M, et al. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: 344-352.
4. Cutolo M, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 2527-2539.

Keywords: *Microangiopathy, systemic lupus erythematosus, blood perfusion.*

TERAPIA SEQUENZIALE DI BELIMUMAB DOPO RITUXIMAB PER PIASTRINOPENIA IN PAZIENTE CON LES E POSITIVITA' PER ANTIFOSFOLIPIDI

P226

G. Orsolini, I. Piazza, G. Tripi, M. Pontalti, G. Bonasera, M. Rossini, O. Viapiana

Università di Verona, A.O.U.I. Verona, U.O.C. Reumatologia, Verona

Corpo del lavoro. Descrivere il caso di una paziente con LES di lunga durata con positività anche per anticorpi anti fosfolipidi con manifestazione prevalente ematologica come piastrinopenia solo parzialmente responsiva a rituximab con ottima risposta con successiva terapia con belimumab. Confronto con dati di letteratura.

Materiali e Metodi. Descrizione del caso con documentazione clinica. Confronto con la letteratura.

Risultati. Paziente donna di 51 anni, diagnosi di lupus eritematoso sistemico dall'età di 15 con positività di anti dsDNA, anti SSA, leucopenia, ipergammaglobulinemia policlonale, consumo del complemento, artralgie/artrite, aftosi orale, febricola, glomerulonefrite lupica risolta negli anni '80, classe non nota. Negli ultimi 4 anni comparsa di piastrinopenia con positività LAC e anticardiolipina IgM a basso titolo.

Nel corso degli anni è stata trattata con diversi DMARDs (AZA, MMF, HCQ, CsA, CYC). Negli ultimi anni, maggiore espressione del LES(+APL) con la piastrinopenia per cui era in terapia con prednisone, HCQ e MMF. Per refrattarietà con progressiva riduzione della conta piastrinica veniva sottoposta a terapia con rituximab secondo protocollo 100 mg/settimana per 4 settimane nel 2016 con parziale effetto, per scarso controllo della componente ematologica il ciclo veniva ripetuto ad aprile 2018 con protocollo AR.

La risposta si manteneva modesta e la paziente aveva anche persistenti artralgie infiammatorie che la mantenevano steroido dipendenti.

Si decideva quindi di passare a terapia con belimumab sottocute a inizio gennaio 2019. Questo ha portato in già dopo un mese ad una normalizzazione della conta piastrinica sostenuta fino all'ultima visita di maggio 2019. La componente articolare stenta invece ad andare in remissione.

La terapia è stata proposta alla luce della steroido dipendenza e della refrattarietà della paziente anche alla terapia con rituximab, lasciando come unica altra opzione l'avvio di belimumab. Inoltre dati dalla letteratura iniziano a portare supporto sull'uso sequenziale o anche contemporaneo delle due terapie sia in ambito LES che in altri contesti, sulla scorta del fatto che a seguire della terapia con rituximab ci sia un aumento dei livelli ematici di BLys.

La risposta della paziente in questione potrebbe attribuirsi sì al solo belimumab, che generalmente non è descritto avere però ottime risposte sulla componente ematologica, ma è ipotizzabile anche che la sequenzialità della terapia, seppur con alcuni mesi di distanza, abbia portato alla completa remissione della componente ematologica.

Conclusioni. Ci sono dati interessanti che stanno crescendo sull'uso sequenziale di farmaci mirati sulle cellule B quali Rituximab e Belimumab in diversi contesti, in particolar modo nella terapia del LES. Questo caso mostra una risposta completa della componente ematologica con questo approccio sequenziale.

Keywords: Rituximab, belimumab, piastrinopenia.

LA PANCREATITE SUBCLINICA COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DEL LUPUS ERMITEMATOSO SISTEMICO: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA P227

M.A. Coscia, S. Fasano, F. Ciccia

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. La pancreatite nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è rara, ma potenzialmente fatale. Generalmente, si manifesta nel corso della malattia; più raramente, può esserne la manifestazione iniziale. Descriviamo un caso di pancreatite come presentazione atipica all'esordio del LES.

Materiali e Metodi. Riportiamo il caso di una donna africana di 48 anni che presentava febbre e dolore addominale e i risultati di una revisione della letteratura (praticata utilizzando le parole chiave 'Systemic Lupus Erythematosus' e 'pancreatitis').

Risultati: Caso Clinico: Donna africana di 48 anni, ammessa all'U.O. di Malattie Infettive per febbre e dolore addominale. Negava l'uso di alcool e droghe. All'esame obiettivo erano assenti segni di irritazione peritoneale. Gli esami di laboratorio mostravano ipertransaminasemia, iperamilasemia, iperlipasemia e leucopenia. Venivano ricercati diversi agenti microbici, quali mycobacterium tuberculosis, miceti, nocardia, pneumocystis, HIV. Nessuna infezione emergeva.

Inoltre, venivano eseguiti ecografia dell'addome, eco-endoscopia pancreatica e colangio-risonanza magnetica che risultavano normali. Emergevano lieve versamento pleurico e pericardico alla radiografia del torace e all'ecocardiografia. Poiché veniva evidenziata una positività degli ANA (1:320) i colleghi richiedevano una consulenza reumatologica. Dallo screening autoanticorpale emergeva positività degli anticorpi anti-Sm>240 UI, anti-RNP 94,8; anti-SSA 49,8.

Veniva prescritto prednisone (0,5 mg/kg/die). Dopo un mese, la paziente tornava alla nostra osservazione. Le condizioni cliniche erano migliorate. Era stata sottoposta a una TC addominale (negativa). Non vi era leucopenia. La radiografia del torace non mostrava versamento pleurico e l'ecocardiogram-

ma mostrava solo un pericardio iper-riflettente posteriormente. Veniva formulata diagnosi di pancreatite acuta secondaria a LES.

Si prescrivevano prednisone con schema di tapering e idrosiclorochina.

Revisione della letteratura: 198 casi di pancreatite correlata a lupus sono descritti. In tutti vi erano manifestazioni gastrointestinali associate ad altri segni/sintomi di lupus attivo (Tab. I). Inoltre, è descritta un'associazione con la sindrome di Sjögren secondaria, la positività degli anticorpi anti-Ro e anti-La. In uno studio su quattro pazienti è riportata un'associazione con alti livelli di anticorpi anticardiolipina. Tuttavia, gli anticorpi antifosfolipidi non sono risultati associati alla pancreatite correlata a LES nella coorte di Lupus della John Hopkins.

Tra i 25 pazienti con pancreatite all'esordio del LES, sono stati rilevati: anemia e/o leucopenia e/o trombocitopenia nel 76,1%, rash nel 66,6%, coinvolgimento articolare nel 33,3%, glomerulonefrite nel 33,3%; sierosite nel 28,5%; coinvolgimento neurologico nel 9,5%. Ipocomplementemia e positività anticorpale sono state rilevate nel 100% dei casi.

La terapia di scelta è quella steroidea. Può essere aggiunto un farmaco immunosoppressore (ad esempio azatioprina o ciclofosfamide). Il tasso di mortalità è del 21,9%.

Conclusioni. La pancreatite acuta è una rara presentazione d'esordio di LES. Anche in assenza di segni o sintomi di malattia autoimmune sistemica, il riscontro di ANA positività può portare ad una diagnosi tempestiva di LES.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, pancreatite autoimmune, malattie autoimmuni sistemiche.*

EXPRESSION OF HERV-E CLONE 4.1 GAG TRANSCRIPTS IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS P229

R. Talotta¹, A. Troidborg², F. Atzeni¹, M.J. Laska³

¹Rheumatology Unit, University of Messina, Messina; ²Rheumatology Unit, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark;

³Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

Background. Recent evidence has focused on the role of human endogenous retroviruses (HERVs) in the pathogenesis of autoimmune diseases. HERVs transcripts and their proteins can trigger autoimmunity by means of molecular mimicry, transcriptional activation, superantigen responses, T cell and innate immune cell stimulation. HERV-E clone 4.1 gag transcripts have been detected in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and seem to be associated to autoantibody production. We aimed to compare the expression of HERV-E clone 4.1 gag transcripts from unstimulated and phyto-haemoagglutinin (PHA) and interleukin-2 (IL-2)-stimulated PBMCs of SLE patients and healthy controls (HCs) and to evaluate the as-

sociations between gag expression and the demographic and clinical data of the SLE cohort in stimulated and unstimulated conditions.

Materials and Methods. We conducted 2 parallel experimental analyses. Overall PBMCs were isolated from venous blood samples of 18 SLE patients, diagnosed according to the 1997 revised ACR criteria, and 22 age- and gender-matched controls. In the first experiment, cells from 10 SLE patients and 15 HCs were harvested for RNA isolation, HERV-E clone 4.1 gag- and RPL-13-selective cDNA synthesis and real-time quantitative polymerase chain reaction analysis by using a LightCycler 480 Sybr Green I. The expression of gag transcripts was normalized to the expression of the housekeeping

Table I - Demographic and clinical characteristics at the SLE patients recruited in the two experimental analyses, PBMCs of one SLE patient were used for both the experiments.

Overall cohort of SLE patients (n.18)	Unstimulated conditions	Stimulated conditions	p
Number of patients	10	9	>0.05
Gender	Female	Female	>0.05
Mean age \pm SD at diagnosis (years)	40.6 \pm 14.6	26.4 \pm 6.5	0.001
Mean disease duration \pm SD (years)	12.9 \pm 6.3	11.8 \pm 7.6	>0.05
Mean SLEDAI \pm SD	8.0 \pm 5.8	5.7 \pm 4.6	0.004
Mean SLICC \pm SD	2.3 \pm 2.3	1.6 \pm 1.4	>0.05
Central nervous system involvement (number,%)	1, 10%	1, 11.1%	>0.05
Renal involvement (number,%)	0, 0%	1, 11.1%	>0.05
Cutaneous involvement and photosensitivity (number,%)	9, 90%	8, 88.8%	>0.05
Oro-nasal ulcers (number, %)	3, 30%	3, 33.3%	>0.05
Joint involvement (number,%)	8, 80%	6, 66.6%	>0.05
Hematologic involvement (number,%)	4, 40%	6, 66.6%	0.003
Serositis (number,%)	1, 10%	4, 44.4%	0.046
Anti-nuclear antibodies (number,%)	10, 100%	9, 100%	>0.05
Anti-double stranded DNA antibodies (*10 ³ IU/L), mean \pm SD	15.4 \pm 16.7	26.8 \pm 74.3	>0.05
Mean C3 \pm SD levels (g/L)	0.88 \pm 0.12	1.2 \pm 1.1	0.001
Mean C4 \pm SD levels (g/L)	0.11 \pm 0.03	0.16 \pm 0.08	>0.05
Treatment (chloroquine, number,%)	5, 50%	8, 88.8%	>0.05

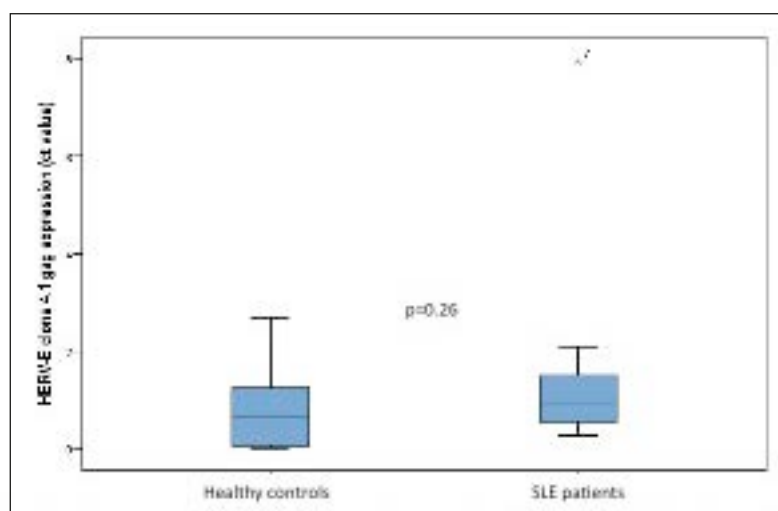


Figure 1 - HERV-E clone 4.1 gag transcript normalized expression in unstimulated PBMCs of SLE patients and control.

gene RPL-13, using the Pfaffl method. In the second experiment, PBMCs from the remaining patients and HCs were stimulated with PHA/IL-2 and HERV-E clone 4.1 gag expression assessed as described before. Statistical analysis was carried using a SPSS software, version n. 23.

Results. Demographic data of patients are resumed in table i. The normalized mean gag expression (in ct value) was 1.6 ± 2.2 and 0.80 ± 0.79 in unstimulated PBMCs of SLE patients and HCs, respectively; and 1.1 ± 0.7 and 1.1 ± 0.4 in stimulated SLE and HC PBMCs, respectively. No significant difference emerged between patients and controls and between stimulated and unstimulated PBMCs (Table I and Fig. 2). In unstimulated conditions, following the ANOVA analysis, a significant association was seen between gag expression and the number of ACR criteria fulfilled ($p=0.026$).

PHA/IL-2-stimulated PBMCs of SLE patients with oronasal ulcers and high titers of anti-dsDNA antibodies significantly expressed more gag transcripts ($p=0.01$ and $p=0.004$, respectively). No significant association with other demographic and clinical variables, including SLEDAI and SLICC scores, was found in both unstimulated and stimulated conditions.

Conclusions. According to this study on a small SLE cohort, the expression of HERV-E clone 4.1 gag transcripts in unstimulated and stimulated PBMCs does not significantly differ between SLE patients and controls. The significant associations found between its expression and some clinical variables in SLE patients need to be confirmed on wider cohorts.

Keywords: *Human endogenous retroelements, systemic lupus erythematosus, RQ-PCR.*

VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE PERIFERICA A LIVELLO DI DIFFERENTI AREE DELLA MANI NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SENZA FENOMENO DI RAYNAUD E NEI SOGGETTI AFFETTI DA FENOMENO DI RAYNAUD PRIMARIO P230

B. Ruaro, E. Alessandri, C. Pizzorni, A. Sulli, M. Cutolo

Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Corpo del lavoro. Lo scopo di questo studio è stato studiare la perfusione ematica (PE) in diverse aree della cute delle mani nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), fenomeno di Raynaud primario (FRP) e soggetti sani (CNT).

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 15 pazienti con LES (criteri ACR) (1) senza fenomeno di Raynaud (età media in anni 52 ± 14 DS, durata media della malattia 7 ± 4 anni), 15 pazienti con FRP (criteri di LeRoy) (2) (età media in anni 52 ± 12 DS, durata media del Raynaud 6 ± 5 anni) e 15 CNT (età media 52 ± 13 DS anni). La PE è stata valutata con il laser speckle contrast analysis (LASCA) a livello dei polpastrelli, delle aree periungueali, del dorso e del palmo di entrambe le mani. La PE è stata misurata in unità di perfusione (PU) (3). Tutti i farmaci vasodilatatori erano stati sospesi almeno quattro settimane prima di effettuare la misurazione della perfusione.

Risultati. Sia i pazienti con LES, sia quelli con FRP, hanno mostrato una PE più bassa dei CNT a livello del polpastrello (mediana 114, 87, 183 PU, rispettivamente; $p < 0.0001$ per entrambi); periungueale (mediana 104, 70, 140 PU rispettivamente; $p = 0,05$ LES vs CNT, $p = 0,0002$ FRP vs CNT), dor-

sale (mediana 75, 61, 119 PU rispettivamente; $p = 0,001$ LES vs CNT, $p = 0,0001$ FRP vs CNT), e del palmo (media 89, 73, 109 PU rispettivamente; $p < 0,0001$ per entrambi). I pazienti affetti da LES presentavano valori più elevati di PE rispetto ai pazienti con FRP in tutte le aree della mano (polpastrello $p = 0,03$, palmo $p = 0,02$, periungueale $p = 0,006$), tranne che a livello del dorso ($p = 0,9$).

Conclusioni. Sia i pazienti affetti da LES (senza fenomeno di Raynaud), sia quelli con FRP hanno una perfusione periferica più bassa a livello della mano rispetto ai controlli, risultando tuttavia i pazienti affetti da FRP meno perfusi di quelli con LES. Il valore clinico di questa osservazione è in fase di valutazione.

Bibliografia

1. Petri M, et al. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-2686.
2. LeRoy EC, et al. *Clin Ex Rheumatol.* 1992; 10: 485-488.
3. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1181-1185.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, fenomeno di Raynaud primario, perfusione periferica.*

UN CASO DI NEUROMIELITE OTTICA IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATO EFFICACEMENTE CON RITUXIMAB**P231****E. Cavallaro, I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita***Clinica di Reumatologia, ASUIUD S. Maria della Misericordia, Udine*

Corpo del lavoro. Donna caucasica di 43 anni, affetta da lupus eritematoso sistemico (LES) esordito nel 1997 con impegno articolare, costituzionale, successiva riacutizzazione renale minore durante la gravidanza regredita completamente, positività ad alto titolo di ANA, anticorpi anti-SSA anti-SSB ed anti-dsDNA, C4 consumato. Mantenuta terapia con idrossiclorochina e cicli di steroide con stabilità clinica fino ad ottobre 2016, quando si verificava improvviso calo del visus a sinistra. Nel sospetto di neurite ottica retrobulbare, avviava prednisone 1 mg/kg/die a scalare. In corso di riduzione di steroide, compariva emisinidrome parestetica ed ipostenia all'arto inferiore destro. RMN encefalo e rachide cervicale suggestiva per quadro mielitico attivo C3-C4, enhancement fino a C6, intensità del nervo ottico sinistro. In ricovero eseguiva rachicentesi, con esame del liquor nella norma e assenza di bande oligoclonali. Agli esami ematici, anti-fosfolipidi assenti, antiacquaporina 4 presenti ad alto titolo. Posta diagnosi di neuromielite ottica associata a LES, venivano somministrati 5 boli di 6-metilprednisolone (MP) 1 gr, poi 1 mg/kg a scalare, in associazione a ciclofosfamide infusiva. Con la terapia impostata, lento miglioramento del quadro neurologico sia dal punto di vista clinico, sia radiologico, sebbene gli anticorpi antiacquaporina risultassero ancora positivi a titolo immodificato. In corso di terapia con ciclofosfamide mensile (raggiunta dose cumulativa 5 gr), in febbraio 2017, si manifestava recidiva di mielite, con ricomparsa di parestesie ed ipostenia a tutto l'emisoma destro, alla RMN cervicale maggiore estensione di mielite. Ripetuta somministrazione di boli di 6MP 1

gr per 5 giorni, con beneficio solo parziale, per cui associava ciclo di plasmateresi, senza ulteriore vantaggio. Si utilizzava quindi rituximab 1 gr x 2 in marzo 2017, con successivo lento miglioramento clinico e strumentale (ridotta estensione delle lesioni alla RMN rachide e ridotto enhancement). In considerazione della severità del quadro e dell'efficacia di rituximab, si decideva di avviare terapia di mantenimento ogni 6 mesi con rituximab 1 grammo, ripetuto pertanto in novembre 2017, maggio 2018, novembre 2018 e maggio 2019. Dall'avvio di terapia con rituximab, non si sono verificate ulteriori recidive di mielite ed il quadro radiologico si è mantenuto invariato. Alla tipizzazione linfocitaria, persiste deplezione di CD19, mentre il titolo degli anticorpi antiacquaporina 4 si è significativamente ridotto nel tempo.

Conclusioni. La neuromielite ottica è una rara sindrome demielinizzante, talvolta associata al LES. La presenza degli anticorpi antiacquaporina 4 è caratteristica, ma non specifica; tuttavia l'associazione con le manifestazioni cliniche peculiari, permette di differenziare da altre manifestazioni neurologiche in LES. L'efficacia clinica di rituximab in induzione e mantenimento, e la concomitante discesa del titolo degli anticorpi antiacquaporina 4, supporta il ruolo patogenetico di tali autoanticorpi e quindi l'utilizzo di rituximab sia in prima linea nella fase di induzione, sia nel mantenimento della risposta clinica.

Keywords: *Neuromielite ottica, lupus eritematoso sistemico, rituximab.*

BELIMUMAB NELLA REAL LIFE - STUDIO MONOCENTRICO**P232**

E. Pinotti, R. Ferrara, M. Tarugno, F. Guarino, F. Danzo, F. Masini, K. Gjeloši, D. Lubrano, C. Romano, G. Cuomo
U.O.C. Medicina Interna, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. Nel lupus eritematoso sistemico (LES) ci sono tuttora dei bisogni insoddisfatti: prognosi a lungo termine ancora non soddisfacente, remissione duratura raggiunta in un numero limitato di pazienti; infatti fino al 70% dei pazienti continua ad avere una malattia attiva (sia tipo chronic active sia relapsing-remitting) nonostante la terapia (1, 2).

Obiettivo dello studio. Valutare l'efficacia e la tollerabilità di belimumab in pazienti con LES attivo nella pratica clinica, in una coorte monocentrica.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati i dati clinico-epidemiologici di pazienti che consecutivamente sono stati introdotti a iniziare terapia con belimumab. Sono stati analizzati SLEDAI-2K, C3, C4, dose giornaliera di cortisone, DAS28, VES e PCR, proteinuria 24 ore, CLASIa (cutaneous LE Disease Area and Severity Index Activity), al tempo 0, 3, 6 e 12 mesi (Tab. I). Sono stati valutati anche gli eventi avversi verificatisi in corso di terapia.

Risultati. Abbiamo inserito nello studio in modo consecutivo 13 pazienti: 12 femmine (92%); età media 35.4±16.2, mediana 30 (18-77); durata di malattia media 7.2±9, mediana 2 (0.5-28), che iniziavano terapia con belimumab. Le manifestazioni per cui sono hanno iniziato terapia con belimumab sono state manifestazioni muscolo-scheletriche (61%), rash cutanei

(54%), leucopenia (38%), proteinuria (23%), sintomi sistemici (38%); i pazienti avevano una o più manifestazioni contemporaneamente.

In tabella vengono riportati la risposta a tre mesi dei 13 pazienti (100%), a sei mesi di 9 pazienti (69%) e a dodici mesi di 5 pazienti (38%). I dati mostrano un miglioramento statisticamente significativo di SLEDAI-2K, DAS28 già dopo 3 mesi di terapia, una riduzione del dosaggio medio di corticosteroidi dal sesto mese. È presente una riduzione del CLASI, C3 e VES ma tale diminuzione non è statisticamente significativa. Abbiamo riportati i seguenti eventi avversi: infezione vie urinarie in 2 pazienti, candidosi orale.

Nessun paziente ha sospeso la terapia.

Conclusioni. Lo studio conferma, anche se il numero di paziente è basso, i dati riportati in studi recentemente pubblicati (1, 2): risposta rapida ed efficace, buona tollerabilità con bassa incidenza di eventi avversi.

Bibliografia

1. Iaccarino L, et al. Arthritis Care Res. 2017.
2. Iaccarino L, et al. J Autoimmun. 2018.

Keywords: *Belimumab, sledai 2K, studi real life.*

Tabella I

	Basale (13)	3 Mesi (13)	6 Mesi (9)	12 Mesi (5)
SLEDAI-2K	11.8±4.8	4.6±3.1(p:0.0002)	5.3±6.2(p:0.01)	4.2±3.3(p:0.01)
Prednisone (mg/die)	13.1±7.8	8.6±4.4 (p: ns)	5.3±3.6(p:0.01)	4.2±3.4(p:0.01)
DAS-28	4.9±1.5 (8 pz)	3.08±0.6(p:0.009)	2.79±0.94(p:0.02) (5 pz)	2.68±1.3(p:ns) (3 pz)
CLASI	2 (2-14) (7 pz)	2(0-10) (p:ns)	2.5(1-3) (p:ns) (5pz)	2 (1 pz)
C3 (g/l)	0.75.9±0.19 (12pz)	0.85±0.13 (p:ns) (12pz)	0.86±0.18(p:ns) (6 pz)	0.99±0.12 (p:ns) (5 pz)
C4 (g/l)	0.14±0.11(12 pz)	0.15±0.6 (p:ns) (12 pz)	0.11±0.5 (p:ns) (6 pz)	0.12±0.02 (p:ns) (5 pz)
Proteinuria 24h (g)	1.640±1392 (4 pz)	1.086±746 (ns)	1.482±364 (ns)	1000 (1pz)
Globuli bianchi (n°/mmc)	5173±2073	4717±1747 (ns)	5101±11637 (ns)	5958±976 (ns)
Ves m/1h	40±39	30±33(ns)	23±19(ns)	25±20(ns)

MALATTIA DI KIKUCHI IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DI RITORNO DA VIAGGIO IN AFRICA: UN INTERESSANTE CASO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

P233

F. Brandolino, B.L. Palermo, V.S. Quadrelli, A. Milanese, S. Rossi, S. Bugatti

Università degli Studi e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. Sottolineare l'importanza della diagnostica differenziale nei pazienti di interesse reumatologico, in relazione anche ai dati epidemiologici.

Materiali e Metodi. F.E., paziente donna di 30 anni con diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES) da circa 6 anni con esclusivo interessamento cutaneo. In terapia di fondo con Idrossiclorochina e Prednisone al bisogno in occasione delle riacutizzazioni cutanee. Tentata terapia con Metotrexato ed eseguita terapia con Ciclosporina per due anni. A Gennaio 2019 si tentava passaggio ad Azatioprina, con reazione idiosincrasica con febbre ed elevazione degli indici di funzionalità epatica. Si sospendeva ogni terapia con il programma di ricominciare a metà Marzo 2019 di ritorno dal viaggio già programmato in Africa. Effettuava viaggio a Zanzibar dal 5 al 13 marzo 2019, senza aver eseguito profilassi antimalarica. Nega, durante tale viaggio, di essere venuta a contatto con insetti ed altri animali. Riferiva, già nei giorni precedenti alla partenza, linfadenomegalia laterocervicale. Al ritorno in Italia comparsa di febbre (TC max 38.5°C) senza alcuna localizzazione d'organo, per cui si recava dapprima dal proprio medico curante che prescriveva Levofloxacina 500 mg/die. Per persistenza della sintomatologia tornava in data 25/03/2019 presso il Pronto Soccorso della nostra Fondazione. Agli ematochimici lieve leucopenia (WBC 3200/ul), anemia microcitica (in nota portatrice di trait talassemico), PCR negativa. Venivano eseguite emocolture e veniva ricoverata presso reparto di Malattie Infettive e Tropicali per sospetta Malaria. Qui la paziente rimaneva febbrile, senza che dallo studio microbiologico disposto risultassero isolamenti significativi (tranne che per

pregressa infezione da virus Dengue). Negative urinocoltura ed emocolture; negativa la ricerca di Treponema, Legionella, Mycoplasma, Widal, Wright + Wright con Coombs, Leishmania, Toxoplasma, Malaria, HBV (pregressa vaccinazione), HCV, CMV, EBV, Parvovirus B19, HIV, Bartonella, Quantiferon. L'ecografia dell'addome evidenziava in sede inguinale bilateralmente numerosi linfonodi con caratteristiche infiammatorie; l'ecografia del collo mostrava multiple linfadenomegalie infiammatorie laterocervicali e nucali bilateralmente, lungo tutta la catena del collo. Lo studio dell'immunofenotipo su sangue non rivelava alterazioni nelle popolazioni linfocitarie. Per il riscontro di anti-ds DNA in IFI 1:10 ed in EIA 379, si poneva il sospetto di riacutizzazione di LES con associata malattia di Kikuchi; In data 05/04 eseguiva enucleazione linfonodale (ascella dx) per studio istologico di accertamento, volto anche ad escludere cause neoplastiche.

Risultati. All'istologico del linfonodo evidenza di linfadenite con aree di necrosi paracorticale e presenza di abbondanti "nuclear debris", reperto compatibile con forma tipo Kikuchi. Si avviava terapia steroidea con buona risposta e stabile apiressia.

Conclusioni. Nei casi di linfadenite generalizzata persistente in corso di LES, è importante eseguire una biopsia linfonodale, in quanto essa può fornire informazioni diagnostiche su cause infettive, neoplastiche e situazioni più rare come la malattia di Kikuchi.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, malattia di Kikuchi, linfadenopatia.*

LA QUALITÀ DELL'OSSO, ANALIZZATA CON IL TRABECULAR BONE SCORE (TBS), NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)**P234****A. Casabella, S. Paolino, E. Alessandri, B. Ruaro, C. Pizzorni, A. Sulli, M. Cutolo***Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Policlinico San Martino, (Di.M.I.), Università degli Studi di Genova*

Corpo del lavoro. I Pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) possono presentare un aumento del rischio di sviluppare osteoporosi (OP) come risultato di disturbi multisistemici inclusi l'effetto dei trattamenti con glucocorticoidi, la riduzione dei livelli di vitamina D (fotosensibilità), l'inattività fisica, lo stato infiammatorio persistente. Il Trabecular Bone Score (TBS) è un indice ottenuto dall'esame densitometrico della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) che fornisce indirettamente una valutazione della struttura microarchitetturale dell'osso trabecolare e permette di avere maggiori informazioni sulla qualità dell'osso (1-4).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare i fattori di rischio di sviluppare una bassa densità minerale ossea (BMD) (osteoporosi o osteopenia) prevalente nelle pazienti donne affette da LES nei confronti di un gruppo di controllo di pazienti sani (CNT).

Materiali e Metodi. Sono state arruolate 70 pazienti donne (età media 41 ± 20) affette da LES e 65 CNT (età media 46 ± 8 anni). La Densità minerale ossea (BMD, g/cm^2) a livello del rachide lombare (L1-L4) è stata misurata mediante il densitometro DXA Lunar Prodigy (GE Lunar, Madison, WI, USA). Il valore di TBS è stato calcolato su tutti gli esami densitometrici del rachide lombare utilizzando il TBS iNsite Medimaps software (Lunar Prodigy).

Risultati. Nel gruppo di pazienti LES i valori medi di $BMD \pm SD$ erano $0.47 \pm 0.57 g/cm^2$ e $0.78 \pm 0.22 g/cm^2$ rispettivamente. Si notava la prevalenza di uno stato di Osteopenia nel 39.0% delle pazienti con LES ed un 16.4% in situazione di Osteoporosi. La Maggior parte delle pazienti con LES (70%) presentavano una riduzione della densità minerale ossea significativamente più bassa rispetto al gruppo di controllo ($p < 0.001$). Parallelemente i valori di TBS erano significativamente più bassi nelle pazienti LES rispetto al gruppo CNT (0.687 ± 0.675 vs 1.294 ± 0.809 , $p < 0.001$, rispettivamente). Nonostante nella storia delle pazienti LES vi fosse un utilizzo cronico di alto dosaggio di glucocorticoidi (>10 mg/giorno) si notava una BMD preservata a livello della colonna lombare ma non nella microarchitettura ossea come osservato dall'analisi del TBS.

Conclusioni. Il LES è associato con una significativa degradazione trabecolare che potrebbe non essere direttamente causata dalle terapie con glucocorticoidi. Questo studio conferma il ruolo del TBS come nuovo e sicuro strumento diagnostico per la valutazione della qualità dell'osso nelle malattie reumatiche infiammatorie, croniche e sistemiche come il LES.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, trabecular bone score, osteoporosi.*

UTILIZZO DI ANAKINRA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA LES COMPLICATO DA PERICARDITI RECIDIVANTI: CASE REPORT**P235**

F. Cafarelli, L. Coladonato, V. Venerito, M. Fornaro, F. Montini, G. Lopalco, G. Lapadula, F. Iannone

D.E.T.O - Sezione di Reumatologia - Università di Bari

Corpo del lavoro. La pericardite in corso di LES rappresenta una manifestazione comune, spesso responsiva a dosaggi medio-alti di steroide. Tuttavia, la recidiva in corso di tapering steroideo è un evento frequente, motivo per cui spesso viene associato un csDMARD. Anakinra è un anticorpo monoclonale che agisce bloccando il recettore dell'IL-1, attualmente utilizzato per il trattamento delle pericarditi idiopatiche. Non vi sono in letteratura studi circa la sua efficacia in corso di pericardite lupica. Qui presentiamo il caso di un paziente affetto da LES e pericardite recidivante steroide-dipendente e non responsiva ai comuni farmaci immunosoppressori ed anti-BLys.

Materiali e Metodi. Paziente di 30 anni con diagnosi di LES (anti-dsDNA+, anti-SSa+, anti-RNP+, anti-Sm+), giunge alla nostra attenzione nel Maggio 2012 per proteinuria (750 mg/die) ed ipertensione arteriosa (impossibilità ad eseguire biopsia renale per aumento del tempo di Ivy). Si impostava terapia con Prednisone 80 mg/die e successivo tapering, associato ad Azatioprina 50 mg/die (non raggiunti 100 mg/die per ipertransaminasemia). Ad Agosto 2012 ricovero in Pneumologia per pericardite e pleurite bilaterale. A Luglio 2013 per recidiva di pericardite e proteinuria su urine delle 24 h pari a 800 mg/die, il paziente si ricoverava presso in nostro centro, con indicazione ad iniziare terapia con Ciclofosfamide 500 mg e.v. (protocollo Euro-lupus) ed in seguito Micofenolato mofetile 2 g/die. A Dicembre 2013 nuovo episodio di pericardite in corso di tapering steroideo (10 mg/die), per cui si riportava la dose di cortisone a 20 mg/die di Prednisone. A Febbraio 2014 an-

cora una recidiva di pericardite al raggiungimento dei 7,5 mg/die di Prednisone.

Tra Aprile 2014 e Maggio 2016 seguivano altri episodi di pericardite per cui si sospendeva il Micofenolato Mofetile per inefficacia e si disponeva per Ciclosporina 100 mg/die associata a Prednisone 20 mg/die. A Dicembre 2017 data l'impossibilità di ridurre la dose di steroide al di sotto di 10 mg/die, veniva impostata terapia con Belimumab e.v (10 mg/kg/mensili). Asintomatico sino a Gennaio 2019, quando per l'insorgenza di un nuovo episodio di pericardite si ricoverava presso il nostro centro. Veniva sospeso Belimumab per inefficacia secondaria e si avviava terapia con Anakinra 100 mg/die in associazione a Colchicina 1 mg/die e Deltacortene 25 mg/die con successivo tapering.

Risultati. In occasione dell'ultima visita ambulatoriale di Giugno 2019, il paziente non presentava sintomi ascrivibili ad impegno pericardico di malattia e l'ecocardiogramma era negativo. Attualmente in corso terapia con Anakinra 100 mg/die e prednisone 5 mg/die.

Conclusioni. Un follow-up più lungo ed ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia di Anakinra nei pazienti affetti da LES complicato da pericarditi recidivanti. Alla luce del riconosciuto ruolo dell'IL-1 nella pericardite idiopatica, l'inibizione dell'IL-1 con Anakinra può rappresentare una valida opzione terapeutica sia come alternativa ai farmaci convenzionali, sia come agente steroid-sparing.

Keywords: LES, pericarditi recidivanti, anakinra.

UN RARO CASO DI VOLUMINOSA TROMBOSI DELL'AORTA DISCENDENTE IN CORSO DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P236

S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, E. Treppo, A. Sonaglia, L. Quartuccio, G. De Marchi, S. De Vita
 Clinica di Reumatologia - ASUIUD, Udine

Corpo del lavoro. Nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi le trombosi arteriose sono meno frequenti rispetto alle venose, si possono verificare in qualsiasi distretto, più frequentemente a livello dei vasi di piccolo e medio calibro a carico dell'encefalo, del circolo coronarico e renale. In letteratura vi sono pochi casi riportati di trombosi aortica.

MM, uomo di 41 anni, non fumatore, non comorbidità di rilievo, non familiarità per eventi tromboembolici o per malattie autoimmuni, si presentava alla nostra attenzione a febbraio 2018 per acrocianosi a carico di I e V raggio del piede sinistro e I, II e III raggio del piede destro, esordita a inizio 2017. Non altri sintomi o segni di connettivite. Esame obiettivo negativo. Eseguita esami di accertamento da cui emergeva: triplice positività ad alto titolo degli anticorpi antifosfolipidi (LAC positività moderata, anticardiolipina IgG 640 GPL, antibeta2glicoproteina IgG 747 UA/ml con specificità anti-dominio I 595 U/ml, anti-protrombina-fosfatidilserina IgM 45 U/ml), positività ANA 1:160 pattern omogeneo e granulare e anti-PM/Sc175, indici di flogosi negativi; capillaroscopia negativa; TC torace-addome che evidenziava voluminoso trombo endoluminale a carico del terzo medio dell'aorta toracica discendente, con superficie irregolare, massimo spessore di 16 mm, ad occupare il lume per poco più del 50% del diametro, ed estensione cranio-caudale di circa 7,5 cm, non alterazioni periaortiche (Fig. 1 e 2).

Il paziente veniva quindi ricoverato con diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi e si decideva per terapia medica, essendo controindicate procedure di tipo endovascolare per elevato rischio di embolizzazione. Si avviava terapia

antiaggregante e anticoagulante con eparina sodica per via endovenosa e successiva embriazione a anticoagulanti orali (con target INR 2-3). Venivano escluse complicanze tromboemboliche e natura paraneoplastica mediante PET-TC, RMN encefalo ed ecocardiografia.

L'acrocianosi regrediva completamente dopo avvio di terapia, non si sono verificate complicanze emboliche o recidive di trombosi nel corso del follow-up. Mediante controlli angio-RMN seriati si documentava progressiva riduzione dimensionale del trombo aortico, fino a quasi totale scomparsa all'ultimo follow-up (febbraio 2019) (Fig. 3 e 4). Il paziente proseguirà terapia antiaggregante e anticoagulante e follow-up radiografico mediante angio-TC, anche per valutazione di eventuali dilatazioni aneurismatiche.

Conclusioni. Il presente caso clinico riporta un raro esempio di acrocianosi periferica secondaria a embolizzazione di un voluminoso trombo a livello dell'aorta discendente come esordio di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sottolineando come, anche nel giovane maschio con acrocianosi o fenomeno di Raynaud, sia importante indagare la presenza di patologia sistemica autoimmune. Sebbene in letteratura non vi siano chiare indicazioni sul trattamento di tali eventi, nel nostro caso la terapia medica si è dimostrata sufficiente a portare a lisi del trombo evitando il rischio di embolizzazione in corso di procedure endovascolari e in assenza di eventi embolici o nuovi eventi trombotici nel corso del follow-up.

Keywords: Antifosfolipidi, trombosi aortica, acrocianosi.

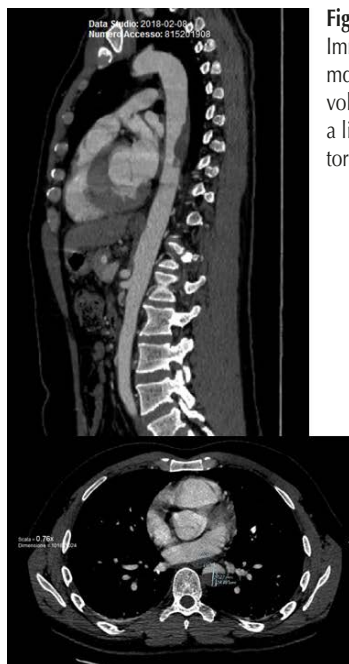


Figura 1 e 2
 Immagini TC con mdc evidenzianti voluminoso trombo a livello dell'aorta toracica discendente.

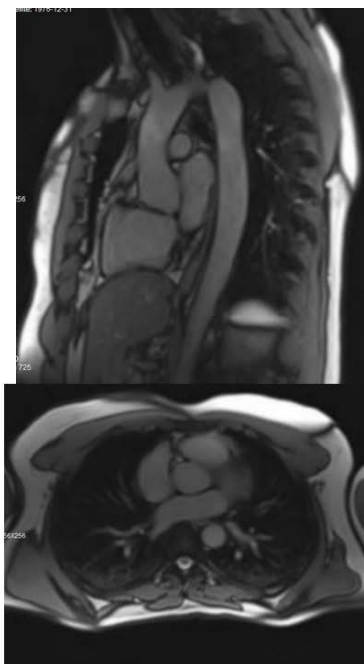


Figura 3 e 4
 Immagini angio-RMN eseguite un anno dopo l'avvio di terapia evidenzianti la quasi totale scomparsa del trombo aortico.

PERCORSO CONDIVISO PER IL MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA IN DONNE AFFETTE DA MALATTIE REUMATICHE CRONICHE: ESPERIENZA DI UN CENTRO OSPEDALIERO

P237

F. Serale¹, A. Signorile², G. Seminara¹, G. Pettiti¹, G. Gollè³, N. Romeo¹

¹SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle, Cuneo; ²S.C. Ostetricia Ginecologia ASO S. Croce e Carle, Cuneo;

³S.C. Medicina Interna ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Corpo del lavoro. La pianificazione familiare e la gestione di una gravidanza per una donna affetta da artrite o connettivite necessita di un percorso di monitoraggio dedicato, volto alla prevenzione delle complicanze e richiedente uno stretto rapporto di collaborazione tra specialisti. Presentiamo l'esperienza di un percorso condiviso tra Struttura di Reumatologia e Struttura di Ostetricia Ginecologia di una Azienda Ospedaliera (ASO) per la gestione e il monitoraggio delle gravidanze in donne affette da malattie reumatiche croniche, attivo dal 2013.

Materiali e Metodi.

Fase preconcezionale:

- distribuzione di materiale informativo dedicato presso l'Ambulatorio di Reumatologia.
- counseling pre-gravidico per tutte le donne in età fertile affette da artriti e connettiviti presso ambulatorio di Reumatologia e Ginecologia della ASO.

Fase gestazionale:

- monitoraggio reumatologico (ogni 30-60 giorni in base alla patologia e terapia) comprendente visita generale e articolare, controllo esami, misurazione attività di malattia.
- monitoraggio ginecologico presso Ambulatorio di Gravidanza Patologica (ogni 20-30 giorni fino a 36 settimane, poi settimanale fino a termine) comprendente visita generale e specialistica, controllo esami, auscultazione Battito Cardiaco Fetale.
- monitoraggio fetale: ecografia di datazione a 10-12 settimane, informazione su screening aneuploidie/diagnosi prenatale invasiva, ecografia per valutazione morfologica

fetale completa tra 18 e 22 settimane, doppler-flussimetria arterie uterine e arteria ombelicale a 24 settimane, ecografia per la valutazione dell'accrescimento fetale a 28, 32 e 36 settimane, monitoraggio cardiocografico settimanale da 37 settimane. Il percorso prevede un monitoraggio dedicato per le pazienti con positività SSA/SSB e APL.

- visita anestesiológica per conoscenza e per analgesia al parto tra 32 e 34 settimane.

Risultati. Dal 2013 ad oggi sono state seguite 63 gravidanze di donne affette da malattia reumatica cronica: a. reumatoide 20, a. psoriasica 5, spondiloartriti 6, connettivite indifferenziata 6, LES 7, Sindrome APL 10, Sindrome di Sjögren 4, M. di Behçet 1, M. di Takajasu 2, Sarcoidosi 1, V. Granulomatosa 1). Tutte le pazienti con connettivite hanno iniziato la gravidanza in fase di bassa attività di malattia.

Nel 79% dei casi il parto è stato vaginale (6 tagli cesarei elettivi), l'epoca gestazionale media è stata di 38 settimane (6 gravidanze tra le 35 e 37 settimane), l'APGAR alla nascita è stato di 9/9 nel 80% dei casi. Non si è avuta nessuna complicanza di blocco cardiaco fetale nei casi SSA/SSB positivi. È stato avviato l'allattamento al seno in 51 casi.

Conclusioni. I risultati ottenuti, in particolare il basso numero di parti pretermine e l'elevata percentuale di parti vaginali e di allattamento al seno, evidenziano l'importanza di un percorso che uniformi i comportamenti assistenziali nella gestione sia della fase preconcezionale che di quella gravidica nelle donne con malattie reumatiche croniche.

Keywords: Malattie reumatiche, donne, gravidanza.

STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATOLOGICHE

P238

E. Celletti, E. Santilli, E. Sabatini, M. Di Penta, L. Della Valle, M. Toscano, F. Cipollone

Istituto di Clinica Medica - Università G. D'Annunzio, Chieti

Corpo del lavoro. Nelle patologie reumatologiche il ruolo dell'assetto ormonale è ormai noto, e questo rende conto dell'elevata prevalenza nel sesso femminile durante la vita fertile influenzando strettamente i rapporti che possono instaurarsi tra malattia e stato gravidico. Il presente studio è stato intrapreso al fine di valutare la relazione tra gravidanza e malattie reumatologiche, con particolare attenzione alla valutazione della sintomatologia durante e dopo la gravidanza, dell'outcome fetale e delle possibili complicanze durante il parto. L'obiettivo è quello di dimostrare come un meccanismo di counseling pre-concezionale sia necessario per ridurre in maniera consistente la possibilità di complicanze sia materne che fetali, sottolineando dunque il ruolo del clinico reumatologo nella buona riuscita della gravidanza.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 33 pazienti seguiti presso il Servizio di Reumatologia di Chieti. I dati sono stati estrapolati in maniera sia prospettica che retrospettiva dal 2014 al 2018. La coorte di pazienti è composta sia da donne (90,9%) che da uomini (9,1%), con età media pari a 34.4 anni. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati anamnestici relativi alla durata pregravidica (o pre-concezionale per gli uomini) di malattia, all'outcome gravidico e all'attività di malattia durante e dopo la gravidanza. Si è inoltre provveduto a distinguere le gravidanze programmate mediante counseling pre-concezionale, le gravidanze non programmate dividendo i pazienti in 2 gruppi.

Risultati. Per quanto riguarda l'outcome gravidico, 30 su 33

gravidanze sono state portate a termine, e per tipologia di parto il 50% ha effettuato parti naturali e l'altro 50% parti cesarei e 2 gravidanze sono state gemellari. Il 20% dei neonati è nato pretermine (<37 settimane), mentre il peso alla nascita è risultato nella norma per l'83.3%. Durante la gravidanza il 31% delle pazienti ha avuto una riacutizzazione di malattia e ben il 53.6% delle pazienti ha avuto un peggioramento nel post-gravidanza. L'81.8% delle pazienti ha praticato l'allattamento al seno. Le diverse patologie reumatologiche prese in esame sono descritte in Figura 1.

Di cruciale importanza ai fini dello studio è la valutazione del ruolo del counseling pre-concezionale, eseguito dal 69.7% dei pazienti in esame. Dei pazienti che hanno programmato con i clinici la gravidanza, ben il 90% ha giovato di un miglioramento o di una sostanziale stabilità del quadro clinico rispetto a quelli che non si sono serviti del counseling (p value 0.001).

Conclusioni. In questo studio è stata sottolineata l'importanza del counseling pre-concezionale reumatologico, un'attività che rappresenta un'importante arma di prevenzione contro le complicanze ostetriche e dovrebbe essere considerato come un trattamento paziente-specifico per tutte le fasi della gravidanza: dal periodo pre-concezionale, alla gravidanza fino al parto e al post-partum.

Keywords: Gravidanza, counseling preconcezionale, outcome fetale.

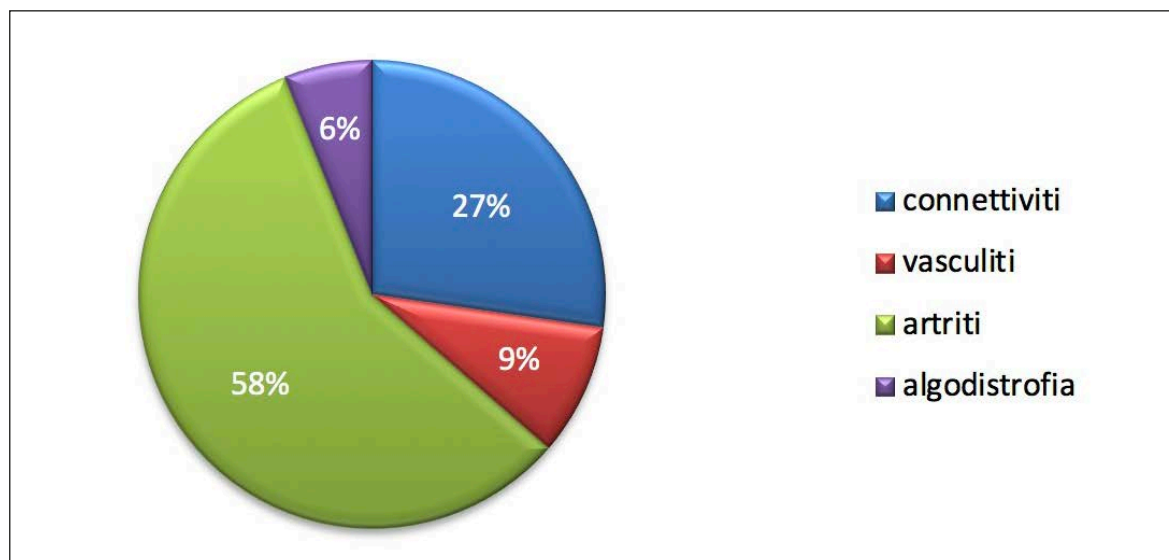


Figura 1 - Categorie di patologie studiate.

VALUTAZIONE DI ATTIVITÀ DI MALATTIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTE DA LES IN GRAVIDANZA: SLE-DAS E SLEDAI-2K COME PREDITTORI DI COMPLICANZE MATERNE E FETALI

P239

M. Larosa, M. Felicetti, M. Zen, T. Del Ross, A. Calligaro, M. Favaro, L. Iaccarino, A. Doria

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova

Corpo del lavoro. L'obiettivo dello studio era quello di valutare se l'attività di malattia misurata al concepimento con due strumenti, SLE-DAS (SLE Disease Activity Score) e SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), era in grado di predire l'outcome materno e fetale nelle pazienti affette da lupus eritematoso sistemico (LES).

Materiali e Metodi. Abbiamo rivalutato retrospettivamente tutti i dati raccolti prospettivamente delle gravidanze delle pazienti affette da LES (criteri ACR 1990) seguite presso l'UOC di Reumatologia (Università degli Studi di Padova) dal 2002 al 2019. L'attività di malattia è stata valutata nei sei mesi precedenti il concepimento con 2 diversi score di attività: lo SLE-DAS (Jesus D, et al., 2019) e lo SLEDAI-2K (Gladman DD, et al., 2000). Sono state inoltre considerate le caratteristiche demografiche, sierologiche e l'impegno d'organo al momento del concepimento. Le complicanze materne valutate include-

vano: riacutizzazioni di malattia (definito da SLEPDAI maggiore o uguale a 1 rispetto alla valutazione precedente e/o un aumento del dosaggio di cortisone e/o inserimento o modifica di un immunosoppressore), preeclampsia/eclampsia (ACOG 2013), sindrome HELLP (ACOG 2013), diabete mellito gestazionale, rottura prematura delle membrane (PROM). Le complicanze fetali includevano: aborto (<10^a settimana gestazionale), morte fetale (>10^a settimana gestazionale), ritardo di crescita intrauterino (IUGR), parto pre-termine (<37 settimana gestazionale), lupus neonatale, blocco atrio-ventricolare (BAV), oligoidramnios. All'analisi univariata sono stati considerati significativi i valori con p<0.05; le variabili con p<0.2 sono stati incluse nell'analisi multivariata.

Risultati. Abbiamo studiato 109 gravidanze in 70 pazienti affette da LES (Tab. I).

Sono state riscontrate 31 (28,4%) complicanze materne, di cui

Tabella I - Caratteristiche demografiche, sierologiche e cliniche di 109 gravidanze in 70 pazienti.

	N=109 (100%)
Anni di malattia, anni (mediana, IQR)	10 (6,16)
Età alla gravidanza (mediana, IQR)	32 (27,35)
SLEDAI-2K (mediana, IQR)	2 (0,4)
SLE-DAS (mediana, IQR)	1,32 (1,1-2,08)
Profilo anticorpale	
anti-dsDNA (si/no), n (%)	53 (48,6)
anti-RNP (si/no), n (%)	17 (15,6)
anti-Sm (si/no), n (%)	10 (9,2)
anti-SSA (si/no), n (%)	36 (33,0)
anti-SSB (si/no), n (%)	13 (11,9)
anti-CL (si/no), n (%)	14 (12,8)
anti-β2GPI (si/no), n (%)	12 (11,0)
LAC (si/no), n (%)	12 (11,0)
Tripla positività per aPL (si/no), n (%)	3 (2,8)
Terapia	
Idrossiclorochina (si/no)	92 (84,4)
Immunosoppressori (si/no)	32 (29,4)
Glucocorticoidi (si/no)	48 (44,0)
Glucocorticoidi (mg/die)	0,00 (0,00-1,00)
Antiaggregante (si/no)*	62 (56,9)
Eparina a basso peso molecolare (si/no)*	19 (17,4)
Impegno d'organo	
Articolare (si/no), n (%)	67 (61,5)
Cutaneo (si/no), n (%)	68 (62,4)
Sindrome secca (si/no), n (%)	24 (22,0)
Ematologico (si/no), n (%)	39 (35,0)
Vasculite (si/no), n (%)	17 (15,6)
Renale (si/no), n (%)	33 (30,3)
Sistemico (si/no), n (%)	36 (33,0)
Sierosite (si/no), n (%)	18 (16,5)
Lupus neuropsichiatrico (si/no), n (%)	7 (6,4)

Legenda: anti-dsDNA: anti-double stranded DNA; anti-CL: anti cardiolipini; anti-β2GPI: anti-beta 2 glicoproteina I; LAC: lupus anticoagulante; aPL: anti fosfolipidi. *: durante la gravidanza.

Tabella II - Predittori di complicanze materne (SLE-DAS).

	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	p value	OR	IC 95%	p value	OR	IC 95%
Anni di malattia	0,37	1,03	0,96-1,11			
Età alla gravidanza	0,53	0,99	0,96-1,02	-	-	-
SLE-DAS	0,01	1,23	1,05-1,44	0,02	1,21	1,03-1,43
Profilo anticorpale						
anti-dsDNA (si/no)	<0,01	3,71	1,51-9,10	-	-	-
anti-RNP (si/no)	0,02	3,58	1,23-10,40	-	-	-
anti-Sm (si/no)	0,40	1,78	0,46-6,79	-	-	-
anti-SSA (si/no)	0,91	0,95	0,39-2,32	-	-	-
anti-SSB (si/no)	0,39	1,68	0,50-5,61	-	-	-
anti-CL (si/no)	0,99	1,07	0,29-3,49	-	-	-
anti-β2GPI (si/no)	0,14	0,20	0,03-1,65	-	-	-
LAC (si/no)	0,35	0,47	0,09-2,28	-	-	-
Tripla positività per aPL (si/no)	0,99	0,00	0,00-	-	-	-
Terapia						
Idrossiclorochina (si/no)	0,92	1,06	0,34-3,30	-	-	-
Immunosoppressori (si/no)	0,07	0,45	0,18-1,08	0,35	0,61	0,22-1,71
Glucocorticoidi (si/no)	0,78	0,88	0,38-2,06	-	-	-
Glucocorticoidi (mg/die)	0,42	0,93	0,78-1,11	-	-	-
Anti-aggregante (si/no)*	0,12	1,94	0,84-4,51	-	-	-
Eparina a basso peso molecolare (si/no)*	0,43	1,61	0,49-5,29	-	-	-
Impegno d'organo						
Articolare (si/no)	0,37	0,68	0,29-1,58	-	-	-
Cutaneo (si/no)	0,46	1,38	0,57-3,34	-	-	-
Sindrome secca (si/no)	0,27	1,71	0,66-4,48	-	-	-
Ematologico (si/no)	0,03	2,55	1,08-6,01	0,06	2,33	0,96-5,65
Vasculite (si/no)	0,49	1,46	0,49-4,37	-	-	-
Renale (si/no)	0,77	1,14	0,46-2,79	-	-	-
Sistemico (si/no)	0,15	0,49	0,19-1,28	-	-	-
Sierosite (si/no)	0,52	0,67	0,20-2,25	-	-	-
Lupus neuropsichiatrico (si/no)	0,10	3,70	0,78-17,63	-	-	-
Impegno d'organo≥3	0,09	2,22	0,89-5,58	0,15	2,05	0,76-5,47

Legenda: anti-dsDNA: anti-double stranded DNA; anti-CL: anti cardiolipina; anti-β2GPI: anti-beta 2 glicoproteina I; LAC: lupus anticoagulante; aPL: anti-fosfolipidi. *: durante la gravidanza.

Tabella III - Predittori di complicanze materne (SLEDAI-2K):

	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	p value	OR	IC 95%	p value	OR	IC 95%
Anni di malattia	0,37	1,03	0,96-1,11	-	-	-
Età alla gravidanza	0,53	0,99	0,96-1,02	-	-	-
SLEDAI-2K	0,02	1,26	1,04-1,54	0,02	1,26	1,03-1,55
Profilo anticorpale						
anti-dsDNA (si/no)	<0,01	3,71	1,51-9,10	-	-	-
anti-RNP (si/no)	0,02	3,58	1,23-10,40	-	-	-
anti-Sm (si/no)	0,40	1,78	0,46-6,79	-	-	-
anti-SSA (si/no)	0,91	0,95	0,39-2,32	-	-	-
anti-SSB (si/no)	0,39	1,68	0,50-5,61	-	-	-
anti-CL (si/no)	0,99	1,07	0,29-3,49	-	-	-
anti-β2GPI (si/no)	0,14	0,20	0,03-1,65	-	-	-
LAC (si/no)	0,35	0,47	0,09-2,28	-	-	-
Tripla positività per aPL (si/no)	0,99	0,00	0,00-	-	-	-
Terapia						
Idrossiclorochina (si/no)	0,92	1,06	0,34-3,30	-	-	-
Immunosoppressori (si/no)	0,07	0,45	0,18-1,08	0,37	0,62	0,22-1,75
Glucocorticoidi (si/no)	0,78	0,88	0,38-2,06	-	-	-
Glucocorticoidi (mg/die)	0,42	0,93	0,78-1,11	-	-	-
Anti-aggregante (si/no)*	0,12	1,94	0,84-4,51	-	-	-
Eparina a basso peso molecolare (si/no)*	0,43	1,61	0,49-5,29	-	-	-
Impegno d'organo						
Articolare (si/no)	0,37	0,68	0,29-1,58	-	-	-
Cutaneo (si/no)	0,46	1,38	0,57-3,34	-	-	-
Sindrome secca (si/no)	0,27	1,71	0,66-4,48	-	-	-
Ematologico (si/no)	0,03	2,55	1,08-6,01	0,04	2,54	1,05-6,13
Vasculite (si/no)	0,49	1,46	0,49-4,37	-	-	-
Renale (si/no)	0,77	1,14	0,46-2,79	-	-	-
Sistemico (si/no)	0,15	0,49	0,19-1,28	-	-	-
Sierosite (si/no)	0,52	0,67	0,20-2,25	-	-	-
Lupus neuropsichiatrico (si/no)	0,10	3,70	0,78-17,63	-	-	-
Impegno d'organo ≥ 3	0,09	2,22	0,89-5,58	0,14	2,09	0,78-5,56

Legenda: anti-dsDNA: anti-double stranded DNA; anti-CL: anti cardiolipina; anti-β2GPI: anti-beta 2 glicoproteina I; LAC: lupus anticoagulant; aPL: anti-fosfolipidi; *: durante la gravidanza.

20 (64.5%) riacutizzazioni di malattia. Le complicanze fetali si sono verificate in 38 gravidanze (39,4%) di cui 19 (50.0%) parti pre-termine. Come atteso, è stata trovata una correlazione tra SLEDAS e SLEDAI-2K nei 6 mesi precedenti il concepimento ($\rho=0,91$, $p<0,01$).

Lo SLE-DAS è risultato significativamente associato allo sviluppo di complicanze materne, anche dopo correzione per età alla gravidanza e durata di malattia ($p=0,01$, OR 1,23; IC 95% 1,05-1,43). Non è stata invece dimostrata una associazione statisticamente significativa tra i due score e lo sviluppo di complicanze fetali (per SLE-DAS $p=0,35$, OR 1,07; IC 95% 0,92-1,25; per SLEDAI-2K: $p=0,32$, OR: 1,10; IC 95% 0,91-1,33).

All'analisi multivariata sono stati considerati due modelli di-

stinti per SLE-DAS e SLEDAI-2K. Nel primo, lo SLE-DAS è risultato predittore di complicanze materne ($p=0,02$, OR 1,21; IC 95% 1,03-1,43) (Tab. II). Nel secondo modello sono risultati predittori sia lo SLEDAI-2K ($p=0,02$, OR 1,26; IC 95% 1,03-1,55) che il pregresso coinvolgimento ematologico ($p=0,04$, OR 2,54; IC 95% 1,05-6,13) (Tab. III).

Conclusioni. SLE-DAS e SLEDAI-2K correlano significativamente tra loro e sembrano essere predittori indipendenti di complicanze materne; non sono invece risultati predittori di complicanze fetali.

Keywords: SLEDAS/SLEDAI2K, gravidanza, complicanze materne e fetali.

29 novembre 2019

P240 - P261

SESSIONE POSTER 12

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

Moderatori:

A. Alunno, F. Crisafulli

IL DOMINIO MORFOLOGICO NON INFLUENZA IL RATE DI PROGRESSIONE VERSO MALATTIA AUTOIMMUNE SPECIFICA IN PAZIENTI CON INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES (IPAF)

P240

G. Sambataro¹, D. Sambataro², S. Torrisi¹, A. Vancheri¹, M. Colaci³, M. Pavone¹, A. Libra¹, R. Rosso¹, M. Schisano¹, F. Pignataro⁴, N. Del Papa⁴, L. Malatino³, S. Palmucci⁵, C. Vancheri¹

¹U.O.P.I. per le Interstiziopatie Polmonari e le Malattie Rare del Polmone, Policlinico G. Rodolico Università di Catania;

²Artroreuma SRL, Mascalucia, Catania; ³Dipartimenti di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Cannizzaro, Università di Catania;

⁴DH di Reumatologia, Scleroderma Unit, ASST G. Pini CTO, Milano; ⁵Dipartimento Scienze Mediche Chirurgiche e Tecnologie Avanzate G.F. Ingrassia, Università di Catania

Corpo del lavoro. La classificazione “Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features” (IPAF) include pazienti affetti da Interstiziopatia Polmonare (IP) associata a caratteristiche autoimmuni non sufficienti a soddisfare una classificazione per patologia autoimmune specifica (PAS). I criteri IPAF prevedono l’associazione di un singolo item tra il dominio clinico (DC) o sierologico (DS) a patto che vi sia un pattern di IP compatibile col dominio morfologico. I pazienti con un pattern radiologico o istologico di tipo Usual Interstitial Pneumonia (UIP) invece necessitano della presenza contemporanea di almeno un item da DC e DS. Questa differenza è stata motivata dal fatto che lo UIP pattern non sarebbe associato frequentemente a connettivite. Lo scopo del lavoro è dunque descrivere la presentazione clinica e il rate di progressione verso PAS di una coorte prospettica di pazienti con UIP pattern che soddisfino un solo dominio dei criteri IPAF (UIPAF) rispetto ad un gruppo di controllo composto da IPAF classiche.

Materiali e Metodi. Studio prospettico della durata di 2 anni. I pazienti hanno effettuato al baseline: visita congiunta reumatologica e pneumologica, prelievo comprensivo di autoanticorpi, TC torace ad alta risoluzione (HRTC), Prove Funzionali Respiratorie (PFR), Capillaroscopia (NVC), test di Schirmer. Gli anticorpi miosite-associati sono stati dosati in caso di ANA positività a pattern nucleolare o citoplasmatico o incremento >50% del limite di AST, LDH o CPK. Valutazione clinica e PFR sono stati effettuate trimestralmente. Nuovi elementi suggestivi per PAS riscontrati entro i 3 mesi

dal baseline sono stati considerati contemporanei. Prelievo per autoanticorpi, NVC, test di Schirmer e HRTC sono stati ripetuti annualmente.

Risultati. Abbiamo reclutato 18 pazienti UIPAF e 59 IPAF. Non sono state riscontrate differenze nella prevalenza di item clinici e sierologici, positività NVC o PFR. I dati al follow up ad un anno sono attualmente disponibili in 12 pazienti UIPAF e 29 IPAF.

Una progressione verso PAS è stata riscontrata in 3 pazienti UIPAF ed in 5 pazienti IPAF. I pazienti UIPAF hanno sviluppato Artrite Reumatoide (AR) in 2 casi e Granulomatosi con Poliangeite (GPA) in uno. Nel gruppo IPAF sono stati diagnosticati 2 casi di polimiosite (PM) ed uno di sclerosi sistemica, Sindrome di Sjögren (SS) ed overlap PM-SS.

Conclusioni. Non ci sono differenze significative tra i pazienti UIPAF ed IPAF circa il quadro clinico e sierologico al baseline né riguardo il rate di progressione ad un anno verso PAS. Vengono riscontrate differenze esclusivamente nel tipo di patologia sviluppata: il gruppo UIPAF ha sviluppato patologie in cui il pattern UIP è il prevalente (AR e GPA) mentre il gruppo IPAF ha sviluppato connettiviti generalmente associate ad IP a pattern non specifico. Alla luce di questo studio, potrebbe essere opportuno ridiscutere circa l’utilità del dominio morfologico nei criteri IPAF, nell’ottica di una sua sostanziale modifica o rimozione.

Keywords: IPAF, miosite, connettivite indifferenziata.

**RUOLO DELLA TERAPIA B DEPLETIVA NELLE POLI/DERMATOMIOSITI
REFRATTARIE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI****P241****V. Varriano¹, A. Paglionico¹, G. Ferraccioli¹, E. Gremese^{1,2}**¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. valutare il decorso di malattia e il ruolo della terapia B depletiva nelle manifestazioni resistenti alle terapie convenzionali in pazienti affetti da poli/dermatomiosite.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 50 pazienti (82% donne, durata di malattia 6.7 ± 4.7 anni) affetti da polidermatomiosite afferenti al nostro centro, di cui 13 (26%) con diagnosi di polimiosite (PM), 33 (66%) con diagnosi di dermatomiosite (DM) e 4 (8%) con diagnosi di sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASSD). I dati clinico-laboratoristici e clinimetrici sono stati raccolti al T0, T6, T12 e poi annualmente. La remissione è stata valutata utilizzando la definizione di miglioramento dell'IMACS.

Risultati. L'età media alla diagnosi dei pazienti affetti da polimiosite era 54.6 ± 15.8 anni, 54.2 ± 14.7 anni per la dermatomiosite e 61.5 ± 17.3 anni per la ASSD.

All'esordio di malattia 27 pazienti (54%) presentavano un coinvolgimento cutaneo, 46 (92%) muscolare, 1 (2%) cardiaco, 15 (30%) polmonare, 16 (32%) articolare. La distribuzione dell'impegno articolare era simile nei sottogruppi di pazienti (30.8% in DM, 27.3% in PM), così come l'impegno polmonare (30.8% in DM, 24.2% in PM). 4 pz (8%) con DM presentavano una forma secondaria a neoplasia. La distribuzione delle classi di BMI era simile nei vari gruppi di malattia.

Una paziente con DM secondaria è deceduta per neoplasia ovarica. 42 pazienti sono gestiti con terapia con steroidi, IgVena e DMARDs convenzionali, ottenendo remissione della malattia con basso numero di recidive. 7 pz (3 PM, 3 DM, 1 ASSD)

hanno presentato una forma refrattaria alle terapie convenzionali, dovuta a miosite attiva in tutti i 7 pazienti, 2 DM con anche coinvolgimento polmonare attivo, 1 DM anche cutaneo, e sono stati trattati con terapia B depletiva con rituximab. Questi pazienti, oltre alla terapia steroidea ad alte dosi e alle IgVena durante i flare), avevano fallito da 3 a 6 DMARDs convenzionali (ciclofosfamide, azatioprina, ciclosporina, methotrexato, micofenolato, tacrolimus) da soli o in associazione. La terapia con Rituximab è stata somministrata alla dose iniziale di 1 g ogni 15 giorni per 2 somministrazioni in induzione e poi 1 g ogni 6 mesi come mantenimento, in associazione con azatioprina nei 2 pz con coinvolgimento polmonare refrattario. Tra i pz con coinvolgimento muscolare 2 hanno mantenuto terapia di associazione con azatioprina, 1 con cloroquina, 1 con infusioni mensili di Ig vena, 1 con methotrexato. Al terzo ciclo di terapia con Rituximab è stata osservata remissione dell'impegno muscolare, cutaneo e risoluzione/stabilizzazione dell'impegno polmonare in 6 pz. Solo 1 pz con PM non ha presentato remissione del coinvolgimento muscolare, tale da necessitare terapia endovenosa mensile con Ig vena.

Conclusioni. Dalla nostra coorte di pazienti è emerso che la terapia B depletiva rappresenta un'opzione terapeutica efficace sia in PM che in DM nei casi refrattari di coinvolgimento muscolare e polmonare di malattia per il raggiungimento della remissione con effetto steroid sparing.

Keywords: Miositi, remissione, rituximab.

RITUXIMAB NEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTISINTETASI REFRAATTARIA ALLA TERAPIA CONVENZIONALE P242

M. Gasparotto, M. Zen, M. Gatto, E. Zanatta, M. Larosa, F. Saccon, L. Iaccarino, A. Doria
Azienda Ospedaliera di Padova

Corpo del lavoro. Rituximab (RTX) ha dimostrato nella pratica clinica di essere efficace nel trattamento delle miopatie infiammatorie. Il nostro studio ha lo scopo di valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti sindrome anti-sintetasi refrattari alla terapia standard e l'effetto di RTX in questi pazienti.

Materiali e Metodi. Abbiamo considerato tutti i pazienti con

sindrome da antisintetasi seguiti presso la nostra "Myositis Clinic" da Gennaio 2008 ad Aprile 2019 analizzando retrospettivamente i dati raccolti prospetticamente durante il follow-up e contenuti nel nostro database. Per ciascun paziente le variabili cliniche, laboratoristiche, radiologiche e spirometriche sono state raccolte in accordo ad un protocollo standard. La refrattarietà alla terapia convenzionale è stata definita come

Tabella I - Descrizione delle variabili demografiche, anticorpali e terapeutiche nei pazienti con sindrome antisintetasi che hanno assunto Rituximab.

PAZIENTE	Sesso	Età diagnosi	Follow up (mesi)	ΔT esordio-diagnosi (anni)	Specificità anticorpale	Immunosoppressori prima di RTX	Cicli di RTX	Farmaci introdotti dopo RTX	Cortisone prima di RTX (mg)	Cortisone all'ultimo controllo (mg)	Comorbidità
1.	F	48	47	3	Jo1, SSA	MTX	1	Abatacept	5	10	-
2.	F	32	66	1	Jo1, Ro52	MTX, AZA, CSA, MMF, IgeV	3	-	18,75	2,5	-
3.	F	58	99	16	Jo1, SSA	MTX, MMF, Lef, AZA	3	-	12,5	6,25	Neoplasia cutanea, Aritmia
4.	M	55	33	0	Jo1, SSA, SRP	MTX	3	-	12,5	5	Cardiopatía ischemica
5.	F	26	129	0	Jo1	CYC, CSA, MTX, Lef, AZA, MMF	2	Baricitinib, Abatacept	5	6,25	Tiroidite autoimmune, Asma
6.	F	48	66	5	Jo1	MTX	4	Anakinra	12,5	5	Tiroidite autoimmune
7.	F	48	118	7	PL12, Ro52	MTX, AZA, MMF, CSA	2	Abatacept, Tocilizumab	10	0	Neoplasia cutanea
8.	F	51	46	0	Jo1	MTX, Lef, MMF	5	Abatacept, Tofacitinib	12,5	2,5	Osteoporosi, Cardiopatía
9.	F	73	36	0	Jo1	MMF, MTX	1	-	18,75	6,25	Tiroidite autoimmune

ΔT esordio-diagnosi: intervallo di tempo tra esordio sintomi e diagnosi; RTX: Rituximab; CS: cortisone; MTX: metotrexate; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetile; Lef: leflunomide; CSA: ciclosporina; IgeV: immunoglobuline endovena; CYC: ciclofosfamide

Tabella II

PAZIENTE	Pattern	pattern IP dopo RTX	DLCO dopo RTX	Prima		Dopo		Prima		Dopo		Prima		Dopo	
				Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No		
1.	-	-	-	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
2.	Non specificato	Stabile	Migliorato	Si	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No	No	No
3.	Non specificato	Peggiorato	Stabile	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	No	Si	Si
4.	Non specificato	-	Migliorato	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No
5.	NSIP	Migliorato	Stabile	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	Si	Si	No	No
6.	OP	-	Migliorato	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No
7.	Non specificato	Stabile	Migliorato	Si	No	No	No	Si	No	Si	No	Si	Si	No	No
8.	OP	Stabile	Migliorato	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
9.	NSIP	-	Migliorato	Si	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	No

IP: interstiziopatia polmonare; DLCO: diffusione del CO; RTX: Rituximab; NSIP: polmonite interstiziale non specifica, OP: polmonite organizzata; F. Raynaud: fenomeno di Raynaud

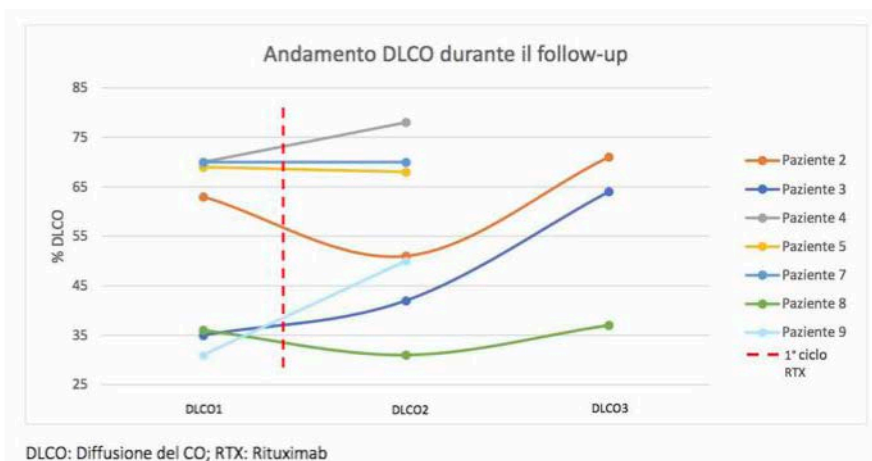


Figura 1 - Andamento della DLCO nel corso del follow-up. La linea rossa tratteggiata indica l'inizio del 1° ciclo di Rituximab.

una non adeguata risposta al trattamento con immunosoppressori e cortisone secondo il giudizio clinico. L'analisi statistica è stata condotta con Excel.

Risultati. Abbiamo identificato 35 pazienti con anti-sintetasi. Di questi, 26 hanno ricevuto una terapia standard raggiungendo secondo il giudizio clinico, durante un follow-up medio di 42 mesi, un'adeguata risposta mentre 9 pazienti, con follow-up medio di 71 mesi, hanno avuto bisogno di trattamento con RTX. Le Tabelle I e II riassumono le caratteristiche demografiche, anticorpali e terapeutiche dei pazienti trattati con RTX e ne descrivono l'impegno d'organo prima e dopo la terapia. La Figura 1 rappresenta l'andamento della DLCO nel tempo e in rapporto all'inizio della terapia con RTX. I pazienti trattati con RTX, rispetto a coloro che presentano una malattia controllata dalla terapia standard, hanno un'età media più bassa all'esordio ($49 \pm 13,8$ anni vs $52 \pm 13,7$ anni), hanno avuto un maggiore ritardo diagnostico ($3,6 \pm 5,3$ anni vs $1,6 \pm 4,2$ anni), un quadro clinico iniziale più grave caratterizzato da valori

più bassi di DLCO ($55 \pm 21,8\%$ vs $64 \pm 17,6\%$) e maggiori di CPK ($3774 \pm 3352,8$ U/L vs $2001 \pm 2451,7$ U/L) e hanno assunto un maggior numero di immunosoppressori durante la loro storia clinica ($3,1 \pm 2,1$ vs $1,5 \pm 1,6$; p 0,05). Dopo terapia con RTX si osservano un miglioramento/stabilizzazione della funzione respiratoria con aumento della DLCO ($+11 \pm 10,6\%$), una riduzione significativa del CPK (-3857 ± 3430 U/L; p 0,01) e della dose di cortisone ($-7,1 \pm 6,6$ mg; p 0,02), rispetto alla fase pre-RXT. Tra gli 8 pazienti con artrite al baseline, 3 sono migliorati e 5 hanno richiesto uno switch ad altro farmaco biotecnologico (Tab. I).

Conclusioni. RTX sembra essere un farmaco efficace nel trattamento dei pazienti con sindrome antisintetasi refrattaria alla terapia standard, in particolare nelle manifestazioni polmonari e muscolari dimostrando inoltre un effetto steroid-sparing. Il RTX non è risultato efficace nel controllo dell'artrite.

Keywords: *Sindrome antisintetasi, refrattarietà, rituximab.*

RELAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-MDA5 E NEOPLASIA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA COORTE INTERNAZIONALE E MULTIDISCIPLINARE

P243

L. De Stefano¹, E. Marasco¹, G. Zanframundo¹, F. Locatelli¹, S. Castaneda², S. Barsotti³, J. Distler⁴, J. Knitza⁴, I. Cavazzana⁵, A. Meyer⁶, J. Rojas-Serrano⁷, E. Arrighoni⁸, F. Furini⁹, M. Govoni⁹, P. Parronchi¹⁰, J.A. Pereira-Da Silva¹¹, F. Iannone¹², M. Matucci Cerini¹³, S. Bellando Randone¹³, R. Montecucco¹, L. Cavagna¹

¹Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, SPAIN; ³AOU Pisana, Pisa; ⁴University Hospital Erlangen, Germany; ⁵A.O.U. Spedali Civili, Brescia; ⁶Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁷Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico; ⁸Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; ⁹A.O.U. S. Anna, Ferrara; ¹⁰A.O.U. Careggi, Firenze; ¹¹Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra, Coimbra, Portugal; ¹²Policlinico Universitario, Bari; ¹³A.O.U. Careggi, Reumatologia, Firenze

Corpo del lavoro. Gli anticorpi specifici della miosite (MSA) svolgono un ruolo centrale nella valutazione delle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM), (IIM), in quanto la presenza di un determinato MSA può indicare specifici sottogruppi/manifestazioni di malattia o il rischio di cancro. Al momento, gli anticorpi anti-MDA5 sono stati associati all'insorgenza di malattia polmonare interstiziale rapidamente progressiva (RP-ILD), una condizione pericolosa per la vita, generalmente refrattaria al trattamento.

Noi abbiamo analizzato la relazione tra malignità e anticorpi anti-MDA5 negli IIM.

Materiali e Metodi. Tra i pazienti afferenti alla nostra coorte con diagnosi di IMM positivi per MDA5, in questo studio abbiamo incluso quelli con una storia di neoplasia. I dati complessivi sono stati raccolti in modo retrospettivo. Considerando la mancanza di definizioni condivise di RP-ILD, i criteri che abbiamo utilizzato sono stati un'ammissione in Unità di terapia intensiva (ICU) per insufficienza respiratoria correlata a IIMs.

Risultati. Nella nostra coorte (n=133, 44 maschi, 89 femmine) abbiamo identificato 17 pazienti (13%) con una storia di neoplasia (8 maschi, 9 femmine, un'età media di 62 anni all'insorgenza di IIMs, IQR 53-67, e di 56 anni alla diagnosi di neoplasia, IQR 51-66). Tutti i pazienti tranne uno avevano tumori solidi. In 9 pazienti la diagnosi di neoplasia variava di ± 3 anni dall'esordio dell'IIM, in 3 pazienti il ritardo superava i 120 mesi. Tre (18%) pazienti presentavano una RP-ILD

rispettivamente a -82, -66 e 0 mesi dalla diagnosi del cancro. Quattro (24%) pazienti sono deceduti rispettivamente a 0, 0,7 e 66 mesi dopo la diagnosi del cancro. Il follow-up medio di 13 pazienti sopravvissuti al cancro era di 47 mesi (IQR 19-84) per IIM e 57 mesi (IQR 10-130) per neoplasia. Nella coorte generale, abbiamo osservato che la maggior parte dei pazienti senza diagnosi di cancro (76 su 116) aveva meno di 3 anni di follow-up. Quattordici dei 22 pazienti con ILD-RP senza neoplasia sono deceduti, 11 al momento dell'accesso in ICU. Di questi ultimi pazienti, non abbiamo potuto escludere una neoplasia occulta, a causa dell'emergenza della situazione. Abbiamo dati completi solo di un paziente, con una storia di 18 mesi di IIM prima dell'accesso in ICU, che è stato sottoposto ad autopsia, positiva per cancro.

Conclusioni. Questo è il primo studio indirizzato a fornire un quadro della relazione tra cancro e IIM positivi per anti-MDA5 (Fig. 1). La vicinanza temporale tra l'insorgenza di cancro e IIM di alcuni pazienti, ne potrebbe suggerire un legame. Tuttavia, analizzando questi casi, non siamo ancora in grado di indicare se sia lo sfondo autoimmune a rappresentare il *primum movens* per lo sviluppo della neoplasia o viceversa. Nonostante questo, sottolineiamo la necessità di uno screening accurato per neoplasie in pazienti con RP-ILD e positività anti-MDA5, soprattutto nei pazienti refrattari al trattamento.

Keywords: MDA5, dermatomiosite, neoplasie.

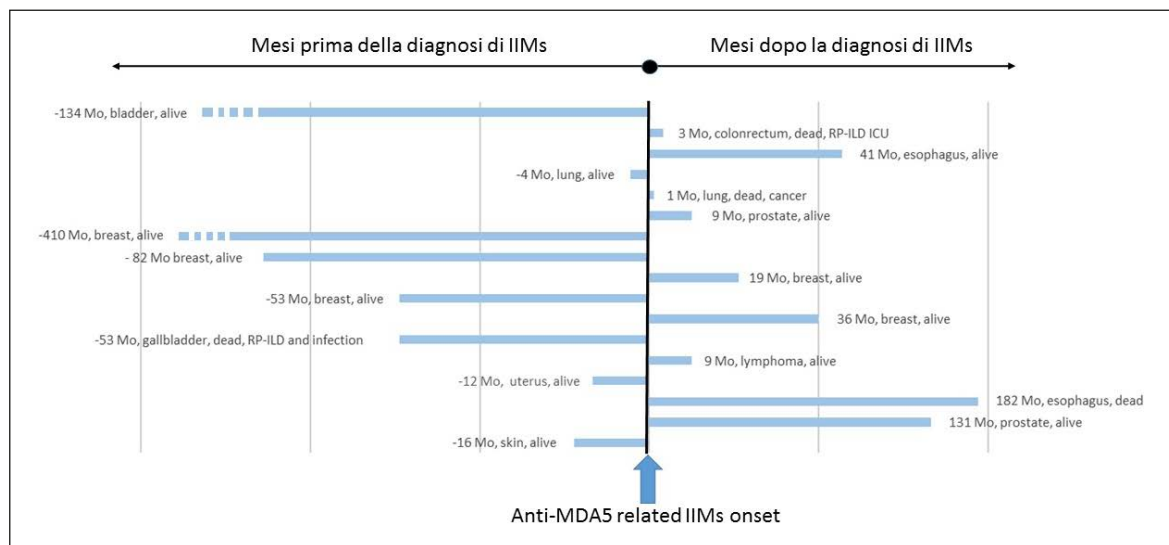


Figura 1 - Relazione temporale tra IIMs anti-MDA5 relata e neoplasie, natura della neoplasia e outcome; legenda: IIMs, Idiopathic Inflammatory Myopathies; Mo=months.

IL DANNO ARTICOLARE NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI: UN PROBLEMA NON COSÌ RARO **P244**

L. De Stefano, S. Bugatti, E. Marasco, G. Zanframundo, F. Locatelli, G. Sakellariou, S. Balduzzi, F. Motta, C. Montecucco, L. Cavagna
 Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. È ormai riconosciuto che l'interessamento articolare nella sindrome da anticorpi antisintetasi (ASSD) condivide diverse somiglianze cliniche con l'artrite reumatoide (RA). Tuttavia, manca ancora una valutazione completa del danno articolare in ASSD.

Noi abbiamo valutato il danno articolare in ASSD secondo lo Sharp van der Heijde Score (SHS).

Materiali e Metodi. Sono state eseguite radiografie di mani e piedi a tutti i pazienti con diagnosi di ASSD afferenti al nostro ospedale da Giugno e Ottobre 2018.

Per la diagnosi di ASSD era necessaria la positività per uno degli anticorpi antisintetasi (ARS), con almeno una tra le caratteristiche cliniche della classica triade della malattia (artrite, miosite e malattia polmonare interstiziale-ILD).

L'insorgenza di artrite non era obbligatoria per l'inclusione dei pazienti. In tutti i casi, erano disponibili anche i risultati del fattore reumatoide (RF) e degli anticorpi anti-proteina citrullinata (ACPA).

Le radiografie sono state valutate allo stesso tempo, secondo l'SHS, da due reumatologi addestrati (SB e GS), indipendentemente, in cieco rispetto a tutti gli altri dati.

Risultati. Abbiamo valutato 19 pazienti (11 femmine, 8 maschi), con un'età media all'esordio della malattia di 49 anni (intervallo interquartile, IQR, 45-65) e un follow-up medio di 72 mesi (IQR 12-126). Sedici pazienti avevano l'artrite, 14 miosite e 17 ILD. Dieci pazienti avevano un ASSD completo (artrite, miosite e ILD). Sedici pazienti erano positivi all'anti-Jo-1, i rimanenti 3 erano positivi per anti-PL7, anti-PL12 e

Tabella 1 - Analisi delle variabili messe in relazione allo SHS. Legenda SHS, Sharp-Van der Heijde score; ASSD, antisynthetase syndrome; RF, Rheumatoid Factor; ACPA, anticyclic citrullinated peptide antibodies; RA, Rheumatoid arthritis. Analisi statistica con Mann-Whitney test, p significativo <0.05, STATA Software, versione 15.1.

	All patients	Male	Female	Incomplete ASSD	Complete ASSD	Anti-Jo-1	Non anti-Jo-1	Anti-citrullinated bands	No Anti-citrullinated bands	RF positive	RF negative	ACPA positive	ACPA negative	RA/RA/ACPA criteria satisfied	RA/RA/ACPA criteria not satisfied
Number of patients (%)	19 (100%)	8 (42%)	11 (58%)	9 (47%)	10 (53%)	16 (84%)	3 (16%)	9 (47%)	10 (53%)	13 (68%)	6 (32%)	9 (48%)	10 (52%)	10 (53%)	9 (47%)
Anti-Jo-1 score, median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
p value	-	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98
SHS - Erosions, median (IQR)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	2 (0-2)	2 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
p value	-	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
SHS - Total, median (IQR)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)	10 (0-15)
p value	-	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11

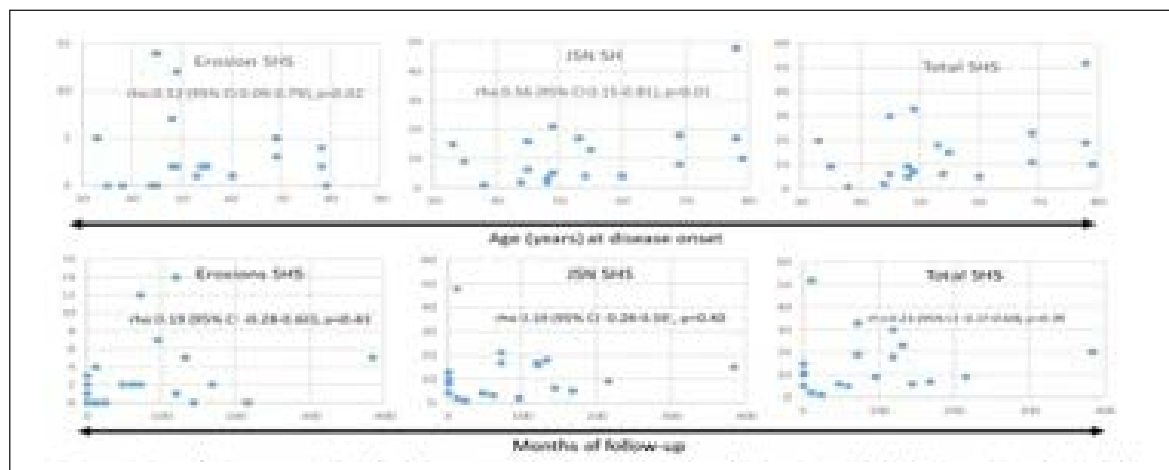


Figura 1 - Correlazione tra SHS, età al momento dell'Rx e durata di malattia. Legenda: SHS, Sharp van der Heijde score; JSN, Joint Space Narrowing.

anti-EJ ARS ciascuno. Tre pazienti erano ACPA positivi. Dieci pazienti soddisfacevano i criteri di classificazione EULAR/ACR 2010 per la RA. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi e 18 in terapia immunosoppressiva.

Quattordici pazienti avevano un SHS di erosione >0 . Una ASSD incompleta e l'assenza di mani da meccanico erano associati ad un SHS significativamente aumentato (Tab. I).

L'età ai raggi X, ma non la durata della malattia ha influenzato l'SHS in modo statisticamente significativo (Fig. 1). È interessante notare che i 4 pazienti che abbiamo valutato all'inizio della malattia presentavano un danno articolare (SHS > 0 per JSN in 4 e per erosione in 3 casi). Non sono state trovate altre relazioni significative.

Conclusioni. I nostri risultati confermano che il danno arti-

colare è molto comune nell'ASSD, anche precocemente nel decorso della malattia, soprattutto nei pazienti più anziani e anche in quelli senza evidenza clinica di artrite. Il completamento dei criteri di classificazione EULAR/ACR 2010 per RA non ha influenzato l'SHS, così come anche lo stato sierologico.

Il maggiore danno articolare in pazienti senza mani meccaniche e senza la triade completa, sembra indicare che l'artrite e l'ASSD potrebbero essere visti come condizioni distinte in sovrapposizione. Inoltre, il nostro risultato suggerisce la necessità di studi indirizzati a valutare la prevalenza di ARS in pazienti con artrite erosiva.

Keywords: *Sindrome antisintetasi, artrite, danno articolare.*

CD26 NELLE BIOPSIE MUSCOLARI DI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE**P245****R. De Lorenzo^{1,3}, C. Sciorati¹, A. Monno¹, S. Previtali², G.A. Ramirez^{1,3}, S. Cavalli³, F. Bonomi³, P. Rovere-Querini^{1,3}***¹Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano; ²Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE), Ospedale San Raffaele, Milano; ³Università San Raffaele, Milano*

Corpo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo eterogeneo di malattie del muscolo scheletrico e comprendono la polimiosite (PM), la dermatomiosite (DM), la miosite a corpi inclusi (IBM) e la miosite necrotizzante (NAM), tutte caratterizzate da danno muscolare immuno-mediato. I linfociti T attivati rappresentano l'infiltrato infiammatorio predominante nelle biopsie muscolari dei pazienti con PM e DM. L'assenza di cellule T regolatrici (Treg) è stata implicata nella persistenza del danno muscolare. CD26 è una glicoproteina di membrana nonché un'esopeptidasi a serina coinvolta nell'attivazione dei linfociti T e nell'amplificazione della produzione di citochine infiammatorie. La forma attiva dell'enzima CD26 è espressa selettivamente dai linfociti T attivati ed è stata descritta essere un marker di selezione negativa per le cellule Treg umane. Lo scopo di questo studio è stato valutare l'espressione di CD26 nelle biopsie muscolari di pazienti con MII e correlarla con i dati clinici e istologici dei pazienti.

Materiali e Metodi. L'immunofluorescenza è stata utilizzata per analizzare l'espressione di CD26 e la sua co-localizzazione con CD3 e CD31, markers rispettivamente di linfociti T e cellule endoteliali, nelle biopsie muscolari di 6 pazienti con DM, 6 con PM, 6 con IBM, 6 con NAM e di 6 controlli sani.

Risultati. Abbiamo trovato che CD26 è espresso nelle biop-

sie muscolari dei pazienti con MII ma non in quelle dei controlli sani, e il suo livello di espressione è massimo nei pazienti con DM. Nelle biopsie muscolari di tutti i pazienti con MII CD26 è distribuito non solo a livello della membrana extra-cellulare che circonda le miofibre e gli infiltrati cellulari, ma anche sulla membrana plasmatica dei linfociti T e delle cellule endoteliali. In particolare, la co-localizzazione di CD26 con CD31 è più marcata nelle biopsie muscolari dei pazienti con DM. Non abbiamo trovato alcuna associazione tra la morfologia dei vasi in termini di forma e calibro, e l'espressione di CD26 a livello endoteliale, suggerendo che CD26 è espresso a livello perivascolare indipendentemente dal grado di disfunzione vascolare. Abbiamo inoltre trovato che l'espressione di CD26 non correla con il grado di ipostenia muscolare, né è associata alla presenza di interstiziopatia polmonare, disfagia, mialgie o mani da meccanico. Una maggiore espressione di CD26 è stata trovata in biopsie muscolari con infiltrati infiammatori perivascolari, soprattutto cellule T e macrofagi.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che CD26 potrebbe rappresentare un marker innovativo per la diagnosi di MII e un potenziale target per immunoterapie mirate.

Keywords: *Miosite, CD26, biopsia muscolare.*

DIFFERENCES IN ANTISYNTHETASE SYNDROME DEFINITION AND RELATED DIAGNOSTIC PERFORMANCE. A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW INFORMING THE NEW ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA.

P246

G. Zanframundo¹, G. Skellariou¹, S. Faghihi Kashani², R. Aggarwal², F. Locatelli¹, L. De Stefano¹, E. Marasco¹, P. Delvino¹, C. Montecucco¹, C.A. Scirè³, L. Cavagna¹

¹Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation and University of Pavia; ²Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, USA;

³Rheumatology Section, Department of Clinical Sciences, University of Ferrara

Background. To systematically upraise literature to retrieve the available definitions of ASSD and to evaluate their diagnostic performance.

Materials and Methods. Two research questions (Q1: how is ASSD defined; Q2: what is the diagnostic performance of the definitions) were rephrased into PICO terms to create search strategies. Studies on patients with ASSD, including a definition of the disease with any study design, excluding case-reports and narrative reviews, were eligible for inclusion. The diagnostic performance had to be tested against the reference standard of expert opinion. PubMed and Embase were searched from 01/01/1984 to 06/11/2018. Moreover, the ACR and EULAR congress abstracts (2017-2018) were hand searched. The titles and abstracts of the retrieved studies were screened by pairs of reviewers, the full-text of studies fulfilling the inclusion criteria was assessed to confirm eligibility. The references of the included studies were also evaluated in search of additional studies.

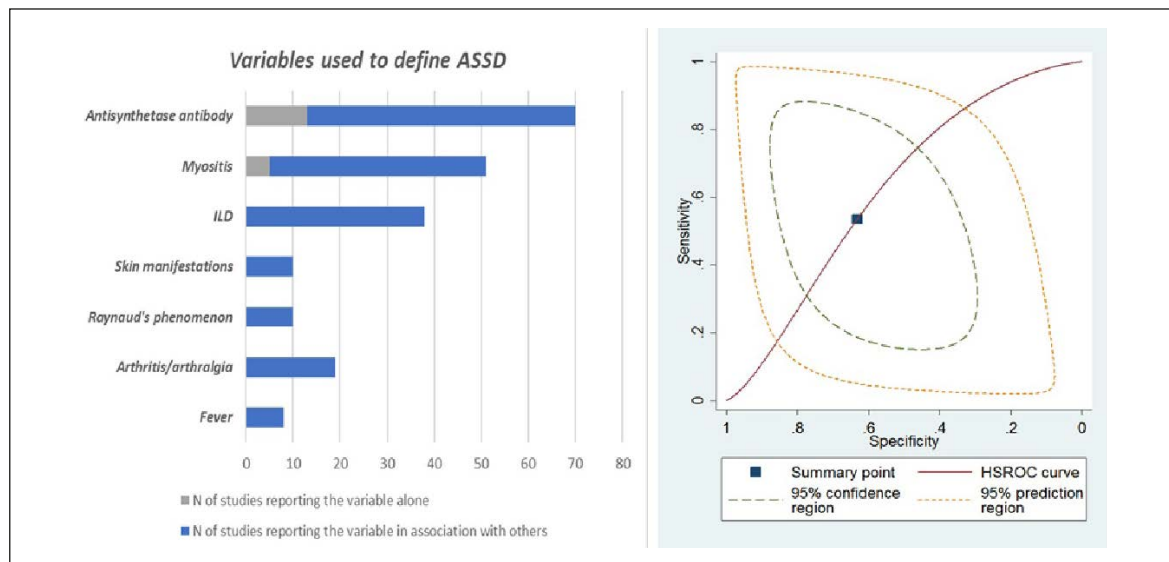
Data from primary studies were extracted into a pre-specified extraction form and, if possible, 2x2 tables to assess diagnostic performance were completed. Sensitivities, specificities, positive and negative likelihood ratios (LR) were calculated for each study. If the diagnostic performance of a definition or variable was assessed in at least 4 studies, a meta-analysis of diagnostic performance was undertaken. The risk of bias (RoB) was assessed using the most appropriate tool depending on study design.

Results. The searches retrieved 4358 studies, of which 375

suitable for full-text review. Finally, 77 studies were included, along with 1 additional study from hand search and 3 congress abstracts. 72 studies were included in Q1 and 9 in both Q1 and 2. The presence of antisynthetase antibodies (70 studies), mainly anti-Jo1 (57 studies); myositis (51 studies), mainly defined clinically (32 studies); and interstitial lung disease (38 studies) were the variables most frequently used to define ASSD. Other variables, such as arthritis (19 studies), Raynaud's phenomenon and skin manifestations (10 studies each) were included less frequently. Most commonly, ASSD was defined by a combination of clinical and serological variables. However, no study evaluated the diagnostic performance of such combined definitions. Most of the studies included in Q2 (6) evaluated specific variables of muscle biopsy, one evaluated MRI and 2 clinical variables, with a wide variability in the performance of each item. It was possible to meta-analyze data only to assess the performance of perifascicular necrosis/atrophy: pooled sensitivity (95%CI) was 0.53 (0.33,0.72) and specificity 0.63 (0.47,0.76), pooled LR+1.45 (0.72,2.89) and LR- 0.73 (0.40,1.34).

Conclusions. ASSD is defined according to a variety of combinations of serological, clinical and histological variables which performance has not been tested so far, and from the limited evidence available single muscle biopsy variable seem to perform poorly. The systematic review confirms the need of data and consensus driven classification criteria for ASSD.

Keywords: Antisynthetase, myositis, myopathies.



VALUTAZIONE DI UN NUOVO TEST BASATO SULLA TECNOLOGIA PMAT (PARTICLE-BASED MULTI-ANALYTE TECHNOLOGY) PER LA DETERMINAZIONE DEGLI AUTOANTICORPI MIOSITE-SPECIFICI IN UNA COORTE ITALIANA

P247

A. Ghirardello¹, A. Seaman², K. Malyavantham², M. Richards², C. Bentow², S. Casas², M. Mahler², A. Doria¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ²Ricerca e Sviluppo, Inova Diagnostics, San Diego, CA, USA

Corpo del lavoro. Gli autoanticorpi miosite-specifici (MSA) rappresentano un valido biomarker per la diagnosi di miopatia infiammatoria idiopatica (IIM), utile anche per stratificare i pazienti in relazione alle diverse caratteristiche cliniche, prognostiche e di risposta alla terapia. La standardizzazione dei metodi di determinazione dei MSA riveste grande importanza, data la possibilità che i tali anticorpi possano essere considerati quale criterio classificativo delle IIM. Lo studio ha lo scopo di valutare la performance clinica di una nuova tecnologia multi-analitica "particle-based" automatizzata (PMAT) per la determinazione dei MSA, confrontata con i metodi comunemente usati nei laboratori di autoimmunologia.

Materiali e Metodi. Lo studio includeva 92 pazienti consecutivi (72 femmine, 20 maschi) con IIM secondo i criteri di Bohan e Peter, seguiti presso la Reumatologia dell'Università di Padova, rispettivamente affetti da dermatomiosite (DM, n=43), polimiosite (PM, n=15), sindrome antisintetasi (ASS, n=15), miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM, n=10), miosite paraneoplastica (CAM, n=6), DM clinicamente amiotopatica (CADM, n=2), e sindrome overlap (Overlap, n=1). I sieri sono stati testati con la tecnologia PMAT (Aptiva Autoimmune Myopathy Reagent, Inova Diagnostics, research use only; per le varie specificità antigeniche dei MSA ricercati vedi

Tabella), e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti con i comuni metodi di routine (IP=immunoprecipitazione; WB=western blot; LIA=line immunoassay, Euroimmun, Lubbeck, Germania; ELISA, Inova Diagnostics, USA). Per valutare la specificità clinica del test PMAT, sono stati testati i sieri di 775 soggetti, comprendenti pazienti e soggetti sani di controllo paragonabili per età e sesso ai pazienti oggetto dello studio.

Risultati. La specificità clinica del metodo PMAT è risultata pari al 99,6%. La frequenza di ciascun MSA nei diversi subset di IIM, determinata mediante PMAT, è riportata in Tabella I. Rispetto alle metodiche di routine, PMAT ha dimostrato una concordanza globale del 79,3%: 19/92 sieri hanno dato risultati discordanti.

Conclusioni. La nuova tecnologia multi-analitica PMAT ha dimostrato una buona performance nella determinazione dei MSA nelle IIM, confermando le note associazioni cliniche dei MSA, e rappresentando una possibile alternativa ai comuni test diagnostici quali IP, WB, LB, ELISA.

Keywords: Autoanticorpi, anticorpi miosite specifici, metodiche di laboratorio.

Tabella I - Prevalenza dei singoli MSA nei diversi subset di IIM determinata con la tecnologia PMAT.

Subtype	Mi-2	TIF1- γ	NXP-2	SAE	MDA5	PL-7	PL-12	OJ	EJ	HMGCR	SRP
DM (n=43)	20.9% (n=9)	27.9% (n=12)	7% (n=3)	4.7% (n=2)	16.3% (n=7)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2.3% (n=1)	4.7% (n=2)
PM (n=15)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6.7% (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%	20% (n=3)	46.7% (n=7)
ASS (n=15)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	13.3% (n=2)	6.7% (n=1)	60% (n=9)	0,0%	6.7% (n=1)	0,0%	0,0%
IMNM (n=10)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20% (n=2)	70% (n=7)
CAM (n=6)	0,0%	66.7% (n=4)	0,0%	16.7% (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16.7% (n=1)
CADM (n=2)	0,0%	50% (n=1)	0,0%	50% (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Overlap (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100% (n=1)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total (n=92)	9.8% (n=9)	18.4% (n=17)	3.3% (n=3)	4.3% (n=4)	9.8% (n=9)	2.2% (n=2)	10.9% (n=10)	0,0%	1.1% (n=1)	6.5% (n=6)	18.5% (n=17)

DM = dermatomiosite; PM = polimiosite; ASS = sindrome antisintetasi; IMNM: miosite necrotizzante immuno-mediata; CAM = miosite associata a neoplasia; CADM = DM clinicamente amiotopatica.

UTILITÀ DEGLI ANTICORPI MIOSITE-SPECIFICI NELLA DIAGNOSI DI MIOSITE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 17 ANNI **P248**

A. Sonaglia, L. Quartuccio, E. Treppo, E. Cavallaro, S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, E. Di Poi, S. De Vita
Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria Della Misericordia, Udine

Corpo del lavoro. Scopo del lavoro: valutazione retrospettiva dell'iter diagnostico-terapeutico effettuato dai pazienti affetti da miosite seguiti presso il nostro Centro dal 2003 al 2019, ipotizzando un ruolo diagnostico prioritario della sierologia (anticorpi miosite-associati e miosite-specifici).

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso i pazienti con diagnosi di miosite (dermatomiosite, polimiosite, sindrome da anti-sintetasi, miosite da statine, miosite a corpi inclusi) seguiti tra gennaio 2003 e marzo 2019; abbiamo studiato l'iter diagnostico, l'approccio terapeutico e l'outcome clinico.

Risultati. Sono stati identificati 39 pazienti, 11 maschi (28,2%) e 28 femmine (71,8%), con età media alla diagnosi di 54±14 anni, così suddivisi: 18 con dermatomiosite (46,2%), 13 con sindrome da anti-sintetasi (33,3%), 3 con miosite da statine (7,7%), 3 con miosite a corpi inclusi (7,7%), 2 con polimiosite (5,1%). Le positività anticorpali riscontrate erano: 11 anti-Jo1 (28,2%), 8 antiSSA-Ro52 (20,5%), 6 antiSSA-Ro60 (15,4%), 5 anti-Mi2alfa (13%), 3 anti-SRP (7,7%), 3 anti-MDA5 (7,7%), 3 anti-HMGCoAR (7,7%), 3 anti-SAE (7,7%), 2 anti-Tif1 (5,1%), 2 anti-NXP2 (5,1%), 2 anti-PM-Scl (5,1%), 2 anti-SSB/La (5,1%), 1 anti-RNP (2,5%), 1 anti-Ku (2,5%); 2 casi (5,1%) erano negativi per tutti gli autoanticorpi ricercati. Circa un terzo dei pazienti (14/40: 35%) presentavano più di una positività anticorpale. Gli ANA erano presenti in 30/39 (76,9%).

Alla diagnosi 35 pazienti (89,7%) presentavano impegno cli-

nico muscolare, 19 (48,7%) impegno polmonare, 25 (64,1%) cutaneo, 15 (38,4%) articolare, 3 (7,7%) cardiaco. L'iter diagnostico è stato completato con EMG in 31 pazienti (79,4%), in 20 (51,2%) con la biopsia muscolare e in 10 (25,6%) con RMN. Per escludere una possibile eziologia paraneoplastica, 24 pazienti (61,5%) hanno effettuato PET-TC, risultata positiva in 2/24, 8,3% (cancro mammella e cancro colon).

In 33 pazienti (84,6%) abbiamo studiato l'impegno polmonare mediante PFR e in 30 (76,9%) abbiamo approfondito con HRCT (interstiziopatia in 16 casi, 41%).

I trattamenti utilizzati sono stati i seguenti: Ciclosporina in 23 pazienti (58,9%), IVIG in 23 (58,9%), Rituximab in 19 (48,7%), Tacrolimus in 16 (41%), Methotrexate in 12 (30,7%), Ciclofosfamide in 7 (17,9%).

Conclusioni. La disponibilità degli anticorpi miosite-specifici e miosite-associati permette oggi di inquadrare la larga maggioranza dei pazienti nell'ambito di una miosite specifica, anche senza ricorrere alla biopsia muscolare, rendendo attualmente la polimiosite una diagnosi più rara.

Un appropriato follow-up (es. per rischio di neoplasia) ed una terapia adeguata (in base al tipo di miosite) viene in tal modo consentita.

Keywords: Miositi, anticorpi miosite-specifici, anticorpi miosite-associati.

AUTOANTIBODY'S PROFILE AND CLINICAL CORRELATIONS IN A COHORT OF IIM FROM A SINGLE CENTER

P249

M. Fredi¹, I. Cavazzana², M. Frassi², P. Airò², N. Carabellese³, M. Taglietti², A. Tincani², F. Franceschini²

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

²U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili Brescia; ³Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili di Brescia

Background. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of systemic diseases characterized by a progressive proximal muscle weakness, specific cutaneous manifestations, characteristic electromyographic abnormalities, and inflammatory infiltrates in skeletal muscles.

The aim of this work was the description of IIM from a single center cohort with a specific focus on autoantibodies profile, cancer and mortality.

Materials and Methods. We revised clinical charts of IIM patients with at least 6 months of follow-up. ANA were detected by IIF on HEp-2 cells, myositis-specific (MSA) and myositis-associated autoantibodies (MAA) were tested by at least with one of the following methods: homemade counter-immune-electrophoresis, homemade protein and RNA immunoprecipitation and line immunoassay method (Euroline Myositis Antigens Profile Euroimmun).

Results. Of the 171 IIM patients, 56 (32.8%) had DM/JDM, 57 (33.3%) PM, 31 (18.1%) anti-synthetase syndrome (ASSD), 24 (14%) overlap myositis (OM), 1 inclusion body myositis and 1 autoimmune necrotizing myositis. Female to male ratio was 2.88:1 and 160 (93.5%) were Caucasian. Mean age at diagnosis was 59.3 years (range 6-80 years), mean follow-up 8.8 years (SD 7.3 years). The frequency of ANA, MSA and MAS and their distribution among IIM are reported in the table I. Clinical associations with MSA and MAA were mostly in line with previous findings (data not shown).

We collected 37 cases of cancer (21.6%): in 6 cases the cancer

was diagnosed more than 5 years before the IIM onset. Fourteen cases of cancer associated myositis (CAM) (8.2%), with an onset of cancer within 3 years from the diagnosis of IIM, were collected. The risk of developing cancer ever at 5, 10 and 15 years after IIM was 10.6%, 18.5% and 25% respectively. No statistically significant differences in the different subsets were found. Nine patients with CAM had one MSA and/or MAA: 4 anti-Ro, 3 Tif-1 γ , 2 Mi-2, 2 Ku; anti-Tif-1 γ resulted the only MSA specificity associated with CAM (p=0.004, OR 21.1, 95%CI 3,1-140). Four remaining patients were ANA/MSA/MAA triple negative. Moreover, we collected 22 death (12.8%), the survival rate at 5, 10 and 15 years after diagnosis was 93%, 87.8% and 78.4%; no differences in the prevalence or in the survival rate was found. Cancer was the most frequent causes of death with 12 cases, followed by complications related to dysphagia (3 cases), respiratory insufficiency (2 cases), cardiovascular events (2 cases), chronic kidney insufficiency (1 case), unknown causes of death (2 cases).

Conclusion. In our cohort an MSA was globally found in 50% of IIM, even if a considerable number of patients with PM did not show any ANA/MSA/MAA specificity (18 cases). Cancer resulted the first causes of death with 12 cases (54% of all the death). During the follow-up we observed a steady increase in the risk of developing cancer, that reached 25% after 15 years.

Keywords: Myositis specific antibodies, cancer, mortality.

Table I

	Global Cohort (N=171, %)	DM (N=56, %)	PM (N=57, %)	OM (N=24, %)	ASSD (N=31, %)
ANA positive patients	116 (67.8)	45 (80.3)	28 (49.1)	22 (91.6)	21 (67.8)
MSA end/or MAA positive patients	125 (73.1)	41 (73.2)	31 (54.3)	22 (91.6)	31 (100)
MSA positive patients	85 (49.8)	29 (51.8)	22 (38.5)	3 (12.5)	31 (100)
Jo-1	38 (22.2)	2 (3.5)	8 (14)	0 (0)	28 (90.3)
Ei/OJ	3 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.2)
PL-7/PL-12	5 (2.9)	0 (0)	3 (5.3)	0 (0)	2 (6.4)
NXP-2	14 (8.2)	12 (21.4)	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Tif-1 γ	5 (2.9)	5 (8.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SAE	1 (0.6)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MDA5	5 (2.9)	5 (8.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mi-2	11 (6.4)	6 (10.8)	4 (7)	1 (4.2)	0 (0)
SRP	5 (2.9)	0 (0)	3 (5.2)	2 (8.3)	0 (0)
MAA positive patients	68 (39.7)	20 (35.6)	14 (24.5)	21 (87.5)	13 (41.9)
Ro/SSA	42 (24.5)	15 (26.8)	8 (8.8)	8 (33.3)	11 (35.4)
La	6 (3.5)	1 (1.8)	0 (0)	3 (12.5)	2 (6.4)
PM/Sci	12 (7)	4 (7.1)	3 (5.2)	5 (20.8)	0 (0)
Ku	10 (5.8)	0 (0)	4 (7)	6 (25)	0 (0)
UI-RNP	5 (2.9)	0 (0)	0 (0)	3 (12.5)	2 (6.4)
Th/To	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
Other autoantibodies					
Su/centromere/topoisomerase I/ SL/SMN	6 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (8.3)	2 (6.4)
ANA/MSA/MAA negative	23 (13.4)	5 (8.9)	18 (31.6)	0 (0)	0 (0)
N° cancer after IIM diagnosis	31 (18.2)	12 (21.4)	11 (19.2)	3 (12.5)	4 (12.9)
Number of death	22 (12.8)	3 (5.3)	11 (19.2)	4 (16.6)	4 (12.9)

DESCRIPTION OF A SINGLE CENTER COHORT OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES**P250****M. Fredi, I. Cavazzana***U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia*

Background. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of systemic diseases characterized by a progressive proximal muscle weakness, specific cutaneous manifestations, characteristic electromyographic abnormalities, and inflammatory infiltrates in skeletal muscles.

The aim of this work was the description of IIM from a single center cohort with a specific focus on autoantibodies profile, cancer and mortality.

Materials and Methods. we revised clinical charts of IIM patients with at least 6 months of follow-up. ANA were detected by IIF on HEp-2 cells, myositis-specific (MSA) and myositis-associated autoantibodies (MAA) were tested by at least with one of the following methods: homemade counter-immune-electrophoresis, homemade protein and RNA immunoprecipitation and line immunoassay method (Euroline Myositis Antigens Profile 3, Euroimmun).

Results. Of the 171 IIM patients, 56 (32.8%) had DM or JDM, 57 (33.3%) PM, 31 (18.1%) Anti-synthetase syndrome ASSD,

24 (14%) overlap myositis (OM), 1 inclusion body myositis and 1 autoimmune necrotizing myositis. Female to male ratio was 2.88:1 and 160 (93.5%) were Caucasian. Mean age at diagnosis was 59.3 years (range 6-80 years), mean follow-up 8.8 years (SD 7.3 years). The frequency of ANA, MSA and MAS and their distribution among IIM are reported in the table 1. Clinical associations with MSA and MAA were in line on previous findings (data not shown).

We collected 37 cases of cancer: in 6 cases the cancer was diagnosed more than 5 years before the IIM onset. Fourteen cases of cancer associated myositis (CAM), with an onset of cancer within 3 years from the diagnosis of IIM, were collected. The risk of developing cancer ever at 5, 10 and 15 years after IIM was 10.6%, 18.5% and 25% respectively. No statistically significant differences in the different subsets were found.

Keywords: *Miositi, neoplasie, mortalità.*

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA DEPLEZIONE B-LINFOCITARIA NEL TRATTAMENTO DI DIVERSI SOTTOTIPI DI MIOPATIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA: CASE SERIES

P251

S. Giambalvo, F. Furini, A. Lo Monaco, M. Govoni

U.O.C. Reumatologia Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna - Dip. di Scienze Mediche Università di Ferrara

Corpo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni che principalmente coinvolgono i muscoli scheletrici ma che possono essere caratterizzate da altre manifestazioni cliniche. Nuove proposte di criteri classificativi si basano sul profilo anticorpale che sembra configurare diversi subsets di malattia con prognosi differenti.

La deplezione B-cellulare con Rituximab (RTX) può essere considerata un'opzione terapeutica per controllare le varie manifestazioni di miopatia infiammatoria idiopatica. Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza di RTX in una coorte monocentrica di pazienti affetti da MII e di analizzare l'influenza dei differenti subsets clinici e del profilo auto-anticorpale sulla risposta terapeutica.

Materiali e Metodi. I criteri di inclusione sono:

- 1) pazienti (pz) di età >18 anni che soddisfano i criteri di Bohan and Peter del 1975;
- 2) pz che hanno sviluppato resistenza o intolleranza ad almeno uno dei DMARDs convenzionali come metotressato, azatioprina, micofenolato mofetile e ciclosporina;
- 3) pz che hanno ricevuto almeno un ciclo completo di trattamento con RTX secondo il seguente schema: 1000 mg per 2 infusioni a distanza di 2 settimane. I dati demografici, clinici e terapeutici sono stati raccolti in modo retrospettivo.

Gli anticorpi miosite specifici (MSA) e gli anticorpi associati alle miositi (MAA) sono stati analizzati con ELISA Kit (Euroimmune Myositis profile 4). Fattore reumatoide (FR) e an-

ticorpi anti-citrullina (ACPA) sono stati analizzati secondo le procedure di laboratorio locali.

Risultati. Sono stati arruolati 14 pazienti affetti da MII: 5 (35.7%) con dermatomiosite, 6 (42.8%) con sindrome antisintetetica, 1 (7.1 %) con miosite necrotizzante e 2 (14.2 %) con polimiosite. La durata media di malattia è di 142 mesi (range 3-48 mesi) e l'età media di 56 anni (range 30-67). Le predominanti manifestazioni cliniche che hanno motivato la prescrizione di RXT sono: artrite (3 pz), miosite (7 pz), manifestazioni cutanee (4 pz) e interstiziopatia polmonare (2 pz). I principali dati clinici, terapeutici e sierologici di ciascun paziente sono descritti nella Tabella I. La durata media di terapia con RTX è di 32 mesi (range 1 -129 mesi). 13 su 14 pazienti hanno avuto beneficio dal trattamento con RTX e in 10 pazienti il dosaggio di prednisone è stato ridotto (Tab. I). 2 su 14 pazienti hanno interrotto la terapia: un paziente con polimiosite anti-SRP positiva per recidiva di malattia dopo due cicli di RTX e un paziente affetto da dermatomiosite per remissione completa dopo 6 cicli di RTX. 2 pazienti hanno manifestato reazioni avverse (herpes zoster e irritazione oro-faringea), che non sono state considerate tali da controindicare la prosecuzione di terapia.

Conclusioni. I nostri dati di real-life hanno confermato il ruolo del RTX come trattamento per tutti i tipi di MII e per differenti manifestazioni cliniche con un buon profilo di efficacia e sicurezza.

Keywords: Miositi, rituximab, anticorpi.

Tabella I

Pz	Diagnosi	Anticorpo	Precedente trattamento	Terapia in atto	Indicazione a terapia con RTX	Risposta a terapia con RTX	Prednisone prima di RTX (mg/die)	Prednisone dopo RTX (mg/die)
1	Sindrome antisintetetica	Jo-1	CyA, MTX, MMF, PDN	LFL, PDN	Artrite	si	10	2.5
2	Dermatomiosite	/	CyA, PDN	CyA	Miosite, manifestazioni cutanee	si	25	0
3	Sindrome antisintetetica	Jo-1	MMF, CyA, PDN	PDN	Miosite, interstiziopatia polmonare	si	12.5	2.5
4	Dermatomiosite	/	MMF, PDN	PDN	Manifestazioni cutanee	si	7.5	5
5	Miosite necrotizzante	SPR, NXP-2	MTX, AZA, MMF, IFX, CyA, PDN	MMF, PDN	Miosite	si	25	6.25
6	Sindrome antisintetetica	Jo-1	AZA, MTX, CyA, LFL, CYC, T, MMF, PDN	MMF, PDN	Interstiziopatia polmonare	si	4	4
7	Dermatomiosite	/	CYC, AZA, MTX, CyA, MMF, PDN	PDN	Miosite	si	16	4
8	Dermatomiosite	Ro52, Ro60	MTX, MMF, CyA, AZA, PDN	PDN	Manifestazioni cutanee	si	12.5	5
9	Sindrome antisintetetica	/	AZA, MTX, CyA, CYC, MMF, PDN	MMF, PDN	Miosite	si	12.5	10
10	Dermatomiosite	PM-Scl 75/100	MMF, PDN	PDN	Manifestazioni cutanee	si	12.5	10
11	Sindrome antisintetetica	Jo-1, Ro52, FR, ACPA	MMF, PDN	MTX, PDN	Artrite	si	10	2.5
12	Sindrome antisintetetica	Jo-1, Ro52, Ro60	CyA, MMF, PDN	MMF, PDN	Artrite	si	2.5	2.5
13	Polimiosite	Ku, SRP, PL1	MTX, LFL, CyA, PDN	PDN	Miosite	no	4	4
14	Polimiosite	/	/	/	Miosite	si	0	0

Legenda: CyA = ciclosporina, MTX = metotressato, MMF = micofenolato mofetile, LFL = leflunomide, PDN = prednisone, AZA = azatioprina, IFX = infliximab, CYC = ciclofosfamide, T = tacrolimus.

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA MUSCOLARE NELL'IDENTIFICAZIONE DI SPECIFICI PATTERN DI IMPEGNO MUSCOLARE NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P252

S. Barsotti¹, B. Mugellini², G. Aringhieri², A. Tripoli¹, C. Cardelli¹, E. Cioffi¹, V. Zampa², R. Neri¹, D. Caramella², M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²U.O. Radiodiagnostica I - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Corpo del lavoro. Nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (MII), la risonanza magnetica (RM) muscolare è considerata un utile strumento per la diagnosi e il follow up della malattia. Tuttavia, il significato clinico e il pattern di coinvolgimento muscolare non è ancora ben definito. L'obiettivo primario di questo studio è correlare le alterazioni presenti alla RM muscolare con i parametri clinici e valutare eventuali differenze nel pattern di interessamento muscolare tra dermatomiosite (DM) e polimiosite (PM) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da MII.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati di 85 pazienti con MII (criteri EULAR/ACR) che hanno eseguito RM dei muscoli pelvici e cosce dal 2010 al 2017, di cui 27 pazienti con DM e 58 con PM, età media 58.6 ± 13.4 anni e con durata media di malattia 45 ± 73 mesi. Le immagini sono state studiate da radiologi esperti in 23 muscoli è stata valutata la presenza di edema, infiltrazione adiposa ed atrofia muscolare. Inoltre, sono stati raccolti i dati relativi ai livelli ematici di creatinin chinasi (CK) e alla forza muscolare misurata in 8 gruppi muscolari utilizzando test (MMT8).

Risultati. In 63 pazienti è stato riscontrato edema in almeno un muscolo analizzato. L'edema muscolare era più frequente nei pazienti con più breve durata di malattia (9.5 ± 47.0 vs 19.8 ± 97.2 p=0.031). Inoltre, i pazienti con edema muscolare avevano valori di CK più alti (1506 ± 1976 vs 235 ± 224 p<0.001) e MMT8 inferiore (63.6 ± 11.2 vs 69.8 ± 10.7 p=0.031), rispetto ai pazienti senza edema.

Quarantotto pazienti avevano infiltrazione adiposa, che era maggiormente presente nei pazienti più anziani (p=0.01) e in quelli con una malattia di più lunga durata (39.1 ± 95.4 vs 9.5 ± 12.5 p=0.024). Secondo l'analisi multivariata eseguita la durata di malattia rappresenta l'unico fattore indipendente per la presenza di infiltrazione adiposa (p=0.05). L'atrofia muscolare era presente in 17 pazienti ma non correlava con l'età o la durata di malattia. CK e MMT8 non variavano in modo significativo in presenza/assenza di infiltrato adiposo o atrofia muscolare.

L'edema e l'atrofia muscolari non erano differenti tra PM e DM, mentre l'infiltrazione adiposa era maggiormente presente nel compartimento posteriore delle cosce (bicipite femorale e muscolo semitendinoso) nei pazienti con PM rispetto ai pazienti con DM (68.2% vs 29.6% p=0.046).

Conclusioni. Le alterazioni identificate con la RM muscolare sono diverse in pazienti soprattutto in base alla durata di malattia e il pattern di infiltrazione adiposa, ma non quello dell'edema, può presentare una diversa distribuzione nei pazienti con DM e PM.

La RM può quindi dare informazioni aggiuntive per quanto riguarda la valutazione clinica del paziente, tuttavia non sembra in grado di aiutare a differenziare i vari sottogruppi di pazienti con MII.

Keywords: Infiammazione, miositi, risonanza magnetica.

STUDIO DELLE ALTERAZIONI DELLA DEGLUTIZIONE IN PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE**P253****E. Marasco¹, G. Bertino², L. De Stefano¹, L. Volpiano¹, P. Canzi², M. Benazzo², C. Montecucco¹, L. Cavagna¹**¹Dipartimento di Reumatologia, Università di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;²Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Università di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. La disfagia rappresenta un sintomo frequente e invalidante nei pazienti con miopatie infiammatorie idiopatiche (IIMs). Nonostante la rilevanza clinica, la valutazione della disfagia nei pazienti con IIMs non è standardizzata. La valutazione endoscopica funzionale della deglutizione (FESS) è un esame che consente, utilizzando l'endoscopia nasale, la valutazione diretta delle strutture anatomiche e delle abilità di deglutizione nelle diverse fasi della deglutizione. Lo scopo del nostro studio è di fornire la prima descrizione semiotica delle alterazioni della deglutizione mediante FEES in pazienti con IIMs.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 19 pazienti con una diagnosi di IIMs (10 pazienti erano positivi per un anticorpo MSA), di questi 16 riferivano disfagia sintomatica. Abbiamo diviso i pazienti in 3 gruppi in base ai livelli di deficit di forza muscolare. La fase orale e faringea della deglutizione è stata studiata mediante FESS da uno specialista ORL.

Risultati. Sei pazienti (32%) non presentavano alcun segno di malattia muscolare attiva (scala MRC 5, mediana CK 51 mU/ml, IQR 35-235), 5 pazienti (26%) presentavano una lieve riduzione della forza muscolare (scala MRC 4, mediana CK 76, IQR 54-220) e 8 pazienti (42%) mostravano una moderata riduzione della forza muscolare (scala MRC <3, media CK 1440, IQR 628-6180). Il 67% dei pazienti senza attività di malattia muscolare presentava una compromissione nella fase orale della deglutizione per i solidi e il 33% dei pazienti per i liquidi. Il 33% dei pazienti presentava una riduzione nell'at-

tivazione della fase faringea sia per i liquidi che per i solidi, e solo il 17% mostrava segni di penetrazione, aspirazione o residui faringei. Tra i pazienti con moderata attività muscolare, l'80% presentava una riduzione della fase orale della deglutizione per i solidi e del 40% per i liquidi; il 60% presentava una riduzione nell'attivazione della fase faringea per i solidi, mentre il 40% per i liquidi; il 40% dei pazienti presentava segni di penetrazione, aspirazione o residui faringei. Infine, nel gruppo di pazienti con grave attività della malattia muscolare, l'88% dei pazienti ha mostrato una compromissione nella fase orale per i solidi e del 50% per i liquidi; il 63% mostrava una riduzione dell'attivazione della fase faringea per i solidi mentre il 50% per i liquidi; il 75% dei pazienti mostrava segni di penetrazione, aspirazione o residuo faringeo. Il 15% dei pazienti (3 casi) presentava una disfunzione nello sfintere esofageo superiore. Tre pazienti (15%) hanno richiesto la nutrizione attraverso il sondino nasogastrico.

Conclusioni. La FESS ha permesso l'identificazione di disfunzioni negli atti deglutitori nei pazienti con IIMs. Le disfunzioni della deglutizione erano più frequenti nei pazienti con maggiore coinvolgimento muscolare, tuttavia le alterazioni erano presenti anche nei pazienti senza segni clinici di attività muscolare e senza sintomi di disfagia. La FEES si è dimostrata essere uno strumento utile per la valutazione della disfagia nei pazienti con IIMs.

Keywords: *Miosite, disfagia, FESS.*

CARATTERISTICHE CLINICHE E IMPATTO PROGNOSTICO IN PAZIENTI CON INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES IN UN SETTING MULTIDISCIPLINARE

P254

E. Marasco¹, F. Melon², G. Zanframundo¹, A. Valentini³, V. Morandi¹, V. Codullo⁴, L. Volpiano¹, C. La Carruba², F. Motta¹, P. Delvino¹, C. Montecucco¹, L. Cavagna¹

¹Dipartimento di Reumatologia, Università di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ²Dipartimento di Pneumologia, Università di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ³Istituto di Radiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Rhumatologie Cochin Hospital, Paris Descartes University, Parigi, France

Corpo del lavoro. La “Interstitial Pneumonia with Autoimmune feature” (IPAF) è una malattia definita di recente che include pazienti con malattia polmonare interstiziale (ILD) con caratteristiche di autoimmunità, che però non soddisfano i criteri di classificazione per le patologie del tessuto connettivo (CTD). Tuttavia, anche se i pazienti con IPAF condividono caratteristiche cliniche e sierologiche con i pazienti con CTD, non siamo a conoscenza dell’evoluzione clinica dei pazienti affetti da IPAF. Lo scopo del nostro lavoro è di definire le caratteristiche cliniche e l’evoluzione dei pazienti con IPAF.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato pazienti con una diagnosi di IPAF seguiti da un team multidisciplinare. I dati sono stati raccolti in modo retrospettivo dalle cartelle cliniche del nostro ospedale.

Risultati. Abbiamo incluso 25 pazienti (76% femmine), con un’età media di 67 anni (intervallo interquartile, IQR,59-74) e un follow-up di 32 mesi (IQR 22-69). Il test ANA è risultato positivo in 23 casi (92%), mentre la positività citoplasmatica è stata osservata in 17(68%) (Fig. 1). Gli anticorpi anti-ENA erano positivi in 9 pazienti (36%) (in 7 anti-Ro52, e in 2 anti-RNP). Un paziente era positivo per anti-PM-Scl, uno per anti-Mi2 e uno per anticorpi anti-Ku. Questi ultimi due anticorpi non sono inclusi nel dominio sierologico di IPAF. Nella maggior parte dei casi i pazienti presentavano alla HRTC un pattern di tipo “Nonspecific Interstitial Pneumonia” (NSIP) (19 casi, di cui 7 con aspetti fibrosanti e 3 con concomitante polmonite organizzativa [OP]). Tre pazienti avevano un pattern tipo “usual interstitial pneumonia” (UIP) e 3 un pattern di tipo OP. La maggior parte dei pazienti (60%) soddisfaceva solamente i domini morfologici e sierologici per la definizione di IPAF. I domini clinici soddisfatti per la diagnosi di IPAF erano: artrite (16%), fenomeno di Raynaud (20%), telangiectasie palmari (8%), mani da meccanico (4%) e “hiker’s feet” (4%). Nella nostra coorte abbiamo osservato anche altre caratteristiche cliniche e strumentali non incluse nei criteri IPAF ma suggestivi per CTD: miopatia infiammatoria (12%), xerofthalmia (4%), sclerodattilia (4%), scleroderma pattern alla capillaroscopia (4%), dilatazione esofagea (8%). Il decorso clinico è stato variabile in 5 casi (20%): 3 pazienti hanno sviluppato artrite dopo ILD e 2 hanno sviluppato ILD rispettivamente dopo artrite e insorgenza di miopatia infiammatoria. Tre pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva (ICU) per ILD rapidamente progressiva (RP) e due sono morti (rispettivamente 2 mesi e 54 mesi dopo l’insorgenza di ILD), mentre il terzo paziente è stato ricoverato due volte in ICU per RP-ILD. Cinque (20%) pazienti, incluso l’unico dimesso dall’ICU, necessitavano di ossigeno terapia. Le terapie a cui sono stati sottoposti i pazienti sono riportate in Figura 2.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che la prognosi dei pazienti con IPAF è altamente variabile, con pazienti che hanno sviluppato RP-ILD, altri con un lento e progressivo peggioramento delle funzioni respiratorie, mentre altri ancora con una malattia sostanzialmente stabile.

Keywords: IPAF, ILD, autoanticorpi.

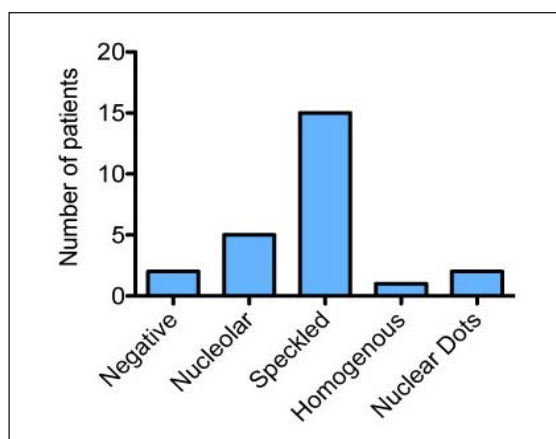


Figura 1 - Pattern degli anticorpi antinucleo nei pazienti con IPAF.

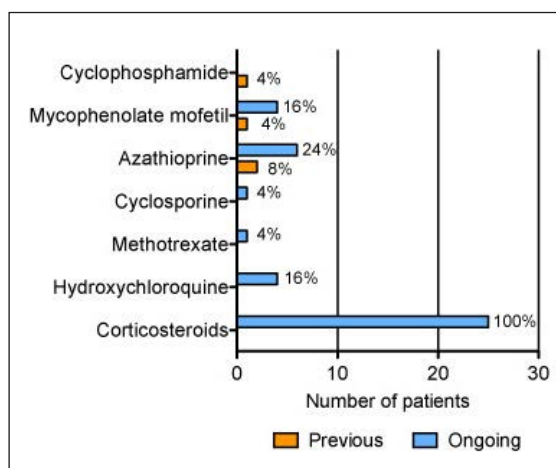


Figura 2 - Farmaci immunosoppressori per il trattamento dei pazienti con IPAF.

THE SPECTRUM OF MYOSITIS ANTIBODIES: CLINICAL CORRELATION AND PREVALENCE OF ANTI-DFS70**P255****C. Esposito¹, T. Carbone^{2,3}, A. Carriero², V. Picerno², M.C. Padula², A.A. Padula¹, V. Pafundi³, S. D'Angelo^{2,4}**

¹Rheumatology Division Internal Medicine Department, Prato Hospital, Prato; ²IReL, Rheumatology Institute of Lucania, San Carlo Hospital, Potenza; ³Immunopathology Laboratory, San Carlo Hospital, Potenza; ⁴Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Background. Myositis can be a clinical feature of several rheumatic disease. In inflammatory idiopathic myopathies (IIM), such as Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Antisynthetase syndrome (ASS), muscular lesions are immune-mediated and may associate with multiorgan involvement. The aim of this study is to characterize antibodies (MSA=myositis specific antibodies; MAA=myositis associated antibodies; anti-DFS70ab=anti-dense fine speckled antibodies) in IIM and myositis related to other rheumatic diseases, with particular attention to clinical correlations and cancer history.

Materials and Methods. 37 patients with myositis (including IIM, overlap syndrome and myositis related to other rheumatic diseases) were screened. Anti-DFS70ab pattern was determined by indirect immunofluorescence on HEp-2000 cells. Detection of anti-DFS70ab specificity, of MSA, of MAA and of other Scleroderma associated antibodies were performed using immunoblotting assay. Clinical, serological and instrumental data were recorded.

Results. 15 patients had a diagnosis of DM, 8 of PM, 3 of ASS, 5 of overlap syndrome (3 SSc, 1 SS, 1 cryoglobulinemia), 6 of myositis related to other rheumatic disease (1 SSc, 1 RA, 2 UCTD, 2 LES). In IIM overall frequencies of MSA and MAA were 46.1% (12/26) and 38.4% (10/26) respectively, concomitantly expressed in 5/26 cases. The 30.7% (8/26) of patients were negative for any type of antibodies. Mi-2 (4/15=26.6%), NXP-2 (3/15=20%) and SRP (2/15=13.3%) were detected in DM subset and associated with typical skin lesions, muscle weakness, dysphagia and microvascular damage on capil-

laroscopy. Jo-1 was positive in 5/26 patients (2 PM, 2 ASS, 1 DM=19.2%) characterized by interstitial lung disease, arthritis, skin involvement and muscle weakness and by pulmonary hypertension when associated with TIF1-gamma (1 DM=6.6%). SSaRo52 was the most frequent MAA detected in IIM (5/26=19.2%) generally associated to arthritis, muscle weakness, cardiac involvement, dysphagia and raynaud's phenomenon. Autoantibodies profile in overlap syndrome and myositis related to other rheumatic diseases was characterized by prevalence of MAA, more frequently PM-Sc1100/75, RNP, Ku, SSaRo52/60. Only in 1 patient with an overlap SSc/PM HMGCR reactivity was detected. As far as cancer association, a positive history was found in 8.1% (3/37), related more frequently to Jo1 and SSaRo52. Anti-DFS70ab were positive in 2/26 patients with IIM (7.6%; 1 DM and 1 PM) and in 1 with SSaRo60. No cases of anti-DFS70ab positivity was found in other subsets.

Conclusions. Prevalence of MSA and MAA and their clinical correlations in our population are comparable to data reported in literature. Mi-2, NXP-2 and SRP can be considered markers of DM, while Jo-1 a predictor of lung involvement. Jo1/SSaRo52 positivity is reported in association with lung cancer, but to our knowledge no data are present about melanoma. Our preliminary data confirm that, not only in DM but also in PM, anti-DFS70ab were observed with a low frequency; however more studies are needed to establish their pathogenetic role.

Keywords: Myositis, antibodies, clinical correlation.

ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE E IMPEGNO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE**P256**

A. Altobelli, C. Angelelli, K. Stefanantoni, G. Pellegrino, R. Lucchetti, M. Vasile, R. Priori, R. Scrivo, G. Valesini, V. Ricciari
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. Polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) sono miopatie infiammatorie idiopatiche acquisite nelle quali è frequente il coinvolgimento del microcircolo con manifestazioni che possono essere di tipo ischemico, infiammatorio o tromboembolico (Oldroyd A. 2017). La videocapillaroscopia (NVC) è una metodica di imaging per lo studio in vivo del microcircolo e uno scleroderma-like pattern è stato descritto dal 27 al 57% dei pazienti con PM/DM, mentre anomalie capillaroscopiche isolate sono riscontrabili fino al 100% dei pazienti [Bergman R 2003; Mugii N. 2009]. In particolare, un'associazione tra la presenza di anse capillari dilatate e l'interstiziopatia polmonare (IP) è stata descritta in entrambe le patologie [Ganczarzyk ML 1989], mentre nella DM è stata riportata l'associazione tra scleroderma-like pattern e attività di malattia (Myositis Disease Activity Assessment Tool) (Mugii N. 2011).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di manifestazioni capillaroscopiche in pazienti con PM o DM, ricercando possibili associazioni con i parametri clinici e di laboratorio.

Materiali e Metodi. Per ciascun paziente sono stati raccolti i principali dati clinici e di laboratorio ed è stata eseguita NVC delle mani con valutazione dei parametri morfologici (numero, lunghezza, distribuzione, dimensioni delle anse capillari) e della presenza di microemorragie. Il risultato è stato espresso con uno score semiquantitativo (0-3) (Cutolo M. 2000).

Risultati. Sono stati arruolati 24 pazienti (età media \pm DS

58,04 \pm 15,14 anni; durata media di malattia \pm DS 93,90 \pm 148,55 mesi; F/M 17/6), di cui 10 (41,7%) affetti da PM e 14 (58,3%) da DM in accordo con i criteri di Bohan e Peter (Bohan A. 1975). Di questi, 2 (8,33%) riferivano fenomeno di Raynaud (FdR), 4 (16,7%) avevano un'artrite periferica, mentre 10 (41,7%) presentavano IP alla TC torace ad alta risoluzione (HRTC). Tra le comorbidità, 4 (16,7%) pazienti erano affetti da diabete mellito tipo 2 e 9 (37,5%) da ipertensione arteriosa. Alla NVC è stato rilevato uno score >1 (anomalie presenti in più del 33% della superficie capillaroscopica) in 6 PM (60%) e in 9 DM (64,3%). Uno scleroderma-like pattern era presente in 7 (50%) pazienti con DM e in nessuno con PM, mentre 5 pazienti (50%) con PM presentavano alterazioni evidenti non caratterizzabili. Uno score capillaroscopico >1 è risultato associato con la presenza di IP all'HRTC ($p=0.01$). Non sono state riscontrate associazioni con il FdR, la presenza di artrite, i livelli di CPK né con la presenza di comorbidità.

Conclusioni. Il nostro studio, seppure condotto in un ristretto numero di pazienti, conferma la frequente presenza di alterazioni NVC, in corso di PM/DM e mostra una associazione significativa tra score capillaroscopico elevato e presenza di IP. Questi risultati preliminari necessitano di conferme su una casistica più ampia e selezionata nonché una valutazione prospettica dei pazienti.

Keywords: Polimiosite, dermatomiosite, capillaroscopia.

DERMATOMIOSITE CON T CELL LARGE GRANULAR LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA P257

S. Scarpato¹, C. Naclerio¹, T. Urrar¹, L. Vetiver², C. Califano²

¹ASL Salerno, Scafati; ²ASL Salerno, Pagani

Corpo del lavoro. A giugno 2016 presso il nostro reparto si ricoverò un paziente di 52 anni con miosite, affetto da diversi anni di T cell-large granular lymphocytic leukemia (TLGL leukemia). Accusava da anni astenia muscolare, dispnea da interstizioalveolite, CK elevato (2172), ANA 1280 cg, FR 1038. Linfociti 55,8% Beta2 Microglobulina 4.5 LDH 649. All'EMG potenziali polifasici. Fu dimesso con terapia Ciclosporina 3 mg/kg/die e Prednisolone 25 mg, con buona risposta clinica.

Materiali e Metodi. Dopo 1 anno, comparsa di rush eliotropo a viso e tronco ("V-neck sign"), e marcata astenia: CK 2177, Mioglobina 682, LDH 774 Beta2 Microglobulina 4.7 Linfociti 62%. Aumentammo la dose di Ciclosporina a 3,5 mg/kg/die, con buona risposta dopo 1 mese.

Risultati. Durante la (TLGL leukemia) possono essere riscontrati nel sangue periferico, milza e midollo dei cloni di large granular CD8+CD57+ CTLs, raramente associati a disturbi autoimmuni. Biomarkers aggiuntivi correlabili possono essere la linfocitosi, il rapporto ridotto CD4/CD8 e l'incremento della conta dei CD8.

Conclusioni. Recentemente è stata segnalata l'associazione tra la Miosite da corpi inclusi e la T-LGL leukemia. Il dato originale del nostro caso clinico invece è l'associazione tra

la Dermatomiosite e la T-LGL leukemia, con buona risposta alla terapia.

Bibliografia

1. Christian W. Keller, Jens Schmidt & Jan D. Leunemann Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2017; 4(6): 422-445.
2. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1905-1913.
3. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, et al. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain.* 2016; 139(Pt 5): 1348-1360.
4. Bateau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica.* 2010; 95: 1534-1541.
5. Rosche B, Jacobsen M, Cepok S, et al. Myositis in a patient with large granular leukocyte leukemia. *Muscle Nerve.* 2004; 29: 873-877.

Keywords: *Dermatomiosite, TLGL leukemia, polimiosite.*

FORMA FAMILIARE DI MIOSITE A CORPI INCLUSI: CASE REPORT**P258****F. Cafarelli¹, L. Coladonato¹, M. Fornaro¹, F. Montini¹, M. Tampoia², A. Amati³, G. Lapadula¹, F. Iannone¹**¹D.E.T.O. - Sezione di Reumatologia, Università di Bari, ²Patologia Clinica, Policlinico di Bari;³Servizio di Neurofisiopatologia, Policlinico di Bari

Corpo del lavoro. Le miositi a corpi inclusi (IBM), sono le più comuni miopatie infiammatorie idiopatiche dopo i 50 anni, con una prevalenza di 3-5 casi ogni 100.000 abitanti. In letteratura sono riportati solo rarissimi casi di forme ereditarie di IBM. Descriviamo il caso di una forma familiare di IBM.

Materiali e Metodi. *Caso 1:* Donna di 73 anni affetta da IBM dal 2011. Insorgenza di tetraipostenia e disfagia per solidi circa 2 anni prima. Giungeva alla nostra attenzione a Febbraio 2018, riferendo peggioramento della tetraipostenia nell'anno precedente, associato a dispnea per sforzi lievi (riscontro di ILD alla TC torace nel Settembre 2017); lieve incremento del CPK, emocromo nella norma, autoimmunità negativa. Alla RMN delle cosce, atrofia con sostituzione fibroadiposa quadricipitale. HAQ pari a 2.87 (disabilità severa); MMT-12 (4,23 a dx e 4,33 a sx) ed MMT-8(55/80) evidenziavano un deficit severo a carico dei muscoli glutei, muscoli prossimali degli arti superiori ed inferiori e distali superiori. Per riscontro di interstiziopatia polmonare, non frequente in tali miopatie, si impostava terapia con Micofenolato Mofetile (2g/die) e cicli di FKT. Nei mesi successivi stabile l'impegno polmonare e peggioramento dell'impegno muscolare (ultimo MMT-12 4/4,11 ed MMT-8 46/80).

Caso 2: fratello, 74 aa con diagnosi di IBM dal 2013, posta ad un anno dall'inizio della sintomatologia. Prima visita presso la nostra U.O. a Febbraio 2018. Presentava atrofia dei muscoli quadricipiti, riferiva cadute accidentali e disfagia per i solidi; MMT-8(74/80) ed MMT-12(4,92/4,79) evidenziavano lieve riduzione della forza muscolare; HAQ 1.25 (disabilità lieve). Si disponeva per terapia con Azatioprina 100 mg/die, associata a

FKT. Nel corso delle successive visite il paziente riferiva buon controllo della sintomatologia, con parziale ma costante miglioramento della forza muscolare (ultimo MMT-12 4,96/4,87 ed MMT-8 78/80). Per ipertransaminasemia, si sostituiva Azatioprina con Micofenolato Mofetile 2g/die, successivamente sospeso per scarsa compliance, con consiglio ad eseguire solo cicli di FKT.

Risultati. Trai due fratelli sono state riscontrate notevoli differenze, in termini di forza muscolare e grado di disabilità, mentre dal punto di vista immunostochimico, entrambe le biopsie muscolari presentavano "ragged red-fibers", vacuoli "rimmed" ed accumuli di materiale sarcoplasmatico TDP43. Nella colorazione E-E e nella Tricromica sec. Engel della donna, inoltre venivano riscontrate cellule infiammatorie mononucleate (linfociti T-CD4+/CD8+), disposte attorno a fibre non necrotiche, reperti non presenti nella biopsia del fratello.

Conclusioni. La descrizione di questo caso, supporta l'ipotesi di un coinvolgimento genetico alla base delle IBM. Data la difficoltà nell'eseguire indagini genetiche nella pratica clinica quotidiana, sarebbe utile una valutazione familiare per riconoscere precocemente quelle forme ereditarie, in cui una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento possono migliorare l'evoluzione di questa grave forma di miopatia. Ulteriori studi sono necessari per comprendere quali aspetti possano giustificare un andamento di malattia diverso in pazienti appartenenti al medesimo nucleo familiare.

Keywords: *Miopatie infiammatorie, IBM familiare, biopsie muscolari.*

L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE IN REUMATOLOGIA: UN CASO DI NOCARDIOSI POLMONARE IN PAZIENTE CON DERMATOMIOSITE ANTI-MDA5 POSITIVA, SOTTO TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

P259

A. Biglia, E. Bozzalla Cassione, F. Brandolino, A. Milanese, F. Bobbio Pallavicini, S. Bugatti, L. Cavagna
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Corpo del lavoro. Sottolineare l'importanza della diagnostica differenziale in pazienti reumatologici immunodepressi, qualora insorgano lesioni polmonari di incerta natura eziologica.

Materiali e Metodi. Donna di 69 anni, mai fumatrice; in anamnesi ipertensione arteriosa essenziale e familiarità per K mammella. In aprile 2017 diagnosi di dermatomiosite amioipatica anti-MDA5+, con coinvolgimento cutaneo tipico (papule di Gottron, rash eliotropio ed ulcere cutanee), interstiziopatia polmonare (NSIP), poliartrite periferica, scleroderma pattern active alla capillaroscopia e piastrinopenia autoimmune (anti-GPIIa/IIa+). Iniziale trattamento con Ciclosporina e terapia steroidea (50 mg/die, a scalare fino a 37,5 mg/die). Nel gennaio 2018 comparsa di edemi declivi, ortopnea, ipertensione arteriosa (PA 188/105 mmHg) e progressione dell'ILD; diagnosi di scompenso cardiaco ad eziologia mista, infettiva (isolamento al BAL di *Aspergillus terreus*) ed ipertensiva iatrogena. Avviato quindi trattamento con Itraconazolo (12 settimane) e sostituita Cys con Azatioprina. A HRCT torace di controllo di luglio 2018, riscontro di lesioni nodulari confluenti in piramide basale dx (d max 14 mm) e nel segmento post del lobo inf sx (d max 14 mm). Nell'ipotesi di un quadro di natura infettiva, veniva ridotto dosaggio steroide a 18,75 mg/die, con ricomparsa di piastrinopenia (36.000/ μ L); la paziente veniva quindi ricoverata nel nostro Reparto, per gli accertamenti del caso. A esami: aumento degli indici di flogosi (PCR 1,27 mg/dL, VES 60 mm/h), PCTI negativa, emocolture negative. Eseguito BAL, con negatività di tutti i culturali. Per la piastrinopenia, si

aumentava nuovamente lo steroide a 37,5 mg/die, ma a ciò conseguivano puntate febbrili (Tc 38,5°C) e rialzo della PCR fino a 6,12 mg/dL. Eseguita quindi PET/TC di approfondimento: ipercaptazione metabolica delle lesioni polmonari note (SUV max: 9,89). Data l'eziologia non chiara di tali lesioni (infettive, neoplastiche, o da OP), si effettuava biopsia TC-guidata di una di esse.

Risultati. Ad esame istologico del campione biotico abbondante infiltrato infiammatorio di granulociti neutrofilici; ad esami culturali positività per *Nocardia abscessus*. Veniva quindi avviata antibiotico terapia (secondo antibiogramma) con Amikacina e Linezolid ev e ridotta nuovamente la posologia steroidea. Ciò comportava un abbassamento della conta piastrinica fino a valori di 10.000/ μ L, per cui venivano infuse Immunoglobuline ev. La paziente veniva dimessa nel settembre 2018 con valori di PLT di 211.000/ μ L ed indicazione a proseguire terapia antibiotica al domicilio con Linezolid per os.

Conclusioni. Questo caso clinico sottolinea l'importanza di una corretta diagnosi differenziale in caso di lesioni polmonari insorte in pazienti reumatologici immunodepressi, in particolare con dermatomiosite anti-MDA5+. I pazienti con questa patologia, peraltro, presentano un aumentato rischio neoplastico, tra cui per il K polmone. Le caratteristiche radiologiche delle lesioni potrebbero non essere sufficienti ad una corretta discriminazione eziologica, per cui a volte è necessario ricorrere al BAL o addirittura alla biopsia polmonare.

Keywords: *Dermatomiosite, immunodepressione, nocardiosi.*

ANOMALIE CAPILLAROSCOPICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE NON IDIOPATICA, SENZA F DI RAYNAUD: IL CONTRIBUTO ALLA DIAGNOSI E I PATTERN PIÙ FREQUENTI IN UNA CASISTICA DEL GRUPPO DI STUDIO MULTIDISCIPLINARE DELLE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI DELL'AUSL ROMAGNA

P260

F. Girelli¹, S. Tomassetti², L. Gardelli¹, S. Piciucchi¹, A. Dubini³, M. Bruschi¹, A. Arcadu², C. Ravaglia², M. Nizzoli¹

¹U.O. Medicina Interna Servizio di Reumatologia. Ospedale G.B. Morgagni, Forlì; ²U.O. Pneumologia Interventistica. Ospedale GB Morgagni, Forlì; ³Servizio di Radiologia. Ospedale G.B. Morgagni, Forlì

Corpo del lavoro. La capillaroscopia periungueale mostra anomalie specifiche in pazienti affetti da Sclerosi sistemica (SSc), della quale costituisce un item classificativo secondo i criteri ACR 2013. Anomalie capillaroscopiche caratteristiche, non specifiche, sono state descritte in pazienti affetti da altre connettiviti, fra cui miopatie idiopatiche infiammatorie (IIM), in particolare Sd da Anticorpi Antisintetasi) e Miositi.

Scopo del nostro studio è di valutare il contributo diagnostico della capillaroscopia periungueale in pazienti con ILD non primitiva senza f di Raynaud e individuare quali anomalie del pattern sclerodermico siano più frequentemente osservate.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva dei referti capillaroscopici di pazienti affetti da ILD per i quali, in base a valutazione clinica pneumologica e reumatologica, presenza di autoanticorpi, caratteristiche di HRCT e biopsia polmonare (prevalentemente eseguita con criotomo), veniva effettuata la capillaroscopia periungueale, anche in assenza di f di Raynaud (fR-), per sospetta connettivite sistemica latente. La capillaroscopia è stata eseguita con VideoCAP DS medica[®], con ad epiluminescenza e ingrandimento 200X; le immagini sono state archiviate. Di ogni referto si è valutato, utilizzando scale semiquantitative, effetto flou, regolarità del pettine capillare, presenza di megacapillari, caratteristiche del flusso. Per l'analisi statistica le tabelle di contiguità 2X2 con il test chi².

Risultati. Sono stati esaminati i dati di 34 pazienti sottoposti a valutazione multidisciplinare. Nei 16 con fR+ la diagnosi con-

clusiva era di SSc e sd antisintetasi in 6, miosite in 4; dei 18 pazienti fR-, la diagnosi conclusiva è stata SSc in 3, antisintetasi in 9, miosite in 6. L'ANA test è risultato positivo in 6/18 dei paz fR- e in 7/12 dei fR+, mentre i miosite specifici sono risultati positivi in 11 e 12/18 pazienti rispettivamente. I pattern anatomoradiologici più frequenti sono risultati NSIP/OP (8 e 10 pazienti nei gruppi fR+ e fR-) seguiti da UIP (2 e 5 rispettivamente) e OP (2 in ciascun gruppo). La combinazione di anomalie capillaroscopiche più frequente è stata ectasie+flusso melmoso, rispettivamente in 9/16 dei fR+ e in 7/17 dei fR-, seguita da megacapillari+flusso melmoso (7 e 5 pazienti) e anarchia+megacapillari (5 e 4 pazienti). Singolarmente, le anomalie capillaroscopiche più frequenti sono state megacapillari (10 e 7 pazienti), flusso melmoso (8 e 7), anarchia (4 e 5) ed effetto flou (3 e 8) rispettivamente fra i paz fR+ e fR-.

Conclusioni. In pazienti con ILD secondaria a connettivite, l'ANA test è risultato significativamente negativo nel gruppo senza f di Raynaud (p=0.03). Fra le anomalie capillaroscopiche dello scleroderma pattern considerate singolarmente, l'effetto flou è risultato prevalente, seppure non in modo significativo, nei pazienti del gruppo fR-. Nel percorso diagnostico dei pazienti con ILD non primitiva è consigliabile eseguire una capillaroscopia periungueale, anche senza f di Raynaud.

Keywords: *Capillaroscopia, pneumopatie interstiziali, f di Raynaud.*

RUOLO DEL BARICITINIB IN UN CASO DI DERMATOMIOSITE CON IMPEGNO MUSCOLARE E CUTANEO REFRATTARIO

P261

P. Delvino¹, L. De Stefano¹, E. Marasco¹, C. Montecucco¹, L. Cavagna¹, M. Carducci², G. Ripamonti², P. Delvino²

¹U.O. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Centro Ortopedico di Quadrante SPA, Ospedale Madonna del Popolo, Omegna

Corpo del lavoro. La dermatomiosite (DM) è un sottotipo di miopatia infiammatoria idiopatica contraddistinto da caratteristiche manifestazioni cutanee. In una proporzione significativa di pazienti, le lesioni cutanee e l'ipostenia prossimale tendono a rispondere parzialmente o a recidivare nonostante gli approcci terapeutici convenzionali. Il baricitinib è un inibitore selettivo della Janus chinasi (JAKi) di tipo I e II, approvato in caso di artrite reumatoide. Alcuni studi hanno evidenziato, in corso di DM, un'elevazione dei marcatori correlati alla via di segnalazione degli interferoni di tipo I, la quale risulterebbe inibita dall'impiego dei JAKi. Sporadici case reports hanno riportato l'evidenza di efficacia del tofacitinib principalmente sulle manifestazioni muscolo-cutanee in corso di DM. Scopo del nostro lavoro è descrivere l'efficacia del baricitinib in un caso di DM con manifestazioni cutanee e muscolari multirefrattarie.

Materiali e Metodi. Donna di 58 anni affetta da DM, diagnosticata nel 2014 sulla base di poliartralgie, iperpiressia, rash eliotropo, papule di Gottron, disfagia e miopatia prossimale degli arti con elevazione del CK (2494 U/L) e segni di sofferenza muscolare all'elettromiografia. Si impostava terapia immunosoppressiva con prednisone 1 mg/kg/die, idrossiciclorochina 200 mg/die e metotressato fino a 20 mg/settimana, con risoluzione delle artralgie e della disfagia, iniziale beneficio sull'ipostenia dei cingoli con normalizzazione degli indici di miocitolisi, ma persistenza delle note lesioni cutanee. Negativa la ricerca di una concomitante patologia eteroplastica. Per il peggioramento dell'ipostenia prossimale con persistente edema muscolare evidenziato alla RMN in corso di décalage

steroido, la paziente veniva sottoposta a 5 cicli di immunoglobuline per via endovenosa, con beneficio solo transitorio sul piano muscolare, senza alcun miglioramento delle manifestazioni cutanee, caratterizzate da edema ed eritema lillaceo in sede palpebrale, papule di Gottron ulcerate alle mani e segno di Gottron in sede olecranica. A causa di una persistente mucosite in corso di metotressato si modificava la terapia immunosoppressiva con l'introduzione di azatioprina (2 mg/kg/die), sospesa dopo circa 10 giorni per intolleranza gastroenterica. Nessun beneficio clinico dall'assunzione di ciclosporina (3 mg/kg/die). Dinanzi alla persistenza delle manifestazioni muscolari e cutanee e la recidiva dell'artrite, in un quadro simil-reumatoide, si avviava, a gennaio 2019, terapia con baricitinib (4 mg/die), la quale permetteva, a 3 mesi, un netto miglioramento delle lesioni cutanee, dell'artrite e dell'ipostenia con normalizzazione degli indici di miocitolisi, beneficio clinico mantenuto a 6 mesi dall'inizio del farmaco.

Risultati. La terapia con baricitinib ha permesso, a distanza di 3 mesi, un miglioramento significativo delle manifestazioni cutanee e muscolari secondarie a DM. L'effetto clinico si è mantenuto a 6 mesi dall'avvio del trattamento, in assenza di eventi avversi legati al farmaco.

Conclusioni. Il presente rappresenta, a nostra conoscenza, il primo caso descritto di DM dell'adulto, con impegno muscolare e cutaneo polirefrattario, responsivo a terapia immunosoppressiva con baricitinib.

Keywords: Miopatia infiammatoria, dermatomiosite, baricitinib.



P262 - P281 SESSIONE POSTER 13

MISCELLANEA (1)

Moderatori:

S. Antonelli, I. Pontikaki

DRUG RETENTION RATE DI ANAKINRA E FATTORI PREDITTIVI DI PERSISTENZA AL TRATTAMENTO NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA E NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO

262

J. Sota¹, D. Rigante², P. Ruscitti³, A. Insalaco⁴, P. Sfriso⁵, S. De Vita⁶, R. Cimaz⁷, G. Lopalco⁸, G. Emmi⁹, F. La Torre¹⁰, C. Fabiani¹¹, A.N. Olivieri¹², M. Cattalini¹³, M. Alessio¹⁴, R. Manna¹⁵, O. Viapiana¹⁵, M. Pardeo⁴, A. Maier¹⁶, C. Salvamani²¹, R. Talarico¹⁸, M. Mosca¹⁸, S. Colafrancesco¹⁹, R. Priori¹⁹, M.C. Maggio²⁰, F. De Benedetti⁴, A. Vitale¹, R. Giacomelli³, L. Cantarini¹

¹Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçets Disease Clinic, Department of Medical Sciences, Surge, Siena; ²Periodic Fever Research Center, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; ³Division of Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, University of L'Aquila; ⁴Division of Rheumatology, Department of Pediatric Medicine, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Roma; ⁵Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; ⁶Department of Medical and Biological Sciences, Rheumatology Clinic, University of Udine; ⁷Rheumatology Unit, Meyer Children's Hospital, University of Florence; ⁸Department of Emergency and Organ Transplantation-Rheumatology Unit, University of Bari; ⁹Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ¹⁰Pediatric Rheumatology section, Pediatric Unit, Giovanni XXIII - Pediatric Hospital, Bari; ¹¹Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; ¹²Dipartimento della donna del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹³Pediatric Clinic, University of Brescia and Spedali Civili di Brescia; ¹⁴Department of Pediatrics, University Federico II, Napoli; ¹⁵Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona; ¹⁶Struttura Semplice di Reumatologia, Ospedale di Bolzano; ¹⁷Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Azienda Ospedaliera ASMN IRCCS, Reggio Emilia; ¹⁸Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ¹⁹Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Unit, Sapienza University of Rome; ²⁰University Department Pro. S.A.M.I., University of Palermo; ²¹Azienda Ospedaliera Universitaria Modena

Corpo del lavoro. L'obiettivo di questo studio multicentrico era quello di valutare l'effectiveness di Anakinra (ANA), espressa in termini di drug retention rate (DRR) e valutare fattori predittivi di persistenza alla terapia in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA) e malattia di Still dell'adulto (AOSD).

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di 61 pazienti sJIA e 76 AOSD trattati con ANA in 25 centri di riferimento nazionali. Lo scopo primario del lavoro è stato quello di analizzare la DRR complessiva di ANA nei pazienti sJIA e AOSD tramite le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Gli obiettivi secondari consistevano nel:

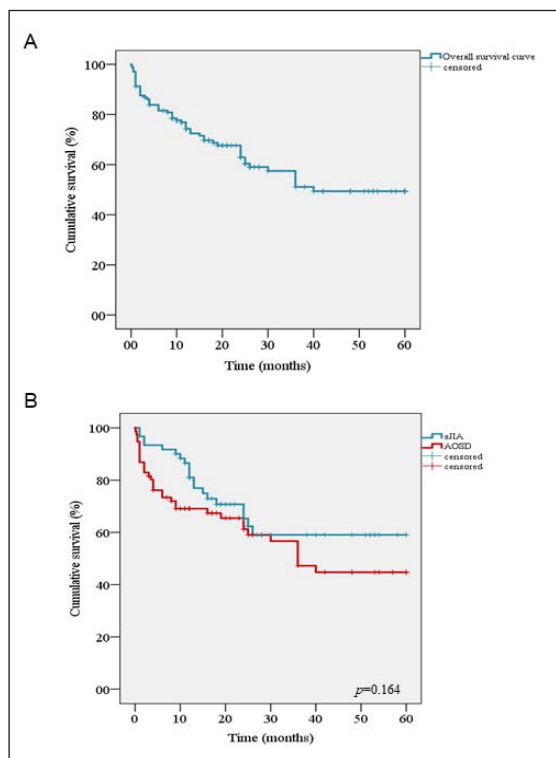
- 1) valutare l'impatto della linea biologica di trattamento e dell'utilizzo concomitante di immunosoppressori convenzionali (cDMARDs);
- 2) trovare eventuali fattori predittivi di persistenza al trattamento tra le variabili clinico-demografiche esaminate impiegando il Cox proportional hazard model con intervalli di confidenza fissati al 95%.

Risultati. La DRR di ANA a 12-, 24-, 48-, e 60 mesi di follow-up era di 74.3%, 62.9%, 49.4% e 49.4% rispettivamente, senza differenze statisticamente significative tra sJIA e AOSD ($p=0.164$) e tra i pazienti monoterapia rispetto a quelli trattati in associazione con cDMARDs ($p=0.473$). Contrariamente, una differenza significativa sulla DRR è stata identificata tra i pazienti naive per farmaci biologici e quelli precedentemente esposti ad altri farmaci biologici ($p=0.009$); tale differenza veniva preservata anche stratificando per patologia ($p=0.013$). All'analisi di regressione, i pazienti con occorrenza di eventi avversi (EA) ($HR=3.029$ [C.I. 1.750-5.242], $p<0.0001$) e quelli precedentemente esposti ad altri agenti biologici ($HR=1.818$ [C.I. 1.007-3.282], $p=0.047$) erano associati ad un rischio più alto di interrompere la terapia. Il ritardo diagnostico era significativamente più alto nei pazienti che interrompevano la terapia con ANA ($p<0.0001$). Inoltre, è stato osservato un effetto risparmiatore di corticosteroidi ($p=0.033$) e di cDMARDs ($p<0.0001$). Meno di 1/3 dei pazienti ha sviluppato EA, di cui 85% erano considerati lievi e il 70% di questi coinvolgeva la cute sottoforma di reazione al sito di iniezione o rash cutaneo generalizzato.

Conclusioni. I nostri risultati mostrano un'eccellente DRR

di ANA sia in pazienti sJIA che in quelli affetti da AOSD. La persistenza al trattamento può essere ulteriormente incrementata monitorando strettamente gli EA e impiegando l'inibizione dell'IL-1 precocemente come prima linea biologica. ANA presenta inoltre un buon profilo di sicurezza e un effetto risparmiatore di corticosteroidi e cDMARDs.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, malattia di Still dell'adulto, anakinra.



EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TARGETED THERAPY IN 21 PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER: ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO P263

N. Farina, A. Tomelleri, G. De Luca, G.C. Cavalli, C. Campochiaro, L. Dagna

Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una rara istiocitosi a cellule non Langerhans caratterizzata dall'infiltrazione multiorgano da parte di istiociti schiumosi. Tali cellule sono frequentemente caratterizzate dalla presenza di mutazioni attivanti a carico di componenti del pathway delle MAP-chinasi. L'utilizzo di farmaci con azione selettiva di inibizione nei confronti di componenti di tale pathway (targeted therapy) si è dimostrato efficace nel trattamento dei pazienti affetti da ECD. Nel nostro lavoro presentiamo i dati riguardanti i pazienti affetti da ECD trattati con targeted therapies presso il nostro Centro.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati riguardanti i pazienti affetti da ECD trattati con vemurafenib (VMF, inibitore di BRAF) o cobimetinib (CMB, inibitore di MEK) seguiti presso il nostro Centro. Per ogni paziente, abbiamo descritto le caratteristiche cliniche e demografiche al baseline, la terapia precedente ed il tipo di targeted therapy. Abbiamo quindi valutato la durata e la risposta al trattamento, gli eventuali effetti collaterali e le eventuali modifiche della posologia. Infine abbiamo valutato le cause di sospensione. Ciascun paziente è stato monitorato con una visita clinica a intervalli di 3-6 mesi associata a una valutazione tramite imaging almeno annuale.

Risultati. Su un totale di 42 pazienti affetti da ECD seguiti presso il nostro Centro, 21 (50%) sono stati trattati con targeted

therapies (la Tabella I riassume i dati clinici e demografici al baseline). Di questi, uno è stato trattato prima con VMF, poi con CMB ed infine nuovamente con VMF. Il totale dei treatment courses è risultato quindi 23 (18 VMF, 5 CMB). In tutti i pazienti, VMF è stato avviato al dosaggio di 960 mg die, mentre CMB alla dose di 40 mg die per 21 giorni consecutivi in cicli di 28 giorni. La Tabella II descrive il tipo di terapie concomitanti e pregresse, l'incidenza di eventi avversi e il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento. In seguito all'insorgenza di effetti avversi secondari alla terapia, in 5 casi (22%) la posologia del farmaco è stata ridotta, mentre in 7 casi (30%, 4 VMF e 3 CMB) il farmaco è stato definitivamente interrotto. In nessun paziente è stata osservata progressione clinica o radiologica di malattia e in nessun caso il trattamento è stato interrotto per giudicata inefficacia. Un paziente in terapia con VMF è deceduto per eventi non correlati alla malattia né alla terapia in atto. **Conclusioni.** La nostra esperienza conferma l'efficacia di VMF e CMB nel trattamento di ECD. Nonostante la loro efficacia, tali trattamenti sono però gravati da una significativa incidenza di effetti collaterali, in alcuni casi in grado di portare all'interruzione della terapia.

Keywords: Vemurafenib, cobimetinib, malattia di Erdheim-Chester.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio al baseline.

	Popolazione in studio (n=21)
Età all'esordio (anni)	48 ± 15
Sesso maschile (%)	82
Mutazione V600E di BRAF (%)	86
Coinvolgimento cardiovascolare (%)	77
Coinvolgimento pleuropolmonare (%)	73
Coinvolgimento SNC o orbitale (%)	91
Coinvolgimento retroperitoneale (%)	91
Coinvolgimento osseo (%)	100

Tabella II - Terapie concomitanti e pregresse alle targeted therapies, incidenza di eventi avversi e numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento. ANK, anakinra; CMB, cobimetinib; GC, glucocorticoidi; INFa, interferone alfa; MTX, metotrexate; TCZ, tocilizumab; VMF, vemurafenib.

	VMF (n=18)	CMB (n=5)
Durata trattamento (mesi)	17 ± 17	13 ± 9
Pregressa terapia (n)	16	5
Targeted therapy (n)	1	1
INFa (n)	11	3
GC (n)	8	2
MTX (n)	3	1
TCZ (n)	2	0
ANK (n)	0	1
Terapia concomitante (n)	8	1
GC (n)	8	0
MTX (n)	0	0
TCZ (n)	0	0
ANK (n)	3	1
Stop (n)	4	3
Pazienti con effetti avversi (n)	11	3
Tossicità renale (n)	5	1
Tossicità cutanea (n)	4	1
Reazione infiammatoria sistemica (n)	2	1

DRUG RETENTION RATE DEI FARMACI BIOLOGICI A 24 MESI NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO NELL'ERA PRE-CANAKINUMAB: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

P264

N. Farina, C. Campochiaro, A. Tomelleri, G.C. Cavalli, G. De Luca, E. Baldissera, L. Dagna

Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una rara patologia infiammatoria sistemica la cui terapia prevede l'uso di glucocorticoidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, immunosoppressori convenzionali (csDMARDs) e farmaci biologici (bDMARDs). Vi è paucità di dati in letteratura in merito al drug retention rate (DRR) di questi ultimi. Nella nostra coorte monocentrica di pazienti affetti da AOSD abbiamo valutato retrospettivamente il DRR dei bDMARDs somministrati.

Materiali e Metodi. Tra i pazienti affetti da AOSD seguiti presso la nostra Unità Operativa abbiamo selezionato quelli che sono stati trattati con almeno un bDMARD. Sono stati raccolti i dati inerenti le loro caratteristiche cliniche e di terapia. Le curve di sopravvivenza ed il DRR a 24 mesi dei diversi bDMARDs sono stati elaborati mediante il metodo Kaplan-Meier e confrontati tramite Log-rank test. È stata inoltre eseguita una subanalisi comparativa per indagare l'influenza sul DRR della terapia, pregressa o concomitante, con csDMARDs e del pregresso uso di bDMARDs.

Risultati. La nostra coorte comprende 111 pazienti con AOSD, dei quali 41 sono stati trattati con almeno un bDMARD (le loro caratteristiche cliniche sono riassunte nella Tabella I) per un totale di 76 treatment courses. Come mostrato in Tabella II, il bDMARD più utilizzato è risultato anakinra (ANK, n=41), seguito da tocilizumab (TCZ, n=20), etanercept (ETN, n=9), adalimumab (ADA, n=4) ed infliximab (IFX, n=2). 35 courses (46%) sono stati interrotti durante il periodo di follow-up. 14 courses (18%), pur non essendo stati interrotti, non avevano ancora raggiunto una durata di 24 mesi al momento dell'analisi dei dati (ANK n=9; TCZ n=5). 25 pazienti sono stati trattati per almeno 2 anni con lo stesso farmaco, per un totale di 27 courses (ANK n=17; TCZ n=9; ADA n=1). I DRR dei differenti farmaci calcolati a 24 mesi sono risultati i seguenti: 60% per TCZ, 53.1% per ANK, 6.6% per gli inibitori di Tumor Necrosis Factor (TNFi) ($p=0.036$). Nelle subanalisi comparative, il DRR di ANK è risultato sovrapponibile a quello di TCZ ($p=0.698$), ed entrambi sono risultati significativamente maggiori di quello dei TNFi (rispettivamente $p=0.010$ e $p=0.018$). Il DRR dei bDMARDs è inoltre risultato significativamente maggiore nei pazienti trattati, prima o concomitantemente alla terapia con bDMARD, con csDMARDs (rispettivamente $p=0.010$ e $p<0.001$), mentre il pregresso utilizzo di un diverso bDMARD non è risultato influenzare in modo significativo il DRR ($p=0.674$).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da AOSD in studio il DRR a 24 mesi di ANK e quello di TCZ sono risultati sovrapponibili tra loro ed entrambi significativamente maggiori di quello dei TNFi. Inoltre, la terapia pregressa o concomitante con csDMARDs è risultata influenzare positivamente il DRR dei bDMARDs.

Keywords: Malattia di Still dell'adulto, bDMARDs, drug retention rate.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio al baseline. PCR, proteina C reattiva; VES, velocità di eritrosedimentazione.

	Popolazione in studio (n=41)
Sesso femminile (%)	39
Età (anni)	38 ± 17
Durata di malattia (mesi)	43 ± 56
Febbre (%)	98
Rash (%)	68
Artrite (%)	91
Pleurite (%)	18
Pericardite (%)	18
Linfadenopatia (%)	30
Epatomegalia (%)	32
Splenomegalia (%)	34
Faringite (%)	64
Mialgie (%)	46
Forma sistemica (%)	61
Forma articolare cronica (%)	39
PCR (mg/l)	105 ± 91
VES (mm/h)	69 ± 40
Conta leucocitaria (cell/mm ³)	14883 ± 8318
Ferritina (ng/ml)	8931 ± 15000
AST (UI/l)	199 ± 484
ALT (UI/l)	277 ± 483

Tabella II - Caratteristiche dei treatment courses con bDMARDs. ANK, anakinra; TCZ, tocilizumab; ADA, adalimumab; ETN, etanercept; IFX, infliximab; bDMARD, biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, MTX, methotrexate; GC, glucocorticoidi. *dosaggio espresso in prednisone-equivalente.

	ANK (n=41)	TCZ (n=20)	ADA (n=4)	ETN (n=9)	IFX (n=2)	P
Durata di malattia (mesi)	49 ± 60	64 ± 68	12 ± 5	44 ± 44	65 ± 2	0.811
Terapia pre-bDMARD (%)	100	100	100	100	100	1.000
MTX (%)	78	90	100	78	100	0.975
bDMARD (%)	23	80	100	33	100	0.005
GC (%)	100	100	100	100	100	1.000
posologia GC (mg die)*	20 ± 18	16 ± 14	39 ± 1	24 ± 15	10 ± 5	0.401
csDMARD concomitante (%)	71	70	50	67	100	0.973
Interruzione terapia (%)	37	30	75	100	100	0.058
per inefficacia (%)	67	50	100	67	100	0.046
per effetti avversi (%)	27	33	0	33	0	0.351
per remissione (%)	6	17	0	0	0	0.934

PREVALENZA ED EPIDEMIOLOGIA DELLA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE E DELLA SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE: DATI PROVENIENTI DA UN CENTRO ITALIANO P265

R. Talotta¹, L. Mosca², F. Rucci³, A.L. Brucato⁴, F. Atzeni¹, C.F. Perno⁵, F. Scaglione², U. Cavallari²

¹Università degli Studi di Messina; ²Unità Operativa di Genetica Medica, ASST GOM Niguarda, Milano; ³Università degli Studi di Milano; ⁴Dipartimento di Medicina Interna, ASST-FBF-Sacco, Milano; ⁵Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASST GOM Niguarda, Milano

Corpo del lavoro. L'obiettivo di questo studio è stato quello di riportare la prevalenza del genotipo e del fenotipo di una coorte di pazienti valutati presso il nostro centro per sospetta diagnosi di Febbre Mediterranea Familiare (FMF) e/o Sindrome Periodica Associata al recettore del Fattore di Necrosi Tumorale (TRAPS).

Materiali e Metodi. I dati genetici e demografici dei pazienti sottoposti a test genetico per la ricerca di varianti patologiche dei geni Mediterranean Fever (MEFV) e TNF Receptor Superfamily Member 1A (TNFRS1A) sono stati raccolti retrospettivamente e analizzati statisticamente. I geni MEFV (NM_000243) e TNFRS1A (NM_001065) sono stati esaminati tramite sequenziamento diretto bidirezionale con metodica Sanger.

Risultati. Sono stati raccolti in totale 168 casi, di cui l'88.0% di etnia caucasica. La manifestazione clinica più comune era la febbre periodica (121 casi), mentre i sintomi muscolo-scheletrici, intestinali, oculari e cutanei, la polisierosite e la linfoadenopatia erano presenti in percentuali variabili di pazienti. La genotipizzazione del gene MEFV, effettuata in 159 pazienti, ha confermato la diagnosi di FMF in 31 casi, portando all'iden-

tificazione di 8 differenti varianti patologiche (p.Glu148Gln, p.Phe479Leu, p.Met680Ile, p.Met694Val, p.Met694Ile, p.Lys695Arg, p.Val726Ala, p.Arg761His). La genotipizzazione del gene TNFRS1A, utile alla diagnosi di sindrome TRAPS, è stata effettuata in 80 pazienti ed ha rivelato la presenza della variante patogena p.Cys102Tyr in eterozigosi in un solo individuo. La variante p.Ala744Ser del gene MEFV si è dimostrata significativamente associata a punteggi più severi dell'indice Eurofever ($p=0.02$) e al rischio di ricevere la diagnosi di FMF in accordo ai criteri di Federici et al. ($p=0.01$). I pazienti di origine egiziana o originari del Sud Italia avevano una maggiore prevalenza di varianti patologiche a carico del gene MEFV.

Conclusioni. I dati raccolti dimostrano che la variante p.Ala744Ser del gene MEFV è significativamente associata ai punteggi Eurofever ed al rischio di FMF. Essa, pertanto, potrebbe aggiungere una maggiore specificità ai criteri classificativi attuali nell'individuare pazienti con FMF nel bacino Mediterraneo.

Keywords: Febbre mediterranea familiare, TRAPS, analisi genetica.

INIBITORI DEI CHECK-POINT (CPI) E PATOLOGIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: ESPERIENZA MONOCENTRICA **P266**

F. Ferro¹, I. Petrini², A. Antonuzzo², E. Elefante¹, G. Governato¹, A. Parma¹, V. Signorini¹, F. Manzo Margiotta¹, C. Tani¹, M. Mosca¹, C. Baldini¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; ²U.O. Oncologia, Pisa

Corpo del lavoro. Descrivere presentazione clinica, la gestione terapeutica e l'outcome di pazienti in terapia con check-point inhibitors (CPI) e manifestazioni autoimmuni di interesse reumatologico.

Materiali e Metodi. Studio osservazionale nel quale sono stati inclusi:

- pazienti che in terapia con CPI presentassero reazione immune farmaco-indotta (IAE);
- soggetti con pre-esistente malattia autoimmune sistemica in follow-up reumatologico che iniziassero terapia con CPI per neoplasie metastatiche.

I dati demografici, clinici e sierologici dei pazienti sono stati raccolti dal team multidisciplinare onco-reumatologico sia al baseline che al termine del follow-up analizzando sia l'outcome oncologico che quello dell'IAE.

Risultati. Sono stati inclusi 17 pazienti (M/F: 11/6) con età mediana di 71 anni (range 47-83) che presentavano le seguenti diagnosi oncologiche: carcinoma del polmone NSCLC (11/17), 3/17 melanoma (3/17) carcinoma a cellule squamose del seno paranasale (2/17), epatocarcinoma (1/17). I CPI impiegati per le diagnosi suddette erano: Nivolumab (8/17), Pembrolizumab (6/17), Atezolizumab (2/17), e Duvalumab (1/17). Dei pazienti inclusi, 13/17 non avevano storia reumatologica pre-esistente e venivano inviati a visita reumatologica per IAE muscolo scheletrici o cutanei. L'inquadramento reumatologico concludeva per: oligoartrite asimmetrica (2/17), polimialgia reumatica-like (5/17), mialgie aspecifiche (3/17), lupus cutaneo da farmaci (2/17), porpora agli arti inferiori (1/17). Tre pazienti presentavano ANA positivi a titolo medio-elevato, nessun paziente

FR, anti-CCP o ENA. I restanti 4/17 pazienti con pre-esistente malattia autoimmune sistemica erano già in follow-up reumatologico per Sindrome di Sjogren (1/4), Lupus Eritematoso sistemico (2/4) e PMR (1/4) e al momento dell'inizio della terapia con CPI risultavano in remissione stabile senza terapia o con basse dosi di steroide e/o idrossiclorochina. In 2/4 casi (1 LES e 1 pSS) non si sono verificati episodi di riattivazione della malattia autoimmune durante la terapia con CPI, nei restanti 2 casi sono stati osservati fenomeno di Raynaud con ischemia critica alle dita delle mani (LES) e riacutizzazione del dolore ai cingoli (PMR). Tutti i pazienti (12/17) con IAE hanno necessitato della sospensione temporanea della terapia oncologica e di terapia steroidea a dosi medie con beneficio clinico e normalizzazione dei parametri laboratoristici. Dopo un tempo mediano di 2 mesi è stato possibile reintrodurre la terapia con CPI. All'ultimo follow-up tutti i pazienti presentavano una remissione clinica e laboratoristica.

Conclusioni. Lo studio conferma che gli IAE in corso di CPI hanno espressione articolare e/o cutanea, severità moderata, e che sono generalmente controllati da dosi medio-basse di steroidi, permettendo la reintroduzione della terapia oncologica. Nei pazienti con pre-esistenti malattie autoimmuni sistemiche la possibile comparsa di IAE implica la necessità di un follow-up multidisciplinare. Sono inoltre auspicabili studi futuri per identificare precocemente quali tra i pazienti con nota malattia autoimmune sistemica siano più a rischio di sviluppare IAE.

Keywords: *Inibitori dei check point, neoplasie, malattie autoimmuni sistemiche.*

ASSOCIAZIONE TRA MALATTIA IgG4-CORRELATA E IMMUNOTERAPIA ALLERGENE-SPECIFICA. STUDIO EPIDEMIOLOGICO DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO ITALIANO.**P267**

E. Della Torre^{1,2}, T. Germanò^{1,2}, M. Lanzillotta^{1,2}, C. Campochiaro^{1,2}, L. Moroni^{1,2}, G.A. Ramirez^{1,2}, E.P. Bozzolo^{1,2}, M. Yacoub^{1,2}, G. De Luca^{1,2}, G. Mancuso^{1,2}, L. Dagna^{1,2}

¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare; Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una condizione fibro-infiammatoria sistemica caratterizzata da incremento delle IgG4 sieriche e nei tessuti colpiti. L'immunoterapia allergene-specifica (ITS) rappresenta il più noto approccio terapeutico in grado di ridurre la produzione di IgE nei soggetti allergici e di indurre la produzione di IgG4. In questo studio abbiamo condotto un'analisi epidemiologica nella corte monocentrica di pazienti con IgG4-RD più ampia d'Italia al fine di identificare possibili nessi patogenetici tra ITS e IgG4-RD.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso nello studio pazienti con diagnosi di IgG4-RD seguiti presso il nostro centro dal 2015 al 2019. Pazienti con diagnosi di Sclerosi Sistemica (SSc) e Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA) sono stati inclusi come controllo. Tutti i pazienti sono stati interrogati secondo un questionario allergologico sviluppato ad-hoc al fine di fenotipizzare il loro profilo allergologico e di identificarne la candidabilità a ITS. Il test di Fisher e il t-test sono stati usati per determinare la significatività statistica dei risultati ottenuti.

Risultati. Abbiamo incluso nello studio 138 pazienti con diagnosi IgG4-RD, 101 con SSc, e 54 con EGPA. Una storia di atopica è stata riscontrata in 29/138 pazienti (21%) con IgG4-

RD, 31/101 (36%) con SSc (incidenza sovrapponibile alla popolazione generale italiana), e 26/54 (48%) con EGPA (incidenza maggiore rispetto alla popolazione generale italiana). Il 93%, il 58% e il 86% dei pazienti allergici con IgG4-RD, SSc, e EGPA è risultato, rispettivamente, candidabile a ITS secondo linee guida EAACI. Dei pazienti candidabili a ITS, 6/14 (42%) con IgG4-RD, 1/10 (10%) con SSc, e 7/13 (53%) con EGPA sono stati sottoposti a ITS ($p < 0.05$). Tre pazienti con IgG4-RD hanno iniziato ITS entro un anno dall'esordio della IgG4-RD, mentre tre l'avevano già conclusa almeno 10 anni prima dell'esordio della IgG4-RD.

Conclusioni. Sebbene non emerga con certezza un nesso patologico tra ITS e IgG4-RD, i nostri dati suggeriscono che l'utilizzo di ITS in pazienti che svilupperanno IgG4-RD è significativamente più alto che nella popolazione generale italiana (dove <10% dei pazienti allergici candidabili risulta trattato) e nei pazienti con SSc, nonostante un'incidenza di manifestazioni allergiche simile tra i gruppi. Ulteriori studi su larga scala sono necessari per confermare questi risultati epidemiologici preliminari e approfondire possibili nessi patogenetici.

Keywords: Malattia IgG4 correlata, immunoterapia specifica, IgG4.

ARTRITE INFIAMMATORIA INDOTTA DA FARMACI INIBITORI DEGLI IMMUNO-CHECKPOINT: UNA NUOVA ENTITA' PATOLOGICA?

P268

F. Ceccarelli¹, A. Botticelli², A. Gelibter³, I. Leccese¹, R. Lucchetti¹, E. Cortesi³, P. Marchetti², F. Conti¹, G. Valesini¹

¹Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Roma;

³Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Roma

Corpo del lavoro. L'introduzione di farmaci inibitori degli immune-checkpoint (ICs) ha modificato l'approccio ai pazienti con neoplasie: l'azione sulle molecole di costimolazione determina l'attivazione delle cellule T, con eliminazione delle cellule neoplastiche. Tuttavia, la stimolazione della risposta immunitaria può determinare lo sviluppo di eventi avversi immuno-relati (irAEs), che potenzialmente possono coinvolgere qualsiasi organo. In particolare, si registra lo sviluppo di manifestazioni muscolo-scheletriche fino al 40% dei pazienti. Da ciò il ruolo centrale del reumatologo nella gestione degli irAEs. Scopo del presente studio prospettico è stato quello di valutare la prevalenza di artrite di nuova insorgenza in pazienti trattati con ICs nell'ambito di un ambulatorio combinato reumatologia/oncologia.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso tutti i pazienti che hanno iniziato trattamento con ICs in un periodo di 12 mesi. I dati dei pazienti (caratteristiche demografiche, neoplasia e data di diagnosi, trattamenti pregressi e concomitanti) sono stati registrati su cartella elettronica dedicata. Tutti i pazienti che riferivano sintomatologia muscolo-scheletrica venivano inviati al reumatologo, per eseguire valutazione articolare e laboratoristica [VES, PCR, autoanticorpi (ANA, Ratest, ACPA)]. Infine, i pazienti venivano sottoposti a valutazione ultrasonografica delle articolazioni clinicamente coinvolte, per identificare la presenza di sinovite (ipertrofia sinoviale, power Doppler). Tutti i pazienti sono stati valutati al basale (insorgenza dei sintomi), dopo 4 e 12 settimane, quindi ogni 12 settimane.

Risultati. Sono stati valutati 72 pazienti (M/F 48/24, età me-

diana 66.0 anni, IQR 13.0; durata mediana di malattia 7 mesi, IQR 13.0). Il 75.1% dei pazienti era affetto da neoplasia polmonare, il 15.3% da carcinoma renale, il 6.9% da melanoma, il 2.7% da altre neoplasie. Sessantasette pazienti (93.1%) venivano trattati con nivolumab, i restanti 5 (6.9%) con pembrolizumab. Durante il trattamento, 7 pazienti (9.7%) presentavano un'artrite clinicamente evidente (rischio assoluto 0.1; tasso di incidenza 0.01 paziente/mese). La tabella I riporta le principali caratteristiche dei 7 pazienti. In accordo con i criteri ACR/EULAR 2010, due pazienti (28.6%) potevano essere classificati come affetti da artrite reumatoide. Cinque pazienti venivano trattati con glucocorticoidi (prednisone, range 10-12.5 mg/die). Tale terapia determinava una rapida e sostenuta risposta clinica ed ultrasonografica, che consentiva la progressiva sospensione del prednisone entro 6 mesi. Solo nella paziente 2 si registrava una mancata risposta al trattamento con prednisone, che richiedeva terapia con methotrexate (10mg/settimana): trattasi dell'unica paziente in cui si osservava la presenza di autoanticorpi.

Conclusioni. I nostri risultati mostrano un elevato rischio assoluto per lo sviluppo di sinovite. Di rilievo, tranne in un caso, tutti i pazienti presentavano una pronta e persistente risposta al trattamento con glucocorticoidi o FANS, senza necessità di terapia con DMARDs: questo suggerirebbe una specifica patogenesi nella sinovite indotta da trattamento con ICs.

Keywords: Artrite, immunoterapia, eventi avversi immuno-relati.

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche ultrasonografiche e terapeutiche dei pazienti che hanno sviluppato artrite di nuova insorgenza nel periodo di osservazione.

Pz	S	Età (anni)	Neoplasia (terapia)	Manifestazioni cliniche	Intervallo di insorgenza (settimane)	Valutazione autoanticorpale	Valutazione ultrasonografica	Terapia introdotta
1*	F	55	CR (nivolumab)	Poliartrite simmetrica	3	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD+	PDN 12.5 mg/die
2*	F	61	Melanoma (nivolumab)	Poliartrite simmetrica	3	FR 22 UI/ml, ACPA >300 UI/ml, ANA + (sp), a-SSA +	Sinovite PD+	PDN 10 mg/die MTX 10 mg/sett
3	M	68	NSCLC (nivolumab)	Monoartrite	8	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD-	FANS
4	F	72	NSCLC (nivolumab)	Poliartrite	18	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD-	PDN 12.5 mg/die
5	M	77	NSCLC (nivolumab)	Oligoartrite	4	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD-	PDN 10mg/die
6	M	70	NSCLC (nivolumab)	Poliartrite simmetrica	2	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD+	PDN 10 mg/die
7	M	61	NSCLC (nivolumab)	Poliartrite simmetrica	36	FR, ACPA, ANA neg	Sinovite PD-	PDN 10 mg/die

Legenda. NSCLC: non-small cell lung cancer; CR: carcinoma renale; PDN: prednisone; MTX: Methotrexate. FR: fattore reumatoide; ACPA: anticorpi anti-peptide citrullinato; ANA: anticorpi antinucleo; a-SSA: anti-SSA.

*Pazienti che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR del 2010.

POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTI-RO/SSA, ANTI-ACQUAPORINA 4 E COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO SU UNA CORRELAZIONE CONTROVERSA

P269

E. Zecca¹, M. Bellan^{1,2}, D. Vecchio¹, C. Comi¹, D. Soddu¹, A. Croce¹, R.Z. Pedrazzoli¹, D. Sola¹, M. Pirisi^{1,2}, P.P. Sainaghi^{1,2}

¹Divisione di Medicina Interna, Unità di Immunoreumatologia, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara; ²Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Corpo del lavoro. Circa il 20-25% dei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren (SS) presenta differenti manifestazioni neurologiche. Tra queste si annoverano patologie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC), neuromielite ottica (NMO) e disordini dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), che presentano positività per anticorpi anti-Acquaporina 4 (anti-AQP4).

Il presente studio ha lo scopo di valutare le caratteristiche cliniche e le correlazioni sierologiche in pazienti che esprimono anticorpi anti-Ro/SSA e coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale e Periferico.

Materiali e Metodi. È stata eseguita una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, degli esami ematochimici e dei referti della Risonanza Magnetica dei pazienti seguiti presso le Unità Immunoreumatologica e Neuroimmunologica. Sono stati inclusi pazienti che alla diagnosi presentavano positività di anti-SSA e sintomi neurologici. Sono stati esclusi coloro che soddisfacevano i criteri SLICC per Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Sono infine stati registrati i dati clinici, laboratoristici e strumentali di tutti i pazienti.

Risultati. Sono state revisionate 9598 cartelle cliniche e identificati 511 pazienti che esprimevano anti-Ro/SSA. Tra questi, 11 pazienti presentavano un prevalente coinvolgimento neurologico. 8 (72.7%) pazienti erano di sesso femminile.

La mediana dell'età era 56 anni [IQR 31]. Il coinvolgimento del SNC rappresentava la caratteristica clinica principale in 7 soggetti (63.6%), 3 (27.3%) dei quali presentavano anche manifestazioni periferiche. 4 pazienti avevano un esclusivo coinvolgimento del SNC. 3 pazienti presentavano i criteri per SS mentre 8 un quadro compatibile con connettivite indifferenziata. 7 pazienti hanno infine subito una rachicentesi e l'analisi del liquor ha riportato alterazioni infiammatorie (elevata proteinorachia in 2 casi e bande oligoclonali in 4).

La mediana della Velocità di sedimentazione delle emazie era 12 mm/h [IQR 18] mentre quella della PCR 0.34 mg/dL [IQR 0.32]. In nessuno dei soggetti è stato rilevato consumo del complemento. In relazione agli autoanticorpi valutati, in 4 pazienti è stata eseguita la ricerca di anti-AQP4, che ha dato esito negativo, nonostante 2 soggetti presentassero NMOSD.

Conclusioni. La positività di anti-SSA potrebbe essere correlata ad un ampio spettro di manifestazioni neurologiche. Nella nostra coorte il coinvolgimento del SNC non si associava a positività di anti-AQP4, nemmeno nei pazienti con NMO/NMOSD. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questa associazione e per valutare nuovi profili anticorpali.

Keywords: Anti-RO/SSA, anti-acquaporina 4, sistema nervoso centrale.

**FENOTIPI CLINICI DELLA MALATTIA IgG4 CORREALTA:
ANALISI CROSS-SECTIONAL DI UNA CORTE INTERNAZIONALE****P270****E. Della Torre^{1,2}, M. Lanzillotta^{1,2}, C. Campochiaro¹, Z. Wallace², R. Naden², J.H. Stone²**¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare; Ospedale San Raffaele, Milano;²Unit of Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Corpo del lavoro. La Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione infiammatoria multiorgano eterogenea ad eziologia sconosciuta che può portare rapidamente a danno d'organo. Vista la sua recente caratterizzazione nosologica, la IgG4-RD viene ancora riconosciuta con difficoltà e questo contribuisce al ritardo diagnostico. In questo studio collaborativo internazionale abbiamo cercato di identificare fenotipi clinici di IgG4-RD.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio cross-sectional in collaborazione con un network di specialisti sulla IgG4-RD che hanno sottomesso 765 casi per derivare e definire gruppi fenotipici. Ci siamo poi serviti di una Latent Class Analysis per classificare i 765 casi in gruppi fenotipici in base alle manifestazioni d'organo e alla distribuzione delle covariate.

Risultati. Nella corte di derivazione (n=493 pazienti) abbiamo identificato 4 gruppi clinici con manifestazioni distinte: Gruppo 1 (31%), pancreatico-epato-bilare; Gruppo 2 (24%)

fibrosi retroperitoneale e/o aortite; Gruppo 3 (24%) malattia testa-collo limitata; Gruppo 4 (22%) classica sindrome di Mikulicz con coinvolgimento sistemico. Abbiamo poi usato una corte di replicazione per replicare l'identificazione di 4 gruppi fenotipici. Dall'analisi delle covariate è emerso come nel Gruppo 3 ci fossero più pazienti di sesso femminile e origine asiatica rispetto agli altri gruppi. Inoltre i pazienti nel Gruppo 4 presentavano livelli significativamente più alti di IgG4 sieriche (1170 mg/dl di media) rispetto ai Gruppi 1-3 (316, 178 e 445 mg/dl, rispettivamente) ($p < 0.001$).

Conclusioni. Abbiamo identificato 4 fenotipi distinti di IgG4-RD basati sul coinvolgimento d'organo. Soggetti di razza asiatica e di sesso femminile sembrano più predisposti a manifestazioni testa collo di malattia. Questi fenotipi potranno servire per facilitare l'identificazione dei pazienti con IgG4-RD, studiarne le cause e identificare terapie ottimali.

Keywords: Malattia IgG4 correlata, classificazione, fenotipi.

CONSENSUS ITALIANA SUL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO CON FARMACI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA-1**P271**

S. Colafrancesco¹, M. Manara², A. Bortoluzzi³, T. Serban⁴, G. Bianchi⁴, L. Cantarini⁵, F. Ciccia⁶, L. Dagna⁷, M. Govoni³, C. Montecucco⁸, R. Priori¹, A. Ravelli⁹, P. Sfriso¹⁰, L. Sinigaglia²

¹Università Sapienza, Roma; ²ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ³Università di Ferrara; ⁴Azienda Sanitaria Genovese, Genova;

⁵Università di Siena, Policlinico Le Scotte, Siena; ⁶Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli; ⁷Università Vita-Salute

San Raffaele, Milano; ⁸Università di Pavia, ⁹Istituto Giannina Gaslini ed Università degli Studi di Genova; ¹⁰Università di Padova

Corpo del lavoro. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una patologia infiammatoria sistemica caratterizzata dalla presenza di una triade di manifestazioni cliniche: febbre, rash ed artrite. A causa della sua rarità, i trial clinici effettuati fino ad oggi sono per lo più di numerosità ridotta e non controllati. Scopo di questo lavoro è sviluppare delle raccomandazioni basate sull'evidenza e sull'opinione di esperti per l'utilizzo di farmaci inibitori dell'interleuchina 1 (IL-1) nel management dei pazienti con AOSD.

Materiali e Metodi. È stato costituito un pannello di 10 esperti italiani composto da 9 reumatologi ed un pediatra. Al fine di produrre degli statements, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura attraverso due ricerche:

- 1) similitudini e differenze tra AOSD e malattia di Still del bambino (SJIA);
- 2) efficacia e sicurezza di farmaci inibitori dell'IL-1 nei pazienti con AOSD [Medline (Pubmed), EMBASE e BIOSIS].

Gli statements sono stati sottoposti a 67 reumatologi italiani per il consenso con metodologia Delphi (consenso positivo: score tra 3 e 5 in >66.6% dei votanti; negativo: score tra 1 e

2 in >66%). Nella fase finale sono stati analizzati i risultati e prodotti gli statements.

Risultati. Sono stati formulati 11 statements. 48/67 reumatologi italiani (72%) hanno partecipato al Delphi. È stato raggiunto un consenso positivo e forte (>95%) nella maggioranza degli statements dopo il primo giro di votazione. Vi è un ampio consenso nel considerare la AOSD e la SJIA come la stessa malattia. L'utilizzo di farmaci inibitori dell'IL-1 è ritenuto sicuro ed efficace sia come prima che come successiva linea di trattamento biologico (soprattutto nel pattern sistemico di malattia). A causa della mancanza di studi testa a testa, non è possibile definire un diverso profilo di efficacia tra gli antagonisti dell'IL-1. Il fallimento di un inibitore dell'IL1 non preclude l'utilizzo di un secondo inibitore. Pur in assenza di studi comparativi "early" versus "late treatment", i dati dalla SJIA suggeriscono una maggiore efficacia dell'"early treatment".

Conclusioni. Le raccomandazioni formulate possono fornire un supporto nel management dei pazienti con AOSD refrattaria a terapia convenzionale.

Keywords: AOSD, interleuchina 1, raccomandazioni.

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI ED INNOVATIVI IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE NELLA PROVINCIA DI VERONA: ANALISI NEI PAZIENTI NAÏVE

P272

O. Viapiana¹, R. Joppi², D. Righetti³, A. Marchetta⁴, C. Lunardi⁵, S. Simeoni⁶, A. Covezzoli⁷, D. Signorelli², C. Capra⁶, E. Tinazzi⁵, C. Scambi⁴, C. Della Casa⁷, S. Lombardi⁶, L. Trentin², T. Zuppini⁴, L. Tambalo², C. Cimino², M. Celebrano², A. Roncadori⁷, M. Rossini¹

¹U.O.C. reumatologia - AOUI, Verona; ²AULSS 9, Verona; ³Casa di cura Pedersoli, Peschiera del Garda; ⁴Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; ⁵U.O.C. Medicina Generale ad Indirizzo Immunoematologico ed Emocoagulativo - AOUI, Verona;

⁶U.O.C. Medicina Generale Ospedale G. Fracastoro Aulss 9, San Bonifacio; ⁷Consorzio Interuniversitario CINECA, Bologna

Corpo del lavoro. Nel 2017, in provincia di Verona è stato istituito un "Gruppo di Lavoro per le Artriti Croniche" con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi e la terapia con farmaci biotecnologici dei pazienti affetti da Artriti croniche, assistiti presso le strutture che insistono sul territorio provinciale.

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) che dall'autunno 2014 hanno ritirato presso la farmacia ospedaliera o le farmacie territoriali un farmaco biotecnologico sono stati inseriti all'interno di una apposita piattaforma elettronica predisposta dalla Regione Veneto (Registro dei Farmaci Biotecnologici della Regione Veneto) che prevedeva la raccolta di variabili antropometriche, anamnesi farmacologica, caratteristiche della malattia, esiti. Sono qui riportati i dati relativi ai pazienti naive.

Risultati. Sono stati identificati 1423 pazienti affetti da artrite infiammatoria cronica in terapia con farmaci biotecnologici nella provincia di Verona di cui 610 naive. Di questi il 44.7% era affetto da AR, il 35.7% da AP e il 16,9% da SA. Complessivamente il 67.7% dei pazienti ha utilizzato come primo farmaco un anti TNF. Tuttavia nel dettaglio nei pazienti affetti da AR il farmaco più utilizzato è risultato abatacept (34.4%) seguito da etanercept (28.9%) e adalimumab (11.7%); nell'AP adalimumab (26.6%) seguito da secukinumab (23.4%) e golimumab (17,0%), nella SA adalimumab (29.1%) seguito da infliximab (25.2%) e golimumab (16.5%).

L'81% dei pazienti affetti da AR, il 57,8% dei pazienti affetti

da AP e il 20,8% dei pazienti affetti da SA assumeva terapia concomitante con DMARDs (nella maggior parte dei casi MTX).

Nell'AR il farmaco con minor persistenza ad un anno è risultato infliximab.

In AP la retention rate più elevata ad un anno è stata con adalimumab, i farmaci con minor persistenza sono risultati ustekinumab e certolizumab pegol.

Nella SA a 12 mesi la retention inferiore è stata con secukinumab e la maggiore con certolizumab e golimumab.

Per quanto riguarda i biosimilari (82 pazienti che hanno utilizzato come primo farmaco il biosimilare) la retention in terapia è risultata inferiore nei pazienti affetti da AP rispetto a quelli in terapia per AR e SA.

Conclusioni. Gli anti TNF sono risultati la classe di farmaci biotecnologici più utilizzati complessivamente nella AR, AP e SA. Tuttavia l'utilizzo delle diverse molecole e la loro persistenza in terapia è risultata differente nelle singole patologie. Nella AR i farmaci di prima scelta sono abatacept e etanercept, nella AP adalimumab e secukinumab, nella SA gli anticorpi monoclonali anti TNF. La maggior parte dei pazienti affetti da AR e circa la metà dei pazienti affetti da AP ha assunto un trattamento concomitante con DMARDs. Questi risultati confermano l'aderenza dei centri prescrittori alle linee guida nazionali ed internazionali nella scelta del trattamento farmacologico dei pazienti affetti da artriti croniche.

Keywords: Biologici, retention, registro.

VALUTAZIONE CROSS-SECTIONAL E LONGITUDINALE DELLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI ED INNOVATIVI IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE NELLA PROVINCIA DI VERONA

P273

O. Viapiana¹, R. Joppi², A. Marchetta³, D. Righetti⁴, C. Lunardi⁵, S. Lombardi⁶, A. Roncadori⁷, D. Signorelli², C. Capra⁶, E. Tinazzi⁵, C. Scambi³, S. Simeoni⁶, C. Cimino², L. Trentin², L. Tambalo², M. Celebrano², T. Zuppini³, A. Covezzoli⁷, C. Della Casa⁷, M. Rossini¹

¹U.O.C. Reumatologia - AOUI, Verona; ²Azienda Ulss 9, Verona; ³Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; ⁴Casa di Cura Pederzoli, Peschiera del Garda; ⁵U.O.C. Medicina Generale ad indirizzo immunoematologico ed Emocoagulativo - A.O.U.I., Verona; ⁶U.O.C. Medicina Generale - Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio; ⁷Consorzio Interuniversitario CINECA, Bologna

Corpo del lavoro. Nel 2017, a Verona, è stato istituito un "Gruppo di Lavoro per le Artriti Croniche" con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi e la terapia dei pazienti affetti da Artriti croniche, assistiti sul territorio provinciale.

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) che dall'autunno 2014 hanno ritirato presso le farmacie ospedaliere o territoriali un farmaco biotecnologico sono stati inseriti nel Registro dei Farmaci Biotecnologici della Regione Veneto che prevedeva la raccolta di variabili antropometriche, anamnesi farmacologica, caratteristiche di malattia, esiti.

Risultati. Sono stati identificati 1423 pazienti di cui 51,3% con AR, 32,4% con AP e 14,8% con SA. Il 42,9% dei pazienti ha assunto il farmaco biotecnologico per la prima volta, il restante 57,1% lo stava già assumendo al momento dell'inserimento nel registro.

Il 67,9% dei pazienti era in terapia con anti-TNF al momento della prima valutazione.

Nell'AR il farmaco più utilizzato è risultato abatacept (25,9%) seguito da etanercept (25,3%), adalimumab (17,4%) e tocilizumab (11%); nell'AP adalimumab (28,4%) seguito da etanercept (22,1%), golimumab (16,9%) e secukinumab (15,6%), nella SA adalimumab (29%) seguito da golimumab (21,4%), infliximab (20%) ed etanercept (19,5%).

L'interruzione del trattamento per inefficacia è risultato maggiore nei pazienti affetti da AP rispetto a quelli con AR e SA. Nell'analisi multivariata per singola patologia i determinanti

prognosticamente sfavorevoli sono risultati l'uso concomitante di DMARDs nella SA e la sieropositività e il DAS 28 all'ingresso nel registro nella AR.

Il 40% dei pazienti è andato incontro a switch da un anti TNF ad un altro nell'arco del periodo di osservazione. I determinanti favorevoli lo switch sono risultati nell'AR il DAS28 basale, la sieropositività e l'utilizzo di infliximab, nella SA il sesso femminile e l'utilizzo di infliximab ed etanercept, nell'AP l'impiego di infliximab ed etanercept per le forme sia periferiche che assiali e il DAS28 per le forme periferiche.

Nel 33% dei pazienti il farmaco è stato sostituito con una molecola con diverso meccanismo d'azione. I determinanti dello swap sono risultati nell'AR il DAS28, nella SA il sesso femminile e l'ASDAS, nell'AP il DAS28 e la 3^a linea di trattamento per le forme periferiche e l'ASDAS per le forme assiali.

Conclusioni. Gli anti-TNF sono risultati i farmaci biotecnologici più utilizzati nella AR, AP e SA. Nella AR risultano più utilizzati abatacept o etanercept mentre nelle spondiloartriti vengono preferiti gli anticorpi monoclonali anti-TNF. La retention rate in terapia è risultata maggiore nei pazienti affetti da AR e SA rispetto a quelli con AP. Il farmaco con la retention rate più bassa in tutte le patologie è risultato infliximab. I fattori che condizionano maggiormente la persistenza in terapia e lo switch/swap ad altro farmaco sono principalmente legati all'attività di malattia al basale.

Keywords: *Biologici, retention, registro.*

EFFICACY OF CANAKINUMAB TREATMENT IN ADULT-ONSET STILL'S DISEASE P274

C. Campochiaro, A. Tomelleri, G. De Luca, N. Farina, E. Baldissera, G. Cavalli, L. Dagna

Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan

Background. Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare auto-inflammatory condition characterized by fever, arthritis, skin rash, and multi-organ inflammation. The pathogenesis of AOSD is centrally mediated by the pro-inflammatory cytokine interleukin (IL)-1beta; anakinra, a recombinant inhibitor of the IL-1beta receptor, has long represented the cornerstone of biologic therapy for AOSD. More recently, a new agent blocking IL-1beta has also entered the clinical arena, that is, the monoclonal antibody canakinumab. Here, we describe the use of canakinumab both as first-line and rescue IL-1 blocker in 10 patients with AOSD, and report the highly promising results of this treatment approach.

Materials and Methods. Detailed clinical information were retrospectively retrieved for AOSD patients followed up in our Rheumatology Unit and treated with canakinumab. Information pertained to: disease duration; clinical features; AOSD course; previous and concomitant treatment with conventional synthetic DMARD or biologic agents; levels of inflammatory markers (ESR, CRP, and ferritin); dose of corticosteroid therapy before and after canakinumab initiation. Changes in these parameters upon canakinumab treatment were recorded, and statistical significance of differences evaluated with non-parametric tests. A p-value <0.05 was considered significant.

Results. Ten patients with severe AOSD received canakinumab 300 mg 4 weekly following failure of conventional treat-

ment with corticosteroids, DMARDs, or anakinra. Detailed clinical features and responses to therapy are reported in Table I. Median AOSD duration at the time of canakinumab initiation was 36.5 months (range 18-65); median follow-up after canakinumab initiation was 9 months (4-18). Five patients received canakinumab as first-line biologic agent, whereas five patients received it following failure of anakinra. Regardless of previous treatment status, canakinumab treatment led to rapid clinical responses; in 6 out of 10 patient this clinical response was complete. Resolution of fever and skin rash was followed by progressive improvement in arthritis. Inflammatory organ involvement (i.e. pericardial inflammation) also resolved. Efficacy on clinical manifestations was mirrored by significant reductions in serum pro-inflammatory markers CRP, ESR, and ferritin. Sustained efficacy allowed for discontinuation or tapering of corticosteroid or DMARD therapy.

Conclusions. Biologic therapy of AOSD with canakinumab was associated with rapid and marked clinical responses, leading to substantial clinical amelioration in all patients and allowing for robust steroid-sparing effects. Earlier use was associated with optimal responses, but treatment with canakinumab was also effective in difficult-to-treat patients following failure of IL-1 receptor blockade with anakinra.

Keywords: *Malattia di Still dell'adulto, canakinumab, terapia.*

LONG-TERM EFFICACY OF RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY FOR IgG4-RELATED DISEASE RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN IgG4-RELATED DISEASE

P275

C. Campochiaro¹, E. Della Torre¹, M. Lanzillotta¹, E.P. Bozzolo², E. Baldissera², R. Milani², P.G. Arcidiacono², S. Crippa², M. Falconi¹, L. Dagna¹

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Background. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) is responsive to glucocorticoids (GC) but can relapse in up to 50% of patients upon GC tapering. Rituximab (RTX) represents a promising strategy to avoid IgG4-RD flares. Nonetheless, RTX maintenance treatment regimen has not been assessed yet in terms of timing of administration, dosage, and duration. We retrospectively evaluated the efficacy and safety of RTX maintenance regimen for IgG4-RD.

Materials and Methods. We evaluated the IgG4-RD patients followed-up at our Centre who had been treated with RTX induction regimen (14 patients). We then divided RTX-treated IgG4-RD patients according to their maintenance therapy: patients re-treated only in case of disease relapse (Group 1, n=7), and patients kept on RTX maintenance therapy every 6 months (Group 2, n=7). Group 2 was additionally divided into patients who had been retreated with standard RTX scheme (1 gr repeated after 2 weeks, Group 2a), and patients treated with a single maintenance infusion of RTX 1gr (Group 2b). Data on free-relapse rate and adverse events were collected and retrospectively analyzed.

Results. Median follow-up time and baseline clinical-serological features were similar between Group 1 and 2 (p>0.05). The free relapse rate 18 months after RTX induction treatment was significantly lower in Group 1 (29%) than in Group 2 (100%), p=0.006. No significant differences were observed between Group 2a and Group 2b in terms of disease relapse. Infectious complications developed in 6/14 patients (3 in Group1 and 3 in Group 2).

Conclusions. RTX maintenance therapy seems a safe and effective treatment option to prevent IgG4-RD relapse. Both standard and reduced (1 gr) RTX treatment schemes seem effective in maintaining IgG4-RD remission.

Keywords: IgG4-related disease, rituximab, relapse.

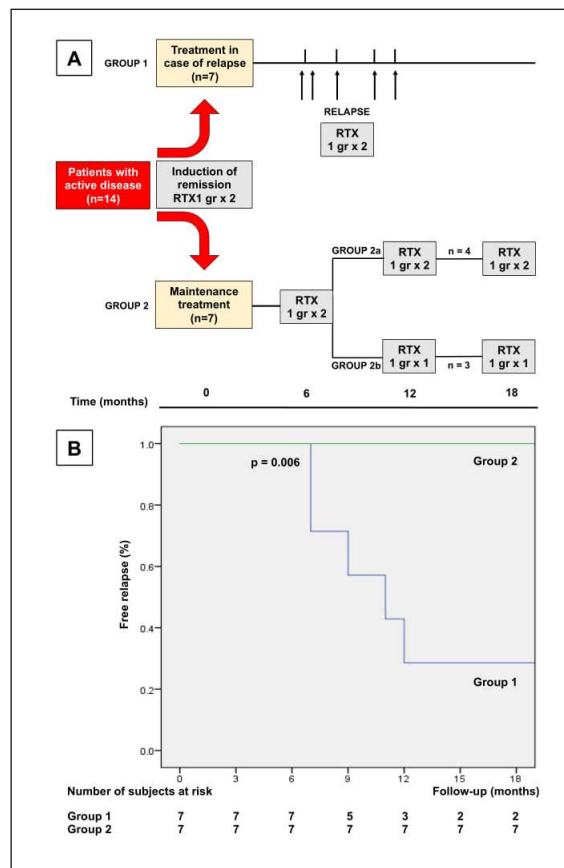


Figure 1

VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE: PREVALENZA E MOTIVI DI NON ADESIONE IN PAZIENTI IN TERAPIA BIOLOGICA CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTROPAZIA PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE P276

M. Chevallard, L.M. Alvaro, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, M. Di Cicco, D. Filippini, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, N. Ughi, E. Verduci, C. Carli, C. De Stefani, B. Di Rosa, M.G. Gentile, A. Luisi, E.M. Vincenti, O.M. Epis
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Corpo del lavoro. La vaccinazione anti-influenzale (VAI) stagionale è raccomandata da linee guida internazionali come strumento di controllo delle infezioni in pazienti (pz.) con malattie autoimmuni infiammatorie reumatiche (MAIR), tuttavia la prevalenza di VAI è subottimale con ampie variazioni geografiche.

Materiali e Metodi. Abbiamo confrontato le diverse prevalenze di VAI in pz. in terapia biologica con artrite reumatoide (AR), artropatia psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) seguiti nel nostro centro. Abbiamo indagato i motivi che hanno indotto i pz. a non vaccinarsi con un questionario.

Risultati. Abbiamo valutato un totale di 367 pz. (211 AR, 86 AP, 70 SA, Tab. I), con una prevalenza di VAI del 31,1%. La prevalenza di VAI è risultata significativamente più elevata nella popolazione con AR rispetto a quella con SA (AR33,5% vs SA18,9%; $p=0,02$). La prevalenza di VAI in AP è stata di 34,9%. Tuttavia se tali dati vengono valutati al netto di età e sesso mediante logistic regression, non risultano più differenze significative fra AR e SA ($p=0,47$). Risulta significativamente più alta la possibilità di effettuare VAI al netto di età e sesso in pz. con AP rispetto ad AR ($p=0,01$).

Ai 253 pz. che non hanno effettuato la vaccinazione abbiamo formulato domande al fine di identificare le possibili motivazioni. Alla domanda "Perché non ha eseguito la VAI?" il 22,5% dei pz. ha risposto "Non mi è stata suggerita da nessun medico": tale risposta non è significativamente associata a nessuna delle patologie valutate (AR 20%; AP 23,2%; SA 28,6%), ma è significativamente associata all'età dei pz. ($p=0,004$). Il 45,4% dei pz. ha risposto "Raramente presento episodi influenzali"

(AR50,0%; AP44,6%; SA35,7%), senza associazioni significative con patologia, ma significativamente associata al sesso maschile ($p=0,005$). L'8,3% dei pz. ha risposto "Non so/preferisco non rispondere" (AR 5,0%; AP8,9%; SA 16,1%) con un'associazione significativa con SA ($p=0,007$). Le restanti risposte sono state: "Ho avuto difficoltà organizzative" (2,3%), "Ho timore di reazioni avverse" (7,1%), "Reputo inefficace il vaccino" (3,9%), "Sono contrario/a alle vaccinazioni" (3,9%), "La VAI è stata controindicata da un reumatologo" (2,7%), "Altro" (3,1%) (Tab. II).

Conclusioni. L'effettuazione di VAI in pz. con MAIR del nostro centro è risultata non ottimale per i target stabiliti da linee guida internazionali. I motivi che inducono i medici a consigliare la VAI ed i pz. ad effettuarla appaiono più associati all'età del paziente e ad altri fattori non valutati in questa analisi preliminare (co-patologie, farmaci, etc.) che alla presenza di differenti MAIR. Gli anziani riferiscono con maggior frequenza di non aver ricevuto indicazioni alla VAI dai medici curanti. I maschi percepiscono una minore necessità di VAI. I pz. con SA tendono ad essere meno riflessivi sulla necessità di VAI. Sono necessari ulteriori sforzi comunicativi dei medici per sensibilizzare i pz. con MAIR sull'utilità di VAI e delle altre vaccinazioni per la prevenzione delle infezioni. Sarebbe inoltre utile definire percorsi che facilitino l'esecuzione di VAI (es. somministrazione al termine della visita reumatologica; codifica di accessi diretti dedicati ai pz. immunodepressi ai centri vaccinali).

Keywords: Vaccinazioni, prevenzione, infezioni.

Tabella I

	Totale	AR	AP	SA
N° Pazienti	367	211	86	70
Maschi	120 (32%)	34 (28,3%)	41 (34,2%)	45 (37,5%)
Età (anni)	57,5	61,9	54,7	47,9
Vaccinati	114 (31,1%)	71 (33,5%)	30 (34,9%)	13 (18,6%)

Tabella II

	Risposte alla domanda "Perché non ha eseguito la vaccinazione antinfluenzale?"	Totale	AR	AP	SA
1	Non mi è stata suggerita da nessun medico	57 (22,5%)	28 (20%)	13 (23,2%)	16 (28,6%)
2	Ho avuto difficoltà organizzative	6 (2,3%)	2 (1,4%)	3 (5,4%)	1 (1,8%)
3	Ho timore di reazioni avverse	18 (7,1%)	10 (7,1%)	6 (10,7%)	2 (3,6%)
4	Reputo inefficace il vaccino	10 (3,9%)	5 (3,6%)	2 (3,6%)	3 (5,4%)
5	Sono contrario/a alle vaccinazioni	10 (3,9%)	7 (5%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)
6	Raramente presento episodi influenzali	115 (45,4%)	70 (50%)	25 (44,6%)	20 (35,7%)
7	Il vaccino mi è stato controindicato da uno specialista reumatologo	7 (2,7%)	6 (4,2%)	1 (1,7%)	0 (0%)
8	Non so	21 (8,3%)	7 (5%)	5 (8,9%)	9 (16,1%)
9	altro	8 (3,1%)	5 (3,6%)	0 (0%)	3 (5,4%)

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE (ATM) MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA (RM) ED ECOGRAFIA IN PAZIENTI ADULTI CON DIAGNOSI DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) E ARTROPATIE INFIAMMATORIE CRONICHE NON-AIG

P277

A. Lercara¹, G. Crepaldi¹, M. Davico², S. Cirillo², S. Marouen³, E. Vandelli³, Y.M. Pers³, C. Lomater¹

¹SSD Reumatologia, A.O. Ordine Mauriziano, Torino; ²S.S. Radiodiagnostica, A.O. Ordine Mauriziano, Torino;

³Immunologie Clinique et Thérapeutique, Département de Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Corpo del lavoro. L'ATM è coinvolta in circa il 50% dei casi di AIG, bilaterale e asintomatica fino al 71% dei casi¹, con maggior tasso di disfunzionalità e alterazioni anatomiche nell'età adulta². A oggi la RM è il gold standard per studiare l'infiammazione e il danno dell'ATM³; l'ecografia è uno strumento già ampiamente utilizzato nei pazienti reumatici e potrebbe essere un'alternativa più accessibile. Si è indagata la prevalenza del coinvolgimento dell'ATM in giovani adulti con AIG e con artrite non-AIG, confrontando i dati di RM e di ecografia.

Materiali e Metodi. I pazienti sono stati reclutati prospettivamente nei due centri. I criteri di inclusione erano: pazienti <35 anni con AIG andati incontro a transizione dal reumatologo pediatrico a quello dell'adulto e pazienti con artropatie non-AIG (artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame clinico delle ATM (dolore alla palpazione, tumefazione, segni di danno come scrosci articolari, laterodeviiazione, retrognazia e limitazione all'apertura buccale) e hanno eseguito una RM delle ATM per rilevare infiammazione (edema osseo, versamento, ispessimento sinoviale) o danno (appiattimento condilare, erosioni, anomalie meniscali). In cieco rispetto alla RM, è stata eseguita un'ecografia per valutare la presenza di infiammazione (versamento e/o anomalie della capsula articolare) o danno (erosioni). Le RM e le ecografie con infiammazione e/o danno sono state considerate patologiche. Le caratteristiche demografiche sono state descritte utilizzando frequenza o mediana e range

interquartile (IQR) a seconda della distribuzione della variabile. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate utilizzando il test U di Mann-Whitney, il test χ^2 e l'indice di correlazione di Cohen ove appropriati. Sono state inoltre calcolate la sensibilità (Se) e la specificità (Sp) dell'ecografia.

Risultati. Sono stati inclusi 11 pazienti nel gruppo AIG e 7 nel gruppo non-AIG. Le caratteristiche demografiche e del coinvolgimento delle ATM sono riportate in Tabella I. I dati riguardanti RM ed ecografie sono riportati in Tabella II. Confrontando i reperti di RM, 12 ATM su 36 presentavano danno sia in RM sia in ecografia, 2 ATM presentavano danno in ecografia ma non in RM e 13 ATM presentavano danno in RM soltanto; la concordanza è risultata discreta ($k=0.23$ (0-0.48)). Soltanto 2 ATM presentavano infiammazione in ecografia, di cui solo una è stata confermata in RM. 12 ATM erano patologiche sia in RM sia in ecografia, 3 ATM erano patologiche in ecografia soltanto e 13 ATM in RM soltanto; la concordanza è risultata scarsa ($k = 0.17$ (0-0.43)), Se=48% (95%CI 0.28,0.68), Sp=73% (95%CI 0.47,0.99).

Conclusioni. Il coinvolgimento delle ATM in AIG e artrite non-AIG del giovane adulto è risultato rilevante. La concordanza RM-ecografia non è ottimale. Gli attuali protocolli ecografici per l'ATM sono studiati su pazienti pediatriche. Ulteriori studi permetterebbero di sviluppare protocolli adeguati per lo screening del coinvolgimento dell'ATM negli adulti.

Keywords: Temporomandibolare, Artrite, Ecografia.

Tabella I - Caratteristiche basali della popolazione in studio.

	AIG n 11	Non-AIG n 7
Sesso F, n (%)	8 (72.7%)	4 (57.1%)
Età (anni) alla diagnosi, mediana (IQR)	10 (5-12)	23 (22-26)
Età (anni), mediana (IQR)	22.3 (20.3 - 25.1)	30.1 (28.8-32.5)
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	13.2 (11.9-16.1)	5.6 (5.3-7.8)
Dolore ATM, n (%)	1 (9.1%)	2 (28.6%)
Tumefazione ATM, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Danno ATM, n (%)	7 (63.6%)	3 (42.9%)

Tabella II - Reperti patologici a carico delle ATM in RM ed ecografia.

	AIG ATM n 22	Non-AIG ATM n 14
Infiammazione in RM, n (%)	11 (50.0%)	5 (35.7%)
Danno articolare in RM, n (%)	16 (72.7%)	9 (64.2%)
RM patologiche, n (%)	16 (72.7%)	9 (64.2%)
Infiammazione in ecografia, n (%)	2 (9.1%)	0 (0%)
Danno articolare in ecografia, n (%)	10 (45.4%)	4 (28.6%)
Ecografie patologiche, n (%)	11 (50.0%)	4 (28.6%)

ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE E IMPEGNO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITE MISTA**P278**

C. Angelelli, A. Altobelli, K. Stefanantoni, G. Pellegrino, F. Facioni, M. Vasile, R. Priori, G. Valesini, V. Ricciari
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. di Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La connettivite mista (CM) è una malattia autoimmune rara del tessuto connettivo caratterizzata dalla combinazione tra i segni clinici di altre patologie autoimmuni quali fenomeno di Raynaud (FR), miosite, artrite, esofagopatia, interessamento polmonare e la presenza di anticorpi anti-RNP ad alto titolo. Una peggiore prognosi e un'alta mortalità sono associate alla presenza di interessamento d'organo. La prevalenza del FR nella CM risulta superiore al 90% e nel 30% dei casi sono rilevabili alterazioni capillaroscopiche di tipo scleroderma-like. Le anomalie capillaroscopiche più severe sembrano correlare con una malattia di lunga durata come anche con una prognosi infausta.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare le manifestazioni capillaroscopiche in un gruppo di pazienti con CM ricercando le possibili associazioni con i diversi parametri clinici e di laboratorio.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 23 pazienti (M/F 0/23; età media \pm DS 48.86 \pm 14.07 anni; durata media di malattia \pm DS 127.8 \pm 81.6 mesi) con diagnosi di CM secondo i criteri di Sharp del 1987. Di ogni paziente sono stati raccolti i principali dati clinici e di laboratorio ed eseguita videocapillaroscopia (NVC) delle mani con valutazione dei principali parametri morfologici (numero, lunghezza, distribuzione, dimensioni delle anse capillari), della presenza di microemorragie e l'attribuzione di uno score semiquantitativo (0-3).

Risultati. Dei 23 pazienti affetti da CM, 22 (96%) presentavano FR, 18 (78%) mostravano FR ed acrocianosi e un soggetto

(4%) lamentava solo acrocianosi. In 9 soggetti (39%) è stata rilevata interstiziopatia polmonare alla HRCT con deficit di tipo restrittivo, in 10 (43%) impegno esofageo con disfagia e alterazioni alla EGDS, in 8 (35%) gli indici di flogosi risultavano aumentati, e in 5 (22%) i livelli di CPK erano elevati. Alla NVC uno score >1 è stato rilevato in 13 casi (56%) e il 43% dei pazienti (10) presentava uno scleroderma pattern. Dal confronto tra i dati della NVC con i parametri clinici e di laboratorio, è emersa l'associazione tra uno score >1 e la presenza di interstiziopatia polmonare ($p<0.04$), di impegno esofageo ($p<0.02$) e di incremento degli indici di flogosi ($p<0.02$). Tale incremento è risultato associarsi anche con la presenza di una ridotta densità capillare, in particolare con le aree avascolari ($p<0.03$). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata rilevata tra la durata di malattia o le terapie assunte dai pazienti.

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce un possibile ruolo della NVC nell'identificare tra i pazienti con CM, sulla base di specifiche alterazioni morfologiche, quelli a maggior rischio di evoluzione verso un danno d'organo severo e un coinvolgimento infiammatorio sistemico. Questi risultati preliminari necessitano di ulteriori conferme su una più ampia casistica e meritano una valutazione prospettica dei pazienti.

Keywords: *Capillaroscopia, connettivite mista, impegno d'organo.*

AUTOANTICORPI ANTI-DFS70, ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) E UVEITE: GLI ANTI-DFS70 SONO UN MARKER IN GRADO DI PREDIRE IL RISCHIO DI SVILUPPARE UVEITE NEI PAZIENTI CON AIG?

P279

E. Tadiotto¹, S. Pieropan¹, G. Aiello¹, G. Melotti¹, F. Caldonazzi², M. Maschio¹, N. Brutti³, C. Pizzoli³, G. Piacentini¹, C. Mansoldo⁴

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, U.O. di Pediatria, Verona; ²Ospedale Santa Chiara, Trento, Pediatria, Trento;

³Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Dipartimento di Patologia e Diagnostica, Sezione di Immunologia, Verona;

⁴Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Oculistica, Verona

Corpo del lavoro. L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la più frequente malattia reumatica dell'infanzia e la sua più temuta complicanza è l'uveite, che se non trattata precocemente può portare alla cecità. Ad oggi non esistono marker specifici che aiutino a prevedere lo sviluppo di uveite nei pazienti con AIG. La positività degli ANA (Anticorpi Anti-Nucleo) si correla a un maggior rischio di sviluppare uveite, tuttavia gli ANA sono aspecifici.

Nell'adulto gli autoanticorpi anti-DFS70, ANA che formano un pattern specifico in immunofluorescenza, sono stati descritti come marker protettivo nei confronti dello sviluppo di una AARDs (ANA-associated autoimmune rheumatic diseases) in soggetti asintomatici con ANA positività isolata (in assenza di anti-ENA). In ambito pediatrico non è ancora stato stabilito un possibile ruolo degli anti-DFS70.

Il razionale del nostro studio è la ricerca di un'eventuale correlazione tra gli autoanticorpi anti-DFS70 e il rischio di sviluppare uveite in una coorte di pazienti con AIG ANA + in età pediatrica. È stata inoltre confrontata la prevalenza degli anti-DFS70 nei suddetti pazienti, con un gruppo di soggetti sani ANA +, per valutare il ruolo degli anti-DFS70 nel predire lo sviluppo di una AARDs.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 40 pazienti di età minore o uguale a 18 anni affetti da AIG ANA +, di cui 9 (22,5%) affetti anche da uveite, e 28 soggetti di età minore o uguale a 18 anni ANA +, privi di patologie reumatologiche o autoimmuni o celiachia, al momento dello studio.

Per ogni paziente sono stati presi in esame: sesso, età attuale, età alla diagnosi, tipo di AIG, terapia eseguita, presenza/assenza di uveite, presenza di altre patologie, dosaggio ANA, ricerca degli anti-ENA e degli anticorpi anti DFS70 (eseguita con la metodica di chemiluminescenza).

Risultati. In tutti i 40 pazienti affetti da AIG, con e senza uveite, gli anticorpi anti-DFS70 sono risultati negativi.

Nel gruppo di controllo (pazienti ANA + privi di patologie autoimmuni, con un follow up variabile da 1 a 6 anni), 6/28 (21,4%) hanno presentato una positività dell'autoanticorpo anti-DFS70 (95.1 - >450 CU, valore normale: <20 CU), in assenza di anti-ENA.

Conclusioni. Dal nostro studio non sembra emergere una correlazione tra positività isolata degli anticorpi anti-DFS70 e il rischio di sviluppare uveite nei pazienti con AIG ANA +, anche se la numerosità del campione attualmente è esigua. Sono necessari ulteriori studi per identificare un marker affidabile nella predizione del rischio di uveite nei pazienti con AIG.

Interessante è il riscontro di una maggior prevalenza di positività dell'autoanticorpo anti-DFS70 nei soggetti sani ANA + (6/28, 21,4%). Ciò permette di ipotizzare che, come per gli adulti, tale anticorpo potrebbe essere un possibile marker protettivo nei confronti dello sviluppo di una AARDs nei soggetti in età pediatrica asintomatici con ANA positività isolata.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, uveite, anticorpi anti-DFS70.

PREVALENZA DI SINTOMI ANSIOSI E DI UMORE DEPRESSO IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE CRONICHE. P280

G. Rovera¹, M. Voci², G. Crepaldi¹, A. Laezza², P. Santino¹, M. Marcat³, C. Lomater¹

¹A.O. Ordine Mauriziano di Torino - SSD Reumatologia, Torino; ²A.O. Ordine Mauriziano di Torino - SSD Psicologia Clinica, Torino; ³A.O. Ordine Mauriziano di Torino - S.C. Farmacia Ospedaliera, Torino

Corpo del lavoro. Rilevare l'impatto sullo stato di salute di sintomi ansiosi e di umore depresso in una popolazione affetta da patologia reumatica al fine di implementare l'efficacia della presa in carico attraverso la selezione dei pazienti che presentano livelli critici di disagio.

Materiali e Metodi. Da maggio 2018 a luglio 2018 è stata eseguita uno screening dei pazienti afferenti agli ambulatori della S.S.D. Reumatologia dell'A.O. Mauriziano di Torino. Sono stati utilizzati due questionari autosomministrati: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), specificatamente sviluppato per la valutazione dei sintomi ansiosi e depressivi nelle patologie mediche; HAQ (Health Assessment Questionnaire) che esplora elettivamente la disabilità funzionale. Sono stati inoltre raccolti i dati inerenti alla diagnosi reumatologica e alle caratteristiche socio-demografiche. I dati sono stati analizzati con statistiche descrittive. Inoltre sono stati utilizzati il Test di Student per confrontare la prevalenza nei due sessi, l'ANOVA per confrontare la presentazione dei sintomi nelle diverse patologie e il coefficiente di correlazione di Pearson per valutare la relazione tra sintomi e disabilità.

Risultati. La rilevazione di screening è stata effettuata su 427 soggetti (317 femmine e 110 maschi) di età compresa tra i 19 e i 90 anni (età media 60±14 anni). Del campione sottoposto a rilevazione 156 soggetti (36.5%) presentavano una diagnosi di Artrite Reumatoide, 76 (17.8%) di Artrite Psoriasica, 42 (9.8%) di Spondite Anchilosante, 14 (3.3%) di Lupus Eritematoso Sistemico e 139 (32.6%) altre diagnosi reumatologiche. I dati raccolti evidenziano la presenza di una prevalenza ele-

vata di sintomi ansiosi e di umore depresso (Tab. I). Risulta inoltre elevato il numero di soggetti che riportano punteggi che segnalano una situazione di disagio clinicamente rilevante rispetto ai sintomi ansiosi e di umore depresso (Tab. II). Si evidenzia una correlazione positiva e significativa tra i sintomi ansiosi e la disabilità funzionale e i sintomi di umore depresso e la disabilità funzionale (Tab. III) Non sono state evidenziate differenze nella presentazione dei sintomi tra le patologie incluse. Nelle pazienti di sesso femminile si osserva una maggiore prevalenza dei sintomi ansiosi e di umore depresso, in accordo con i dati di letteratura.

Conclusioni. I risultati ottenuti mostrano una rilevante presenza di situazioni di disagio che potrebbero evolvere in senso psicopatologico all'interno di un campione di pazienti affetti da patologie reumatologiche.

Il disagio espresso attraverso la sintomatologia ansiosa e depressiva risulta correlato al livello di disabilità funzionale autoriferito dal paziente. Riconoscere la presenza di disagio psicologico, considerarne la gravità sintomatica e i fattori di rischio permette di orientare il piano di cura e agevolare l'adattamento del paziente alla condizione di malattia. Questo presuppone necessariamente l'integrazione degli interventi sociosanitari e la valutazione dell'interazione dinamica tra componenti biologiche, psicologiche e sociali nel determinare lo stato di salute.

Keywords: Malattie reumatologiche, psicologia, approccio multidisciplinare.

Tabella I - Statistiche descrittive HADS e HAQ.

	MEDIA	DEV.STD.	RANGE
HADS_A	7.56	4.63	0-21
HADS_D	7.12	4.59	0-21
HAQ	0.85	0.78	0-3

Tabella II - Frequenza range punteggi HADS.

RANGE PUNTEGGI HADS_A	FREQUENZA	%
0-7	224	52.4
7-10	84	19.7
11-21	119	27.9
TOTALE	427	100
RANGE PUNTEGGI HADS_D	FREQUENZA	%
0-7	231	54.1
7-10	92	21.5
11-21	104	24.4
TOTALE	427	100

Tabella III - Correlazioni.

	HAQ	HADS_A	HADS_D
HAQ	1	0.49**	0.60**
HADS_A	0.49**	1	0.74**
HADS_D	0.60**	0.74**	1

**la correlazione è significativa al livello 0.01

TOSSICITÀ REUMATOLOGICA IN CORSO DI TRATTAMENTO CON CHECKPOINT INHIBITORS: DESCRIZIONE DELLA CASISTICA DI UN CENTRO TERZIARIO P281

G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita
Azienda ospedaliero universitaria, Udine

Corpo del lavoro. L'utilizzo degli immuno-checkpoint inibitori (ICPI) in Oncologia ha rappresentato un enorme progresso nel trattamento di un numero crescente di tumori in stadio avanzato. Tali trattamenti, tuttavia, si accompagnano ad un ampio spettro di eventi avversi di natura immunologica, compresi diversi quadri clinici reumatologici.

Scopo del presente lavoro è descrivere la casistica di pazienti adulti trattati con ICPI che hanno manifestato un immune-related adverse event di natura reumatologica (rh-irAE), individuati presso un centro di terzo livello.

Materiali e Metodi. Da gennaio 2018 i pazienti in trattamento con ICPI che manifestavano sintomi di natura reumatologica venivano valutati congiuntamente dall'oncologo e dal reumatologo, nell'ambito di un gruppo multidisciplinare per la gestione della tossicità da immunoterapia. Sono stati raccolti i dati demografici, i dati relativi alla neoplasia e al tipo di ICPI, la storia di pregressa malattia reumatica, manifestazioni cliniche all'esordio dell'irAE, test di laboratorio, trattamento effettuato e outcome.

Risultati. Nel periodo gennaio '18-giugno '19 sono stati identificati 6 pazienti con rh-irAE: 4 maschi e 2 femmine, età media 73 anni; 3 casi trattati con nivolumab (2 NSCLC e 1 tumore uroteliale) e 3 con pembrolizumab (3 NSCLC). Un paziente presentava una pregressa Polimialgia Reumatica, una paziente presentava una pregressa connettivite indifferenziata e in due casi vi era una storia di osteoartrite. L'irAE si è manifestato mediamente dopo 24,6 settimane (range 8-72 settimane). Tutti i pazienti manifestarono una sindrome Polimialgia-like, in tre casi associata a flogosi si-

stemica. Due pazienti presentarono, in associazione alle manifestazioni polimialgiche, un'oligoartrite asimmetrica. Tutti i pazienti erano FR e ACPA negativi, mentre una paziente presentava positività ANA 1:320, pattern granulare. I tre pazienti senza flogosi sistemica avevano un irAE G1-2 secondo CTCAE; sono stati trattati con FANS e/o infiltrazioni locali con risposta completa; in un caso ICPI è stato proseguito e in due casi ICPI è stato sospeso e poi riavviato. Di questi due pazienti presentano una risposta oncologica parziale e un paziente è deceduto per infezione. I 3 pazienti con flogosi sistemica presentavano un irAE G3; tutti hanno interrotto l'ICPI e hanno avviato trattamento steroideo 0,5-1 mg/kg. Una paziente ha presentato buona risposta sulla polimialgia con necessità tuttavia di lento tapering dello steroide e risposta oncologica completa a 6 mesi dall'interruzione di terapia; un paziente è deceduto per progressione neoplastica; un paziente è risultato refrattario al trattamento steroideo ed ha avviato tocilizumab sc 162 mg/settimana.

Conclusioni. Gli irAE reumatologici rappresentano una nuova entità nosologica distinta dalle classiche malattie reumatiche, sia per espressione autoanticorpale che per entità della flogosi sistemica che per risposta al trattamento. La gestione di queste terapie e della loro tossicità, che prevede anche l'uso di farmaci immunosoppressori, inclusi i farmaci biologici, necessita di un approccio multidisciplinare coordinato, che tenga conto sia degli outcome reumatologici che oncologici nel breve e lungo termine.

Keywords: Checkpoint, tossicità, polimialgia.

P282 - P301 SESSIONE POSTER 14

MISCELLANEA (2)

Moderatori:

E. Battaglia, A. Murgo

**PSORIASI PARADOSSA IN CORSO DI TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI:
CASE SERIES MONOCENTRICA****P282****G. Mancuso¹, A. Cariddi^{1,2}, C. Campochiaro^{1,2}, A. Tomelleri^{1,2}, S. Sartorelli^{1,2}, N. Boffini¹, E. Baldissera¹, L. Dagna^{1,2}**¹Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. la psoriasi paradossa è un raro evento avverso descritto, per la prima volta nel 2004, nei pazienti trattati con farmaci inibitori del TNF α (aTNF α). Si manifesta in circa il 5% dei pazienti affetti da patologie reumatiche in terapia con aTNF α . Lo scopo del nostro lavoro è presentare la nostra coorte di pazienti affetti da artrite e trattati con farmaci biologici che hanno sviluppato psoriasi paradossa.

Materiali e Metodi. Nella nostra coorte di pazienti afferenti all'ambulatorio artriti e trattati con farmaci biologici abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva individuando i pazienti che avevano sviluppato manifestazioni psoriasiche paradosse in corso di terapia con farmaci biologici. Abbiamo evidenziato, quindi, il tipo di patologia per cui era stata introdotta la terapia, il tempo di insorgenza della manifestazione dall'introduzione della terapia ed il tipo di farmaco utilizzato.

Risultati. Un totale di 14 pazienti è stato identificato. Le patologie per cui il farmaco biologico era stato introdotto erano: artrite reumatoide in 3 pazienti (22%), spondilite anchilosante in 8 pazienti (57%), artrite psoriasica in 2 pazienti (14%) e sindrome SAPHO in 1 paziente (7%). L'intervallo di tempo trascorso tra l'introduzione della terapia con farmaco biologico e l'insorgenza dell'effetto paradossale è stato 26 mesi (IQR 15.6). Per quanto riguarda il tipo di farmaco: 6/14 pazienti erano in terapia con adalimumab (43%), 6/14 in terapia con

etanercept (43%), 1/14 in terapia con golimumab (7%), 1/14 in secukumab (7%). Solo due casi di riesacerbazione di lesioni psoriasiche preesistenti sono stati individuati: un paziente era in terapia con adalimumab da 5 mesi, un altro in terapia con golimumab da 44 mesi. Il rapporto M:F è risultato pari a 2:1. L'età mediana di insorgenza era 49 anni (IQR 27). La quasi totalità dei pazienti (86%) ha effettuato uno switch terapeutico. Il cambio terapeutico con un altro farmaco anti-TNF α (70% dei casi) ha determinato la scomparsa delle lesioni nel 25% dei casi, un miglioramento nel 12% mentre nella maggior parte dei pazienti (62.5%) non si riscontrava alcuna variazione. Il cambio terapeutico con target differente (30% dei casi) con Jak-i o con anti IL-17 induceva la regressione della psoriasi nel 50% dei pazienti, un miglioramento e nessuna variazione nella restante metà dei casi. Nel 15% dei casi si decideva di mantenere la stessa terapia osservando la risoluzione delle lesioni solo in un caso di terapia con anti-IL17.

Conclusioni. La nostra casistica conferma che la presenza di psoriasi paradossa è associata al trattamento con anti-TNF α . Lo switch ad un farmaco con meccanismo biologico differente sembra associato ad una frequenza maggior di risoluzione dell'evento avverso.

Keywords: Psoriasi paradossa, terapia con biologici, artriti.

EFFICACIA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI TNF NEL TRATTAMENTO DELLA SCLERITE IDIOPATICA E ASSOCIATA A MALATTIE SISTEMICHE REUMATOLOGICHE P283

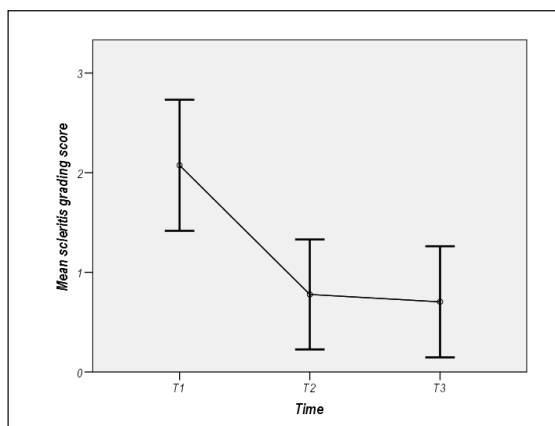
C. Fabiani¹, J. Sota², A. Vitale², G.M. Tosi¹, G. Lopalco³, S. Guerriero⁴, G. Emmi⁵, L. Vannozzi⁶, B. Frediani², L. Cantarini²

¹Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; ²Research Center of Systemic Auto inflammatory Diseases and Behçets Disease and Rheumatology-Ophthalmology Collaborative, Siena; ³Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation (DETO), University of Bari; ⁴Department of Ophthalmology and Otolaryngology, University of Bari; ⁵Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Firenze; ⁶Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia degli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) nel trattamento della sclerite non infettiva refrattaria ai trattamenti immunosoppressivi convenzionali.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva sull'efficacia degli inibitori del TNF nel trattamento della sclerite misurata con lo scleritis grading system (0-4+), il numero di le recidive e l'effetto risparmiatore di corticosteroidi (CS). Inoltre, venivano valutate anche l'impatto della terapia sull'acuità visiva (AV) misurata con la best-corrected visual acuity (BCVA) e gli eventi avversi (EA).

Risultati. Diciannove pazienti per un totale di 28 occhi sono stati arruolati per l'analisi dei dati. Lo scleritis grading migliorava significativamente tra il baseline a l'ultimo follow-up (median \pm IQR 2 \pm 4 and 0 \pm 0 respectively, $p=0.0006$). Il numero delle recidive nei 12 mesi precedenti e 12 mesi successivi alla terapia biologica si riduceva in maniera statisticamente significativa ($p=0.001$). La dose media giornaliera di CS diminuiva dal basale (19.00 \pm 13.56 mg) all'ultimo follow-up (7.59 \pm 5.56 mg) ($p=0.003$). Non è stata individuata nessuna differenza in merito ad eventuali cambiamenti significativi della BCVA. Gli EA sono stati riscontrati in 2 pazienti (1 caso di orticaria severa e 1 paziente con polmonite e psoriasi paradosa).



Conclusioni. Gli inibitori del TNF sono efficaci nel trattamento della sclerite non infettiva, idiopatica o associata a malattie sistemiche, presentano un CS-sparing effect e permettono la preservazione dell'AV.

Keywords: Scleriti, anti-TNF-alfa.

RECOMMENDATIONS BY THE TUSCAN HEALTH AUTHORITY TO USE INFlixIMAB-BIOSIMILAR IN CLINICAL PRACTICE: SAFETY IMPACT

P284

M. Cazzato¹, I. Convertino³, E. Lucenteforte², M. Mosca¹, G. Turchetti⁴, V. Lorenzoni⁴, L. Trieste⁴, S. Ferraro³, L. Leonardi³, C. Blandizzi^{3,6}, R. Gini⁵, M. Tuccori^{3,6}

¹Unit of Rheumatology, University Hospital of Pisa; ²Unit of Medical Statistics, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ³Unit of Pharmacology and Pharmacovigilance, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ⁴Institute of Management, Scuola Superiore Sant Anna, Pisa; ⁵Tuscan Regional Healthcare Agency, Pisa; ⁶Unit of Adverse Drug Reactions Monitoring, University Hospital of Pisa

Background. In 2015, the Tuscan Health Authority promoted the use of infliximab-biosimilar, recommending its prescription in naïve patients and the switching in those already treated with originator-infliximab.

Aim. To assess safety impact of these recommendations in infliximab users.

Materials and Methods. A retrospective cohort study was performed in the Tuscan healthcare administrative databases on patients prevalent to infliximab treatment on January 1st, 2013 (group 1 - no infliximab-biosimilar available) and on January 1st, 2016 (group 2 - infliximab-biosimilar recommended) for any indication. Patients were identified by diagnosis codes of hospital discharge records and Emergency Department (ED) visits. Patterns of use were evaluated over 2 years for each group. Groups were matched for age, sex, diagnoses and duration of treatment. Odd ratio (OR) for hospitalizations, ED accesses for any cause, and any access to rheumatologic, gastroenterological, dermatological visit was estimated as proxy of safety outcome.

Results. Overall, 454 (group 1) and 434 (group 2) patients were identified. Women were 41% and the mean age was 40 years. Infliximab was used for 3.07 years (mean, standard deviation [SD] ± 2.76) in group 1, and from 1.81 years (mean, SD ± 1.91) in group 2, $p < 0.001$. Out of patients with 1 diagnosis, 177 patients and 161 had a rheumatologic disease, 76 and 101 had a gastroenterological diagnosis, and 34 and 12 had psoriasis in group 1 and group 2, respectively. After matching,

303 patients remained in each group, 100% (303) and 55.8% (169) were treated with infliximab-originator in 2013 and 2016, respectively. In 2016, 134 patients (44%) used infliximab-biosimilar at entry date. Patients with at least one specialist visit were 210 (69.3%) in group 1 and 242 (79.9%) in group 2, $p < 0.05$ (overall visits: adjusted OR 1.83, confidence interval [CI]95% 1.25-2.68). Out of these, the majority was a rheumatologic visit (111, 36.6% and 139, 45.9% group 1 and group 2, respectively $p < 0.05$, rheumatologic visits: adjusted OR 1.52, CI95% 1.05-2.20). Of note, in 2016 patients with at least one access to specialist visit increased among infliximab-originator users (137, 81.1% versus 210, 69.3% in 2013; $p < 0.05$). In group 2, distribution of patients with at least one hospitalization (111, 36.6% in 2013 and 115, 38.0% in 2016) and one ED visit (117, 38.6% in 2013 and 135, 44.6% in 2016) increased not significantly ($p = 0.801$ and 0.161 , respectively; ORs ED visits: 1.31, CI95% 0.94-1.82; OR hospitalizations: 1.08, CI95% 0.76-1.52).

Conclusions. No difference was observed in ED accesses and hospitalizations after the recommendations for the use of infliximab-biosimilar in Tuscan infliximab-users. However, an increase in the access to specialist visits was recorded. This could be explained by safety or efficacy issues with the biosimilar or by cautionary approach by physicians in the management of patients with the new drug.

Keywords: Biosimilar, infliximab, originator.

PARALISI PERIFERICA DEL VII NERVO CRANICO COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI SARCOIDOSI**P285**V. Campagnol¹, E. Pancheri², F. Goffi², E. Bertoldo¹, I. Gavioli¹, G. Adami¹, M. Rossini¹¹U.O.C. Reumatologia, Verona; ²U.O.C. Neurologia, Verona

Corpo del lavoro. La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multisistemica ad eziologia sconosciuta, che interessa di solito i giovani adulti e si caratterizza per la presenza di granulomi non caseificanti negli organi colpiti. Piuttosto di frequente lo specialista in Reumatologia viene coinvolto nel processo diagnostico e nel trattamento di questa malattia.

L'organo maggiormente interessato è il polmone (95% dei casi), ma circa il 30% dei pazienti esordisce con manifestazioni extrapolmonari, che variano dal coinvolgimento cutaneo a quello neurologico, ghiandolare, cardiovascolare, muscolo-scheletrico.

Materiali e Metodi. Si descrive il caso di un uomo di 39 anni valutato dai Colleghi Neurologi per comparsa subacuta di un deficit sensitivo dell'emisoma di destra, cui si è sovrapposto un deficit periferico del VII nervo cranico destro. L'esame obiettivo neurologico non evidenziava altre anomalie. Nella storia clinica non erano presenti traumi né eventi infettivi recenti. L'anamnesi patologica remota era sostanzialmente muta, ed il paziente non assumeva alcuna terapia farmacologica.

Eseguiva per inquadramento diagnostico TC ed angio TC del cranio, negative per lesioni cerebrali ma con riscontro, nella porzione di mediastino compresa nel volume di scansione, di adenopatia mediastinica con coinvolgimento delle regioni ilari. La TC total body, richiesta nel sospetto di una patologia ematologica, confermava tali reperti ma non evidenziava ulteriori anomalie degne di nota. L'esame chimico-fisico e microbiologico del liquor cefalorachidiano è risultato sostanzialmente negativo, mostrando solo un aumento della quota di linfociti T a fenotipo attivato. Agli esami ematochimici erano

nei limiti emocromo, indici di flogosi, coagulazione, funzione renale ed epatica, ionemia; l'ACE era aumentato (89 U/L), negativo il Quantiferon. La valutazione reumatologica, richiesta nel sospetto di una patologia immunoflogistica, ha posto indicazione ad eseguire una broncoscopia con lavaggio broncoalveolare, da cui è emerso un aumento del rapporto tra linfociti T CD4/CD8 (pari a 9,37). Veniva quindi posta diagnosi di sarcoidosi. Per una corretta stadiazione di malattia si richiedeva anche una valutazione oculistica, che dimostrava la presenza di lesioni granulomatose a livello oculare (asintomatiche). Il paziente veniva posto in terapia steroidea (prednisone 50mg/die a scalare) con progressivo miglioramento clinico.

Risultati. Questo lavoro descrive un raro caso di sarcoidosi esordita clinicamente con il solo interessamento neurologico, solitamente presente in meno del 5% dei pazienti affetti; esso si manifesta prevalentemente con la paralisi periferica del nervo facciale (come nel caso descritto).

Conclusioni. Sottolineiamo come l'ipotesi diagnostica di sarcoidosi vada presa in considerazione anche in assenza di un coinvolgimento polmonare clinicamente evidente.

Per una corretta stadiazione di patologia bisogna inoltre indagare non solo gli organi più frequentemente colpiti (come il polmone), ma anche distretti che sono coinvolti solo talvolta (come l'occhio -11% dei casi), il cui interessamento può decorrere asintomatico.

Keywords: Sarcoidosi, paralisi del nervo facciale, linfadenopatia.

PROGETTO PILOTA SU UTILIZZO DI ANAMNESI STRUTTURATA PER INDIVIDUARE PAZIENTI CON MALATTIA RARA (MPS ATTENUATA) IN SUBSET DI SOGGETTI A FORTE RISCHIO

P286

A. Palermo¹, G.C. Kantunakis², G. Sandri¹, P. Ferrari³, M.T. Mascia¹

¹Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena;

²Chirurgia della mano, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena; ³Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena

Corpo del lavoro. Una delle strategie più efficaci per una diagnosi ed un trattamento precoce di MPS può essere lo screening in una popolazione considerata a rischio per questo tipo di malattia in quanto presenta uno o più segni clinici caratteristici. La sindrome del tunnel carpale (STC) appare come l'unico dato clinico in grado di identificare e selezionare una coorte uniforme di pazienti a rischio. Abbiamo pertanto portato avanti uno studio retrospettivo di pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale esordita precocemente, al fine di ricercare malattie rare in particolare forme attenuate di mucopolisaccaridosi non diagnosticate.

Materiali e Metodi. Utilizzo della somministrazione di un'anamnesi semistrutturata (Medici Oggi XIX, n. 1, Dicembre 2015, 1-4) a pazienti di età inferiore a 35 anni sottoposti ad intervento di decompressione del mediano al polso per STC, negli anni 2001- 2012 presso l'Unità Operativa della Chirurgia (UOC) della Mano del Policlinico di Modena. (Autorizzato Comitato Etico AVEN).

La casistica comprende 220 pazienti (154 F, 66M) con STC apparentemente idiopatica. Di ogni paziente è stata esaminata la cartella clinica e raccolti dati anagrafici, anamnestici. I pazienti sono stati contattati telefonicamente e informati sulle motivazioni e importanza della ricerca senza creare falsi allarmismi. Inviata quindi via e-mail o per posta l'anamnesi semistrutturata che combina un set predeterminato di tutti quei segni che vanno a contraddistinguere il gruppo delle MPS. Dei 220 pazienti reclutati 20 non sono stati rintracciati. Ottenute 172 risposte (78%).

Risultati. La sintomatologia si è manifestata prima del 25° anno di età in 38 casi, in 7 in età infantile. La sintomatologia dolorosa esordiva almeno 2-3 anni prima dell'intervento.

8 pazienti avevano diagnosi di malattia rara, in dettaglio: Ependimoma mix- papillare, Macrosomia arto superiore, Mucopolipidosi (3 casi), Sindrome di Charge, Neuropatia familiare, Grave malformazione vascolare cerebrale.

Il questionario ha permesso di individuare pazienti con sospetta patologia sistemica non ancora diagnosticata. Questi pazienti sono stati invitati a presentarsi ad un controllo clinico che ha permesso di diagnosticare: Sindrome polighiandolare autoimmune tipo III nella paziente e nel padre, Sindrome di Cowden genodermatosi con amartomi multipli (mutazioni germinali del gene PTEN), Neuropatia ereditaria (HNPP delezione sul cromosoma 17p11.2).

L'UOC della mano di Modena è Hub di riferimento e pertanto i pazienti spesso abitano fuori Regioni, pertanto ulteriori 7 pazienti presentano inoltre presumibilmente una malattia sistemica, ma non sono venuti al controllo per problemi familiari e di distanza.

Conclusioni. Non è stato individuato alcun paziente con MPS ma la metodologia utilizzata si è rivelata interessante in quanto è riuscita ad individuare malattie rare in una popolazione a rischio, quale la STC giovanile. È nostra intenzione avviare uno studio prospettico.

Keywords: Malattia rara, sindrome del tunnel carpale, MPS attenuata.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI: L'IMPORTANZA DEL REUMATOLOGO ALL'INTERNO DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE P287

E. De Lorenzis¹, G. Nataello¹, L. Gigante¹, L. Verardi¹, S.L. Bosello², E. Gremese^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. Gli incontri multidisciplinari (MDT) rappresentano attualmente l'approccio d'elezione per la diagnosi delle malattie polmonari interstiziali (ILD); i partecipanti sono in genere pneumologi, radiologi e patologi. Fino al 20% delle ILD possono essere secondarie a patologie autoimmuni del tessuto connettivo. Lo scopo di questo studio è di valutare la prevalenza e i fattori predittivi di malattie di interesse reumatologico in una coorte di pazienti con ILD, valutati dallo specialista reumatologo su invio del MDT, all'interno di un ospedale universitario.

Materiali e Metodi. Trentadue pazienti con ILD, valutati dal MDT, sono stati indirizzati allo specialista reumatologo nel 2018 presso il nostro centro, principalmente per il riscontro di positività auto-anticorpale o storia sospetta per patologia sistemica. La valutazione reumatologica è stata comprensiva di esame fisico, esami laboratoristici di base e immunologici (ANA, anticorpi anti-ENA e anti-dsDNA, ANCA, fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-CCP, complemento). In anamnesi sono state ricercate storia familiare di malattie autoimmuni e presenza di "red flag" reumatologiche (es. fenomeno di Raynaud, fotosensibilità, manifestazioni cutanee, sindrome sicca, febbre ricorrente, artralgie infiammatorie, parestesie, afrosi, trombosi e aborti ricorrenti). Quando indicato, sono state eseguite la capillaroscopia, imaging articolare e biopsia delle ghiandole salivari.

Risultati. Al momento della valutazione reumatologica, i pazienti avevano un'età media di 64.4 ± 12.6 anni con un periodo medio di 21.1 ± 11.5 mesi dal primo riscontro TC di ILD. Ventuno pazienti (65.6%) erano di sesso femminile; 13 (40.6%)

avevano un FVC < 80 e 6 (18.8%) erano in ossigeno-terapia. Dieci pazienti (31.3%) hanno ricevuto una diagnosi di patologia reumatologica definita (4 sindrome di Sjögren, 3 Sclerosi Sistemica, 1 Artrite Reumatoide, 1 MCTD, 1 granulomatosi con poliangioite) mentre 7 (21.9%) hanno ricevuto una diagnosi di IPAF. La diagnosi di una patologia reumatologica definita non è risultata associata a nessuna singola "red flag" o alterazione laboratoristica né a un'anamnesi familiare positiva per malattia autoimmune sistemica. Gli autoanticorpi la cui positività è risultata associata a una diagnosi reumatologica definita rispetto ad una diagnosi non reumatologica o ad IPAF, sono stati il FR (20.0% vs 54.5%, $p=0.02$) e i p-ANCA (10.0% vs 40.9%, $p=0.042$), entrambi con bassa specificità (rispettivamente 15.0% e 5.0%) e sensibilità (rispettivamente 55.6% e 42.9%). Tre di 13 capillaroscopie e 3 di 9 biopsie delle ghiandole salivari eseguite hanno fornito risultati dirimenti. Dopo la diagnosi, 11 pazienti (34.4%) hanno iniziato una terapia immunosoppressiva e 7 (21.9%) un trattamento antifibrotico.

Conclusioni. Singoli elementi anamnestici o alterazioni laboratoristiche non consentono di effettuare una diagnosi reumatologica in pazienti con ILD, suggerendo che una valutazione reumatologica completa sia fondamentale per una corretta classificazione nel sospetto di ILD secondaria. Tale esperienza suggerisce che la partecipazione del reumatologo al MDT sia auspicabile per aumentare l'accuratezza diagnostica e ridurre il possibile ritardo diagnostico e terapeutico.

Keywords: Multidisciplinarietà, interstiziopatia polmonare, accuratezza diagnostica.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLO SWITCH A BIOSIMILARE

P288

C. Arcuri, M.C. Miceli, G. Provenzano

¹Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo; ²Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo;³Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, Palermo

Corpo del lavoro. Valutare efficacia e tollerabilità dello switch a biosimilare in pazienti (pz) affetti da artrite reumatoide (AR), spondilite anchilosante (SA) e artrite psoriasica (AP), in follow up presso un Centro di Reumatologia terziario.

Materiali e Metodi. Dal 1° maggio 2018 tutti i pz affetti da AR, SA o AP afferenti al nostro ambulatorio, in trattamento con farmaco biotecnologico da oltre un anno e con controllo stabile di malattia da almeno 6 mesi (bassa attività di malattia o remissione DAS28), sono stati switchati, secondo il giudizio clinico del medico e previo consenso informato, al biosimilare corrispondente.

Risultati. Riportiamo i dati relativi ai pz con almeno 3 mesi di follow up dopo lo switch. La coorte include 87 pz (di cui 47 donne), 25 affetti da AP, 33 AR e 29 SA. Di questi 87 pz, 3 hanno switchato ad Amgevita (2 AR, 1 SA), 67 a Benepali (22 AP, 28 AR, 17 SA), 17 a Flixabi (3 AP, 3 AR, 11 SA) (Tab. I). Il follow up massimo dei pz dopo lo switch è stato di 12 mesi, mediana [IQR] 5.6 [4.5-6.5] (Fig. 1).

Tutti i pz switchati ad Amgevita (follow up massimo 3 mesi) e a Flixabi A (follow up massimo 6 mesi) hanno mantenuto un controllo stabile di malattia. Abbiamo osservato eventi avversi solo in 4/67 pz (6%) switchati a Benepali: uno di questi,

affetto da SA, in terapia con Enbrel dal 2016 e in remissione clinica ha avuto una immediata riattivazione di malattia, ha sospeso il biosimilare dopo due mesi e ripreso la terapia con Enbrel con recupero della remissione entro un mese. Una pz con AR, in terapia con Enbrel dal 2011 e in remissione stabile ha avuto una immediata e severa riattivazione di malattia dopo lo switch a Benepali che ha sospeso dopo un mese. Successivamente ha iniziato terapia con Certolizumab perché ha avviato programma di gravidanza (FIVET), con ottima risposta. Infine in due pz con AP con remissione dell'artrite ma controllo incompleto della psoriasi già in corso di terapia con Enbrel, hanno sospeso la terapia con Benepali dopo 5 mesi per ulteriore peggioramento della psoriasi e sono stati entrambi avviati a terapia con Secukinumab.

Conclusioni. Questi dati mostrano che lo switch da originator a biosimilare in pz con controllo stabile di malattia, in accordo al giudizio del clinico e con una decisione condivisa col pz, possa essere una pratica efficace e sicura oltre che una significativa opportunità di contenimento della spesa.

Keywords: Biosimilari, efficacia, tollerabilità.

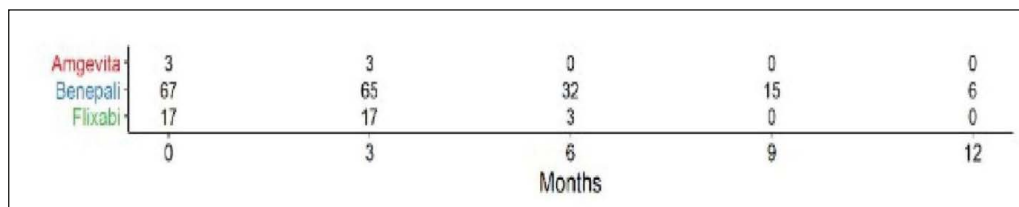


Figura 1

Tabella I

diag ²	FARMACO			Total
	AMGEVITA	BENEPALI	FLIXABI	
AP	0	22	3	25
AR	2	28	3	33
SA	1	17	11	29
Total	3	67	17	87

$$\chi^2=11.035 \cdot df=4 \cdot \text{Cramer's } V=0.252 \cdot \text{Fisher's } p=0.017$$

FIBROMYALGIA AND NEUROPATHIC PAIN: A COMPARISON WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, PSORIATIC ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE P289**F. Salaffi, S. Farah, M. Di Carlo***Cinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona*

Background. Pain is the most common symptom in musculoskeletal disorders (MsD). In its pathophysiology there is usually a disturbance in nociceptive perception by tissue damage, that evolve often to features of central pain, with characteristics of neuropathic pain (NP). NP in rheumatic diseases is a topic rarely addressed in the literature. This study aims to investigate NP in MsD not only in FM, but also in patients having rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), osteoarthritis of the knee (knee-OA) and fibromyalgia (FM) using Pain DETECT questionnaire (PDQ) and to determine its association on the disease severity and health-related quality of life (HRQoL) in these patients.

Materials and Methods. A total of 830 patients were screened as having NP, of these patients 405 had FM, 115 with RA, 160 with PsA and 150 with knee-OA. We used Pain Detect questionnaire to detect NP component, Composite Disease Activity Index (CDAI) and Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) for disease activity evaluation of RA and PsA, Recent Onset Disability Index (ROAD) in RA, and Lequesne Index in OA for functional capacity evaluation. Health-related quality of life was assessed using the Medical Outcomes Study-36 Item Short Form Survey (SF-36), PsA Impact of Disease 12 items (PsAID-12), the Fibromyalgia-Impact Questionnaire (FIQR) and Fibromyalgia Assessment Status (FAS) for HRQoL assessment.

The analyses were made using MedCalc version 18.6-64 bit

(MedCalc Software, Ostend, Belgium) statistical software for Windows XP.

Results. The 13% of the RA patients were classified as probably having NP (PDQ score ≥ 19), and 16.5% as unclear suffering from NP (PDQ score between 13-18), whereas 21.1% of patients with PsA experience probable NP and 16.3% unclear NP. The prevalence of NP component was probable in 20% of knee-OA and unclear in 17.3% and it is probable in 24.7% of FM group and unclear in 22.2%. In PsA group, PDQ score was highly correlated with DAPSA and PSAID-12 ($p < 0.0001$) and in FM patients with FIQR and FAS ($p < 0.0001$). In knee-OA patients, PDQ score was correlated with Lequesne index ($p = 0.006$) and in RA with ROAD score ($p = 0.03$). In RA and PsA groups, PDQ score was correlated with mental component of the SF-36 questionnaire (SF-36 MCS) ($p < 0.001$).

Conclusions. This study reveals an important neuropathic component in our cohort of patient with musculoskeletal disorders. The disease with highest prevalence of NP was FM. Our study, also demonstrated that NP is strongly associated with HRQoL in terms of physical mobility, energy, sleep, and social and emotional functions. A better understanding of NP mechanisms in rheumatic diseases will help us find more effective treatment strategies.

Keywords: *Musculoskeletal disorders, fibromyalgia, neuropathic pain.*

FIBROMIALGIA: RITARDO DIAGNOSTICO ED INCOMPRESIONI**P290****R. Gorla², M. Filippini², M. Taglietti², S. Panaro¹, A. Sandrini³, R. Furfari³, A. Tincani^{1,2}**¹Università degli Studi, Brescia; ²ASST Spedali Civili, Brescia; ³Associazione Pazienti (ABAR), Brescia

Corpo del lavoro. La diagnosi di fibromialgia è gravata da un significativo ritardo diagnostico, solo in parte motivato dalla pletera di sintomi di accompagnamento al dolore diffuso e all'astenia tipici della sindrome.

La principale criticità risiede nella scarsa comprensione da parte di clinici sulla reale qualità di vita dei pazienti e sulle principali difficoltà che vivono ogni giorno i pazienti. Abbiamo voluto cercare di esplorare l'universo privato dei pazienti affetti da fibromialgia, al fine di identificare possibili aree di intervento terapeutico.

Materiali e Metodi. L'ABAR in collaborazione con il nostro reparto di Reumatologia e Immunologia Clinica ha inteso rilevare, attraverso l'autosomministrazione di questionari, il punto di vista dei pazienti riguardanti i rapporti familiari, sociali e con i medici incontrati nel loro percorso diagnostico-terapeutico.

Risultati. Hanno partecipato 67 pazienti (66 donne), con un'età media di 49,2 anni. Il 95% conviveva o era sposato e in molti casi ci sono stati precedenti separazioni/divorzi (29%) o conflittualità familiare (20%). La maggior parte (82%) aveva un grado di istruzione da scuola media/superiore.

Sul fronte lavorativo il 79% dei pazienti risultava regolarmente occupato, con un reddito medio netto mensile <2000 euro. Il 72,2% era insoddisfatto della propria mansione lavorativa, a causa (in ordine di prevalenza) di retribuzione, mansione e tipologia di contratto, rapporto con i colleghi.

Per quanto concerne l'ambito familiare il 56% gestiva autonomamente la casa, senza aiuti.

Il 40% aveva familiarità per disturbi psichiatrici; il 64% aveva una sindrome ansioso-depressiva.

L'insonnia precede la diagnosi di fibromialgia di oltre 5 anni; a seguire subentra il dolore, seguito da astenia, cefalea, IBS.

La media di visite specialistiche prima di giungere a una diagnosi era di 5,7, con un ritardo diagnostico >10 anni. La malattia viene ritenuta disabilitante in 52 casi (77,6%). Nel 75% dei casi l'attività fisica regolare conferiva miglioramento. I gruppi di confronto tra pazienti venivano ritenuti utili dal 66% dei pazienti. I farmaci i più utili erano gli antidepressivi, il clonazepam, la melatonina, con una spesa media farmaceutica di 49,5 euro al mese.

Conclusioni. Dalla nostra valutazione emerge chiaramente un significativo disagio familiare, lavorativo e sociale nei pazienti affetti da fibromialgia. Il ritardo diagnostico e la scarsa comprensione da parte dei medici e, di conseguenza delle persone prossime, contribuiscono ad accentuare la sintomatologia, che spesso esordisce con l'insonnia.

L'esercizio fisico regolare e i gruppi di confronto tra i pazienti, unitamente all'impiego di farmaci di supporto, contribuiscono a migliorare la qualità di vita.

La maggioranza dei pazienti ha dichiarato che prima della diagnosi non hanno creduto ai propri sintomi medici (66%), familiari (61%), colleghi di lavoro (50%). La diagnosi è stata considerata una liberazione ed un inizio di una consapevolezza nel 92% dei pazienti.

Keywords: Fibromialgia, associazione, questionari.

PREVALENZA E CORRELAZIONI CLINICHE DEL DOLORE NEUROPATICO NELLA FIBROMIALGIA

P291

M. Antivalle, F. Rigamonti, M. Agosti, P. Sarzi-Puttini

Ospedale L. Sacco, Milano

Corpo del lavoro. Benché la fibromialgia non venga abitualmente inclusa fra le condizioni caratterizzate da dolore neuropatico (1), è stato sottolineato come evidenze recenti rafforzino l'ipotesi di meccanismi patogenetici almeno in parte simili nella genesi della sensazione dolorosa nella fibromialgia e nel dolore neuropatico (2).

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare la prevalenza di dolore con caratteristiche neuropatiche in pazienti affetti da fibromialgia, e correlarne la presenza con le caratteristiche cliniche dei pazienti e i trattamenti farmacologici in atto.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati pazienti affetti da fibromialgia in accordo con la revisione del 2016 dei criteri ACR (3). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e a multipli questionari, incluso DN4 (douleur neuropathique 4 questions) (4), un questionario validato per la diagnosi di dolore neuropatico. Il DN4 consiste di 7 items che esplorano la presenza di caratteristiche specifiche della sensazione dolorosa associate al dolore neuropatico, che viene identificato per uno score ≥ 3 .

L'analisi statistica è stata effettuata con metodi parametrici e non parametrici come appropriato.

Risultati: In 51 dei 68 pazienti esaminati, 51 (75%, $p < 0.001$) lo score DN4 era consistente con la diagnosi di dolore neuropatico (NP+); non vi erano differenze significative nella distribuzione fra i sessi (M 8/8, F 43/60, $p = 0.086$), o nell'età media (46.3 ± 12.4 vs 48.6 ± 13.6 , $p = 0.515$). I livelli di dolore medio

(NRS 7 giorni) erano sovrapponibili nei pazienti NP+ e NP+ (6.53 ± 1.7 vs 6.71 ± 1.6 , $p = 0.712$). Una condizione di depressione era riportata nel 43.1% dei pazienti NP+ e nel 35.3% dei pazienti NP-, e non vi era differenza nella percentuale di pazienti trattati con antidepressivi (31.4% vs 23.5%, $p = 0.387$), o analoghi del GABA (11.8% vs 11.8%, $p = 0.648$).

Conclusioni. I nostri risultati confermano l'elevata prevalenza di dolore con caratteristiche neuropatiche nella fibromialgia. Non sono emerse correlazioni significative fra dolore neuropatico e altre caratteristiche specifiche dei pazienti.

Bibliografia

1. Finnerup NB, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016; 157: 1599-1606.
2. Cheng CW, et al. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag*. 2018; 8: 377-388.
3. Wolfe, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46: 319-329.
4. Bouhassira D, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114: 29-36.

Keywords: *Fibromialgia, dolore neuropatico, terapia.*

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO DI TERAPIA AGGIUNTIVA CON CANNABIS TERAPEUTICA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME FIBROMIALGICA: CURVA DI SOPRAVVIVENZA E MODIFICAZIONE DELLA TERAPIA ANALGESICA CONCOMITANTE

P292

P. Sarzi-Puttini¹, V. Giorgi¹, F. Atzeni², L. Bazzichi³, A. Batticciotto⁴, M. Di Carlo⁵, D. Marotto⁶, F. Salaffi⁵

¹ASST FBF-Sacco, Milano; ²Reumatologia, Università di Messina; ³Unità di Reumatologia, A.O.U. Pisana, Pisa; ⁴Reumatologia, Varese;

⁵Clinica Reumatologica Ospedale Carlo Urbani, Jesi, Ancona; ⁶Reumatologia, Ospedale P. Dettori, Tempio Pausania

Corpo del lavoro. Valutare la sopravvivenza dei pazienti in terapia con cannabis per un periodo di sei mesi e le motivazioni all'interruzione mediante valutazione anamnestica

Materiali e Metodi. 102 pazienti consecutivi affetti da SF sono stati inclusi in questo studio osservazionale (F/M: 60/6; età 51,8 (SD 11,3), durata della malattia in mesi 114,2 (SD 80,9). I criteri di inclusione erano: un punteggio del dolore ≥ 4 per la maggior parte del giorno (su una scala verbale del dolore da 0 = nessun dolore a 10 = il peggior dolore immaginabile) e la positività per i criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology 2010 per SF. I criteri di esclusione includevano età <18 anni, altre patologie mediche, neurologiche o psichiatriche, uso illecito di alcool o farmaci, recente utilizzo di cannabis, gravidanza, allattamento e la presenza di altre sindromi dolorose ad esclusione della SF. I pazienti erano trattati con terapia stabilizzata analgesica da almeno tre mesi (Tabella I). Durante lo studio ai pazienti era concessa l'opportunità di ridurre o di sospendere la terapia analgesica concomitante. Sono stati somministrati ad ogni valutazione clinica i seguenti test clinimetrici: fibromyalgia impact questionnaire revised (FIQR, il fibromyalgia assessment status (FAS), il FACIT, il PSQI e le scale di Zung per ansia e depressione. Bediol e Bedrocan venivano somministrate in gocce estratte in olio (1 gr di cannabis terapeutica in 10 grammi di olio di oliva). Il dosaggio iniziale erano 10-20 gocce; inizialmente Bedrocan alla sera e poi Bediol al matti-

no fino a un massimo di 120 gocce complessive in relazione alle necessità del paziente. L'estratto in olio veniva preparato e in alcune farmacie specializzate mediante la metodica di estrazione Romano-Hazekamp o Sifap-Sifo e successivamente titolato per CBD e THC.

Risultati. Nella figura 1 viene riportata la curva di sopravvivenza dei pazienti in trattamento ai sei mesi e le motivazioni per la sospensione. La maggior parte delle sospensioni derivano da lost to-follow up (15,3%) (6 pazienti non si sono presentati ai controlli, 4 hanno interrotto spontaneamente il trattamento, 5 hanno scelto di essere seguiti con terapie alternative o non farmacologiche); 12 pazienti (12,2%) hanno interrotto per mancanza di effetti clinici significativi, 7 pazienti per effetti collaterali, e 2 per il costo della Cannabis.

Conclusioni. La sopravvivenza in Cannabis ai 6 mesi è risultata del 64%; un dato molto significativo considerando la scarsa aderenza al trattamento farmacologico dei pazienti affetti da SF. 14 su 66 pazienti erano in trattamento solo con Cannabis alla fine dei 6 mesi e 17 pazienti su 66 aveva ridotto la terapia farmacologica concomitante in atto. Ulteriori studi dovranno confermare questi dati ma soprattutto individuare i pazienti responsivi alla Cannabis, la posologia necessaria che sembra essere legata a fattori individuali e l'eventuale durata del trattamento.

Keywords: Cannabis medicale, fibromialgia, dolore.

FIBROMYALGIA PATIENTS SHOW A TH1 SIGNATURE AND THE ACTIVATION OF THIS SUBSET IS MODULATED BY HBOT**P293****G. Guggino¹, C. Rizzo¹, C. Schinocca¹, M. Lo Pizzo², P. Sarzi Puttini³, F. Dieli²***¹Università degli Studi di Palermo; ²CLADIBIOR, Palermo; ³Rheumatology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milano*

Background. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is able to modify the ratio of immune cells. Clinical studies have provided evidence that FM is associated with immune system dysregulation. In the present study we were aimed to evaluate the effect of HBOT on immune system.

Materials and Methods. Patients with primary FM and controls were treated with HBOT. A characterization of CD4 T lymphocytes and their cytokine production was performed by flow cytometry. The expression of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, IL-9 and IL-22 was also assessed by RT-PCR. Finally, the serum levels of serotonin were evaluated by ELISA.

Results. Our results highlighted for the first time the participation of immune system in the pathogenesis of FM and the impact of HBOT treatment, with particular regard to the changes on proinflammatory cytokines production by CD4 T cells subsets.

Conclusions. FM patients show a Th1 signature and the activation of this subset is modulated by HBOT.

Keywords: HBOT, fibromyalgia, Th1.

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY MODULATES WIDESPREAD PAIN, FATIGUE, SLEEPING DISORDERS AND THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

P294

G. Guggino¹, C. Schinocca¹, G. Grasso¹, M. Lo Pizzo², P. Sarzi Puttini³, F. Dieli²

¹Università degli Studi di Palermo; ²CLADIBIOR, Palermo; ³Luigi Sacco University Hospital, Milano

Background. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been reported in chronic pain syndromes with promising results. It has been used as treatment for different clinical conditions, including Fibromyalgia (FM). In the present study we were aimed to evaluate the effect of HBOT on pain perception and quality of life of FM patients.

Materials and Methods Patients with primary FM and controls were treated with HBOT. Physical, emotional and social assessment, quality of sleep, tender points, intensity score, WPI and symptom severity were evaluated before (T0) and after HBOT (T3).

Results. HBOT treatment of FM patients led to statistically significant improvements in the mean scores of pain perception. A significant reduction in the number of tender points,

in the value of intensity score pain, of WPI and of symptoms severity was found in FM HBOT-treated patients (FM T0 vs FM T3) and also respect to the FM control group (untreated). Moreover, a statistically significant improvement was also found in the FACIT and HAQ questionnaires. On the contrary HBOT didn't improve the total hours of sleep, but as referred by patients the quality of sleep ameliorates in FM patients after the treatment.

Conclusions. The analgesic effects of HBOT could be considered an useful treatment for chronic pain syndromes including FM.

Keywords: HBOT, pain, fibromyalgia.

PERSISTENZA DI ALGIE ACHILLEE IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILO-ENTESO-ARTRITE. UNO STUDIO ULTRASONOGRAFICO E BIOMECCANICO

P295

A. Batticciotto¹, S. Olivieri², R. Talotta³, A. Preda², P. Sarzi-Puttini³

¹S.S. Reumatologia, Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi. ASST - Settelaghi, Varese; ²I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³U.O.C. Reumatologia. Ospedale Universitario L. Sacco. ASST - Fatebenefratelli - Sacco, Milano

Corpo del lavoro. Sebbene il meccanismo patogenetico sia ancora in parte sconosciuto, sono molteplici le evidenze del ruolo chiave delle alterazioni flogistiche, anatomiche e biomeccaniche delle entesi nello sviluppo delle spondilo-enteso-artriti (SpA). Rari gli studi presenti in letteratura che analizzano la biomeccanica del piede spondiloartritico, per tale motivo, scopo di questo studio è stato quello di correlare evidenze clinico ultrasonografiche (US) con le alterazioni biomeccaniche della caviglia ed in particolare analizzare l'eventuale correlazione tra tali variabili e la persistenza di algie achillee.

Materiali e Metodi. Trentacinque pazienti consecutivi con pregressa diagnosi di SpA (13 SpA Psoriasica, 9 SpA Enteropatica, 6 Spondilite Anchilosante, 7 SpA Indifferenziata) valutati dal punto di vista clinico, clinimetrico (HAQ, BASDAI, BASFI, VAS achillea), US [Esaote MyLab70 sonda lineare 6-18MHz mirata al tendine d'achille (TA) secondo MASEI] e biomeccanico (misurazione in gradi del ROM articolare sec Root ed test di Silfverskiold, registrando, con paziente in clinostatismo, la quota di dorsiflessione passiva massima raggiungibile prima a ginocchio esteso e poi a ginocchio flesso di 90°).

Risultati. La popolazione in studio (13F; 22M; età media 54.9±13.9aa, durata media di malattia 9.5±5.0aa; BMI medio 25.8±4.4, HAQ medio di 0.6±0.6, BASDAI medio 3.3±2.1 e BASFI medio 2.2±1.9). Alla valutazione US il 47% (33/70) dei TA analizzati mostravano disomogeneità ecostrutturale, il 31% (22/70) ispessimento, il 53% (37/70) calcificazioni, il 10% (7/70) erosioni ed il 44% (31/70) borsite retrocalcaneare. La positività PD si è evidenziata nel 7% (5/70) dei TA. Alla valutazione biomeccanica il 50% (35/70) dei piedi valutati mo-

stravano uno score FPI come da piede neutro, il 46% (32/70) come da piede lievemente pronato ed il 6% (4/70) come da piede lievemente supinato. L'angolo medio di dorsiflessione della caviglia a ginocchio esteso era di 8.4°±3.9 con il 61% (43/70) dei pazienti con massima dorsiflessione <10°, di cui il 46% (20/43) non recuperava dopo la flessione del ginocchio. Valutando le variabili clinimetriche, US e biomeccaniche è stata rilevata una correlazione tra il grado medio di dorsiflessione della caviglia sinistra (ginocchio esteso/flesso) con la presenza di calcificazioni (p=0.014/0.037) e di ispessimento (p=0.049/0.035) dell'entesi del TA sinistro e tra quelli della caviglia destra con la presenza di calcificazioni dell'entesi del TA destro (p=0.008/0.012). Inoltre si è individuata una correlazione inversa tra il grado medio di dorsiflessione (ginocchio esteso/flesso) ed i valori medi di BASFI (p=0.007/0.004). La VAS achillea correla con la presenza di segnale PD (p=0.048) e l'ispessimento (p=0.028) dell'entesi achillea mentre è inversamente correlata con il grado di dorsiflessione a ginocchio esteso (Rho -0.290 P=0.15).

Conclusioni. Le valutazioni cliniche/biomeccaniche/clinimetriche ed US eseguite su una coorte di pazienti affetti da SpA hanno evidenziato un'importante riduzione della mobilità dell'articolazione tibiotarsica strettamente correlata con indicatori US di danno cronico strutturale del TA mentre la VAS del dolore achilleo appare correlata ad indicatori US di residua attività entesitica.

Keywords: Dolore achilleo, spondiloentesoartrite, biomeccanica.

EFFETTI DI UN PROGRAMMA RIABILITATIVO IN PAZIENTI FIBROMIALGICI IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**P296****R. Tirri¹, G. Paglierucci², G. Pellegrino², M. Barba¹, F. Gimigliano³, F. Ciccia¹**

¹Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ²Dipartimento di Specialità Mediche Chirurgiche e Dentistiche, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ³Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e di Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. La Fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso, disturbi del sonno, stanchezza, depressione, disturbi cognitivi. La sua prevalenza è 8-9 volte maggiore nelle donne rispetto ai maschi. Pur essendo una patologia largamente diffusa, sussistono ancora molti research gaps riguardanti il trattamento. La terapia in corso di FM dovrebbe richiedere sempre un approccio multidisciplinare e la combinazione di terapie farmacologiche e non farmacologiche. Obiettivo del nostro trial è stato quello di valutare in pazienti con FM, tutti in trattamento farmacologico, l'effetto aggiuntivo di un programma riabilitativo dedicato rispetto ai pazienti che continuavano solo la terapia farmacologica.

Materiali e Metodi. Sono state arruolate, in maniera consecutiva, 9 pazienti donne dai 25 ai 60 anni (età mediana 44), con diagnosi di FM. Tutte le pazienti soddisfacevano i criteri ACR del 2010 e sono state introdotte a trattamento di combinazione con duloxetina e pregabalin per la presenza di dolore e disturbi del sonno. Tre pazienti hanno rifiutato di partecipare allo studio. Il programma riabilitativo prevedeva la combinazione di: esercizio aerobico, esercizi di stretching passivo ed allungamento muscolare, respirazione diaframmatica, esercizi di rinforzo muscolare, esercizi propriocettivi, balance training e massoterapia decontratturante, con una frequenza di due volte alla settimana (60 minuti ogni volta) per 12 settimane. Le pazienti sono state distribuite in maniera casuale in 2 gruppi: gruppo riabilitazione (GR, n=3) e gruppo di controllo (GC, n=3). L'assessment è stato eseguito prima del trattamento (T0) e dopo 3 mesi (T1). Gli endpoints dello studio includevano: dolore (VAS), stanchezza

(scala FACIT-F), sonno (Sleep Quality Questionnaire), qualità della vita (SF-3).

Risultati. I pazienti nel GR hanno mostrato un miglioramento significativo del dolore ($p=0.03$), e della stanchezza ($p=0.05$), rispetto al GC. Nei pazienti del GR vi era anche un miglioramento della qualità del sonno e della qualità della vita rispetto al GC, che però non raggiungeva la significatività statistica. Non è stato registrato nessun evento avverso nei due gruppi.

Conclusioni. Questi dati preliminari, seppur su di un numero limitato di pazienti affetti da FM, mostrano che l'aggiunta alla terapia farmacologica di un programma riabilitativo, come quello suggerito nel nostro studio, può determinare un miglioramento significativo del dolore e della stanchezza rispetto al solo trattamento farmacologico. Tali risultati richiedono di essere confermati su di un numero più elevato di pazienti.

Bibliografia

1. Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia, *Ann. Rheum Dis.* 2016; 0: 1-11. Research Paper.
2. Gilron I, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial *Pain.* 2016, Vol 157, Number 7.
3. Dolores Sosa-Reina M, et al. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials *Biomed Res. Int.* 2017.

Keywords: *Fibromialgia, riabilitazione, dolore.*

UN NUOVO APPROCCIO ALL'ANALGESIA DI SPALLA: DALL'ANATOMIA AL PAZIENTE

P297

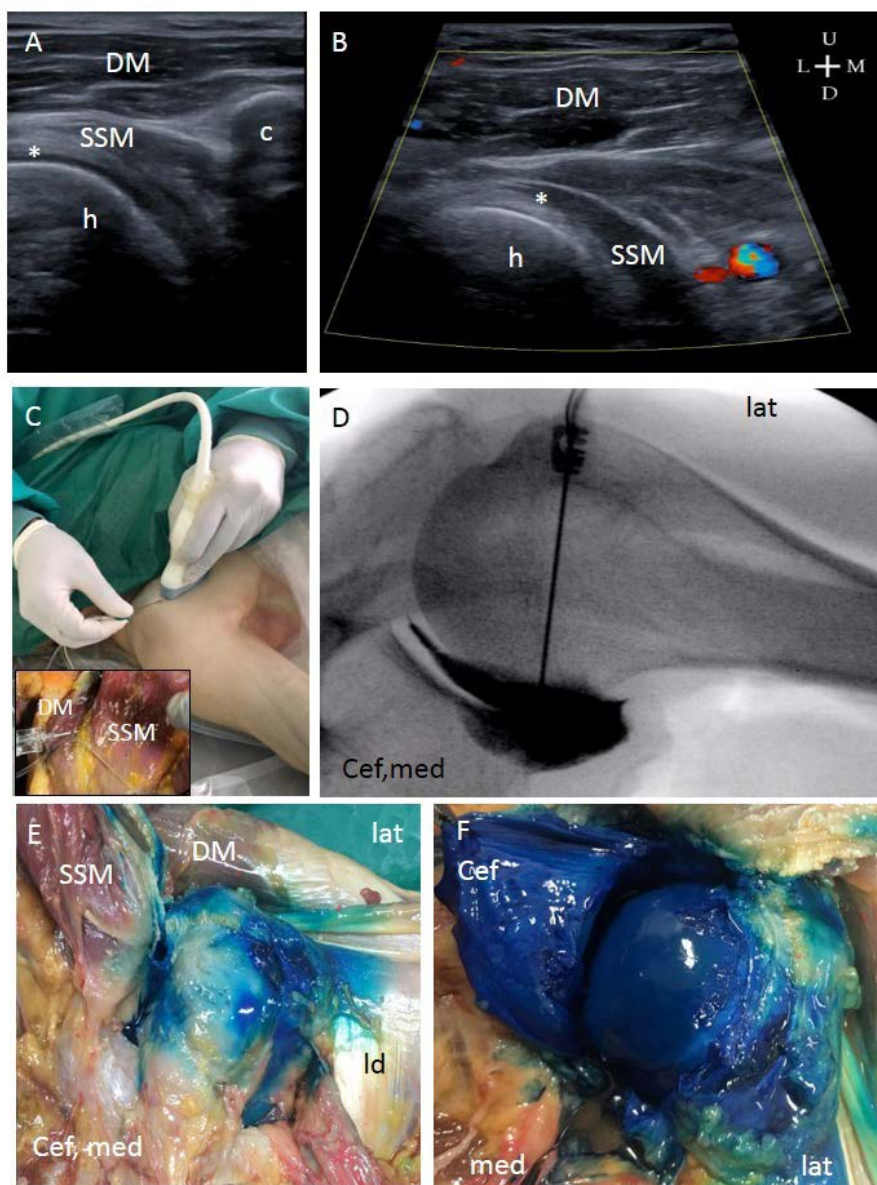
F. Galluccio¹, E. Gonzalez Arnay², F. Sigismondi³, G. Baroni³, M. Fajardo Perez⁴

¹SOD Reumatologia Dip. Medicina Sperimentale e Clinica - Unifi A.O.U. Careggi, Firenze; ²Laboratorio Anatomia Applicata - Dipartimento Anatomia, Istologia e Neuroscienze - Università Autonoma di Madrid, Madrid, Spain; ³Fisiotech Lab - Centro Interdisciplinare Fisioterapia e Riabilitazione, Firenze; ⁴Dipartimento di Anestesia e Rianimazione - Ospedale Universitario Mostoles - Madrid, Spain

Corpo del lavoro. Fornire una strategia analgesica rapida ed efficace è essenziale nel dolore acuto o cronico di spalla. Le terapie farmacologiche sistemiche e intraarticolari non sono efficaci come i blocchi nervosi. Scopo dello studio è valutare un nuovo approccio ecoguidato al blocco dei nervi articolari della spalla basato sulla presenza di uno iato tra il legamen-

to gleno-omeroale superiore e medio (forame di Weibrecht WF). Questa 'finestra' sulla capsula articolare potrebbe essere raggiunta sotto la giunzione miotendinea del sottoscapolare (MSS).

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 2 cadaveri imbalsamati in Thiel. Sono state eseguite due iniezioni eco-



guidate in ciascun cadavere: una con 10 mL di Radiolar e la seconda con 10 mL di blu di metilene 2%. Verifica in controllo radioscopico e successiva dissezione anatomica. Dopo la conferma di fattibilità, abbiamo testato la tecnica su due pazienti. Efficacia valutata con scala NRS dolore 0-10 e misurazione obiettiva del ROM di spalla prima e immediatamente dopo il trattamento.

Risultati. La radioscopia e la dissezione anatomica hanno confermato la diffusione dell'iniettato sulla porzione anteriore della capsula, in articolazione e sul tratto prossimale del nervo ascellare. Infine, sono stati trattati due pazienti con una singola iniezione di 10 mL di desametasone e levobupivacaina in setting ambulatoriale. Primo caso: donna, 30 anni, spalla congelata secondaria a frattura 6 mesi prima. Subito dopo l'iniezione il dolore si è ridotto dal valore basale NRS di 8 a 2 consentendo l'immediato trattamento fisioterapico durante il quale è stata raggiunta una delta-ROM di +50% nella mobilizzazione della spalla. Secondo caso: uomo, 59 anni, spalla congelata primaria da circa 7 mesi. NRS basale 7 ridotto a 2 subito dopo l'iniezione e un delta-ROM +35% al trattamento fisioterapico. In entrambi i casi l'effetto analgesico è durato a lungo, consentendo un rapido e progressivo recupero funzionale.

Conclusioni. Il dolore alla spalla è un disturbo muscolo-scheletrico molto diffuso, colpisce comunemente le persone in età lavorativa a causa di fattori di rischio professionali e/o ricreativi. La mancanza di un'adeguata analgesia produce un cambiamento progressivo nelle strategie motorie per i movimenti degli arti superiori, aumentando il danno meccanico e favorendo la cronicizzazione con un conseguente peso economico elevato. Oggigiorno, la maggior parte degli approcci all'anestesia regionale di spalla sono difficili da eseguire al di fuori di un ambiente ospedaliero viste le difficoltà tecniche e le possibili complicanze. La tecnica sopra descritta presenta il vantaggio di raggiungere i rami nervosi sensitivi terminali indipendentemente dalla loro origine, sfruttando un gateway anatomico come il WF, che è facilmente riconoscibile e accessibile con tecnica ecoguidata. Inoltre, questo approccio preclude il danneggiamento delle strutture vascolo-nervose che sono in prossimità del MSS. Pertanto, questo studio potrebbe consentire lo sviluppo di una tecnica ecoguidata (POCUS) per una rapida analgesia di spalla eseguibile anche in un ambiente sanitario primario.

Keywords: *Spalla dolorosa, spalla congelata, point of care ultrasonography.*

DOLORE NEUROPATICO E FENOMENI DISPERCETTIVI NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: ANALISI PRELIMINARE DI UNA SURVEY ELETTRONICA SU SCALA NAZIONALE

P298

S. De Luca, T. Geri, F. Maselli, G. Rossetini, M. Testa, A. Viceconti

DINO GMI - Università di Genova

Corpo del lavoro. Nonostante la fibromialgia (FM) rappresenti il secondo disturbo più frequente nei pazienti reumatici, ad oggi la conoscenza dei meccanismi patogenetici è molto limitata con conseguenti ricadute negative sull'inquadramento diagnostico e sugli approcci terapeutici. Una recente meta-analisi ha evidenziato la presenza di neuropatia delle fibre nervose di piccolo calibro in circa il 50% dei fibromialgici che potrebbe essere alla base dei sintomi neuropatici spesso riferiti dai pazienti.

Osservazioni cliniche e dati preliminari hanno inoltre fatto emergere la presenza di fenomeni dispercettivi corporei in pazienti con CRPS in cui è già stata rilevata sia la presenza di dolore neuropatico che di neuropatia delle piccole fibre: questa relazione rimane però sconosciuta nei pazienti con FM. Lo scopo di questo studio è di indagare la presenza di sintomi da dolore neuropatico e la concomitante presenza di dispercezioni corporee nei pazienti con FM.

Materiali e Metodi. Un campione nazionale di 1330 pazienti è stato reclutato attraverso le associazioni dei pazienti fibromialgici; 1143 sono state le risposte valide. Criteri di inclusione: età >18 anni; e-mail valida; conoscenza della lingua italiana; soddisfazione dei criteri diagnostici dell'ACR (2010). Il software Survey Monkey è stato utilizzato per somministrare l'indagine on-line. È stato fornito un questionario autosomministrato composto da scale di valutazione per quantificare il dolore neuropatico (NPSI) e altre variabili cliniche, tra cui la presenza di sintomi dispercettivi corporei, la presenza di sintomi suggestivi di neuropatia delle piccole fibre e l'intensità del dolore riferito.

Risultati. Il 94% dei pazienti è composto da donne e la provenienza geografica è prevalentemente localizzata nel nord Italia (54%). Il 58% dei soggetti dichiara di effettuare una terapia farmacologica. I dati relativi alla localizzazione dei sintomi confermano la caratteristica distribuzione generalizzata dei sintomi della FM, con maggiore coinvolgimento della colonna cervicale (89%) e dorso-lombare (70%), del cingolo pelvico (65%) e del distretto scapolo-omerale (64%). Il valore medio del NRS è 7/10. I pazienti riportano frequentemente sintomi da coinvolgimento delle fibre di piccolo calibro come secchezza delle mucose e di occhi o bocca (70%), allodinia (59%) e ipoestesia (46.8%): solo l'8% non riferisce alcun sintomo ascrivibile alle piccole fibre. Il punteggio medio NPSI (52/100) evidenzia una sostanziale qualità neuropatica dei sintomi. Soltanto il 10% dei soggetti coinvolti non presenta disturbi della percezione corporea e quelli maggiormente frequenti sono: pesantezza della parte del corpo affetta (74%), senso di costrizione (49%) e senso di gonfiore o ingrandimento della regione anatomica (46%).

Conclusioni. Dai risultati della survey emerge come i sintomi da dolore neuropatico e i disturbi della percezione corporea sembrerebbero essere una realtà clinica concreta e frequente nei pazienti affetti da FM. Sebbene la natura autosomministrata da parte dei pazienti dell'indagine rappresenti il principale limite, la consistente presenza di questi sintomi in un campione elevato di soggetti suggerisce ulteriori approfondimenti.

Keywords: *Fibromialgia, dolore neuropatico, percezione corporea.*

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI NEURASSIAL DOL, NUOVA FORMULAZIONE A BASE DI ACIDO ALFA LIPOICO, L-ACETIL CARNITINA E MITIDOL, NEL TRATTAMENTO DELLA LOMBALGIA CRONICA P299

A. Albanese¹, E. Battisti¹, F. Filippi², N. Giordano³

¹Università di Siena Dip. S.F.T.A., Siena; ²Fisiomed-Sanimed, Vicenza; ³Università di Siena Dip. Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena

Corpo del lavoro. La lombalgia è una patologia che colpisce soprattutto dalla terza alla quinta decade di vita. Scopo dello studio è valutare il miglioramento nel dolore percepito, nelle attività funzionali e la diminuzione degli analgesici in pazienti affetti da lombalgia cronica trattati con Neurassial-Dol una associazione di acido alfa-lipoico, L-acetil carnitina e mitidol (estratto di zenzero).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 30 pazienti affetti da lombalgia cronica: 25 (81.6%) donne e 5 (18.4%) uomini, con età media 52 ± 10.3 anni e con età di malattia di $40,3 \pm 13.7$ mesi. La diagnosi di malattia è stata eseguita tramite i criteri clinici e radiologici dell'ACR.

La stadiazione della malattia è stata basata sul sistema radiografico di Kellgren e Lawrence Tutti i pazienti, dato il consenso informato, sono stati trattati per 60 giorni con Neurassial 2 cp/die per os per 20 giorni e 1 cp/die per 40 giorni I controlli sono stati effettuati al basale, dopo 20 giorni di trattamento, al termine del trattamento dopo 60 giorni e un controllo finale dopo ulteriori 20 giorni. Per la valutazione sono stati utilizzati il questionario della disabilità Rolland e Morris, la scala del dolore Pain Rating Scale e sono stati registrati l'uso concomitante di farmaci analgesici e gli eventi avversi (tollerabilità). Sono state calcolate le differenze tra i vari time point dello studio per i punteggi dei due questionari e per il consumo di analgesici. Per la valutazione statistica è stato utilizzato il test del chi quadro.

Risultati. A fine studio solo 9% dei pazienti ricorreva ancora

all'uso di analgesici contro il 73.5% registrato alla visita basale. Riguardo ai questionari di autovalutazione abbiamo osservato un miglioramento significativo a livello statistico $p < 0.05$ sia per il dolore percepito sia per le disabilità funzionali; il dolore è migliorato dopo 40 giorni di trattamento e il miglioramento è stato significativo sia statisticamente ($p < 0.05$) sia clinicamente. Tali risultati rimanevano invariati al controllo finale dopo ulteriori 20 giorni. Solo 5 pazienti hanno interrotto il trattamento causa persistenza o ricomparsa della sintomatologia dolorosa. Non sono stati registrati effetti avversi né intolleranze.

Conclusioni. Abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità della formulazione orale di una associazione di acido alfa-lipoico, L-acetil carnitina e mitidol per 60 giorni, che potrebbe risultare utile nel trattamento del dolore lombare cronico. Lo studio ha mostrato che tale formulazione riduce l'uso di analgesici migliorando la sintomatologia dolorosa e la funzionalità. Tali risultati persistono e sono statisticamente significativi alla fine del trattamento e al controllo successivo. Si può ipotizzare che il trattamento orale con Neurassial-Dol agisca riducendo lo stress ossidativo che è riconosciuto come una delle cause che intervengono nel danno al nervo nel dolore neuropatico. Studi clinici con casistica più ampia e confronto con altre terapie già in uso, saranno condotti per confermare i risultati ottenuti.

Keywords: *Lombalgia, dolore, neurassial dol.*

IDRODISSEZIONE ECOGUIDATA NELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE: ACIDO IALURONICO O CORTISONICI? RISULTATI STUDIO PILOTA P301

M. Capassoni¹, D. Sciortino², M. Fajardo Perez³, E. Gonzalez Arnay⁴, S. Guiducci¹, M. Matucci Cerinic¹, F. Galluccio¹

¹SOD Reumatologia - Dip. Medicina Sperimentale e Clinica - Unifi AOU Careggi, Firenze; ²UOC Reumatologia Dip. Medicine Specialistiche e Oncologia Medica - Policlinico G. Martino, Messina; ³Dept. Anesthesiology and Reanimation - Mostoles University Hospital, Madrid, Spain; ⁴Applied Anatomy Laboratory - Dept. of Anatomy, Histology and Neuroscience - Autonomous University Madrid, Spain

Corpo del lavoro. L'idrodissezione percutanea ecoguidata del nervo mediano è una delle tecniche più recenti per il trattamento delle sindromi da intrappolamento nervoso periferico come la sindrome del tunnel carpale (STC). Generalmente tale procedura viene eseguita con iniezione perinervosa di una soluzione salina associata ad anestetici locali o cortisonici. Recentemente è stato dimostrato che l'acido ialuronico a basso peso molecolare (LMW-HA) sia in grado di modulare l'attivazione dei recettori TRPV1 riducendo quindi l'attività nocicettiva periferica e il dolore.

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia dell'idrodissezione percutanea ecoguidata con LMW-HA versus corticosteroidi (CCS), attualmente considerato lo standard terapeutico.

Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 40 pazienti consecutivi con diagnosi accertata di STC primaria. I pazienti sono stati successivamente suddivisi in due gruppi per ordine di arruolamento. Il primo gruppo è stato trattato con LMW-HA mentre nel secondo gruppo sono stati trattati con CCS. Procedura eseguita in ecoguida con sonda lineare (Alpinion E-CUBE i7 - 8-17 Mhz) e ago 21G: LMW-HA: 2 mL + 3 mL di soluzione anestetica lidocaina 2% - CCS: 1mL metilprednisone acetato + 4mL soluzione anestetica lidocaina 2%.

Outcome: scala dello stato funzionale e severità dei sintomi del Boston Carpal Tunnel Questionnaire al basale e VAS dolore dopo 1 mese, 3 mesi e 6 mesi (primari). Cross-sectional area, velocità di conduzione sensitiva (VCS) e motoria (VCM) al basale e dopo 6 mesi (secondari).

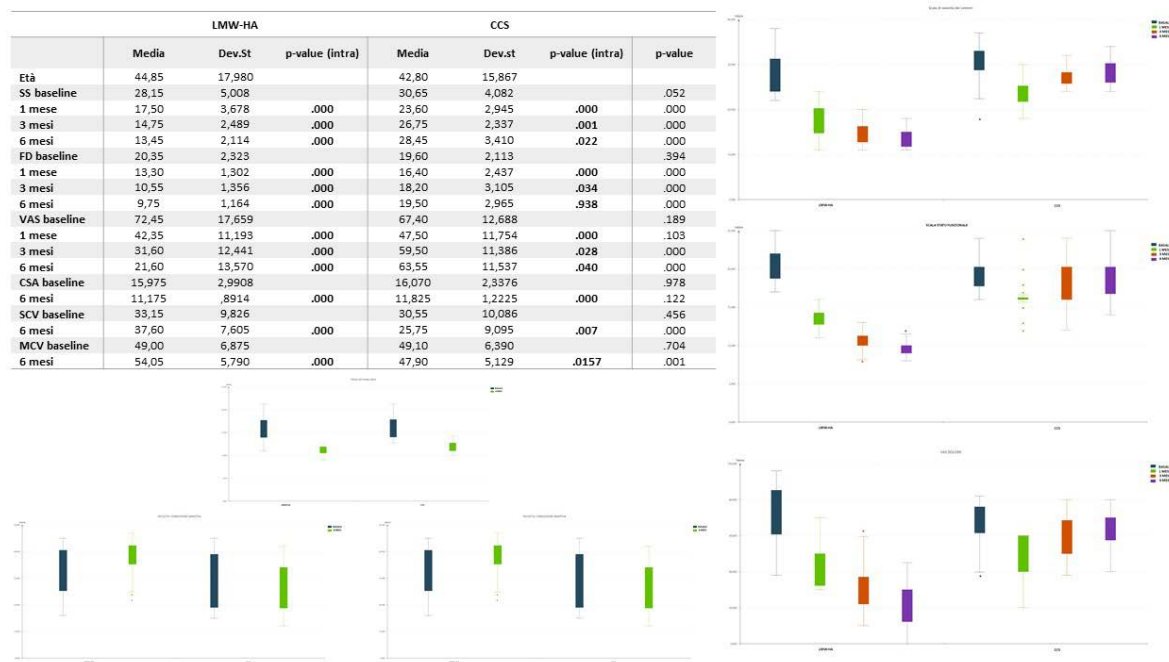
Analisi statistica eseguita con SPSS IBM mediante i test di

Mann-Whitney U e il Wilcoxon signed rank test e significatività $p < 0,05$.

Risultati. Tutti i pazienti hanno completato lo studio. Rispetto ai valori basali, entrambi i trattamenti sono risultati efficaci con valori pressoché sovrapponibili fino al primo mese di follow up. Dal primo al sesto mese il gruppo trattato con LMW-HA ha mantenuto un effetto di progressivo miglioramento fino a raggiungere la stabilità, mentre il gruppo trattato con CCS dal terzo mese in poi ha mostrato una progressiva regressione ai valori basali. Non ci sono differenze significative nella cross sectional area del nervo mediano nei due gruppi di trattamento. Sia la VCS che VCM sono migliorate nel gruppo LMW-HA rispetto al CCS. In entrambi i casi non si sono verificati in reazione avverse al trattamento o alla procedura ecoguidata.

Conclusioni. I risultati di questo studio dimostrano che l'acido ialuronico è più efficace dei cortisonici nelle procedure di idrodissezione del nervo mediano per la STC. Pertanto sembra confermarsi l'ipotesi che, nonostante l'azione meccanica di idrodissezione sia efficace in entrambi i casi (CSA invariata nei gruppi), l'acido ialuronico giochi un ruolo chiave nella modulazione dei nocicettori periferici, riducendo il dolore e migliorando di conseguenza anche la funzione della mano. La riduzione della VCS e della VCM nel gruppo CCS potrebbero significare una tossicità da steroide. Tali risultati andranno verificati in studi più ampi e di maggior durata.

Keywords: *Sindrome del tunnel carpale, idrodissezione, ecografia.*



P302 - P322

SESSIONE POSTER 15

SCLERODERMIA E SINDROME DI SJÖGREN (1)

Moderatori:

C.B. Chighizola, R.D. Grembiale

GLI EFFETTI DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULLE VESCICOLE EXTRACELLULARI NELLA SCLEROSI SISTEMICA

P302

T. Schioppo^{1,2}, M. Hoxha^{2,3}, S. Iodice^{2,3}, L. Pergoli^{2,3}, O. De Lucia¹, A. Murgio¹, L. Ferrari^{2,3}, V. Bollati^{2,3}, F. Ingegnoli^{1,2}, R. Caporali^{1,2}
¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; ²Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; ³EPIGET Lab, Milano

Corpo del lavoro. Le vescicole extracellulari (EV) sono state proposte come nuovi potenziali biomarcatori della sclerosi sistemica (SSc). L'esposizione agli inquinanti ambientali come il particolato atmosferico (PM) è stato correlato alla SSc, ma non sono disponibili dati sull'impatto dell'esposizione al PM sulle EV nei pazienti affetti da SSc. L'obiettivo del nostro studio era quello di valutare gli effetti dei PM con diametro aerodinamico <10 µm (PM10) e <2,5 µm (PM2,5) sulle EV in pazienti affetti da SSc e osteoartrosi (OA).

Materiali e Metodi. Le EV plasmatiche sono state analizzate mediante Nanosight e citometria a flusso utilizzando i seguenti marcatori: CD14, CD61, CD25, retrovirus umano endogeno w (HERV-w) e antigene leucocitario umano G (HLA-G). Sono state misurate le concentrazioni delle EV nel plasma nei due gruppi (SSc Vs OA) e analizzate mediante modelli di regressione lineare generalizzata. Le concentrazioni giornaliere dei PM, stimate dall'ARPA nel comune di residenza, sono state utilizzate per assegnare l'esposizione a breve termine (media dei 7 giorni precedenti la valutazione) a ciascun soggetto dello studio.

Risultati. Sono stati arruolati nello studio 12 pazienti consecutivi con SSc variante cutanea limitata (11 femmine, età media 66.8 anni, durata della malattia mediana 12.3 anni, 12 ANA positivi, 4 anti-Scl70 positivi, 7 ACA, mRSS mediana 3.5) e 12 pazienti con OA (8 femmine, età media 67.1 anni, durata della malattia mediana 9.3 anni).

In tabella, la relazione tra il numero e i sottotipi di MV e l'esposizione alla concentrazione dei PM2,5 e PM10 nelle SSc e OA. L'aumento dei PM2,5 si associa ad una riduzione delle MV HERV-w + sia nelle SSc ($\beta=-0.10$; $p=0.01$) che nelle OA ($\beta=-0.09$; $p=0.01$) mentre la riduzione delle MV HLA-G+ ($\beta=-0.11$; $p<0.01$) solo nel gruppo delle SSc. Risultati analoghi si sono osservati considerando i PM10.

La differenza delle concentrazioni medie delle EV, sulla base delle loro dimensioni, è stata trovata statisticamente differente nei due gruppi di pazienti (SSc Vs OA: $p<0.05$) per quanto riguarda gli esosomi (63-92nm) e le MV (230-510 nm). Inoltre, si è osservata un'associazione positiva tra le MV HLA-G+ e la VES ($\beta=0.34$; $p<0.01$).

Conclusioni. Nel nostro studio, la SSc variante cutanea limitata ha mostrato differenti concentrazioni delle EV rispetto ai controlli. La SSc ha meno esosomi e più MV rispetto ai pazienti con OA. Si conferma che gli stimoli ambientali (ad esempio i PM) possono influenzare il rilascio delle MV HERV-w+ sia nelle SSc che nelle OA. Infine, nei pazienti con SSc l'esposizione ai PM potrebbe alterare in modo significativo il rilascio delle MV HLA-G+ che sono state a loro volta correlate al mantenimento dell'autotolleranza.

Keywords: Sclerosi sistemica, inquinamento atmosferico, microvescicole.

EV	SSc			OA		
	β	Errore standard	Valore p	β	Errore standard	Valore p
Esposizione a PM_{2,5}						
Concentrazioni delle EV						
EV totali	-0.03	0.03	0.42	0.02	0.03	0.49
Esosomi	-0.03	0.03	0.32	0.01	0.03	0.66
MV	-0.03	0.03	0.31	0.01	0.03	0.66
Sottotipi delle MV						
CD14+	-0.08	0.04	0.05	-0.04	0.04	0.25
CD61+	-0.08	0.05	0.10	0.00	0.05	0.99
CD25+	-0.01	0.03	0.71	-0.02	0.03	0.48
HERV-w+	-0.10	0.04	0.01	-0.09	0.04	0.01
HLA-G+	-0.11	0.03	<0.01	-0.01	0.03	0.67
Esposizione a PM₁₀						
Concentrazioni delle EV						
EV totali	-0.02	0.02	0.23	0.02	0.02	0.43
Esosomi	-0.02	0.02	0.32	0.04	0.03	0.14
MV	-0.03	0.02	0.24	0.02	0.03	0.52
Sottotipi delle MV						
CD14+	-0.04	0.03	0.18	-0.01	0.04	0.72
CD61+	-0.05	0.04	0.19	-0.02	0.05	0.76
CD25+	-0.01	0.02	0.68	-0.02	0.03	0.50
HERV-w+	-0.07	0.03	0.04	-0.07	0.04	0.05
HLA-G+	-0.07	0.02	<0.01	0.00	0.03	0.97

IL PROGETTO SPRING (SYSTEMIC SCLEROSIS PROGRESSION INVESTIGATION): ANALISI DELLE CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICO-SIEROLOGICHE DI 2.028 PAZIENTI P303

C. Ferri¹, D. Giuggioli¹, S. Guiducci², F. Lumetti¹, G. Bajocchi³, L. Magnani³, V. Codullo⁴, A. Ariani⁵, F. Girelli⁶, V. Ricciari⁷, G. Pellegrino⁷, S. Bosello⁸, R. Foti⁹, E. Visalli⁹, G. Amato⁹, A. Benenati⁹, G. Cuomo¹⁰, F. Iannone¹¹, F. Cacciapaglia¹¹, R. De Angelis¹², F. Ingegnoli¹³, R. Talotta¹⁴, C. Campochiaro¹⁵, L. Dagna¹⁵, G. De Luca¹⁵, S. Bellando Randone², A. Spinella¹, G. Murdaca¹⁶, N. Romeo¹⁷, M. De Santis¹⁸, E. Generali¹⁸, S. Barsotti¹⁹, A. Della Rossa¹⁹, I. Cavazzana²⁰, F. Dall'Ara^{20,21}, M.G. Lazzaroni²⁰, F. Cozzi²², A. Doria²², E. Pigatto²², E. Zanatta²², G. Ciano²³, L. Beretta²⁴, G. Abignano²⁵, S. D'Angelo²⁵, G. Mennillo²⁶, G. Bagnato²⁶, F. Calabrese²⁷, M. Caminiti²⁷, G. Pagano Mariano²⁷, E. Battaglia²⁸, E. Lubrano di Scorpaniello²⁹, G. Zanframundo⁴, A. Iuliano³⁰, F. Furini³¹, A. Zanetti³², G. Carrara³², F. Rumi³², C.A. Scirè^{31,32}, M. Matucci Cerinic², on behalf of the Italian Society of Rheumatology (SIR)

¹University of Modena & Reggio Emilia; ²University of Florence; ³Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁴Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵AOU Parma; ⁶Ospedale GB Morgagni, Forlì; ⁷Sapienza University of Rome; ⁸Fondazione Policlinico Universitario

A. Gemelli - IRCCS, Roma; ⁹AOU Policlinico - Vittorio Emanuele, Catania; ¹⁰Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli;

¹¹UO Reumatologia - DETO, Università di Bari; ¹²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche; ¹³Clinical Rheumatology Unit, G. Pini Hospital, Dept of Clinical Sciences & Community Health, Università degli Studi di Milano;

¹⁴Ospedale L. Sacco, Milano; ¹⁵Ospedale S. Raffaele, Milano; ¹⁶AOU S. Martino, Genova; ¹⁷ASO S. Croce e Carle, Cuneo;

¹⁸Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; ¹⁹Università di Pisa; ²⁰Spedali Civili di Brescia; ²¹General Medicine Unit, Ospedale Maggiore di Lodi, Medical Department, A.O. Lodi; ²²Università degli Studi di Padova; ²³ASL Avellino; ²⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²⁵AOR San Carlo di Potenza; ²⁶Università degli Studi di Messina; ²⁷SSD Reumatologia, Reggio Calabria; ²⁸AO ARNAS Garibaldi, Catania; ²⁹Università del Molise, Campobasso; ³⁰AO San Camillo Forlanini, Roma; ³¹Department of Medical Sciences, University of Ferrara; ³²Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia multiorgan, a decorso clinico poco prevedibile e scarsa sensibilità alla terapia. La creazione di registri nazionali può fornire coorti di pazienti ampie e sufficientemente omogenee per studi descrittivi e prognostici. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha promosso nel 2015 il progetto strategico SPRING (Systemic sclerosis ProgReession INvestiGation) con lo scopo di indagare le caratteristiche cliniche e la progressione della SSc in pazienti italiani, nelle 4 coorti con: fenomeno di Raynaud primario o sospetto secondario e pazienti con diagnosi molto precoce o definita di SSc.

Materiali e Metodi. L'analisi è stata svolta al basale su 2028 pazienti, arruolati nei 37 centri partecipanti, era effettuata al fine di individuare le principali caratteristiche demografiche e cliniche; una valutazione più approfondita riguardava la coorte di pazienti con diagnosi definita di SSc.

Risultati. Il confronto fra pazienti con diagnosi precoce (n=242) e quelli con SSc definita (n=1538) evidenziava differenze statisticamente significative fra le 2 coorti; in particolare, i pazienti con SSc definita presentavano una più elevata prevalenza d'impegno esofageo e cardio-polmonare, di ulcere digitali e di alterazioni microvascolari periferiche avanzate, come suggerito dal pattern capillaroscopico di tipo 'late'.

L'analisi dell'ampia coorte di pazienti con SSc definita evidenziava che il genere maschile, la variante cutanea diffusa e la presenza di anticorpi anti-Scl70 erano significativamente associate alle manifestazioni più gravi di malattia. Analogamente, i pazienti con un intervallo più breve (< 1 anno) tra l'esordio del fenomeno di Raynaud e la diagnosi di SSc mostravano una prevalenza statisticamente più elevata di manifestazioni clinico-sierologiche predittive di prognosi sfavorevole, come la presenza di SSc cutanea diffusa, anticorpi anti-Scl70 e danno cardiaco e/o polmonare.

Confrontando le diverse popolazioni di pazienti residenti nelle tre principali macro-aree d'Italia (Nord, Centro e Sud) si registrava la presenza di una malattia sclerodermica mediamente più severa nei pazienti del Sud d'Italia. Le cause di questa inaspettata osservazione rimangono al momento di difficile interpretazione; è possibile ipotizzare la concomitanza di diversi fattori sfavorevoli che meritano un approfondimento mirato.

Conclusioni. I risultati della presente analisi al basale di un'ampia casistica di pazienti confermano l'utilità di tale approccio investigativo nello studio della progressione e della severità della SSc nella popolazione italiana nonché delle possibili differenze territoriali.

Keywords: Sclerosi sistemica, studio SPRING, sclerodermia.

MALNUTRIZIONE E ALTERAZIONI DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA VALUTATA MEDIANTE TBS IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P304

M. Patané¹, S. Paolino¹, L. Carmisciano², F. Cattelan¹, A. Casabella¹, A. Signori², M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico - San Martino, Genova;

²Unità di Biostatistica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

Corpo del lavoro. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la relazione tra malnutrizione e microarchitettura del tessuto osseo tramite la misurazione del trabecular bone score (TBS), in una coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc).

Materiali e Metodi. 38 pazienti (6 maschi e 32 femmine) affetti da SSc secondo i criteri ACR 2013, sono stati sottoposti a densitometria ossea (DXA) valutando contemporaneamente: la densità minerale a livello di rachide lombare, la microarchitettura scheletrica mediante TBS e la composizione corporea mediante la determinazione del free fat mass index (FFMI). In accordo con i criteri ESPEN sono stati definiti malnutriti i pazienti con valori $<15 \text{ kg/m}^2$ nelle donne $<17 \text{ kg/m}^2$ negli uomini (1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un questionario per l'identificazione di sintomi GI potenzialmente correlati a disbiosi intestinale e per ciascun paziente è stato calcolato il body mass index. Sono stati inoltre valutati i parametri biochimici correlati alla malnutrizione (proteine totali, albumina, colesterolo totale e conta linfocitaria) (2). Le variabili continue sono state descritte tramite media, deviazione standard o mediana e range inter-quartile, le discrete mediante conta assoluta e percentuale. La correlazione è stata testata con il test di Spearman e di Pearson. Il T-test è stato usato per comparare il TBS tra i due gruppi dicotomici. Sono stati utilizzati Modelli di regressione lineare uni e multi-variati e test R² ove opportuno. La regressione lineare multivariata è stata ottenuta tramite regressione stepwise, per individuare il miglior modello secondo i criteri AIC.

Risultati. L'età media dei pazienti era di 64.2 ± 11.3 anni con una durata media di malattia di 19.2 ± 7.6 anni. Il 36.8% dei pazienti era malnutrito. L'analisi univariata mostrava come solo l'età correlasse positivamente con valori bassi di TBS ($p < 0.001$). L'indice R², calcolato su un modello di regressione lineare multivariata, mostra che il 45% delle variazioni del TBS (TBSv) può essere spiegato dalla variazione delle seguenti variabili: età, durata di malattia, conta linfocitaria, sintomi potenzialmente associati a disbiosi intestinale. L'età influenza circa il 25% delle TBSv. I pazienti di età avanzata presentano valori di TBS inferiori con una diminuzione di 0.05 punti di TBS ogni decade ($p = 0.001$). La presenza della disbiosi giustifica un ulteriore 12% di TBSv. Tali pazienti mostrano valori di TBS inferiori rispetto ai pazienti asintomatici (-0.08) indipendentemente dalle altre variabili ($p = 0.002$). La conta linfocitaria giustifica un aumento del 4% circa di TBSv, infatti una riduzione dei linfociti influenza il TBS indipendentemente dalle altre variabili ($p = 0.020$).

Conclusioni. Lo studio mostra che alterazioni severe della microarchitettura ossea correlano con il coinvolgimento gastrointestinale (in particolare con sintomi correlati a disbiosi intestinale) e con i markers biochimici di malnutrizione.

Bibliografia

1. Cederholm et al. Clin Nutr, 2015; 34: 335-340.
2. Omran et al. Clin Geriatr Med, 2002; 18: 719-736.

Keywords: TBS, malnutrizione, disbiosi intestinale.

DEFINIZIONE DA PARTE DELL'OMERACT ULTRASOUND WORKING GROUP (WG) DEI REPERTI ECOGRAFICI RIFERIBILI ALL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: RISULTATI DELL'ESERCIZIO DELPHI P305

A. Delle Sedie¹, L. Terslev², G.A.W. Bruyn³, T. Cazenave⁴, S. Chrysidis⁵, M. Diaz⁶, M. Di Carlo⁷, M. Frigato⁸, L. Gargani⁹, M. Gutierrez¹⁰, A. Iagnocco¹¹, K. Torralba¹², P. Mandl¹³, E. Naredo¹⁴, M. Mortada¹⁵, C. Pineda¹⁰, F. Porta¹⁶, V. Ravagnani⁸, C.A. Scirè¹⁷, T. Serban¹⁸, K. Smith¹⁹, M. Tardella⁷, R. Wakefield¹⁹, M.A. D'Agostino²⁰

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ²Rigshospitalet-Glostrup, Copenhagen, Denmark; ³Lelystad, The Netherlands;

⁴Instituto de Rehabilitacion Psicofisica, Buenos Aires, Argentina; ⁵Esbjerg, Esbjerg, Denmark; ⁶Fundacion Santa Fe, Bogotá, COLOMBIA; ⁷Università Politecnica delle Marche, Jesi; ⁸A.S.S.T Mantova; ⁹CNR, Pisa; ¹⁰Instituto Nacional de Rehabilitación, Città del Messico; ¹¹Università degli Studi di Torino; ¹²Loma Linda University, Loma Linda, USA; ¹³University of Vienna, Austria;

¹⁴Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ¹⁵Zagazig University, Zagazig, Egypt; ¹⁶Pistoia; ¹⁷Università di Ferrara;

¹⁸Ospedale La Colletta - ASL3, Genova; ¹⁹NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, UK; ²⁰Université Paris Ouest-Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Parigi, France

Corpo del lavoro. La valutazione dell'interstiziopatia polmonare (ILD) rimane difficoltosa a causa della bassa sensibilità di Rx e prove di funzione respiratoria, oltre che del rischio radiologico connesso alle ripetute HRCT. L'ecografia (US) polmonare ha mostrato potenzialità nella valutazione dell'ILD correlata alle malattie autoimmuni sistemiche inclusa la sclerosi sistemica. Scopo del lavoro è definire i reperti ecografici tipici della ILD.

Materiali e Metodi. Una task-force all'interno dell'OMERACT US WG ha eseguito la rivalutazione della letteratura (LR) per identificare i segni ecografici presenti nella ILD. Sulla base di tale ricerca sono state create alcune definizioni, da votare attraverso un esercizio Delphi. Prima di ricevere il Delphi, a tutti i membri della Task Force sull'ecografia polmonare in reumatologia erano stati inviati gli articoli presi in considerazione nella LR e le immagini dei reperti presi in considerazione. Basandosi sui risultati della LR, che identificava le linee-B (BL) e l'irregolarità della linea pleurica (PLI) come reperti ecografici principali nella ILD, e su alcuni altri reperti ecografici di possibile interesse (linee-Am e cisti subpleuriche) sono stati proposti 4 statements al cui interno vi erano da 1 a 3 differenti definizioni (2 per BL, 3 per PLI, 3 per linee-Am, 1 per le cisti sub-pleuriche). Perché una definizione fosse accettata era necessario un accordo >75% tra i membri del WG che avessero risposto al Delphi. Il mancato raggiungimento di un consenso superiore al 65% determinava invece la cancellazione di tale definizione.

Risultati. Dei 44 membri del WG, in 24 rispondevano al primo giro, mentre nei due giri successivi, necessari per completare le definizioni, rispondevano in 23 dei 24 che avevano partecipato al primo round.

Dopo il primo giro del Delphi era stato raggiunto un accordo sulla definizione delle BL (riverbero iperecogeno vertical che si forma a livello della linea pleurica, si estende fino al fondo dello schermo senza scomparire, e si muove in modo sincrono col movimento polmonare) mentre il consenso sulla definizione della PLI era superiore al 65% ma non sufficiente per essere accettata. Tutti gli altri statements non raggiungevano invece il limite prefissato e venivano quindi eliminati. In accordo coi commenti ricevuti, le definizioni sulla PLI venivano riformulate e il Delphi nuovamente inviato ai membri e, dopo il terzo giro, veniva trovato un accordo anche per questa definizione (perdita di regolarità della linea pleurica che può essere associata con un aumento dello spessore, focale, diffuso o nodulare).

Conclusioni. L'US è una metodica di imaging candidata per l'identificazione e il monitoraggio della ILD nelle malattie reumatiche. Dopo una rivalutazione della letteratura e il successivo esercizio Delphi, sono state trovate le definizioni dei principali reperti ecografici correlati alla ILD.

Keywords: Ecografia polmonare, interstiziopatia polmonare, sclerodermia.

SYSTEMIC SCLEROSIS MYOCARDITIS HAS UNIQUE CLINICAL, HISTOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN PATIENTS WITH ENDOMYOCARDIAL BIOPSY-PROVEN MYOCARDITIS

P306

G. De Luca¹, C. Campochiaro¹, S.L. Bosello², S. Sartorelli¹, G. Peretto³, S. Sala³, G.B. Canestrari², G. Thiene⁴, C. Basso⁴, A. Esposito⁵, E. Gremese², P. Della Bella³, L. Dagna¹

¹Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute University, Milano; ²Rheumatology Division, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ³Department of Cardiac Electrophysiology and Arrhythmology, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano; ⁴Cardiovascular Pathology Unit, Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University and Hospital of Padua; ⁵Cardiac Magnetic Resonance Unit, Department of Radiology and Cardiovascular Imaging, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano

Background. Myocarditis is a life-threatening inflammatory disease increasingly reported in Systemic Sclerosis (SSc); the histological, clinical and prognostic features of SSc-myocarditis have not been elucidated yet. We aimed to evaluate clinical, histological and prognostic features of SSc-myocarditis compared to patients with endomyocardial biopsy (EBM)-proven virus-negative myocarditis (VNM).

Materials and Methods. we enrolled 12 SSc patients with EBM-proven myocarditis (SSc-VNM), 12 patients with isolated (i-VNM) and 8 patients with VNL in the context of other systemic autoimmune diseases (a-VNM), matched by age, gender and cardiovascular risk profile. On EMB, VNM was classified as acute, chronic and subacute and the degree of fibrosis was scored as 0=absent, 1=mild; 2=moderate; 3=severe. Clinical data, cardiac enzymes, echocardiogram, 24 h-ECG-Holter and cardiac magnetic resonance (CMR), were obtained at baseline and at 3, 6 and 12 months, then during follow-up as clinically needed. Myocarditis-related complica-

tions (cardiac death, end-stage heart failure [HF], malignant arrhythmias or need for ICD-implantation) were recorded during a 1-year follow-up. Non parametric tests were used.

Results. 12 SSc-VNM patients (11 females; mean age 49.314.2; 7 diffuse SSc; 8 anti-Scl70+) were recruited. Clinical and demographic characteristics of our cohorts are represented in Table I. Clinical presentation did not statically differ between the 3 groups (p=ns), although dyspnoea class was significantly higher at presentation in SSc-VNL patients compared to i-VNL and a-VNL (median 2 vs 0, p=0.047) and we found HF only in SSc-VNL (25%). At CMR, myocardial oedema was more frequent in i-VNL and a-VNL, compared to SSc-VNL (75% and 75% vs 8.3%, p=0.002), whereas late gadolinium enhancement (LGE) was present in all SSc-VNL patients and in the majority of i-VNL (87.5%) and a-VNL (83.3%) patients (p=0.457). Levels of troponin T and NT-proBNP, left ventricular ejection fraction and number of ventricular ectopic beats on 24h-Holter did not differ between groups (p=ns). On EBM, acute myocarditis was diagnosed in 50% of both i-VNL and SSc-VNL patients, compared to 12.5% of a-VNL patients (p=0.178); chronic myocarditis was diagnosed in 25% of both i-VNL and SSc-VNL patients, compared to 12.5% in a-VNL patients (p=0.758), while subacute myocarditis was almost statically significantly more frequent in i-VNL (75%), as compared to a-VNL and SSc-VNL patients (25% for both, p=0.063). The mean fibrosis score was significantly higher in SSc-VNL patients (1.51.08) compared to a-VNL (0.870.35) and i-VNL (0.580.52) (p=0.046). As about the clinical outcome, the number of patients who died during follow-up due to cardiac complications was significantly higher in SSc-VNL patients (6 patients, 50%), as compared to a-VNL (0%) and i-VNL (1 patient, 8.3%) (p=0.006). Arrhythmic complications and need for ICD implantation were comparable between groups (25% and 8.3% in SSc-VNL, 25% and 12.5% in a-VNL, and 33.3% and 33.3% in i-VNL, p=ns).

Conclusions. SSc-related myocarditis tends to present more frequently with HF and a higher dyspnoea class and to show higher degrees of fibrosis on EBM. These peculiar features are paralleled by a worst cardiac prognosis.

Keywords: Sclerosi sistemica, miocardite, biopsia endomiocardica.

Table I - Demographic and clinical characteristics of our cohort.

SSc patients (12)	
Females, n (%)	11 (91.7)
Age (years), mean ± SD	49.3 ± 14.2
Disease duration (months), mean ± SD	47.6 ± 18.3
Diffuse cutaneous disease, n (%)	7 (58.3)
Anti-Scl70, n (%)	8 (66.7)
Anti-centromere, n (%)	4 (33.)
Clinical onset	
Subclinical onset, n (%)	6 (50.0)
Heart failure, n (%)	3 (25)
Ventricular arrhythmias, n (%)	2 (16.7)
Chest pain, n (%)	1 (8.3)
Cardiac deaths, n (%)	6 (50)*
Patients with i-VNL (12)	
Age (years), mean ± SD	47.7 ± 10.8
Clinical onset	
Subclinical onset, n (%)	2 (16.7)
Heart failure, n (%)	0 (0)
Ventricular arrhythmias, n (%)	7 (58.3)
Chest pain, n (%)	3 (25)
Cardiac deaths, n (%)	0 (0)
Patients with a-VNL (8)	
Age (years), mean ± SD	48.4 ± 16.3
Systemic Lupus Erythematosus, n (%)	3 (37.5)
Anti-synthetase syndrome, n (%)	2 (25.0)
Anti-phospholipid syndrome, n (%)	1 (12.5)
Undifferentiated connective tissue disease, n (%)	1 (12.5)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, n (%)	1 (12.5)
Clinical onset	
Subclinical onset, n (%)	6 (75)
Heart failure, n (%)	0 (0)
Ventricular arrhythmias, n (%)	2 (25.0)
Chest pain, n (%)	0 (0)
Cardiac deaths, n (%)	0 (0)

SSc= systemic sclerosis, classified according to ACR/EULAR 2013 classification criteria; VNL= virus negative lymphocytic myocarditis; i-VNL= isolated VNL; a-VNL= VNL in the course of systemic immune-mediated diseases other than SSc; SD= standard deviation; n= number; *3 patients died suddenly do to fatal arrhythmias, 3 patients died for congestive heart failure.

EFFETTI PATOGENETICI DI IMMUNOCOMPLESSI CONTENENTI AUTOANTICORPI SPECIFICI PER LA SCLEROSI SISTEMICA IN CELLULE ENDOTELIALI P307

C.B. Chighizola¹, E. Raschi¹, D. Privitera^{1,2}, M. Borghi^{1,2}, P.L. Meroni¹

¹Istituto Auxologico Italiano, Milano; ²Università di Milano

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia autoimmune sistemica cronica, caratterizzata da un'eccessiva deposizione di matrice extracellulare a carico di cute ed organi interni, vasculopatia e positività per autoanticorpi. Ad oggi, la specificità autoanticorpale rappresenta lo strumento più accurato per predire il subset di malattia e l'interessamento d'organo. In accordo con tale ruolo diagnostico e prognostico, è stato proposto che immunocomplessi (ICs) contenenti anticorpi specifici per la SSc contribuiscano alla patogenesi della malattia. Infatti, la stimolazione con ICs sclerodermici induce effetti pro-fibrotici e pro-infiammatori in fibroblasti cutanei ottenuti da soggetti sani. L'obiettivo di questo studio consiste nel valutare la patogenicità di SSc-ICs in cellule endoteliali, coinvolte nelle prime fasi patogenetiche della malattia.

Materiali e Metodi. Cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVECs) sono state isolate dalla vena ombelicale; fibroblasti cutanei sono stati isolati da biopsie cutanee ottenute da soggetti sani (NHS); le cellule sono state coltivate in condizioni adeguate. ICs sono stati purificati tramite precipitazione su gradiente di polietilene glicole da sieri di:

- 1) pazienti affetti da SSc con diverse specificità autoanticorpali (anticorpi anti-centromero [ACA], DNA topoisomerasi I [ATA], RNA polimerasi III [ARA] e Th/To);
- 2) pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primaria (PAPS);
- 3) NHS. Le cellule sono state incubate con ICs patologici e di controllo e gli agonisti di TLR3 [Poly(I:C)] e TLR4 (LPS). Nelle diverse condizioni sperimentali, sono stati valutati vari

Tabella I - Modulazione dei mediatori in studio nelle HUVEC.

	ICAM-1	IL-6	IL-8	TGF-β1	CollIα1	ET-1	IFN-α	IFN-β	P38MAPK
Poly(I:C)	***	***	***	NA	NS	NA	NS	NS	***
LPS	***	***	***	NA	NS	NA	NS	NS	***
ATA-IC	NS	*	***	*	NS	**	NS	NS	***
ACA-IC	**	*	***	*	NS	NS	NS	NS	***
ARA-IC	NS	**	***	*	NS	NS	NS	NS	***
anti-Th/TO-IC	***	**	NS	*	NS	**	NS	NS	NS
PAPS-IC	**	NS	NS	NA	NS	***	NS	NS	NS
LES-IC	NS	NS	**	NA	NS	NS	NS	NS	**
NHS-IC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

LPS: lipopolisaccaride; ACA: anticorpi anti-centromero; ATA: anticorpi anti-DNA topoisomerasi I; ARA: anti-RNA polimerasi III; anti-Th/TO: anticorpi anti-Th/TO; LES: lupus eritematoso sistemico; PAPS: sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primaria; NHS: soggetti sani; IL: interleuchina; TGF: fattore di crescita tumorale; col: collagene; ET: endotelina; IFN: interferone.

*= p<0.05; **= p<0.001, ***=p<0.0001; NS: non significativo.

Tabella II - Modulazione dei mediatori in studio in fibroblasti cutanei stimolati con i surnatanti di HUVEC trattate con immunocomplessi.

	TGF-β1	CollIα1	MMP-1
TGF-β	NA	***	NS
ATA-IC	*	**	NS
ACA-IC	***	**	*
ARA-IC	NS	NS	*
anti-Th/TO-IC	***	***	*
NHS-IC	NS	NS	NS

TGF: fattore di crescita tumorale; ATA: anticorpi anti-DNA topoisomerasi I; ACA: anticorpi anti-centromero; ARA: anti-RNA polimerasi III; anti-Th/TO: anticorpi anti-Th/TO; NHS: soggetti sani; IL: interleuchina; col: collagene; MMP: metalloproteinasi della matrice.

*= p<0.05; **= p<0.001; ***=p<0.0001; NS: non significativo.

parametri: livelli mRNA di endotelina-1 (ET-1) ed interferoni di tipo I (IFN- α ed IFN- β) con metodica real-Time PCR; espressione di ICAM-1 tramite cell-ELISA; la secrezione di IL-6, IL-8, TGF β 1 e Pro-CollageneI α 1 nei surnatanti con kit ELISA commerciali. Il coinvolgimento delle vie del segnale intracellulare culminanti con l'attivazione di p38MAPK è stato valutato con Western Blotting. Fibroblasti cutanei da soggetti sani sono stati incubati con i surnatanti raccolti da colture di HUVEC stimulate con SSc-ICs ed ICs di controllo. I livelli di mRNA di collagene (col) α metalloproteinasi della matrice (MMP)-1 e la secrezione di TGF β -1 sono stati valutati nei fibroblasti. L'analisi statistica è stata condotta comparando ICs da pazienti sclerodermici e patologie di controllo con NHS-ICs.

Risultati. La stimolazione delle HUVECs con ICs da pazienti

sclerodermici e controlli è risultata in una modulazione dei mediatori in studio, come riportato in Tabella I. Quando fibroblasti cutanei da NHS sono stati stimolati con surnatanti raccolti da HUVEC trattate con ICs patologici e di controllo, è stata osservata una modulazione dei mediatori, come descritto in Tabella II.

Conclusioni. Questi dati costituiscono la prima dimostrazione della patogenicità in ECs di ICs isolati da pazienti sclerodermici con differenti specificità autoanticorpali. Secondo i nostri dati preliminari, l'attivazione di ECs indotta da SSc-ICs può risultare in un fenotipo pro-fibrotico in fibroblasti cutanei da soggetti sani.

Keywords: *Autoanticorpi, cellule endoteliali, immunocomplessi.*

ROLE OF GAS6 AND TAM RECEPTORS IN THE IDENTIFICATION OF CARDIOPULMONARY INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND SCLERODERMA SPECTRUM DISORDERS

P308

M. Bellan¹, A. Dimagli¹, C. Piccinino², A. Giubertoni², A. Ianniello³, F. Grimoldi¹, M. Sguazzotti¹, M. Barini¹, A. Carriero¹, R. Minisini¹, L. Salmi¹, M.N. Barbaglia¹, D. Sola¹, P. Marino¹, M. Pirisi¹, P.P. Sainaghi¹

¹Università del Piemonte Orientale U.P.O., Dipartimento di Medicina Traslationale, Novara; ²A.O.U. Maggiore della Carità, Divisione di Cardiologia, Novara; ³ASL Novara

Background. Growth Arrest Specific 6 (Gas6) is a vitamin K-dependent protein, involved in the regulation apoptosis and inflammation; its activities are mediated by the interaction with three transmembrane receptors (MerTK, Axl and Tyro3). The cleavage of the extracellular domain of these receptors leads to inactivation and release of the soluble decoy receptors (sMer, sAxl and sTyro3).

Few biomarkers are available for early identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) and interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SS) and scleroderma spectrum disorders (SSD). The aim of the present study is to evaluate Gas6, sAxl and sMer as biomarkers for cardiopulmonary complications of Systemic Sclerosis (SS) and Scleroderma Spectrum Disorders (SSD).

Materiale and Methods. In a cross-sectional observational study, we recruited 125 consecutive patients, affected by SS and SSD referred to a tertiary level pulmonary hypertension outpatient clinic. All patients underwent to a comprehensive evaluation for identification of PAH and ILD.

Gas6, sMer and sAxl plasmatic concentrations were measured with ELISA protocols and concentrations were compared according to PAH or ILD.

Results. 19 subjects received a diagnosis of pulmonary hypertension (PH) (14 PAH) and 39 was diagnosed with ILD

(which was severe in 6 cases). Plasma sMer was increased in patients affected by PAH (18.6 ng/ml IQR [11.7-20.3]) with respect to patients without PAH (12.4 [8.0-15.8]) or with other form of pulmonary hypertension (9.6 [7.4-12.5]; K-W variance $p < 0.05$).

Conversely, Gas6 and sAxl levels were slightly increased in mild ILD (25.8 ng/ml [19.5-32.1] and 24.6 [20.1-32.5]), reduced in severe ILD (16.6 [15.0 - 22.1] and 15.5 [14.9 - 22.4]) with respect to no evidence of ILD (23.4 [18.8 - 28.1] and 21.6 [18. -28.4]; K-W, $p < 0.05$).

Plasma sMer ≥ 19 ng/ml has 50% sensibility and 92% specificity in PAH identification (area under the ROC curve (AUC) 0.697, $p < 0.05$). A threshold of Gas6 ≤ 24.5 ng/ml and of sAxl ≤ 15.5 ng/ml have 100% and 67% sensitivity and 47% and 86% specificity, respectively, in identifying severe ILD (Gas6 AUC 0.787, $p < 0.001$, sAxl AUC 0.705, $p < 0.05$).

Conclusion. The assay of Gas6, sAxl and sMer may be useful to identify PAH and ILD in SS and SSD patients. The Gas6/TAM system seems to be relevant in cardiopulmonary complications of SS and SSD thus deserving further investigations.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, ipertensione polmonare, biomarcatori.*

AUMENTATA ESPRESSIONE DI “ALPHA-SMOOTH MUSCLE ACTIN” SUI PROGENITORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE RUOLO NEL PROCESSO DI TRANSIZIONE ENDOTELIO-MESENCHIMALE

P309

K. Stefanantoni, C. Barbatì, C. Angelelli, G. Pellegrino, C. Alessandri, G. Valesini, V. Ricciari

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - U.O.C. di Reumatologia - Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. L’“Endothelial-to-mesenchymal transition” (EndoMT), un meccanismo di transdifferenziazione cellulare recentemente individuato, sembra essere coinvolto nella patogenesi della sclerosi sistemica (ScS). In questo processo le cellule endoteliali perdono i loro marcatori specifici e acquisiscono un fenotipo mesenchimale, esprimendo così prodotti cellulari come alpha smooth muscle actin (α -SMA). I progenitori endoteliali circolanti (EPCs) derivano da cellule staminali del midollo osseo e contribuiscono alla neoangiogenesi. Diversi studi, sebbene con risultati contrastanti, hanno dimostrato che le EPCs nel sangue periferico dei pazienti con ScS sono compromesse nel loro numero e nella loro funzione. Lo scopo del nostro studio è stato valutare, utilizzando citometria a flusso, l’espressione di α -SMA sugli EPCs, sia Early (CD34+ KDR+ CD133+) che Late (CD34+ KDR+), nel sangue periferico di pazienti con ScS e di pazienti con Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) rispetto a controlli sani.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 11 pazienti (7 ScS e 4 VEDOSS), classificati secondo i criteri ACR/EULAR e VEDOSS e 10 controlli sani. La caratterizzazione fenotipica è stata eseguita come descritto in precedenza da Vasa et al. utilizzando la citofluorimetria a flusso (FACS Calibur -BD Immunocytometry Systems). Il numero di EPCs è stato espresso come percentuale di cellule all’interno del gate dei linfociti.

Risultati. Abbiamo riscontrato una percentuale significativamente più elevata di Early EPCs α -SMA positive

in tutti i pazienti rispetto ai controlli sani ($0,06\% \pm 0,03$ vs $0,03\% \pm 0,01$; $p=0,0149$) ed in particolare nei pazienti VEDOSS ($0,07\% \pm 0,01$ vs $0,03\% \pm 0,01$ $p=0,008$), in cui anche la percentuale di Early EPCs (CD34+ KDR+ CD133+), Late EPCs e Late EPCs α -SMA positive erano significativamente più alte rispetto ai controlli sani ($0,05\% \pm 0,01$ vs $0,03\% \pm 0,01$ $p=0,05$; $0,07\% \pm 0,01$ vs $0,04\% \pm 0,02$ $p=0,04$; $0,06\% \pm 0,01$ vs $0,04\% \pm 0,02$ $p=0,05$). Inoltre le percentuali di Early EPCs e di Early EPCs α -SMA positive sembrano essere significativamente ridotte nei pazienti che assumevano Iloprost ($p=0,05$ e $p=0,01$ rispettivamente), calcio antagonisti ($p=0,05$ e $p=0,03$) e DMARDs ($p=0,017$ e $p=0,013$).

Conclusioni. Nel nostro studio abbiamo rilevato livelli più elevati di EPCs positive per α -SMA in entrambi i gruppi di pazienti (ScS e VEDOSS) rispetto ai controlli sani ad indicare un predominante fenotipo pro-mesenchimale di queste cellule, che potrebbe essere considerato come l’espressione del coinvolgimento delle EPCs nel processo di EndoMT e nella patogenesi della ScS. Interessante è la scoperta di una percentuale più bassa di Early EPCs, ed in particolare quelle positive per α -SMA, in quei pazienti che assumono Iloprost, calcio antagonisti e DMARDs suggerendo un potenziale effetto di questi farmaci su questo sottogruppo di EPCs.

Keywords: Systemic sclerosis, progenitori endoteliali, α -SMA.

VALUTAZIONE IN VITRO DEGLI EFFETTI DEL NINTEDANIB SU FIBROCITI CIRCOLANTI E FIBROBLASTI DI CUTE ISOLATI DA STESSI PAZIENTI SCLERODERMICI

P310

S. Soldano, G. Martinelli, P. Montagna, S. Tardito, S. Paolino, C. Pizzorni, E. Alessandri, M. Patanè, M. Ghio, F. Goegan, G. Pacini, M. Cutolo

Università di Genova

Corpo del lavoro. Il processo fibrotico in corso di sclerosi sistemica (SSc) è contraddistinto da alterazioni microvascolari, attivazione del sistema immunitario e dall'aumento della sintesi delle macromolecole della matrice extracellulare (ECM) a livello della cute e degli organi interni (1). Questo processo è principalmente mediato dai miofibroblasti, cellule α -smooth muscle actin (α SMA) positive in grado di sintetizzare e accumulare elevate quantità di collagene tipo I (COL1) e fibronectina (FN) (2). I miofibroblasti possono originare dalla transizione dei fibroblasti, e dal differenziamento di precursori circolanti, i fibrociti (1). Nintedanib è un inibitore delle tirosin chinasi che interagisce con diverse vie di segnalazione intracellulari attivate da recettori per fattori di crescita quali platelet derived growth factor, vascular endothelial growth factor e fibroblast growth factor, coinvolti nell'infiammazione e nella fibrosi (3).

Lo studio ha valutato gli effetti del nintedanib sul differenziamento in vitro di fibrociti circolanti e sull'attività profibrotica di fibroblasti cutanei isolati da pazienti SSc.

Materiali e Metodi. Fibrociti circolanti sono stati differenziati da cellule mononucleate isolate da sangue periferico (PBMCs) di 3 pazienti SSc diffusa cutanea (età media 55 ± 6 anni). Il completo differenziamento dei fibrociti è stato valutato dopo 7 giorni di colture in vitro con DMEM al 20% di siero fetale bovino in assenza o in presenza di nintedanib alla concentrazione 0.1 μ M e 1 μ M. I fibrociti sono stati caratterizzati come cellule CD45+ CXCR4+ COL1+ mediante analisi citofluorimetrica e valutato la percentuale. I fibroblasti isolati

dalla cute degli stessi pazienti sono stati mantenuti in terreno di crescita fino al 3° passaggio di coltura e successivamente trattati con nintedanib per 4, 24 and 48 ore. L'espressione genica di α SMA, COL1 e FN è stata valutata mediante qRT-PCR.

Risultati. Nintedanib ha ridotto la percentuale di fibrociti SSc differenziati (caratterizzati come cellule CD45+ CXCR4+ COL1+), già alla concentrazione di 0.1 μ M rispetto alle cellule mantenute in assenza di trattamento.

Nelle colture di fibroblasti, nintedanib alla concentrazione di 1 μ M ha ridotto l'espressione genica di α SMA a tutte le tempistiche valutate e l'espressione genica di COL1 e FN a 4 e 24 ore di trattamento rispetto alle cellule non trattate. Nessun effetto di downregolazione dell'espressione genica di α SMA, COL1 e FN è stato osservato dopo 48 ore di trattamento.

Conclusioni. Questi esperimenti preliminari hanno indicato una evidente capacità antifibrotica dose-dipendente in vitro del nintedanib su fibrociti e fibroblasti di pazienti SSc, in particolare riducendo il differenziamento dei fibrociti quali potenziale sorgente di fibroblasti/miofibroblasti e riducendo l'attività profibrotica dei miofibroblasti, con potenziali implicazioni traslazionali nell'utilizzo del nintedanib in pazienti SSc.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 3: 1-12.
2. Kendall RT, et al. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 123.
3. Distler O, et al. *N Engl J Med.* 2019 May 20.

Keywords: Fibrosità, fibrosi, nintedanib.

LE NEOPLASIE MALIGNI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-PM/SCL: UNO STUDIO MULTICENTRICO EUSTAR CASO-CONTROLLO.

P311

M.G. Lazzaroni¹, S. Zingarelli¹, J. De Vries-Bouwstra², E. Hachulla³, E. Zanatta⁴, S. Barsotti⁵, M.E. Truchetet⁶, G. De Luca⁷, C. Campochiaro⁷, V. Smith⁸, E. De Langhe⁹, R. Hesselstrand¹⁰, F. Ingegnoli¹¹, C. Caimmi¹², E. Bertoldo¹², E. Marasco¹³, S. Bellando Randone¹⁴, E. Colombo¹⁵, A. Ceribelli¹⁶, A. Furloni¹, A. Tincani¹, F. Franceschini¹, Y. Allanore¹⁷, L. Cavagna¹³, P. Airò¹, in collaborazione con EUSTAR

¹Brescia; ²Leiden, The Netherlands; ³Lille, France; ⁴Padova; ⁵Pisa; ⁶Bordeaux, France; ⁷Milano; ⁸Ghent, Belgium; ⁹Leuven, Belgium;

¹⁰Lund, Sweden; ¹¹Milano; ¹²Verona; ¹³Pavia; ¹⁴Firenze; ¹⁵Sassari; ¹⁶Rozzano; ¹⁷Parigi, France

Corpo del lavoro. Le principali associazioni cliniche degli anticorpi anti-Pm/Scl nella Sclerosi Sistemica (SSc) includono calcinosi, interessamento articolare e muscolare, interstiziopatia polmonare (ILD) e possibilmente, la crisi renale sclerodermica. Una possibile associazione degli anti-Pm/Scl con il cancro è stata riportata in studi monocentrici, ma non è mai stata analizzata in grandi studi multicentrici. Inoltre, le caratteristiche dei tumori, in particolare l'associazione temporale con l'esordio di SSc, non sono mai state valutate. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione degli anticorpi anti-Pm/Scl con neoplasie maligne in una grande coorte multicentrica internazionale.

Materiali e Metodi. 17 centri EUSTAR hanno contribuito con dati di pazienti anti-Pm/Scl positivi dalle proprie coorti (casi) e di pazienti anti-Pm/Scl negativi (controlli), abbinati per sesso, età all'esordio (± 5 anni), subset cutaneo e durata di malattia (± 24 mesi). Solo i pazienti SSc con età >16 anni all'esordio di malattia sono stati inclusi nell'analisi. I pazienti con positività per anti-RNA Polimerasi 3 non sono stati inclusi fra i controlli, in considerazione della nota associazione con neoplasie sincrone. I tumori maligni diagnosticati tra i 2 anni precedenti e seguenti l'esordio di SSc sono stati definiti come "sincroni all'esordio di SSc".

Risultati. 123 pazienti SSc anti-Pm/Scl+ e 160 controlli anti-Pm/Scl- (28% anti-Topoisomerasi I, 40% anticentromero, 32% altri) sono stati confrontati (Tab. I): i pazienti anti-Pm/Scl+ avevano una più alta prevalenza di miosite ($p<0.0001$) e ILD alla HRCT ($p<0.0001$), ed una minore prevalenza di sintomi esofagei ($p<0.0001$). La frequenza di tumori non era significativamente diversa fra i due gruppi (14/120 (12%) vs. 9/155 (6%), $p:0.10$). Solamente 7 neoplasie maligne sincrone all'esordio di SSc sono state identificate: 4 fra i casi anti-Pm/Scl+ e 3 fra i controlli ($p:0.70$; 3 tumori mammari; 3 tumori solidi di altra natura; 1 mieloma multiplo). L'età media all'esordio di SSc era significativamente più elevata in pazienti con neoplasie sincrone rispetto a quelli senza neoplasie sincrone (64.9 ± 7.2 vs 48.4 ± 14.5 anni; $p:0.003$), indipendentemente dalla positività per anti-PM/Scl.

Conclusioni. In questo studio EUSTAR caso-controllo multi-

Tabella I - Risultati presentati come numero/numero disponibile (%), eccetto dove altrimenti specificato. *Pazienti con durata di malattia <2 anni esclusi.

	anti-Pm/Scl+	anti-Pm/Scl-	p-value
Età all'esordio (anni) (media (DS) (n disponibili))	47.9 (15.4) (123)	49.5 (14.3) (160)	0.36
Durata di malattia (mesi) (media (DS) (n disponibili))	124.9 (87.2) (123)	111.3 (77.1) (160)	0.17
Sesso maschile	21/123 (17.1)	19/160 (11.9)	0.23
Interessamento cutaneo limitato	92/123 (74.8)	119/160 (74.4)	1.00
Fumo di sigaretta (attuale/precedente)	32/121 (26.4)	60/157 (38.2)	0.04
Etnia caucasica	110/114 (96.5)	133/143 (93.0)	0.27
Fenomeno di Raynaud	115/118 (97.5)	158/159 (99.4)	0.32
Sintomi esofagei	69/123 (56.1)	121/160 (75.6)	<0.0001
Crisi renale sclerodermica	5/123 (4.1)	3/153 (2.0)	0.25
Ulcere digitali	13/123 (10.6)	22/160 (13.8)	0.47
Sinovite	23/123 (18.7)	36/158 (22.8)	0.46
Aritmia (con terapia specifica)	7/122 (5.7)	22/159 (13.8)	0.03
Interstiziopatia polmonare a HRCT	78/119 (65.5)	53/152 (34.9)	<0.0001
Iperensione arteriosa polmonare confermata al cateterismo	4/123 (3.3)	12/158 (7.6)	0.19
Miosite (con manifestazioni cliniche)	45/123 (36.6)	17/160 (10.6)	<0.0001
Calcinosi	42/123 (34.1)	34/157 (21.7)	0.02
GAVE	3/123 (2.4)	0/160 (0)	0.08
Mortalità (per ogni causa)	8/123 (6.5)	7/160 (4.4)	0.44
Neoplasie maligne totali	14/120* (11.7)	9/155* (5.8)	0.10
Neoplasie maligne sincrone (± 2 anni)	4/120* (3.3)	3/155* (1.9)	0.70

centrico, l'associazione di anti-Pm/Scl con neoplasie maligne in pazienti SSc non può essere confermata. I pazienti con età più elevata all'esordio di SSc, indipendentemente dalla positività di autoanticorpi anti-Pm/Scl, sembrano essere a maggiore rischio di neoplasie maligne sincrone.

Keywords: Anti-Pm/Scl, sclerosi sistemica, neoplasia.

ANGOLO DI FASE COME MARKER DI DANNO MICROVASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA**P312****A. Gigante¹, D. Margiotta², M.L. Gasperini¹, A. Iacolare¹, L. Navarini², A. Afeltra², M. Muscaritoli¹, E. Rosato¹**¹Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma; ²Unità di Allergologia, Immunologia, Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Campus Bio-Medico Università di Roma

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da danno microvascolare e alterata angiogenesi. L'integrità della cellula endoteliale è importante per la sua funzione fisiologica come la produzione di mediatori dell'angiogenesi. L'angolo di fase (PhA) derivato dalla bioimpedenziometria (BIA) è stato proposto come marker di integrità della membrana cellulare. Scopo dello studio è stato quello di valutare se PhA è alterato nei pazienti con SSc e se i suoi valori correlano con i livelli sierici di VEGF e con il danno microvascolare.

Materiali e Metodi. I pazienti con SSc sono stati arruolati secondo i criteri ACR 2013. Al momento dell'arruolamento i pazienti affetti da SSc e un gruppo di controllo sano (HC) sono stati sottoposti all'analisi bioimpedenziometrica (Inbody 770; USA) con valutazione dell'angolo di fase derivato e alla determinazione del VEGF con ELISA (Human VEGF, Quantikine ELISA, R&D Systems, MinneapolisMN). Sono stati inoltre valutati l'indice di attività di malattia (DAI) e la videocapillaroscopia (NVC).

Risultati. Sono stati arruolati 55 pazienti con SSc (46 femmine, età media 53±14 anni). La mediana del VEGF era si-

gnificativamente più alta nei pazienti con SSc rispetto ai controlli sani [224 (95-435) vs 110 (65-217), p=0.035]. Il valore mediano di PhA era significativamente più basso nei pazienti con SSc rispetto ai controlli sani [4.6 (2.5-6.7) vs 5,8 (5.7-6.5), p<0.0001]. Nei pazienti SSc il VEGF e PhA mostravano una correlazione positiva (p=0.009, r=0.1, coefficiente beta =1.48), mentre è stata trovata una correlazione negativa tra VEGF e DAI (p=0.048, r=-0.05, coefficiente beta =-0.48). PhA era significativamente (p=0.006) ridotto nei pazienti con SSc con pattern capillaroscopico late [4.2 (2.5-5.3)] rispetto agli altri pattern. PhA era significativamente (p <0.0001) ridotto nei pazienti con SSc con ulcere digitali (DUs) [4.2 (2.5-5.3)] rispetto ai pazienti senza DUs [3.80 (2.50-5) contro 4.75 (2.80-7.3)].

Conclusioni. nei pazienti sclerodermici con alto danno microvascolare digitale l'angolo di fase è ridotto ed i livelli sierici di VEGF sono aumentati per un'alterata integrità delle cellule cutanee ed endoteliali.

Keywords: VEGF, angolo di fase, microcircolo.

SAFETY AND EFFICACY OF RITUXIMAB BIOSIMILAR (CP-P10) IN SYSTEMIC SCLEROSIS: AN ITALIAN MULTICENTER STUDY

P314

C. Campochiaro¹, G. De Luca¹, M.G. Lazzaroni², E. Zanatta³, S.L. Bosello⁴, M. De Santis⁵, A. Cariddi¹, C. Bruni⁶, C.F. Selmi⁵, E. Gremese⁴, M. Matucci Cerinic⁶, A. Doria³, P. Airò², L. Dagna¹

¹Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; ²Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; ³Department of Medicine - DIMED, Division of Rheumatology, University of Padova; ⁴Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma; ⁵Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center- IRCCS, Milan; ⁶Division of Rheumatology A.O.U.C., University of Florence

Background. recent clinical data support the use of rituximab (RTX) in systemic sclerosis (SSc). RTX biosimilar (RTX-B) offers a more affordable option but its efficacy and safety have not yet been evaluated in SSc. We aimed to assess the safety and efficacy of RTX-B (CT-P10) in SSc.

Materials and Methods. data about SSc patients treated with RTX-B (1gr repeated after 2 weeks) and with at least 6 month follow-up were retrospectively collected from 5 Italian centers. Either SSc patients naïve to RTX (RTX-Bn) or already treated with at least 1 course of RTX originator (RTX-O) and subsequently switched to RTX-B (RTX-Bs) were considered. A comprehensive assessment of disease characteristics and organ involvement was available at baseline and at final follow-up for all the patients. Non parametric tests were used for statistical analysis.

Results. 33 SSc patients were enrolled: 29 (87.9%) females; mean age 51.6+14.2 years; mean disease duration 9.8+8.1 years; 21 (64.5%) with diffuse cutaneous SSc (dcSSc); 20 (60.1%) with anti-topoisomeraseI; 7 (21.2%) with anti-RNA-polymeraseIII; 5 (15.1%) with anti-centromere. Seventeen patients (51.5%) were RTX-Bn and 16 RTX-Bs (48.5%). In RTX-Bs patients, the median number of previous RTX-O courses was 2 (range 1-8). RTX was decided because of skin progression in 18 (54.5%), interstitial lung disease (ILD) worsening in 11 (33.3%), arthritis in 12 (36.4%), myocarditis and myositis in 2 patients each; in 13

patients (39.4%) RTX was administered for multiple reasons. All patients had been previously treated with immunosuppressants: mycophenolate mofetil (MMF) 25 (75.7%), methotrexate (MTX) 14 (42.4%), cyclophosphamide 9 (27.3%), azathioprine 5 (15.1%), tocilizumab in 2 (6.1%), etanercept and leflunomide in 1 patient each. At RTX-B introduction, 21 (63.6%) patients were on concomitant immunosuppressant: 15(71.4%) MMF and 6 (28.6%) MTX; 23 patients (69.7%) were also on steroids (mean dose: 4.8+1.6 mg/day). At 6 months after RTX-B treatment, a significant reduction of the modified Rodnan skin score (mRSS), DAS28 and erythrocyte sedimentation rate(ESR) was observed in the entire cohort (p=0.002, p=0.005, p=0.009, respectively); mRSS was significantly reduced also in RTX-Bn (p<0.024) and RTX-Bs patients(p<0.031).

No significant changes were observed for lung function tests, either in the entire cohort or in the subgroup of patients with ILD (p=ns). Only 1 RTX-Bs patient experienced a transient neutropenia 3 months after the 2nd RTX-B infusion whilst also on MTX.

Conclusions. in agreement with previous data published on RTX-O, also RTX-B seems to be effective in improving skin and joint involvement and in stabilizing lung function, either in RTX-Bn or in RTX-Bs SSc patients.

Keywords: Scleroderma, rituximab, biosimilar.

RELATIONSHIP BETWEEN PARENCHYMAL AND VASCULAR FEATURES IN SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE: RESULTS FROM QUANTITATIVE ANALYSIS OF CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY

P315

C. Bruni¹, M. Occhipinti^{2,3}, G. Camiciottoli², M. Bartolucci⁴, M. Pienn⁵, G. Lepri¹, A. Fabbri², A. Tottoli¹, G. Ciardi², D. Giuggioli⁶, G. Cuomo⁷, F. Masini⁷, A. Olschewski⁵, F. Lavorini², S. Colagrande³, M. Matucci Cerinic¹

¹Dept. Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, AOU Careggi-University Firenze; ²Dept. Experimental and Clinical Medicine, Div. Pneumology, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, University Firenze; ³Dept. Experimental and Clinical Medicine, Div. Radiology II, AOU Careggi, University of Florence; ⁴Dept. of Services, Div. Emergency Urgency Radiology, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ⁵Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Institute of Physiology, Medical University of Graz, Austria; ⁶Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Modena; ⁷Division of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, Luigi Vanvitelli University of Campania, Napoli

Background. Interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension negatively impact on Systemic sclerosis (SSc) prognosis. Chest computed tomography (CT) is the gold standard in assessing ILD and helps in evaluating associated vascular involvement. However, CT scans qualitative analysis is limited by low reproducibility and time constraints. Recently developed quantitative techniques may overcome these limitations. We aimed at evaluating parenchymal and vascular features in SSc-ILD by using quantitative analysis (QA) of CT scans and test correlation with clinical-functional data

Materials and Methods. We analyzed chest CT scans in SSc patients performed with spirometric gating at TLC. A computational platform for texture analysis of ILD patterns (CALIPER), through Imbio LTA Launchpad, quantified the extent of normal pattern (NP%), ground glass opacities (GG%), reticulation (RET%), and honeycombing (HC%) (1). An automated vessels segmentation was performed using a software program developed by the Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research (2), calculating total, arterial, and venous vascular volumes (TV, AV, VV), and relative volumes (TV%, AV%, VV%). Clinical, lung functional and diffusion data, as well as disability indexes were also collected.

Results. 44 patients/CT scans were eligible (89% female, 42% diffuse, 7% PAH) for both software analysis. CALIPER showed GG% as the most frequent radiological pattern (median 2.7%, 0.2-7.6 IQR), with positive correlation with mRSS ($r=0.363$, $p=0.016$) and increasing NYHA class ($r=0.306$, $p=0.037$), while negative correlation with FVC ($r=-0.371$, $p=0.009$) and TLC ($r=-0.356$, $p=0.024$). Similarly, RET%

showed positive correlation with mRSS ($r=0.491$, $p=0.001$) and negative correlation with desaturation on 6 minutes walking test ($r=-0.433$, $p=0.017$). On the vascular analysis, TV% had positive correlation with increasing NYHA class ($r=0.319$, $p=0.048$), difficulty increase in walking domains of HAQ-DI ($r=0.607$, $p=0.002$) and Dlco/AV ($r=0.414$, $p=0.007$), while negative correlation with FVC ($r=-0.449$, $p=0.003$) and TLC ($r=-0.496$, $p=0.003$), with similar significant correlations replicated for AV%. When testing parenchymal with vascular data (Table I), higher GG% and RET% correlated with higher vascular relative volumes. In addition, GG% correlated with AV. Conversely, increasing NP% was associated to a decrease in AV and in all vascular relative volumes.

Conclusions. This is the first study that shows a direct link between ILD and increase in lung vascular volume in SSc patients. Different hypothesis could be postulated, such as a reduction in pulmonary volume due to fibrosis, an increase in absolute vascular volumes as a phenomenon of neo-angiogenesis secondary to fibrosis, or a para-physiological mechanism of redistribution of blood flow in lung areas less involved by ILD. Further studies on lung vessel quantification and distribution are ongoing.

References

1. Occhipinti M, et al. PLoS One. 2019; 14: e0213444.
2. Pienn M, et al. Front Physiol. 2018; 9: 346.

Keywords: Scleroderma, interstiziopatia polmonare, vasculopatia polmonare.

Table I - Correlation between quantitative parenchymal and vascular data.

		TV_cm3	AV_cm3	VV_cm3	TV%	AV%	VV%
normal%	Pearson R	-,270	-,340*	-,142	-,540**	-,564**	-,470**
	p value	,080	,026	,365	<0,001	<0,001	,001
GG%	Pearson R	,230	,305*	,099	,516**	,543**	,441**
	p value	,137	,047	,527	<0,001	<0,001	,003
RET%	Pearson R	,161	,202	,087	,398**	,406**	,357*
	p value	,302	,194	,580	,008	,007	,019
HC%	Pearson R	-,056	-,081	-,014	,096	,066	,127
	p value	,723	,606	,927	,539	,673	,416

STRUMENTI E ALGORITMI DI SCREENING DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE (PAH) IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSc): REVISIONE SISTEMATICA (RS) DELLA LETTERATURA P316

C. Bruni¹, G. De Luca^{2,3}, M.G. Lazzaroni⁴, E. Zanatta⁵, M. Maticucci Cerinic¹

¹Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Div. Reumatologia AOUC, Università di Firenze; ²Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano; ³Vita-Salute San Raffaele University, Milano;

⁴Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; ⁵Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, Ospedale Universitario di Padova

Corpo del lavoro. PAH è una delle complicanze con maggior morbilità e mortalità nella SSc. In questa RS della letteratura sono state analizzate diverse modalità di screening per SSc-PAH, in riferimento al cateterismo cardiaco destro, attuale gold-standard diagnostico.

Materiali e Metodi. La revisione ha considerato articoli già inclusi in due precedenti RS pubblicate [22 da Glaude et al. 2014 (fino al 19/06/2012) e 22 da Young et al. 2018 (dal 20/06/2012 al 02/10/2017)]. È stata quindi condotta una ricerca sistematica su Pubmed, EMBASE, Web of Science per articoli pubblicati

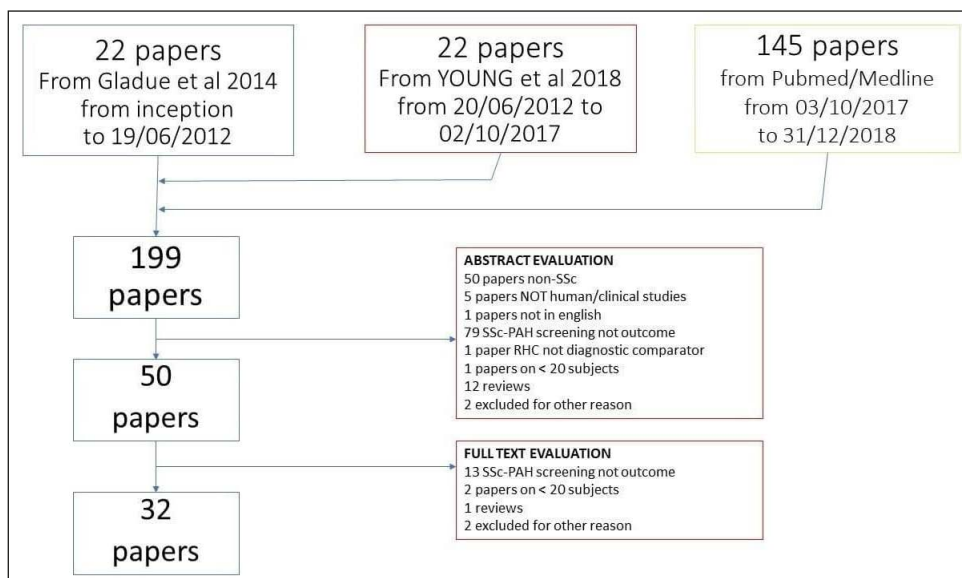


Figura 1 - Selezione degli articoli.

QUASDAS evaluation (applicable 31/32 papers)

First_Author	Year of publication	bias_patient_selection_low_high_2unclear	bias_index_telest_low_high_2unclear	bias_standard_low_high_2unclear	bias_flowtiming_low_high_2unclear	applicability_patient_selection_low_high_2unclear	applicability_index_test_low_high_2unclear	applicability_reference_standard
Soumagne T	2018	0	0	0	0	0	0	0
Niklas K	2018	0	0	0	0	0	0	0
Hoffmann-Vold AM	2018	0	0	0	0	0	0	0
Hekimsoy V	2018	0	2	0	2	0	0	0
Zao J	2018	0	2	0	2	0	0	0
coghlan j	2014	0	0	0	0	0	0	0
judici m	2013	0	2	0	0	0	0	0
avouac j	2015	0	0	0	0	0	0	0
chung j	2017	0	2	0	0	0	0	0
glactue h	2013	0	0	0	0	0	0	0
guillen del castillo a	2017	0	0	0	0	0	0	0
hao y	2015	0	0	0	0	0	0	0
morrisroe k	2016	0	0	0	0	0	0	0
soukup T	2016	0	0	0	0	0	0	0
thekkar V	2012	0	0	0	0	0	0	0
Vandecasteele E	2016	0	0	0	0	0	0	0
meune c	2016	0	0	0	0	0	0	0
yoo sj	2016	0	0	0	0	0	0	0
dumitrescu d	2017	0	0	0	0	0	0	0
morrisroe k	2017	0	0	0	2	0	0	0
hachulla e	2009	0	0	0	0	0	0	0
mukerjee	2003	0	0	0	0	0	0	0
allanore	2008	0	0	0	0	0	0	0
Avouac J	2010	0	0	0	0	0	0	0
cavagna l	2010	2	0	0	0	0	0	0
hachulla e	2005	0	0	0	0	0	0	0
jansa	2012	0	2	0	0	2	0	0
Launay D	2007	2	0	0	0	0	0	0
meune c	2011	0	0	0	2	0	0	0
mukerjee	2004	0	0	0	0	0	0	0
phung	2009	0	2	0	2	0	0	0

Figura 2 - Valutazione del rischio di BIAS secondo i criteri QUASDAS.

tra il 03/10/2017 ed il 31/12/2018. In totale, 199 articoli sono stati revisionati e 32 infine inclusi secondo i criteri prefissati. Il rischio di bias è stato valutato con il tool QUADAS2.

Risultati. Tra i 199 articoli considerati, in base al titolo ed abstract, sono stati selezionati 50 articoli, quindi nuovamente valutati su full-text. Per i 167 articoli esclusi, i motivi più frequenti erano un diverso obiettivo dello studio rispetto allo screening della PAH o pazienti non SSc. Dopo la nuova valutazione, i 32 articoli inclusi sono stati valutati con un basso rischio di bias secondo QUADAS2.

I metodi di screening riportati erano:

- I parametri ecocardiografici presenti in 31/32 studi, in particolare in 22 la pressione sistolica polmonare stimata (PAPs). Il cut-off utilizzato era 40 mmHg nella maggioranza degli studi (12/22); in 9/22 la PAPs era inclusa in un algoritmo composito. Tra gli altri parametri ecocardiografici, i più frequentemente utilizzati erano la velocità di rigurgito tricuspidalico (TRV) in 6/31 (in 5/6 in algoritmo composito) ed in 3/31 la pressione in atrio destro (RAP).
- I parametri delle prove di funzionalità respiratoria in 22/32 articoli, in particolare in 21 la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), valutata come % del

predetto; in 11/21 il cut-off considerato era 50% ed in 13/21 la DLCO era inclusa in un algoritmo composito. Inoltre, in 3/32 studi, i metri percorsi al test del cammino dei 6 minuti sono stati valutati come parametro di screening.

- I biomarkers in 12/32 articoli; i più frequentemente utilizzati erano gli anticorpi anti-centromero (in 6/12), il NT-proBNP (in 6/12) e l'uricemia (in 5/12).
- I parametri clinici in 15/32 articoli; la dispnea non altrimenti spiegata era considerata in 9/15 articoli e le teleangectasie in 5/15.
- Gli algoritmi compositi in 18/32 articoli; tra questi DETECT (5/18), linee guida ESC/ERS 2009 (4/18) e 2015 (3/18), ASIG (2/18) e ITINER-air (1/18). In coorti diverse, DETECT e ASIG hanno mostrato sensibilità e valore predittivo negativo superiori alle linee guida ESC/ERS 2009.

Conclusioni. dai lavori emerge che attualmente lo screening della SSc-PAH si basa soprattutto su parametri ecocardiografici, principalmente la PAPs, singolarmente o nell'ambito di algoritmi compositi caratterizzati da biomarkers, parametri clinici e di funzionalità respiratoria.

Keywords: *Sclerodermia, ipertensione polmonare, screening.*

AUMENTO DELLA PERCENTUALE DI CELLULE CIRCOLANTI CON FENOTIPO M2 E FENOTIPO IBRIDO M1/M2 IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILI CORRELAZIONI CON PARAMETRI CLINICI DI MALATTIA P317

S. Soldano¹, G. Martinelli¹, P. Contini², P. Montagna¹, S. Tardito¹, S. Paolino¹, F. Cattelan¹, D. Crosetti¹, C. Pizzorni¹, E. Alessandri¹, M. Patanè¹, M. Ghio¹, F. Goegan¹, G. Pacini¹, A. Sulli¹, M. Cutolo¹

¹Laboratorio di ricerca e Clinica Reumatologica, Dipt. Medicina Interna, Università di Genova; ²Immunologia Clinica, Dipt. Medicina Interna, Università di Genova

Corpo del lavoro. Studi recenti hanno cercato di definire il ruolo dei macrofagi nella sclerosi sistemica (SSc) e il loro stato di polarizzazione, partendo dalla definizione dicotomica di macrofagi classicamente o alternativamente attivati (M1 o M2) (1, 2). Lo studio ha valutato la possibile alterazione della percentuale (%) di cellule circolanti con fenotipo M1 e M2 in pazienti (pts) SSc e soggetti sani (HSs), individuando possibili correlazioni tra la loro percentuale e i parametri clinici caratteristici della patologia.

Materiali e Metodi. In uno studio trasversale monocentrico 50 pazienti donne affette da SSc (età media 63 ±13 anni) sono state arruolate e valutate per i test clinici e strumentali richiesti per il follow-up della SSc, inclusi tomografia computerizzata polmonare, test di funzionalità polmonare con valutazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO%), ed ecocardiografia Doppler con stima della pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs). I pazienti erano trattati in real life con differenti farmaci specifici (inclusi immunosoppressori) e la maggior parte erano in combinazione. Le cellule circolanti sono state studiate utilizzando marcatori di superficie quali CD14 e CD45, marcatori specifici del fenotipo M1, quali CD80, CD86 e Toll-like receptor-2 e 4 (TLR2 e 4), e marcatori specifici del fenotipo M2, quali il recettore 1 del mannosio (CD206) e i recettori scavenger dei macrofagi (CD204 e CD163) tramite citometria a flusso con Navios Flow Cytometer e software di analisi Kaluza (Beckman Coulter). Per l'analisi statistica sono stati utilizzati test non parametrici ed è stato considerato statisticamente significativo un valore di p<0,05.

Risultati. I pts SSc presentavano una aumentata % di cellule circolanti con fenotipo M2 (CD14+CD204+CD163+CD206+

o CD204+CD163+CD206+) rispetto agli HSs (p<0,05; p<0,0001), mentre non veniva evidenziata alcuna variazione della % di cellule circolanti con fenotipo M1 (CD80+CD86+TLR2+TLR4+). Le cellule M2 risultavano significativamente aumentate nei pts che facevano terapia che non includeva immunosoppressori rispetto a quelli in tale terapia (p=0,03).

I pazienti SSc erano caratterizzati da un significativo aumento della % di cellule con fenotipo ibrido M1/M2 (CD204+CD163+CD206+TLR4+CD80+) rispetto agli HSs (p<0,0001). Tali cellule risultavano significativamente aumentate nei pts SSc non trattati con immunosoppressori (p=0,03 vs. pts non-trattati), Scl70+ (p=0,03 vs. Scl70-pts), e che presentano una interstiziopatia polmonare (IP) (p=0,02 vs. pts no-IP).

Non si evidenziava alcuna correlazione con gli altri parametri clinici valutati, quali presenza ulcere digitali, quadro capillaroscopico, e coinvolgimento cutaneo.

Conclusioni. Questo studio preliminare ha evidenziato come i pts SSc presentino un'aumentata % di cellule circolanti con fenotipo M2 e, in particolare con fenotipo ibrido M1/M2. Resta quindi da capire il loro ruolo nella patogenesi della SSc, considerata la loro correlazione con alcuni importanti parametri clinici di malattia.

Bibliografia

1. Moreno-Moral A, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 596-601.
2. Christmann RB, et al. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 714-725.

Keywords: Immunità, macrofagi, sclerodermia.

PRIMARY SJÖGREN SYNDROME ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: FEATURES, TREATMENT AND OUTCOME OF A MONOCENTRIC COHORT P318

C. Vacchi¹, M. Sebastiani¹, G. Cassone¹, S. Cerri¹, R. Tonelli¹, G. Della Casa¹, L. De Pasquale¹, C. Salvarani^{1,2}, A. Manfredi¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia

Background. Primary Sjögren's syndrome (pSS) is characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands and dysfunction of salivary and lachrymal glands. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most frequent extra-glandular manifestations, occurring in about 10-20% of patients. ILD is associated with impaired quality of life and physical capacity and to a reduced 10-year survival. Despite it is usually described in late stages of the disease, some authors suggest that ILD can appear early and it can be diagnosed before pSS in 20% of cases. Predictive factors of progression of pSS-ILD have not been clearly investigated and no evidence-based treatment is defined.

Objective To describe clinical and serologic features and outcome of a monocentric cohort of pSS-ILD and possible effectiveness of immunosuppressive treatment.

Materials and Methods. We retrospectively evaluated data from 37 pSS-ILD patients (female/male ratio 6.4/1, median age 71.5 years, range 44-84, median disease duration of pSS 31, range 12-323 months). Eighteen patients (48.6%; group 1) underwent immunosuppressive treatment because of lung disease, namely mycophenolate mofetil (9 patients, 50%), cyclophosphamide (3, 16.7%), azathioprine (5, 27.8%), high dose steroids (1, 5.6%). Nineteen patients were not treated (group 2).

Results. No significant differences were observed between group 1 and 2 in regard of age, male/female ratio, and disease duration of ILD and pSS, while a significant difference was observed regarding lung function of the 2 groups; forced vital capacity (FVC) and diffusion lung capacity of CO (DLCO) at

baseline were significantly lower in the group 1 (FVC 78.6% vs 99.4% p=0.008; DLCO 45.7% vs 56.9%, p=0.025; in group 1 and group 2, respectively). No significant differences were observed between baseline and follow-up for FVC and DLCO in both groups, regardless the immunosuppressive treatment (Fig. 1). At the end of follow-up FVC increased, decreased and remained stable in 5.3/10.5/84.2% and 16.7/27.8/55.6%, in group 1 and group 2, respectively; DLCO increased, decreased and remained stable in 10.5/21.1/68.4% of group 1, while remained stable or decreased in 61.1 and 38.9 of treated patients, respectively (Fig. 1).

Conclusions. Few studies have investigated the features of pSS-ILD and the role of immunosuppressive drugs in these patients. Our data suggest that the decline of lung function is one of the most significant parameters to guide the prescription of immunosuppressive drugs, but no differences can be observed according to the treatment in term of effectiveness. However, no studies have investigated the correctness of this approach or the efficacy of MMF or CFX in pSS-ILD. Our study is limited by the retrospective design and the low number of patients evaluated, but these data set attention on this unmet need. Further prospective studies are mandatory to clarify the impact of ILD in pSS patients and the correct therapeutic approach.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, interstiziopatia polmonare, terapia.*

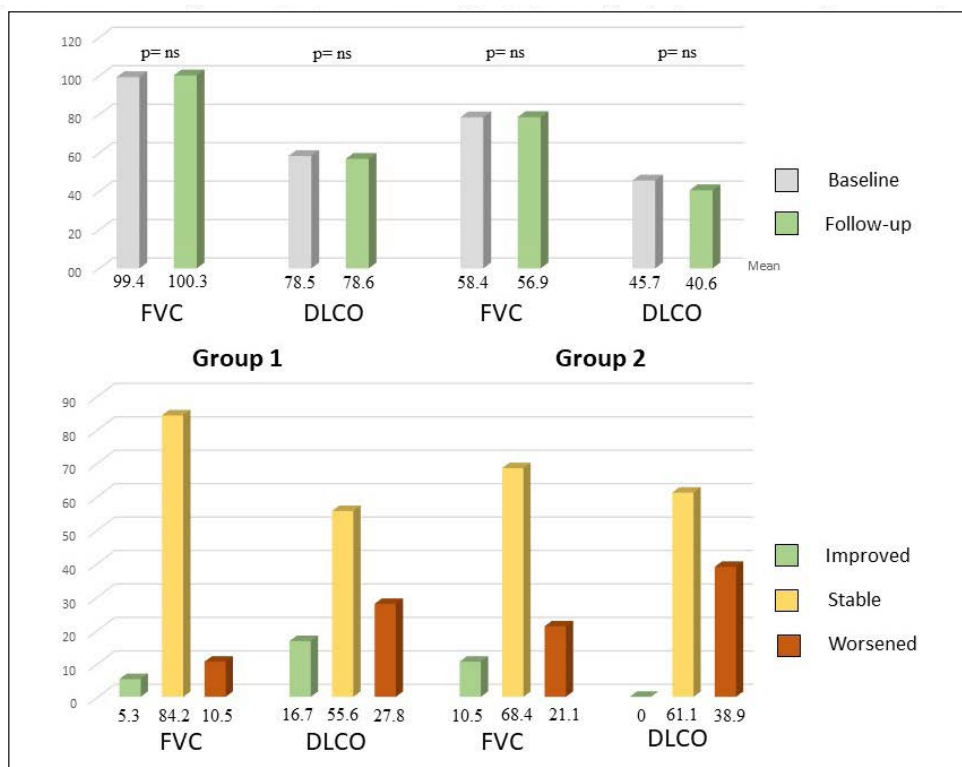


Figure 1 - Evolution of lung function pSS patients treated (group 1) or not (group 2) with immunosuppressive drugs.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SJOGREN'S SYNDROME. RETROSPECTIVE STUDY ON CLINICAL, LABORATORY CLINICAL, SEROLOGICAL AND RADIOGRAPHIC FEATURES IN A COHORT OF 61 PATIENTS.**P319**

L. Lops, C. Rotondo, S. Sciacca, A. Trotta, N. Melillo, L. Giardullo, A. Corrado, F.P. Cantatore
Università degli Studi di Foggia - U.O.C. Reumatologia Universitaria - O.O.R.R., Foggia

Background. Interstitial lung disease (ILD) is presented in 11% of patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). Thesophageal involvement, the Raynaud's phenomenon and the older age are recognized as factors associated to SS-ILD. The aim of the study is to evaluate clinical, laboratory, serological and instrumental features in pt-SS with or without ILD.

Material and Methods. We examined 86 pt-SS, just 61 satisfied the inclusion criteria (no overlapping with other connective tissue diseases and rheumatoid arthritis). All patients satisfied classification criteria of Sjogren's Syndrome ACR/EULAR 2016. Comparisons between study groups of pt-SS were evaluated by the Student's t-test or Mann - Whitney U-test as appropriate. The differences between categorial variables were assessed by Pearson chi-square or Fisher's exact test, as opportune. Statistical significance was set at less than 0.05.

Results. 20% of pt-SS presented ILD (67% NSIP; 25% UIP; 8% OP). Micro-nodules (67%), bronchiectasis (67%), multifocal cysts (17%) were found in pt-SS. The mean-time of ILD onset was estimated in 5,2 years \pm 2,3 from SS diagnosis. Just one patient had ILD one year before the onset of clinical signs

of SS. 10% of pt-SS-ILD was asymptomatic. 67% presented dyspnea and 91% cough. Pt-SS with ILD showed lower values of FVC (89 \pm 10 vs 109 \pm 2; p=0,021) and DLCO (67 \pm 9 vs 86 \pm 12; p=0,0001), higher frequency of dysphagia (58% vs 16%; p=0,006), of GER disease (45% vs 8%; p=0,008), and of rheumatoid factor (RF) (319 \pm 295 vs 95 \pm 117; p=0,002) compared with pt-SS without ILD. Moreover it was found an higher frequency of Raynaud phenomenon (25% vs 22%; p=0,560), of hypocomplementemia (27% vs 10%; p=0,163) and of older age (56,7 \pm 15,7 years vs 52,6 \pm 12,5) in pt-SS-ILD than those without ILD.

Conclusions. Our study supports the importance of esophageal involvement, the Raynaud phenomenon and the older age as ILD-associated factors. Previous studies evidenced a higher severity of ILD symptoms and worse prognosis in RF positive pt-SS. Our findings suggest new parameters such as RF and hypocomplementemia as additional possible factors ILD-associated. Other studies are necessary to validate these data.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, fattore reumatoide, ipocomplementemia.*

ANALISI DELLE MODALITÀ DI AFFERENZA E DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE DI PAZIENTI CON FENOMENO DI RAYNAUD AL PRIMO ACCESSO IN UN AMBULATORIO SPECIALISTICO DI REUMATOLOGIA

P320

R. Tirri, R. Irace, M. Barba, R. Formica, F. Ciccia

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli-Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli

Corpo del lavoro. Il fenomeno di Raynaud (FR) è una manifestazione clinica comune e spesso è la manifestazione più precoce in pazienti con connettiviti sistemiche (>95% nella Sclerosi sistemica). La prevalenza stimata nella popolazione generale è del 3-5% sebbene vi siano variazioni che riflettono l'area geografica. Descriviamo le caratteristiche di pazienti con FR al primo accesso in un ambulatorio specialistico di Reumatologia e le modalità di afferenza.

Materiali e Metodi. Sono stati considerati per questo studio in maniera consecutiva, da giugno 2018 a giugno 2019 (13 mesi), tutti i pazienti con FR che accedevano per la prima volta all'ambulatorio prime visite della UOC di Reumatologia dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli. La diagnosi di FR è stata posta mostrando ai pazienti una foto a colori di un episodio di FR. Tutti i pazienti arruolati sono stati inviati a eseguire esame videocapillaroscopico (VC), presso la nostra UOC, e determinazione di ANA e antiENA. Abbiamo, inoltre, valutato se l'afferenza al nostro ambulatorio era stata suggerita dal Medico di base (GP), da altro Specialista (aS) o era autonoma (A).

Risultati. 100 di 1416 pazienti presentavano FR (7,06%), la maggior parte dei quali di sesso femminile (85 donne e 15 uomini). L'età media dei pazienti alla visita era di $47,99 \pm 16,05$ anni. L'età media di esordio del FR era di $42,53 \pm 16,61$ anni. 73 di questi pazienti hanno completato lo screening. Un FR secondario (FRS) veniva diagnosticato in 35 pazienti (48%) (32 donne e 3 uomini); l'età media di esordio era $45,11 \pm 15,76$ anni, 9 fumatori (25,71%). Un FR primario (FRP) veniva evi-

denziato in 38 pazienti (52%) (31 donne e 7 uomini); l'età media di esordio $41,55 \pm 17,81$ anni; 9 fumatori (23,69%) (Tab. I). Alla VC uno scleroderma pattern era presente nel 54,29% dei FRS e 0% nei FRP; 33 su 73 pazienti hanno ricevuto diagnosi di connettivite, con prevalenza per SSC (16 pz) e UCTD (14 pz). Sono emerse differenze nelle modalità d'accesso tra le due popolazioni e all'interno di ciascuna: FRS accesso A 54,29% accesso GP 22,8% e accesso aS 23% FRP accesso A 28,95%, accesso GP 26,32%, accesso aS 44,74% (Fig. 1 e 2).

Conclusioni. Nel nostro studio la prevalenza di pazienti con FR che accedono ad un Ambulatorio specialistico prime visite di Reumatologia è risultata essere poco più elevata di quella stimata nella popolazione generale. Più della metà dei pazienti mostrava un FRS e uno scleroderma pattern alla VC. Nei pazienti con FRS prevaleva una modalità di accesso autonoma rispetto all'invio GP o altro specialista e rispetto ai pazienti con FRP.

Bibliografia

1. Le Roy EC, Medsger TA. Clin Exp Rheumatol. 1992; 10; 485-8.
2. Maundrell A, et al. NY: Springer New York. 2015; 21-35.
3. Keeffe ST, et al. J Rheumat. 1992; 19: 1415-7.
4. Mavarakis E, et al. J Autoimmun. 2014; 48-49; 60-65.

Keywords: Fenomeno di Raynaud, capillaroscopia, primo accesso.

Tabella I

	Totali	Primitivo	Secondario
N°	73	38	35
M/F	10/63	7/31	3/32
Età (media +SD)	48.81 ± 16.01	46.71 ± 17.5	51.09 ± 14.1
Età esordio (media +SD)	42.78 ± 16.97	41.55 ± 17.81	45.11 ± 15.76
Durata malattia anni	6.04 ± 8.03	5.84 ± 9.09	6.26 ± 6.88
Fumatori	18	9	9

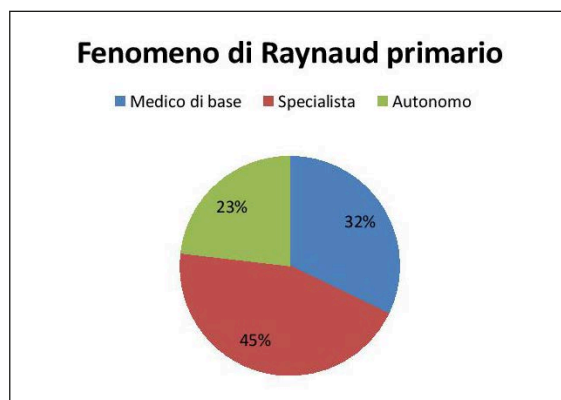


Figura 1

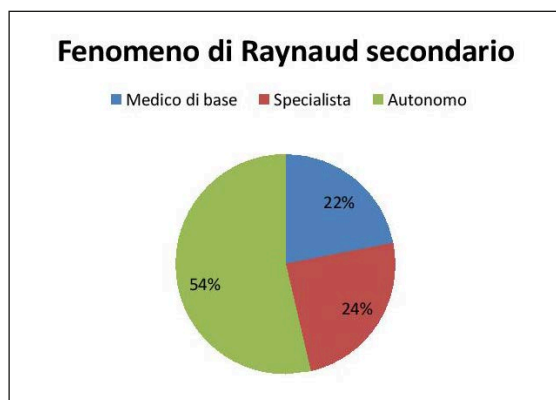


Figura 2

LE ULCERE CUTANEE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: GESTIONE DEL DOLORE E POTENZIALE TERAPEUTICO DEL CANNABIDILOLO TOPICO NELLA NOSTRA ESPERIENZA P321

A. Palermo¹, A. Spinella¹, E. Cocchiara¹, F. Lumetti¹, G. Klinowski¹, E. Galli¹, L. Magnani², G. Baiocchi², C. Salvarani^{1,3}, D. Giuggioli¹

¹Scleroderma Unit, Chair of Rheumatology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; ²Arcispedale Santa Maria Nuova, Rheumatology Unit, Reggio Emilia; ³Azienda Ospedaliera Universitaria Modena

Corpo del lavoro. Le ulcere cutanee rappresentano una frequente complicanza della Sclerosi Sistemica (SSc), sono lesioni spesso resistenti ai trattamenti tradizionali e associate a dolore cronico severo. Il controllo del dolore delle ulcere correlate a SSc (SSU) è fondamentale per migliorare la compliance nelle procedure di 'wound care'.

Gli standard terapeutici del dolore cronico sono spesso insufficienti e gravati da effetti collaterali. Seppur alcuni studi osservazionali ne abbiano descritto la possibile inefficacia e/o gli eventi avversi, gli oppioidi costituiscono il trattamento cardine del dolore SSU-correlato ma è stringente la necessità di definire nuove strategie analgesiche.

Il cannabidiolo (CBD), uno dei componenti della cannabis sativa, è oggetto di interesse nel trattamento di diverse patologie.

Scopo del lavoro. Valutare efficacia e sicurezza del CBD topico come terapia di supporto nel dolore SSU-correlato.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso 25 pazienti (pz) con SSc (F/M 22/3, età media 52.3±12.9 DS), afferenti alla nostra Scleroderma Unit nel 2018, con SSU dolorose resistenti al trattamento con oppioidi tradizionali. Tutti i pz classificavano il dolore come severo secondo le linee guida WHO. Tutti i soggetti venivano sottoposti a terapie sistemiche (calcio-antagonisti, prostanoidi e/o ERA) e locali (debridement chirurgico, medicazioni).

Per un periodo di 5.9±3.2 DS mesi durante il quale i pz venivano sottoposti a debridement, il CBD (olio CBD 10%) veniva applicato quotidianamente localmente (2 gocce sull'ulcera). I

pz disponevano di un diario giornaliero per l'autovalutazione del dolore espresso tramite scala analogica visiva (VAS) e per il monitoraggio di sintomi/uso di analgesici/eventuali effetti avversi. All'inizio e alla fine del trattamento veniva somministrato l'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI). La sicurezza del CBD è stata valutata monitorando segni clinici, esami bioumorali e possibili effetti collaterali.

Risultati. La terapia locale con CBD determinava una riduzione significativa del dolore correlato a SSU. Dopo 1 mese di terapia, la VAS diminuiva da 94.8±8.72 DS a 54.7±9.4 DS (p<0.0001), le ore di sonno totali aumentavano da 2.56±1.28 SD a 5.67±0.85 SD (p<0.0001). Una terapia analgesica aggiuntiva era necessaria in 12/25 pz (48%). Dopo 2 mesi, si osservava un ulteriore miglioramento: la VAS diminuiva a 40.9±12.9 DS, la media totale delle ore di sonno per notte era 6.10±0.85 DS, l'HAQ-DI si riduceva da 1.1±0.67 DS (baseline) a 0.46±0.46 DS all'ultima valutazione (completa guarigione della lesione e interruzione del CBD). Nessun pz sviluppava eventi avversi.

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che l'uso del CBD topico è efficace e sicuro nel controllo del dolore SSU-correlato e potrebbe essere uno strumento essenziale nel processo di guarigione delle ulcere nei pazienti sclerodermici. Ulteriori studi saranno necessari per dimostrare l'efficacia del CBD su larga scala e per monitorarne gli effetti a lungo termine.

Keywords: Sclerosi sistemica, cannabidiolo, ulcera cutanea.



CORRELAZIONI TRA RAPPORTO PIASTRINE/LINFOCITI E CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P322

F. Guarino, F. Cesaro, D. Di Francesco, G. Pierro, F. Masini, F. Danzo, C. Romano, G. Cuomo

Dipartimento di Medicina di Precisione - Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. Il rapporto piastrine/linfociti (PLR) è considerato un nuovo marker infiammatorio. Recenti studi sono in corso per la ricerca di indicatori oggettivi e facili (1).

In questo studio l'obiettivo è stato di identificare la possibile relazione tra il PLR e le caratteristiche cliniche nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc).

Materiali e Metodi. Il nostro studio è basato su un'analisi retrospettiva. Abbiamo riportato in un database le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti con SSc. Cinquantadue pazienti (46 femmine; 10 sottotipo diffuso) con SSc sono stati arruolati consecutivamente per analizzare le correlazioni. Abbiamo analizzato la correlazione tra PLR e skin score, ulcere, pitting scars, eventi gastro-intestinali, fibrosi su HRCT, parametri respiratori (FVC, DLCO), PAPs, anomalie diastoliche, alterazioni alla capillaroscopia e indice di attività (2). Il t-test di Student è stato usato per il confronto tra le medie, la correlazione tra le variabili è stata valutata tramite il test di correlazione di Spearman.

Risultati. Le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche sono riportate nella tabella I. L'analisi di correlazione statisticamente significativa è riassunta nella tabella II: PLR vs ulcere, fibrosi su HRCT. L'analisi della correlazione tra PLR e anomalie diastoliche valutate con ecocardiografia B-Mode è considerata non significativa ($p=0.06$). Non ci sono state correlazioni tra gli altri parametri e il PLR.

Conclusioni. I valori di PLR sono correlati alla presenza di ulcere e fibrosi su HRCT. Questi risultati potrebbero servire come markers infiammatori nella valutazione di attività e/o di severità nei pazienti con SSc.

Bibliografia

1. Absenger G, et al. Br J Cancer. 2013; 109: 395.
2. Valentini G, et al. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 592.

Keywords: PLR, ulcere, fibrosi.

Tabella I - Caratteristiche sociodemografiche e cliniche.

	Patients n=52
Età (anni) \pm sd	53.58 \pm 13.99
Sesso (M/F)	6/46
Durata della malattia (anni) mean \pm sd	8.68 \pm 9.6
Conta piastrinica; \pm sd	250 \pm 79
PLR, \pm sd	0.146 \pm 0.08
Skin score, \pm sd	3.94 \pm 6.26
DLCO % del valore predetto, \pm sd	71.4 \pm 23.4
PAPs mmHg, \pm sd	19.9 \pm 19.1
Ulcere (si/no)	5/47
Pitting scars (si/no)	18/34
Alterazioni capillaroscopia, normal/early/active/late	6/17/17/12
Fibrosi su HRCT (si/no)	17/35
Indice d'attività, \pm sd	1.86 \pm 1.48

Tabella II - Analisi della correlazione tra PLR e presenza di ulcere, fibrosi su HRCT ed E/A ratio.

		ULCERS*	E/A**	FIBROSI*
PLR	Valore r	0.31	0.29	0.33
	Valore p	0.02	0.06	0.026

*significativa

**non significativa

29 novembre 2019

P323 - P344

SESSIONE POSTER 16

SCLERODERMIA E SINDROME DI SJÖGREN (2)

Moderatori:

A. Bortoluzzi, S. Paolino

CARDIAC VESSELS CALCIFICATION IN A COHORT OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: POSSIBLE ROLE IN VASCULOPATHY AND HEART ABNORMALITIES**P323**

S. Sciacca, L. Lops, C. Rotondo, G. D'Alessandro, N. Mansueto, F.P. Cantatore, A. Corrado

Università degli Studi di Foggia. O.O.R.R. U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia

Background. Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Myocardial calcifications have been related with cardiovascular diseases (CVD) such as focal wall motion abnormalities and arrhythmias. The impact of vascular calcifications is under investigation in order to define the risk of cardiovascular events. No relationship has been studied between cardiac calcification and systemic sclerosis (SSc). The aim of the study is to describe the frequency of different patterns of cardiac calcification in SSc patients, assessing any CVD risk factor, dependent and independent SSc - CVD, in order to define the risk of cardiovascular events.

Materials and Methods. We analyzed thoracic-CT scanners of 35 pt-SSc (88% female, aged 47,8 ys \pm 12,9, disease duration 12,8 ys \pm 9) to determine the location and extension of vascular and cardiac calcification. All pt-SSc fulfilled the 2013 ACR-EULAR classification criteria for SSc. No patient had renal failure, cardiomyopathy, myocarditis, history of cardiac surgery or radiotherapy.

Results. We found myocardial vessels calcifications (MCv) in 37% pt-SSc, aortic wall calcifications (ACw) in 60% pt-SSc, cardiac valvular calcifications (VC) in 28% pt-SSc and heart wall calcifications (HCw) in 20%. The pt-SSc with MCv had older age (69,7 \pm 8,5 vs 54,7 \pm 9,8; p=0,0001), higher value of NTproBNP (495,4 \pm 407 vs 141,7 \pm 94,5; p=0,002) and of uric acid (5,3 \pm 1,5 vs 4,1 \pm 1,3; p=0,05), higher rate of PAH (25% vs 0%; p=0,037), arrhythmia (38,5% vs 9%; p=0,036) and of

CENP-B positivity (46% vs 4%; p=0,01) compared to pt-SSc without MCv. The pt-SSc with HCw had older age (66,5 \pm 6,6 vs 58,7 \pm 12,3; p=0,036), lower C reactive protein (0,16 \pm 0,10 vs 0,7 \pm 0,7; p=0,008) compared to those without HCw. No differences were noted in the rate of heart and vascular complications of SSc. The pt-SSc with ACw had higher frequency of arrhythmia (33% vs 0%; p=0,016), longer disease duration (15,5 y \pm 9,9 vs 8,8 \pm 5,8; p=0,03), older age (65,8 \pm 10,3 vs 52 \pm 8,8; p=0,001), higher value of NTproBNP (357 \pm 150 vs 150 \pm 100; p=0,047). The pt-SSc with VC had older age (71,4 vs \pm 7,6 vs 55,9 \pm 10,2; p=0,0001), higher rate of PAH (33% vs 0%; p=0,003), higher value of NTproBNP (482 \pm 394 vs 184 \pm 215; p=0,017) and of uric acid (6 \pm 0,5 vs 3,8 \pm 1,2 p=0,0001). Regression analysis excluded any association with gender, BMI, systemic arterial hypertension, steroid therapy, hypovitaminosis D or tobacco habit. No cardiovascular event was recorded in one year of observation.

Conclusions. The MCv have been found in a high percentage of pt-SSc and in particular in those with PAH and positive for anti CENP-B. All the others calcifications may be related mostly with the older age, as much the higher occurrence of arrhythmia found in this patients. More studies are needed to assess the importance MCv as a part of the vascular involvement in SSc.

Keywords: Heart calcification, cardiovascular disease, vessel wall calcification.

ALTERAZIONI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E CORRELAZIONE CON IL DANNO MICROANGIOPATICO IN UNA COORTE DI PAZIENTI SCLERODERMICI

P324

C. Schenone, S. Paolino, A. Sulli, V. Tomatis, E. Gotelli, A. Casabella, F. Cattelan, C. Pizzorni, E. Alessandri, M. Cutolo
Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università Genova

Corpo del lavoro. Alterazioni della composizione corporea e sarcopenia sono possibili complicanze cliniche della sclerosi sistemica (SSc) (1, 2). L'esame videocapillaroscopico (VCP) fornisce una valutazione non invasiva del danno microvascolare e una valutazione predittiva del coinvolgimento d'organo (3). L'obiettivo di questo studio era valutare la composizione corporea nei pazienti con SSc e la correlazione con i pattern microangiopatici alla VCP.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 38 pazienti affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013) (6 maschi e 32 femmine, età media 64 ± 11 anni, durata media di malattia $19\pm 7,6$ anni) e sottoposti a VCP con identificazione degli specifici pattern microangiopatici (4) e a densitometria ossea (DEXA) (per la valutazione della composizione corporea). Sono stati considerati sarcopenici i pazienti che presentavano una riduzione dello skeletal muscle index (RSMI) $< 5,45$ kg/m² per le femmine e $< 7,25$ kg/m² per gli uomini. L'analisi statistica è stata eseguita con test non parametrici.

Risultati. Il valore medio di Rodnan Skin Score (mRSS) era $11,5\pm 9,3$ e la media del RSMI $6,3\pm 1,5$ kg/m². Tutti i pazienti presentavano uno scleroderma pattern alla VCP (15 "Late", 15 "Active" e 8 "Early").

I pazienti con pattern VCP "Late" vs "Early/Active" mostravano una significativa riduzione della massa totale (58287 ± 8217 vs 67238 ± 11437 gr, $p=0.01$), massa magra (35249 ± 3646 vs 41230 ± 7954 gr, $p=0.05$), RSMI (5.8 ± 0.92 vs 6.6 ± 1.02 kg/m², $p=0.02$), contenuto minerale osseo - BMC (1839 ± 339 vs 2183 ± 502 gr, $p=0.04$), densità minerale ossea - BMD del tronco (0.70 ± 0.12 vs 0.87 ± 0.13 g/cm², $p=0.05$) e BMD del rachide (0.91 ± 0.17 vs 1.08 ± 0.18 g/cm², $p=0.008$). Non sono state riscontrate differenze significative relative alla massa grassa,

la BMD corporea totale, la BMD agli arti superiori e inferiori, testa, coste e bacino. È stato osservato come il 24% dei pazienti sclerodermici risultasse affetto da sarcopenia e che la maggior parte dei pazienti sarcopenici (67%) mostrasse un pattern capillaroscopico di tipo "late".

Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa comparando età, durata di malattia e mRSS tra pazienti sarcopenici e non. Si segnala inoltre che i pazienti sarcopenici mostravano una diminuzione significativa del valore di BMI ($p=0.02$).

Conclusioni. Lo studio ha dimostrato una relazione tra severo coinvolgimento microvascolare (pattern VCP "Late") e alterazioni della composizione corporea caratterizzata da: riduzione della massa corporea totale, della massa magra, del contenuto minerale osseo nonché da un'aumentata prevalenza di sarcopenia, senza una significativa variazione della massa grassa totale. La diversa composizione della massa corporea non sembra essere associate alla severità del coinvolgimento cutaneo e alla durata della malattia.

Bibliografia

1. Caimmi C, et al. *Clinical Rheumatology*. 2018; 37: 987-97.
2. Thais FM, et al. *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 1037-44.
3. Smith V, et al. *J Rheumatol*. 2013; 40: 2023-8.
4. Cutolo M, et al. *J Rheumatol*. 2000; 27: 155-60.
5. Haarbo J, et al. *Clin Physiol*. 1991; 11: 331-41.
6. Baumgartner RN, et al. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 755-63.

Keywords: Sclerodermia, microangiopatia, composizione corporea.

PROGNOSTIC ROLE OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH PRIMARY HEART INVOLVEMENT, A FOLLOW-UP STUDY

P325

E. De Lorenzis¹, G. De Luca⁵, G.B. Canestrari², G. Natalello¹, L. Gigante¹, L. Verardi¹, R. Marano³, F.A. Gabrielli⁴, E. Gremese^{1,2}, S.L. Bosello²

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³U.O.C. di Radiologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ⁴U.O.C. di Cardiologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ⁵U.O. di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR), Ospedale San Raffaele-IRCCS, Milano

Background. Primary heart involvement is common in Systemic Sclerosis (SSc) and can remain subclinical until the late stage of the disease, impacting negatively on the prognosis. Cardiac magnetic resonance (CMR) represents the “gold standard” to detect, in a non-invasive way, the several patterns that lead to myocardial damage and consequent dysfunction such as inflammation, early perfusion defects and myocardial fibrosis. We evaluated the possible prognostic value of repeated CMR in SSc patients with symptomatic primary heart involvement.

Materials and Methods. Consecutive SSc patients with symptoms of cardiac involvement and/or signs of cardiac failure and/or elevation of cardiac enzymes and/or NT-proBNP underwent CMR. The imaging study was repeated after one year in all patients and subsequently if clinically appropriate. Patients with secondary heart involvement (i.e. related to pulmonary arterial hypertension and renal disease) were excluded from the study.

Results. We enrolled 23 SSc patients with a mean age of 46.6±13.5 years, mean disease duration of 6.3±5.9 years, 86.9% female, 61.0% with diffuse cutaneous SSc and 56.5% with anti-Scl70 antibodies positivity. The mean follow-up time was of 65.0±22.2 months; a total of 81 repeated CMR studies were performed. At baseline, CMR demonstrated abnormalities in 15 patients (65.2%). Of those, 6 (42.0%) patients presented T2 hyperintensity and 8 (57.1%) presented late gadolinium enhancement (LGE; distinguished in subepicardial, mid-wall and subendocardial) while none presented early gadolinium enhancement. Seven patients (30.0%) showed hypo/akinetic areas.

CMR abnormalities were confirmed in 12 patients, while the development of new areas of T2 hyperintensity, subepicardial and subendocardial LGE and hypo/akinesia was detected in 5 patients; finally, 6 CMR previously negative remained unremarkable despite new cardiac symptoms. A significant reduction of the ejection fraction of left (LVEF) and right ventricles (RVEF) was noticed over the time (59.4±10.6% vs 56.1±11.3%, p<0.001 and 54.6±12.0% vs 52.1±12.3%, p<0.001, respectively).

During the follow-up period, 7 patients (30.0%) died for arrhythmias or heart failure. No differences in baseline LVEF, RVEF, left and right ventricular end-systolic volume (ESV) and left and right ventricular end-diastolic volume (EDV) emerged between patients who died compared to survivors. At one year control CMR, patients who died presented an increased right EDV compared to survivors (105.3±29.9 ml vs 79.8±16.9 ml; p=0.03), an increased right ESV (61.9±25.3 ml vs 34.3±14.6 ml; p=0.001) and a lower RVEF (42.1±10.2% vs 58.0±9.1%; p=0.001). Deterioration in RVEF during the first year was greater in patients who died compared to survivors (10.3±16.0% vs 0.6±9.1%; p=0.03). No differences were observed in left ventricular CMR parameters between patients who died and survivors during follow-up.

Conclusions. CMR represents a useful and comprehensive tool to assess myocardial damage in SSc patients. Our data suggest that repeated CMR could identify patients with a poor cardiac outcome and worse prognosis especially when a worsening of right ventricle parameters occurs.

Keywords: Imaging, prognosis, myocardial damage.

ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS, A CLUE FOR PRIMARY HEART INVOLVEMENT

P326

G. Natalello¹, G. De Luca³, G.B. Canestrari², E. De Lorenzis¹, C. Campochiaro³, L. Gigante¹, L. Verardi¹, C. Di Mario¹, B. Tolusso², E. Gremese^{1,2}, L. Dagna³, S.L. Bosello²

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³U.O. di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR), Ospedale San Raffaele-IRCCS, Milano

Background. Primary heart involvement is common during Systemic Sclerosis (SSc) and portends a dismal prognosis. The early detection and the risk stratification of SSc patients with cardiac complications are fundamental to promptly establish a therapy and to improve outcomes; biomarkers with prognostic meaning are eagerly needed. We evaluated the possible clinical significance and the prognostic role of Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in SSc patients, in particular in those with heart involvement.

Materials and Methods. Consecutive SSc patients were enrolled and prospectively followed. All the patients underwent ANCA assessment by ELISA or anti-perinuclear/cytoplasmic staining (p/c-ANCA). All patients underwent a comprehensive disease assessment. Primary heart involvement was defined as the presence of signs/symptoms suggestive of cardiac disease and/or increase of high-sensitive cardiac enzymes and NT-proBNP values plus at least one of the following: LV-EF<55% on echocardiography; 24 h-ECG Holter abnormalities; T1 edema, early and late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance (CMR), in absence of coronary artery disease.

Results. We evaluated 410 SSc patients with a mean age 59.0±14.2 years, mean disease duration of 11.3±7.8 years, 89.7% females and 33.4% with diffuse cutaneous disease (dcSSc). The mean follow-up time was of 43 months from the first time of ANCA assessment. An ANCA positivity was detected in 28 patients (6.8%) and confirmed at least one time after 4 weeks; 12 of them (42.8%) presented a PR3+/cyto-

plasmic pattern and 16 (57.2%) an MPO+/perinuclear pattern. None of these patients had clinical, laboratory or instrumental features of ANCA-associated vasculitis. SSc patients with p/c-ANCA positivity were more likely to have anti-Scl70 antibodies positivity (64.7% vs 35.7%, p=0.02) and dcSSc (67.9% vs 32.1%, p<0.001). Twelve out of 48 ANCA+ patients had primary heart involvement, compared to 12 out of 382 ANCA-patients (42.8% vs 3.1%, p<0.001). No association emerged between ANCA positivity and the presence of PAH, renal involvement, history of digital ulcers and presence of interstitial lung disease. No differences emerged in PR3 or MPO titer between ANCA positive patients with and without primary heart involvement (p=0.73). During follow-up, 28 deaths occurred and 17 were directly SSc-related. In particular, 6 patients, 4 of whom ANCA+, died for SSc cardiac complications. Considering all causes of death, 6 out of 28 ANCA-positive patients died during follow-up, compared to 22 out of 382 ANCA-patients (21.4 vs 5.8%, p=0.08). Cumulative survival estimated by Kaplan-Mayer curve was worse in patients with ANCA positivity with regard to both overall cause mortality ($\chi^2=10.7$, p=0.001) and SSc-related death ($\chi^2=8.8$, p=0.003).

Conclusions. The presence of ANCA in SSc is associated with primary heart involvement and worst prognosis; evaluation of ANCA positivity should be routinely tested to improve the identification and the risk stratification of SSc patients with cardiac disease.

Keywords: Biomarkers, prognosis, antibodies.

IL PROGETTO SPRING (SYSTEMIC SCLEROSIS PROGRESSION INVESTIGATION): P327 CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICO-SIEROLOGICHE DEI PAZIENTI CON/SENZA TRATTAMENTO CON ILOPROST

C. Ferri¹, D. Giuggioli¹, S. Guiducci², F. Lumetti¹, G. Bajocchi³, L. Magnani³, V. Codullo⁴, A. Ariani⁵, F. Girelli⁶, V. Ricciari⁷, G. Pellegrino⁷, S. Bosello⁸, R. Foti⁹, E. Visalli⁹, G. Amato⁹, A. Benenati⁹, G. Cuomo¹⁰, F. Iannone¹¹, F. Cacciapaglia¹¹, R. De Angelis¹², F. Ingegnoli¹³, R. Talotta¹⁴, C. Campochiaro¹⁵, L. Dagna¹⁵, G. De Luca¹⁵, S. Bellando Randone², A. Spinella¹, G. Murdaca¹⁶, N. Romeo¹⁷, M. De Santis¹⁸, E. Generali¹⁸, S. Barsotti¹⁹, A. Della Rossa¹⁹, I. Cavazzana²⁰, F. Dall'Ara^{20,21}, M.G. Lazzaroni²⁰, F. Cozzi²², A. Doria²², E. Pigatto²², E. Zanatta²², G. Ciano²³, L. Beretta²⁴, G. Abignano²⁵, S. D'Angelo²⁵, G. Mennillo²⁶, G. Bagnato²⁶, F. Calabrese²⁷, M. Caminiti²⁷, G. Pagano Mariano²⁷, E. Battaglia²⁸, E. Lubrano di Scorpaniello²⁹, G. Zanframundo⁴, A. Iuliano³⁰, F. Furini³¹, A. Zanetti³², G. Carrara³², F. Rumi³², C.A. Scire^{31,32}, M. Matucci Cerinic², on behalf of the Italian Society of Rheumatology (SIR)

¹University of Modena & Reggio Emilia; ²University of Florence; ³Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁴Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵AOU Parma; ⁶Ospedale GB Morgagni, Forlì; ⁷Sapienza University of Roma; ⁸Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli – IRCCS, Roma; ⁹AOU Policlinico - Vittorio Emanuele, Catania; ¹⁰Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli; ¹¹UO Reumatologia – DETO, Università di Bari; ¹²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche; ¹³Clinical Rheumatology Unit, G. Pini Hospital, Dept of Clinical Sciences & Community Health, Università degli Studi di Milano; ¹⁴Ospedale L. Sacco, Milano; ¹⁵Ospedale S. Raffaele, Milano; ¹⁶AOU S. Martino, Genova; ¹⁷ASO S. Croce e Carle, Cuneo; ¹⁸Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; ¹⁹Università di Pisa; ²⁰Spedali Civili di Brescia; ²¹General Medicine Unit, Ospedale Maggiore di Lodi, Medical Department, A.O. Lodi; ²²Università degli Studi di Padova; ²³ASL Avellino; ²⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²⁵AOR San Carlo di Potenza; ²⁶Università degli Studi di Messina; ²⁷SSD Reumatologia, Reggio Calabria; ²⁸AO ARNAS Garibaldi, Catania; ²⁹Università del Molise, Campobasso; ³⁰AO San Camillo Forlanini, Roma; ³¹Department of Medical Sciences, University of Ferrara; ³²Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan

Corpo del lavoro. La terapia della Sclerosi Sistemica (SSc) è essenzialmente impostata sul controllo dei tre principali disordini patogenetici responsabili della malattia: alterata autoimmunità, fibrosi da esaltata produzione di collagene, diffusa micro-angiopatia. Le alterazioni del microcircolo e le risultanti complicanze ischemiche rientrano fra i sintomi clinici più gravi della SSc. Pertanto, l'impiego di farmaci vasoattivi sin dalle fasi più precoci di malattia ha un ruolo fondamentale nell'approccio terapeutico basato molto spesso sulla combinazione di più farmaci ed adeguato al singolo paziente.

Nell'ambito del progetto strategico SIR-SPRING, che ha lo scopo di indagare le caratteristiche cliniche e la progressione della SSc in pazienti italiani, incluse le fasi prodromiche della malattia, vengono valutati anche i trattamenti effettuati nella pratica quotidiana, potenzialmente capaci di influenzarne il naturale decorso e la prognosi, fra questi la terapia long-term con Iloprost. Sono qui riportate le caratteristiche demografiche e cliniche al basale dei pazienti con SSc definita con/senza trattamento con Iloprost.

Materiali e Metodi. Un totale di 2028 pazienti, provenienti dai 37 centri partecipanti, erano registrati nello studio SPRING, che comprendeva individui con fenomeno di Raynaud primitivo e secondario, SSc in fase di diagnosi molto precoce e definita. La diagnosi di SSc definita, classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2013, riguardava 1538 soggetti (161 M, età media 59.8±26.9SD, durata malattia 8.9±7.7SD anni), di questi, 716 (47%) erano trattati con Iloprost.

Risultati. Nell'ambito del gruppo più ampio ed omogeneo di

pazienti con SSc definita, il confronto al basale fra i due sottogruppi con (no. 716) e senza (no. 822) trattamento con Iloprost evidenziava numerose differenze statisticamente significative per quanto riguarda le loro caratteristiche demografiche e clinico-sierologiche. In particolare, i soggetti trattati con Iloprost erano mediamente più giovani (età media 58.3±66.5SD vs 61.2±13.6SD, p<.001) e presentavano una durata più lunga di malattia (9.4±7.5SD vs 8.4±7.8, p<.001) rispetto ai non trattati. Inoltre, il primo gruppo era caratterizzato da un più marcato impegno cutaneo (mRSS 7.2±7SD vs 4.7±5.7, p<.001; SSc diffusa 24% vs 13%, p=.002), più elevata prevalenza di ulcere digitali (29.2% vs 15.6%, p<.001), 'tendon friction rubs' (13.5% vs 5.2%, p=.035), impegno cardiopolmonare (30% vs 27.6%, p=.009), pattern capillaroscopico di tipo 'late' (29% vs 19.6%, p<.001) e anticorpi anti-Scl70 (40.5% vs 28.4%, p<.001).

Conclusioni. In un'ampia casistica di pazienti con SSc definita, l'analisi comparativa al basale fra i sottogruppi d'individui con/senza terapia con Iloprost suggeriva che la scelta di tale approccio terapeutico è prevalentemente basata sulla presenza di complicanze vascolari, quali le ulcere digitali, ma anche di un grave impegno cutaneo e/o viscerale della malattia sclerodermica. Una valutazione a distanza della progressione di malattia nel suo complesso e dell'andamento delle differenti manifestazioni cliniche nei due gruppi di pazienti con/senza Iloprost, così come in sottogruppi specificamente selezionati, rientra nelle principali finalità del progetto SIR-SPRING.

Keywords: Iloprost, SPRING, sclerosi sistemica.

QUALI VALORI VAS INFLUENZANO MAGGIORMANTE SHAQ? UNO STUDIO RETROSPETTIVO

P328

F. Danzo¹, K. Gjeloshi^{1,3}, G. Abignano^{2,1}, G. Cuomo³, F. Del Galdo¹

¹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, UK; ²Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; ³Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia multiorgano ad eziologia autoimmune.

La valutazione dello stato generale di salute del paziente nella pratica clinica viene effettuato con la somministrazione o di un questionario HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) o di un questionario SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire). L'HAQ è composto da 20 domande con le quali il paziente può esprimere un giudizio sui propri livelli di funzionalità ed è soprattutto incentrato nella valutazione della funzionalità articolare. Lo SHAQ è un questionario che aggiunge all'HAQ la compilazione di 7 diverse VAS (scale visuo analogiche) contingenti su diverse problematiche tipiche del soggetto sclerodermico (1 dolore, 2 la limitazione funzionale, 3 attività dell'artrite, 4 malattia intestinale, 5 dispnea, 6 fenomeno di Raynaud e 7 ulcere digitali). L'obiettivo di questo studio è di identificare la gerarchia di correlazione delle 7 VAS con SHAQ per fornire un'interpretazione più accurata dello SHAQ come strumento valutativo delle condizioni generali del paziente affetto da SSc.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio monocentrico retrospettivo su 217 SHAQ compilati da 121 pazienti con diagnosi di SSc secondo i criteri EULAR/ACR 2013, nell'ambito dello studio osservazionale STRIKE-SSC. Essendo la distribuzione dei punteggi ottenuti non normale (D'Agostino-Perason normality test <0.05), l'analisi di correlazione è stata effettuata con test di Spearman (Prism 7).

Risultati. Dalla nostra analisi risulta che tutti i valori VAS correlino significativamente e positivamente con SHAQ

($P < 0.0001$ per tutti). La VAS che maggiormente correla con lo SHAQ nella nostra popolazione è la VAS di limitazione funzionale ($r=0.76844$) seguita dalla VAS "dolore" ($r=0.75611$), "Raynaud's" ($r=0.73289$), "respiratoria" ($r=0.70949$), "artrite" ($r=0.67538$) e "intestinale" ($r=0.67538$).

Conclusioni. Dal nostro studio si evince che sebbene lo SHAQ correli con tutte le 7 VAS nei i pazienti con SSc, la limitazione funzionale e il dolore, che sono sicuramente indici di funzionalità muscoloscheletrica, rimangono ancora come fattori dominanti nel determinare il punteggio finale di SHAQ. In questo senso l'utilizzo dello SHAQ come mezzo investigativo delle manifestazioni non muscolo-scheletriche nella SSc è probabilmente limitato.

Bibliografia

Janet Pope, Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician - and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). Arthritis Care & Research Vol. 63, No. S11, November 2011, pp S98-S111.

Keywords: SHAQ, VAS, questionario.

p	r	VAS
<0.0001	0.7797	VAS2
<0.0001	0.7303	VAS1
<0.0001	0.7181	VAS5
<0.0001	0.6984	VAS6
<0.0001	0.6407	VAS4
<0.0001	0.6352	VAS3
<0.0001	0.4663	VAS7

ASSESSMENT OF PERIPHERAL VASCULOPATHY AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS TREATED WITH SYNTHETIC PROSTANOIDS: THE ROLE OF INFRARED THERMOGRAPHY

P329

I. Cecchi, M. Radin, E. Rubini, S. Foddai, C. Massara, D. Rossi, S. Sciascia, D. Roccatello

Department of Clinical and Biological Sciences, Turin

Background. Skin lesions represent the leading feature of systemic sclerosis (SSc), with Raynaud's phenomenon (RP) the most frequent and early clinical manifestation of the disease. Nevertheless, standardized treatment strategies and non-invasive tools for the management of RP and SSc skin manifestations are badly needed. The aim of this study was a) to evaluate the efficacy of infrared thermography in the assessment of peripheral vasculopathy in a cohort of SSc patients treated with cyclic intravenous infusions with synthetic prostanoids b) to identify those patients who might benefit from an intensified infusional treatment protocol with prostanoids.

Materials and Methods. Twenty-six SSc patients, attending the San Giovanni Bosco Hospital of Turin (Italy) for their routinely 28-days apart intravenous therapy with prostanoids (Ilprost) based on the presence of severe secondary RP and/or digital ulcers, were enrolled in this study. Thermographic evaluation of both hands was made at baseline (T0), and at days 14 and 28 after the first prostanoid infusion (named T1 and T2, respectively). Statistical analyses have been performed and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results. A total of 26 SSc patients, 24 (92.3%) female, mean age 65.3 ± 12.6 yrs, mean disease duration at time of data collection 12.4 ± 6.6 years, were prospectively enrolled in the study. Among them, 15 patients (57.7%) presented with limited cutaneous SSc, while 11 patients (42.3%) showed an extra-cutaneous form of the disease. Demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients included in the study are detailed in Table I.

The thermographic assessment showed a substantial stability of the temperature values when comparing T0 and T1 (mean differences of the right hands 0.4 ± 5.6 ; mean differences of the left hands 1.2 ± 4.5), while they are significantly reduced when comparing T1 and T2 (mean differences of the right hands -3.1 ± 9.3 , $p=0.049$; mean differences of the left hands -3.4 ± 8.5 , $p=0.012$ respectively) (Fig. 1a). When stratifying according to clinical manifestation, a higher differences in tem-

Table I - Characteristics of the patients included in the study. SSc means Systemic Sclerosis; ANA, antinuclear antibodies; ENA, extractable nuclear antigen.

	Total of patients (n=26)	Skin-limited forms of SSc (n=15)	SSc with systemic involvement (n=11)
Age, years (mean, SD)	65.3 ±12.6	69.6	61
Female (n,%)	24 (92.3)	13	11
Disease duration, years (mean, SD)	12.4 ±6.6	12	13
Interstitial lung disease (n,%)	7 (27)	0	7
Pulmonary hypertension (n,%)	2 (8)	0	2
Cutaneous telangiectasia (n,%)	14 (54)	8	6
Skin thickening (n,%)	25 (96)	15	10
Digital ulcers (n,%)	11 (42.3)	4	7
Raynaud's phenomenon (n,%)	26 (100)	15	11
Articular involvement (n,%)	14 (54)	7	7
Cardiac involvement (n,%)	2 (8)	0	2
Gastrointestinal involvement (n,%)	1 (4)	0	1
Abnormal nailfold capillaroscopy (n,%)	26 (100)	15	11
ANA positivity (n,%)	26 (100)	15	11
ENA positivity (Sci70) (n,%)	11 (42)	6	5

perature variations were observed between T1 and T2 in SSc patients with systemic involvement, when compared to those with limited cutaneous SSc (mean of the differences of the right hands -5.0 ± 11 ; mean of left-hands differences -4.9 ± 11.5 vs. mean right-hands differences -2.5 ± 11 ; mean left-hands differences -3 ± 8.6 ; $p=0.035$ respectively) (Fig. 1b).

Conclusions. Thermography could represent a reliable, non-invasive, manageable and cost-effective method for the assessment and monitoring of peripheral vasculopathy in patients with SSc. These data also show that SSc patients with systemic involvement could benefit more from an intensified infusion protocol with prostanoids compared to SSc patients with a limited skin form of the disease. Thermography has shown excellent potential to be a reliable and objective outcome measures to facilitate clinical trials of novel treatments SSc-related RP.

Keywords: Systemic sclerosis, thermography, peripheral vasculopathy.

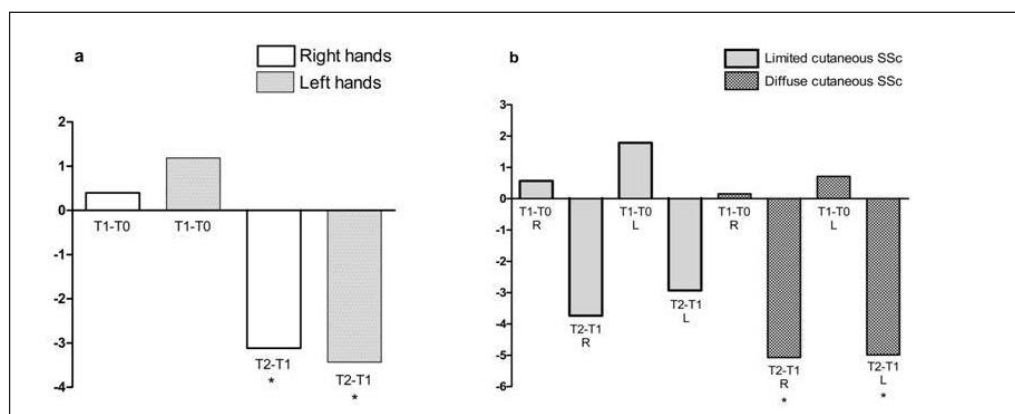


Figure 1 - (A) Differences of temperature variants between T0 and T1 and between T1 and T2, * $p=0.049$ and $p=0.012$, respectively. (B) Differences of temperature variants between T0 and T1 and between T1 and T2, based on the clinical manifestation of SSc, * $p=0.035$. SSc, means systemic sclerosis; R, right hands; L, left hands.

L'INDICE DI RESISTIVITÀ RENALE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: SENSIBILITÀ AL CAMBIAMENTO E VARIAZIONE SOTTO TERAPIA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

P330

C. Bruni¹, E. Rosato², V. Maestri³, A. Gigante², G. Tesei¹, M. Chiostrì³, G. Lepri¹, S. Bellando Randone¹, S. Guiducci¹, S. Castellani³, M. Boddi³, M. Matucci Cerinic¹

¹Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;

²Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza di Roma; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Angiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. L'indice di resistività renale (RRI) può identificare alterazioni legate a modifiche del flusso sanguigno nell'arteria renale o del parenchima renale stesso. RRI è risultato elevato in pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) rispetto ai controlli sani e mostra una relazione sia con caratteristiche fibrotiche che vascolari in corso di patologia. Obiettivo di questo studio è verificare se RRI presenti sensibilità al cambiamento nel tempo e la responsività a seguito di trattamento farmacologico, in corso di sclerosi sistemica.

Materiali e Metodi. pazienti SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 sono stati valutati in due centri di terzo livello, arruolando quelli con almeno 2 misurazioni nel tempo di RRI dal momento della diagnosi. Dati clinici, laboratoristici, strumentali sono stati raccolti retrospettivamente per quanto riguarda il coinvolgimento d'organo legato alla patologia, oltre ad informazioni riguardanti la terapia immunosoppressiva e vasodilatante/vasoattiva. I dati sono stati raccolti sia al basale che al follow-up della misurazione RRI.

Risultati. 230 pazienti [età 57 (48-67) anni, 12.6% maschi] sono stati arruolati nello studio. Il valore basale di RRI era 0.68 (IQR 0.07). In un follow-up medio di 3.4 anni, RRI ha mostrato una mediana di variazione (deltaRRI) di +0.02 (IQR 0.05). DeltaRRI correlava significativamente con la variazione

della PAP sistolica all'eco (deltasPAP - R=0.173, p=0.023) ed era significativamente più elevata in pazienti con nuova insorgenza di ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (0.08 ± 0.02 vs 0.03 ± 0.05 ; p=0.038). All'analisi di regressione univariata di Cox, la durata di malattia, la deltasPAP e deltaRRI erano predittori di nuova PAH, mentre la sola deltasPAP si è rivelata predittore indipendente all'analisi multivariata. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, l'esposizione a Sildenafil ha determinato un significativo minor incremento di deltaRRI (0.01 ± 0.05 vs 0.03 ± 0.05 ; p=0.028). Al contrario, i pazienti esposti a calcioantagonisti e Iloprost hanno mostrato un trend verso la significatività statistica per un più elevato deltaRRI, il quale era determinato da un più impattante carico di ulcere digitali. Nessuna differenza è stata notata riguardo l'analisi dell'effetto della terapia immunosoppressiva.

Conclusioni. RRI è sensibile al cambiamento e riflette, in particolare, il peggioramento del coinvolgimento cardio-polmonare (incremento della deltasPAP e nuova insorgenza di PAH). Inoltre, è stato osservato un possibile effetto protettivo del Sildenafil nel ridurre l'incremento di RRI.

Keywords: *Indice resistività renale, sensitivity to change, responsiveness to treatment.*

AMINAPHTONE EFFICACY IS NOT INFLUENCED BY DIFFERENT TREATMENT BACKGROUNDS IN PRIMARY AND SECONDARY RAYNAUD'S PHENOMENON**P331****F. Goegan, B. Ruaro, M. Patanè, E. Gotelli, S. Paolino, C. Pizzorni, E. Alessandri, A. Sulli***Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department Internal Medicine, University of Genova*

Background. Administration of aminaphtone improves clinical symptoms of Raynaud's phenomenon (RP) and increases peripheral blood perfusion (BP) in patients with either primary or secondary RP (1, 2). The aim of this study was to assess possible interferences of different treatment backgrounds on RP related clinical symptoms as well as on skin BP in patients treated with aminaphtone, during a six-month follow-up.

Materials and Methods. Forty-six patients with active RP were enrolled during routine clinical assessment (11 primary RP, mean age 49 ± 19 SD years, mean RP duration 6 ± 3 years; and 35 secondary RP to systemic sclerosis (SSc), mean age 61 ± 17 years, mean RP duration 11 ± 9 years). Aminaphtone was orally administered 75 mg twice daily in addition to current standard treatments, and all patients were on a stable drug regimen since at least two months, which remained unmodified during the follow-up. All patients were taking aspirin. Six groups of treatment backgrounds were identified:

- 1) hydroxychloroquine (2 patients);
- 2) methotrexate (3 patients);
- 3) colchicine (5 patients);
- 4) cyclosporine A (6 patients);
- 5) mycophenolate (6 patients);
- 6) proton-pump inhibitors (12 patients);
- 7) no further treatments (12 patients).

Raynaud's condition score (RCS) and both frequency and duration of Raynaud's attacks were assessed at the same time. Blood perfusion was measured by Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) (3) at the level of fingertip, periungual are-

as, dorsum and palm of hands, and face at baseline (T0), after one (T1), four (T4), twelve (T12) and twentyfour (T24) weeks of treatment. Statistical analysis was performed by non-parametric tests.

Results. During aminaphtone treatment, a progressive statistically significant increase of blood perfusion, as well as an improvement of RP clinical symptoms (decrease of RCS, frequency and duration of RP attacks/day), were observed in all above reported seven groups of RP patients with different treatments backgrounds from T0 to T12 in all skin areas ($p < 0.01$). There were no statistically significant difference between the seven groups of patients concerning skin BP at different times ($p = 0.60$). The results were similar in both primary and secondary (to SSc) RP patients ($p = 0.40$). Aminaphtone administration had to be stopped in 2 patients due to headache, and one patient was lost during follow-up.

Conclusions. This study demonstrates that the increase of skin blood perfusion and the improvement of RP clinical symptoms are not influenced by different treatment backgrounds in RP patients treated with aminaphtone.

References

1. Parisi S, et al. *Am J Int Med.* 2015; 3: 204-9.
2. Ruaro B, et al. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 293.
3. Ruaro B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1181-5.

Keywords: *Aminaphtone, blood perfusion, Raynaud condition score.*

TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO ANTIAGGREGANTE CON ACIDO ACETILSALICILICO IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA**P332****L. Verardi¹, E. De Lorenzis¹, G. Natalello¹, L. Gigante¹, U. La Porta¹, G.B. Canestrari², S.L. Bosello², E. Gremese^{1,2}**¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una condizione ad aumentata incidenza di complicanze macrovascolari e microvascolari. I dati di letteratura relativi a efficacia, sicurezza e tollerabilità dell'antiaggregazione con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti affetti da tale condizione sono limitati e le modalità di prescrizione dipendono dalla gestione del singolo centro specialistico. Abbiamo valutato l'incidenza di eventi avversi e della eventuale sospensione di ASA in una coorte di pazienti affetti da SSc early (durata di malattia inferiore ai 3 anni al momento dell'arruolamento).

Materiali e Metodi. Centosessanta pazienti affetti da SSc early in trattamento con ASA 100 mg/die, introdotta in prevenzione cardiovascolare o per l'impegno vascolare-acrale, caratterizzati per variabili demografiche e di malattia sclerodermica, sono stati osservati per un intervallo medio di 7.2 anni (1.2-10.1). Tutti gli eventi avversi attribuibili alla terapia antiaggregante sono stati registrati.

Risultati. I pazienti (età media 54.9±13.5 anni; 91.9% di sesso femminile, 47.8% fumatori, 43.6% con BMI>25), presentavano una variante diffusa di malattia nel 35.2% dei casi, storia di ulcere acrali nel 45.9%, positività per anticorpi anti-centromero e anti-Scl70 rispettivamente nel 34.6% e nel 46.5% dei casi. La prevalenza di ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica degli arti inferiori, diabete mellito, storia di ictus o TIA era rispettivamente del 30.6%, 12.5%, 5.7%, 5.7% e 4.5%. Tutti i pazienti assumevano trattamento concomitante con PPI o anti-H2. Durante il periodo di osservazione 2 pazienti hanno presentato epistassi ricorrente

(1.9 casi per 1000 persone-anno) e 62 peggioramento o comparsa di sintomi gastro-esofagei (59.3 casi per 1000 persone-anno) in corso di terapia con ASA. Di questi, 15 (14.3 casi per 1000 persone-anno) hanno mostrato erosioni della mucosa alla valutazione EGDS, effettuata per escludere complicanze e/o sanguinamento.

In dieci pazienti (9.6 casi per 1000 persone anno) è stato necessario sospendere la terapia con ASA nel corso del follow-up (2 per epistassi, 8 per intolleranza gastrointestinale con o senza erosioni e/o sanguinamento in EGDS). Sei pazienti sono deceduti, nessuno per cause direttamente correlabili ad ASA. Alla regressione di Cox il sesso femminile (HR=3.2 IC 95% 1.1-9.4; p=0.04), il sovrappeso (HR=2.9 IC 95% 1.6-5.2; p<0.001) e l'assenza di storia di ulcere acrali (HR 0.4 IC 95% 0.2-0.7; p=0.002) erano associati a sintomi di intolleranza gastro-intestinale.

Conclusioni. Nella nostra coorte il trattamento antiaggregante con ASA è apparso sicuro e tollerato nella maggior parte dei pazienti, considerata anche la maggiore prevalenza di alterazioni del tratto digerente dovute alla patologia sclerodermica di per sé.

La prescrizione di tale trattamento impone un attento monitoraggio per i possibili effetti indesiderati, in particolare a livello gastro-esofageo, considerata l'attuale mancanza di studi controllati sull'efficacia e la sicurezza.

Keywords: Terapia antiaggregante, sicurezza, impegno vascolare-acrale.

L'ESPOSIZIONE CUMULATIVA AGLI ESTROGENI ENDOGENI NON È ASSOCIATA AL GRADO DI MICROANGIOPATIA PERIFERICA NELLE PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

P333

J. Ciaffi, N. van Leeuwen, T.W.J. Huizinga, J. de Vries-Bouwstra
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una connettivite autoimmune con patogenesi ancora scarsamente conosciuta e netta prevalenza del sesso femminile. Considerando un rapporto donne:uomini descritto tra 3:1 e 14:1, è stato ipotizzato un ruolo degli ormoni sessuali, ma l'evidenza ad oggi disponibile sul loro contributo nella patogenesi e alle manifestazioni cliniche della malattia deriva principalmente da studi che hanno misurato i livelli sierici di estradiolo, o che hanno valutato l'influenza della somministrazione di estrogeni esogeni. Di contro, l'effetto dell'esposizione cumulativa agli estrogeni endogeni (CEEE), ovvero l'esposizione agli estrogeni endogeni a cui ogni donna è sottoposta durante la propria vita, non è mai stato studiato nella SSc. L'obiettivo del nostro studio è stato determinare se la CEEE fosse associata al grado di danno microvascolare o alla presenza di manifestazioni cliniche nelle donne con SSc.

Materiali e Metodi. La popolazione studiata era costituita da pazienti donne della coorte di Leiden che soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per la SSc. Diversi aspetti della vita riproduttiva sono stati studiati attraverso dei questionari strutturati, e la CEEE è stata calcolata con una equazione matematica. Dati demografici, di laboratorio, e caratteristiche cliniche erano disponibili per tutte le pazienti. La videocapillaroscopia (NVC) più recente è stata utilizzata per assegnare un punteggio semiquantitativo a 4 parametri della microangiopatia: riduzione della densità capillare, capillari dilatati, giganti e ramificati. Per ogni parametro, è stato assegnato un punteggio tra 0 e 3 a seconda della percentuale di riduzione della densità, o di presenza di alterazioni.

Risultati. Abbiamo incluso 97 pazienti con una età media di 59.6 ± 14 anni. La CEEE media nella nostra popolazione era di 9 ± 5.5 anni e l'83.5% delle pazienti era in menopausa. La regressione logistica ordinale (Tab. I) usando la CEEE come variabile indipendente non ha dimostrato alcuna associazione con la riduzione della densità capillare (OR 1.05, 95% CI 0.97-1.14), i capillari dilatati (OR 1.05, 95% CI 0.96-1.14), giganti (OR 1.03 95% CI 0.95-1.12), e ramificati (OR 0.99, 95% CI 0.92-1.07). La regressione logistica binaria (Tab. II) non ha mostrato una correlazione tra CEEE e presenza alla videocapillaroscopia dello scleroderma pattern vs non-scleroderma pattern (OR 0.99; 95% CI 0.89-1.1), o dello scleroderma pattern late vs quello non-late (OR 0.96; 95% CI 0.88-1.05). Inoltre non è stata rilevata alcuna associazione tra CEEE e presenza di malattia polmonare interstiziale (OR 0.98, 95% CI 0.88-1.08) mentre abbiamo osservato un trend per l'associazione tra CEEE e presenza di ulcere digitali (OR 1.09, 95% CI 0.99-1.19). L'associazione con altre manifestazioni di malattia come coinvolgimento cardiaco, ipertensione polmonare, o crisi renale sclerodermica, non è stata indagata data la bassa prevalenza nella nostra coorte.

Conclusioni. Nelle pazienti con SSc, la CEEE non è associata all'estensione del danno microvascolare, al pattern capillaroscopico, o alla presenza di malattia polmonare interstiziale e ulcere digitali.

Keywords: Estrogeni, esposizione, microangiopatia.

Tabella I - Associazione tra CEEE e parametri di microangiopatia periferica studiati tramite punteggi semiquantitativi.

	Riduzione di densità OR (95% CI)	Capillari dilatati OR (95% CI)	Capillari giganti OR (95% CI)	Capillari ramificati OR (95% CI)
CEEE	1.05 (0.97-1.14)	1.05 (0.96-1.14)	1.03 (0.95-1.12)	0.99 (0.92-1.07)

Legenda. CEEE: esposizione cumulative agli estrogeni endogeni; OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza. Analisi multivariata corretta per età e durata di malattia dall'esordio del fenomeno di Raynaud.

Tabella II - Associazione tra CEEE, in analisi multivariata, caratteristiche cliniche e di pattern capillaroscopico.

	ILD OR (95% CI)	DU OR (95% CI)	scleroderma pattern* OR (95% CI)	late scleroderma pattern** OR (95% CI)
CEEE	0.98 (0.88-1.08)	1.09 (0.99-1.19)	0.99 (0.89-1.01)	0.96 (0.88-1.05)

Legenda. CEEE: esposizione cumulativa agli estrogeni endogeni; OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza. ILD: malattia interstiziale polmonare; DU: ulcere digitali; SSc: sclerosi sistemica; * vs non-scleroderma pattern; ** vs non-late scleroderma pattern.
L'analisi multivariata per ILD e DU è stata corretta per tipo di malattia, positività anticorpale, e durata di malattia dall'esordio del fenomeno di Raynaud.
L'analisi multivariata per scleroderma pattern e late scleroderma pattern, è stata corretta per tipo di malattia, positività anticorpale, età, e durata di malattia dall'esordio del fenomeno di Raynaud.

MODIFIED ACR COMPOSITE RESPONSE INDEX IN SYSTEMIC SCLEROSIS SCORE SHOWS SENSITIVITY AND EXTERNAL VALIDATION TO MEASURE MAGNITUDE OF RESPONSE AT 12 MONTHS IN DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS

P334

G. Abignano^{1,2,3}, A. Carriero^{1,3}, S. Eng^{1,2}, F. Del Galdo^{1,2}

¹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, UK; ²NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK; ³Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza

Corpo del lavoro. Il “Composite Response Index in Systemic Sclerosis” (CRISS) è un processo a 2 fasi che valuta la probabilità di miglioramento dei pazienti con sclerosi sistemica cutanea diffusa (dcSSc) negli studi clinici. Il valore dell’indice va da 0 (nessun miglioramento) a 1 (1). Il limite di tale indice è che non misura la grandezza della risposta e non può essere negativo, riflettendo quindi solo il peggioramento. Lo scopo dello studio è stato di valutare la performance del numeratore di CRISS normalizzato per i valori basali per valutare il cambiamento percentuale a 12 mesi in una coorte osservazionale.

Materiali e Metodi. Pazienti con dcSSc sono stati consecutivamente inclusi nello studio in un singolo centro. I dati clinici sono stati raccolti al basale e a 12 mesi e il CRISS è stato calcolato utilizzando la formula pubblicata (1). Per analizzare il valore quantitativo del numeratore, ciascuno dei 5 domini è stato corretto per il loro valore basale mantenendo il peso relativo originale nella formula. La somma ponderata è stata quindi divisa per il numero di domini. Il CRISS modificato (mCRS) è stato quindi confrontato con il valore di CRISS originale e con un altro indice composito validato in studi randomizzati controllati, il Global Ranked Composite Score (GRCS) (2). Sono stati inclusi anche la morte e l’insufficienza d’organo assegnando i valori negativi peggiori. Per l’analisi di correlazione è stato utilizzato il test di Spearman. $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati. Sono stati arruolati 33 pazienti con dcSSc. Ventuno pazienti avevano un CRISS =0%. Dodici pazienti avevano un CRISS positivo compreso tra 1% e 77%. Diciotto/21 pazienti

con CRISS =0% hanno mostrato un mCRS negativo (risposta negativa = peggioramento) compreso tra -9% e -2500%. Dieci/12 con CRISS positivo ha mostrato un corrispondente mCRS positivo compreso tra 1% e 22%. mCRS aveva una correlazione significativa con CRISS ($r=0.5$, $p=0.003$) e GRCS ($r=0.7$, $p<0.0001$) nonostante il basso numero di pazienti arruolati.

Conclusioni. La normalizzazione per i valori basali del numeratore del CRISS offre un metodo quantitativo per valutare la grandezza della risposta, considerando i 5 domini e il loro peso relativo all’interno del CRISS originale. Il mCRS misura la grandezza piuttosto che la probabilità di risposta e consente di misurare il peggioramento della malattia. L’applicazione della semplice formula ai risultati degli studi clinici randomizzati controllati adottanti il CRISS come misura di efficacia determinerà la validità del mCRS nell’offrire una valutazione quantitativa della risposta nei pazienti con SSs.

Bibliografia

1. Khanna D, et al. The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;
2. Sullivan KM, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 2018.

Keywords: Sclerosi sistemica, CRISS, misura di outcome.

L'INDICE DI RESISTENZA È UN MARKER DI IMPEGNO RENALE VASCOLARE NELLE CONNETTIVITI**P335****A. Gigante¹, F. Ceccarelli², F.R. Spinelli², B. Barbano¹, R. Cianci¹, F. Conti², G. Valesini², E. Rosato¹**¹*Cleroderma Unit, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università, Roma;* ²*Lupus Clinic, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università, Roma*

Corpo del lavoro. Gli indici di resistenza renale (RRI) esprimono il grado di elasticità e compliance intrarenale e risultano elevati in corso di nefropatie tubulointerstitiali e vascolari. Diversi studi sono stati condotti allo scopo di valutare il ruolo dei RRI in corso di connettiviti, risultando in valori più elevati rispetto ad un gruppo di controllo sano. Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli indici di resistenza renale in corso di diverse connettiviti quali sclerosi sistemica (SSc), nefrite lupica (NL), lupus eritematoso sistemico senza coinvolgimento renale (LES), sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (APS).

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche e di laboratorio in accordo con la patologia. L'ecocolore Doppler è stato eseguito a tutti i pazienti per la rilevazione dei RRI. I pazienti affetti da NL venivano analizzati contestualmente alla biopsia renale. Gli indici di resistenza venivano misurati a livello delle arterie interlobari ed espressi come: (velocità di picco sistolico - velocità telediastolica)/velocità di picco sistolico.

Risultati. 207 pazienti, di cui 91 pazienti affetti da SSc (79 femmine, età media 54.4±13.4), 49 affetti da NL (45 femmine, età media 34.2±10), 10 affetti da LES senza coinvolgimento renale (9 femmine, età media 37.8±6.7), 49 affetti da APS (35 femmine, età media 41.6±12.9), 8 pazienti con positività per

aPL (5 femmine, età media 36.6±5.4 anni) sono stati arruolati nel presente studio. Tutti i pazienti avevano una funzione renale nella norma ad eccezione del gruppo affetto da NL con valori medi di creatinina di 1.4±1.1 mg/dl.

Il valore medio dei RRI è risultato significativamente più alto nei pazienti affetti da SSc rispetto agli altri gruppi: SSc 0.70±0.06, APS 0.65±0.06, aPL 0.65±0.06, NL 0.64±0.08, SLE 0.60±0.05 (p<0.0001 per tutte le valutazioni).

Nessuna differenza significativa in termini di indici di resistenza è stata osservata tra i pazienti con APS e SLE. Tuttavia gli APS presentano valori medi di RRI più alti, anche se non statisticamente significativi, rispetto ai soggetti con LES (0.65±0.06 vs 0.63±0.07).

Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato valori di RRI più elevati in corso di SSc e APS rispetto alle altre connettiviti. Tali patologie riflettono un coinvolgimento vascolare rispetto al glomerulare presente in corso di patologie da immunocomplessi come la NL. Possiamo ritenere che nella SSc il vasospasmo del microcircolo renale con successiva vasocostrizione a aumento degli indici di resistenza sia dovuto al fenomeno di Raynaud, mentre le alterazioni da ipercoagulabilità possano determinare l'aumento degli RRI in corso di APS.

Keywords: *Indici di resistenza renale, nefropatie, vascolare.*

RUOLO PREDITTIVO DELL'ECOGRAFIA POLMONARE NELLA PROGRESSIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SCLERODERMICA **P336**

A. Gigante, M.L. Gasperini, A. Iacolare, C. Pellicano, G. Leodori, E. Rosato

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università, Roma

Corpo del lavoro. L'interstiziopatia polmonare (IP) è una delle principali cause di mortalità e di morbilità in corso di sclerosi sistemica (SSc). La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è il gold standard per diagnosticare una IP. L'ecografia polmonare correla con i quadri evidenziati alla HRCT nelle diagnosi di IP associate alle connettiviti.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il valore predittivo dell'ecografia polmonare nella progressione della IP e correlare i quadri polmonari ecografici con lo score ottenuto alla HRTC e alla spirometria.

Materiali e Metodi. Quarantuno pazienti con SSc (35 donne, età media 50 ± 15.1 anni) sono stati sottoposti ad HRTC, test di funzionalità polmonare ed ecografia polmonare per il rilevamento di linee B. Dopo 12 mesi, sono stati eseguiti test di funzionalità polmonare (PFT) e il Delta è stato calcolato come differenza tra PFT a T0 e T1.

Risultati. Nell'analisi di regressione multipla una correlazione positiva è stata riscontrata tra il numero di linee B lo score HRTC ($r=0.51$, $p<0.05$), al contrario una correlazione nega-

tiva era riscontrata tra il numero di linee B e DLco ($r=-0.49$, $p<0.05$) e FVC ($r=-0.42$, $p<0.05$). Al basale il numero medio di linee B significativamente aumentava ($p < 0.05$) con la progressione del danno microvascolare digitale. A 12 mesi di follow-up nell'analisi di regressione multipla una correlazione positiva era presente tra il numero di linee B e il Delta della DLco ($r=0.42$, $p<0.01$). Le curve ROC hanno mostrato una significativa accuratezza nel predire il peggioramento della DLco espresso come Delta (0.72, $p<0.05$ 95% CI 0.56-0.88).

Conclusioni: Nei pazienti con SSc il numero di linee B correla con lo score radiologico e aumenta con la progressione del danno microvascolare e con la presenza di ulcere digitali. Nei pazienti affetti da SSc con presenza di linee B e danno microvascolare digitale, il follow-up con PFT dovrebbe essere più frequente.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, ecografia polmonare, TC alta risoluzione torace.*

CONFRONTO TRA I CRITERI ESPEN 2015 E GLIM PER LA VALUTAZIONE DELLA MALNUTRIZIONE NELLA SCLEROSI SISTEMICA**P337****A. Gigante, M.L. Gasperini, A. Iacolare, C. Pellicano, M. Muscaritoli, E. Rosato***Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma*

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da fibrosi della cute e degli organi interni. Il coinvolgimento gastrointestinale può portare a malnutrizione in grado di influenzare negativamente la morbilità, la mortalità e la qualità della vita. La prevalenza della malnutrizione in questa popolazione varia secondo un ampio range dal 7.8% fino al 56% e dipende dai metodi utilizzati. Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza della malnutrizione nei pazienti con SSc sia con i criteri ESPEN 2015 che con i criteri GLIM recentemente pubblicati e valutare se c'è associazione con l'attività e gravità di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti adulti con diagnosi di SSc secondo i criteri ACR 2013. Parametri clinici, indice di attività della malattia (DAI), severità di malattia (DSS), dati antropometrici e composizione corporea valutata con la bioimpedenziometria (Inbody 770; USA) venivano registrati al momento dell'arruolamento.

Risultati. 102 pazienti affetti da SSc (86 femmine, età media 55 ± 14 anni) sono stati arruolati. Cinquantasette pazienti avevano forma cutanea limitata di malattia e quarantacinque una

forma cutanea diffusa. La prevalenza della malnutrizione era dell'8.8% (9/102) secondo i criteri ESPEN 2015 e del 16.6% (17/102) secondo i criteri GLIM. Il grado di malnutrizione secondo GLIM era moderato in 13 pazienti (12.7%) e grave in 4 pazienti (3.9%). Nei pazienti con diagnosi di malnutrizione secondo i criteri GLIM, sia il DAI che il DSS erano significativamente più alti rispetto ai pazienti senza diagnosi di malnutrizione ($p < 0.0001$), mentre non si osservava alcuna associazione tra malnutrizione e DAI o DSS quando si utilizzavano i criteri ESPEN 2015.

Conclusioni. Nel nostro studio la prevalenza della malnutrizione è maggiore utilizzando i criteri GLIM rispetto ai criteri ESPEN 2015. La classificazione secondo i criteri GLIM prevede la soddisfazione di almeno un criterio eziologico e uno fenotipo rispetto ai soli criteri fenotipici dell'ESPEN 2015. Nella SSc, i criteri GLIM sembrano discriminare meglio la presenza di malnutrizione associata a un più alto grado di gravità e attività della malattia.

Keywords: *Malnutrizione, sarcopenia, tratto gastrointestinale.*

ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA NELLE PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN **P338****R. Izzo¹, A. Pinto², S. Colafrancesco¹, A. Gattamelata¹, F. Giardina¹, L. Mastromanno¹, L.M. Donini², G. Valesini¹, R. Priori¹**¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma;²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La dieta mediterranea è associata ad una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, neurodegenerative e di alcuni tumori. Alcuni studi hanno evidenziato effetti anti-infiammatori e immunomodulatori 2,3 suggerendo un ruolo protettivo nelle malattie reumatologiche. Attualmente le conoscenze circa le abitudini alimentari dei pazienti con Sindrome di Sjögren isolata (SS) sono limitate.

Scopo del lavoro: valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea (DM) nelle pazienti italiane con SS e delle eventuali correlazioni con età del paziente, attività di malattia e focus score (FS) nelle ghiandole salivari minori, stato di salute globale, qualità di vita e attività fisica, comorbidità.

Materiali e Metodi. L'aderenza alla dieta mediterranea in pazienti con SS classificate secondo i criteri euroamericani (2002) è stata valutata con il questionario Med Diet (MD)⁴, uno score basato sulla frequenza di assunzione di alcuni gruppi di alimenti, che può assumere valori tra 0 e 55. Più alto il punteggio, maggiore è l'aderenza alla DM. Sono stati inoltre somministrati i seguenti questionari validati in italiano: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), Charlson Comorbidity Index (CCI), EuroQol, SF-12 e Global Health (GH). L'attività sistemica di malattia è stata misurata con EULAR SS disease activity index (ESSDAI).

Risultati. Sono state arruolate 30 pazienti con età media di 56 anni (range 25-80), durata media di malattia 4.9 anni (0-

24). Al momento dello studio il BMI medio di 24.3 (18.6-34), il punteggio medio del MD era 33.1 (23-46) (terzo quintile), l'ESSDAI medio pari a 2.1 (0-11).

Benché con risultati non statisticamente significativi, i pazienti più anziani, normopeso, con IPAQ, EuroQol, SF-12 e GH più elevati presentano punteggi maggiori al MD. È stata inoltre evidenziato un FS tendenzialmente più basso nei pazienti con MD più alto (p 0.916, r -0.035). Il MD score è direttamente proporzionale al CCI e all'ESSDAI.

Conclusioni. Sebbene condotta su un piccolo campione, questa indagine dimostra che le pazienti con SS hanno una moderata aderenza alla DM; 4 pazienti risultavano obese (BMI>30), 7 erano sovrappeso (BMI 24.9-30). Come riscontrato in altre condizioni, l'adesione alla DM si associa ad una migliore qualità della vita. Di particolare interesse è il riscontro di un minore grado di infiltrazione linfocitaria ghiandolare nelle pazienti che seguono la DM a possibile dimostrazione del suo effetto anti-infiammatorio. Le pazienti con attività di malattia più elevata ed un maggior numero di comorbidità tendono a avere abitudini alimentari più corrette, presumibilmente perché queste due situazioni si collegano a maggiori controlli clinici e inducono il soggetto ad una maggiore attenzione al regime alimentare.

Keywords: Sindrome di Sjögren, dieta mediterranea, aderenza.

CASO CLINICO DI ULCERE DIGITALI CRITICHE AGLI ARTI SUPERIORI COME MANIFESTAZIONI DI ESORDIO DI UNA NUOVA DIAGNOSI DI SCLEROSI SISTEMICA: I PUNTI DI FORZA E LA NECESSITÀ DI UN APPROCCIO INTEGRATO

P339

O.M. Epis, L. Alvaro, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, M. Chevillard, M. Di Cicco, D. Filippini, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, N. Ughi, E. Verduci, C. Carli, C. De Stefani, A. Luisi, E.M. Vincenti, B. Di Rosa, M.G. Gentile

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Corpo del lavoro. Il trattamento delle ulcere digitali nella sclerosi sistemica rappresenta una sfida assistenziale in reumatologia per medici e infermieri e un caso clinico critico offre un punto di discussione sulla complessità delle terapie implementate nella pratica clinico-assistenziale.

Materiali e Metodi. Il caso clinico è redatto seguendo le linee guida CARE (1).

Risultati. A dicembre 2018 giunge all'attenzione reumatologica un uomo di 51 anni inviato dal chirurgo vascolare per fenomeno di Raynaud e ulcere digitali rapidamente evolute in gangrena al III dito delle mani bilateralmente e al II a destra comparse a ottobre 2018 e inizialmente trascurate. Il paziente era affetto da dislipidemia, assumeva atorvastatina e acido acetilsalicilico a basse dosi e fumava 5 sigarette al dì da 30 anni. Si poneva diagnosi di sclerosi sistemica sulla base di anticorpi antinucleo senza specificità per antigeni nucleari estraibili e di scleroderma pattern con aree avascolari alla capillaroscopia senza evidenze ulteriori d'interessamento d'organo specifico o di causa vascolare alternativa. Alla terapia vasodilatatoria orale con nifedipina 30 mg quotidiana, pentossifillina 400 mg e aminaftone 75 mg in duplice somministrazione, si aggiungeva prontamente secondo raccomandazioni EULAR [2] trattamento endovenoso con iloprost 50 mcg in 25 cc di soluzione fisiologica in pompa siringa alla velocità incrementale massima tollerata per 5 giorni consecutivi alla settimana in regime di Day Hospital. Data la cute lesionale di aspetto necrotico a margini netti e perilesionale cianotica, in accordo con il chirurgo plastico e in collaborazione con il wound healing center, personale

infermieristico specializzato eseguiva medicazioni regolari con irrigazioni di poliesanide e betaina (sospeso iodopovidone per dolore), curettage delle lesioni necrotiche, applicazioni di acido ialuronico, collagenasi con cloramfenicolo e sulfadiazina argentea, e bendaggi con garza paraffinata. A febbraio 2019 iniziava l'ossigenoterapia iperbarica (22 sedute) e per una nuova ulcera al IV dito della mano sinistra ad aprile 2019 seguiva un secondo ciclo. Il dolore durante le medicazioni è stato controllato con lidocaina 2.5% gel topico e paracetamolo orale.

Conclusioni. Dopo 5 mesi si sono risolte le ulcere al II e IV dito e ridotte dimensionalmente al III bilateralmente. Dato il miglioramento clinico, da maggio 2019 è stata ridotta la frequenza delle infusioni di iloprost a 3 sedute settimanali. Questo caso mostra che la gestione integrata delle ulcere digitali nella sclerosi sistemica coinvolgendo multiple professionalità mediche e infermieristiche rappresenta un approccio adeguato alla cura di casi critici. Tuttavia, sono necessari sforzi mirati alla riduzione dei percorsi assistenziali extra-ospedalieri per la presentazione di questi pazienti all'attenzione specialistica, unitamente all'intensificazione di un approccio multidisciplinare ai fattori di rischio rilevanti quali il fumo, che il paziente - nonostante tutto - ha rifiutato di cessare.

Bibliografia

1. Gagnier JJ, et al. J Med Case Rep. 2013.
2. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis. 2017.

Keywords: *Ulcere, scleroderma, gestione integrata.*

SINDROME DI SJÖGREN AD ESORDIO PEDIATRICO: UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P340

M. Romano¹, G. Maioli^{1,2}, A.F. Luppino^{1,2}, M. Gattinara¹, V. Gerloni³, R. Cimaz^{1,2}

¹ASST-Pini-Cto, U.O.C. Reumatologia Clinica Pediatrica, Milano; ²Università di Milano; ³Casa di Cura la Madonnina, Milano

Corpo del lavoro. La sindrome di Sjögren ad esordio pediatrico è rara e scarsamente definita; inoltre è spesso sottodiagnosticata a causa della mancanza di specifici criteri classificativi e diagnostici. Lo scopo dello studio è quello di descrivere una casistica monocentrica di pazienti con diagnosi di Sindrome di Sjögren (SS) esordita in età pediatrica al fine di meglio definire le caratteristiche della malattia nell'età evolutiva.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente raccolti dati clinici di pazienti con SS pediatrica afferiti al nostro centro da Novembre 2008 a Marzo 2019. Considerata l'assenza di specifici criteri per la forma pediatrica, la diagnosi è stata posta in base a reperti clinici, sierologici e istopatologici. Per valutare l'attività di malattia è stato applicato ESSDAI (EULAR Sjögren's disease activity index), calcolato alla diagnosi, al picco di malattia e all'ultima visita di controllo.

Risultati. Sono stati arruolati 6 pz (4 f). L'età media all'esordio era 10.6 anni (range 4.8-17). L'età media alla diagnosi era 12.2 (6.5-18). Il periodo di follow up variava da 1.2 a 9.3 anni (media 6.3). Le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e i reperti strumentali sono riassunti nella tabella I. Le manifestazioni cliniche più frequentemente riscontrate sono state: tumefazione delle ghiandole salivari, in particolare della parotide (6 pz), e il coinvolgimento articolare (5 pz) con artrite in 2 pz e artralgie negli altri. 3 pz hanno riferito xerostomia, 1 solo pz ha lamentato xeroftalmia. Febbre e astenia sono state riportate rispettivamente da 2 e 3 pz. Si sono registrati inoltre 2

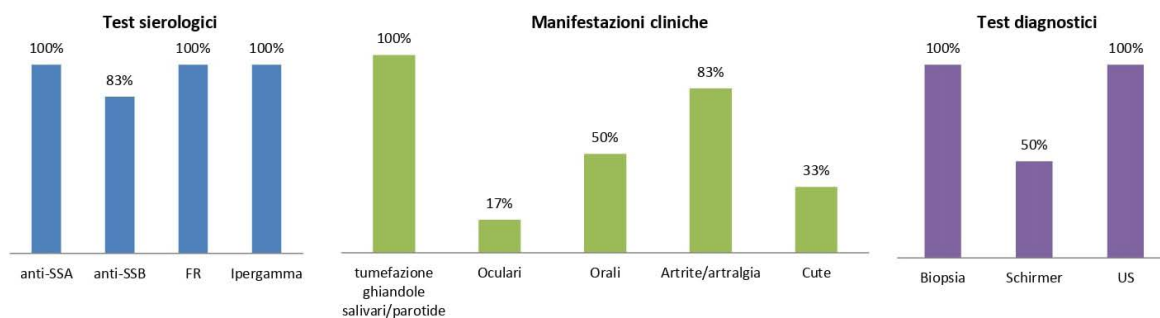
casì di addominalgia, 2 di porpora e 1 di eritema nodoso. Positività per ANA, anti-SSA, FR, rialzo della VES e ipergammaglobulinemia sono stati evidenziati in tutti i casi; 5/6 pz presentavano positività per anti-SSB. La biopsia delle ghiandole salivari minori è stata eseguita in 5 pz, con riscontro istologico di sialoadenite focale linfocitica. Tutti i pz presentavano alterazioni patologiche allo studio ecografico delle ghiandole salivari. L'ESSDAI score medio alla diagnosi, al picco di attività e all'ultima visita di controllo era 8 (range 5-11), 13.2 (9-20), 4.8 (0-9) rispettivamente. I pz sono stati trattati con steroide e DMARDs (6 idrossiclorochina, 3 methotrexate, 1 azatioprina, 1 leflunomide); in un caso si è resa necessaria la plasmaferesi e la terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide. In 3 pz è stata introdotta una terapia biologica.

Conclusioni. Anche nella nostra coorte di pz affetti da SS con esordio pediatrico, in accordo con i dati della letteratura, la più frequente manifestazione clinica è risultata la tumefazione delle parotidi. Meno comuni, rispetto alle casistiche dell'adulto, sono la xerostomia e la xeroftalmia. La prognosi a lungo termine della SS pediatrica è sconosciuta; nella nostra casistica solo 2 pz si presentavano inattivi all'ultima valutazione (ESSDAI score <5), mentre 3 erano moderatamente attivi con un minimo miglioramento clinico (MCII) osservato in tutti i casi.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, S. Sjögren pediatrico.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali dei pazienti.

Paziente n.	Sesso	Età all'esordio	Età alla diagnosi	Sintomi all'esordio	S. secca all'esordio	Tumefazione ricorrente parotidi	Età all'ultimo follow up	Sintomi nel decorso	Iper gamma	ANA	Anti SSA	Anti SSB	Schirmer test	Biopsia delle ghiandole salivari (secondo i criteri AECG)
1	F	9.9	10.5	Artrite	No	Si	19	Eritema nodoso	Si	Si	Si	Si	Pos.	Si
2	M	4.8	6.5	Tumefazione parotidea e febbre	No	Si	15	xerostomia, artralgie, leucopenia	Si	Si	Si	Si	ND	ND
3	F	11.2	12.7	Tumefazione parotidea, porpora	No	Si	18	xerofthalmia, artrite, addominalgie	Si	Si	Si	Si	Neg.	Si
4	F	10.5	13.3	Tumefazione parotidea, xerostomia, artralgie	Si	Si	20	Artrite, febbre, porpora, addominalgie, fenomeno di Raynaud, linfoadenopatia	Si	Si	Si	Si	Pos.	Si
5	F	10.6	10.9	Tumefazione parotidea, xerostomia, artrite	Si	Si	12	Leucopenia	Si	Si	Si	No	Neg.	Sialoadenite linfocitica con focus score <1
6	M	17	18	Tumefazione parotidea	No	Si	18	-	Si	Si	Si	Si	ND	Si



HISTOPATHOLOGICAL CUTANEOUS ALTERATIONS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ANALYSIS OF OUR INTERDISCIPLINARY EXPERIENCE P341

E. Cocchiara¹, A. Spinella¹, E. Veronesi³, F. Lumetti¹, L. Magnani², G. Klinowski¹, M. Pignatti⁴, G. De Santis⁴, C. Salvarani¹, M. Dominici⁵, D. Giuggioli¹

¹Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico of Modena; ²Rheumatology Unit, AUSL-IRCCS of Reggio Emilia; ³Technology Park for Medicine Mario Veronesi of Mirandola; ⁴Department of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico of Modena; ⁵Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena

Background. We aimed to identify histopathological cutaneous alterations in Systemic Sclerosis (SSc) by Hematoxylin and Eosin (HE), Orcein (O) and Picrus Sirius Red staining (PSR).

Materials and Methods. We collected 8 samples of skin from SSc patients (pt) and 1 sample of healthy donor skin. HE was performed to identify morphological features. The elastic fibers were identified by O and positive ones were evaluated by light microscopy. Qualitative analysis was performed to discriminate fragmented vs not fragmented fibers. PSR was used to identify collagen fibers and observed by light microscopy. Sections were also visualized under circular polarized light to differentiate red fibers from yellow-green ones.

Results. We analyzed associations of local skin disease with histological parameters. All affected biopsies showed a statistically significant increase of the thickness. In order to verify if HE could predict the phase of the disease, we evaluated cellular recruitment: an abundant presence of lymphocytes was detected in 2 pt while 3 biopsies had a mild distribution of immune cells. With O, we evaluated the depletion of elastic fibers from the papillary dermis and frequently the disorganization/fragmentation of the network from the reticular dermis. PSR allowed us to highlight a different pattern of collagen fibers in papillary and in reticular dermis. In papillary dermis of 3/8 pt we observed the collagen fibers run parallel to the epidermis as detected in healthy donor, while in 5/8 pt, fibers were irregular and fragmented. In reticular dermis 6 pt showed

a highly altered pattern in which collagen fibers were irregular and fragmented while only 2 pt presented reticular fibers similar to the control. A peculiar behavior was noted: 7 biopsies show a significantly statistical increase in Sirius red positive fibers. Thanks to polarized light microscopy and quantitative analysis we confirmed that all pt had a statistically significant decrease of larger collagen fibers (red signal) and 6/8 increase of thin fibers (green signal).

Conclusions. We confirmed that abnormal skin thickness is pathognomonic in SSc. We observed the depletion of elastic fibers from the papillary dermis and frequently the disorganization/fragmentation of the network from the reticular dermis. In addition, all pt showed an abnormal collagen pattern, especially of the reticular dermis in which we detected irregular collagen fibrils. In our analysis, all pt showed a reduced synthesis of larger collagen fibers whereas no homogenous behavior was detected in distribution of thinner ones. A careful correlation between all the parameters could help the diagnosis of SSc when pt show: thickened skin, fragmentation of elastic fibers, increased in fiber density and compactness, a decreased presence of larger collagen fibers. Moreover, the high quantity of lymphocytes could represent the first phase of the disease. Further investigations shall be considered also accounting clinical pathological status of the enrolled pt.

Keywords: *Sclerosi sistemica, cute sclerodermica, alterazioni istopatologiche.*

UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AT RISK OF SYSTEMIC SCLEROSIS: A WEIGHTED SCORE TO IDENTIFY PATIENTS WHO WILL EVOLVE

P342

A. Riccardi¹, A. Marcocchia², A. Borgia¹, F. Bondanini², S. Fasano¹, R. Irace¹, V. Messiniti¹, A. Sanduzzi³, M. Bocchino³, A. Ciani², M. D'Alto³, P. Argiento³, G. De Matteis², A. Spanò²

¹Rheumatology Unit, Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples; ²Centro di Riferimento Interdisciplinare, Interdipartimentale per la diagnosi precoce della Sclerodermia, Sandro Pertini, Roma; ³Pneumology and Cardiology Units, Monaldi Hospital, Naples

Background. Undifferentiated connective tissue disease at risk of SSc (UCTD-risk-SSc) (1), otherwise referred to very early-early SSc (2) is a condition characterised by Raynaud's phenomenon (RP) and either SSc marker autoantibodies or distinct capillaroscopic alterations or both (2). This condition has been reported to evolve into SSc satisfying ACR/EULAR criteria (3) in 50% of cases (4). At present, it remains to be established how to predict such evolution.

Materials and Methods. 102 UCTD-SSc-risk patients unfulfilling the 2013 ACR/EULAR classification criteria (3) neither presenting any manifestation indicative of SSc sine scleroderma were prospectively enrolled and followed up for 1-12 years (median 3 years). Risk prediction was assessed by Cox regression analysis.

Results. A baseline IF-ANA titer higher or equal to 1: 320 (HR 9.69; 95% CI 3.01-31.17; p=0.0001), anti-Scl-70 positivity (HR 2.92; 95% CI 1.52-5.63; p=0.001), ACA positivity (HR 2.27 95% CI 1.23-4.18; p=0.008), presence of avascular areas as detected by videocapillaroscopy (HR 4.45; 95% CI 1.35-14.63; p=0.01), and preclinical heart and/or lung involvement (HR 1.91; 95% CI 1.06-3.45; p=0.03) were found to significantly predict evolution to SSc. Table I shows the variables that predicted evolution to definite SSc and the relative weight that we assigned to each of them on a 10-point scale depending on the respective beta values. Figure 1 shows the results of the ROC analysis conducted to identify the score that had the highest sensitivity and specificity. A score higher than 2.75 predicted evolution to SSc in patients affected by UCTD-risk-SSc with a sensitivity of 91.3% and a 73.2% specificity.

Conclusions. Predicting which patients with UCTD-risk-SSc (very-early SSc) will evolve to definite SSc has long been a challenge. Here, we describe a 10-point score based on features that are easily identified at admission and predicts evolution to full-blown SSc. Although awaiting validation by studies conducted in other prospective cohorts, the score identified by us can help clinicians in their everyday approach to the patient with UCTD-risk-SSc (very early/early SSc).

References

1. Valentini G. Undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis (SSc) (so far referred to as very early/early SSc or pre-SSc). *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 210-3.

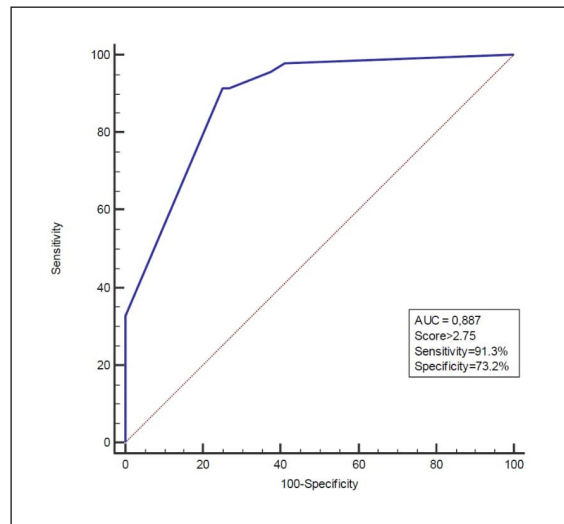


Figure 1 - ROC analysis to identify the score with the highest sensitivity and specificity. A score >2.75 predicted evolution to SSc in patients with UCTD-risk-SSc with 91.3% sensitivity and 73.2% specificity.

2. Matucci Cerinic M, Bellando Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the 'many faces' of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 319-21.
3. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2737-47.
4. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, Vettori S, Iudici M, Bondanini F, et al. Early systemic sclerosis: analysis of the disease course in patients with marker autoantibody and/or capillaroscopic positivity. *Arthritis Care Res.* 2014; 1520-27.

Keywords: Systemic sclerosis, risk prediction, weighted score.

Table I

Variable	B	HR	95% CI	P	Weight
Anti-Scl70	2.4484	11.57	3.12-42.88	0.0003	3
ANA ≥ 1:320	1.9359	6.93	1.81-26.51	0.0049	2.75
Avascular areas	1.6166	5.03	1.36-18.59	0.0158	2.25
ACA	1.3672	3.92	1.13-13.59	0.0319	2

*B: regression coefficients; ANA: anti-nuclear antibodies; HR: hazard ratio; 95% CI : 95% confidence interval; ACA: anti-centromere antibodies

SINTOMATOLOGIA GASTROINTESTINALE E QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P343

K. El Aoufy, I. Antola, C. Sciortino, S. Bellando Randone, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci

Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da fibrosi della cute e degli organi interni e da deficit angiogenico, causando l'alterazione della microcircolazione e quindi della irrorazione sanguigna di cute e organi. Anche il tratto gastro intestinale risulta interessato da tale fenomeno, infatti causa una vasta sintomatologia che può coinvolgere esofago, stomaco e intestino. Lo scopo dello studio è, quindi, la valutazione dell'interessamento gastro-intestinale attraverso il questionario UCLA SCTC GIT 2.0 e del livello di aderenza alla dieta mediterranea misurato attraverso il Mediterranean Diet Score di Sofi et al.

Materiali e Metodi. Nel periodo da gennaio ad aprile 2019, sono stati arruolati 18 pazienti affetti da SSc.

Ai pazienti inclusi nello studio sono stati somministrati i seguenti questionari: UCLA SCTC GIT 2.0 per la valutazione dell'interessamento gastro-intestinale (range 0-3), Mediterranean Diet Score (MDS range 0-14) per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea, Health Assessment Questionnaire (range 0-3) per la valutazione della disabilità ed SF-36 (range 0-100) per la valutazione della qualità di vita, inoltre sono stati raccolti anche i dati su peso, altezza per il calcolo dell'Indice di Massa Corporea (IMC).

Risultati. 18 pazienti affetti da SSc, sono stati inclusi nello studio e presentavano un IMC medio di 23.9 ± 4.7 (M \pm DS), risultando pertanto normopeso, solo una paziente presentava un IMC di 16.6 (sottopeso) e 4 pazienti invece un IMC >25 , quindi sovrappeso. Per quanto concerne la dieta mediterranea,

i nostri risultati mostrano buona aderenza a tale dieta con un valore di $9,78 \pm 2,24$ (M \pm DS) al MDS.

Per quanto concerne invece la qualità di vita misurata con SF-36 i due indici sommarî mentale (36.32 ± 11.35) e fisico (39.53 ± 8.61) mostrano dei punteggi al di sotto del cut-off (<50), riportando quindi una qualità di vita generale compromessa; inoltre i punteggi medi dell'HAQ mostrano anch'essi che i pazienti affetti da SSc hanno qualche difficoltà nello svolgere le attività di vita quotidiane a causa della malattia ($0,52 \pm 0,53$ - M \pm DS).

Il coinvolgimento intestinale, misurato con il questionario UCLA GIT 2.0 riporta sintomi moderati (0.50-1.00) per quanto riguarda la maggior parte delle aree (reflusso, distensione addominale, funzione sociale e benessere emotivo), mentre un punteggio più basso (0.00-0.49) è stato riscontrato nelle restanti aree (diarrea, costipazione e incontinenza fecale). Pertanto, il punteggio totale del coinvolgimento gastro intestinale risulta moderato (0.42 ± 0.38 M \pm DS).

Conclusioni. Il coinvolgimento gastrointestinale in pazienti SSc risulta avere un forte impatto sulla qualità di vita, influenzandone le abitudini alimentari e talvolta portando a carenze. I nostri risultati preliminari mostrano come il campione analizzato abbia un coinvolgimento gastro intestinale che modifica la dieta mediterranea assunta, pertanto sono necessari ulteriori approfondimenti per analizzare tale correlazione.

Keywords: Gastrointestinale, qualità di vita, dieta.

NUOVO STRUMENTO CONOSCITIVO PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI SCLEROSI SISTEMICA: AIUTARE I CITTADINI A RICONOSCERE I PRINCIPALI SEGNI E SINTOMI DELLA MALATTIA

P344

E. Corsi, L. Salvi, G. Gambardella, E. Coli, M. Zolferino, T. Pucci, O. Marrani, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci

Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e Dip. Medico Geriatrico, S.O.D. Reumatologia A.O.U.C., Firenze

Corpo del lavoro. Non essendo nota la causa scatenante la Sclerosi Sistemica (SSc) e nemmeno una cura definitiva, ad oggi è difficile, se non impossibile parlare di prevenzione. Dalla letteratura presa in esame è emerso che, l'approccio più importante e significativo è rappresentato dal riconoscimento tempestivo dei primi segni e sintomi che permettono di intervenire farmacologicamente nella "finestra terapeutica" della precocità della malattia ed evitare l'insorgenza di processi invalidanti per la persona assistita. Con l'obiettivo di promuovere una diagnosi precoce è stato creato un poster in grado di esporre in maniera schematica i primitivi segni e sintomi di malattia.

Materiali e Metodi. Attraverso la spiegazione del poster e la somministrazione, previo consenso informato, di un questionario a 200 utenti presenti in sala di attesa del MMG disponibile per lo studio, si è testata la conoscenza della malattia, la presenza dei segni e sintomi e la chiarezza dello strumento. Sono stati intervistati 20 MMG riguardo la loro esperienza con la SSc e l'utilità del poster come strumento di prevenzione.

Risultati. L'infermiere risulta sempre più impegnato nella creazione di nuovi materiali e metodi di educazione che risultino efficaci in un piano di prevenzione e promozione della

salute. Nella popolazione presa come campione per lo studio, la spiegazione, della durata media di 15 minuti, e l'educazione al riconoscimento dei principali segni e sintomi di SSc, attraverso l'utilizzo del poster scientifico, è risultata efficace per promuovere e facilitare una diagnosi precoce di malattia. Dall'analisi dei dati infatti, il 96% dei partecipanti ha ritenuto chiaro ed efficace il poster nel presentare la SSc, malattia sconosciuta nell'81% del campione.

Conclusioni. Dall'analisi condotta è emersa la validità del progetto in quanto a chiarezza di esposizione ed efficacia di comprensione. L'obiettivo futuro sarà quello di inserire il suddetto progetto in una campagna di prevenzione e promozione della salute, così da estendere i risultati ottenuti ad una popolazione più ampia ed ottenere una maggiore partecipazione da parte dei MMG. Il ruolo dell'infermiere impegnato nell'educazione sanitaria in genere e in particolare nella prevenzione e promozione della salute, risulta indispensabile per permettere l'avvicinamento del cittadino verso programmi di screening e controllo del proprio stato di salute.

Keywords: Diagnosi precoce, sclerosi sistemica, segni e sintomi.

DIAGNOSI PRECOCE SCLEROSI SISTEMICA

TELEANGECTASIE
Sono presenti piccoli puntini rossi sul volto e sulle mani?

REFLUSSI ACIDI
Ricorrenti problemi nella deglutizione?

DITA EDEMATOSE
La tua dita sono gonfie? Hai difficoltà a levarli gli anelli?

CRAMPI INTESTINALI
Hai spesso diarrea allo stipsi?

DISPNEA
Hai difficoltà a respirare?

CARDIOPALMO
Senti mai il cuore che "sfetta" nel petto?

FENOMENO DI RAYNAUD
In caso di stress o freddo le tue dita diventano bianche come se fossero morte? Senti dolore?

DOLORI ARTICOLARI
Soffri di dolori articolari o muscolari?

La Sclerosi Sistemica è una malattia infiammatoria cronica del tessuto connettivo con un picco di incidenza nelle donne dai 20 ai 50 anni, è caratterizzata da un progressivo accumulo di collagene e altri componenti della matrice connettivale (processo fibrotico) e carico della cute e degli organi interni, in particolare cuore, polmoni, apparato gastrointestinale, articolazioni e muscoli. La malattia è inoltre caratterizzata da alterazioni della risposta immunitaria e alterazioni microvascolari soprattutto a carico di capillari e arteriole che portano, in fase avanzata, alla chiusura dei capillari e all'insorgenza di ulcere cutanee altamente invalidanti. Da non trascurare, nella fase avanzata di malattia, è certamente il coinvolgimento psicologico dato soprattutto dai cambiamenti nell'aspetto fisico legati alla sclerosi cutanea, all'atrofia muscolare e alle contratture articolari.

Non essendo nota la causa scatenante e nemmeno una cura definitiva, è difficile, se non impossibile parlare di prevenzione. Dalla letteratura presa in esame è emerso che, l'approccio più importante e significativo è rappresentato dalla diagnosi precoce e quindi dal riconoscimento tempestivo dei primi segni e sintomi che permettono di bloccare la patologia in una fase precoce ed evitare quindi l'insorgenza di processi altamente invalidanti per la persona assistita; è proprio questo infatti, l'obiettivo di questo tool di ricerca, il poster scientifico creato appositamente per tale scopo presenta in maniera schematizzata e chiara i principali segni e sintomi di Sclerosi Sistemica che permetteranno, previa riconoscimento da parte dell'utente, di indirizzare la persona in un percorso di diagnosi precoce di malattia reumatologica per "bloccare" la Sclerosi Sistemica nella fase precoce.

29 novembre 2019

P345 - P361

SESSIONE POSTER 17

SCLERODERMIA E SINDROME DI SIÖGREN (3)

Moderatori:

L. Beretta, S. Sacco

L'USO DEI BIOLOGICI NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNA ESPERIENZA MONOCENTRICA E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P345

M. Di Battista, S. Barsotti, A. Della Rossa

Università di Pisa

Corpo del lavoro. I farmaci biologici (sia plasmaderivati che biotecnologici) hanno suscitato un crescente interesse nella sclerosi sistemica (SSc), arrivando ad occupare sempre maggiore spazio nella gestione di tale patologia. Scopo di questo lavoro è analizzare i dati ottenuti in un singolo centro da pazienti con SSc trattati con farmaci biologici, comparandoli con quelli presenti in letteratura.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati raccolti in un singolo centro su pazienti con SSc (classificati secondo i criteri EULAR/ACR 2013) trattati con immunoglobuline endovena (IVIG), infuse mensilmente al dosaggio di 0.4 g/kg/4-5 giorni, oppure con rituximab (RTX), somministrato al dosaggio di 1 g (+1 g dopo 2 settimane all'inizio) ogni 6 mesi. L'impegno cutaneo è stato valutato con lo skin score (mRSS), il grado di disfagia mediante raccolta anamnestica e l'interessamento polmonare con spirometria (FVC-capacità vitale forzata, DLCO-capacità di diffusione del CO, e KCO-coefficiente di diffusione del CO) ed HRCT del torace.

Risultati. Ai 38 pazienti reclutati con SSc, in maggioranza femmine (86.8%) con forma cutanea diffusa (84.2%), sono state somministrate IVIG (n=16) per impegno cutaneo e/o disfagia non responsiva a procinetici, oppure RTX (n=22) per impegno cutaneo e/o interstiziopatia polmonare secondaria a SSc (SSc-ILD). Le IVIG hanno determinato una riduzione mediana del mRSS dopo 6 mesi che ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.012$), mentre un miglioramento clinicamente significativo (riduzione mRSS >5 punti e $\geq 25\%$) è stato osservato nel 40% dei soggetti. Quando prescritte per

la disfagia, le IVIG hanno portato ad un miglioramento della sintomatologia riferito nel 90% dei pazienti (60% notevole, 30% lieve). Il RTX ha determinato una riduzione mediana del mRSS dopo 6 mesi che si è avvicinata alla significatività statistica ($p=0.051$), mentre un miglioramento cutaneo clinicamente significativo è stato osservato nel 57% dei soggetti. Nei 16 pazienti con SSc-ILD il RTX non ha condotto ad un cambiamento statisticamente significativo in alcun parametro spirometrico. Tuttavia, il 93% dei pazienti trattati non ha sperimentato alcun peggioramento clinicamente significativo (riduzione $\geq 10\%$) nella FVC, e simili risultati (riduzione $\geq 15\%$) si sono ottenuti anche per DLCO e KCO, rispettivamente nel 68.7% e 80% dei casi. Al basale i pattern HRCT erano 85.7% NSIP e 14.3% UIP. Dopo il RTX è stata osservata una progressione all'imaging (media follow-up 31 mesi) dell'interessamento polmonare in 6 pazienti su 7 per i quali era disponibile il confronto.

Conclusioni. I pazienti con SSc possono significativamente beneficiare del trattamento con IVIG sia per quanto riguarda l'interessamento cutaneo sia per la disfagia non responsiva a procinetici. Il RTX, oltre all'effetto benefico sull'impegno cutaneo, sembra essere un farmaco promettente anche per SSc-ILD. Sia in letteratura che nella nostra casistica, il RTX ha infatti condotto almeno ad una stabilizzazione dei parametri spirometrici nella maggior parte dei pazienti trattati.

Keywords: Immunoglobuline endovena, rituximab, interstiziopatia polmonare.

TRATTAMENTO DELLA GVHD CRONICA SIMIL - SCLERODERMICA: CAMBIAMENTI DEL PATTERN CAPILLAROSCOPICO IN CORSO DI ILOPROST. VALUTAZIONE DI DUE CASI CLINICI.

P346

A. Tamburello¹, L. Castelnovo¹, E. Zaccara¹, A. Lurati², A. Laria², K.A. Re², P.M. Faggioli¹, A. Mazzone¹

¹U.O.C. di Medicina Interna - Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese, Legnano; ²U.O. di Reumatologia - Ospedale Di Magenta - ASST Ovest Milanese, Magenta

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da fibrosi e obliterazione vascolare della cute e di altri organi. La GVHD (Graft versus Host Disease) è la complicanza specifica che si osserva nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (CSE) ed è espressione di una complessa reazione immunologica delle cellule immunocompetenti del donatore nei confronti dei tessuti ed organi del ricevente. La pelle è uno dei principali organi coinvolti. La GVHD cutanea cronica è classificata per tipo di lesione in: variante lichenoidale e sclerodermoide (scl-GVHD).

Materiali e Metodi. Descriviamo 2 casi clinici di scl-GVHD trattati con iloprost.

Risultati. *Caso clinico 1:* donna di 59 anni, nel 2014 diagnosi di leucemia mieloide acuta, trattata con CHT e successivo trapianto allogenico di midollo osseo (BMT), complicato da GVHD. Dal 2016 fenomeno di Raynaud (FR) nel periodo invernale. La capillaroscopia del 2017 mostra un quadro di scleroderma pattern "active". Gli esami di autoimmunità risultano negativi. Il quadro è compatibile con una scl-GVDH per cui, escluse controindicazioni, iniziato iloprost con miglioramento sia clinico che capillaroscopico.

Caso clinico 2: donna di 58 anni, nel 1997 sottoposta a BMT

allogenico per mieloma multiplo e successiva terapia immunosoppressiva con CSA e steroidi e occasionalmente plasmaferesi. Nel 2001 sviluppa FR ed infiltrato cutaneo alle gambe. La capillaroscopia mostra quadro compatibile con scleroderma pattern "active-late" per cui si conclude per scl-GVDH. Avvia terapia mensile con iloprost con marcato miglioramento del quadro cutaneo e del quadro capillaroscopico (early-active).

Conclusioni. La scl-GVDH rappresenta un fenotipo distintivo della GVHD cronica. Ha alcune somiglianze con la SSc ma i meccanismi patogenetici delle malattie sono diversi: deriva da processi alloreattivi che portano all'attivazione delle cellule T-CD4 e conseguente fibrosi cutanea. In Letteratura non ci sono dati sull'efficacia di iloprost nel FR secondario a scl-GVHD ma la nostra limitata casistica dimostra come possa essere efficace nel miglioramento del pattern capillaroscopico e dei sintomi clinici. Recentemente un inibitore di EGFR, un recettore coinvolto nella proliferazione, differenziazione e motilità, erlotinib è stato studiato nel trattamento delle scl-GVHD. In futuro, erlotinib potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica agli analoghi della prostaciclina.

Keywords: GVHD, scleroderma, prostaciclina.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES SCLERODERMA CLINICAL TRIALS CONSORTIUM GASTROINTESTINAL TRACT 2.0 REFLUX-SCALE ASSOCIATES WITH IMPAIRED ESOPHAGEAL SCINTIGRAPHY FINDINGS IN SYSTEMIC SCLEROSIS P347

G. Abignano^{1,2}, G.A. Mennillo¹, A. Carriero¹, C. Esposito^{1,3}, A.A. Padula¹, D. Khanna⁴, S. D'Angelo¹

¹Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, UK; ³Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Prato;

⁴Department of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, USA

Corpo del lavoro. Il questionario University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium gastrointestinal tract 2.0 (UCLA SCTC_GIT 2.0) è uno strumento di autovalutazione che include 7 scale e valuta la qualità della vita riguardante la funzione gastrointestinale (GI) sia negli studi clinici che nella pratica clinica quotidiana nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Pochi dati sono disponibili sulla correlazione tra i sintomi GI riportati dal paziente e la disfunzione della motilità valutata mediante scintigrafia esofagea. Scopo dello studio è stato di valutare il punteggio dello UCLA SCTC_GIT 2.0 in pazienti con SSc sottoposti a scintigrafia esofagea e correlarne i risultati.

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati i dati dei pazienti con SSc afferenti alla nostra clinica e sottoposti a scintigrafia esofagea. È stato calcolato il punteggio dello UCLA SCTC_GIT 2.0. I dati sono stati espressi come percentuale (%) e $\text{media} \pm \text{errore standard}$. Il test di Pearson è stato utilizzato per l'analisi di correlazione. $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati. Di tutti i pazienti con SSc, ammessi consecutivamente dal 1° settembre 2017 al 31 dicembre 2018, 20 sono stati sottoposti a scintigrafia esofagea. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per la SSc. Diciassette erano di sesso femminile, 4 con subset diffuso, età media di 51 anni (± 3.4), durata della malattia di 6.8 anni (± 1.2). Dodici (60%) pazienti hanno riportato sintomi esofagei (reflusso, disfagia), 5 (25%) gastrici (sazietà precoce, vomito), 9 (45%) intestinali (gonfiore, diarrea, stitichezza), 3 (15%) hanno riferito assenza di sintomi GI. I punteggi dei

singoli domini sono stati: reflusso 0.8 ± 0.2 , gonfiore addominale 0.9 ± 0.2 , incontinenza fecale 0.5 ± 0.2 , diarrea 0.5 ± 1 , attività sociali 0.5 ± 0.1 , benessere emotivo 0.5 ± 0.2 , stitichezza 0.5 ± 0.1 e UCLA totale SCTC_GIT 2.0 0.6 ± 0.1 . Nove pazienti (45%) hanno presentato un punteggio relativo al reflusso assente-lieve, 4 (20%) moderato e 7 (35%) severo-molto grave. La scintigrafia esofagea ha mostrato ipomotilità in 16 (80%) pazienti con un punteggio del reflusso UCLA SCTC_GIT 2.0 più elevato rispetto ai restanti 20% (1 ± 0.2 vs 0.3 ± 0.2). In 15/20 (75%) l'attività di svuotamento esofageo è risultata alterata ($< 90\%$ entro 10 secondi). La percentuale di attività di svuotamento esofageo correlava negativamente col punteggio relativo al reflusso ($r = -0.52$, $p = 0.02$) e non correlava con i punteggi degli altri domini e col punteggio totale UCLA SCTC_GIT 2.0 ($p > 0.05$).

Conclusioni. I pazienti con SSc e valori patologici alla scintigrafia esofagea presentano un punteggio relativo al reflusso GIT2 più elevato. La mancanza di correlazione con il punteggio totale UCLA SCTC_GIT 2.0 è verosimilmente dovuta alla natura composita di questo strumento includente tutti gli aspetti del coinvolgimento GI. L'UCLA SCTC_GIT 2.0 è uno strumento complementare per la misurazione oggettiva del coinvolgimento esofageo che può essere facilmente somministrato nella pratica clinica quotidiana. Sono necessari studi che includano un numero maggiore di pazienti con SSc per confermare questi risultati preliminari.

Keywords: Sclerosi sistemica, UCLA SCTC_GIT 2.0, scintigrafia esofagea.

NAILFOLD CAPILLARY ABNORMALITIES IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AND DIFFERENCES WITH SYSTEMIC SCLEROSIS**P348****V. Tomatis, A. Sulli, G. Ferrari, C. Pizzorni, S. Paolino, E. Alessandri, M. Patanè, M. Cutolo***Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department Internal Medicine, University of Genova*

Background. Specific nailfold capillary abnormalities have not yet been identified in mixed connective tissue disease (MCTD), while in systemic sclerosis (SSc) capillary abnormalities progress in a clearly defined sequence called the scleroderma-patterns (Early, Active, Late) (1-3). Few studies described the main nailfold videocapillaroscopy (NVC) changes in MCTD (4,5). Retrospective study to compare nailfold capillary abnormalities in MCTD and SSc patients at first NVC visit, and to monitor MCTD capillary changes over a three year follow-up.

Materials e Methods. Ten patients affected by MCTD (Kasukawa's criteria) who performed their first NVC were enrolled (mean disease duration 6.4 ± 4.2 years, mean age 50 ± 19 years). Main capillary parameters (NVC scores of capillary ramifications, enlarged capillaries, giant capillaries, microhemorrhages, number of capillaries, as well as absolute number of both normal and total capillaries per linear millimetre) were evaluated in MCTD patients by NVC at baseline (T0, first NVC), and during a three year follow-up. Furthermore, NVC parameters were compared at T0 with 10 random SSc patients with the same disease duration (6.4 ± 4.2 years) and similar age (51 ± 17 years). MCTD patients with either anti-extractable nuclear antigen positivity different from U1snRNP or anti-dsDNA antibodies were excluded during the selection. Statistical analysis was performed by non parametric tests.

Results. Seven out of ten patients with MCTD showed a scleroderma-like pattern at first NVC. No statistically significant variation of the detected NVC parameters was observed dur-

ing the 3 year follow-up in MCTD patients, and no statistically significant correlation was observed between capillary parameters and clinical aspects at first visit as well as during the follow-up. The NVC scores of enlarged capillaries, giant capillaries and microhemorrhages were found significantly lower ($p<0.05$) in MCTD versus SSc patients at T0; moreover, the absolute number of total capillaries and normal capillaries was found significantly higher ($p<0.05$) in MCTD versus SSc patients.

Conclusions. Nailfold microvascular damage does not seem to be significantly progressive in MCTD patients during a three year follow-up. MCTD patients show significantly lower number of enlarged/giant capillaries, as well as higher number of total and normal capillaries than SSc patients at first nailfold capillaroscopy. The identification of a specific NVC pattern in MCTD patients is not yet possible.

References

1. Cutolo M, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1093-108.
2. Cutolo M, et al. *J Rheumatol*. 2000; 27: 155-160.
3. Sulli A, et al. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 821-825.
4. De Holanda Mafaldo DA, et al. *Lupus*. 2007; 16: 254-258.
5. Cappelli S, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 41: 589-598.

Keywords: *Mixed connective tissue diseases, nailfold capillaroscopy, microangiopathy.*

TOWARDS THE IDENTIFICATION OF A "VERY EARLY" SCLERODERMA-PATTERN: SPECIFIC ALTERATIONS OF NAILFOLD CAPILLARIES PRECEDE THE SCLERODERMA-PATTERNS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P349

M. Pendolino¹, C. Pizzorni¹, S. Paolino¹, V. Tomatis¹, E. Alessandri¹, A. Sulli¹, F. Goegan¹, V. Smith², M. Cutolo¹

¹Res. Lab. and Academic Div. of Clin Rheum, Dep of Intern Med, University of Genoa, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genoa;

²Dep of Rheumatology, Ghent University Hospital; Dep of Internal Medicine, Ghent University; Unit for Molecular Immunology, Ghent, Belgium

Background. This pilot study aims to investigate, in a cohort of Systemic Sclerosis (SSc) patients, a "very early" nailfold videocapillaroscopy (NVC) pattern able to predict the evolution to the already defined NVC scleroderma-patterns.

Materials and Methods. NVC images from 273 patients suffering from SSc (diagnosed according to 2013 ACR criteria) and presenting one of the validated NVC scleroderma-patterns (1) were selected: 81 had an "early" pattern, 84 an "active" pattern, 92 a "late" pattern, 16 a "scleroderma-like" pattern. Fifty-four of the 273 SSc patients had a NVC analysis performed before the development of the "early" scleroderma-pattern and were enrolled for an accurate study of time of evolution and capillaroscopic characteristics. A detailed pilot study of NVC features was initially random performed on 10 of the 54 patients selected. Since we have previously demonstrated that capillary diameter over 30 µm is an independent predictor for development of SSc associated secondary Raynaud's Phenomenon (SRP) (2), the analysis included the number and the limbs diameters (arterial, venous, and apical) of capillaries with a diameter over 30 µm, together with the total number of capillaries and microhemorrhages, in 16 images per subject.

Results. All the 54 patients (100%) showed enlarged capillaries with an average diameter over 30 µm in their previous NVC. The average time of evolution in a scleroderma-pattern was 4 years: 31 (57%) patients developed an "Early" scleroderma-pattern in the following 3 years; over longer time, 6 (11%) patients evolved in "Active" pattern in 4 years and 3 (6%) patients in "Late" NVC pattern in 5 years; 14 (26%) pa-

tients developed a "Scleroderma-like" pattern in 4 years. The detailed pilot morphological study conducted on 10 patients at last non-specific NVC analysis revealed an average total number of capillaries of 8.6/mm. Capillaries with a diameter over 30 µm were 2.66 (31%); among these, the mean value diameter of the most dilated capillary was 35.74 µm (arterial 33.34 µm, apical 43.94 µm, venous 30 µm). The mean value for microhemorrhages was 0.6 mm. The mean number of capillaries reduced from 8.6±0.8 to 6.9±2.2 mm (p=0.01) during follow-up (4 years).

Conclusions. This pilot study demonstrates that before developing a validated NVC scleroderma-pattern, all SSc patients enrolled present a significant increase of nailfold capillary diameter over 30 µm. A larger definition of this kind of morphological alteration in terms of number of dilated capillaries and limb involved together with a significant reduction in total number of capillaries and the nonsignificant presence of microhemorrhages might identify a "Very Early" scleroderma pattern, able to intercept patients with RP at higher risk of evolution in a validated SSc NVC pattern with different rate of progression as observed at the follow-up.

References

1. Cutolo M, et al. *J Rheumatol.* 2000; 27: 155-60.
2. Trombetta AC, et al. *J Rheumatol.* 2016; 43: 599-606.

Keywords: Systemic sclerosis, nailfold videocapillaroscopy, scleroderma-pattern.

ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE E INTERESSAMENTO POLMONARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA **P350****G. Pellegrino¹, F. Facioni¹, K. Stefanantoni¹, C. Angelelli¹, C.D. Vizza², R. Badagliacca², S. Morelli², G. Valesini¹, V. Ricciari¹**¹*Policlinico Umberto I, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma;* ²*Policlinico Umberto I,**Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Anestesiologiche e Geriatriche, Roma*

Corpo del lavoro: L'interessamento cardiaco è comune in corso di Sclerosi Sistemica (ScS) e la sua prevalenza supera il 50%. Anomalie elettrocardiografiche (ECG) sono descritte nel 25-75% dei casi e possono associarsi ad altre manifestazioni sistemiche incluse quelle polmonari, quali fibrosi polmonare (FP) ed ipertensione arteriosa polmonare (IAP). I dati a riguardo sono scarsi e di difficile interpretazione, per l'eterogeneità delle manifestazioni ECG e l'assenza di coorti ben definite. Questo studio ha valutato retrospettivamente, in una coorte di pazienti con ScS, i parametri ECG per identificarne eventuali anomalie. Sono state ricercate le associazioni tra tali disturbi e le principali caratteristiche cliniche, con particolare riguardo all'interessamento polmonare.

Materiali e Metodi. Abbiamo esaminato 276 pazienti con diagnosi di ScS in accordo con i criteri ACR/EULAR 2013, con un follow-up di almeno 18 mesi. Per ogni paziente sono state raccolte informazioni clinico-demografiche e laboratoristiche, inclusa la ricerca dei fattori di rischio cardiovascolare ed eseguite indagini strumentali mirate (ECG, ecocardiogramma, HRTC, prove di funzionalità respiratoria con DLCO).

Risultati. 256 pazienti erano donne, con età media (\pm DS) di 54 ± 14 aa; 65 soggetti (23%) presentavano forma diffusa, 202 (73%) forma limitata, 82 (29%) erano positivi per anticorpi anti-Topoisomerasi I, 109 (39%) per anticorpi anti-centromero. In 131 pazienti (47%) è stata rilevata FP, e in 29 casi (10.5%) una IAP, confermata con cateterismo cardiaco destro. Anomalie ECG sono state riscontrate in 85 pazienti (31%). Le alterazioni del ritmo più frequenti erano i battiti ectopici

sopra-ventricolari (BESV) (25 casi; 29,4%), seguiti da fibrillazione atriale (FA) (16 casi; 18.8%), tachicardia parossistica sopra-ventricolare (TPSV) (9 casi; 10.5%) e flutter atriale (3 casi; 3,5%). Tra i disturbi di conduzione, 14 casi (16.5%) presentavano blocco di branca destro (BBdx), 12 (14%) blocco di branca sinistro (BBsn), 9 (10.5%) emblocco anteriore sinistro (EAS) e 9 (10.5%) blocco atrio-ventricolare di I grado (BAV I); ad un solo paziente è stato impiantato defibrillatore automatico per BAV di II grado tipo Mobitz I.

Nei pazienti con anomalie ECG significative (FA, flutter atriale, TPSV, BESV, BBdx, BBsn, EAS e BAV), rispetto a quelli che non presentavano tali alterazioni, era più frequente la FP ($p=0.02$) mentre più raro era il riscontro di IAP ($p<0.0001$). Il dato è stato confermato anche esaminando separatamente i soggetti con disturbi del ritmo ($p<0.0001$ per FP; $p=0.0009$ per IAP), mentre non lo è stato per i pazienti con disturbi di conduzione.

Conclusioni. Nei nostri pazienti con ScS abbiamo rilevato anomalie ECG in circa un terzo dei casi. Dal confronto con l'interessamento polmonare, abbiamo riscontrato l'associazione con la presenza di FP piuttosto che con IAP. Questi risultati vanno approfonditi per meglio definire il ruolo dell'interstiziopatia polmonare come fattore di rischio aggiuntivo per l'insorgenza di alterazioni ECG specifiche e per migliorare la gestione ma soprattutto la prognosi dei pazienti con ScS.

Keywords: Sclerodermia, anomalie ECG, interessamento polmonare.

CORRELAZIONE TRA IL RAPPORTO NEUTROFILI/LINFOCITI E LE CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P351

F. Masini¹, F. Guarino¹, K. Gjeloshi¹, F. Danzo¹, E. Pinotti¹, R. Ferrara¹, M. Tardugno¹, L. Maresca¹, P.C. Romano¹, G. Cuomo²

¹Medicina Interna, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; ²Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Corpo del lavoro. Il rapporto tra neutrofili e linfociti (RNL) è considerato un nuovo marker d'inflammatione. Recentemente sono in corso studi volti a rilevare markers oggettivi e di facile valutazione (1).

Lo scopo del nostro studio è di identificare la possibile correlazione tra RNL e le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc).

Materiali e Metodi. Il nostro studio si basa su una analisi retrospettiva. Abbiamo raccolto dati clinici ed epidemiologici caratteristici dei pazienti con SSc. Cinquantadue pazienti (46 femmine; 10 con subset diffuso) con SSc sono stati arruolati consecutivamente per analizzare le correlazioni. Abbiamo considerato la correlazione tra RNL e lo skin score, le ulcere, le cicatrici puntiformi, gli episodi gastrointestinali, la fibrosi documentata alla HRCT, i parametri spirometrici (FVC, DLCO), la PAPs, la disfunzione diastolica, le alterazioni alla capillaroscopia e l'indice di attività (activity index) (2).

Il Test t di Student è stato applicato per il confronto delle medie; la correlazione tra le variabili è stata valutata dal test di correlazione di Spearman.

Risultati. Le caratteristiche sociodemografiche e cliniche sono riportate nella tabella I. L'analisi di correlazione statisticamente significativa è sintetizzata nella tabella 2: RNL vs skin score, DLCO, PAPs ed indice di attività. L'analisi di correlazione tra RNL e la presenza di ulcere e di cicatrici puntiformi è stata considerata non abbastanza significativa. Non sono state rilevate correlazioni tra altri parametri e RNL.

I valori del RNL sono correlati negativamente con il valore della DLCO e, positivamente, con il valore della PAP, lo skin score e l'indice di attività.

Conclusioni. Il nostro studio conferma che il valore del RNL può essere considerato come marker infiammatorio nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Bibliografia

1. Absenger G, et al. Br J Cancer. 2013; 109: 395.
2. Valentini G, et al. Ann Rheum Dids. 2001; 60: 592.

Keywords: Sclerosi sistemica, neutrofili, linfociti.

	Patients n=52
Età (anni) media ± ds	53.58±13.99
Sesso (M/F)	6/46
Durata della malattia (anni) media ± ds	8.68±9.6
WBC conta (K/μL) media ± ds	6748±2302
NLR, media ± ds	2398±1290
Skin score, media ± ds	3.94±6.26
DLCO % del predetto, media ± ds	71.4±23.4
PAPs mmHg, media ± ds	19.9±19.1
Ulcere (si/no)	5/47
Cicatrici puntiformi (si/no)	18/34
Alterazioni capillaroscopiche normale/early/active/late	6/17/17/12
Indice di attività, media ± ds	1.86±1.48

		Skin score	DLCO	PAPs	Indice di attività
RNL	r value	0.28	-0.30	0.29	0.28
	p value	0.045	0.035	0.033	0.042

LA CORRELAZIONE TRA I PARAMETRI SPIROMETRICI (FVC E DLCO) E PATIENT-REPORTED OUTCOMES

P352

K. Gjeloshi¹, F. Danzo^{1,3}, G. Cuomo¹, G. Abignano^{2,3,4}, F. Del Galdo^{3,4}

¹Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ²Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; ³Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine (LIRMM), University of Leeds, UK;

⁴NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

Corpo del lavoro L'interstitial lung disease (ILD) è la principale causa di morte nella sclerosi sistemica. In un recente trial clinico di fase 3, è stato dimostrato su 600 pazienti una riduzione a 52 settimane del declino della FVC nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo (-53.4 ml/anno vs -93.3 ml/anno). La differenza statisticamente significativa nella riduzione della FVC (41 ml/anno, $p=0.04$) non si è accompagnata da un miglioramento statisticamente significativo delle patient-reported outcomes (1). Lo scopo del nostro lavoro è di valutare come la modifica dei parametri spirometrici (FVC, DLCO) correla con gli patient-reported outcomes (PRO) comunemente usati nella Sclerosi Sistemica.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 121 pazienti non selezionati, diagnosticati con sclerosi sistemica secondo i criteri EULAR/ACR 2013, in follow-up annuale (range 9-15 mesi) con spirometria, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Scleroderma HAQ (SHAQ) e Borg Dyspnea Score per un totale di 165 pazienti/anno. Abbiamo calcolato la modifica a 12 mesi della FVC ($\delta FVC = FVC_{t12} - FVC_{t0}$) e della DLCO ($\delta DLCO = DLCO_{t12} - DLCO_{t0}$) e la correlazione con δHAQ , δVAS , $\delta SHAQ$, $\delta Borg$ Dyspnea Score nello stesso periodo. La correlazione è stata valutata con lo Spearman test (Prism7).

Risultati. Sono stati valutati i dati di 165 pazienti/anno, (100 con forma diffusa); durata media della malattia in anni 7.59 ± 7.813 . La riduzione annuale media della FVC era $1.351 \pm 8.027\%$, con una mediana di 0, intervallo di confidenza [CI] del 95% da -2.584 a -0.116. La riduzione annuale media della DLCO era $1.687 \pm 13.13\%$, con una mediana di -2.439, [CI] del 95% da -3.705 a 0.332. La FVC si è ridotta più del

10% in 12% dei casi, del 5-10% in 16.5%, del 0-5% in 18%, è rimasta stabile in 11%, è migliorata meno del 5% in 25% casi, tra 5-10% in 11.5%, più del 10% in 6%. L'analisi statistica non ha mostrato una correlazione statisticamente significativa tra le modifiche della FVC e la $\delta HAQ-DI$ ($p=0.062$), δVAS ($p>0.05$), $\delta SHAQ$ ($p=0.813$) e $\delta Borg$ Dyspnea Score ($p=0.812$). Inoltre non è stato evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra $\delta DLCO$ e $\delta HAQ-DI$ ($p=0.643$), δVAS ($p>0.05$), $\delta SHAQ$ ($p=0.813$) e $\delta Borg$ Dyspnea Score ($p=0.965$).

Conclusioni. L'analisi di una popolazione monocentrica non selezionata dimostra che gli strumenti usati nella pratica clinica per monitorare l'andamento della malattia e valutare la qualità della vita dei pazienti non sono adatti a misurare il cambiamento di funzionalità polmonare in un periodo di 12 mesi. In questo senso il nostro studio suggerisce di interpretare con prudenza la mancata correlazione tra FVC e patients-reported outcomes (PRO) negli studi di fase 3.

Bibliografia

1. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM, SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 May 20.

Keywords: Spirometria, patient reported outcomes, correlazione.

Tabella 1 - Correlazione tra (t12-t0) FVC%, (t12-t0) DLCO% e patient-reported outcomes (PRO).

VAS1: dolore; VAS2: severità; VAS3: artrite; VAS4: sintomi gastrointestinali; VAS5: sintomi respiratori; VAS6 fenomeno di Raynaud; VAS7: ulcere digitali.

	(t12-t0) FVC%	(t12-t0) DLCO%	(t12-t0) HAQ-DI
t(12-t0) FVC%		$p=0.594$	$p=0.062$
(t12-t0) DLCO%	$p=0.594$		$p=0.643$
t(12-t0) SHAQ	$p=0.813$	$p=0.651$	$p<0.0001$
t(12-t0) HAQ-DI	$p=0.062$	$p=0.643$	
(t12-t0) Borg DS	$p=0.812$	$p=0.965$	$p=0.260$
(t12-t0) VAS1	$p=0.308$	$p=0.643$	$p=0.004$
(t12-t0) VAS2	$p=0.808$	$p=0.915$	$p=0.024$
(t12-t0) VAS3	$p=0.613$	$p=0.656$	$p=0.123$
(t12-t0) VAS4	$p=0.752$	$p=0.782$	$p=0.021$
(t12-t0) VAS5	$p=0.346$	$p=0.956$	$p=0.257$
(t12-t0) VAS6	$p=0.665$	$p=0.610$	$p=0.002$
(t12-t0) VAS7	$p=0.665$	$p=0.366$	$p=0.305$

SICUREZZA, EFFICACIA E RETENTION RATE DELL'UTILIZZO DI BIOLOGIC DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (bDMARDs) IN ASSOCIAZIONE CON DENOSUMAB: CONFRONTO TRA MONOTERAPIA E TERAPIA DI COMBINAZIONE P353

C. Bruni¹, C. Cigolini¹, G. Tesei¹, L. Cometi¹, F. Bartoli², G. Fiori², S. Bellando Randone^{1,2}, S. Guiducci^{1,2}, M. Maticci Cerinic^{1,2}

¹Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Firenze;

²Dipartimento Medico Geriatrico, Div. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. L'osteoporosi rappresenta cuna complicanza frequente delle patologie croniche reumatiche a carattere infiammatorio, con importante impatto dell'uso dei corticosteroidi. È noto come i DMARD biologici (bDMARD) impattino positivamente sulla prognosi del paziente, compreso anche il denosumab, anticorpo monoclonale per il trattamento dell'osteoporosi.

L'utilizzo della combinazione di due anticorpi monoclonali, bDMARD e denosumab, ha sollevato interrogativi riguardo la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia, con risposte solo parziali disponibili al momento in letteratura. Obiettivo dello studio è stata la valutazione del trattamento bDMARD+denosumab (gruppo COMBO) rispetto al solo bDMARD (gruppo MONO) su efficacia clinica, sicurezza e retention rate del bDMARD a 24 mesi.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti trattati con regime COMBO ed almeno un controllo MONO (matchati per età ± 5 anni, sesso, bDMARD, patologia di base, senza osteoporosi). I dati acquisiti hanno riguardato efficacia clinica (secondo scala Likert su 3 punti somministrata al clinico e al paziente - miglioramento(stabilità/peggioramento), sicurezza (reazioni avverse locali, sistemiche, serie e non serie) a 12,

18 e 24 mesi, oltre a dati di retention rate del bDMARD a 24 mesi.

Risultati. Su 129 pazienti eleggibili, 77 sono stati arruolati nel protocollo, rispettivamente 28 nel gruppo COMBO e 29 nel gruppo MONO. I due gruppi differivano al basale per età media (69 vs 63 anni, più elevata nel COMBO) e per conta articolazioni dolenti e tumefatte e livelli di PCR (più elevate nel MONO) vedi Figura 1 per altri dati basali. A 12 mesi, i pazienti in MONO mostravano un tasso maggiore di miglioramento (51% vs 29%, $p=0,016$), che perdeva poi la significatività statistica a 18 e 24 mesi, probabilmente legato alla maggiore attività di malattia al momento dell'inizio del bDMARD nei MONO. Nessuna differenza è stata invece riscontrata sui tassi di eventi avversi e sulla retention rate del bDMARD (67.3% MONO vs 71.4% COMBO, $p=NS$).

Conclusioni. Nella nostra casistica osservazionale retrospettiva, l'aggiunta di Denosumab non altera il profilo di efficacia clinica, sicurezza del bDMARD né la sua retention rate, favorendone l'utilizzo in pratica clinica secondo prescrivibilità e buona pratica.

Keywords: DMARD biologici, denosumab, interazioni.

	Combination Group (n=28)	Monotherapy Group (n=49)
<u>Diseases</u>	Rheumatoid Arthritis: 50% Psoriatic Arthritis: 25% Ankylosing Spondylitis: 3.6% Connective Tissue Diseases: 10.7% Overlap Syndromes: 10.7%	Rheumatoid Arthritis: 59.2% Psoriatic Arthritis: 26.5% Ankylosing Spondylitis: 4.1% Connective Tissue Diseases: 6.1% Overlap Syndromes: 4.1%
<u>Biologic</u>	Abatacept: 14.3% Adalimumab: 10.7% Etanercept: 35.7% Golimumab: 7.1% Rituximab: 14.3% Tocilizumab: 17.9%	Abatacept: 16.3% Adalimumab: 12.2% Etanercept: 36.7% Golimumab: 6.1% Rituximab: 12.2% Tocilizumab: 14.3%
<u>Conventional DMARDs %</u>	<u>Synthetic</u> Methotrexate: 39.3% Leflunomide: 10.7% Salazopyrine: 0.0% Hydroxychloroquine: 32.1% Corticosteroids: 53.6%	Methotrexate: 34.7% Leflunomide: 16.3% Salazopyrine: 6.1% Hydroxychloroquine: 22.4% Corticosteroids: 63.3%

Figura 1 - Caratteristiche basali dei due gruppi.

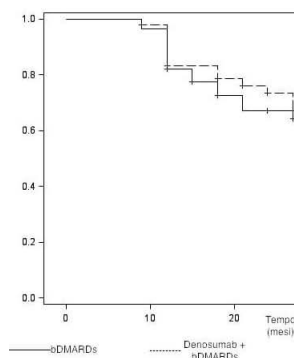


Figura 2 - Retention rate del bDMARD.

**PREDITTORI DI COMPLICANZE VASCOLARI MAGGIORI (MVCs)
IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSC)****P354****C. Bruni¹, E. Rosato², V. Maestripieri³, A. Gigante², G. Tesei¹, M. Chiostrì³, G. Lepri¹, S. Bellando Randone¹, S. Guiducci¹, S. Castellani³, M. Boddi³, M. Matucci Cerinic¹**¹Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;²Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza di Roma; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Angiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. Le ulcere digitali (DU), la crisi renale sclerodermia (SRC) e l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) rappresentano MVCs in corso di SSC. Tra i parametri utilizzati per il loro screening e follow-up, il pattern videocapillaroscopico (NVCp), la pressione sistolica stimata in arteria polmonare all'ecocardiogramma (sPAP), la capacità di diffusione dell'ossido di carbonio (Dlco) e l'indice di resistività renale (IRR) all'ecodoppler arterie renali hanno mostrato in precedenza un ruolo predittivo per lo sviluppo di MVCs. Scopo del lavoro è stata l'identificazione di predittori clinici, strumentali e laboratoristici di sviluppo di MVCs in corso di SSC. Inoltre, i livelli circolanti di Endotelina-1 (ET1) sono stati associati con le stesse MVCs.

Materiali e Metodi. Pazienti SSC secondo i criteri ACR 2013 sono stati arruolati da due strutture di terzo livello. Sono stati raccolti retrospettivamente dati clinici, strumentali, laboratoristici per la valutazione del coinvolgimento renale, cardiaco e cardiovascolare. I livelli sierici di ET1 sono stati misurati con un Kit ELISA dedicato per l'ET1 umana.

Risultati. Sono stati arruolati 380 pazienti [età 57 (46-68) anni, 12% maschi], con una prevalenza basale di MVCs del 42.4%. Abbiamo confermato le associazioni note tra MVCs e NVCp, sPAP, Dlco, RRI. Al contrario, I livelli di ET1 erano aumentati nei pazienti con MVCs ma senza essere significativamente superiori rispetto ai pazienti senza MVCs.

Nell'intera popolazione, il modified Rodnan skin score (mRSS) [OR 1.081 (95% CI 1.032-1.132), p=0.001], la presenza di telangectasie [OR 2.246 (95% CI 1.201-4.201), p=0.011] e la presenza di dispnea [OR 2.100 (95%CI 1.029-4.286), p=0.041] sono risultati predittivi per la presenza di MVCs al basale all'analisi di regressione multivariata. In un follow-up medio di 3 anni, 21 pazienti hanno sviluppato una nuova MVCs e la sPAP è risultata l'unico fattore predittivo indipendente [HR 1.057 (1.016-1.100), p=0.006] all'analisi multivariata. Analizzando un sottogruppo di pazienti naive per MVCs al basale (n=179), si sono registrate 15 nuove MVCs durante il follow-up: in questa casistica, il coinvolgimento articolare è risultato l'unico fattore predittivo indipendente [HR 8.355 (1.741-44.233), p=0.037].

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che la sPAP ed il coinvolgimento articolare possano essere considerati fattori predittivi stringenti per lo sviluppo di MVCs in pazienti rispettivamente già complicati o naive per MVCs. Questi due parametri, insieme al mRSS e alle telangectasie, dovrebbero pertanto essere sempre presi in considerazione in un follow-up clinico a lungo termine, al fine di disegnare un approccio diagnostico e terapeutico personalizzato.

Keywords: Sclerodermia, vasculopatia, predittori.

UTILIZZO DI RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DELLE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI ASSOCIATE A CONNETTIVITE: UNA REVIEW SISTEMATICA

P355

M. Bellan¹, F. Patrucco², M. Costanzo¹, A. Pirovano¹, C. De Benedittis¹, M. Pirisi¹, P.P. Sainaghi¹

¹Università del Piemonte Orientale UPO, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara; ²Ospedale Sant'Andrea, Divisione di Pneumologia, Vercelli

Corpo del lavoro. Rituximab è un anticorpo chimerico monoclonale anti-CD20, impiegato per il trattamento di patologie linfoproliferative, artrite reumatoide e vasculiti ANCA associate. Negli ultimi anni, molteplici ulteriori campi di applicazione sono stati esplorati nell'ambito dell'immunità. Nel presente lavoro ci siamo proposti di condurre una revisione sistematica dei dati di letteratura attualmente disponibili relativamente all'impiego di Rituximab nel trattamento delle interstiziopatie polmonari (ILD) associate a connettivite.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto una ricerca su PubMed, utilizzando le seguenti stringhe: Rituximab AND interstitial lung disease, Rituximab AND systemic sclerosis, Rituximab AND mixed connective tissue disease, Rituximab AND Sjogren, Rituximab AND anti-synthetase e Rituximab AND myositis. Ci siamo proposti di includere trial clinici randomizzati, studi caso/controllo e coorti con dati relativi ad almeno 10 pazienti. Abbiamo identificato 1115 titoli potenzialmente interessanti; di questi 1076 sono stati esclusi perché:

- a) argomento non pertinente,
- b) lettere, case reports, reviews,
- c) impossibilità di reperire il testo in lingua inglese,
- d) campione troppo piccolo.

Dei 39 titoli rimanenti, 14 erano duplicati, pertanto abbiamo, infine, selezionato 25 articoli di interesse.

Risultati. Relativamente alla ILD associata a Sclerosi sistemica, abbiamo identificato 15 articoli, di cui 10 prospettici e 5

retrospettivi, con dati parzialmente discordanti. Tutti gli articoli hanno mostrato una stabilizzazione dei valori di capacità vitale forzata (FVC) e diffusione del monossido di carbonio (DLCO), rispetto al baseline, mentre solo una parte ha mostrato un significativo miglioramento statistico dopo trattamento di tali parametri. Gli studi selezionati mostrano comunque elevata eterogeneità in termini di severità di malattia, durata del follow-up, tipi di schema terapeutico amministrati.

Relativamente alle ILD associate a mirositi abbiamo identificato 7 studi retrospettivi e un trial open label limitato a 12 pazienti. Anche in questo caso i dati sono stati discordanti, in quanto solo alcuni studi hanno mostrato un incremento di FVC e DLCO, dopo trattamento.

Infine, 3 studi hanno valutato l'efficacia relativa di Rituximab in differenti connettiviti, documentando tutti una maggiore efficacia nelle ILD associate a mirosite, rispetto a ILD associate ad altre connettiviti.

Conclusioni. In conclusione, Rituximab è un promettente strumento terapeutico in grado di fermare la progressione dell'ILD e, possibilmente, di indurre un miglioramento clinico-funzionale nelle connettiviti. Le ILD associate a mirosite sono verosimilmente più responsive, secondo i dati attualmente disponibili, rispetto alle ILD associate ad altre connettiviti.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, sclerodermia, mirositi.*

LA SARCOPIENIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA CORRELA CON LE VARIABILI DI MALATTIA

P356

A. Gigante, M.L. Gasperini, A. Iacolare, C. Pellicano, M. Muscaritoli, E. Rosato

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università, Roma

Corpo del lavoro. Cambiamenti nello stato nutrizionale e nella composizione corporea sono frequentemente riportati nella Sclerosi Sistemica sebbene la loro prevalenza dipenda dal metodo utilizzato. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza della sarcopenia nei pazienti affetti da SSc e valutare le possibili correlazioni con l'attività e severità di malattia.

Materiali e Metodi. Pazienti SSc sono stati arruolati secondo i criteri ACR 2013. Stato clinico, indice di attività di malattia (DAI), indice di gravità della malattia (DSS), modified Rodnan skin score (mRSS), dati antropometrici e analisi bioimpedenziometrica (Inbody 770; USA) con valutazione dell'indice di massa magra, ossia fat free mass index (FFMI) sono stati valutati al momento dell'arruolamento.

Risultati. Sono stati arruolati 86 pazienti con SSc di sesso femminile (età media 55 ± 14 anni, BMI 24.3 ± 4.1 kg/m²). I valori medi di mRSS e durata della malattia erano 11 ± 7 e 11.7 ± 8

anni. La FFMI media era di 16.7 ± 2 kg/m². I pazienti sono stati stratificati secondo FFMI: >15 kg/m² (n=68) e FFMI <15 kg/m² (n=18, 17.4%). Nel gruppo con FFMI ridotto, il valore mediano della durata della malattia [12 (10-18) vs 9 (8-11), $p < 0.01$], mRSS [18 (10-22) vs 6 (6-8), $p < 0.01$] e DSS [7 (2-4) vs 3 (2-4), $p < 0.001$] erano significativamente più alti che in SSc con FFMI normale. L'età non era diversa tra i due gruppi FFMI. Nell'analisi di regressione multipla, è stata osservata una correlazione negativa tra FFMI e la durata della malattia ($p < 0.05$, $r = -0.37$, coefficiente beta -0.23), quando aggiustata per l'età.

Conclusioni. La FFMI è ridotta nelle pazienti sclerodermiche con lunga durata di malattia e con fibrosi cutanea severa. Inoltre, i pazienti con ridotta FFMI mostrano uno score di severità di malattia più alto.

Keywords: Sarcopenia, fat free mass, malnutrizione.

NELLA SCLEROSI SISTEMICA LA FIBROSI MIOCARDICA, VALUTATA CON RISONANZA MAGNETICA, È ASSOCIATA AD ALTI LIVELLI SIERICI DI VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

P357

A. Gigante¹, M.L. Gasperini¹, C. Pellicano¹, G. Leodori¹, A. Iacolare¹, N. Galea², I. Carbone², E. Rosato¹

¹Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università, Roma; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico-patologiche, Sapienza Università di Roma

Corpo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da disfunzione endoteliale e fibrosi della cute e degli organi interni. Episodi ricorrenti di vasospasmo determinano ischemia con necrosi miocardica e successiva fibrosi. L'ipossia tissutale cronica favorisce la produzione di fattori pro-angiogenici come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Scopo dello studio è stato quello di valutare la fibrosi miocardica attraverso la risonanza magnetica cardiaca (RMC) con il late gadolinium enhancement (LGE) e l'angiogenesi mediante il dosaggio sierico del VEGF.

Materiali e Metodi. I pazienti con SSc sono stati arruolati secondo i criteri ACR 2013. Al momento dell'arruolamento i pazienti sono stati sottoposti alla RMC eseguita con 1.5-T unit (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germania). LGE è stato valutato tra 10 e 15 minuti dopo la seconda iniezione del bolo di mezzo di contrasto utilizzando un impulso segmentato di inversione-recupero di fase sensibile alla T1. Il dosaggio sierico del VEGF è stato effettuato mediante ELISA (Human VEGF, Quantikine ELISA, R&D Systems, Minneapolis MN).

Risultati. Venti donne sclerodermiche, con una mediana di età di 40 (36-48) anni sono state arruolate. I criteri di esclusione erano la malattia coronarica, insufficienza cardiaca congesti-

zia, disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione polmonare, anomalie valvolari.

Il valore mediano sierico di VEGF era 187 pg/ml (128-251). In 17 (60.7%) pazienti con SSc, aree focali di LGE sono state trovate prevalentemente con distribuzione mesocardica a chiazze. L'evidenza di LGE di origine ischemica non è stata identificata in nessun paziente. Edema miocardico focale è stato osservato in 4 (14.3%) pazienti con SSc. La frazione del volume extracellulare era 26.5 (25.4-29) tra i pazienti con e senza LGE. Il valore mediano di VEGF era più alto ($p < 0.01$) nei pazienti con LGE rispetto ai pazienti senza LGE [233 (183-270) vs 100 (67-191)].

Conclusioni. LGE è la metodica di imaging più usata nella valutazione della fibrosi miocardica. Nei pazienti sclerodermici con presenza di fibrosi miocardica i livelli sierici di VEGF erano più alti rispetto a quelli senza fibrosi. Possiamo ipotizzare che nei pazienti sclerodermici con danno microvascolare cardiaco i fattori angiogenici sono iperespressi sotto lo stimolo ipossico.

Keywords: Fibrosi miocardica, risonanza magnetica nucleare, VEGF.

MINOR SALIVARY GLANDS BIOPSY FOR PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: CORRELATIONS BETWEEN HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND AUTOIMMUNITY IN A LARGE, MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS P359

E. Conticini, S. Gentileschi, M. Bardelli, A. Vitale, E. Selvi⁵, R. De Stefano⁶, M.R. Bacarelli, L. Cantarini, M. Galeazzi, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Senese, Università di Siena

Background. Based on ACR/EULAR criteria, minor salivary glands biopsy (MSGB) is a useful diagnostic tool for the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (SS). The main goal of our study was to evaluate the role of MSGB among patients presenting with ocular and/or mucosal symptoms resembling SS, as well as to highlight correlations both between histological positivity assessed with Focus score (FS) and Chisholm and Mason grading system (CM) and autoimmune profiles. Additional aim was to assess the concordance between FS and CM.

Materials and Methods. We retrospectively evaluated data from patients who consecutively underwent MSGB in our department on suspicion of SS, from March 2011 to December 2018.

We performed the punch biopsy technique proposed by Guevara-Gutierrez et al., using a 4 mm punch and 4-0 absorbable sutures; salivary glands samples were evaluated by our Pathology Department using CM and FS. Histological report was considered putative for SS when CM \geq 3 and/or FS $>$ 1.

Anti-nucleus antibodies (ANA), anti-extractable nuclear antigens (ENA) with both fluorescent enzyme immunoassay (FEIA) and immunoblot, anti-double stranded DNA (dsDNA) antibodies, rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) were concomitantly assessed.

Results. A total of 1264 patients (108 males, 1156 females) were included in our study. The mean age of patients at biopsy was 55.22 \pm 13.51 years (Range 15-87).

Laboratory and histological findings are summarized in table I. In total, patients with any positive autoimmunity related to SS at laboratory evaluations were 1218 (96.3%); 18/46 (39.1%) patients showed a positive histological evaluation despite laboratory negativity.

At univariate binary logistic regression the following labora-

tory findings proved to be predictors of CM \geq 3 at MSGB: ANA titre (OR=1.323, p<0.0001), ENA titre (OR=1.050, p<0.0001), anti-ro/SSA positivity (1.920, p<0.0001), and titre (OR=1.005, p<0.0001), anti-la/SSB positivity (OR=5.930, p<0.0001), and titre (OR=1.008, p=0.008), RF positivity (OR=2.033, p=0.003), ACPA positivity (OR=2.924, p=0.004). Predictive factors for FS $>$ 1 were: ANA titre (OR=1.312, p<0.0001), ENA titre (OR=1.055, p<0.0001), anti-ro/SSA titre (OR=1.005, p=0.007), anti-la/SSB positivity (OR=6.406, p=0.014). Considering of CM \geq 3 and FS $>$ 1 was significantly predicted by: ANA titre (OR=1.317, p<0.0001), ENA titre (OR=1.055, p<0.0001), anti-ro/SSA positivity (1.758, p=0.023), and titre (OR=1.005, p=0.003), anti-la/SSB positivity (OR=5.951, p<0.0001), RF positivity (OR=1.980, p=0.004), ACPA positivity (OR=2.826, p=0.005).

At multivariate analysis, CM \geq 3 and MSGB positivity were significantly associated with ANA titre (OR=1.404, p=0.017 in both cases); FS $>$ 1 wasn't associated with laboratory findings.

Kendall tau test between CM \geq 3 and FS $>$ 1 was 0.881 (p<0.0001).

Conclusions. MSGB positivity is closely correlated with laboratory findings, as ANA and ENA titre, anti-ro/SSA, anti-la/SSB, RF and ACPA may significantly anticipate histological findings. However, MSGB is a useful tool to diagnose SS when autoimmunity is silent and clinical suspicious is relevant. A high agreement exists between CM and FS, confirming they are both useful gradings for histological evaluation.

Keywords: Sjögren, biopsia ghiandole salivari, autoimmunità.

CM	N (%)	FS	N (%)	ANA	N (%)
0	132 (10,4%)	0	339 (47,3%)	\leq 1:80	560 (44,3%)
1	377 (29,8%)	1	243 (33,9%)	1:160	124 (9,8%)
2	141 (11,2%)	2	95 (12,3%)	1:320	103 (8,1%)
3	287 (22,7%)	3	23 (2,9%)	1:640	120 (9,5%)
4	327 (25,9%)	\geq 4	16 (2,1%)	1:1280	39 (3,1%)
				1:2560	37 (3%)
				1:5120	17 (1,3%)

RESILIENZA NELLE DONNE CON SINDROME DI SJÖGREN**P360****F. Giardina, R. Izzo, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, L. Mastromanno, G. Valesini, R. Priori***U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma*

Corpo del lavoro. La resilienza è la capacità di reagire positivamente ad eventi di vita stressanti, una caratteristica multidimensionale che varia in rapporto a contesto, tempo, età, sesso, cultura ed esperienza personale, figurando tra i tratti più importanti in pazienti affetti da patologie reumatiche. In letteratura diversi studi si focalizzano sui pazienti con AR e LES e il ruolo della resilienza nelle rispettive manifestazioni cliniche, oltre che nello sviluppo di sindromi ansioso-depressive. Viceversa, i dati disponibili relativamente ai pazienti con Sindrome di Sjögren (SS) sono limitati. Scopo del lavoro è la valutazione in donne con SS (criteri ACR 2002) della relazione esistente tra resilienza e ansia, depressione, stato di salute e qualità di vita in rapporto ad attività e durata di malattia e in considerazione delle caratteristiche demografiche, lavorative e culturali.

Materiali e Metodi. La resilienza è stata valutata tramite somministrazione della versione validata italiana della Resilience Scale (RS-14) composta da 14 items 4, a ciascuno dei quali è attribuito un punteggio da 1 a 7, con range da 14 a 98. Punteggi <56 indicano un valore di resilienza molto basso, punteggi tra 57 e 64 basso, tra 65 e 73 da basso a moderato, da 74 a 81 moderato, tra 81 e 90 da moderato ad elevato, >91 elevato. Le pazienti sono state suddivise in tre coorti relativamente al punteggio (<73, 74-81, >82). Sono stati valutati gli indici ESSDAI ed ESSPRI e somministrati i questionari EuroQol, HADS, SF-12, GH. L'analisi statistica è stata realizzata mediante test di Mann-Whitney e il coefficiente di correlazione di Spearman.

Risultati. RS-14 è stato somministrato a 39 pazienti donne afferenti all'ambulatorio dedicato alla SS. Il punteggio RS-14 medio era di 77 (moderato). Al momento della compilazione del questionario l'ESSDAI medio era 1.8 (0-11), l'ESSPRI medio 5.57 (1-9.3), la durata media di malattia 5 anni (0-22), l'età media 57 anni (25-80). L'analisi statistica ha evidenziato che maggiori livelli di resilienza si associavano a migliori punteggi HADS, SF-12, ESSDAI, GH ed EuroQol. Si è osservata una miglior percezione dello stato di salute ($p=0.029$), una miglior qualità di vita globale ($p=0.0190$) e una minore tendenza depressiva ($p=0.0165$) nella coorte con punteggio RS-14>82 rispetto alla coorte con punteggio <73. Punteggi RS-14 superiori si accompagnano inoltre a minor livello culturale.

Conclusioni. Per la prima volta è stato valutato il ruolo della resilienza nelle donne con SS. Le pazienti più resilienti sono meno depresse e mostrano miglior percezione della qualità della vita e stato di salute. Un punteggio RS-14 elevato correla tendenzialmente a minore ansia, fatica fisica e mentale e ad un ESSDAI più basso, verosimilmente per un quadro di malattia più lieve. Uno score RS-14 minore si osserva nelle pazienti con elevato grado di cultura, possibilmente per diversa percezione della gravità di malattia e delle limitazioni da essa imposte.

Keywords: Resilienza, Sjögren, donne.

SINDROME DI SJÖGREN IN ETÀ PEDIATRICA: DUE CASI CLINICI A CONFRONTO P361

C. Gaggiano¹, C. Fabiani², S. Grosso¹, B. Frediani³, L. Cantarini³

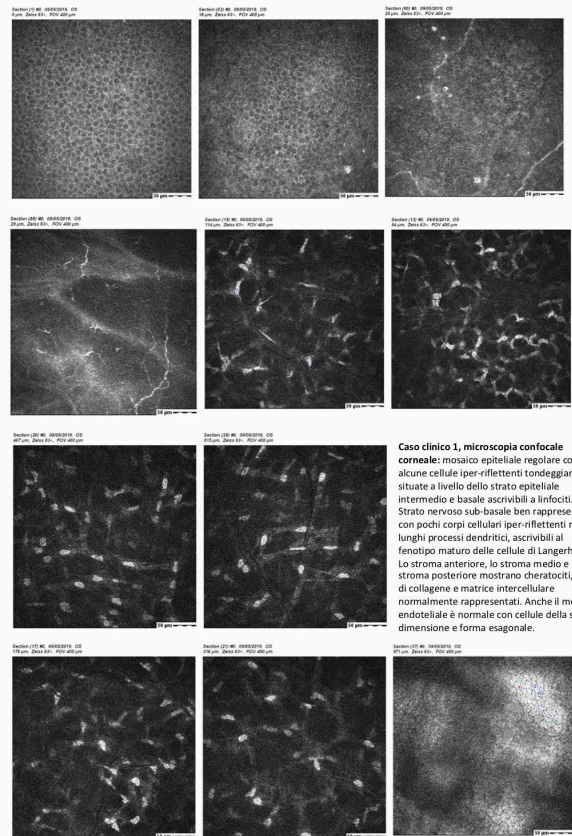
¹Clinical Pediatrics, Department of Molecular Medicine and Development, University of Siena; ²Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; ³Research Centre of Systemic Autoinflammatory Diseases, Behçet's Disease Clinic and Uveitis Centre, University of Siena

Corpo del lavoro. Scopo del lavoro è descrivere la presentazione clinica all'esordio e le peculiarità della diagnosi di sindrome di Sjögren in età pediatrica.

Materiali e Metodi. Si riportano due casi clinici di giovani pazienti afferite al nostro dipartimento, con il relativo work-up diagnostico esitato nella diagnosi di sindrome di Sjögren.

Risultati. *Caso clinico 1:* M. manifesta dall'età di 7 anni, a seguito di infezione da Salmonella, frequenti artralgie e rigidità mattutina dolorosa delle mani, associate in alcune occasioni ad artrite asimmetrica (ginocchia, caviglie), a febbricola e a malessere generalizzato. Riferisce inoltre aftosi orale, fotosensibilità e lieve secchezza orale e oculare, storia di infezioni respiratorie ed urinarie ricorrenti, dismenorrea e sindrome metabolica. Il work-up diagnostico mette in luce moderato aumento degli indici di flogosi, assenza di anticorpi antinucleo (ANA), fattore reumatoide (FR) presente a basso titolo, titoli non significativi di autoanticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA), degli anticorpi anti-citrullina e anti-DNA nativo, normali frazioni del complemento, ferritina ed elettroforesi delle sieroproteine; in seguito al riscontro di significativa alterazione del test di Schirmer e del tempo di rottura del film lacrimale, si effettua una biopsia delle ghiandole salivari minori, che conferma la presenza di infiltrato linfocitario focale e diffuso, atrofia acinare ed ectasia duttale con un focus score di 2 e un grading di 4 secondo Chisholm and Mason. È pertanto posta diagnosi di sindrome di Sjögren primitiva ed intrapresa terapia di fondo con idrossiclorochina e terapia topica oculare. L'artrite è controllata per il momento con brevi cicli di FANS ed infiltrazioni intrarticolari di corticosteroidi.

Caso clinico 2: C. giunge alla tonsillectomia all'età di 16 anni per storia di tonsilliti e linfadeniti angolomandibolari ricorrenti sin dall'età infantile; negli ultimi due anni, inoltre, lamenta astenia marcata, artralgie agli arti inferiori, aftosi orale, frequenti congiuntiviti. Gli indici di flogosi sono moderatamente aumentati, così come la frazione γ proteica. Il quadro autoanticorpale mostra ANA 1:640 (speckled nuclear pattern), RF IgA 153 U/ml e IgM 35 U/ml, anti-SSA/Ro60 >282 U/ml e SSA-52 254 U/ml, IgG anti-cardiolipina presenti in più occasioni. Il test di Schirmer risulta borderline, mentre l'ecografia delle ghiandole salivari e lacrimali evidenzia alterazioni compatibili con uno stato post-flogistico. Si effettua una biopsia delle ghiandole salivari minori, che conferma la presenza di infiltrato linfocitario focale e diffuso, atrofia acinare, fibrosi interstiziale ed ectasia duttale con un focus score di 2 e un grading di 4. Si inizia pertanto



Caso clinico 1, microscopia confocale corneale: mosaico epiteliale regolare con alcune cellule iper-riflettenti tondeggianti situate a livello dello strato epiteliale intermedio e basale ascrivibili a linfociti. Strato nervoso sub-basale ben rappresentato con pochi corpi cellulari iper-riflettenti recanti lunghi processi dendritici, ascrivibili al fenotipo maturo delle cellule di Langerhans. Lo strama anteriore, lo strama medio e lo strama posteriore mostrano cheratociti, fibre di collagene e matrice intercellulare normalmente rappresentate. Anche il mosaico endotheliale è normale con cellule della stessa dimensione e forma esagonale.

terapia con idrossiclorochina e profilassi antiaggregante con acido acetilsalicilico.

Conclusioni. La diagnosi di sindrome di Sjögren è rara in età pediatrica. La sporadicità delle manifestazioni ascrivibili alla sindrome secca, la possibile sieronegatività e la frequente predominanza dei sintomi costitutivi ed extraghiandolari rendono impegnativa la diagnosi differenziale, rispondendo spesso di un significativo ritardo diagnostico.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, pediatria, connettivite.*

29 novembre 2019

P362 - P382 SESSIONE POSTER 18
VASCULITI SISTEMICHE (1)

Moderatori:

G. Paolazzi, N. Pipitone

PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN BEHÇET'S SYNDROME: A MULTICENTER STUDY

P362

A. Floris¹, M. Piga¹, G. Espinosa², L. Serpa Pinto³, N. Kougkas⁴, A. Lo Monaco⁵, G. Lopalco⁶, I. Orlando⁷, V. Pirani⁸, E. Santos^{9,10}, G. Bertias¹, L. Cantarini⁷, A. Cauli¹, R. Cervera², J. Correia³, M. Govoni⁵, F. Iannone⁶, A. Martins da Silva^{9,10}, P. Neri¹¹, C. Vasconcelos¹⁰, A. Mathieu¹

¹Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; ²University of Barcelona, Department of Autoimmune Diseases, Barcellona, Spain; ³Unidade de Imunologia Clínica Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Portugal; ⁴University of Crete, Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy Unit, Heraklion, Greece; ⁵University of Ferrara, Rheumatology Unit, Ferrara; ⁶University of Bari, Rheumatology Unit, Bari; ⁷University of Siena, Rheumatology Unit, Siena; ⁸Università Politecnica delle Marche, Ophthalmology Clinic, Ancona; ⁹Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António, Neurology Department, Porto, Portugal; ¹⁰University of Porto, UMIB Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, Porto, Portugal; ¹¹Cleveland Clinic Abu Dhabi, Eye Institute (present address), Abu Dhabi, United Arab Emirates

Background. Disease activity is included among the OMERACT Core Set of Outcomes for Behçet's Syndrome (BS). Poor data are currently available on Patient (PtGA) global assessment of disease activity in BS. The present study aimed to assess how PtGA performs in BS and how different disease manifestations influence the patient and physician's perception of the disease activity.

Materials and Methods. Disease activity was assessed by the PtGA, the Physician Global Assessment (PGA) and the BS

Current Activity Form (BDCAF) on a multicenter cross-sectional cohort of consecutive BS patient. PtGA and PGA were assessed through a single question ("How active was BS during the last week?") in a 10-cm visual analogic scale. Health related quality of life (HRQoL) perception was also evaluated by the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component summary (MCS) of the SF36v2 questionnaire. Correlation between PtGA, PGA, BDCAF each other and between them and SF36v2 component summaries was assessed

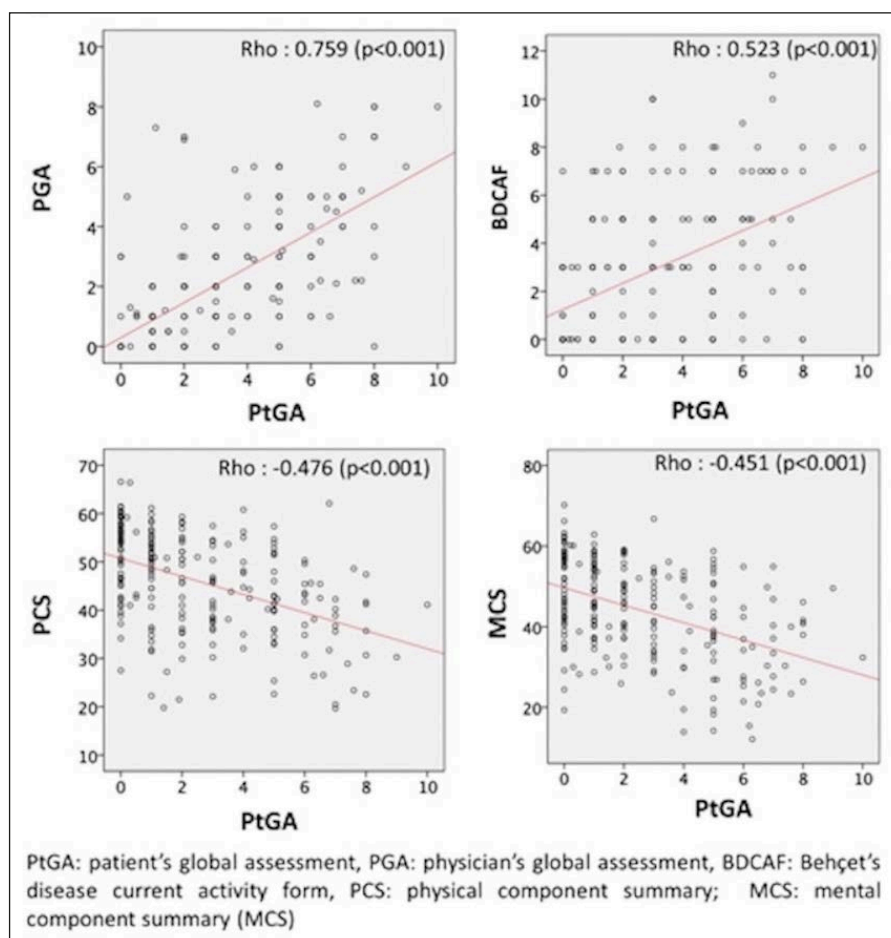


Figure 1 - Correlation between PtGA and other outcomes measures.

Table I

PtGA			PGA		
Active involvement	β	p	Active involvement	β	p
Mucocutaneous	0.243	<0.001	Ocular	0.378	<0.001
Gastrointestinal	0.216	0.001	Mucocutaneous	0.284	<0.001
Ocular	0.209	0.001	Gastrointestinal	0.192	<0.002
Vascular	0.108	0.086	Vascular	0.129	<0.027
Arthritis	0.088	0.185	Arthritis	0.121	0.048
Neurologic	0.003	0.962	Neurologic	0.047	0.420

through the Spearman's correlation coefficient (ρ). Two separated multiple regression models were built to measure the independent effect (β regression) of each active clinical manifestation on PtGA and PGA.

Results. Overall, 226 BS patients from 5 Mediterranean Countries were enrolled. Out of them, 111 (49.1%) were males and the median (IQR) age and disease duration were 46.9 (35.6-55.2) and 11.7 (5.9-20.8) years, respectively.

The median (IQR) value of PtGA, PGA and BDCAF were 2.0 (0.3-5.0), 1.0 (0.0-3.0) and 3.0 (0.0-5.0), respectively. In support of the construct validity, PtGA significantly correlated (Fig. 1) with both PGA (ρ 0.759, p <0.001) and BDCAF (ρ 0.523, p <0.001). PtGA scores were significantly (p <0.001) higher than PGA with a mean (SD) difference of 0.8 (1.8), suggesting a different weighing of disease activity

between patients and physicians. Indeed, PtGA and PGA were differently influenced by active clinical manifestations (Tab. I). PtGA was mainly dependent on active mucocutaneous (β 0.243), gastrointestinal (β 0.216) and ocular (β 0.209) involvement; whereas a major effect of ocular manifestations was observed for PGA (β 0.378). PtGA was correlated with worse HRQoL perception measured by PCS (ρ -0.476, p >0.001) and MCS (ρ -0.451, p >0.001).

Conclusions. PtGA is a valid outcome measure in BS and allows to make a more complete assessment of the disease by including the patient's point of view. PtGA should be considered as a separate outcome measure in BS or included in composite index for disease activity scoring.

Keywords: *Malattia di Behçet, danno, outcomes.*

RUOLO DEI BIOSIMILARI ANTI-TNF-ALFA SOMMINISTRATI IN PAZIENTI CON UVEITE NON INFETTIVA SOTTOPOSTI A SWITCH DA ORIGINATOR

P363

A. Vitale¹, C. Fabiani², G. Lopalco³, G. Emmi⁴, L. Vannozzi⁵, S. Guerriero⁶, J. Sota¹, F. Iannone³, B. Frediani¹, L. Cantarini¹

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

²U.O.C. di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, ³Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; ⁵Dipartimento di Medicina Translazionale e Chirurgia, Clinica Oftalmologica, Università di Firenze;

⁶Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari

Corpo del lavoro. Valutare la risposta clinica agli agenti biologici biosimilari anti-tumor necrosis factor-alfa Inflectra, Flixabi, Imraldi e Benepali in pazienti con uveite non infettiva sottoposti a switch da originator a biosimilare.

Materiali e Metodi. Sono state valutate eventuali differenze statisticamente significative nella frequenza delle recidive oculari tra i 12 mesi precedenti lo switch e il periodo di follow-up successivo, così come nelle variazioni dell'acuità visiva valutata come best corrected visual acuity (BCVA), nel dosaggio giornaliero del corticosteroide, nell'uso concomitante dei disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali (cDMARDs) e nello spessore centrale della macula all'ultimo follow-up con biosimilare rispetto al momento dello switch. I dati sono stati raccolti retrospettivamente presso le UOC di Reumatologia di Siena e Bari e presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale di Firenze.

Risultati. 45 pazienti (26 maschi, 29 femmine) con uveite non infettiva (78 occhi coinvolti) sono andati incontro a switch da originator a biosimilare per motivi non medici: 23 pazienti da Humira ad Imraldi, 20 pazienti da Remicade a Flixabi (n=15) o Inflectra (n=5), 2 da Enbrel a Benepali. Il follow-up medio successivo allo switch era di 6.0±3.7 mesi. Il numero di riacutizzazioni oculari è stato di 5 flares/100 pazienti nei 12 mesi precedenti lo switch e 1.8 flares/100 pazienti/12 mesi nel periodo successivo (p=0.32); non vi erano differenze statisticamente significative nel numero di pazienti andati incontro a flare oculari (13 nei 12 mesi precedenti e 8 nei mesi successivi, p=0.44). Sedici dei 17 flares interessavano i pazienti in trattamento con Flixabi; l'ultimo caso era in trattamento con Inflectra. La BCVA media al baseline era 7.9±2.8 decimi allo switch e 8.1±2.7 decimi all'ultimo follow-up (p=0.73). La vasculite retinica era identificata in 6 occhi trattati con Remicade allo switch e in nessun occhio ai successivi controlli. Lo spessore centrale della macula era 284.4±41.6 µm al basale e 273.56±35.1 µm all'ultimo follow-up (p=0.77). Il dosaggio medio degli steroidi (prednisone o equivalente) era 6.1±2.3 mg/die allo switch e 5.9±6.1 mg/die all'ultimo follow-up (p=0.80). I cDMARDs erano associati al biologico in 16 casi allo switch e 15 casi all'ultimo follow-up (p=0.82). Un incremento nella posologia era richiesto in 4 pazienti trattati con Flixabi; una riduzione della posologia, invece, era registrata in 3 pazienti trattati con Flixabi e 1 paziente trattato con Inflectra. In termini di complicanze strutturali oculari di nuova

Caratteristiche demografiche, cliniche o terapeutiche dei pazienti arruolati	
Età dei pazienti allo switch, anni	41.9±11.6
Età di esordio uveite, anni	31.13±12.12
Durata della malattia uveitica, anni	11.1±7.2
Età di esordio malattia sistemica, anni	30.8±13.5
Durata della malattia sistemica, anni	10.5±8.5
Malattia oculare (occhi coinvolti)	
Uveite Anteriore, n (%)	21 (26.9)
Uveite Intermedia, n (%)	2 (2.6)
Uveite Posteriore, n (%)	27 (34.6)
Panuveite, n (%)	28 (35.9)
Vasculite retinica in anamnesi, n (%)	12 (15.4)
Malattia sistemica	
Malattia di Behçet, n (%)	30 (38.5)
Spondiloartrite, n (%)	5 (13.2)
Artrite idiopatica giovanile, n (%)	1 (1.3)
Enteroartrite, n (%)	1 (1.3)
Malattia di Vogt-Koyanagi Harada, n (%)	1 (1.3)
Uveite idiopatica	7 (9.0)
Durata della terapia biologica con l'originator, mesi	47.1±37.7
cDMARDs associati al baseline, n (%)	16 (20.5)
Azathioprina, n (%)	5 (13.2)
Methotrexate, n (%)	5 (13.2)
Ciclosporina, n (%)	4 (5.1)
Micofenolato Mofetile, n (%)	1 (1.3)
Salazopirina, n (%)	1 (1.3)

identificazione, all'ultimo follow-up 2 occhi mostravano una membrana epiretinica e 1 occhio una cataratta.

Conclusioni. Lo switch da originator a biosimilare non ha mostrato un impatto statisticamente significativo sull'efficacia della terapia biologica nel trattamento dell'uveite non infettiva; la maggior parte delle recidive oculari è comparsa in pazienti trattati con Flixabi, ma questo dato andrebbe confermato in studi più ampi.

Keywords: Biosimilari, switch, mantenimento dell'efficacia.

EFFICACIA DEGLI AGENTI MONOCLONALI ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA IN PAZIENTI CON EDEMA MACULARE UVEITICO

P364

C. Fabiani¹, A. Vitale², D. Rigante³, G. Emmi⁴, G. Lopalco⁵, S. Guerriero⁶, F. Iannone⁵, L. Vannozzi⁷, A. Bitossi⁷, G.M. Tosi¹, L. Cantarini²

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

²U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ³Istituto di Pediatria, Centro di Ricerca per le Febbri Periodiche, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; ⁵Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; ⁶Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari; ⁷Dipartimento di Medicina Translazionale e Chirurgia, Clinica Oftalmologica, Università di Firenze

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia degli agenti biologici anti-tumor necrosis factor (TNF)-alfa nel risolvere o migliorare l'edema maculare uveitico (EMU) severo o resistente nel contesto delle malattie reumatologiche associate a uveite.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente arruolati i pazienti affetti da UME severo o resistente all'approccio terapeutico tradizionale sottoposti a terapia anti-TNF-alfa una volta escluse le forme infettive o "masquerade" di uveite. Lo spessore centrale della macula è stato valutato tramite tomografia a coerenza ottica (OCT) all'inizio della terapia anti-TNF-alfa, dopo 3 mesi, a 12 mesi e all'ultima visita di follow-up. Per EMU si intendeva uno spessore centrale della macula >300 micron all'OCT. Ad ogni visita veniva valutata l'acuità visiva come best corrected visual acuity (BCVA) alle tabelle di Snellen. Venivano esclusi i pazienti che avevano necessitato di un impianto corticosteroidico intravitreale durante i 3 mesi precedenti l'inizio del biologico anti-TNF-alfa.

Risultati. Sono stati arruolati 36 pazienti corrispondenti a 56 occhi affetti da malattia. Venivano impiegati i seguenti agenti anti-TNF-alfa: adalimumab in 23 pazienti, infliximab in 9 pazienti, certolizumab pegol in 3 pazienti e golimumab in 1 paziente. Il periodo medio di follow-up corrispondeva a 29.9±40.8 (4-184) mesi. Lo spessore centrale medio della macula era pari a 395.7±98.4 micron (mediana=389 micron) al baseline, 380.3±99.4 micron (mediana=360 micron) a 3 mesi di terapia, 326.0±103.3 micron (mediana=310 micron) a 12 mesi e 329.0±108.8 micron (mediana=300 micron) all'ultima visita di follow-up. Durante il periodo di osservazione è stata identificata una riduzione statisticamente significativa nella frequenza dell'EMU ($p<0.0001$) e nei valori dello spessore centrale della macula ($p<0.0001$). Il numero degli occhi per cui si registrava la risoluzione dell'EMU era pari a 14 (25%) a 3 mesi di terapia, 27 (48.2%) a 12 mesi e 29 (51.8%) all'ultima visita di follow-up. Si osservava una riduzione statisticamente significativa dello spessore centrale della macula anche tra i pazienti che non mostravano una completa risoluzione dell'EMU durante il follow-up ($p=0.002$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella riduzione dello spessore centrale della macula tra i pazienti trattati con il loro primo farmaco biologico e quanti erano precedentemente stati trattati con altri biologici ($p=0.785$). Al contrario, i pazienti trattati in combinazione con un disease modifying anti-rheumatic drug convenzionale (cDMARD) mostravano una riduzione dello spessore centrale della macula significativamente maggiore rispetto a quanti erano trattati in monoterapia

Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati riferite all'inizio della terapia con anti-TNF- α . DS=deviazione standard	
Età all'inizio della terapia, anni (media±DS)	42.5±13.9
Età all'esordio dell'uveite, anni (media±DS)	31.7±15.6
Durata della malattia oculare, anni (media±DS)	10.8±6.6
Età all'esordio della malattia sistemica, anni (media±DS)	17.5±16.8
Durata della malattia sistemica, anni (media±DS)	11.3±13.1
Tipo di coinvolgimento oculare	
Uveite monolaterale	15 (41.7%)
Uveite bilaterale	21 (58.3%)
Edema maculare unilaterale	16 (44.4%)
Edema maculare bilaterale	20 (55.6%)
Uveite Anteriore, occhi	3 (5.4%)
Uveite intermedia, occhi	4 (7.1%)
Uveite posteriore, occhi	20 (35.7%)
Panuveite, occhi	29 (51.8%)
Vasculite retinica, occhi	18 (32.1%)
Diagnosi sistemica	
Malattia di Behçet	20 (55.6%)
Uveite idiopatica	10 (27.8%)
Spondiloartrite	3 (8.3%)
Artrite idiopatica giovanile	2 (5.6%)
Sarcoidosi	1 (2.8%)

con anti-TNF-alfa ($p=0.012$). All'ultimo follow-up, l'acuità visiva migliorava in 35 occhi (62.5%), rimaneva stabile in 12 occhi (21.4%) e si riduceva in 9 occhi (16.1%). Il dosaggio giornaliero medio del corticosteroide si riduceva in maniera statisticamente significativa durante il follow-up ($p=0.016$).

Conclusioni. Gli inibitori del TNF-alfa rappresentano un utile approccio terapeutico in pazienti con EMU severo e resistente, mentre la combinazione con un cDMARD è associata a un outcome terapeutico ancora migliore.

Keywords: Uveite, malattia di Behçet, biologici.

COMORBIDITÀ EXTRAVASCOLARI NELL'ARTERITE DI TAKAYASU

P365

A. Tomelleri, C. Campochiaro, V. Bandini, S. Sartorelli, E. Baldissera, L. Dagna
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. l'arterite di Takayasu (TA) è una malattia infiammatoria che coinvolge primariamente i grossi vasi. Si tratta però di una malattia sistemica e, in quanto tale, lo spettro delle sue manifestazioni infiammatorie non è limitato alle pareti vascolari. Nel nostro lavoro descriviamo le manifestazioni extravascolari in una coorte di pazienti affetti da TA seguiti in un singolo Centro Italiano.

Materiali e Metodi. Abbiamo revisionato i dati clinici riguardanti i pazienti affetti da TA (diagnosticati secondo i criteri ACR del 1990) seguiti nella nostra Large Vessel Vasculitis Clinic. Abbiamo considerato qualsiasi comorbidità extravascolare, sistemica o organo specifica, di tipo autoimmune o autoinfiammatorio. Per ogni comorbidità, abbiamo valutato la correlazione temporale con la diagnosi di TA. Abbiamo inoltre valutato la necessità di introduzione di terapia con farmaci biologici, interpretando tale dato come una misura indiretta dell'aggressività di malattia. Abbiamo usato test statistici non parametrici.

Risultati. Nella nostra coorte di 129 pazienti affetti da TA, abbiamo identificato 46 pazienti (36.2%) con almeno una comorbidità extravascolare autoimmune o autoinfiammatoria, per un totale di 65 comorbidità (14 pazienti ne avevano >1). Abbiamo classificato le comorbidità coinvolgenti un organo o sistema comune in 4 diverse categorie; a queste abbiamo aggiunto una quinta categoria per le comorbidità di tipo sistemico e infine un'ultima per le manifestazioni che non rientrano

nelle 5 precedenti (miscellanea). Le comorbidità sono risultate così distribuite: muco-cutanee, 39%; oculari, 20%; articolari, 11%; gastrointestinali, 9%; sistemiche, 12%; miscellanea, 9%. In 33 casi (50.8%), le manifestazioni hanno preceduto la diagnosi di TA, con un intervallo medio di 128.1±101.3 mesi, mentre in 26 casi (40%) sono state consecutive, con un intervallo medio di 114.6±66.6 mesi. In 6 casi (9.2%) la diagnosi è stata circa contemporanea. In 25 di questi pazienti (54.3%) vi è stata necessità di introdurre una terapia con farmaco biologico per il trattamento della TA (contro il 35.4% nei pazienti senza comorbidità, p=0.042). La presenza di una comorbidità è risultata associata a un incremento significativo del rischio di introduzione di un farmaco biologico (odds ratio =2.176, 1.042-4.541). Del totale di 129 pazienti, 17 (13.2%) presentavano anamnesi familiari positive per malattie autoimmuni o infiammatorie (8 psoriasi, 5 artrite reumatoide, 3 malattie infiammatorie intestinali, 1 sarcoidosi).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da TA, le manifestazioni extravascolari sono comuni e possono sia precedere che seguire l'esordio di malattia vascolare. Le comorbidità infiammatorie e autoimmuni sembrano essere associate a una maggiore aggressività di malattia vascolare, come dimostrato dalla più elevata necessità di farmaci biologici in questi pazienti.

Keywords: Takayasu, comorbidità extravascolari, vasculiti.

MANIFESTATION	N° of cases	Antecedent to TA diagnosis	Subsequent to TA diagnosis	Synchronous with TA diagnosis	Need for biological therapy	Need for vascular intervention
Skin & Mucosa	25	13 (52%)	10 (40%)	2 (8%)	15 (60%)	9 (36%)
Erythema nodosum	18	8	8	2	10	7
Chronic urticarial	4	3	1	0	3	1
Recurrent oral aphthae	2	1	1	0	2	0
Skin psoriasis	1	1	0	0	0	1
Eye	13	8 (61.5%)	5 (37.5%)	0	6 (46.2%)	7 (53.8%)
Scleritis	6	3	3	0	4	2
Anterior uveitis	3	2	1	0	1	1
Posterior uveitis	1	0	1	0	0	1
Optic neuritis	2	2	0	0	1	2
Choroiditis	1	1	0	0	0	1
Joint	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0	6 (85.7%)	1 (14.3%)
Psoriatic arthritis	4	0	4	0	3	0
Enteropathic arthritis	2	0	2	0	2	0
Rheumatoid arthritis	1	1	0	0	1	1
Gut	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	4 (66.7%)	2 (33.3%)
Ulcerative colitis	3	2	1	0	2	0
Crohn Disease	1	1	0	0	1	0
Undifferentiated colitis	1	1	0	0	1	1
Celiac disease	1	0	1	0	0	1
Systemic	8	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	5 (62.5%)
Relapsing polychondritis	4	4	0	0	3	3
Sarcoidosis	3	0	1	2	1	1
Systemic sclerosis	1	0	1	0	0	1
Miscellanea	6	3 (50%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50%)	3 (50%)
Pericarditis	4	3	0	1	3	2
Retroperitoneal fibrosis	1	0	0	1	0	1
Autoimmune hepatitis	1	0	1	0	0	0
TOTAL	65	33 (50.8%)	26 (40.0%)	6 (9.2%)	38 (58.5%)	27 (41.6%)
					= 25/46 patients (54.3%)	= 20/46 patients (43.5%)

DRUG RETENTION AND DISCONTINUATION REASONS BETWEEN SEVEN BIOLOGICS IN PATIENTS WITH TAKAYASU ARTERITIS

P366

A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli, G.C. Cavalli, G. De Luca, E. Baldissera, L. Dagna
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Background. We retrospectively investigated drug retention rate (DRR) and reasons for discontinuation of seven biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) in Takayasu's arteritis (TA) in a real-world setting.

Materials and Methods. TA patients followed-up in our Centre fulfilling the 1990 ACR criteria and treated with at least 1 bDMARD were selected. Data about disease duration, number of bDMARDs, reasons for bDMARDs discontinuation, concomitant conventional synthetic (cs)DMARDs were collected. Survival curves were examined by the Kaplan-Meier method and compared using a stratified log-rank test. 24-month DRR was calculated. Hazard ratio (HR) for concomitant csDMARDs and for previous bDMARDs was evaluated. A comparative sub-analysis between anti-TNFalpha drugs and tocilizumab was performed.

Results. We identified 50 patients and 86 bDMARD-courses. No significant differences were observed in age and disease duration between the seven groups. Infliximab was the most frequent first-line bDMARD (78.6%). At bDMARDs

initiation, all patients were prescribed prednisone (mean dose, 13.5 ± 10.3 mg/day) and 85.2% concomitant csDMARD therapy. 43% of treatment courses were stopped by 24 months. Golimumab had the highest DRR (71.4%), followed by infliximab (69%), adalimumab (56.3%), abatacept (50%), tocilizumab (41.1%), anakinra (0%) and rituximab (0%), $p=0.016$ (Fig. 1). Concomitant csDMARDs therapy showed positive effects on DRR (HR=2.87, 95% CI=1.19-6.92, $p=0.019$). Anti-TNFalpha drugs had significantly higher DRR compared to tocilizumab (67.2% vs 41.1%, $p=0.028$) (Fig. 2). Even in these subgroups, csDMARDs showed positive effects on DRR (HR=3.79, 95% CI=1.49-9.6, $p=0.005$).

Conclusions. Anti-TNFalpha agents had the highest DRR overall and a higher DRR in a head-to-head comparison with tocilizumab. Concomitant csDMARDs had a significant positive effect on bDMARDs DRR.

Keywords: Takayasu, retention rate, biologici.

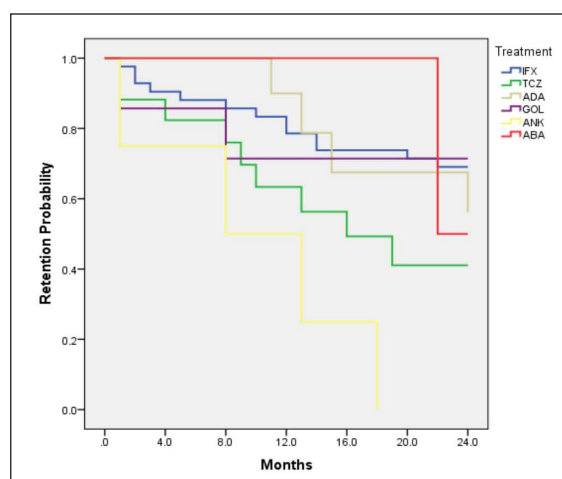


Figure 1

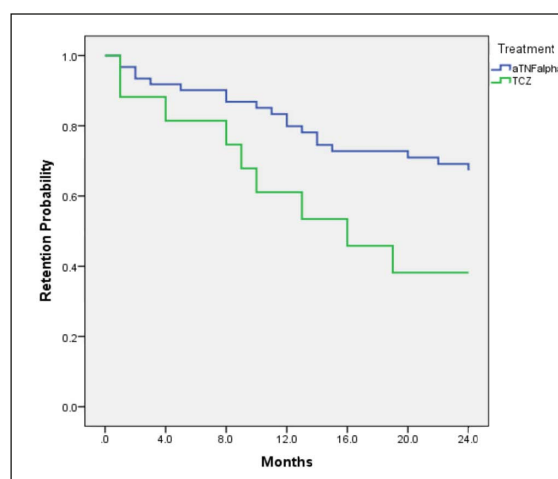


Figure 2

SINDROME OVERLAP TRA POLICONDRITE RICORRENTE E VASCULITE DEI GROSSI VASI: CASE SERIES E REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

P367

A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli, G.C. Cavalli, G. De Luca, E. Baldissera, L. Dagna
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La policondrite ricorrente (PR) è una rara malattia autoimmune sistemica caratterizzata da episodi ricidivanti di infiammazione delle cartilagini. L'infiammazione nella PR riguarda principalmente le orecchie, il naso e le vie aeree superiori. Altre sedi comunemente coinvolte sono gli occhi, le articolazioni e il sistema cardiovascolare. Il coinvolgimento cardiovascolare nei pazienti affetti da PR si associa a elevate morbilità e mortalità e nella maggior parte dei casi riguarda la valvola aortica e l'aorta (specialmente nel suo tratto ascendente). La vasculite dei grossi vasi non aortici (large vessel vasculitis, LVV) nel contesto della PR è invece un'entità clinica meno riconosciuta.

Materiali e Metodi. Abbiamo ricercato i casi di LVV tra tutti i pazienti con PR seguiti presso il Nostro Centro. Abbiamo poi eseguito una revisione sistematica della letteratura ricercando tutti i casi descritti di overlap tra PR e LVV. Abbiamo incluso solamente i pazienti con segni radiologici inequivocabili di infiammazione vascolare. Abbiamo escluso i pazienti con coinvolgimento esclusivo dell'aorta. Di tutti i pazienti abbiamo quindi valutato le caratteristiche demografiche e cliniche, la tempistica e la modalità di diagnosi di vasculite, la terapia impostata e l'outcome di malattia.

Risultati. Tra i 43 casi di PR seguiti presso il nostro Centro, abbiamo identificato 4 pazienti con overlap LVV-PR. Attraverso la revisione della letteratura abbiamo poi individuato altri

17 casi, per un totale di 21 pazienti. La diagnosi di LVV è stata concomitante o più frequentemente successiva all'esordio di PR. La maggior parte dei pazienti presentava coinvolgimento anche di altre sedi extra-condrali (principalmente occhi e articolazioni). Tutti i principali vasi originanti dall'aorta sono risultati possibile sede di malattia, con una predilezione per i tronchi sovra-aortici. Tutti i pazienti della nostra coorte sono stati trattati con almeno un csDMARD, ma in 3 di loro è stata necessaria anche l'aggiunta di un farmaco biologico. Nella revisione della letteratura, 10 pazienti (59%) sono stati trattati con almeno un csDMARD e 4 (24%) con un farmaco biologico. Una procedura interventistica vascolare si è resa necessaria in 3 dei nostri pazienti e in 7 pazienti (41%) della letteratura. 3 pazienti (18%) tra quelli riportati in letteratura sono morti prematuramente a causa di complicanze cardiovascolari correlate alla PR. La tabella 1 riassume le caratteristiche demografiche e cliniche e il tipo di trattamento ricevuto di tutti i 21 pazienti.

Conclusioni. La LVV è una manifestazione associata alla PR seria e verosimilmente sottostimata. Dato che può impattare in modo significativo sulla prognosi della PR, dovrebbe essere ricercata in tutti i pazienti con PR, specialmente in quelli con altre manifestazioni extra-condrali.

Keywords: Policondrite ricorrente, vasculite grossi vasi, overlap.

Tabella 1

Study	Age at RP onset Sex	Sites of chondritis	Other clinical features	Vasculitis diagnosis	Temporal delay (months)	First vascular sign/symptom	Imaging for vasculitis diagnosis	Aorticitis	Coronary involvement	Large arteries vasculitis	Vascular intervention	csDMARDs	SBDMARDs
Robisco (1970)	25 years Female	Nose	Arthritis	Concomitant	-	Headache, ischemic stroke	Angiography	-	-	Right CCA	-	-	-
Edelwa (1977)	46 years Male	Ear, costosternal	Episcleritis, iritis, orbital vasculitis	Subsequent	36	Angina abdominis	Angiography	Ascending, abdominal	-	Bilateral RA and IA, IMA	-	AZA, CYC	-
Seki (1981)	19 years Female	Nose, trachea	Keratitis	Subsequent	252	Heart failure	Angiography	Ascending, abdominal	-	Bilateral IA	Aortic aneurysm repair	-	-
Giordano (1984)	28 years Female	Nose, ear, trachea	Arthritis, episcleritis	Subsequent	204	Vascular bruits	Angiography	Arch	-	BCT, left CCA, left SA	-	-	-
Bowman (1991)	33 years Male	Ear, nose, larynx	Arthritis	Subsequent	5	Heart failure	Post-mortem examination	-	Right and left CA	-	-	CYC	-
Yonemitsu (2001)	59 years Female	Ear, nose	-	Subsequent	11	Headache	MRA	-	-	Bilateral ICA	-	AZA	-
Borsetto (2002)	42 years Male	Ear	Sensorineural deafness	Subsequent	72	Lower limb ischemia	CTA, angiography	Entire aorta	Left and circumflex CA	Bilateral IA, FA and SA; left RA	Aortofemoral bypass	CSA, CYC, clofazimine	-
Sasikubha (2006)	24 years Female	Ear, nose	Arthritis	Subsequent	12	Angina pectoris	Angiography	Ascending	Right and left CA	-	CABG	Dapsone	-
Vaidyanathan (2006)	24 years Female	Ear, nose	-	Subsequent	24	Heart failure	Angiography	Ascending	Right and left CA	-	-	-	-
Burkard (2007)	59 years Male	Ear, nose	Periorbital inflammation	Concomitant	-	Seizures	CTA	-	-	Left ICA and VA	-	MWF	-
Ghosh (2008)	7 years Female	Ear, nose	Pyoderma gangrenosum	Concomitant	-	-	CTA, angiography	Ascending	-	Right CCA and AA; bilateral SA	Aortic aneurysm repair	-	IFX
Stein (2008)	12 years Male	Ear, nose	Uveitis	Subsequent	60	Angina pectoris, heart failure	CTA, angiography	Ascending	Right and left CA	-	CABG	MTX, CYC	IFX
McCarthy (2009)	29 years Male	Ear, nose	Arthritis, sensorineural deafness	Subsequent	192	Angina pectoris, heart failure	Angiography	-	Right and left CA	-	CABG	MTX, AZA, CSA	IFX, RTX
Singh (2014)	51 years Male	Ear	Arthritis, Oral ulcers	Subsequent	12	Heart failure	CTA, PET, angiography	Ascending	Left CA	-	PTCA	MTX	IFX
Malik (2015)	35 years Female	Ear, nose	Arthritis, ischemic optic neuropathy	Concomitant	-	Ocular ischemic syndrome	Doppler US	-	-	Bilateral CCA, VA, SA	-	-	-
Sokolova (2016)	26 years Female	Ear, Trachea	-	Concomitant	-	Upper limb numbness	MRA	-	-	Bilateral ICA; left VA; right SA	-	-	-
Subbaramani (2017)	14 years Female	Ear, nose	Pyoderma gangrenosum	Subsequent	96	Lower limb ischemia	CTA	Arch	-	Bilateral SA; left CCA; BCT	-	CYC, AZA	-
Our cohort													
	25 years Female	Ear, nose	Oral ulcers	Subsequent	50	Lower limb claudication	MRA, PET	Abdominal	-	SMA; CT; bilateral IA	Aneurysm repair + aortofemoral bypass	AZA, MTX	GOL, TCZ
	37 years Female	Ear, nose	-	Subsequent	36	Ischemic stroke	MRA	Ascending, arch	-	Left CCA and SA; BCT; CT	-	AZA	-
	20 years Female	Ear, nose	Erythema nodosum	Subsequent	108	-	Angiography, MRA	Ascending, abdominal	Left CA	Bilateral CCA; left IA	Aortic aneurysm repair; coronary PTA	MTX, CYC/CYC	ANK, TCZ
	Male 20 years	Ear, nose	Arthritis, episcleritis, pyoderma gangrenosum	Subsequent	204	Arterial hypertension, angina pectoris	Angiography, US	-	Right and left CA	Bilateral RA; CT; SMA	CABG, Renal PTA	AZA, MWF, MTX	ETN, IFX, ADA, TCZ, ANK

EFFICACIA E SICUREZZA DI APREMILAST NELLA MALATTIA DI BEHÇET: ESPERIENZA MONOCENTRICA REAL LIFE**P368**A. Cariddi¹, G. De Luca^{1,2}, C. Campochiaro^{1,2}, N. Boffini^{1,2}, A. Tomelleri^{1,2}, G.C. Cavalli^{1,2}, L. Dagna^{1,2}¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia e la sicurezza di apremilast nel trattamento delle ulcere orali (OUs) in corso di malattia di Behçet (BD).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati in questo studio monocentrico prospettico pazienti consecutivi affetti da malattia di Behçet (secondo i criteri classificativi dell'International Study Group for Behçet's Disease) con OUs ricorrenti e resistenti e/o intolleranti alla terapia convenzionale. Criteri di inclusione: almeno una nuova OU nei 28 giorni precedenti e almeno 2 OUs attive al momento dell'arruolamento; almeno 2 episodi ricorrenti di OUs dolenti nonostante terapia con steroidi topico e sistemico e colchicina per almeno 3 mesi consecutivi e/o intolleranza a steroide o colchicina. Criteri di esclusione: uveite attiva e coinvolgimento d'organo maggiore da BD nei 12 mesi precedenti; concomitante terapia con farmaci biologici. I pazienti in terapia con DMARDs convenzionali hanno continuato ad assumere il farmaco senza incremento del dosaggio nei 3 mesi precedenti e durante le 12 settimane dello studio. È stato considerato come end-point primario il numero di OUs alla dodicesima settimana. Sono stati considerati end-point secondari: le modifiche dal baseline alla settimana 12 dell'attività di malattia, valutata mediante il Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS) e il Behçet's disease current activity form (BDCAF) score, la qualità di vita valutata mediante la Quality of Life scale (BD-QoL) e il dolore, valutato tramite VAS-dolore. Durante il follow-up sono stati registrati tutti gli eventi avversi (AEs). Sono stati utilizzati test non parametrici

ed è stata considerata statisticamente significativa una $p < 0.05$.

Risultati. 12 pazienti (8 donne; età media: 41.5 ± 4.1 anni; durata media di malattia: 64.6 ± 40.9 mesi) sono stati trattati con apremilast. Dopo 12 settimane di terapia è stata ottenuta una riduzione significativa nel numero di OUs (0.58 ± 0.67 vs 3.33 ± 1.45 al basale, $p=0.02$), associata a una riduzione dell'attività di malattia e del dolore associato alle OUs: il BSAS a 12 settimane era 16.8 ± 9.1 (da 45.9 ± 19.6 al baseline) ($p=0.02$), il BDCAF score 0.72 ± 0.65 (vs 2.45 ± 1.0 al baseline) ($p=0.04$) e il VAS-score è risultato essere 23.3 ± 13.7 (vs 67.9 ± 17.2 al basale) ($p=0.02$). Si è assistito ad un contestuale miglioramento della qualità di vita misurata mediante il BD-QoL (10.15 ± 4.11 alla settimana 12 vs 14.1 ± 4.13 al basale, $p=0.02$). Il miglioramento clinico ha consentito una sospensione della terapia steroidea in 6 pazienti e una riduzione del dosaggio in 2 pazienti ($p=0.016$). La dose media di steroide si è significativamente ridotta, da 9.17 ± 11.69 mg al basale fino a 0.83 ± 1.95 alla dodicesima settimana ($p=0.017$). La colchicina è stata sospesa in 6 pazienti su 9 ($p=0.031$); l'azatioprina è stata sospesa in tutti e 4 i pazienti che la assumevano per OUs refrattarie. La comparsa di AEs (soprattutto diarrea) ha richiesto sospensione del farmaco in 4 pazienti.

Conclusioni. I nostri dati real-life supportano l'efficacia di apremilast nel trattamento delle OUs in corso di BD ricorrenti e resistenti o intolleranti alla terapia convenzionale.

Keywords: Behçet, apremilast.

GRAVIDANZA NELL'ARTERITE DI TAKAYASU: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

P369

M. Zen¹, M. Gatto¹, F. Saccon¹, M. Larosa¹, A. Zambon², L. Iaccarino¹, A. Doria¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ²U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

Corpo del lavoro. Il raggiungimento di un migliore controllo dell'attività della malattia nell'arterite di Takayasu (AT) ha progressivamente portato ad un aumento del numero di gravidanze osservate in questa condizione. L'obiettivo di questa revisione era valutare il rapporto reciproco tra la gravidanza e l'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura per identificare tutti i casi di gravidanza nelle donne affette da AT segnalate dal 1960 al 2018, utilizzando i database PubMed ed EMBASE. Nell'analisi sono state incluse tutte le pubblicazioni in lingua inglese riguardante le donne gravide affette da AT. Sono stati considerati studi controllati randomizzati, studi controllati, studi prospettici, studi retrospettivi, case-series e case-report. Se un caso è stato segnalato in più di un lavoro, è stato considerato solo il primo lavoro pubblicato. Abbiamo usato i termini di ricerca "vasculitis", "Takayasu's arteritis" combinati con "pregnancy", "pregnancy outcome", "pregnancy complication", "gestational outcome", "fetal outcome", "obstetrical complication". Gli

articoli sono stati screenati da due autori per titolo, abstract e testo integrale.

Risultati. Abbiamo esaminato 548 gravidanze in pazienti con AT (Tab. I). L'analisi dei dati ha evidenziato un'influenza reciproca tra il decorso della malattia e l'esito della gravidanza. In particolare, abbiamo osservato un'elevata incidenza di ipertensione e preeclampsia (37,7%) e restrizione intra-uterina di crescita (18%), nonché un aumento della frequenza dei parti cesarei (39,8%). Una riacutizzazione di malattia si è verificata in una percentuale significativa di pazienti (8,5%), essendo l'attività della malattia e il preesistente danno i principali fattori di rischio per le riacutizzazioni.

Conclusioni. È necessaria un'attenta gestione dell'AT durante la gestazione, poiché la malattia può influire negativamente sui risultati ostetrici e fetali.

Keywords: Arterite di Takayasu, gravidanza, revisione sistematica.

Tabella I - Risultato della ricerca sistematica.

	No. GRAVIDANZE	Riacutizzaz ioni	Complicanze	Iperensione preeclampsia	Morte maternal	IUGR	Parto pretermine	Perdite fetalì	Taglio cesareo
Ishikawa 1982	33	0	11 (33)	14 (42)	0	4 (12)	2 (6)	2 (6)	10 (30)
Wong 1983	19	0	0	11 (58)	1 (5)	9 (47)	1 (5)	3 (16)	4 (21)
Matsumura 1992	22	0	1 (5)	5 (23)	0	-	-	2 (9)	5 (23)
Aso 1992	23	3 (13)	3 (13)	13 (57)	0	5 (22)	5 (22)	1 (4)	15 (65)
Kerr 1994	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Grcevska 1997	23	0	0	13 (57)	0	-	-	1 (4)	15 (65)
Sharma 2000	24	3 (13)	2 (8)	15 (62)	0	4 (17)	4 (17)	5 (21)	1 (4)
Gasch 2009	4	1 (25)	0	1 (25)	0	0	0	0	4 (100)
Ioscovich 2009	6	0	0	0	0	5 (83)	5 (83)	1 (17)	6 (100)
Suri 2010	37	0	5 (14)	22 (59)	1 (3)	6 (16)	6 (16)	10 (27)	7 (19)
Mandal 2012	29*	NA	1 (3.4)	29 (100)	1	15 (51)	NA	0	20 (71.5)
de Jesús 2012	11	NA	0	8	0	4	2	0	NA
Tanaka 2014	27	0	0	3 (15)	0	1 (4)	3 (11)	1 (4)	9 (33)
Singh 2015	18	-	-	11 (62)	0	11 (62)	NA	4 (22.2)	NA
Sangle 2015	11	1 (9)	2 (18)	1 (9)	0	1 (9)	2 (18)	0	NA
Luppino Assad 2015	38	NA	2 (5.2)	12 (31)	0	13 (34)	17 (45)	3 (8)	26 (68)
Comarmond 2015	98	14 (15)	29 (31)	20 (21)	0	5 (5)	8 (8)	11 (12)	15 (16)
Fredi 2015	8	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	2 (25)	6 (75)
Alpay-Kanitez 2015	10	1 (10)	0	2 (20)	0	1 (10)	2 (20)	0	NA
Gudbrandsson 2016	37	NA	2 (5.4)	2 (5.2)	0	6 (16.7)	5 (12.5)	8 (22)	3 (9)
Zhang 2017	13	1 (7.7)	3 (23)	3 (23)	0	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	12 (92.3)
Kirshenbaum 2018	13	2	NA	8 (61.3)	0	3 (23)	4 (30.7)	0	4 (30.7)
Case reports	51	6 (11.7)	8 (15.6)	17 (33.3)	0	12 (23.5)	16 (31.3)	4 (7.8)	36 (70.6)
Overall 1960-2018	548	37 (8.5)	77 (14.1)	207 (37.7)	3 (0.5)	99 (18)	61 (11.1)	46 (8.4)	198 (39.8)

NA, not available; IUGR, intrauterin growth restriction.

SIROLIMUS NEL TRATTAMENTO DELL'ARTERITE DI TAKAYASU: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P370

S. Sartorelli¹, C. Campochiaro¹, A. Tomelleri¹, E.P. Bozzolo², E. Baldissera², L. Dagna¹

IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. L'arterite di Takayasu (TA) è una rara vasculite dei grossi vasi che colpisce tipicamente pazienti di sesso femminile. Benché la patogenesi sia ancora poco chiara, una delle ipotesi sul rimodellamento vascolare interessa l'attivazione del complesso mammalian target of rapamycin (mTOR). Lo scopo dello studio è la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di sirolimus (SIR), un inibitore di mTOR, nel trattamento di pazienti affetti da TA refrattaria nella nostra esperienza monocentrica.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente selezionati pazienti affetti da TA trattati con SIR e seguiti presso la nostra Large Vessel Vasculitis Clinic tra Gennaio 2000 e Dicembre 2018. Sono stati raccolti e valutati dati demografici, caratteristiche cliniche, terapie concomitanti, evoluzione vascolare in risonanza magnetica angiografica e necessità di procedure di rivascularizzazione. L'attività di malattia è stata valutata secondo i criteri NIH, ITAS2010, ITAS-ESR, ITAS-CRP e il Physician Global Assessment (PGA). Il danno è stato misurato secondo il Vasculitis Damage Index (VDI).

Risultati. Su un totale di 128 pazienti affetti da TA, sono state selezionate e incluse 4 pazienti di sesso femminile. Tutte le pazienti sono state trattate con SIR 1 mg al dì per via orale, in assenza di concomitanti terapie con immunosoppressori convenzionali (DMARDs). Tutte le pazienti erano risultate refrattarie all'associazione di corticosteroidi e DMARDs e/o bioterapie. Le caratteristiche della malattia sono sintetizzate nella Tabella I, l'evoluzione vascolare nella Tabella II. L'età mediana alla diagnosi è 26.5 (IQR 25.75-32.75) anni. La durata mediana di TA è 74.5 (IQR 65.25-130.5) mesi. SIR è stato sospeso in una paziente a causa di addominalgia e comparsa di proteinuria 8 giorni dopo la sua introduzione. La durata mediana del follow-up (FU) in terapia con SIR nelle restanti 3 pazienti è risultata di 108 (IQR 81.5-120.5) mesi. L'analisi comparativa è stata fatta sui primi 55 mesi di FU, vale a dire sul periodo di FU più breve disponibile.

Durante 55 mesi di FU, una sola paziente ha riportato una infezione batterica grave che ha imposto l'interruzione momentanea di SIR. Nessuna paziente è stata sottoposta a procedure di rivascularizzazione. VDI è rimasto stabile in tutte le pazienti.

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che SIR possa essere una efficace ulteriore opzione terapeutica anti-proliferativa in selezionati pazienti affetti da TA refrattaria, in particolare in coloro che sono stati già sottoposti a procedure di rivasculariz-

Tabella I

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	
Prima di SIR	Procedure di rivascularizzazione	0	Bypass aorto-carotideo, aorto-femorale, aorto-omeroale e crossover femoro-femorale	3 PTCA+stents, 2 bypass aorto-coronari	
	DMARDs	MTX, CSA	AZA, MTX	MTX	
	Bioterapia	ADA, IFX	0	0	ADA
Introduzione di SIR	Motivo per introduzione di SIR	Refrattarietà a terapia combinata con MTX, CSA e IFX	Iperplasia intimale del bypass	Recente PTCA+stent	Recente PTCA+stent
	Dose di PDI mg/dl	7,5	0	15	25
	Bioterapia concomitante	IFX	0	IFX	IFX
	NIH criteria	4	3	3	2
	ITAS2010	7	8	5	1
	ITAS2010-ESR	10	10	6	2
	ITAS2010-CRP	8	8	5	2
	PGA	Attiva	Attiva	Attiva	Attiva
	VDI	6	6	5	2
	Dopo 55 mesi di FU	Dose di PDI mg/dl	5	NA	5
Bioterapia concomitante		0	NA	IFX	GOL
NIH criteria		3	NA	0	0
ITAS2010		7	NA	0	0
ITAS2010-ESR		10	NA	2	1
ITAS2010-CRP		10	NA	0	3
PGA		Attiva	NA	Inattiva	Grumbling
Bioterapia durante FU		TCZ	NA	IFX	IFX, TCZ, GOL
Eventi avversi correlati a SIR		0	Addominalgia, proteinuria.	0	Dialipidemia, infezione grave.
Sospensione		0	SI	0	0

Abbreviazioni: Sirolimus (SIR), Angioplastica coronarica percutanea (PTCA), immunosoppressori convenzionali (DMARDs), Methotrexate (MTX), Ciclosporina A (CSA), Azatioprina (AZA), Adalimumab (ADA), Infliximab (IFX), Tocilizumab (TCZ), Gollimumab (GOL), Prednisone (PDI), Follow-up (FU), Physician Global Assessment (PGA), Non applicabile (NA).

Tabella II

Lesioni arteriose	MIRA all'introduzione di SIR (rispetto al precedente esame disponibile)				MIRA dopo 55 mesi di FU in terapia con SIR			
	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4
Migliorate	0	0	0	0	0	NA	1	4
Stabili	11	7	7	8	2	NA	0	0
Peggiorate	1	0	1 (coronaria)	1 (coronaria)	2	NA	0	0
Nuove	0	0	2	0	1	NA	1	0

Abbreviazioni: Risonanza Magnetica Angiografica (MRA), Sirolimus (SIR), Follow-up (FU), Non applicabile (NA).

zazione. SIR quindi sembra essere efficace nel prevenire sia le restenosi dei vasi già rivascularizzati sia l'accumulo di danno. Alla luce dei nostri dati preliminari, non è tuttavia possibile esprimere considerazioni chiare sul ruolo di SIR nel controllo dell'attività di malattia. Ulteriori studi sono necessari al riguardo.

Keywords: mTOR, vasculiti, Takayasu.

PREVALENZA DI BORSITE SUBACROMION-DELTOIDEA E TROCANTERICA IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA. UNA VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA

P371

A. Petrucci, A. Batticciotto, A. Cappelli, P. Balzarini, L. Galvani, L. Steidl

S.S. Reumatologia. Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi. ASST - Settelaghi, Varese

Corpo del lavoro. La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria cronica sistemica ad eziopatogenesi sconosciuta (probabilmente di natura vasculitica) caratterizzata clinicamente da rigidità e limitazione del cingolo scapolare e pelvico.

Le manifestazioni patognomoniche cliniche e sierologiche si associano frequentemente a caratteristiche alterazioni infiammatorie quali le borsiti subacromion-deltoidica (SAD) o trocanteriche e la tenosinovite del capo lungo del bicipite (CBL) visualizzabili anche attraverso varie metodiche di imaging. In particolare negli ultimi anni numerosi studi hanno validato la metodica ultrasonografica (US) quale strumento capace di identificare, con elevata prevalenza, borsiti SAD e trocanteriche in pazienti con PMR. Come noto, l'approccio terapeutico di prima scelta si basa sulla somministrazione di farmaci corticosteroidi per un periodo medio di circa 12 mesi, ma per motivi, ad oggi ancora ignoti, una buona percentuale di pazienti presenta un decorso atipico e necessita un trattamento continuativo con basse dosi steroidee per un lasso di tempo superiore.

Pertanto scopo del lavoro è stato quello di valutare, attraverso l'indagine US, la prevalenza di borsiti SAD e trocanteriche in una coorte di pazienti consecutivi affetti da PMR e di esaminare l'eventuale persistenza in pazienti che mantengono la terapia steroidea oltre i 12 mesi.

Materiali e Metodi. Una coorte consecutiva di 38 pazienti

con diagnosi clinica di PMR in follow up presso l'Unità Operativa Semplice di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera ASST-Settelaghi Ospedale di Circolo di Varese è stata valutata ultrasonograficamente (Esaote MyLab Eight con sonda lineare 6-18 MHz) nel rispetto della normale routine clinica. Dei pazienti sono state prese inoltre in considerazione le variabili anamnestiche, demografiche e cliniche.

Risultati. La coorte studiata comprende 38 pazienti, di cui 15 maschi (M) e 23 femmine (F) con età media di $72,6 \pm 8,1$ anni. All'US, il 55,3% (21/38) presentava un interessamento flogistico in almeno una borsa SAD mentre il 28,9% (11/38) presentava un coinvolgimento della borsa trocanterica. Dall'analisi statistica sono risultate significative le associazioni tra borsite SAD e limitazione del cingolo scapolare ($p=0,013$), borsite trocanterica e limitazione del cingolo pelvico ($p=0,044$) e tra la presenza di borsite SAD e la persistenza in terapia steroidea dei pazienti in studio ($p=0,05$).

Conclusioni. La valutazione ultrasonografica di una coorte di pazienti affetti da PMR seguita presso l'unità operativa di Reumatologia ha individuato un'elevata prevalenza di alterazioni bursitiche sia a livello del cingolo scapolare che a livello del cingolo pelvico. La persistenza di borsite SAD sembra essere correlata alla necessità di un trattamento steroideo continuativo oltre i 12 mesi dalla diagnosi.

Keywords: Polimialgia reumatica, ecografia, borsite.

CORRELAZIONE TRA HLA-B51 E FENOTIPO DI MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

P372

N. Lascaro¹, M.C. Padula¹, A.A. Padula¹, S. D'Angelo^{1,2}, P. Leccese¹

¹Istituto Reumatologico Lucania (IReL) e Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Potenza; ²Fondazione Basilicata Ricerca Biomedica (BRB), Potenza

Corpo del lavoro. La Malattia di Behçet (MB) è una vasculite cronica multisistemica caratterizzata da una varietà di manifestazioni cliniche che includono aftosi orale, ulcere genitali ed un ampio spettro di lesioni cutanee; altre caratteristiche peculiari sono le infiammazioni dell'occhio, delle articolazioni, dell'apparato gastro-enterico e il coinvolgimento neurologico. L'eziologia della MB rimane tuttora sconosciuta; sebbene molti studi abbiano valutato l'HLA-B51 come principale fattore di suscettibilità alla malattia, pochi lavori su ampie coorti hanno analizzato la positività dell'antigene nell'ambito delle manifestazioni cliniche. Scopo dello studio è valutare la correlazione tra il fenotipo di malattia e la presenza dell'HLA-B51 in una coorte monocentrica di pazienti italiani affetti da MB.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente pazienti con diagnosi di MB formulata secondo i criteri ISG (International Study Group), visitati presso il nostro centro da Gennaio 2000 fino a Dicembre 2018; i dati demografici e clinici e lo stato dell'HLA-B51 sono stati ottenuti mediante la revisione delle cartelle cliniche. La differenza tra i due gruppi è stata analizzata mediante test del chi-quadrato. La significatività statistica è definita da un valore di p inferiore o uguale a 0.01.

Risultati. Nel nostro database abbiamo identificato 285 pa-

zienti: 31 di questi sono stati esclusi poiché non soddisfacevano i criteri per la diagnosi. Dei 254 pazienti valutati 169 mostravano positività per l'HLA-B51, senza differenze statisticamente significative tra i due sessi. I risultati sono riassunti nella tabella I. Abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative per aftosi orale, ulcere genitali, lesioni papulo-pustolose, eritema nodoso, uveite posteriore, artrite, febbre e manifestazioni neurologiche che risultavano essere più frequenti nel gruppo dei pazienti con positività dell'HLA-B51. I dati ottenuti sono in linea con i lavori presenti in letteratura che riportano una maggior frequenza di ulcere genitali, coinvolgimento oculare e manifestazioni muco-cutanee in pazienti HLA-B51 positivi nonché un peggior decorso della patologia.

Conclusioni. I dati relativi alla nostra coorte di pazienti affetti da MB evidenziano che le manifestazioni muco-cutanee, l'uveite posteriore, la febbre, il coinvolgimento articolare e neurologico risultano essere più frequenti nei pazienti portatori dell'allele HLA-B51. Studi futuri potrebbero indagare l'eventuale correlazione tra le manifestazioni cliniche più frequenti e i sottotipi dell'allele.

Keywords: Malattia di Behçet, HLA-B51, Manifestazioni cliniche.

Tabella I

	Totale (254)	HLA-B51+ n (%)	HLA-B51- n (%)	p-value
Afte orali	254	169 (66.5)	85 (33.5)	<0,01
Ulcere genitali	159	101 (39.8)	58 (22.8)	<0,01
Epididimite	8	7 (2.7)	1 (0.4)	ns
Follicolite	46	29 (11.4)	17 (6.7)	ns
Papulo-pustole	163	110 (4.3)	53 (20.9)	<0,01
Eritema nodoso	127	86 (33.8)	41 (16.1)	<0,01
Pathergy test	20	12 (4.7)	8 (3.1)	ns
Uveite anteriore	31	19 (7.5)	12 (4.7)	ns
Uveite posteriore/vasculite retinica	53	44 (17.3)	9 (3.5)	<0,01
Panuveite	24	17 (6.7)	7 (2.7)	ns
Artrite	70	46 (18.1)	24 (9.4)	<0,01
Artralgie	97	63 (24.8)	34 (3.4)	<0,01
Manifestazioni neurologiche	30	23 (9.1)	7 (2.8)	<0,01
Cefalea	35	21 (8.3)	14 (5.5)	ns
Trombosi venosa superficiale	31	21 (8.3)	10 (3.9)	ns
Trombosi venosa profonda	15	9 (3.5)	6 (2.4)	ns
Trombosi arteriosa	4	3 (1.2)	1 (0.4)	ns
Aneurismi	5	2 (0.8)	3 (1.2)	ns
Manifestazioni intestinali	34	21 (8.3)	13 (5.1)	ns
Febbre	109	72 (28.3)	37 (14.6)	<0,01
Astenia	66	42 (16.5)	24 (9.4)	ns

LA VALUTAZIONE DI FDG-PET/TC SERIATE DURANTE IL FOLLOW-UP DELLE VASCULITI DEI GRANDI VASI**P373****D. Bruno¹, A. Zoli^{1,2}, A. Musto¹, L. Gigante¹, L. Leccisotti³, A. Giordano³, P.G. Cerasuolo¹, S.L. Bosello^{1,2}, E. Gremese^{1,2}***¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³U.O.C. Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma*

Corpo del lavoro. Non esistono biomarcatori specifici per il monitoraggio dell'attività di malattia delle vasculiti dei grandi vasi (LVV) e il ruolo della FDG-PET/TC nella valutazione della risposta alla terapia non è chiaro. Lo scopo dello studio è stato valutare il ruolo di FDG-PET/TC ripetute durante il follow-up in una coorte di pazienti affetti da LVV.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 32 pazienti affetti da LVV, 25(78.1%) con diagnosi di Arterite a cellule giganti (GCA) e 7(21.9%) di Arterite di Takayasu (TKA). La mediana della durata di malattia nella coorte era di 4 mesi. I pazienti, sono stati trattati secondo le raccomandazioni EULAR e sono stati sottoposti ad esame PET-TC al basale (T0) e durante il follow-up (T1). La valutazione PET-TC è stata basata su una scala visiva [LVV visual grading (Grado 0-3)] ed una valutazione quantitativa [SUV, standardized uptake value (Score 1-5)], in linea con le nuove raccomandazioni SNMMI/EANM. In corrispondenza dell'esame strumentale basale e di follow-up è stata effettuata valutazione clinico-laboratoristica con misurazione degli indici di flogosi (VES e PCR).

Risultati. Nei 32 pazienti con LVV valutati [(età:63.3±13.9 anni; sesso femminile: 20(62.5%)] il primo esame FDG-PET/TC è stato eseguito in presenza di una malattia clinicamente attiva e/o con elevati indici di flogosi (VES T0:58.6 ±41.4 mm/h, PCR T0:45.6 ±45.6 mg/l).

In 19 (54.4%) soggetti l'esame PET-TC ha confermato al basale patologia vasculitica extra-cranica in fase di attività (LVV visual grading, Grado 2-3). Al basale i SUV misurati a livello aortico, carotideo, ascellare e succlavio non correlavano con gli indici di flogosi.

Durante un follow-up medio di 11.5±5.4 mesi, tutti i pazienti

sono stati sottoposti ad un secondo esame FDG-PET/TC. Nel periodo di osservazione si è registrata una riduzione significativa dei valori di VES (22.1 ±24.4 mm/h, p=0.02 vs T0) e di PCR (9.0±14.5 mg/l, p=0.002 vs T0), e 19 (59.4%) soggetti hanno raggiunto una remissione clinico-laboratoristica intesa come l'assenza di segni e/o sintomi clinici con indici di flogosi negativi.

Il secondo esame FDG-PET/TC ha mostrato una riduzione significativa dei valori SUV rispetto al basale a livello di aorta discendente (T0:3.0±1.1 vs T1:2.6±1.0;p=0.03), arteria succlavia dx (T0:2.7±1.5 vs T1:2.1±0.8; p=0.02), arteria succlavia sx (T0:3.0 ±1.4 vs T1:2.3±0.9; p=0.02), arteria ascellare dx (T0:2.6±1.4 vs T1:1.8±0.7; p=0.02) e arteria ascellare sx (T0:2.5±1.2 vs T1:1.8±0.6;p=0.02); in 11 pazienti (57.9%) è stata registrata una negativizzazione della PET-TC (LVV visual grading, Grado 0-1) rispetto all'esame precedente. Otto pazienti (25%) presentavano una patologia vasculitica ancora attiva (LVV visual grading, Grado 2-3) e 4 di questi erano in remissione clinico-laboratoristica. Non è emersa alcuna correlazione tra il grading proposto e lo stato di remissione clinica e laboratoristica al basale e durante il follow-up.

Conclusioni. I nostri dati sull'esecuzione di PET-TC seriate confermano l'utilità di questo esame nel monitoraggio delle LVV. In particolare sembra emergere un ruolo cruciale di questo esame di imaging nei pazienti in remissione clinico-laboratoristica dove una PET/TC probante di malattia attiva potrebbe guidare la terapia.

Keywords: Vasculiti dei grandi vasi, follow-up, ruolo FDG-PET/TC.

EFFICACIA DI APREMILAST NEL COINVOLGIMENTO MUCOSALE MULTIREFRATTARIO DELLA MALATTIA DI BEHÇET

P374

G. Lopalco¹, D. Rigante^{2,3}, V. Venerito⁴, P. Leccese⁴, G. Emmi⁵, L. Cantarini⁶, A. Vitale⁶, N. Lascaro⁴, G. Di Scala⁵, C. Fabiani⁶, M. Giannotta¹, S. Schiraldi¹, M. Fornaro¹, F. Cacciapaglia¹, A. Abbruzzese¹, M.G. Anelli¹, C. Scioscia¹, G. Lapadula¹, F. Iannone¹

¹Università di Bari; ²Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; ³Università Cattolica Sacro Cuore, Roma;

⁴Ospedale San Carlo, Potenza; ⁵Università di Firenze; ⁶Università di Siena

Corpo del lavoro. Le afte orali e genitali recidivanti, manifestazioni patognomiche della malattia di Behçet (MB), possono risultare resistenti ai trattamenti immunosoppressivi convenzionali. Scopo del nostro studio era finalizzato a valutare la efficacia nella real-life dell'inibitore della fosfodiesterasi-4 apremilast in pazienti con MB affetti da aftosi bipolare refrattaria a terapia convenzionale ed a trattamento con farmaci biotecnologici.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato in maniera retrospettiva pazienti affetti da MB con ulcere orali e genitali sottoposti a trattamento con apremilast per inadeguata risposta a farmaci immunosoppressori tradizionali e biotecnologici. Abbiamo analizzato il numero totale di afte orali e genitali e le eventuali recidive occorse durante l'intero periodo di osservazione della durata di 6 mesi. In aggiunta, il dolore causato dalle ulcere e l'attività di malattia sono stati rispettivamente valutati mediante scala analogica visiva (espressa in 10 mm) ed il Behçet Disease Current Activity Form (BDCAF).

Risultati. Tredici pazienti con MB sono stati analizzati. A 6 mesi di follow-up, il numero medio di ulcere orali ed il numero medio di recidive di aftosi orale erano più bassi rispetto al basale ($p=0.03$, per entrambi), mentre si osservava solo un trend positivo per le ulcere genitali ($p=0.07$). La VAS dolore era 67 ± 16 al baseline, mentre un rapido miglioramento veniva registrato già a 3 mesi (29 ± 32 , $p<0.01$) dall'inizio del trattamento con apremilast, e ulteriormente confermato a 6 mesi (20 ± 19 , $p<0.01$). Analogamente, si osservava un decremento

del valore del BDCAF che passava da 4.5 ± 2.9 del basale a 3.2 ± 3.4 al 3° mese di follow-up ($p<0.05$), rimanendo poi persistentemente basso fino al termine del periodo di osservazione di 6 mesi (2.3 ± 3.7 , $p<0.05$) (Tabella I). Nessun evento avverso serio veniva riportato durante l'intero corso del trattamento.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che apremilast è in grado di determinare un precoce e significativo miglioramento delle ulcere orali e genitali nella real-life di pazienti affetti da MB multirefrattaria a trattamento convenzionale ed a farmaci biologici.

Bibliografia

- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 808-818.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behçet's syndrome - a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1510-1518.
- Hatemi G, Mahr A, Takeno D, Kim YD, Melikoglu M, Cheng S, et al. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase III randomised, placebo-controlled, double-blind study (RELIEF). *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (Suppl.): A91.

Keywords: Behçet disease, aftosi bipolare, apremilast.

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche dei 13 pazienti con malattia di Behçet's analizzati nel nostro studio.

Caratteristiche demografiche		Caratteristiche cliniche alla diagnosi, n (%)	
Femmine, n (%)	9 (69.2)	Coinvolgimento oculare	4 (30.8)
Età, anni, media (SD)	44.1 (11.2)	Ulcere orali	13 (100)
HLA-B51 positività, n (%)	6 (54.5)	Ulcere genitali	9 (69.2)
Durata di malattia all'inizio di APR, mesi, media (SD)	154.2 (167.8)	Coinvolgimento cutaneo	7 (53.8)
Precedenti agenti biologici, n (%)		Coinvolgimento articolare	10 (76.9)
TNF- α inhibitors	10 (76.9)	Coinvolgimento del sistema nervoso centrale	1 (7.7)
Anakinra	4 (30.8)	Coinvolgimento vascolare	2 (15.4)
Ustekinumab	2 (15.4)	Coinvolgimento gastrointestinale	6 (46.1)
Immunosoppressori precedenti, n (%)		Terapia di combinazione al basale, n (%)	
Colchicina	10 (76.9)	Colchicina	4 (30.8)
Ciclosporina A	4 (30.8)	Immunoglobuline endovena	1 (7.7)
Metotrexate	3 (23.1)	Anakinra	1 (7.7)
Azatioprina	9 (69.2)	Steroide a basse dosi (≤ 10 mg prednisone /die)	10 (76.6)
Altri (Ciclofosfamide, Talidomide, Sulfasalazina)	7 (53.9)	Steroide ad alte dosi (> 10 mg prednisone /die)	2 (15.4)
Recidive del coinvolgimento mucosale nelle 4 settimane prima dell'inizio di APR			
Recidive della ulcere orali, media (SD)	2.2 (3.1)	Recidive delle ulcere genitali, media (SD)	0.5 (0.7)
Coinvolgimento Mucosale, VAS dolore e BDCAF valutato al basale e durante l'intero periodo di osservazione			
	Basale 13 pazienti	3 mesi 12 pazienti	6 mesi 8 pazienti
Ulcere orali, mediana (IQR)	1 (1-1)	0 (0-1)*	0 (0-1)*
Ulcere genitali, mediana (IQR)	0 (0-1)	0 (0-0)*	0 (0-0)
BDCAF, media (SD)	4.5 (2.9)	3.2 (3.4)*	2.37 (3.70)*
VAS dolore, media (SD)	67.5 (16.6)	29 (32.1)**	20 (19.1)*
	** $p<0.01$	* $p < 0.05$	

Abbreviazioni: APR: Apremilast; BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Form; VAS: Visual Analogue Scale

ATTIVITÀ DI MALATTIA E QUALITÀ DI VITA NELLA SINDROME DI BEHÇET: IL RUOLO DEI PATIENT REPORTED OUTCOME

P375

A. Figliomeni, A. Parma, V. Signorini, E. Calabresi, R. Talarico, M. Mosca

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Corpo del lavoro. Lo scopo principale di questo studio è descrivere il ruolo della qualità della vita nei pazienti con Sindrome di Behçet (SB) valutata attraverso i Patient Reported Outcome (PRO); l'obiettivo secondario è valutare la correlazione tra l'attività di malattia, i sintomi psichiatrici e la qualità della vita.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 147 pazienti (86 maschi, 61 femmine) classificati come affetti da SB in accordo con i criteri dell'International Study Group (ISG). L'età media è 41 ± 7 anni (18-77), mentre la durata di malattia è di 11 ± 4 anni (5-18) e il follow-up medio di 7 ± 3 anni.

L'attività di malattia è stata valutata attraverso il Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF), mentre per la qualità della vita è stato utilizzato lo Short-form-36 (SF-36). L'attività di malattia è stata comparata con lo score globale dell'SF-36 e con ciascuna delle sue sotto-categorie (attività fisica, disabilità fisica, dolore fisico, stato di salute generale, vitalità, attività sociale, stato emotivo e salute mentale, in accordo con la IV edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV). Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il t-test di Student, il test di Mann-Whitney-U, ANOVA e la correlazione di Pearson.

Risultati. Al momento della valutazione, in accordo con il BDCAF, 48 pazienti con SB (33%) presentavano una malattia clinicamente attiva e caratterizzata da diversi tipi di coinvolgimento d'organo (40 con impegno muco-cutaneo, 18 oculare, 8 articolare, 5 neurologico e 4 gastroenterico). Come previsto,

gli score medi registrati con l'SF-36 sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con una malattia clinicamente attiva. In particolare, il sesso femminile presentava punteggi di SF-36 significativamente minori se comparati con il sesso maschile. Analizzando ciascun dominio dell'SF-36 abbiamo riscontrato che i pazienti con manifestazioni muco-cutanee in stato di attività presentavano degli score minori nella disabilità fisica ($p=0,004$), dolore fisico ($p=0,003$), salute globale ($p=0,001$) e vitalità ($p=0,001$). In particolare, la vitalità ($p=0,001$), la disabilità fisica ($p=0,004$), l'attività sociale ($p=0,001$), lo stato emotivo ($p=0,003$) e la salute mentale ($p=0,001$) hanno presentato score significativamente inferiori in pazienti con manifestazioni muco-cutanee in fase di attività rispetto ai pazienti con altri tipi di impegno. Inoltre, abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra l'attività di malattia, la prevalenza del disturbo bipolare e il peggioramento della qualità della vita.

Conclusioni. La combinazione dei dati estrapolati dai PRO e l'attività di malattia ha dimostrato di fornire maggiori informazioni rispetto alla sola considerazione dell'attività di malattia. Questi dati suggeriscono che la valutazione della SB richiede un approccio multi-dimensionale che includa l'attività di malattia, il danno e la qualità della vita.

Keywords: Sindrome di Behçet, qualità della vita, patient reported outcome.

FATTORI PREDITTIVI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI CON MORBO DI BEHÇET

P376

E. Calabresi, A. Parma, V. Signorini, A. Figliomeni, R. Talarico, M. Mosca

U.O. Reumatologia, Pisa

Corpo del lavoro. Il morbo di Behçet (MB) è generalmente caratterizzato da uno spettro variabile di profili di malattia: mentre l'impegno prevalentemente muco-cutaneo ed artrite rappresentano l'unica caratteristica dei pazienti con un andamento benigno di malattia, altri pazienti possono potenzialmente sviluppare impegno oculare, neurologico o vascolare. Obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'attività di malattia in una coorte di pazienti con MB seguiti in un ambulatorio dedicato in un centro di terzo livello; obiettivo secondario è stato invece quello di identificare potenziali fattori predittivi di attività di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 142 pazienti (76 uomini e 66 donne; età media 39 ± 7 anni, durata media di malattia 12 ± 4 anni) con diagnosi di MB in accordo con i criteri ISG. L'attività di malattia è stata valutata tramite BDCAF. I pazienti sono anche stati categorizzati come aventi coinvolgimento maggiore o minore di MB in caso presenza o assenza di interessamento oculare, neurologico o vascolare nella storia clinica.

Risultati. Al momento della visita, il 37% dei pazienti presentava una malattia attiva; 36 pazienti avevano un interessamento muco-cutaneo, 21 oculare, 10 articolare, 6 neurologico e 4 gastroenterico. Il 52% dei pazienti nella storia di malattia aveva presentato un interessamento severo e, tra questi, la maggioranza era costituita da pazienti maschi HLA B51 positivi; inoltre, l'età di insorgenza di malattia rappresentava un fattore predittivo addizionale di attività durante il follow-up.

Conclusioni. Pazienti giovani e di sesso maschile con MB sono più propensi ad avere un quadro di malattia più severo, a causa di una aumentata frequenza sia della morbilità che della mortalità, secondarie all'interessamento oculare, neurologico o vascolare. La variazione della prognosi associata a sesso o età differenti può rappresentare un elemento utile ed essenziale per adattare la gestione della malattia non solo al tipo e alla severità dei sintomi, ma anche al profilo epidemiologico dei pazienti con MB.

Keywords: Morbo di Behçet, neuro Behçet, vasculiti.

IL RUOLO DI DIVERSI MARCATORI DI SUSCETTIBILITÀ ALLA MALATTIA DI BEHÇET: UN CASO FAMILIARE

P377

M.C. Padula¹, P. Leccese¹, N. Lascaro¹, T. Carbone¹, A.A. Padula¹, G. Martelli², S. D'Angelo^{1,3}

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

Corpo del lavoro. Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) sono diventati uno strumento fondamentale per comprendere la patogenesi di patologie complesse, tra cui la malattia di Behçet (MB), una vasculite cronica multisistemica, per la quale è descritto il ruolo del contributo genetico al fenotipo clinico. Gli stessi hanno evidenziato che diversi polimorfismi del singolo nucleotide (SNPs) sono correlati alla suscettibilità alla patologia. Il presente studio familiare ha lo scopo di genotipizzare un pannello di geni coinvolti nella risposta infiammatoria e nell'immunità in una famiglia di pazienti italiani affetti da MB, al fine di individuare eventuali cluster genetici fenotipo-correlati.

Materiali e Metodi. I pazienti analizzati sono due fratelli (MB1 e MB2, di anni 41 e 46) e una sorella (MB3, di anni 43) affetti da MB reclutati presso il nostro centro. Il DNA genomico è stato estratto a partire dal sangue intero dei pazienti, previa firma del consenso informato per la partecipazione allo studio. Sono stati selezionati, a seguito di consultazione di database specifici delle varianti geniche, gli undici tagSNPs di seguito riportati: rs17482078 e rs27044 di ERAP1, rs1800872 e rs1518111 di IL10, rs17375018 di IL23R, rs924080 di IL23R-IL12RB2, rs7572482 di STAT4, rs7616215 di CCR1, rs2617170 di KLRC4, rs3825427 e rs9557190 di UBAC2. Sulla base delle sequenze di riferimento sono stati disegnati i primers per la coverage di ciascun polimorfismo. Gli SNPs sono stati genotipizzati mediante amplificazione in vitro

(PCR), sottoposti a corsa elettroforetica su gel di agarosio, a sequenziamento diretto e ad analisi di similarità in silico.

Risultati. I pazienti analizzati sono caratterizzati da prevalente interessamento di malattia muco-cutaneo (afte orali e papulopustolosi), ma anche da manifestazioni articolari e positività dell'HLA-B*51. È stato riscontrato l'interessamento vascolare (trombosi venosa profonda) per i pazienti MB1 e MB3, mentre per MB1 e MB2 sono presenti manifestazioni sistemiche di malattie (febbre e astenia). I risultati dell'analisi genetica sono riportati in Tab. I. Le varianti rs27044 di ERAP1 e rs7572482 di STAT4 sono state individuate nel DNA di tutti e tre i campioni in studio. Gli altri polimorfismi differenziali sono caratterizzati da variabilità nella loro distribuzione intra-campioni e non originano, pertanto, raggruppamenti in grado di correlare il genotipo al fenotipo (manifestazioni cliniche).

Conclusioni. I nostri risultati evidenziano, oltre all'eterogeneità fenotipica di malattia, variabilità genetica intra-familiare. Sono pochissimi i dati di letteratura in merito a casi familiari di MB volti ad indagare il background genetico della patologia, pertanto il presente studio, da estendere ad altri membri della famiglia e ad altre famiglie, potrebbe rappresentare uno "studio modello" utile ad aumentare le conoscenze ad oggi disponibili sull'eterogeneità e sulla correlazione genotipo-fenotipo.

Keywords: Malattia di Behçet, caso familiare, genotipizzazione.

Tabella I - Distribuzione dei tagSNPs in analisi nei pazienti MB1, MB2, e MB3: la presenza di ciascun polimorfismo è indicata con X, mentre il riquadro vuoto denota l'assenza del polimorfismo. I polimorfismi non riportati in tabella sono assenti in tutti i campioni analizzati.

	rs27044	rs1800872	rs924080	rs17375018	rs7572482	rs9517668
MB1	X	X	X		X	
MB2	X		X	X	X	X
MB3	X			X	X	

CASO CLINICO: MALATTIA IGG4-RELATA CON INTERESSAMENTO DELL'AORTA TORACICA, DELLE CORONARIE E PANCREATITE

P378

I. Giovannini, E. Cavallaro, S. Zandonella Callegher, G. De Marchi, S. Sacco, L. Quartuccio, S. De Vita
 Presidio Ospedaliero Universitario, Santa Maria della Misericordia di Udine

Corpo del lavoro. Paziente maschio caucasico di 56 anni, presentava calo ponderale e febbre remittente. Interpretato come evento infettivo, veniva trattato con terapia antibiotica senza beneficio. Eseguiva RX torace che mostrava uno slargamento del mediastino, approfondito mediante angio-TC con riscontro di aneurisma dell'aorta toracica ascendente (56 mm) e dell'aorta discendente (36 mm) con ispessimento parietale (5 mm). Veniva ricoverato in cardiologia per sospetta aortite.

Materiali e Metodi. Agli ematochimici: PCR 39 mg/L; VES 75 mm/h; leucocitosi, piastrinosi (490.000/uL), ipergammaglobulinemia. Si approfondiva mediante PET/TC: captazione all'arco aortico (SUV 5,3) e all'arteria polmonare dx (SUV 5,9).

Dopo esclusione di eziologia infettiva (negativi: Quantiferon, Treponema, HIV, HBV, HCV, emocolture), nell'ipotesi di aortite autoimmune (IgG4 12%), si avviava terapia steroidea associata a ciclofosfamide, fino alla dose cumulativa di 6 grammi, con riduzione della flogosi e della captazione aortica alla PET (seppur sempre presente) ma con incremento del diametro dell'aneurisma (fino a 61 mm). Veniva pertanto sottoposto a sostituzione dell'aorta ascendente ed arco aortico con reimpianto dei tronchi sovraortici su protesi e posizionamento di protesi tubulare in aorta toracica discendente (elephant trunk), nel contempo si riscontrava una malattia coronarica bivascolare con aspetti morfologicamente compatibili con processo flogistico che veniva trattata con bypass. Si eseguiva campionamento istologico, risultato compatibile con aortite IgG4-relata ("la conta delle IgG4 è risultata nelle aree hot spot di ca. 55-60/HPF con rapporto IgG4/IgG fino al 60%; aortite linfo-plasmacellulare, preferenzialmente IgG4-relata").

Risultati. Alla luce della diagnosi istologica, si riavviava la terapia steroidea e si proseguiva ciclofosfamide fino a 12 grammi totali con negativizzazione della flogosi. Successivamente si impostava terapia di mantenimento con azatioprina, terapia tuttavia interrotta per rialzo di transaminasi ed amilasi. Data l'assenza di sintomatologia, si decideva di monitorare gli ematochimici in attesa di rivalutazione imaging PET/TC.

Per il persistente riscontro di iperamilasemia nonostante la sospensione di azatioprina, veniva indagata associazione tra malattia da IgG4 e pancreatite autoimmune mediante RMN addome, che evidenziava alterazioni pancreatiche compatibili. Si concludeva per malattia da IgG4 ad interessamento aortico, coronarico e pancreatico e, data la persistenza di captazione invariata in PET/TC nonostante la terapia con ciclofosfamide ed azatioprina eseguita, si optava per infusioni di rituximab nella primavera 2019.

Conclusioni. Conclusioni: La malattia IgG4-relata è una condizione fibro-infiammatoria che può colpire qualsiasi organo. L'interessamento sclerosante dell'aorta toracica è descritto in meno del 10% dei casi e la diagnosi è fondamentalmente basata su criteri istopatologici. Nel caso descritto, la terapia steroidea è risultata efficace, mentre ciclofosfamide ed azatioprina si sono rivelate insufficienti per mantenere sotto controllo la malattia. La terapia di scelta rimane il rituximab, che potrebbe essere utilizzato sin dalla diagnosi assieme alla terapia steroidea.

Keywords: IgG4, aortite, rituximab.

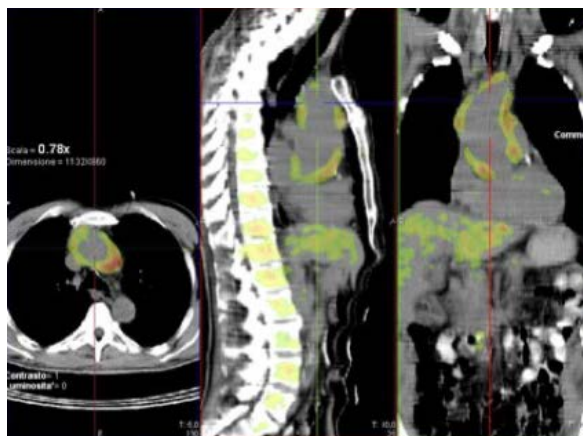


Figura 1 - Pre-trattamento.

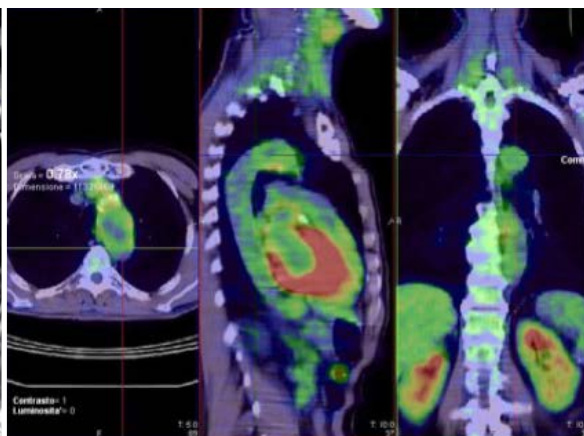


Figura 2 - Post-trattamento.

**SINDROME DI BERNARD - HORNER E VASCULITE DEI GROSSI VASI:
DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA****P379**

F. Bozzao, P. Tomietto, K. Giral-di-Smitova, S. Bettio, F. Fischett, B. Fabris
ASUITS, Trieste

Corpo del lavoro. La sindrome di Bernard - Horner è secondaria ad una lesione del sistema nervoso simpatico cranio - cervicale. Presentiamo un caso clinico in cui essa è la manifestazione d'esordio di una vasculite dei grossi vasi.

Materiali e Metodi. La paziente, donna di 52 anni, giungeva in PS per cefalea all'emicapo sinistro da 4 giorni e comparsa improvvisa di asimmetria pupillare. All'esame obiettivo neurologico si rilevava miiosi, enoftalmo e ptosi all'occhio sinistro e si poneva diagnosi di sindrome di Bernard - Horner. Veniva eseguita TC capo (nella norma) e angio-TC tronchi sopra-aortici e intracranica, con riscontro di possibile dissecazione dell'arteria carotide interna (ICA) di sinistra, reperto tuttavia non confermato all'angiografia cerebrale. Quest'ultima rilevava invece progressiva riduzione eccentrica del calibro dell'ICA sinistra, specie al passaggio tra porzione extracranica e petrosa (vedi figura) e multiple irregolarità parietali a carico delle arterie vertebrali. Agli esami ematochimici, emocromo, funzione renale, epatica nella norma, VES e PCR nei limiti (rispettivamente 0,6 mg/l e 14 mm/h); sierologia epatite B e C negativa. Risultavano inoltre negativi, assenti o in range di normalità: ANCA, ANA, anti-ENA, anti-DNA, C3 e C4, anticorpi anti-cardiolipina, anticorpi anti-Beta2-glioproteina 1, Lupus Anticoagulans Test. Alla RMN encefalo, non significative alterazioni parenchimali e dei vasi arteriosi del circolo del Willis; nella norma ecocardiogramma e TC con angio-TC torace e addome. Nel sospetto di vasculite dei grossi vasi ad iniziale localizzazione all'ICA sinistra, si avviava terapia steroidea (Metilprednisolone 1 g/die per tre giorni, poi Predni-

sone equivalente 1 mg/kg/die, a posologia a scalare) e anti-aggregante (Clopidogrel 75 mg/die), con progressivo miglioramento clinico. A quattro mesi dall'esordio, si introduceva Ciclofosfamide 500 mg/settimana, sostituita dopo quattro mesi con Micofenolato Mofetiledopo 2 g/die. All'angio-TC a sei mesi, notevole riduzione della stenosi dell'ICA sinistra. A otto mesi, persistente benessere clinico.

Risultati. Sebbene sia generalmente spia di neoplasie dell'apice polmonare e di eventi cerebro-vascolari, alcuni case reports segnalano che la sindrome di Bernard - Horner può anche rappresentare l'esordio di alcune vasculiti sistemiche, a causa di un'irritazione del plesso nervoso cervicale che decorre attorno ai grossi vasi del collo (Arterite Giganto-Cellulare e di Takayasu) o infiltrazione granulomatosa di piccoli vasi e fibre nervose dell'occhio (Granulomatosi con Poliangiote). Nel nostro caso, sebbene in assenza di una diagnosi istopatologica di certezza e di elevazione degli indici di flogosi, si è ipotizzata una sindrome di Bernard - Horner da vasculite dei grossi vasi, data la coesistenza di forte cefalea, la graduale risoluzione del quadro dopo avvio della terapia steroidea e l'esclusione delle cause più frequenti alle indagini strumentali.

Conclusioni. In presenza di elementi clinici e strumentali suggestivi, può essere sospettata una sindrome di Bernard - Horner ad eziologia vasculitica, anche in assenza di un aumento degli indici di flogosi.

Keywords: Bernard-Horner syndrome, systemic vasculitis, internal carotid artery.

**RUOLO DELLA PET NELLE VASCULITE DEI GROSSI VASI:
DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO****P380****P.L. Colombelli¹, G. Dognini¹, F. Bonomi¹, G.P. Brambilla¹, E.M. Gorla¹, S. Bodrato², S. Seghezzi², E. Facchi², M. Destro¹**¹ASST Bergamo Ovest, U.O.C. Medicina Generale I, Treviglio; ²ASST Bergamo Ovest, U.O.C. Medicina Nucleare, Treviglio

Corpo del lavoro. La diagnostica convenzionale di LVV ed in particolare di arterite gigantocellulare mediante biopsia temporale è stata recentemente posta in discussione per la sua invasività e le potenziali complicanze, mentre le alterazioni morfologiche vascolari rilevate alla RMN possono spesso rimanere inalterate nonostante adeguata ed efficace terapie, rendendo l'esame poco utile per il follow-up. Recentemente il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) nella diagnosi e follow-up delle LVV è stato rivalutato per la capacità di identificare precocemente segni di flogosi vascolare, definire l'estensione della malattia ed effettuare una diagnosi differenziale con altre patologie.

Materiali e Metodi. Esplorare il potenziale ruolo della PET nella diagnosi, definizione di estensione e follow-up di LVV.

Risultati. Paziente G.D. (58aa) con anamnesi patologica sostanzialmente muta, veniva ricoverata per febbre persistente ed algia temporomandibolare (dx>sx) irradiata all'emivolto ed al cuoio capelluto da circa un mese non responsiva a terapia antibiotica empirica e fans. All'atto del ricovero riferiva inoltre algie estese al cingolo scapolare. Obiettivamente era presente modesta iposfigmia dell'arteria temporale dx. Tra gli esami ematici incremento significativo degli indici di flogosi ed anemia. Per indagare un'eventuale eziologia infettiva veniva sottoposta a Rx torace, Ecocardiogramma transtoracico e transesofageo e visita otorinolaringoiatrica, risultate sostanzialmente nei limiti. Effettuava studio del distretto cervico-facciale (ecolorodoppler dei tronchi sovraortici, AngioRM dei vasi del collo ed intracranici) senza reperti di rilievo. Autoimmunità negativa (ANA, ENA, DNA e ANCA). Non effettuata invece biopsia temporo-mandibolare per diffi-

coltà tecniche concomitanti. Per escludere la sospetta natura paraneoplastica del quadro clinico effettuava PET total body negativa per lesioni sospette documentando invece captazione di tipo vasculitico a carico dei grossi vasi (arco aortico, aa. succlavie, ascellari ed iliache). Diagnosi di LVV (più compatibile con arterite gigantocellulare in considerazione di età e presentazione clinica) iniziava terapia steroidea con regressione rapida della sintomatologia. La PET di controllo a 3 mesi documentava una netta riduzione della captazione dei grossi vasi, ma presenza di un accumulo focale al colon dx (polipo, resecato endoscopicamente: adenoma tubulo-villoso con displasia di basso grado). A 12 mesi, in corso di steroide a basse dosi, la paziente si manteneva in remissione clinica.

Conclusioni. L'utilizzo della PET ha un ruolo potenzialmente utile per la diagnosi di LVV (inclusa diagnosi differenziale con altre patologie), per definire l'estensione di malattia e la risposta al trattamento. Inoltre, l'identificazione precoce di malattia da parte della PET potrebbe influire sull'outcome del paziente.

Bibliografia

Matthew J. Koster et al. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology*. 2018; 57 (Suppl. 2), ii32–ii42.

Matthieu Pelletier-Galarneau & Terrence D. Ruddy. PET/CT for Diagnosis and Management of Large-Vessel Vasculitis. *Current Cardiology Reports*. 2019; 21: 34.

Keywords: Arterite gigantocellulare, PET, large vessel vasculitis.

**VASCULITE DEI GROSSI VASI NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE:
QUANDO SOSPETTARLA? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO****P381****B.L. Palermo¹, E. Bellis¹, E. Marasco¹, P. Delvino¹, F. Brandolino¹, V.S. Quadrelli¹, L. Bogliolo¹, S. Monti^{1,2}**¹Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Università di Pavia,

PhD in Medicina Sperimentale, Pavia

Corpo del lavoro. Discutere l'associazione tra vasculite dei grossi vasi (LVV) e spondiloartrite (SpA) in un caso di infiammazione di origine sconosciuta.

Materiali e Metodi. E.D., donna, 54 anni. Da agosto 2017 lombalgia a ritmo infiammatorio, artralgie a spalle e ginocchia scarsamente responsive a FANS. Ad aprile 2018 effettua RMN del rachide lombosacrale che evidenzia reperti compatibili con spondilodiscite L4-L5 (alle sequenze STIR marcata iperintensità di segnale di L4-L5 e minima iperintensità dei tessuti molli paravertebrali). Alla valutazione reumatologica FR, ANA, anti-ENA, HLA-B27, ACE, lisozima, epatiti virali e Quantiferon negativi, ACPA 20,6 (v.n. <17). Escluse erosioni alle radiografie di mani e piedi. A giugno 2018 riscontro di sacroileite bilaterale alla radiografia del bacino (grado II secondo criteri di New York) e sacroileite in fase attiva alla RMN del bacino. Viene posta diagnosi di SpA. Per escludere genesi infettiva della sospetta discite esegue visita infettivologica, ma rifiuta accertamento biotico della lesione. Viene prescritta terapia empirica con ciprofloxacina (500 mg bid) e rifampicina (300 mg bid) per 6 settimane. Al controllo RMN dopo terapia (settembre 2018) miglioramento senza completa risoluzione del quadro. Ad ottobre 2018 comparsa di febbre, dolore lombare e al cingolo scapolare, rialzo degli indici di flogosi. Ricovero presso la nostra Divisione: non febbre, persistente elevazione della PCR (tra 5.6 e 9.9 mg/dl), indagini infettivologiche negative (emoculture, urinocoltura, Quantiferon, brucellosi). Ripete RMN: sacroileite in atto, quasi completa risoluzione della flogosi delle limitanti L4-L5, ridotta ma persistente flogosi dei tessuti molli paravertebrali posteriori.

Si concorda con gli specialisti Ortopedici e Infettivologi per approfondimento diagnostico mediante PET.

Risultati. Alla PET è emerso un iperaccumulo del tracciante a carico delle pareti dell'aorta toracica e addominale, oltre a modesta iperattività dei processi spinosi L3-L4, delle articolazioni scapolo-omerali, sternoclaveari, sacroiliache e in sede peritrocanterica. È stato rivalutato il quadro con gli specialisti Radiologo e Infettivologo, che hanno escluso una spondilodiscite su base infettiva, attribuendo i reperti alla patologia reumatologica in anamnesi. Per il riscontro di aortite è stata avviata terapia steroidea alla dose di 37,5 mg/die di prednisone. Dall'inizio della terapia si è assistito alla negativizzazione degli indici di flogosi, nonché alla risoluzione della lombalgia e delle artralgie al cingolo scapolare.

Conclusioni. L'associazione tra LVV e SpA è descritta in letteratura e appare caratterizzata da una più precoce età di esordio, un interessamento prevalente dell'aorta toracica e un maggiore rischio di recidiva. La diagnosi di LVV può, in questi casi, rappresentare una sfida per il clinico e dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale delle cause di aumento inspiegabile degli indici infiammatori in un paziente con spondiloartrite senza segni o sintomi di vasculite clinicamente manifesti. L'utilizzo della PET può risultare estremamente utile nell'identificare queste condizioni e, di conseguenza, nell'instaurare un trattamento precoce che ne prevenga le complicanze.

Keywords: Vasculite dei grossi vasi, spondiloartrite, PET.

L'ECOGRAFIA DELLE ARTERIE TEMPORALI COME TEST DI SCREENING PER L'IDENTIFICAZIONE DI ARTERITE GIGANTO-CELLULARE IN PAZIENTI CON POLIMIAGIA REUMATICA: ANALISI DI UNA COORTE OSSERVAZIONALE

P382

E. Agape¹, A. Becciolini¹, G. Di Luca², M. Biggioggero¹, E.G. Favalli¹, R. Caporali¹

¹ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia, Milano; ²ASST Gaetano Pini-CTO, U.O. Chirurgia Vascolare, Milano

Corpo del lavoro. L'identificazione dei casi di sospetta arterite giganto-cellulare (GCA) in corso di polimialgia reumatica (PMR) rappresenta tuttora un quesito diagnostico non completamente risolto. Lo scopo di questo studio è quello di valutare il ruolo dell'ecografia delle arterie temporali come potenziale test di screening non invasivo per individuare i pazienti con PMR più a rischio di sviluppo di GCA.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto retrospettivamente su una coorte di pazienti affetti da GCA (diagnosi in base ai criteri ACR del 1990, Gruppo 1) o PMR (Gruppo 2) per i quali erano disponibili i dati clinici ed ecografici. Una prima analisi descrittiva è stata eseguita sui pazienti del Gruppo 1, i quali erano stati sottoposti ad ecografia delle arterie temporali di controllo per una valutazione di: presenza di Halo, spessore di parete aumentato, lume vasale ridotto, perdita dell'individualità degli strati parietali. Una seconda valutazione è stata condotta nei pazienti del Gruppo 2, che erano stati sottoposti ad ecografia delle arterie temporali per via della presenza di segni/sintomi suggestivi di un possibile quadro di GCA (scalp tenderness, cefalea temporale, calo del visus, claudicatio dei masseteri, febbre, astenia, rialzo persistente degli indici di flogosi), nonostante la terapia steroidea in corso.

Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 85 pazienti, di cui 17 (12 femmine) compresi nel Gruppo 1 e 68 (49 femmine) nel Gruppo 2. L'età media dal momento dell'ecografia era di 70.8 (± 9.1) anni nel Gruppo 1, 71.6 (± 8.5) nel Gruppo 2 ($p=0.814$). Tutti i pazienti in entrambi i gruppi erano in trat-

tamento steroideo al momento dell'ecografia (dose media di prednisone 14.9 (± 13.5) mg/die e 20.1 (± 13.2) nel Gruppo 1 e 2, rispettivamente ($p=0.061$). Nel Gruppo 1 tutti i pazienti presentavano alterazioni ecografiche (8 aumento dello spessore di parete, 7 lume ridotto e 6 perdita dell'individualità degli strati parietali in almeno una delle arterie temporali, nessuno Halo). Queste stesse caratteristiche sono state riscontrate nelle ecografie temporali di 20 pazienti nel Gruppo 2 (12 perdita dell'individualità degli strati di parete, 16 aumento dello spessore di parete e 13 lume ridotto di almeno una delle arterie temporali), in 18 dei quali è stata successivamente formulata una diagnosi di GCA. Questi ultimi, rispetto ai 48 pazienti del Gruppo 2 che non avevano presentato alterazioni ecografiche, mostravano più frequentemente cefalea (80% vs 37.5%; $p<0.001$), astenia (40% vs 18.7%; $p=0.065$) ed elevazione della PCR >2 mg/dL (80% vs 58.3%; $p=0.076$).

Conclusioni. Nella nostra analisi, la presenza di determinate anomalie ecografiche (riscontrate inoltre in tutti i pazienti con GCA) in corso di PMR può essere indicativa di concomitante GCA, soprattutto quando accompagnata da sintomi e rilievi di laboratorio specifici. Tra queste, la presenza di Halo non sembra avere un ruolo predittivo significativo, verosimilmente in relazione alla concomitante terapia steroidea.

Keywords: Ecografia, arterite gigante-cellulare, polimialgia reumatica.

29 novembre 2019

P383 - P403 SESSIONE POSTER 19
VASCULITI SISTEMICHE (2)

Moderatori:

L. Santo, O. Viapiana

PRESENTATION AND OUTCOME OF CARDIAC INVOLVEMENT IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (CHURG-STRAUSS): DATA FROM A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS

P383

S. Sartorelli¹, P. Cohen², B. Dunogué², X. Puéchal², L. Mouthon², L. Guillevin², B. Terrier²

¹IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; ²National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France

Background. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a systemic necrotizing vasculitis associated with blood and tissue eosinophilia and asthma. Cardiac involvement is a major concern since it was previously described to be the most important predictor of mortality. However, definition of cardiac involvement may differ according to studies. We aimed to describe presentation and outcome of cardiac involvement in EGPA in recent decades.

Materials and Methods. We conducted a retrospective monocentric study of all EGPA patients followed-up in our vasculitis center. Patients' and disease characteristics were recorded at diagnosis and during follow-up, especially cardiac assessment. Patients were considered having cardiac involvement when clinical or extra-clinical signs of patent cardiopathy were present, and no other causes could be found. EGPA relapses, major cardiac-related events (i.e. acute and chronic heart failure, atrial fibrillation and/or ventricular tachycardia, ischemic cardiopathy) and causes of mortality were recorded.

Results. 150 patients (78 male; age 47.8±15.9 years) were included. EGPA features were asthma in 99%, eosinophilia in 95%, sinonasal abnormalities in 84%, pulmonary infiltrates in 51%, peripheral neuropathy in 57% and eosinophil-rich infiltrates in 19%. Median BVAS at baseline was 17.5 (IQR 13-22). ANCA were positive in 39%.

Seventy (47%) patients had cardiac involvement, diagnosed at diagnosis of EGPA in 60 (86%) and during follow-up in 10 (14%). Main clinical cardiac manifestations included chest pain in 16%, peripheral edema in 7%, palpitations in 4%, cardiogenic shock in 3% and arrhythmia in 1%. Compared

to patients without cardiac involvement, those with cardiac involvement had less frequent positive ANCA (28 vs. 49%, P=0.02) and peripheral neuropathy (47 vs. 66%, P=0.02), and higher eosinophil count (9397±7518 vs. 6836±5372 mm³, P=0.01).

Patients with cardiac involvement had abnormal ECG in 68%, abnormal echocardiography in 72% (showing mainly pericardial effusion in 43% and left ventricular dysfunction in 34%), and abnormal cardiac MRI in 100% (showing left ventricular dysfunction in 38%, myocardial edema in 25%, and late gadolinium enhancement in 70%). However, ECG, echocardiography and cardiac MRI were also abnormal in 37%, 42% and 61% of patients without patent cardiopathy.

After a mean follow-up of 121±97.2 months, EGPA relapses occurred in 65 (44%) patients, with no difference between groups. However, 46% of patients with cardiac involvement experienced cardiac relapse. Major cardiac-related events occurred in 17 (11%), most frequently among patients with cardiac involvement (17 vs. 6%, P=0.04). Finally, 4 patients died but none from cardiac causes.

Conclusions. Cardiac involvement is frequent in EGPA, especially in patients with negative ANCA, higher eosinophil count and no peripheral neuropathy. Long-term prognosis seems to be better than previously reported. However, no consensus definition of cardiac involvement has been retained so far, making difficult to compare all studies.

Keywords: EGPA, ANCA, heart.

THE ROLE OF PET/CT IN THE MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS**P384****A. Croce¹, M. Bellan^{1,2}, D. Soddu¹, E. Zecca¹, E. Puta¹, R. Bonometti¹, G. Sacchetti¹, P. Sainaghi^{1,2}, M. Pirisi^{1,2}**¹*Ospedale Maggiore della Carità, Novara*; ²*Università del Piemonte Orientale, Novara*

Background. Giant cell arteritis (GCA) is a large vessel vasculitis that affects the aorta and/or its major branches including the superficial temporal artery. Together to cranial symptoms such as headache and visual disturbance extra cranial manifestations have been widely reported, sometimes as unique clinical presentation. Several imaging modalities are available to evaluate aortic involvement including fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), however there are few reports that analyzed the impact of the findings of this advanced imaging in predicting outcomes of the disease.

Materials and Methods. We retrospectively reviewed all the clinical records of patients receiving a diagnosis of large vessel vasculitis from 1st January 2010 to 1st January 2016 at a tertiary immunorheumatology clinic of a university Hospital, who underwent a PET. Clinical, laboratory, and imaging data were collected. Non-parametric analysis was performed.

Results. We recruited 19 patients (10 females, 52.6%). The median age was 74.0 [65.5-76.0]; at the diagnosis, the median erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 65.5 [49.0-86.0], while C-reactive protein (CRP) was 8.5 [5.5-14.0]. 12 patients showed a typical cranial GCA (63.2%), while 7 (36.8%) were

diagnosed with extracranial GCA. The two groups were comparable at diagnosis for age, gender, median ESR and CRP. Interestingly, the PET was significative for aortitis not only in the 7 patients with extracranial involvement, but also in 7/12 patients with cranial GCA (58.3%). Along a median follow-up of 15 months [4.5-26.5], 4 relapses were reported. Notably, all the relapsers were males and showed both aortic and cranial involvement. In a multivariate model, male gender was the only predictor of relapse ($p=0.02$), while age at onset, clinical subset (cranial vs. extracranial) and steroid dose did not fit the model.

Conclusions. The use of PET in GCA is relevant in the assessment of extension of disease since a significative number of patients without cranial symptoms in the end resulted to have large vessel involvement. In addition, PET is useful in identifying patients with cranial involvement that have also aortic inflammation since they seems to have worse prognosis.

Keywords: *Giant cell arteritis, aortitis, positron emission tomography.*

SAFETY OF RITUXIMAB BIOSIMILAR IN THE TREATMENT OF CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS**P385**

C. Vacchi¹, A. Manfredi¹, G. Cassone¹, M. Visentini², M. Di Cicco³, F. Angelotti⁴, G. Lauletta⁵, D.A. Filippini³, A.G. Tavoni⁴, P. Fraticelli⁶, P. Pioltelli⁷, F. Saccardo⁸, G. Monti⁸, M. Pietrogrande⁹, M. Galli⁹, C. Salvarani^{1,10}, M. Sebastiani¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Università Sapienza di Roma; ³Ospedale Niguarda, Milano; ⁴Università di Pisa; ⁵Università di Bari; ⁶A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona; ⁷A.O. San Gerardo, Monza; ⁸Presidio Ospedaliero di Saronno, ASST della Valle Olona, Busto Arsizio; ⁹Università di Milano; ¹⁰Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia

Background. Rituximab (RTX) represents a milestone in the treatment of mixed cryoglobulinemic vasculitis (MCV). Although it is usually well-tolerated, RTX may induce different types of immunological adverse drug reactions, including exacerbation of vasculitis. RTX biosimilars have been recently approved in Europe for the treatment of rheumatoid arthritis, but no data are available about effectiveness and safety of RTX biosimilars in the treatment of MCV.

Objective. In this multicentre open-label study, we analysed the safety of RTX biosimilar in patients with MCV treated in first-line or after a shift by RTX originator, evaluating the appearance of immune-mediated adverse events, compared with RTX originator.

Materials and Methods. Twenty-six consecutive MCV patients from 9 Italian Centers were treated with RTX biosimilar in a six-month period (July-December, 2018). Seventeen patients were treated with RTX for the first time, while the other 9 have been already treated with RTX originator and were switched to RTX biosimilar. As control group, we considered 75 subjects treated with RTX originator from a historical cohort from the same Centers.

Results. During a month-period after the last infusion, 8 immune-mediated adverse events (AE) were observed (table 1). No significant differences in AE rate were observed among the two groups. AE consisted in urticaria (2 in the biosimilar

group, 1 in originator group), serum sickness (1 in the biosimilar group, 1 in originator group) and vasculitis re-exacerbation (2 in biosimilar group) and Autoimmune haemolytic anaemia (1 in originator group). At the univariate analysis, AE were associated with higher values of rheumatoid factor, low dose therapeutic scheme and the use of RTX biosimilar. These associations were not confirmed at the multivariate analysis. No differences were observed according to the previous treatment with RTX originator (1/9 vs 4/17 AE in patients switch or naïve, respectively).

Conclusions. Despite the low number of patients considered in our analysis, the administration of RTX originator or biosimilar, seems to be equally safe regarding AE. Also, the switch between originator and biosimilar appears to be a reliable practice. Furthermore, the number of AE were in line with previous reports about RTX originator.

Previous reports suggested that higher dosage of RTX are associated to a higher risk of side effects, but this data wasn't confirmed in our analysis.

In the future, studies on larger case series will be necessary to better assess the safety of the different RTX biosimilars in the treatment of MCV.

Keywords: *Crioglobulinemia mista, rituximab, biosimilare.*

**IMPEGNO OCULARE NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE:
ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA****P386****V. Signorini, A. Parma, A. Figliomeni, E. Calabresi, R. Talarico, M. Mosca***U.O. Reumatologia, Dipartimento Medicina clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

Corpo del lavoro. L'arterite giganto-cellulare (ACG) rappresenta una delle vasculiti primitive dei grossi vasi più comuni dell'età avanzata. L'impegno oculare in tale patologia è molto frequente e spesso non tempestivamente riconosciuto; il ritardo diagnostico è spesso causa di severe complicanze, tra cui la perdita completa della vista.

Lo scopo primario dello studio è stato valutare, in una coorte di pazienti affetti da ACG, la prevalenza della compromissione visiva, come sintomo d'esordio della patologia; lo scopo secondario è stato confrontare il subset di pazienti che hanno presentato un impegno oculare di malattia con quelli che non lo hanno avuto.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente pazienti con diagnosi di arterite giganto-cellulare. L'impegno oculare è stato valutato mediante esame oftalmologico completo e/o campo visivo e/o fluoroangiografia e/o tomografia ottica computerizzata.

Risultati. Sono stati valutati retrospettivamente 234 pazienti (182 femmine, con età media di 78 ± 7 anni, età media all'esordio di 72 ± 7 anni, e durata media di malattia di 9 anni) affetti da ACG.

Nel 46% dei pazienti è stata riscontrata la presenza di alterazioni del visus all'esordio della malattia. Tra i pazienti con coinvolgimento oculare, il sintomo più comune è stato rap-

presentato dalla perdita della vista di vario grado di severità (89%), seguito da amaurosi fugace (26%), diplopia (9%) e dolore oculare (4%). Il 72% dei pazienti ha presentato una neuropatia ischemica anteriore ed il 16% un'occlusione dell'arteria retinica centrale.

Nella totalità dei pazienti che hanno sviluppato una perdita del visus permanente ($n=12$) l'esame del fondo oculare ha mostrato segni di neuropatia ottica ischemica; inoltre solo 5 pazienti tra questi, hanno presentato una perdita della vista bilateralmente. Confrontando tra loro i pazienti con coinvolgimento oculare con quelli che non lo hanno avuto, non è stata osservata alcuna differenza epidemiologica, eccetto per l'età media all'esordio della malattia, che è risultata più alta nel primo gruppo (80 ± 5 vs 71 ± 7 anni). Abbiamo inoltre osservato che nei pazienti con impegno oculare i valori di VES e PCR sono risultati inferiori rispetto ai pazienti senza impegno oculare.

Conclusioni. In accordo con la letteratura, il nostro studio conferma che l'impegno oculare è frequente nei pazienti con diagnosi di ACG, confermata istologicamente. Inoltre, come riportato da alcuni studi, i pazienti affetti da ACG ed impegno oculare presentano indici di flogosi inferiori ai pazienti che non hanno impegno oculare.

Keywords: *Arterite giganto-cellulare, impegno oculare.*

UTILIZZO DI UNO SCORE STANDARDIZZATO PER LA FDG-PET/TC NELLE VASCULITI DEI GRANDI VASI**P387****A. Musto¹, A. Zoli^{1,2}, L. Gigante¹, D. Bruno¹, L. Leccisotti³, A. Giordano³, P.G. Cerasuolo¹, S.L. Bosello², E. Gremese^{1,2}***¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ³Divisione di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

Corpo del lavoro. La FDG-PET/TC è una metodica di immagine funzionale che identifica la presenza di infiammazione delle pareti dei vasi. Il ruolo di questa metodica nelle vasculiti dei grandi vasi (LVV) sia per la diagnosi che per il monitoraggio non è chiaro. Al fine di standardizzare l'utilizzo della GDF-PET/TC, l'American Society of Nuclear Cardiology ha recentemente proposto delle raccomandazioni per la valutazione di tale esame (Slart, 2018). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare retrospettivamente le FDG-PET/TC effettuate in 49 pazienti affetti da LVV in accordo con le raccomandazioni proposte e correlarle con i parametri clinici e di attività di malattia.

Materiali e Metodi. Quarantanove esami FDG-PET/TC di pazienti con LVV sono stati valutati in accordo con il LVV visual grading (LVG, grado 0-3) e sono stati misurati gli standardized uptake value (SUV) a livello aortico e dei grandi vasi. I dati clinici dei 49 pazienti sono stati registrati. A distanza di 12 mesi dall'esame FDG-PET/TC sono stati valutati gli indici di flogosi e la remissione clinica.

Risultati. Il 77.6% dei pazienti era affetto da arterite gigante-cellulare (GCA), mentre il 22.4% da arterite di Takayasu (TAK). Il 65.3% dei pazienti era di sesso femminile, con età media di 63.3±13.9 anni. I pazienti, al momento dell'esecuzione della FDG-PET/TC, presentavano tutti una malattia clinicamente attiva con rialzo della flogosi sistemica (VES 58.6±41.4 mm/h, PCR 45±25.6 mg/L). I pazienti presentavano al momento dell'esame una mediana di durata di malattia di 4 mesi e il 52% dei pazienti aveva effettuato l'esame all'esordio dei sintomi.

La PET-TC era positiva in 21 pazienti (42.8%), di cui 19 (38.8%) con LVG=3 e 2 (4.0%) con LVG=2; 22 (44.9%) pazienti presentavano LVG=0 e 6 (12.2%) LVG=1. Diciannove pazienti (73.7%) che hanno effettuato la PET TAC all'esordio rispetto a 6 pazienti (26.3%) che hanno effettuato la PET-TC successivamente alla diagnosi, presentavano una PET-TC positiva in accordo con il LVG proposto (P=0.002). In 2 pazienti coesisteva aterosclerosi ed in 6 (12.2%) sono stati riscontrati aneurismi aortici. I SUV misurati a livello aortico, carotideo, ascellare e succlavio non correlavano con gli indici di flogosi. Dopo 12 mesi, 29 pazienti (60%) erano in remissione clinica con una riduzione significativa degli indici di flogosi (VES: 22.9±24.4 mm/h, p=0.002, PCR: 9.0±4.3, p=0.002). Non vi era una differenza significativa tra i pazienti con PET TC positiva e/o negativa in accordo con il LVG e il raggiungimento della remissione (p=0.45).

Conclusioni. L'utilizzo delle raccomandazioni proposte per la FDG-PET/TC in una coorte di pazienti con LVV clinicamente attiva ha permesso di identificare una malattia metabolicamente attiva a livello dei grandi vasi in più del 40% dei casi e nel 75% dei pazienti all'esordio, suggerendo che procrastinare l'esecuzione dell'esame può determinare una sottostima della reale estensione e attività della malattia. Ulteriori studi saranno necessari per studiare il ruolo di questo score durante il follow-up.

Keywords: Arterite a cellule giganti, arterite di Takayasu, FDG-PET/TC.

MEPOLIZUMAB NELLA TERAPIA DELL'EGPA: QUALI IL DOSAGGIO E LA DURATA OTTIMALE DELLA TERAPIA?**P388****G. Governato¹, F. Ferro¹, A. Figliomeni¹, M. Latorre², E. Bacchi², S. Galimberti³, V. Seccia⁴, P. Paggiaro², M. Mosca¹, C. Baldini¹**¹U.O. di Reumatologia, Pisa; ²U.O. di Pneumologia, Pisa; ³U.O. di Ematologia, Pisa; ⁴U.O. di Otorinolaringoiatria, Pisa

Corpo del lavoro. Uno dei principali "unmet need" della Granulomatosi Eosinofila con Poliangeite (EGPA) è il controllo dell'asma e dei sintomi nasali, che espone i pazienti all'utilizzo di corticosteroidi a dosi medio-basse a lungo termine. Recentemente Mepolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-5, è stato approvato per il trattamento nell'EGPA dell'asma eosinofilo refrattario - severo, al dosaggio di 300 mg e 100 mg ogni 4 settimane, riducendo le riacutizzazioni di malattia con risparmio steroideo. I dati scientifici circa l'utilizzo di Mepolizumab al dosaggio di 100 mg/4 settimane in corso di EGPA sono scarsi. Lo scopo dello studio è descrivere un'esperienza monocentrica di impiego di Mepolizumab 100 mg/4 settimane in pazienti con EGPA, valutando controllo dell'attività di malattia, andamento degli indici biomorali e impatto sul controllo dell'asma.

Materiali e Metodi. Nello studio condotto su 6 pazienti con diagnosi di EGPA in accordo con i criteri MIRRA. I pazienti hanno ricevuto Mepolizumab (100 mg/4 settimane) in aggiunta alla terapia domiciliare su indicazione pneumologica. Al baseline e al termine del follow-up sono stati analizzati attività di malattia (BVAS), eosinofilia periferica, indici spirometrici e FeNO, numero di recidive, possibilità di ridurre/sospendere lo steroide per os.

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 6 pazienti (4M:2F), età alla diagnosi di malattia 35±12 anni, durata di malattia 8±8 anni. Tutti alla diagnosi avevano manifestazioni di malattia extra-polmonari con un BVAS medio di 15±14 e picco di eosinofili su sangue periferico di 3783±2640 mm³. Solo un

paziente su 6 aveva ANCA-MPO positivi. All'introduzione del Mepolizumab tutti i pazienti presentavano attività residua di malattia con un BVAS(i)=3,3±1,5 legato ai sintomi respiratori e/o al quadro ORL ed eosinofilia periferica di 1164±465/mm³. Il FEV1, L (%) medio era 1,9 (52%) ±0,49 (13%) e il FeNO, ppb 56 ±27. Tutti assumevano dosi medio basse di Prednisolone (min 8 mg/die-max 16 mg/die), in 3 soggetti in associazione a Methotrexate 10-15 mg/a settimana. Dopo un periodo medio di 19,8±12 mesi (range 6-34 mesi) di terapia con Mepolizumab, gli eosinofili su sangue periferico si sono normalizzati in tutti i pazienti. L'attività di malattia è diminuita in maniera statisticamente significativa (BVAS(f)=1±1,67, p=0,04) in relazione al controllo soggettivo dell'asma con miglioramento dei parametri spirometrici: FEV1, L (%) medio 2,5 (65%) ±0,79 (22%) e FeNO, ppb 43±15. Tutti i pazienti hanno ridotto la dose di Prednisolone a meno di 4mg/die (p=0,01). Un paziente ha presentato riacutizzazione del quadro respiratorio dopo 17 mesi di terapia in relazione ad episodio infettivo intercorrente. Nessun altro evento avverso è stato registrato.

Conclusioni. Lo studio documenta come dosi ridotte di Mepolizumab siano efficaci nel controllo dell'attività di malattia in pazienti con EGPA e manifestazioni "grumbling". Studi futuri potranno definire come il farmaco si collochi nell'armamentario terapeutico di questa malattia.

Keywords: Vasculiti, mepolizumab, asma refrattaria.

OUTCOME A LUNGO TERMINE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

P389

E. Treppo¹, L. Quartuccio¹, M. Bond², E. Cavallaro¹, S. Zandonella Callegher¹, S. De Vita¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine; ²Ospedale Santa Chiara di Trento

Corpo del lavoro. Valutazione nel lungo termine dell'outcome clinico inteso come mortalità, morbilità e relapse in pazienti con AVV afferenti al Nostro Centro e con una diagnosi clinica di malattia precedente al 31 gennaio 2009.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi i pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di AVV in un periodo compreso tra il 1/6/1987 e il 31/01/2009; l'osservazione dell'andamento clinico di malattia è stato effettuato dal momento della diagnosi fino all'ultimo follow-up disponibile. Si è definito in 'remissione clinica' il paziente con BVAS pari a 0 in almeno due controlli clinici consecutivi; si è definito relapse la condizione di BVAS diverso da 0.

Risultati. L'analisi ha riguardato un totale di 35 pazienti (15 maschi, 20 femmine), età media alla diagnosi di 53.5±14.3. 22/35 (62,9%) GPA, 9/35 (25,7%) EGPA e 4/35 (11,4%) MPA. 28/35 (80%) con positività ANCA [18/28 (64,3%) cANCA/PR3, 10/28 (35,7%) pANCA/MPO]. All'esordio di malattia la media del BVAS era 11.3±5.5 (mediana 10,0, quartili 25-75: 6.5-15). 25/35 (71,4%) presentavano sintomi costituzionali, 21/35 (60%) ORL, 17/35 (48,6%) polmonare, 11/35 (31,4%) renale, 10/35 (28,6%) nervoso [7/10 (70%) SNP, 3/10 (30%) SNC], 6/35 (17,1%) cutaneo, 3/35 (8,6%) oculare, 1/35 (2,9%) addominale, 0/35 (0%) cardiovascolare. Tutti i pazienti sono stati trattati in prima linea con steroide e immunosoppressore [19/35 (54,3%) CFM, 11/35 (31,4%) MTX e 5/35 (14,3%) AZA].

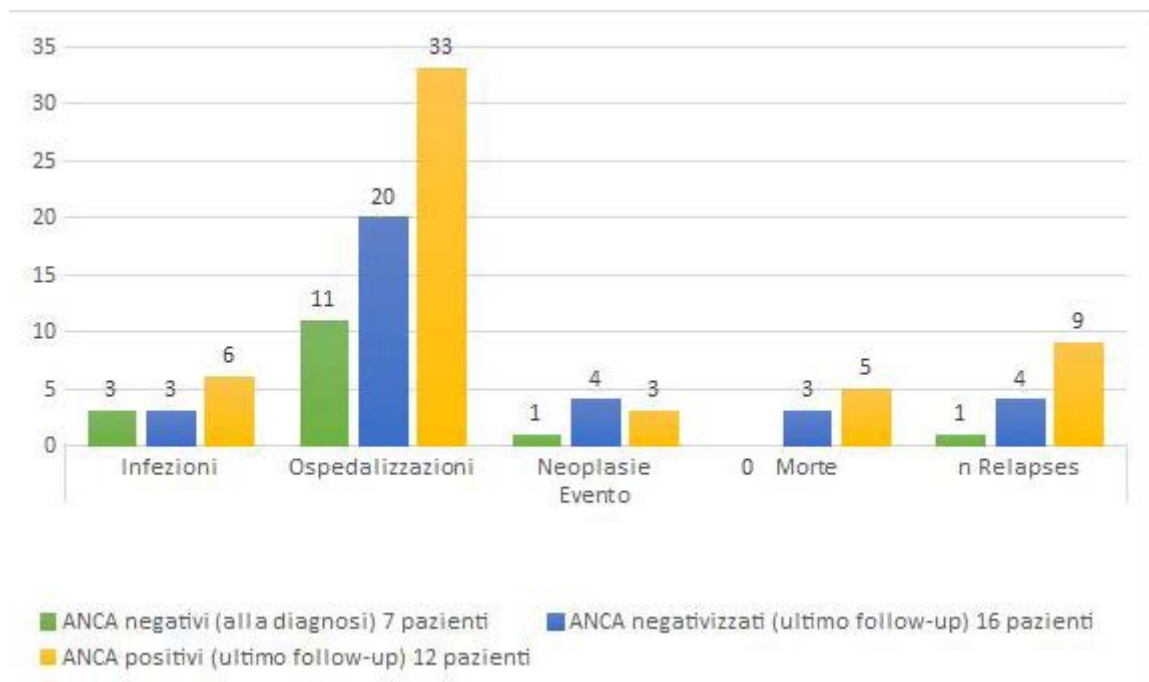
Il periodo di osservazione medio è stato di 11±6.4 anni, in cui 7/35 (20%) pazienti sono stati persi al follow-up, 8/35 (22,9%)

sono morti dopo una storia di malattia di 9.9±3.7 anni. Ogni paziente ha usato in media 2.3±1.1 immunosoppressori, 6/35 (21%) sono stati trattati con Rituximab, 10/35 (28,6%) hanno avuto almeno un relapse (media 1.3±0.7).

All'ultimo follow-up disponibile 31/35 (88,6%) erano in remissione clinica: 8/31 (25,8%) drug-free, 20/31 (64,5%) steroid-free, 22/31 (71%) utilizzava un immunosoppressore [10/22 (45,5%) MTX, 7/22 (31,8%) AZA, 2/22 (9,1%) MMF, 1/22 (4,5%) CsA, 1/22 (4,5%) RTX secondo MAINRITSAN, 1/22 (4,5%) Mepolizumab], 11/31 (35,5%) utilizzava lo steroide alla dose media di 4.9±2.5. In 16/28 (57,1%) pazienti gli ANCA erano negativi. VDI medio era di 2.6±1.7. Durante il periodo di osservazione 8/35 (22,9%) hanno avuto una neoplasia, 29/35 (82,9%) hanno avuto almeno una ospedalizzazione [64 ospedalizzazioni totali per 35 pazienti; 36/64 (56,3%) per cause imputabili alla vasculite, 16/64 (21,9%) per infezioni, 16/64 (21,9%) per altre cause], 4/35 (11,4%) hanno avuto complicanze cardiovascolari [3/4 (75%) IMA, ¼ (25%) posizionato pacemaker].

Conclusioni. Le AAV sono malattie sistemiche ad alta complessità clinica, in cui la remissione duratura è un obiettivo raggiungibile, ma ad un costo ancora molto elevato in termini di gestione delle complicanze nel lungo termine della malattia e delle terapie. Sono necessari nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche per migliorare l'outcome dei pazienti soprattutto nella fase di mantenimento della remissione.

Keywords: ANCA, outcome, complicanze.



CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DELLA BORSITE SUBACROMION-DELTOIDEA IN CORSO DI POLIMIALGIA REUMATICA: UN IMPORTANTE ITEM DIAGNOSTICO

P390

R. Terenzi¹, S. Parisi², E. Fusaro², S. Guiducci¹, M. Matucci Cerinic¹

¹Università degli Studi di Firenze; ²Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

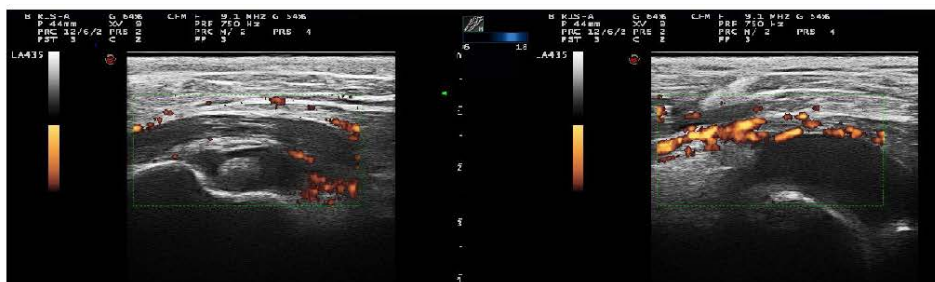
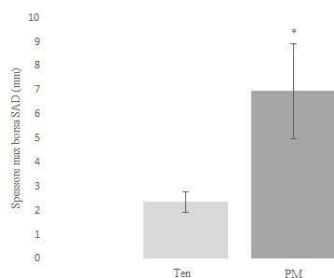
Corpo del lavoro. La Polimialgia Reumatica (PM) risulta essere la patologia infiammatoria articolare con la più alta prevalenza nella popolazione geriatrica. La diagnosi di PM rappresenta spesso una sfida, dato che le sue manifestazioni sintomatologiche mimano molte altre patologie tipiche dell'anziano. In questo contesto gli attuali criteri classificativi ACR/EULAR consentono di utilizzare il riscontro di borsite subacromion-deltoidica (bSAD) come item diagnostico. Tuttavia il solo riscontro di bSAD, senza una sua ulteriore caratterizzazione ecografica, risulta di scarso interesse diagnostico in quanto la maggior parte dei pazienti geriatrici presenta una tendinopatia degenerativa della cuffia dei rotatori (Ten) molto spesso associata a bSAD. Lo scopo del presente lavoro è quello di discriminare le caratteristiche ecografiche della bSAD in corso di PM ed in corso di Ten.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 20 pazienti con diagnosi di PM all'esordio e 27 pazienti con Ten. I pazienti sono stati sottoposti ad ecografia articolare delle spalle, volta allo studio della bSAD, prima di iniziare qualsiasi trattamento. I soggetti con una lesione lacerativa di uno qualsiasi dei tendini della cuffia dei rotatori sono stati esclusi dell'analisi. Sono stati valutati la distensione massima della bSAD (dimSAD), la vascolarizzazione al powerDoppler (PdSAD) e gli indici di flogosi (VES e PCR). In base alla tipologia di variabile sono stati utilizzati two-tailed t-Student test e Spearman-test. I valori sono stati considerati significativi se $p < 0,05$.

Risultati. I pazienti con PM hanno mostrato dei valori di dimSAD significativamente maggiori rispetto ai pazienti Ten ($6,9 \pm 3,9$ mm vs $2,3 \pm 0,4$ mm rispettivamente, $p < 0,0001$). Si è riscontrata inoltre una stretta correlazione fra i valori di dimSAD e PdSAD (R_s 0,38, $p < 0,01$). La dimSAD ha mostrato una significativa correlazione con i valori di PCR (R_s 0,46, $p < 0,01$) senza, d'altra parte, raggiungere la significatività statistica con i valori della VES (R_s 0,33, $p = 0,06$). È inoltre emerso che la presenza di una bSAD bilaterale con dimSAD $>$ di 3 mm ha una specificità e sensibilità diagnostica per PM rispettivamente del 96,3% e dell'84,2%.

Conclusioni. I pazienti con PM presentano una bSAD di maggiori dimensioni e ipervascolarizzata al PD rispetto ai pazienti con Ten. I nostri dati indicano infatti che, in assenza di lesioni lacerative tendinee, la sola presenza di bSAD bilaterale $>$ di 3 mm, a prescindere dalle altre caratteristiche clinico-strumentali e laboratoristiche del paziente, presenta una specificità e sensibilità diagnostica per PM del 96,3% e dell'84,2%. Per nostra conoscenza questi sono i primi dati in letteratura sul tema e sulla caratterizzazione ecografica della bSAD in corso di PM. Ulteriori studi con un numero maggiore di pazienti saranno necessari per confermare questi dati preliminari.

Keywords: Polimialgia reumatica, ecografia articolare, borsite di spalla.



EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON TOCILIZUMAB NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE

P391

F. Regola¹, F. Franceschini¹, G. Bosio², A. Tincani¹, P. Toniati¹

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

²U.O. Medicina Nucleare, ASST Spedali Civili di Brescia

Corpo del lavoro. L'efficacia di Tocilizumab (TCZ) nella terapia dell'Arterite Gigantocellulare (GCA) è stata dimostrata da due studi clinici randomizzati-controllati in cui TCZ si è dimostrato superiore a placebo nell'induzione e mantenimento della remissione di malattia dopo 52 settimane di terapia (1, 2). Tuttavia, alla sospensione del farmaco, metà dei pazienti ha avuto una recidiva di malattia (3) e pochi dati sono presenti in letteratura sull'efficacia a lungo termine di TCZ nella GCA. L'obiettivo di questo studio è analizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia a lungo termine con TCZ in una coorte monocentrica di pazienti con GCA.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di 33 pazienti affetti da GCA e trattati con Tocilizumab fra il 2011 e il 2019 presso la nostra unità operativa.

Risultati. Nei 33 pazienti arruolati (26 donne, 7 uomini) l'età media alla diagnosi era 73(59-81) anni. Nove pazienti presentavano una sintomatologia craniale da interessamento dell'arteria temporale (C-GCA), mentre in 24 pazienti era presente un coinvolgimento extracranico con un quadro TC-PET compatibile con vasculite dei grandi vasi (LV-GCA). La durata di malattia prima dell'introduzione di TCZ (T0) era 6(1-34) mesi.

A T0 il dosaggio medio di prednisone era 25(12-50) mg/die: dopo l'inizio della terapia è stato progressivamente ridotto (al terzo mese T3: 11(7-21) mg/die, n: 27, p<0.001; T6: 9(5-11) mg/die, n: 23, p<0.001; T12: 6(4-10) mg/die, n: 16, p<0.001; T24: 4(2-7) mg/die, n: 11, p: 0.001; T36: 3(1-5) mg/die, n: 6, p:ns; T48: 4(2-5) mg/die, n: 3, p:ns).

In tutti i pazienti trattati, TCZ si è dimostrato efficace nell'induzione e nel mantenimento di remissione di malattia, con risoluzione della sintomatologia, negativizzazione degli indici

di flogosi e miglioramento del quadro radiologico e PET (vesel-to-liver SUVmax-ratio prima di TCZ: 1.5(0.8-2.8), dopo: 0.8(0.6-1.0), n: 8, p:0.03)

In 16 pazienti la terapia con Tocilizumab è stata proseguita per più di 52 settimane e in 10 pazienti con ottimo controllo della malattia è stato possibile ridurre il dosaggio del farmaco, senza recidiva di malattia. In altri due casi alla riduzione della posologia del farmaco si è assistito a una recidiva per cui TCZ è stato riportato a dosaggio standard.

Durante il follow-up dei pazienti sono stati registrati sette eventi infettivi lievi, mentre non sono stati registrati effetti collaterali gravi. Non sono state rilevate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi nei pazienti la cui terapia è stata proseguita per più di 12 mesi.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti, Tocilizumab è risultato efficace nel trattamento della GCA, permettendo di ottenere un buon controllo di malattia e dimostrando un significativo effetto steroideo-risparmiatore. Inoltre, la prosecuzione della terapia per più di 12 mesi ha evitato l'insorgenza di recidive di malattia, senza evidenza di effetti collaterali significativi, suggerendo che la terapia con TCZ possa essere proseguita a lungo termine con efficacia e sicurezza.

Bibliografia

1. Villiger, Lancet. 2016.
2. Stone, NEJM. 2017.
3. Adler, Rheum. 2019.

Keywords: Arterite gigantocellulare, tocilizumab, vasculiti dei grandi vasi.

IMPEGNO CARDIACO IN CORSO DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: ANALISI DI UNA CASISTICA RETROSPETTIVA DI 18 PAZIENTI

P392

M. Bond¹, A. Egan², D. Jayne²¹Ospedale S. Chiara, Trento; ²Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Corpo del lavoro. La presenza di impegno cardiaco (IC) in corso di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), individua un particolare subset di pazienti a prognosi più severa. Inoltre, dati istologici ottenuti da cuori espantati, hanno dimostrato la persistenza di IC attivo anche in corso di terapia immunosoppressiva. Attualmente non vi è un consensus sull'approccio diagnostico-terapeutico al paziente con IC in EGPA e l'obiettivo di questo lavoro è descrivere le caratteristiche cliniche e prognostiche a lungo termine di 18 pazienti con IC in corso di EGPA.

Materiali e Metodi. In questo studio retrospettivo monocentrico, sono stati inclusi 18 pazienti affetti da EGPA, in accordo coi criteri classificativi ACR e/o di Chapel Hill del 2012. L'identificazione dell'impegno cardiaco è stato definito sulla base dell'individuazione di anomalie cliniche, elevazione della troponina, anomalie elettrocardiografiche, all'ecocardiografia o alla RMN cardiaca, giudicate da un clinico esperto come pertinenti e confermate in almeno due valutazioni cliniche consecutive.

Risultati. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella I. Tutti i pazienti avevano una storia di asma e 15/18

(83.3 %) erano ANCA negativi. Al termine del follow-up di 61.7+33.8 mesi, tutti i pazienti erano vivi. Due pazienti hanno sperimentato una complicanza trombo-embolica. L'impegno polmonare e ORL erano gli impegni d'organo più rappresentati, al contrario, nessun paziente presentava impegno renale. Il tipo di impegno cardiaco e la terapia immunosoppressiva effettuata sono riportati in tabella I.

Conclusioni. In accordo con quanto riportato in Letteratura, l'impegno cardiaco in corso di EGPA si conferma essere più frequentemente associato alla negatività degli ANCA. Nella nostra casistica, la terapia immunosoppressiva si è dimostrata in grado di garantire un'ottima prognosi anche nel lungo termine. Va segnalata l'elevato numero di pazienti con un concomitante impegno ORL, che potrebbe risultare protettivo anche in questo particolare subset di pazienti. La diagnosi precoce e un'attiva ricerca del coinvolgimento cardiaco al momento della diagnosi di EGPA, soprattutto tra gli ANCA negativi, sono cruciali per una corretta gestione di questi pazienti.

Keywords: EGPA, vasculiti ANCA, impegno cardiaco.

Tabella I

Pazienti, n. (%)	18 (100)
Sesso femminile, n. (%)	7 (38.9)
ANCA negativi, n. (%)	15 (83.3)
MPO, n.	2
PR3, n.	1
Età alla diagnosi (media ± ds)	47.8 ±11.1
Latenza tra asma ed EGPA (media ± ds)	16.6 ±14.8
Impegno cardiaco, n. (%)	18 (100)
ORL, n. (%)	12/16 (75)
Polmonare, n. (%)	12/16 (75)
SNP, n. (%)	8/16 (50)
Costituzionale, n. (%)	7/16 (43.7)
Pelle, n. (%)	5/16 (31.2)
Intestino, n. (%)	4/16 (25)
Renale, n. (%)	0/16 (0)
Cardiomiopatia, n. (%)	8/18 (44.4)
miocardite, n. (%)	4/18 (22.2)
Pericardite, n. (%)	3/18 (16.6)
Miopericardite, n. (%)	1/18 (5.5)
Disfunzione ventricolare sx, n. (%)	4/18 (22.2)
Infarto miocardico, n. (%)	5/18 (27.2)
coronarite, n. (%)	3/18 (16.6)
Steroide, n. (%)	14/14 (100)
ciclofosfamide, n. (%)	12/14 (85.7)
Rituximab, n. (%)	8/14 (57.1)
Azatioprina, n. (%)	10/14 (71.4)
Micofenolato, n. (%)	6/14 (42.8)
Methotrexate, n. (%)	4/14 (28.6)
Mepolizumab, n. (%)	2/14 (14.3)
Alemtuzumab, n. (%)	2/14 (14.3)

Abbreviazioni: n= numero, ds= deviazione standard, EGPA= granulomatosi eosinofila con poliangioite, ORL= otorinolaringoiatrico, SNP= sistema nervoso periferico, sx= sinistra

PROFILO ALLERGICO E IMMUNOTERAPIA SPECIFICA NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO P393

L. Moroni, E. Della Torre, T. Germanò, A. Cariddi, G.A. Ramirez, E.P. Bozzolo, M.R. Yacoub, L. Dagna

Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Corpo del lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), in precedenza nota come sindrome di Churg-Strauss, è una malattia sistemica caratterizzata da asma ad esordio in età adulta associato a vasculite dei vasi di piccolo e/o medio calibro, oltre che a danno d'organo mediato dall'effetto citotossico degli eosinofili. Circa il 20-30% dei pazienti affetti da EGPA presenta manifestazioni allergiche correlate ad una sensibilizzazione ad inalanti, mentre non è nota la prevalenza di allergia alimentare e a farmaci in questo contesto. Inoltre, vi sono alcune ipotesi a favore di un possibile ruolo dell'immunoterapia specifica (ITS, desensibilizzazione) come trigger di malattia. Scopo del presente lavoro è di stabilire la prevalenza di sensibilizzazione alle varie categorie di allergeni e di determinare se la presenza di atopia o la storia di immunoterapia specifica siano fattori che influenzano l'espressione clinica della malattia.

Materiali e Metodi. Lo studio è consistito in una raccolta retrospettiva di dati demografici e clinici riguardanti la storia di EGPA (inclusi età alla diagnosi, organi e tessuti coinvolti, profilo autoanticorpale) e la presenza di comorbilità allergiche o di pregresse reazioni da ipersensibilità a farmaci. I pazienti senza reazioni allergiche accertate e/o test positivi sono stati esclusi.

Risultati. Cinquantatré (53) pazienti con diagnosi definitiva di EGPA sono stati inclusi nell'analisi, di cui 25 (47.2%) con

diagnosi di allergia respiratoria cronica o pregressa reazione allergica acuta. Tra i pazienti allergici, 15 (60%) sono risultati sensibilizzati verso inalanti, e di questi 13 (86.7%) presentava polisensibilizzazione. Le allergie a farmaci interessavano 13 pazienti (52%), quelle alimentari 4 (16%). Dei 15 pazienti con allergia respiratoria, 13 risultavano candidabili ad immunoterapia specifica (ITS). Sette soggetti vi si erano sottoposti prima della diagnosi di EGPA con un tempo medio intercorrente di 16.2 anni. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in termini di sesso, età media alla diagnosi, positività o specificità per anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA), conta di eosinofili all'esordio, pattern di manifestazioni cliniche confrontando allergici vs. non allergici, ITS vs. non-ITS, ITS vs. allergici, ITS vs. candidabili.

Conclusioni. Tra i pazienti con EGPA vi è un'alta prevalenza di allergie soprattutto verso inalanti e farmaci e nella grande maggioranza dei casi si riscontra una sensibilizzazione verso multipli determinanti antigenici. La presenza di allergie non sembra tuttavia associarsi a specifici pattern di presentazione della malattia. L'assenza di correlazione tra l'esposizione a ITS per inalanti e variazione nelle modalità e tempistiche di esordio di EGPA non sostiene l'ipotesi di un suo ruolo come fattore scatenante la malattia.

Keywords: Immunoterapia specifica, EGPA, allergie.

EMORRAGIA ALVEOLARE DIFFUSA COME ESORDIO DI VASCULITE ANCA ASSOCIATA RESPONSIVA A TERAPIA CON ANTICORPI ANTI-CD20 SENZA RIATTIVAZIONI DI PATOLOGIA NEL FOLLOW-UP

P394

F. Ghellere, A. Giollo, G. Orsolini, R. Bixio, V. Campagnol, M. Rossini

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

Corpo del lavoro. L'emorragia alveolare diffusa nelle vasculiti è una grave condizione che può rapidamente portare all'esitus. Ha una incidenza in letteratura del 5-10% dei pazienti con vasculite ANCA+. Si descrive il caso di una paziente di 31 anni con gravissima emorragia alveolare diffusa come manifestazione d'esordio di granulomatosi con poliangioite trattata con successo con rituximab, e senza recidive nei primi 36 mesi di follow-up. La paziente, viaggiatrice per lavoro, lamentava da alcuni mesi algie migranti e febbricola. Si recava in PS per dispnea ingravescente da alcuni giorni.

Materiali e Metodi. Gli esami evidenziavano PCR 179 mg/L, GB 14.960 ul con neutrofilia, Hb 10,1 g/dl, rx torace con estesi addensamenti parenchimali basali bilaterali fino ai campi medi. All'obiettività si riscontravano alcuni crepitii alle basi, non altre alterazioni significative. Si ricoverava in malattie infettive nell'ipotesi di infezione sistemica e si iniziava terapia antibiotica empirica. L'angioTC, negativa per embolia polmonare, mostrava estese aree di addensamento parenchimale a margini sfumati contornate da diffuso aspetto a vetro smerigliato tendenti alla confluenza. Escluso lo stato infettivo veniva richiesto consulto reumatologico. Si avviava quindi, nell'ipotesi di una patologia reumatologica sistemica, terapia steroidea empirica con prednisone 50 mg/die. Si eseguivano broncoscopia (mucosa con petecchie diffuse sanguinanti al contatto con lo strumento); BAL (materiale fibrino-ematico: tappeto di emazie, granulociti, rari macrofagi alveolari a contenuto emosiderinico). Si associavano alla terapia steroidea IgVena. La notte stessa la paziente presentava emoftoe, dispnea, ipossia (EGA arterioso in MV 40% pO₂ 58 mmHg),

grave anemizzazione (Hb 9.8 g/dL >6 g/dL) per cui necessitava monitoraggio intensivo e terapia trasfusionale, steroide ad alto dosaggio (prednisone 1mg/kg/die) e ventilazione non invasiva, con stabilizzazione del quadro nel corso della notte.

Risultati. Si effettuava diagnosi di alveolite emorragica in granulomatosi con poliangioite ANCA+ (antiPR3 3226 U) nelle ore successive si procedeva a plasma exchange, somministrazione di Rituximab (375 mg/m² settimanale per 4 volte) e terapia cortisonica infusiva (metilprednisolone 1000 mg/die per 3 giorni). Risultava negativa la ricerca di Ab antiGBM. Durante le 4 settimane di terapia si osservava lento miglioramento clinico della paziente. Si impostava come terapia di mantenimento azatioprina, con rientro a valori di norma dell'emocromo e graduale detersione degli addensamenti polmonari. Si riduceva progressivamente lo steroide.

Conclusioni. Il follow-up ha evidenziato il mantenimento della remissione della malattia, la negativizzazione degli ANCA e il ritorno della paziente alla normale vita lavorativa e di relazione. Nonostante la terapia immunosoppressiva impostata non si sono evidenziate complicanze infettive. Lo schema terapeutico effettuato ha permesso di superare in tempi ragionevoli la fase acuta di malattia, senza successive riattivazioni della patologia. In letteratura sono segnalati numerosi casi di recidiva di vasculite soprattutto in assenza di terapia con anticorpi antiCD20, coinvolgenti circa un quarto dei pazienti a 2 anni.

Keywords: Emorragia alveolare diffusa, granulomatosi con poliangioite, rituximab.



Rx/Tc torace basali

Rx/Tc torace conclusa induzione terapeutica

UN CASO RARO DI SINDROME DI GOODPASTURE ANCA POSITIVA TRATTATO EFFICACEMENTE CON PLASMAFERESI E CORTICOSTEROIDI

P395

M. Binutti, D. Colatutto, S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, L. Quartuccio, S. De Vita

Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Corpo del lavoro. La sindrome di Goodpasture è una vasculite autoimmune mediata dagli anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM) e si presenta tipicamente come insufficienza renale acuta (IRA) causata da glomerulonefrite rapidamente progressiva accompagnata da emorragia polmonare. I pazienti doppi positivi (ANCA e anti-GBM) condividono caratteristiche epidemiologico-cliniche delle vasculiti ANCA-associate (AAV) e della vasculite anti-GBM e necessitano più spesso di dialisi.

Una paziente di 75 anni accedeva in PS, poi in terapia intensiva per insufficienza respiratoria che necessitava ventilazione meccanica per mantenimento dei parametri vitali (PV). Concomitavano IRA (Cr 8,49 mg/dL) e anemia (Hb 7,1 mg/dL); al dosaggio del pattern autoimmune risultava una positività isolata per ANCA-MPO ad alto titolo, per cui il reumatologo poneva indicazione a intraprendere metilprednisolone ad alte dosi, ciclofosfamide e plasmateresi, e ulteriore ricerca degli anti-GBM.

Dopo stabilizzazione dei PV ed estubazione la paziente veniva trasferita nel nostro Reparto, con necessità di O2-terapia 2-4 litri sulle 24 ore e 3 cicli di emodialisi alla settimana (giornalieri nel corso del ricovero in terapia intensiva).

Agli esami di laboratorio: indici di flogosi aumentati, Creatinina 5,18 mg/dl, eritrocituria elevata, positività per ANCA-MPO 1:320, Ab anti-GBM >1:200. Alla TC torace si rilevavano opacità ground-glass bilateralmente ai campi medio-basali. La paziente proseguiva con il Metilprednisolone e le sedute di plasmateresi (13 in totale), interrompendo la Ciclofosfamide per l'alto rischio infettivo (paziente CD19-depleta e ipogam-

maglobulinemica). Si è soprasseduto sull'infusione di Rituximab per positività del Quantiferon e per la scarsa presenza in letteratura di pazienti con doppia positività ANCA/anti-GBM trattati.

La terapia ha condotto a negativizzazione di ANCA e anti-GBM, che persiste a 3 mesi dalla sospensione della plasmateresi, con paziente ancora CD19-depleto. Persiste normalizzazione del quadro polmonare (miglioramento confermato in TAC polmonare con scomparsa delle aree ground-glass) e riduzione della necessità di dialisi (singolo ciclo settimanale al momento). L'ossigenoterapia è stata sospesa, ed è stata imposta terapia di fondo con basse dosi di steroide (azatioprina in mantenimento sospesa per mielotossicità).

La vasculite con doppia positività ANCA/anti-GBM è un'entità clinica estremamente rara e presenta caratteristiche peculiari che vanno considerate prima dell'esatta terminologia diagnostica (sindrome di Goodpasture ANCA-positiva vs. vasculite da overlap). Il caso descritto suggerisce di dosare gli anti-GBM nelle sindromi reno-polmonari anche in caso di positività ANCA già documentata, per una corretta definizione diagnostica. Inoltre appare importante, in questo caso, la remissione clinica, pur in assenza di intensa immunosoppressione farmacologica, ma con parametri biologici che supportano un buon controllo (anticorpi persistentemente negativi; B deplezione). Resta da valutare nel tempo la persistenza di una attività di malattia, e del rapporto rischio/beneficio di una terapia più aggressiva.

Keywords: Goodpasture, ANCA, plasmateresi.

DOLORE MUSCOLARE COME MANIFESTAZIONE CLINICA ALL'ESORDIO DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P396

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

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Corpo del lavoro. La Granulomatosi con Poliangiote è una vasculite granulomatosa dei piccoli vasi che coinvolge principalmente le vie aeree superiori, il polmone e il rene. L'interessamento muscolare è stato descritto raramente in Letteratura (1).

Materiali e Metodi. Riportiamo il caso di un paziente con coinvolgimento polmonare e muscolare all'esordio, trattato con Rituximab.

Risultati. Uomo di 21 anni, in buona salute, ricoverato ad agosto 2018 per mialgie agli arti inferiori, tosse e febbre. Obiettivamente presenza di massa palpabile e dolente a livello del polpaccio sinistro. Si effettuava pertanto RMN della gamba sinistra che evidenziava a carico del gastrocnemio, del soleo e del tibiale anteriore multiple sfumate aree disomogeneamente iperintense in T2 come per edema nel cui contesto si osservavano alterazioni tubulari dotate di c-e a margini sfumati compatibili con strutture vascolari, di sospetto significato flogistico. In considerazione inoltre della sintomatologia respiratoria non responsiva agli antibiotici e delle ricerche infettivologiche negative, si richiedeva TC torace ad alta risoluzione con riscontro di multipli addensamenti parenchimali con escavazione centrale e diversi addensamenti pseudo nodulari subpleurici prevalentemente consolidativi, con bronchiogramma aereo e alone a vetro smerigliato. Nel sospetto di vasculite dei piccoli vasi, abbiamo effettuato biopsia delle lesioni musco-

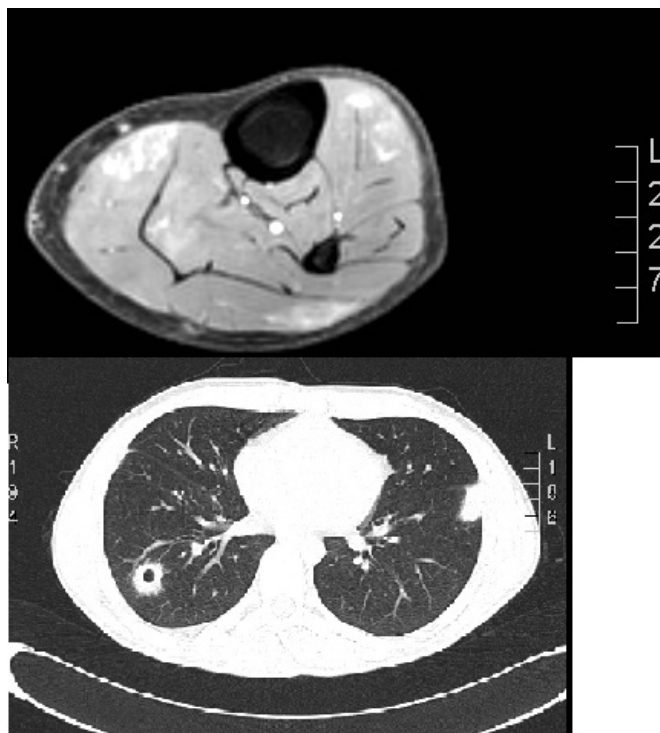
lare con evidenza, all'esame istologico, di tessuto rabdomuscolare caratterizzato da denso infiltrato linfo-istiocitario perivenulare e periarteriolare, con istiociti epitelioidi a palizzata e focolai di necrosi. Il reperto istomorfologico era suggestivo di poliangiite granulomatosa necrotizzante. Veniva richiesta a completamento diagnostico TC massiccio facciale che mostrava focale ispessimento della mucosa di rivestimento della parete mediale del seno mascellare sinistro, di aspetto polipoide. Il pannello autoimmunitario, comprensivo di ANCA, è risultato negativo. Il quadro istologico e radiologico hanno pertanto permesso di porre diagnosi di Granulomatosi con Poliangiote, nonostante la sintomatologia d'esordio atipica e la negatività degli ANCA. In considerazione del quadro clinico, è stata avviata terapia con steroide ad alto dosaggio e Rituximab 1000 mg (2 infusioni a distanza di 15 giorni).

Conclusioni. Il coinvolgimento muscolare, in particolare come sintomo di esordio è infrequente in corso di Granulomatosi con Poliangiote. In questo caso l'esame istologico della lesione è stato dirimente ai fini diagnostici.

Bibliografia

1. Mi Yeon Kim, et al. Rheumatol Int. 2012.

Keywords: Granulomatosi con poliangiote, muscolo, rituximab.



UN CASO DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE AD ESORDIO CON INTERESSAMENTO INTESTINALE: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE E IMPATTO PROGNOSTICO

P397

K. Giraldi Smitova, P. Tomietto, F. Bozzao, S. Bettio, F. Fischetti, B. Fabris
ASUITS, Trieste

Corpo del lavoro. L'interessamento intestinale in corso di granulomatosi con poliangioite (GPA) è un evento raramente descritto in letteratura e in genere caratterizzata da difficoltà diagnostiche e andamento aggressivo.

Materiali e Metodi. Un uomo di 68 anni, fumatore, affetto da spondiloartrite psoriasica, esiti di peritonite secondaria da appendicite, si presentava in PS lamentando dolore addominale, nausea e calo ponderale. Veniva sottoposto a TC addome con MdC che risultava negativa per eventi acuti, EGDS con riscontro endoscopico di gastrite cronica atrofica, colonscopia con riscontro al colon discendente di 2 ulcere isolate superficiali di 8 e 6 mm ed una al retto isolata di 6 mm di sospetta natura vasculitica all'esame macroscopico e con esame istologico non dirimente (rari eosinofili e presenza di aggregati nodulari linfocitari nella sottomucosa). Alla valutazione reumatologica emergeva storia di ulcere nasali e sinusite; all'EO si riscontrava una ulcera nasale sinistra, sinovite di ginocchio destro e caviglie. Agli ematochimici il paziente presentava incremento degli indici di flogosi (PCR 112 mg/l), funzione epatica, amilasi e lipasi nella norma, sierologia per HCV e HBV negative, procalcitonina negativa, micromematuria e proteinuria 500 mg/24 h, positività per ANCA anti-PR3 122 UI/ml, ANa e anti-ENA assenti, calprotectina fecale nella norma. Nell'ipotesi di una vasculite ANCA-relata veniva richiesta biopsia renale, che il paziente rifiutava, biopsia nasale e veniva introdotta terapia con prednisone 0,8 mg/kg a scalare con pronto miglioramento del quadro clinico e successiva introduzione di ciclofosfamide. La biopsia dell'ulcera nasale non risultava possibile per rapida risoluzione della stessa.

Risultati. Dopo 3 settimane il paziente si ripresentava in PS per dolore addominale diffuso con rialzo degli indici di flogosi e leucocitosi (PCR 209, Gb 16.46); veniva ripetuta una Tc addome che risultava sovrapponibile alla precedente e veniva introdotta terapia antibiotica e reincrementata la terapia steroidea. Per concomitante sviluppo di polmonite veniva sospesa la ciclofosfamide. Per persistenza e peggioramento della sintomatologia dolorosa, veniva sottoposto ad AngioTc dell'addome che escludeva ischemia mesenterica. Successivamente il paziente presentava un improvviso sviluppo di addome acuto con riscontro di perforazione intestinale a livello della prima ansa digiunale; sottoposto a resezione digiunale con buon esito. Alla biopsia del pezzo operatorio assenza istologica di fenomeni di vasculite necrotizzante ma presenza di ulcerazioni, estesa necrosi della mucosa, flogosi transmurale e diffusa peritonite; escluso quadro compatibile con malattia infiammatoria intestinale.

Conclusioni. Abbiamo descritto un caso di granulomatosi con poliangioite anti-PR3 positiva con probabile interessamento intestinale all'esordio. Analogamente ai pochi casi riportati in letteratura, l'andamento è risultato particolarmente aggressivo. L'introduzione precoce di una terapia, anche in assenza di dato istologico confermando la diagnosi, risulta indispensabile insieme ad uno stretto monitoraggio per l'esclusione di complicanze quali la perforazione intestinale.

Keywords: *Granulomatosi con poliangioite, interessamento intestinale.*



BRONCHIECTASIS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASE AS UNCOMMON PRESENTATION IN ANCA VASCULITIS: A CASE SERIES**P398****G. Righetti, G. Lopalco, V. Venerito, M. Giannotta, L. Coladonato, G. Lapadula, F. Iannone***D.E.T.O. - Dipartimento Emergenze e Trapianti d'Organo, Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico di Bari*

Background. Bronchiectasis is a highly prevalent pre-existing respiratory condition in Caucasian patients with anti-MPO ANCA-Associated Vasculitis (AAV). This subset of patients exhibits a distinct presentation of disease, showing more frequently peripheral nerve involvement and less frequently renal involvement, commonly developing an Interstitial Lung Disease (ILD). Lung manifestations of anti-MPO AAV have long been restricted to vasculitic involvement and alveolar hemorrhage, but no pre-existing or prodromal non-vasculitic respiratory disease has been clearly recognised in these patients.

Materials and Methods. We report the cases of three patients with an atypical presentation of MPO AAV, characterized by ILD and bronchiectasis.

Results. The first patient, a 45 year-old woman, presented with haemoptysis, fever, ANA 1/320 and ANCA MPO positivity (207,9 CU/ml). Chest TC showed ground glass areas, micronodules with a tree-in-bud pattern and bronchiectasis. The C-reactive protein (CRP) level was 47 mg/dL and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 78 mm/h. The patient did not present renal impairment signs; the lower-limbs electromyography showed a mixed neuropathy. Methylprednisolone treatment was started (1 mg/kg/day), and maintenance treatment consisted of prednisone and azathioprine. Her pulmonary involvement improved rapidly and the acute phase reactants dropped. The second patient, a 79 year-old woman,

presented with dyspnea and fever, ANA 1/620 and ANCA MPO positivity (171 CU/ml). CRP and ESR levels were found increased; chest TC showed pulmonary fibrosis, interlobular septum thickening, honeycombing areas. Lower-limbs electromyography showed a severe sensory predominant polyneuropathy. Renal function was impaired, with a reduction of eGFR (64 ml/min) and proteinuria. High-doses prednisone treatment was started, with a rapid improvement of proteinuria and dyspnea. The third patient, a 75 year-old woman, presented with dyspnea and arthralgias, ANA 1/80 and ANCA MPO positivity (135,9 CU/ml). Chest TC displayed ILD with ground glass areas, and bronchiectasis. The CRP level was 87 mg/dL and the ESR was 78,2 mm/h. The patients showed no signs of renal involvement, but a severe polyneuropathy was found at electromyography. High-dose prednisone treatment was started, and maintenance treatment with prednisone and azathioprine employed, leading to a prompt improvement of respiratory and articular symptoms.

Conclusions. This case series suggests a probable association between MPO positivity and the atypical lung involvement with bronchiectasis as first manifestation of an AAV. nevertheless, further studies are needed to confirm these findings and clarify their clinical implications.

Keywords: *Vasculiti, ANCA, interstiziopatia polmonare.*

EFFICACIA DI MEPOLIZUMAB NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE**P399****C. Arcuri, M.C. Miceli, G. Provenzano***Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo*

Corpo del lavoro. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5, efficace nella terapia dell'asma severo. Numerosi dati suggeriscono la sua efficacia nella EGPA (1).

Abbiamo valutato efficacia e tollerabilità di Mepolizumab (MPZ) in pazienti (pz) affetti da Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA) afferenti al nostro ambulatorio.

Materiali e Metodi. Tre pz affetti da EGPA con controllo insoddisfacente di malattia e dei sintomi respiratori sono stati avviati a terapia con MPZ.

Risultati. *Caso 1.* Donna di 50 anni con diagnosi di EGPA dal 2012, in terapia iniziale con Azatioprina (AZA) con buon controllo di malattia, poi sospesa per ipertransaminasemia e trattata con metotrexate (MTX) dal giugno 2016 (15 mg/settimana) con controllo incompleto dell'asma, necessità costante di steroide sistemico e broncodilatatori. A giugno 2018 ha iniziato terapia con MPZ (100 mg/mese s.c) con rapido miglioramento clinico. La pz è tuttora in terapia con MPZ con ottimo controllo dell'asma, in assenza di altri segni di attività della vasculite ed è stato possibile ridurre MTX a 5 mg/settimana.

Caso 2. Donna di 74 anni con diagnosi di EGPA dal 1999, da allora in terapia con AZA e dosi variabili di steroide (>5 mg/

die di prednisone) con controllo incompleto dell'asma e della eosinofilia. A settembre 2018 è stata iniziata terapia con MPZ (100 mg/mese s.c.) con pronta risposta. La pz è tuttora in terapia con MPZ ed è stato sospesa AZA con controllo stabile di malattia.

Caso 3. Uomo di 54 anni affetto da EGPA nota da circa 30 anni, con coinvolgimento neurologico (polineuropatia periferica), trattato con MTX (15 mg/settimana) + ciclosporina (150 mg/die) + steroide sistemico ad alto dosaggio con controllo incompleto di malattia. A febbraio 2019 è stata iniziata terapia con MPZ con rapido beneficio, persistente anche dopo la sospensione della ciclosporina, la riduzione di MTX a 7.5 mg/settimana e dello steroide (prednisone 5 mg/die).

Conclusioni. MPZ è una terapia efficace e sicura dell'asma severo associato a EGPA con potenziale effetto sulle altre manifestazioni di malattia.

Bibliografia

1. N Engl J Med. 2017; 376: 1921-1932.

Keywords: *Mepolizumab, granulomatosi eosinofila, efficacia.*

**UN CASO INSOLITO DI GRANULOMATOSI DI WEGENER:
MASTOIDITE BILATERALE E PARALISI DEL NERVO FACCIALE****P400****L. Castelnovo¹, A. Tamburello¹, E. Zaccara¹, A. Lurati², A. Laria², K.A. Re², P.M. Faggioli¹, A. Mazzone¹**¹*U.O.C. di Medicina Interna - Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese, Legnano;* ²*U.O. di Reumatologia - Ospedale di Magenta - ASST Ovest Milanese*

Corpo del lavoro. La granulomatosi di Wegener (WG) è una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi caratterizzata dall'associazione tra infiammazione della parete dei vasi e granulomatosi extravascolare. Le strutture principalmente coinvolte sono i piccoli vasi delle vie respiratorie superiori e inferiori ed i reni. Colpisce ugualmente entrambi i sessi, l'eziologia rimane sconosciuta. Le caratteristiche cliniche di questa malattia non sono specifiche, rendendo spesso difficile la diagnosi; la malattia localizzata può includere anche manifestazioni prettamente otologiche. La paralisi del nervo facciale è possibile ma la mastoidite acuta è estremamente rara.

Materiali e Metodi. Descriviamo il caso clinico di una donna di 49 anni a cui nel 2017 venne diagnosticata una mastoidite acuta bilaterale complicata da paralisi del VII nervo cranico

Risultati. Donna di 49 anni senza storia medica significativa. A luglio 2017 diagnosi di otite destra evoluta in mastoidite bilaterale, trattata con plurimi antibiotici e steroidi, con totale remissione dei sintomi. Due mesi più tardi sviluppava una grave ipoacusia destra e contestuale paralisi del VII nervo

cranico con evidenza RM di recidiva di mastoidite bilaterale. Ricoverta, venivano escluse cause infettive; l'Rx torace mostrava invece la presenza di plurimi noduli cavitari polmonari. Eseguiva quindi esami di autoimmunità con riscontro di anti-PR3 positivi. Veniva quindi trattata con miringotomia e quindi terapia steroidea in combinazione con ciclofosfamide, con risoluzione completa del quadro flogistico mastoideo, progressivo miglioramento della paralisi del nervo facciale e parziale (se pur non completo) recupero dell'udito.

Conclusioni. La mancanza di sintomi nel tratto respiratorio è inusuale ma non impossibile nella WG ma la diagnosi deve sempre essere considerata possibile nei pazienti con sintomi otologici ricorrenti, specialmente otite media, paralisi facciale, mastoidite o otite esterna. La terapia rapida è essenziale per prevenire danni permanenti.

Keywords: *Granulomatosi con poliangoite, mastoidite, paralisi facciale.*

SINDROME DI CHURG-STRAUSS CON COINVOLGIMENTO CARDIACO**P401****L. Castelnovo¹, A. Tamburello¹, E. Zaccara¹, A. Lurati², A. Laria², K.A. Re², P.M. Faggioli¹, A. Mazzone¹**¹U.O.C. di Medicina Interna - Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese, Legnano; ²U.O. di Reumatologia - Ospedale di Magenta - ASST Ovest Milanese, Magenta

Corpo del lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangioite (o sindrome di Churg-Strauss - CSS) è una vasculite sistemica dei piccoli - medi vasi, caratterizzata da asma, infiltrati polmonari transitori e ipereosinofilia. Il coinvolgimento cardiaco è più raro e sembra essere più frequente nei pazienti ANCA-negativi ma è anche il più importante predittore di mortalità.

Materiali e Metodi. Presentiamo un caso di una donna di 76 anni con una precedente storia medica di poliposi nasale e asma che giungeva alla nostra attenzione per riacutizzazione bronchitica, febbre e dispnea con evidenza clinica e radiografica di insufficienza cardiaca. L'ecocardiografia mostrava una lieve dilatazione del ventricolo sinistro con frazione di eiezione gravemente depressa ed acinesia della parete anterolaterale, ipocinesia dei restanti segmenti e versamento pericardico non tamponante. La RM cardiaca confermava i reperti ecocardiografici.

Risultati. Le indagini ematochimiche basali hanno mostrato una elevata eosinofilia ematica periferica (oltre il 52%) ma ANCA negativa; veniva formulata diagnosi di CSS con coinvolgimento cardiaco e quindi avviata steroidi e azatioprina con eccellente risposta clinica e di laboratorio.

Conclusioni. La sindrome cardiaca correlata a CSS può presentarsi in molte forme diverse: vasculite coronarica, pericardite, miocardite, endocardite, infarto miocardico e vasculite subendocardica. Può contribuire a ridurre l'aspettativa di vita e spesso è sotto - diagnosticata. Nei casi di CSS le indagini cardiache complementari sono fondamentali poiché una diagnosi precoce e trattamento appropriato sono cruciali per evitare possibili complicanze potenzialmente letali. Il trattamento di scelta resta quello della patologia di base e delle complicanze cardiache specifiche associate.

Keywords: *Churg Strauss, cardiovascolare, poliangioite.*

ALVEOLITE IN GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE: RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA O SOVRAINFEZIONE?**P402****L. Gigante¹, A.L. Fedele², D. Bruno¹, A. Musto¹, G. Natalello¹, P. Rubortone¹, E. Gremese^{1,2}***¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

Corpo del lavoro. L'alveolite emorragica è tra le complicanze più gravi delle vasculiti ANCA-relate (AAV) e si manifesta con emottisi, anemia ed infiltrato alveolare ma può essere inizialmente silente. Essendo una condizione rapidamente evolutiva e life-threatening è cruciale l'intervento precoce; il pattern strumentale non è però specifico ed è spesso analogo a quadri infettivi.

Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di un paziente affetto da AAV esordito con emorragia alveolare.

Risultati. Paziente maschio di 20 anni si ricoverava per febbre, artrite e lesioni cutanee eritemato-papulari. Agli esami di laboratorio severa anemizzazione (Hb 7.2 g/L), rialzo della PCR (160 mg/L), proteinuria ed ematuria con emazie dismorfiche. Alla TC torace si riscontravano aree di densità a vetro smerigliato e addensamenti pseudonodulari, per cui si effettuava broncoscopia con riscontro di emorragia alveolare. Il paziente veniva pertanto trattato con boli di steroide e plasmaferesi, con beneficio. Riscontrati cANCA positivi ad alto titolo, si poneva diagnosi di granulomatosi con poliangioite e iniziava ciclofosfamide (CYC).

Dopo 3 mesi, per ricomparsa di febbre, dispnea, emoftoe e rialzo della flogosi, veniva ripetuta TC torace che riscontrava aree ovalari di verosimile aspetto ascessuale; tali lesioni presentavano escavazione alla TC di controllo ad un mese di antibiotico ad ampio spettro. Effettuata anche biopsia risultata aspecifica, e ottenuti microbiologici su BAL negativi, l'episodio veniva attribuito a flare di malattia e trattato con PDN 1 mg/kg e CYC 10 g ed a seguire micofenolato mofetile (MMF). Dopo 6 mesi nuova riacutizzazione dei sintomi respiratori, comparsa di sedimento urinario attivo e aumento del titolo dei

cANCA. Dimostrate in TC torace con mdc nuove aree di densità a vetro smerigliato ed effettuata biopsia renale che mostrava glomerulonefrite extracapillare necrotizzante, il paziente veniva trattato con boli di steroide, MMF 3 g/die e Rituximab. Dopo un mese ricomparsa di petecchie, emoftoe e febbre, con riscontro TC di addensamenti parenchimali a vetro smerigliato. Nel sospetto di riattivazione della malattia, si iniziavano boli di steroide e terapia antibiotica empirica (dopo invio di microbiologici); tuttavia dopo 48 ore si riscontrava positività sierologica e colturale sul BAL di Legionella Pneumophila, trattato con levofloxacina. Nei giorni successivi si dimostrava empiema pleurico da Legionella ingravescente, che richiedeva posizionamento di drenaggio, complicato poi da pneumotorace. L'evoluzione richiedeva posizionamento di secondo drenaggio toracico ed aggiunta in terapia di azitromicina, trimetoprim/cotrimossazolo, tigeclina, piperacillina/tazobactam e caspofungina (per sovrainfezione batterica e micotica). Dopo 3 settimane si riscontrava completa consolidazione del lobo inferiore ed evoluzione fibrotica dell'empiema, con stabilizzazione del quadro.

Conclusioni. L'alveolite emorragica è un'emergenza medica che impone riconoscimento e trattamento precoce. Data la necessità di iniziare terapia immunosoppressiva è fondamentale escludere rapidamente infezioni, specie in pazienti già immunodepressi. Le infezioni severe complicano ulteriormente la gestione terapeutica anche in pazienti giovani.

Keywords: Alveolite emorragica, granulomatosi con poliangioite, complicanze infettive.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA CRIOGLOBULINEMIA MISTA DI SECONDO TIPO CON VALORI DI C4 NORMALE E/O FATTORE REUMATOIDE NEGATIVO

P403

G. Amati¹, P. Natali², D. Campioli², D. Debbia², G. Sandri¹, A. Spinella¹, A. Bari⁵, G. Galassi³, M. Mazzoli³, V. Bernabucci⁶, G. Alfano⁴, M.T. Mascia¹

¹Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena;

²Dipartimento di Medicina di Laboratorio, OCSAE, Modena; ³Dipartimento di neuroscienze, OCSAE, Modena;

⁴Struttura complessa di Nefrologia e Dialisi, A.O.U. di Modena, ⁵Struttura Complessa di Oncologia ed Ematologia,

A.O.U. di Modena; ⁶Struttura complessa di Gastroenterologia, A.O.U. di Modena

Corpo del lavoro. La crioglobulinemia mista è una vasculite che interessa prevalentemente i piccoli vasi caratterizzata dalla presenza nel siero di proteine che precipitano in vitro a temperature <37°C e che si ridissolvono alla temperatura corporea. La crioglobulinemia mista può essere di tipo 2, componente monoclonale con una o più componenti policlonali, oppure di tipo 3 di natura policlonale. I criteri classificativi prevedono oltre ai dati clinici (porpora, impegno sistemico, infezioni epatiche) anche l'eventuale soddisfazione di un criterio laboratoristico (due dati tra C4 consumato, fattore reumatoide (FR) positivo e componente monoclonale presente). Lo scopo dello studio è quello di valutare una casistica di pazienti con positività per crioglobuline di tipo 2 e con contemporanea misurazione dei valori del C3, C4 e fattore reumatoide.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati i dati anagrafici, biomorali, clinici e le terapie praticate dei pazienti estrapolati dai dati di laboratorio degli ultimi 8 anni. I pazienti sono stati considerati atipici in funzione del quadro biomorale (C4 normale e/o FR assente).

Risultati. Sono stati selezionati 95 pazienti (età media di 72,93±13,14 anni). Il 49,2% dei pazienti con vasculite crioglobulinemica è associato ad un quadro biomorale atipico. Dall'analisi dei dati si documenta che il quadro atipico è associato ad una componente monoclonale diversa da IgM κ (RR=6,92, 95% CI 3,65-29,0, p=0,0081), all'assenza di un'infezione virale cronica (RR=2,13, 95% CI 0,84-5,41, p=0,113), precedente terapia antivirale (per gli HCV+) (RR=1,86, 95%

0,89-3,87, p=0,0985). Non sembra invece che la terapia con Rituximab, si associ al quadro biomorale atipico (RR=0,97, 95% CI 0,39-2,43, p=0,948). Il quadro biomorale tipico si associa più frequentemente ad un criocrito maggiore o uguale a 1% (RR=2,62, C.I. 1,74-3,94, p<0,0001) e a manifestazioni cliniche più eclatanti quali porpora o ulcere cutanee. Il consumo del C3 è più presente in pazienti con manifestazioni cliniche severe quali neuropatia e/o glomerulonefrite membranoproliferativa (RR=2,75, 95% CI 0,76-9,93, p=0,123).

Conclusioni. Sulla base dei risultati della ricerca si può asserire che quasi la metà dei pazienti con vasculite crioglobulinemica presenta un quadro biomorale atipico e che ciò può essere dovuto a diversi fattori quali un criocrito inferiore all'1%, una componente monoclonale diversa da IgM κ, l'assenza di un'infezione virale cronica e l'esecuzione di terapie antivirali (nei pazienti HCV+). Per quanto riguarda la clinica si è visto che un comportamento biomorale atipico si associa più frequentemente a minore impegno cutaneo; generalmente le manifestazioni cliniche più severe si manifestano in presenza di un consumo più importante di complemento (C3 oltre al C4). La normalità del fattore reumatoide e del complemento potrebbero indurre il clinico a non ricercare le crioglobuline in pazienti con scarso impegno cutaneo e quindi a non inquadrare correttamente il caso clinico dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

Keywords: Crioglobulinemia, fattore reumatoide, complemento.

29 novembre 2019

P404 - P409 SESSIONE POSTER 20
ASSOCIAZIONI PAZIENTI

Moderatore:
A. Batticciotto

ANMAR YOUNG: DA KEEP CALM AND TELL ME YOUR STORY AL CONTRASTO DEL BODY SHAMING, A RACCONTI CRONICI

P404

I. Bini, G. Mascarino
ANMAR Young, Roma

Corpo del lavoro. Nato nel Novembre 2015 con il contributo di esperienza di un analogo gruppo olandese nell'ambito del Knowledge transfer program di EULAR-PARE, il gruppo Young di ANMAR si pone come obiettivo il coinvolgimento delle persone affette da malattie muscolo-scheletriche in età compresa tra i 18 ed i 35 anni.

La continua ricerca di nuove modalità di espressione del disagio legato alle malattie da cui sono affetti, ha portato i nostri aderenti a superare il progetto Keep Calm and Tell me your Story, il primo di ANMAR Young che ha avuto grande successo e, passando dall'importantissimo contributo di una giovane aderente al gruppo, ha visto l'affermarsi di un progetto di superamento del body shaming,

esponendo le parti del corpo più significative del soggetto e illustrando i pesi e le cicatrici della malattia.

Nel corso del Congresso SIR 2018, i giovani di ANMAR Young hanno espresso la volontà di proseguire in progetti dello stesso calibro.

Materiali e Metodi. È stata recentemente aperta un'altra campagna di storie RACCONTI CRONICI, questa volta in forma evoluta (principalmente blog, teatro, social network), con le stesse garanzie di anonimato della precedente, al fine di sensibilizzare la popolazione sulle nostre patologie, in collaborazione con My Therapy app.

Quante più persone vengono a contatto con foto o con voci narranti, tanto più si afferma e permane la consapevolezza delle difficoltà della malattia.

Il presente lavoro si propone, peraltro, di rappresentare a chi ancora non conosce il nostro gruppo, tutte le nostre attività passate, presenti ed in previsione per il futuro

Risultati. Keep calm ha consentito di pubblicare un volumetto di raccolta dei racconti dei giovani pazienti che è già alla seconda ristampa.

L'intenzione di presentare i nostri progetti e di dividerli ha avuto ottimi risultati: in particolare la campagna di contrasto al body shaming ha colpito i leader di EULAR PARE che hanno chiesto di poter pubblicare le foto sui loro social e sul sito ufficiale.

Al momento dell'invio del presente abstract, la campagna RACCONTI CRONICI è appena partita e ci auguriamo di poter avere già dati sufficienti da poter essere presentati in sede congressuale.

Conclusioni. ANMAR Young è un gruppo di recente costituzione, interamente dedicato e gestito da giovani in età compresa tra i 18 ed i 35 anni.

Pur sviluppandosi compatibilmente con gli impegni di studio e di ricerca di occupazione dei volontari che lo animano, il lavoro del gruppo può fornire dati interessantissimi sull'approccio dei giovani alla gestione delle patologie reumatiche, sulle loro necessità e sulle vie che cercano di adottare e condividere per superare lo stigma legato alla condizione di malattia.

Keywords: *Giovani, RMD, coinvolgimento.*

SEMPRE IN RITARDO, SVOGLIATO, ASSENTE: E POTREBBE ESSERE UNA SPONDILIOARTRITE!**P405****U. Viora^{1,2}, G. Mascarino^{2,3}, S. Tonolo¹, M.T. Tuninetti²***ANMAR Italia, Roma; ²AMAR Piemonte, Torino; ³ANMAR Young, Roma*

Corpo del lavoro. Don't Delay, Connect Today è una campagna di EULAR per la diagnosi precoce delle malattie reumatiche a qualunque età.

Se Medico di Medicina Generale (MMG) e Specialista Reumatologo sono fondamentali, esistono anche nuove strade e nuovi attori che possono contribuire a raggiungere tale obiettivo: tra questi, specie per le patologie dell'età evolutiva e dell'adolescenza, professori e compagni di scuola giocano un ruolo importante, segnalando ai genitori particolari comportamenti dei ragazzi e consigliando un controllo più attento ed un confronto con il medico.

Poiché i prodromi di spondiloartrite sono evidenti, ma non sempre considerati con la giusta attenzione, è necessario un progetto dedicato a insegnanti, ragazzi e famiglie, che li aiuti a riconoscere tali segnali ed attivarsi senza frapporte indugio. Essendo destinato agli studenti delle scuole medie inferiori e superiori (12-18 anni), il gruppo ANMAR YOUNG è protagonista nel coinvolgere i ragazzi e suggerire le modalità di comunicazione più efficaci per quel determinato target.

Anche gli Enti sanitari e scolastici di zona sono stati coinvolti: ai Presidi è stato chiesto di comunicare il progetto con circolari di istituto ed inserire gli incontri nel percorso di aggiornamento degli insegnanti, in particolare quelli di educazione fisica; alle autorità sanitarie, di diffondere la conoscenza del progetto ai MMG locali, con invito a partecipare.

Materiali e Metodi. Abbiamo organizzato una serie di incontri, pre-serali e della durata di 2 ore, aventi come obiettivo la diffusione della conoscenza delle spondiloartriti e la sensibilizzazione sul fatto che ritardi prolungati e costanti, svo-

gliatezza, tendenza all'isolamento, poca disponibilità all'attività fisica, lentezza o difficoltà nei movimenti, mal di schiena prolungato e perdurante, possono essere un primo segnale di malattia.

Un'equipe di reumatologo, giovane malato e psicologo, ha stilato il percorso didattico, tenendo conto delle esperienze di vita dei ragazzi, delle loro ansie e dei loro disagi.

Per valutare il successo dell'iniziativa e la sua efficacia si è deciso di considerare rispettivamente il numero di ragazzi, genitori, MMG ed operatori scolastici intervenuti, il numero di nuovi invii a visita specialistica reumatologica e delle nuove diagnosi di spondiloartriti.

Risultati. I primi incontri si svolgeranno nel Settembre 2019 ed i primi riscontri si avranno entro fine anno. Ci riproponiamo di chiudere il progetto con la fine del prossimo anno scolastico, quando ci auguriamo che i riscontri ottenuti ne confermino l'utilità, consentendoci di proporlo come parte integrante dell'offerta formativa dei singoli Istituti.

Conclusioni. La diagnosi precoce delle spondiloartriti può anche nascere da un'attenta osservazione del comportamento del giovane: insegnanti e compagni di classe sono tra i primi che possono dare il via ad un percorso diagnostico, purché siano in grado di valutare con attenzione alcuni segnali che possono essere anche superficialmente attribuiti - come avviene nella maggior parte dei casi - a disordini di vita e/o pigrizia o negligenza.

Keywords: *Spondiloartriti, scuola, educazione.*

ENGAGEMENT DEL PAZIENTE: TEORIA E PRATICA NEI REUMATOLOGI ITALIANI P406

U. Viora, R. Brogгинi, G. Campolieti, F. Padovani, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Corpo del lavoro. Nel corso del 2017, ANMAR ha condotto il progetto "ANMAR we care" con il supporto del Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Graffigna, sull'engagement del paziente e la relazione tra soddisfazione, insoddisfazione per l'assistenza ricevuta, aderenza alle terapie ed il grado di coinvolgimento delle persone con malattie reumatiche. Parallelamente è stata condotta un'analisi simile, secondo la prospettiva dei reumatologi. In questo abstract sono riportati solamente i dati relativi all'atteggiamento del medico nei confronti della condivisione della scelta terapeutica e la loro effettiva disponibilità e proattività in questo processo nella pratica quotidiana.

Obiettivo di questa analisi parziale è valutare la disponibilità in linea teorica e soprattutto nella pratica quotidiana dei Reumatologi italiani a coinvolgere attivamente paziente nelle scelte di cura.

Materiali e Metodi. Abbiamo somministrato on line ai reumatologi italiani un questionario - appositamente ideato e predisposto - semi-strutturato, autocompilato e costituito da indicatori scientificamente validati e da items ad hoc (PPOS, CS-PAM, SMS, UWES, OCQ). I dati relativi alle risposte ottenute sono stati analizzati utilizzando software IBM SPSS23.

Risultati. Sono stati considerati 182 questionari, ritenuti validi per l'analisi, provenienti da tutta Italia (48% Nord, 30% Centro, 22% Sud), e compilati da medici che lavorano sia in contesto ambulatoriale che ospedaliero (37% solo ambulatorio, 15% solo ospedale, 48% entrambi).

Complessivamente, i reumatologi italiani iniziano a ritenere importante il coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte terapeutiche: le loro risposte evidenziano però che l'evoluzione da un atteggiamento Doctor Oriented ad una Patient Centred è ancora in lenta evoluzione.

(33% patient centred, 49% in transizione, 18% Doctor Centred).

Nella pratica quotidiana, di contro, solo il 9% si adopera per un reale coinvolgimento del paziente ed è davvero "Engaging", mentre il 67% "Sensibilizzato". Ancora alta (24%) è la percentuale dei reumatologi "resistente".

E non risultano frequenti le iniziative dei medici volti a promuovere l'autonomia e la partecipazione attiva nella gestione della salute.

Conclusioni. Nei reumatologi italiani si sta affermando la consapevolezza dell'importanza di un ruolo attivo del paziente nella gestione della propria condizione di salute.

Sia a livello teorico che, soprattutto, nella realtà quotidiana tale processo è ancora però molto lento: ben poco viene fatto per promuovere l'engagement delle persone malate nella gestione della propria malattia.

Interessante notare che quanto emerso non varia significativamente a seconda dell'età, del genere, dell'esperienza professionale, dell'ambito in cui si opera e/o della provenienza geografica.

Keywords: Engagement, consapevolezza, paziente.

CORRETTA ALIMENTAZIONE NEI BAMBINI CON AIG: UN INNOVATIVO PROGETTO PER SUPERARE LE BARRIERE CULTURALI IN ITALIA**P407**U. Viora¹, G. Mascarino^{1,2}, S. Tonolo¹¹ANMAR - Italia, Roma; ²ANMAR Young, Roma

Corpo del lavoro. L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è tipica di età critiche, colpendo bambini, ragazzi, adolescenti.

Al pari dei pazienti adulti i pazienti dovrebbero seguire regimi alimentari più salutari, ma sembra maggiore il rischio di discriminazione per via delle diverse esigenze alimentari (o quanto meno così sembra loro).

Sebbene inferiore a quella degli altri paesi europei ed extra-europei, la percentuale di bambini italiani sovrappeso o obesi è in crescita e non esclude i bambini con AIG, probabilmente per le pessime abitudini dei genitori e parenti, che ne limitano l'attività fisica e tendono a concedere loro tutto quanto vogliono mangiare perché sono malati.

Il nostro progetto vuole:

- educare genitori, nonni e parenti ad indirizzare i bambini con AIG verso un corretto regime alimentare;
- preparare materiale informativo - per gli adulti e per i bambini - che insegni ad alimentarsi in modo salutare, senza sentirsi diversi dai loro amici e in generale alla popolazione sana.

Materiali e Metodi.

Step 1 - Un panel di esperti (dietologo, nutrizionista) predispone materiale ritagliato sui bisogni delle famiglie e degli adolescenti, contenente tutti gli elementi scientifici alla base della corretta scelta alimentare.

Step 2 - il panel, completato da un pedagogista e un illustratore di libri per bambini, predispone un libretto dedicato ai bambini.

Step 3 - In collaborazione con le associazioni regionali ade-

renti, ANMAR organizza incontri su tutto il territorio nazionale volti ad educare ad un'alimentazione sana ed a spiegare come scegliere tra un cibo e l'altro. Aperti a tutti, gli eventi sono disegnati in particolare per i con AIG e le loro famiglie e strutturati in due sessioni parallele per adulti e bambini.

Step 4 - al termine della giornata, uno chef terrà una lezione gratuita di cucina ai genitori ed ai parenti dei giovani malati: una lezione pratica di come cucinare in modo gustoso, piacevole a vedersi e divertente quei cibi (frutta, verdura, legumi) che i bambini di solito non gradiscono, consentirà di preparare il menu di una cena offerta a tutti i presenti.

Risultati. Il materiale educativo al momento della presentazione del presente abstract è quasi pronto e contiamo di poterne stampare almeno 5000 entro Luglio 2019.

I primi incontri si svolgeranno nel terzo trimestre 2019 ed i primi dati saranno disponibili entro la fine dell'anno. Ci aspettiamo che i partecipanti introdurranno in famiglia una corretta alimentazione, finalmente consapevoli che seguirla non significa essere diversi.

Per la valutazione del progetto - ci affideremo a i dati di partecipazione e alla collaborazione dei PLS/MMG per la raccolta dei feed-back, con appositi questionari

Conclusioni. L'esperienza diretta di nuovi stili di vita consente di comprenderli ed adottarli: condividerla con altre persone aiuta a comprenderli. Ed al termine degli incontri i partecipanti sapranno rendere piacevoli anche i cibi meno amati.

Keywords: Alimentazione, AIG, famiglia.

QUALITÀ DELLA VITA E WORKABILITY: IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIE REUMATOLOGICHE

P408

U. Viora, R. Brogini, G. Campolieti, F. Padovani, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Corpo del lavoro. I dati di FIT FOR WORK Italia, successivamente confermati da indagini come ATLANTIS e MOSAICO hanno messo in evidenza nel corso degli anni l'impatto sempre più gravoso delle patologie reumatiche sull'attività lavorativa e sulla possibilità per chi ne è affetto di conservare il proprio lavoro, senza doverlo adattare alle nuove esigenze di vita imposte dalla malattia.

Anche EULAR ha chiaramente indicato nel lavoro il principale obiettivo delle future campagne nell'ambito di Don't Delay, Connect Today, a partire da Time to work che avrà inizio con il prossimo congresso europeo di Madrid.

Occorre pertanto aggiornare i dati disponibili, fornendo agli statistici ed agli esperti indicazioni di vita reale, che consentendo di individuare anche, ove possibile, nuovi indicatori per la valutazione di questo fenomeno.

Materiali e Metodi. In collaborazione con ISHEO e con il patrocinio della SIR abbiamo messo a punto un questionario composto da 56 domande che abbiamo incominciato a somministrare online nel mese di Marzo 2019.

Oltre alle principali informazioni di carattere demografico, il questionario è focalizzato sulla denuncia dello stato di salute e sulle necessità personali di assistenza formale o informale. Particolare attenzione è posta ai bisogni - meet e unmet needs - ed alla situazione lavorativa.

Il questionario è anonimo ed è somministrato online sul sito www.anmar-italia.it e sui siti delle Associazioni regionali aderenti.

Risultati. Ad oggi sono state già registrate oltre 400 risposte al questionario, ma la dead-line per la chiusura della raccolta è ancora lontana.

Anche se nessuna analisi è ancora stata effettuata, sembra che le risposte provengano nelle consuete proporzioni tra Nord, Centro e Sud, ma possano dare comunque un quadro sufficientemente ubiquitario e pertanto valido a livello nazionale.

Ci proponiamo di avere già una buona disponibilità di dati per il novembre prossimo.

Conclusioni. La nuova indagine mira a realizzare una fotografia attuale dell'impatto delle malattie reumatologiche nel nostro Paese sulla sfera sociale e lavorativa di ciascun individuo, e dei loro caregiver.

L'indagine approfondita, attraverso l'esperienza di ogni paziente, dei bisogni non soddisfatti delle persone malate e dell'impatto della malattia sul proprio lavoro, permetterà di aggiungere un ulteriore tassello all'analisi dei costi sociali di queste patologie, aumentando la consapevolezza dei policy makers e di tutti gli stakeholders del SSN.

Keywords: Malattie reumatiche, lavoro, workability.

BAMBINO PIGRO, SVOGLIATO, STANCO: E SE FOSSE AIG?**P409**U. Viora^{1,2}, G. Mascarino^{3,4}, S. Tonolo¹, M.T. Tuninetti²¹ANMAR Italia, Roma; ²AMAR Piemonte Onlus, Torino; ³ANMAR Young, Roma; ⁴AMAR Piemonte Young, Torino

Corpo del lavoro. L'obiettivo principale della campagna EU-LAR Don't Delay, Connect Today è la diagnosi precoce per le malattie reumatiche, a qualunque età esse si manifestino. Fondamentale è quindi l'apporto del MMG e dello specialista reumatologo, ma per raggiungere tale obiettivo, specie per le patologie del bambino, le maestre ed i compagni di gioco possono contribuire notevolmente quanto meno ad attirare l'attenzione dei genitori su particolari comportamenti dei propri bimbi e consigliare un più attento controllo ed un confronto con i Pediatri di Libera Scelta (PLS).

I segnali di una malattia reumatica nel bambino sono evidenti, ma non semplici da identificare: pertanto è necessaria, in collaborazione con gli enti sanitari e scolastici di zona, un'azione educativa mirata sugli insegnanti, gli operatori e, perché no i bambini e le famiglie, che li aiuti a riconoscere tali segnali.

Materiali e Metodi. Un'equipe, composta da pediatra, reumatologo pediatra, genitore di bambino con AIG e psicologo, ha messo a punto il percorso didattico di una serie di incontri in orario pre-serale, destinati agli insegnanti, ai genitori ed ai bambini delle scuole primarie (3-10 anni), della durata di circa 2 ore.

Per i bambini, ogni insegnamento veniva condotto sulla base del gioco.

Scopo degli incontri: diffondere la conoscenza delle malattie reumatiche in età pediatrica e richiamare l'attenzione su svogliatezza, senso di isolamento, poca disponibilità al gioco, lentezza o difficoltà ad alzarsi dal banco, oltre che, ovviamente sui gonfiatori più o meno repentini e sporadici - ma che si ri-

petono nel tempo - di piccole e grandi articolazioni in assenza di trauma conosciuto.

Il progetto è stato condiviso con i responsabili scolastici e con gli organismi di gestione previsti dalla normativa italiana.

Tutti i PLS di zona sono stati invitati a partecipare ed a favorire la presenza dei genitori dei bambini da loro in cura. Ai dirigenti scolastici è stato chiesto di inserire gli incontri nel calendario di aggiornamento dei loro insegnanti.

Per la valutazione dell'efficacia dell'iniziativa si è deciso di considerare il numero di genitori, PLS ed operatori scolastici intervenuti, il numero di nuovi invii a visita specialistica reumatologica e delle nuove diagnosi di AIG.

Risultati. I primi incontri pilota del mese di Maggio 2019 hanno dato riscontri incoraggianti, sebbene parziali e poco significativi.

Una valutazione definitiva potrà essere data al termine del prossimo anno scolastico.

Conclusioni. La diagnosi precoce di malattia reumatica nel bambino può anche essere fatta sulla base di segnalazioni provenienti da chi trascorre con il bambino il maggior numero di ore nell'arco della giornata (insegnanti, compagni di scuola, genitori, parenti) purché essi siano stati preventivamente messi in condizione di riconoscere quei segnali di disagio che il bambino emette e che non vanno ascritti tout court a negligenza, svogliatezza, pigrizia o disagio nella socializzazione.

Keywords: AIG, scuola, educazione.

29 novembre 2019

P410 - P422 SESSIONE POSTER 21
HEALTH PROFESSIONAL

Moderatori:

F. Girelli, B. Raffenier

**PREVALENZA DELL'INCONTINENZA URINARIA IN PAZIENTI CON SCLERODERMIA: P410
CORRELAZIONE CON LA FIBROSI POLMONARE ED IL SINTOMO TOSSE**

S. Faverzani¹, F. Nocera², A. Ariani³, C. Micheli⁴, L. Montinaro⁴

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma; ²Libera Professione, Parma; ³Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma;

⁴Università di Parma

Corpo del lavoro. La continenza urinaria è legata ad un complesso equilibrio tra i muscoli della cavità addominale e del pavimento pelvico. I meccanismi dell'incontinenza urinaria (IU) in Sclerodermia (SSc) e la prevalenza di questo sintomo, sono ancora poco noti. I nostri obiettivi sono stati la valutazione di:

- la prevalenza dell'IU ed il suo impatto sulla vita quotidiana;
- l'associazione con la presenza di fibrosi polmonare e con il sintomo tosse.

Materiali e Metodi. In uno studio prospettico osservazionale, abbiamo arruolato, presso il DH reumatologico dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Parma, 43 pazienti affetti da SSc (3 maschi), con età media 62 anni. Sono stati raccolti dati antropometrici, prove di funzionalità polmonare e questionari autosomministrati: Leicester Cough Questionnaire (LCQ), per la gravità del sintomo tosse, international Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short form (ICIQ-UI SF), per la presenza dell'IU e l'impatto del sintomo sulla vita quotidiana; SF 36.

Risultati. La prevalenza dell'IU all'interno del nostro è del 68%. Il 37% riferisce perdite durante tosse o starnuti. Il 44% dei pazienti mostra alla HRCT interstiziopatia secondaria a SSc. Abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra il punteggio totale all'LCQ ed il punteggio totale dell'ICIQ-SHORT FORM ($p=0.03$); pazienti con valori maggiori di capacità polmonare totale (TLC), mostrano punteggi totali minori dell'ICIQ-SHORT FORM ($p=0.014$).

Forte correlazione tra la presenza di fibrosi polmonare ed il totale dell'ICIQ SHORT FORM ($p=0.03$): i pazienti con fibrosi mostrano punteggi superiori nel totale dell'ICIQ-SHORT FORM. Forte correlazione tra presenza di fibrosi polmonare e ICIQ parte C, che valuta la gravità dell'interferenza che la IU ha nella vita quotidiana: i pazienti con interstiziopatia hanno punteggi maggiori nella sezione C dell'ICIQ ($p=0,0016$). Correlazione statisticamente significativa anche tra la presenza di fibrosi e la sezione B dell'ICIQ, cioè con la quantità di urina che i pazienti perdono. I pazienti con fibrosi polmonare hanno perdite più importanti ($p=0.044$). La parte A del questionario, che si riferisce alla frequenza delle perdite di urina, mostra una differenza a favore della presenza di fibrosi, ma non è statisticamente significativa ($p=0,147$).

Il punteggio totale dell'LCQ correla anche con la sezione 'Funzione fisica' dell'SF 36 ($-0,461$ $p=0.0032$) e con la sezione 'benessere emotivo' ($-0,395$ $p=0.0127$).

Conclusioni. La significatività della correlazione tra LCQ ed ICIQ-Short form, dimostra che l'IU nella SSc può essere definita IU da sforzo ed è collegata alla tosse cronica. La fibrosi polmonare, se presente, aumenta notevolmente la gravità del sintomo IU e interferisce in modo importante sulla quotidianità dei pazienti. La tosse cronica, a sua volta, è un sintomo che i pazienti con SSc riferiscono come gravemente impattante sulla vita quotidiana, come si deduce dai nostri dati.

Keywords: *Incontinenza urinaria, tosse, fibrosi polmonare.*

IL CONTRIBUTO DELL'INFERMIERE NELLA VALUTAZIONE CLINIMETRICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE

P411

T. Pucci, F. Nacci, L. Cometi, G. Gambardella, F. Bartoli, C. Bruni, K. El Aoufy, C. Dotto, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci
Dipart. Medicina Sperimentale e Clinica Univ. di Firenze e Dipart. Medico-Geriatrico S.O.D. Reumatologia A.O.U. Careggi, Firenze

Corpo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, altamente distruttiva e disabilitante che impattano sulla qualità di vita.

Gli indici clinimetrici permettono di ricavare informazioni utili a stimare l'attività di malattia all'esordio e al follow up, il grado di disabilità e la compromissione della qualità di vita. Gli indici più utilizzati nella pratica clinica sono: indici articolari (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte), indici di attività di malattia (DAS28, CDAI, SDAI) e questionari per valutare disabilità e qualità della vita (HAQ). Dalla letteratura presa in esame è emerso che l'infermiere esperto e adeguatamente formato può contribuire alla valutazione dei dati clinimetrici.

Egli oltre ad essere di grande aiuto per i malati reumatici ed un collaboratore del reumatologo può svolgere un ruolo determinante nella rilevazione dei dati clinimetrici per il monitoraggio dell'attività di malattia.

Scopo Valutare il supporto fornito dall'infermiere nella raccolta dei dati clinimetrici nel monitorare l'attività di malattia e il grado di disabilità di pazienti affetti da AR in terapia con farmaci biologici.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 50 pazienti affetti da AR in terapia con farmaci biologici afferenti alla SOD di Reumatologia dell'AOU Careggi. Sono stati raccolti dati anagrafici, clinici, laboratoristici e clinimetrici (VAS medico e paziente, HAQ), calcolo della DAS28 misurata con VES/PCR. È stato quindi somministrato un questionario di gradimento sul supporto infermieristico con domande che riguardano l'accoglienza del personale sanitario ed infermieristico, l'utilità del-

la presenza dell'infermiere durante la visita e l'apprezzamento della presenza dell'infermiere nelle visite.

Risultati. Fra i dati di maggior interesse si evince che solo la metà dei pazienti arruolati aveva già eseguito i questionari in precedenza. Nel 93% dei casi il supporto dell'infermiere è stato utile nella compilazione dei questionari e l'99% di questi apprezzerebbe la presenza di un infermiere durante la visita. La totalità dei pazienti si è dimostrata soddisfatta dell'assistenza infermieristica fornita durante la visita. Anche i parametri clinimetrici quali VAS dolore, attività globale di malattia del paziente e del medico, DAS28 eseguito con PCR e VES e HAQ sono migliorati nel corso dei mesi nei quali è stato presente l'infermiere.

Conclusioni. Numerosi studi hanno dimostrato come infermieri adeguatamente formati e specializzati in campo reumatologico, possano occuparsi del monitoraggio dei pazienti, come già avviene in molti paesi europei. Il monitoraggio della malattia e l'assistenza al follow-up dell'infermiere accresce le percezioni di cura da parte del paziente. Questo lavoro ci ha permesso di comprendere quanto possa essere determinante il ruolo dell'infermiere, soprattutto in pazienti già altamente compromessi con disabilità fisiche e psicologiche quotidiane. Nella gestione dell'AR e in generale nelle patologie infiammatorie croniche la presenza di un infermiere può supportare in maniera significativa l'attività di monitoraggio dei pazienti da parte del medico, in modo da accrescere la loro soddisfazione e quindi anche l'aderenza alle terapie.

Keywords: Clinimetria, infermiere, artrite reumatoide.

ULCERE DIGITALI E SCLEROSI SISTEMICA: I PAZIENTI SANNO COME PROTEGGERSI PER RIDURNE L'INSORGENZA?

P412

T. Pucci, S. Bellando Randone, L. Paganelli, C. Fantauzzo, M. Santamaria, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci

Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Univ. Firenze & Dip. Medico-Geriatrico, S.O.D. Reumatologia, A.O.U.C., Firenze

Corpo del lavoro. Le complicanze legate al coinvolgimento microvascolare nella Sclerosi Sistemica (SSc) rappresentano una delle principali cause di disabilità per il paziente. Il fenomeno di Raynaud (FR) e le ulcere digitali (UD) compromettono fortemente le capacità funzionali e la qualità di vita del paziente. Lo scopo di questo studio è stato quello di acquisire dati sul livello di conoscenza dei pazienti SSc nella gestione del FR, delle sue complicanze, dei fattori di rischio per l'insorgenza delle UD e delle misure preventive da attuare per prevenirle.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti con FR afferenti alla Scleroderma Unit di Firenze. I pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di un questionario costituito da 30 domande, somministrato ai pazienti mediante intervista strutturata. È stata quindi condotta un'analisi descrittiva

Risultati. Sono stati arruolati 100 pazienti SSc con FR. È emerso che il 79% dei pazienti è risultato educato a ispezionare quotidianamente le proprie mani per verificare la comparsa di nuove lesioni e il 53% ritiene rilevante fotografare le varie fasi delle lesioni per aiutare infermieri e medici nella cura e nello stabilire le medicazioni adeguate; il 50% effettua una medicazione autonomamente, ma solo il 30% di essi sa come

farla correttamente. Il dolore è presente nel 62% dei pazienti; il 68% degli intervistati non era però consapevole dell'importanza di comunicare tale sintomo all'infermiere durante la medicazione. Il 95% dei pazienti era a conoscenza dei principali fattori di rischio per la comparsa del FR e delle possibili complicanze, tuttavia, molti di loro, continuavano ad avere atteggiamenti che non riducono il rischio, come l'abitudine al fumo (12%), o non proteggersi dal freddo e dalle variazioni di temperatura (50%). Per l'idratazione delle mani soltanto il 40% faceva uso di creme, ma pochi facevano impacchi iperidratanti.

Conclusioni. I pazienti SSc non hanno piena consapevolezza che la prevenzione passa attraverso il miglioramento di alcuni comportamenti della vita quotidiana. L'infermiere è una importante figura di riferimento per il paziente con SSc e deve non solo trattare le lesioni cutanee ma anche stimolare la crescita dell'autonomia del paziente educandolo a stili di vita adeguati, consentendo così di ridurre un importante costo socioeconomico.

Keywords: *Ulceri digitali, fenomeno di Raynaud, prevenzione.*

**PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE INFETTIVE NELLE ULCERE DIGITALI
NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA****P413****T. Pucci, X. Doko, L. Paganelli, C. Fantauzzo, F. Nacci, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci***Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Univ. Firenze e Dip. Medico-Geriatrico, S.O.D. Reumatologia, A.O.U.C., Firenze*

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è caratterizzata da alterazioni della risposta immune, del microcircolo e da fibrosi. I pazienti SSc presentano spesso ulcere cutanee, che possono essere più o meno estese, frequentemente multiple e dolorose, provocando un'evidente disabilità funzionale e ripercuotendosi sulle attività di vita quotidiana.

L'obiettivo dello studio è stato di raccogliere informazioni con questionario dedicato, circa la conoscenza da parte dei pazienti con ulcere cutanee SSc, del riconoscimento dei segni e sintomi delle complicanze infettive, e della capacità di prevenire l'infezione attraverso l'educazione di semplici norme di igiene quotidiana della cute lesionata.

L'obiettivo finale è quello di prevenire l'infezione dell'ulcera cutanea SSc e si prefigge di aumentare la conoscenza dei pazienti, riportando delle informazioni mirate per prevenire questa grave complicanza.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati un numero complessivo di 50 pazienti SSc con ulcere cutanee afferenti la Scleroderma Unit di Firenze. I pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di un questionario costituito da 20 domande, somministrato ai pazienti mediante intervista strutturata. È stata quindi condotta un'analisi descrittiva

Risultati. Dall'analisi effettuata è emerso che 50% pazienti erano a conoscenza che il dolore fosse un sintomo d'infezione; 40% non associava un aumento della temperatura locale a livello dell'ulcera come sintomo d'infezione; 40% non riteneva importante il prurito e per 60% era irrilevante la pre-

senza di essudato purulento. Soltanto il 30% era consapevole che l'infezione ritarda la guarigione e soltanto il 30% sapeva che poteva contribuire ad estendere la dimensione dell'ulcera. Soltanto il 30% era consapevole che il microclima umido determina la stimolazione dei processi di riepitelizzazione. Soltanto il 35% dei pazienti prevengono l'infezione dell'ulcera cutanea partendo dalla detersione della ferita. Il 58% effettua qualche volta nel corso della giornata un'igiene metodica delle mani mentre il 24% lo effettua solo se le mani risultano visibilmente sporche. Il 40% dei pazienti intervistati utilizza creme o oli idratanti per la cura della cute, ma in maniera saltuaria durante la settimana. Soltanto il 44% dei pazienti si protegge le mani dal freddo indossando guanti soprattutto nei mesi invernali.

Conclusioni. I pazienti non hanno piena consapevolezza dei segni e sintomi dell'infezione. Inoltre non tutti i pazienti sono in grado di prevenire l'insorgenza dell'infezione nelle ulcere, la quale può essere prevenuta con semplici norme di igiene quotidiana della cute lesionata. L'infermiere diventa un punto di riferimento dei pazienti SSc che presentano ulcere cutanee, ma allo stesso tempo deve incentivare la crescita di autonomia da parte dei pazienti stessi individuando e correggendo le carenze e gli errori ed educandoli a migliorare gli stili di vita e ad imparare le adeguate misure riabilitative, affinché il paziente possa migliorare la qualità della propria vita.

Keywords: *Ulcere cutanee, ruolo infermiere, infezioni.*

ALFABETIZZAZIONE SANITARIA E PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA P414**K. El Aoufy¹, S. Basville², C. Lorini², G. Bonaccorsi², L. Pietrini², C. Bruni¹, M. Matucci Cerinic¹, L. Rasero²**¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; ²Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Corpo del lavoro. L'Health Literacy (HL) è un parametro che esprime il grado con il quale gli individui riescono a ottenere, elaborare e comprendere le informazioni sanitarie, così da poter prendere decisioni e mettere in atto le risorse appropriate al fine di mantenere il benessere. Risulta quindi importante la rilevazione di questo parametro in un campione di pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), patologia cronica e invalidante nella quale gli assistiti devono poter essere adeguatamente educati per poter partecipare attivamente al percorso di cura ed assistenza.

Materiali e Metodi. 25 pazienti affetti da SSc limitata o diffusa sono stati arruolati nei mesi di settembre-ottobre 2018 con il supporto dell'Associazione dei pazienti (ASSMAF), sono stati valutati per le variabili socio-demografiche ed è stata somministrata loro la versione italiana validata del questionario HLS-EU-Q16, per la valutazione del livello di Health Literacy.

Risultati. Per valutare eventuali correlazioni tra le variabili categoriche sono stati utilizzati il test di Fisher ed il Chi quadrato, inoltre, è stata svolta una ulteriore analisi di regressione lineare (e multivariata) per valutare il valore predittivo totale delle variabili risultate significative al confronto bivariato effettuato con il test del chi-quadrato. In sintesi, riportiamo che le domande 1-7 sulle informazioni mediche, sono significativamente associate con età, titolo di studio ed al limite della

significatività con il numero dei figli; mentre le domande 8-12 sulla prevenzione sono associate al numero dei figli, ma anche al tipo di impiego ed allo stato civile; infine, le domande 13-16 sulla health promotion sono significativamente associate all'età, titolo di studio e numero dei figli. Inoltre, il campione preso in esame risulta eterogeneo, infatti, il 20% del campione risulta avere un livello inadeguato (0-8) di HL, mentre la popolazione generale riporta il 12%; il 40%, invece, ha un livello problematico (9-12) di HL inferiore rispetto alla popolazione generale, che riporta tale livello uguale al 55%; ed infine, il 40% dei pazienti risultano con un livello adeguato (13-16) di HL, % superiore rispetto alla popolazione generale che riporta il 33%.

Conclusioni. Il livello di health literacy in pazienti affetti da una malattia così complessa come la SSc risulta essere una variabile di fondamentale rilevanza durante la presa in carico di questi pazienti, in particolare, l'infermiere riveste un ruolo primario sia nella valutazione di tale variabile che nella pianificazione di interventi educativi atti a migliorarne il livello, in un'ottica di percorso centrato sul paziente e soprattutto di empowerment ed implementazione delle strategie di self management utili per la gestione della malattia cronica e complessa.

Keywords: Health literacy, systemic sclerosis, SSc.

**IL RAPPORTO INFERMIERE-PAZIENTE ATTRAVERSO GLI I.A.A.
(INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI)****P415****M. Zolferino, E. Corsi, T. Pucci, A. Bartoli, G. Fiori, M. Matucci Cerinic, S. Guiducci***Dip. Medicina Sperimentale e Clinica, Univ. Firenze e Dip. Medico-Geriatrico, S.O.D. Reumatologia, A.O.U.C., Firenze*

Corpo del lavoro. Il rapporto tra l'infermiere e il paziente, basato sulla fiducia, l'ascolto e l'empatia, è un legame molto importante ai fini della guarigione e cura del paziente, ma molto difficile da instaurare.

È anche noto che gli animali, oltre a portare beneficio a chi li possiede o a chi ne entra in contatto, aiutano a creare dei legami tra le persone. Questo lavoro ha lo scopo di capire se l'utilizzo di animali durante le terapie o le attività possano agevolare la conoscenza e il legame tra infermiere e paziente, affinché sia possibile migliorare la riuscita delle normali attività terapeutiche e magari arrivare più velocemente alla guarigione, o semplicemente dare maggior benessere alla persona, laddove la guarigione risulta pressoché impossibile.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto attraverso la somministrazione di un questionario, con domande che indagassero sulla conoscenza degli IAA, quali cambiamenti abbiano portato nel rapporto infermiere-paziente e nella visione della malattia. Il campione della ricerca è stato un gruppo di pazienti (20) e un gruppo di infermieri che hanno partecipato agli IAA effettuati presso la SOD di Reumatologia di Careggi, Firenze.

Risultati. Dai dati emersi, si evince che l'animale permette una maggiore apertura emotiva, in particolare da parte dei pazienti verso gli infermieri, mettendo così le basi per lo sviluppo di un rapporto più stabile. Inoltre si è riscontrato anche

un beneficio a livello psicologico, con un miglioramento delle opportunità di scambio sociale e interessi comuni, che, a loro volta, promuovono un sentimento di integrazione fra utenti. Per quanto riguarda il rapporto infermiere-paziente i risultati sono stati molto soddisfacenti. Infatti sia infermieri che pazienti hanno affermato che la relazione ha beneficiato moltissimo della presenza dell'animale, perché è riuscito a trasmettere una spontaneità, che di solito freniamo quando siamo in presenza di persone che non conosciamo; questa spontaneità permette di aprirsi, raccontando qualcosa di sé, dando il via così a un dialogo e quindi alla conoscenza dell'altro. Inoltre si può aggiungere che le attività terapeutiche sono state svolte molto più volentieri dai pazienti e anche dagli infermieri perché l'animale ha dato uno stimolo nuovo, che ha fatto sembrare le solite attività noiose o dolorose "qualcosa di speciale".

Conclusioni. Gli IAA si sono dimostrati un valido aiuto per l'instaurazione della relazione tra infermiere e paziente, permettendo una più veloce apertura emotiva e una conoscenza più profonda, migliorando così la qualità dell'assistenza e quindi della cura della malattia e della persona stessa, e dando all'infermiere la possibilità di attuare meglio il processo di nursing.

Keywords: IAA, rapporto paziente, socializzazione.

EFFETTI DI UN PROGRAMMA DI RIADATTAMENTO ALLO SFORZO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA CON INTERESSAMENTO POLMONARE: STUDIO PILOTA

S. Faverzani¹, F. Nocera³, M. Tommasi², C. Micheli², L. Montinaro², A. Ariani¹, A. Barbieri¹, L. Barone¹, L. Monica¹, F. Mozzani¹, D. Santilli¹, N. Salati³, G. Scopelliti⁴, E. Crisafulli², V. Alfieri¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; ²Università di Parma; ³Libero Professionista, Parma; ⁴Centro Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica di Ancona

Corpo del lavoro. La Riabilitazione Respiratoria (RR) si occupa delle disabilità di pazienti affetti da patologie respiratorie post-acute o croniche: obiettivo è il miglioramento dei sintomi dispnea e fatica muscolare, che causano importanti limitazioni alla vita quotidiana di questi soggetti. I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) spesso hanno anche fibrosi polmonare: abbiamo voluto proporre a questa categoria di pazienti sclerodermici un programma di riadattamento allo sforzo strutturato, da effettuare al domicilio.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 17 pazienti (16 F) affetti da SSc a e fibrosi polmonare. Sono stati eseguiti test da campo e somministrati questionari: Six Minute Step Test, Sit To Stand 30 seconds Chair Test; Widespread Pain Index e Systemic Sclerosis symptoms; Visual Analogic Scale per dolore e attività di malattia; Raynaud's Condition Score; Health Assessment Questionnaire- Disability Index; Cochin; UCLA SCTC GIT; Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ); Short-Form- 36; modified Medical Resource Council (mMRC).

Il programma domiciliare ha previsto 8 settimane di trattamento, con 5 sedute settimanali: 3 sedute di Interval Training (IT) con step e 2 sedute di allenamento per gli Arti Superiori (AASS) con pesi ed elastico. I fisioterapisti hanno addestrato i pazienti all'utilizzo della Scala di Borg, per dispnea e fatica muscolare, per il graduale e continuo aumento del carico ed insegnato esercizi per gli AASS. Infine sono stati consegnati: la Scala di Borg, una brochure esplicativa degli esercizi per gli AASS, un diario giornaliero per il carico di lavoro progressivo con pesi ed elastico ed uno per la progressione dell'IT.

I pazienti non sono stati supervisionati durante le 8 settimane, ma rivalutati alla fine del percorso.

Risultati. La maggior parte dei pazienti valutati (11 su 17), per loro stessa ammissione, non hanno eseguito sempre l'allenamento come da programma.

L'analisi statistica è stata effettuata tramite Wilcoxon test per dati appaiati.

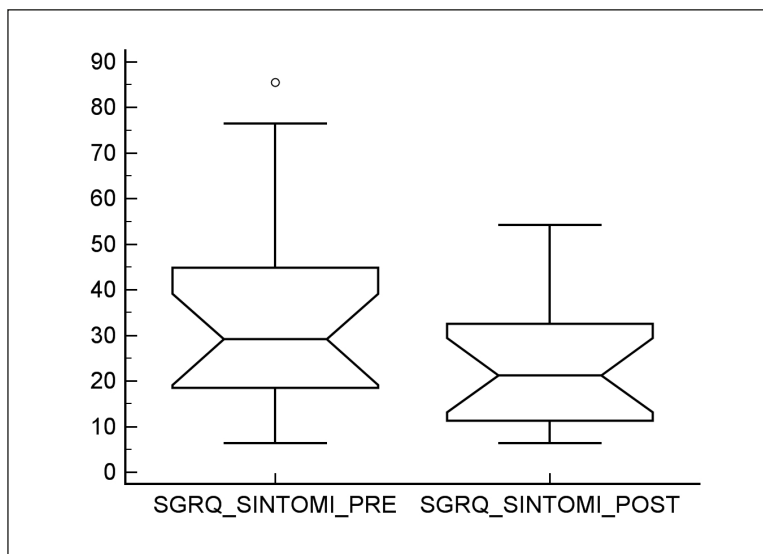
La sezione 'sintomi' del SGRQ (vedi grafico) ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p=0,0063$), mentre tutti gli altri dati non hanno mostrato modifiche, rispetto alla situazione di partenza.

Conclusioni. Sicuramente la mancanza di supervisione da parte di operatori sanitari ha influenzato la mancanza di aderenza al programma.

Da sottolineare che, nonostante la scarsa compliance, i pazienti hanno raggiunto gli obiettivi principali della RR, cioè il miglioramento dei sintomi dispnea e fatica muscolare. Questo ci suggerisce che, anche un minimo incremento dell'attività fisica ed una educazione al cambiamento dello stile di vita, induce una diminuzione dei sintomi che maggiormente inficiano la qualità di vita dei pazienti con sclerodermia.

In futuro, sicuramente sarà da impostare una modalità diversa di monitoraggio durante il trattamento e sarà da incrementare la casistica.

Keywords: Riabilitazione respiratoria, fibrosi polmonare, dispnea.



CONOSCENZE, CREDENZE, UTILIZZO, ASPETTI ETICI E COMUNICATIVI DEGLI EFFETTI PLACEBO E NOCEBO TRA GLI STUDENTI INFERMIERI: UN'INDAGINE NAZIONALE

P417

C. Marzaro¹, A. Palese², M. Testa¹, G. Rossetti¹, L. Cadorin³, T. Geri¹

¹Università degli Studi di Genova; ²Università degli Studi di Udine; ³CRO Aviano National Cancer Institute, Pordenone

Corpo del lavoro. Gli effetti placebo/nocebo sono stati documentati come risposte psicosomatiche positive e/o negative conseguenti ad un intervento infermieristico. Recentemente, sono stati identificati una serie di fattori contestuali (FC) che causano risposte placebo/nocebo in grado di influenzare i risultati clinici dei pazienti. Questo studio ha analizzato il modo in cui gli studenti infermieri percepiscono l'uso dei FC nella loro pratica clinica.

Materiali e Metodi. È stata condotta un'indagine trasversale in due Corsi di Laurea in Scienze Infermieristiche italiani utilizzando un questionario di auto somministrazione. L'indagine è stata distribuita utilizzando un approccio di auto somministrazione con uso di carta e matita. Il questionario di autovalutazione è risultato composto da domande aperte e chiuse.

Risultati. 510 studenti, la cui età media è 23,2 anni, hanno partecipato al sondaggio, 415 di questi sono donne. Gli stu-

dentii definiscono i FC come un intervento con un possibile effetto aspecifico, ma credono nei loro effetti attribuendoli a meccanismi psicologici e fisiologici e alla loro possibile implementazione in diversi problemi di salute. Gli studenti percepiscono etica l'adozione dei FC nella pratica clinica, comunicandone l'utilizzo durante il loro operato. Riportano credenze e atteggiamenti maggiormente positivi nei confronti dell'utilizzo e dell'efficacia dei FC quando sono associati ad una terapia basata sulle evidenze per ottimizzare il risultato clinico e confortare il paziente.

Conclusioni. Gli studenti infermieri sono a conoscenza dei FC come elementi per aumentare le risposte di effetti placebo e prevenire le risposte di effetti nocebo in associazione con interventi infermieristici basati sulle evidenze.

Keywords: *Fattori di contesto, studenti, infermieri.*

CONOSCENZA DEI FISIOTERAPISTI SULL'USO DEI FATTORI DI CONTESTO NELLA PRATICA CLINICA: RISULTATI DI UN'INDAGINE NAZIONALE ITALIANA**P418****C. Marzaro¹, G. Rossetti¹, A. Palese², M. Fiorio³, L. Colloca⁴, T. Geri¹, M. Testa¹**¹Università degli Studi di Genova; ²Università degli Studi di Udine; ³Università degli Studi di Verona;⁴University of Maryland, Baltimore, Usa

Corpo del lavoro. I fattori di contesto (FC), causando effetti placebo, rappresentano un potenziale strumento terapeutico per aumentare gli esiti della fisioterapia. Attualmente non sono disponibili prove sulla conoscenza dei FC da parte dei fisioterapisti. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare l'uso dei FC e l'opinione dei fisioterapisti italiani specializzati in terapia manuale ortopedica (OMT) sul loro effetto terapeutico.

Materiali e Metodi. È stata effettuata un'indagine esplorativa trasversale online, reclutando un campione di 906 OMT italiani. Il software Survey Monkey è stato utilizzato per distribuire l'indagine online. Il questionario somministrato di autovalutazione è composto da: domande aperte, domande chiuse e vignette cliniche. I dati sono stati analizzati utilizzando la statistica descrittiva e inferenziale.

Risultati. Hanno partecipato all'indagine 558 OMT. La metà dei partecipanti ha affermato di utilizzare spesso i FC durante la pratica clinica. Più del 50% degli OMT ha valutato il si-

gnificato terapeutico dei FC, per diversi problemi di salute, dipendente da effetti psicologici e fisiologici. Gli OMT considerano l'uso dei FC eticamente accettabile quando emergono effetti terapeutici benefici e la loro efficacia è già stata provata da esperienze cliniche precedenti. Ne considerano un utilizzo eticamente non accettabile quando la somministrazione degli stessi è basata sull'inganno. Gli OMT non comunicano l'uso dei FC ai pazienti, e li utilizzano in aggiunta ad altri interventi per ottimizzare il risultato clinico. I fisioterapisti attribuiscono come cause dell'azione dei FC: meccanismi psicologici, aspettative del paziente e procedure di condizionamento.

Conclusioni. Gli OMT utilizzano i FC nella loro pratica clinica e credono nel loro effetto terapeutico. Le nozioni teoriche sui FC, meccanismi placebo e nocebo e i loro effetti clinici dovrebbero essere incluse nel percorso di studi universitario dei fisioterapisti.

Keywords: *Effetto placebo, effetto nocebo, fisioterapisti.*

I FATTORI DI CONTESTO COME CAUSA DI EFFETTI PLACEBO E NOCEBO NELLA PRATICA INFERMIERISTICA ITALIANA: UNO STUDIO TRASVERSALE NAZIONALE

P419

F. Tortella¹, M. Testa¹, T. Geri¹, L. Colloca², G. Rossetti¹, L. Cadarin³, A. Palese⁴

¹Università degli Studi di Genova; ²University of Maryland, Baltimore, USA; ³CRO Aviano National Cancer Institute, Pordenone;

⁴Università degli Studi di Udine

Corpo del lavoro. Gli effetti placebo sono stati ampiamente studiati nelle scienze infermieristiche; gli effetti nocebo, invece, rimangono ad oggi un argomento poco considerato. Recentemente sono stati descritti una serie di fattori di contesto (FC) in grado di provocare risposte placebo e nocebo. Tuttavia, il loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana non è ancora stato studiato. L'obiettivo di questo studio è di descrivere i FC impiegati dagli infermieri per aumentare le risposte placebo e prevenire gli effetti nocebo nei pazienti.

Materiali e Metodi. Nel 2016 è stata condotta un'indagine nazionale trasversale. È stato coinvolto un campione nazionale di infermieri italiani, appartenenti a quattro associazioni nazionali, utilizzando Survey Monkey per distribuire l'indagine online. Il questionario somministrato di autovalutazione è risultato composto da domande aperte e chiuse.

Risultati. Su 1.411 infermieri idonei, 455 hanno risposto

all'indagine per un totale di 425 questionari validi per l'analisi. Gli infermieri definiscono i FC come un intervento con un possibile effetto aspecifico e credono nella loro azione identificandone numerosi effetti terapeutici per diversi problemi di salute. Gli infermieri percepiscono come etica l'adozione dei FC nella pratica clinica e non etica quando essa si basa sull'inganno. Durante il loro operato comunicano l'utilizzo dei FC, e attribuiscono credenze ed attitudini maggiormente positive nei confronti dell'impiego dei FC e della loro efficacia quando sono associati ad una terapia basata sull'evidenza.

Conclusioni. Gli infermieri sono a conoscenza dei FC come elementi per aumentare le risposte di effetti placebo e prevenire le risposte di effetti nocebo in associazione ad interventi terapeutici basati sulle evidenze.

Keywords: Fattori di contesto, infermieri, effetto placebo.

CONOSCENZA DEI FATTORI DI CONTESTO COME CAUSA DI EFFETTI PLACEBO/NOCEBO NEI PAZIENTI CON DOLORE MUSCOLOSCELETRICO. UN'INDAGINE NAZIONALE ITALIANA.

P420

F. Tortella¹, A. Palese², M. Testa¹, M. Mirandola¹, T. Geri¹, G. Rossetini¹

¹Università degli Studi di Genova; ²Università degli Studi di Udine

Corpo del lavoro. I fattori di contesto (FC) sono stati recentemente proposti come causa di effetti placebo e nocebo nel dolore muscolo scheletrico. Ad oggi non vi sono studi che analizzino le conoscenze dei pazienti italiani sul ruolo dei FC nel trattamento del dolore muscoloscheletrico. Lo scopo di questo studio è di indagare credenze e atteggiamenti dei pazienti con dolore muscoloscheletrico riguardo l'uso dei FC nella pratica clinica.

Materiali e Metodi. Un campione nazionale di 1112 pazienti italiani con dolore muscoloscheletrico è stato reclutato da 12 cliniche private in Italia. Criteri di inclusione: età 18-75; account e-mail valido; conoscenza della lingua italiana. Il software Survey Monkey è stato utilizzato per distribuire l'indagine online. È stato somministrato un questionario di autovalutazione composto da domande aperte, chiuse e vignette cliniche.

Risultati. L'età media dei pazienti è $41,7 \pm 15,2$ anni, 574 dei quali sono femmine. I pazienti definiscono i FC come un intervento con effetto aspecifico, ma credono nella loro efficacia

clinica e ne identificano numerosi effetti terapeutici per diversi problemi di salute. I pazienti percepiscono etica l'adozione dei FC nella pratica clinica e non etica quando si basa sull'inganno. Durante la pratica clinica i pazienti desiderano una comunicazione esplicita riguardo l'utilizzo dei FC. Attribuiscono credenze ed attitudini positive soprattutto quando sono utilizzati in aggiunta di una terapia basata sulle evidenze. I pazienti hanno associato i meccanismi di azione dei FC a connessioni tra corpo e mente.

Conclusioni. Secondo i nostri risultati i pazienti italiani percepiscono positiva ed etica l'applicazione dei FC. In relazione alla visione dei pazienti i responsabili delle politiche manageriali sanitarie dovrebbero creare le condizioni per un'adeguata integrazione dei FC nella pratica clinica e al fine di migliorare i risultati terapeutici dei pazienti.

Keywords: *Effetto placebo, effetto nocebo, dolore muscoloscheletrico.*

**MOVEMENT CONTROL IMPAIRMENT E LOW BACK PAIN.
STATE OF THE ART OF THE DIAGNOSTIC FRAMING.****P421****S. Salvioli, A. Pozzi, M. Testa***¹Università degli Studi di Genova, Campus di Savona, Genova*

Background. Low back pain is one of the most common health problems. In 85% of cases it is not possible to identify a specific cause and it is therefore called Non-Specific Low Back Pain (NSLBP). Among the various attempted classification, the subgroup of patients with impairment of motor control of the lower back (MCI) is between the most studied. The objective is to summarize the results from trials about validity and reliability of clinical tests aimed to identify MCI in the NSLBP population.

Materials and Methods. A systematic search was conducted through MEDLINE, Cochrane Library and MedNar.

Key terms used. Low Back Pain, Motor Control Impairment and synonyms. Research updated in May 2018.

The criteria for inclusion were clinical trials in English or Italian language, with affordable and applicable tests in a usual clinical setting, conducted on population aged >18 years.

A single author summarized data in synoptic tables relating to

the clinical property; a second reviewer intervened in case of doubts about the relevance of the studies.

Results. 13 primary studies met the inclusion criteria. 10 investigated inter-rater reliability, 4 intra-rater reliability and 6 validity, for a total of 23 tests (including one cluster of tests). Inter-rater reliability is widely studied and there are tests with good, consistent and substantial values (Waiter's bow, Prone hip extension, sitting knee extension, and One leg stance). Intra-rater reliability have been less investigated and no test have been studied for more than one author. The results of the few studies about validity aim to discriminate only the presence or absence of LBP in the samples.

Conclusions. At the state of the art, results related to reliability support the clinical use of the identified tests. No conclusions can be drawn about validity.

Keywords: *Movement control impairment, low back pain.*

TRACTION THERAPY FOR CERVICAL RADICULAR SYNDROME IS STATISTICALLY SIGNIFICANT BUT NOT CLINICALLY RELEVANT. A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS AND TRIAL SEQUENTIAL ANALYSIS.

P422

C. Colombo¹, S. Salvioli¹, S. Gianola², M. Testa¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze - Università degli Studi di Genova;

²Istituto Ortopedico IRCCS Galeazzi (Unità di Epidemiologia Clinica), Milano

Corpo del lavoro. Valutare in maniera conclusive le evidenze riguardo l'efficacia della tecnica di trazione cervicale nel ridurre il dolore in pazienti con sindrome radicolare cervicale (SRC) e identificare la migliore modalità di somministrazione.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca sistematica elettronica su Medline, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials e CINAHL, in modo da includere tutti i Randomized Controlled Trials (RCT) eleggibili, focalizzati sul confronto tra trazione e controllo per l'outcome dolore.

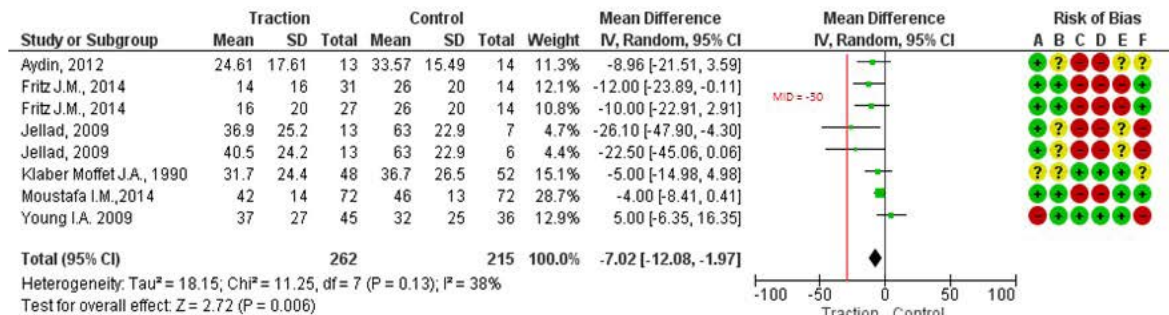
Due revisori indipendenti hanno selezionato gli studi potenzialmente rilevanti basandosi sui criteri di inclusione, hanno estratto i dati e valutato la qualità metodologica degli studi eleggibili usando la Risk of Bias Tool proposta dalla Cochrane Collaboration.

Risultati. Due revisori indipendenti hanno condotto la sintesi dei dati attraverso meta-analisi e la valutazione della qualità delle evidenze tramite il sistema GRADE. La Trial Sequential

Analysis (TSA) è stata applicata al controllo per errori random. Sei studi sono stati inclusi nella meta-analisi per un totale di 477 pazienti. I risultati complessivi per tutte le modalità di somministrazione indicano con evidenze di bassa qualità che la trazione sia più efficace del controllo nel ridurre il dolore in pazienti con SRC in maniera statisticamente significativa (MD -7.02 [95% CI, -12.08 to -1.97], I² =38%), ma non clinicamente rilevante. Tali risultati sono stati riconfermati per le analisi di sottogruppo per la modalità meccanica e continua.

Conclusioni. Nonostante la qualità delle evidenze sia generalmente bassa, i risultati complessivi sono conclusivi: l'efficacia della trazione è significativamente superiore al controllo nel ridurre il dolore ma non è clinicamente rilevante. Sono necessari RCT con basso rischio di bias per poter rispondere meglio a domande di tale rilievo clinico.

Keywords: Radicolopatie cervicali, meta-analisi, trazione.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

29 novembre 2019

P423 - P431 SESSIONE E - POSTER
INNOVAZIONE TECNOLOGICA
IN REUMATOLOGIA

Moderatore:
G.M. Guidelli

ACCURATEZZA DELLA TECNOLOGIA RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) NELLA DIAGNOSI NON INVASIVA DELL'OSTEOPOROSI A LIVELLO DEL FEMORE PROSSIMALE: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO MULTICENTRICO DI CONFRONTO TRA REMS E DXA

EPO423

L. Cavalli¹, G. Arioli², G. Bianchi³, C. Caffarelli⁴, M. Matucci Cerinic⁵, L. Cianferotti¹, F. Conversano⁶, M. Di Paola⁶, D. Gatti⁷, G. Girasole³, A. Giusti³, S. Gonnelli⁴, M. Manfredini², M. Muratore⁸, R. Nuti⁴, P. Pisani⁶, E. Quarta⁸, M. Rossini⁷, O. Viapiana⁷, M.L. Brandi¹

¹S.O.D. Malattie del metabolismo Minerale ed Osseo CTO, A.O.U. Careggi, Firenze; ²Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Osp. Carlo Poma, ASST, Mantova; ³Azienda Sanitaria Genovese, Dip. Apparato Locomotore UO Reumatologia, Osp. La Colletta, Arenzano, (Genova); ⁴Azienda Sanitaria Genovese, Dip. Policlinico Le Scotte, Dip. di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, A.O.U. Siena; ⁵Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica e SOD Reumatologia A.O.U.C., Università di Firenze; ⁶Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR IFC, Lecce; ⁷U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ⁸ASL Lecce, S.O. A. Galateo, U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce, equal contributors in ordine alfabetico

Corpo del lavoro. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) è una tecnica densitometrica innovativa in grado di fornire in maniera automatica i valori di BMD dei siti assiali (colonna lombare e femore prossimale), valori che hanno mostrato una significativa correlazione con quelli ottenuti tramite la DXA (1, 2).

Scopo del presente lavoro è esaminare i parametri di accuratezza della tecnologia REMS emersi dal confronto tra le misurazioni ottenute con tale metodica e quelle fornite dalla DXA a livello del femore prossimale di donne in post-menopausa reclutate in uno studio clinico multicentrico.

Materiali e Metodi. In sette centri italiani di riferimento per la gestione diagnostico-terapeutica dell'osteoporosi, sono state arruolate 1832 donne in età postmenopausale (51-75 anni). Ogni soggetto è stato sottoposto sia alla DXA che all'esame REMS a livello del collo femorale.

Dopo aver sottoposto le scansioni DXA e REMS ad un controllo di qualità ed aver escluso quelle che presentavano errori, è stata valutata l'accuratezza diagnostica della tecnica REMS misurandone la sensibilità e specificità nel discriminare i soggetti osteoporotici da quelli non osteoporotici, la

concordanza tra i due valori di BMD mediante il calcolo del root mean square error (RMSE) e il test di Bland-Altman e la correlazione calcolando lo Standard Error of the Estimate (SEE).

Risultati. La REMS ha dimostrato una elevata capacità di discriminare i pazienti osteoporotici da quelli sani (sensibilità =92.2%, specificità =92.5%), nonché una bassissima differenza tra le misurazioni di BMD effettuate con le due tecniche (-0.006 ±0.076 g/cm²; bias ±2SD), ed un SEE pari al 5.7%. L'elevata concordanza diagnostica tra DXA e REMS è stata confermata da valori di Cohen K pari a 0.811, P<0.001.

Conclusioni. I risultati ottenuti in questo studio multicentrico confermano che la tecnologia REMS rappresenta un approccio accurato e non invasivo per la diagnosi di osteoporosi a livello femorale.

Bibliografia

1. Di Paola M, et al Osteop. Int. 2019.
2. Casciaro S, et al. UMB 2016.

Keywords: REMS, accuratezza, ripetibilità.

SCREENING PRECOCE DELL'OSTEOPOROSI: VALUTAZIONE DI SOGGETTI GIOVANI MEDIANTE LA TECNICA NON INVASIVA REMS

EPO424

L. Cavalli¹, B. Pampaloni^{1,2}, S. Quattrini^{1,2}, L. Guasti^{1,2}, L. Cantini⁴, M.L. Brandi^{1,2}

¹S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, CTO, A.O.U. Careggi, Firenze; ²Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie Ossee (FIRMO), Firenze; ³Istituto di Fisiologia Clinica, CNR di Lecce; ⁴Università degli Studi di Firenze

Corpo del lavoro. Valutare l'impiego di una metodica non invasiva per lo screening precoce dell'osteoporosi nella popolazione giovanile.

L'osteoporosi è stata definita come l'"epidemia silenziosa" sulla base del fatto che può restare asintomatica per anni prima di manifestarsi con una frattura. Benché siano disponibili terapie farmacologiche di provata efficacia nel ridurre la perdita di massa ossea in soggetti con frattura da fragilità, la misura più importante per ridurre il rischio di tale complicanza resta la prevenzione primaria, che si avvale della diagnosi precoce di una ridotta massa ossea. Per i costi elevati, la scarsa disponibilità di apparecchiature sul territorio, l'erogazione di radiazioni ionizzanti se pure di bassa entità, la tecnica DXA, gold standard per la valutazione della densità ossea, non viene generalmente effettuata dalla popolazione che non presenti una malattia dai noti effetti osteopenizzanti, la menopausa o una età pari o superiore ai 65 anni.

Le fasce di età al di sotto dei 40 anni difficilmente si preoccupano dello stato di salute del proprio scheletro, con il rischio di assumere stili di vita non ottimali per il raggiungimento e il mantenimento del massimo picco di massa ossea geneticamente possibile.

Materiali e Metodi. La Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie Ossee (FIRMO) ha intrapreso un progetto di screening su un campione di 430 soggetti di ambo i sessi di età compresa tra 18 e 35 anni, reclutati su base volontaria. Lo screening ha previsto la somministrazione da parte di un nutrizionista di un questionario alimentare per valutare l'introito di calcio, un esame bioimpedenziometrico, e l'esecuzione di una

densitometria ultrasonografica ossea con tecnica REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) (1) a livello di colonna lombare e femore prossimale da parte di un medico.

Il percorso valutativo, preceduto dalla firma del consenso informato per il trattamento dei dati e la privacy, è durato nel suo insieme circa 15 minuti per ogni allievo.

Risultati. Una prima stima dei dati raccolti ha mostrato valori medi di T-score compatibili con normale massa ossea, mentre i casi di osteopenia riguardano circa 10 soggetti su 430, ai quali è stato consigliato un miglioramento dello stile di vita. Tutti i partecipanti hanno aderito con entusiasmo allo screening, riconoscendo l'utilità del progetto, che ha consentito loro sia di apprendere cosa sia l'osteoporosi, come si possa prevenire e diagnosticare, sia di migliorare il loro stile di vita, in particolare la dieta e l'attività fisica.

Conclusioni. La tecnologia REMS, per semplicità e rapidità di esecuzione, portatilità, assenza di radiazioni ionizzanti, ripetibilità e accuratezza, ha dimostrato di poter rappresentare uno strumento ideale per effettuare programmi di prevenzione della popolazione, anche in quella fascia di età sotto i 40 anni che difficilmente è solita sottoporsi ad esami in assenza di sintomi.

Bibliografia

1. Di Paola M, et al. *Osteop Intern* 2019; 30: 391-402.

Keywords: Osteoporosi, screening, REMS.

SCLERODERMIC HAND SENSOR: LA TECNOLOGIA APPLICATA ALLA REUMATOLOGIA

EPO425

S. Parisi, M.C. Ditto, M. Priora, C.L. Peroni, A. Laganà, E. Fusaro

Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Corpo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una rara malattia autoimmune, determinante fibrosi a livello degli organi interni, retrazione e atrofia dei tessuti connettivi e compromissione muscolo-scheletrica. Quest'ultima è una delle principali cause di disabilità, infatti, circa il 90% dei pazienti con SSc presenta la perdita della funzionalità e della destrezza della mano. Ad oggi il grado di interessamento cutaneo viene valutato attraverso un metodo semiquantitativo chiamato Modified Rodnan Skin Score (MRSS): 17 siti cutanei vengono valutati obiettivamente tramite pinzamento della cute, dando ad ogni area un punteggio da 0 a 3. Le valutazioni seriate possono aiutare a definire lo stadio di malattia e il suo andamento nel tempo. L'elasticità della pelle è anche un indice indiretto della mobilità della mano. Tuttavia il MRSS è un metodo che presenta dei limiti legati all'operatore e alla sua esperienza e non fornisce informazioni sulla mobilità articolare. Arduino è una piattaforma online integrata open source basata su hardware e software di facile utilizzo. È un sistema per realizzare progetti interattivi inserendo un apposito codice di configurazione, utilizzando l'ambiente di sviluppo di Arduino. Attraverso questa piattaforma è possibile realizzare dispositivi elettronici con finalità specifiche grazie alla possibilità di integrare diversi kit (es. tipologie di sensori) in relazione all'oggetto di studio. Abbiamo dunque creato uno strumento elettronico (Sclerodermic Hand Sensor - SHS) operatore indipendente e facilmente riproducibile allo scopo di misurare il grado di mobilità (flessione) della mano nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 20 pazienti donne affette da SSc secondo i criteri ACR con età media pari a $50,8 \pm 15,5$ anni (Tab. I) e 20 pazienti sane (HC) con età media pari $44,3 \pm 10,8$ anni, allo scopo di testare l'efficacia e la sensibilità dello strumento SHS. La chiusura del pugno e l'apertura della mano sono state valutate con un goniometro, registrando la flessione del secondo, terzo e quarto dito della mano dominante. La stessa valutazione è stata effettuata utilizzando il dispositivo creato con Arduino e munito di sensori di flessione applicati ad un guanto elastico indossabile dal paziente.

Risultati. I risultati hanno mostrato una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti (SSc vs HC) indipendente dalla metodica utilizzata di misurazione come atteso (Goniometro SSc/HC: $845,80^\circ$ p:0,003 SHS SSc/HC: $865,17^\circ$ p:0,002), tuttavia l'SHS si è dimostrato più sensibile rispetto alla misurazione goniometrica nel rilevare il grado di flessione articolare (p:0,002) (Fig. 1). Il sensore di flessione, infatti, a differenza del goniometro, valuta la contemporanea escursione articolare dell'intero dito (MCF, IFP e IFD) e non di un solo segmento.

Conclusioni. L'applicazione della tecnologia alla medicina con la creazione di dispositivi elettronici dedicati, consente di supportare il medico nella pratica clinica con strumenti operatori indipendenti. L'SHS potrebbe essere

un valido supporto nel valutare in modo accurato l'interessamento articolare e indirettamente quello cutaneo della sclerodattilia in questa tipologia di pazienti.

Keywords: Sclerosi Sistemica, sclerodattilia, sensore di flessione.

Tabella I - Caratteristiche del campione affetto da SSc.

Caratteristiche	SSc
Pazienti (n°, subset D=Diffusa ; L=Limita)	20 (9D/11L)
Età, media \pm DS anni	$50,8 \pm 15,5$
Durata Fenomeno di Raynaud (media \pm DS anni)	$12,8 \pm 4,4$
Durata SSc dalla diagnosi (media \pm DS anni)	$8,4 \pm 3,6$
MRSS (media \pm DS anni)	$15,9 \pm 5,3$

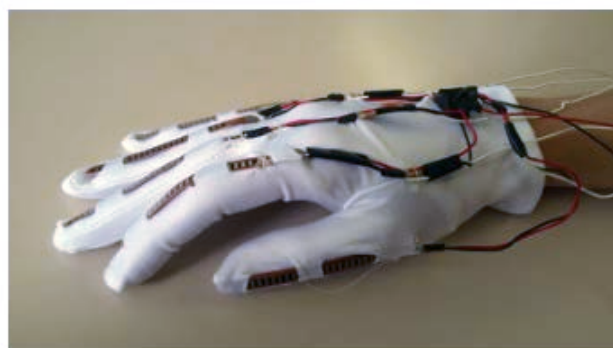


Figura 1

ULTRASOUND MEASUREMENT OF MUSCLE THICKNESS AT THE PROXIMAL FOREARM: VALIDITY ISSUES

EPO426

G. Smerilli¹, S. Castell², E. Cipolletta¹, S. Farah¹, F. Salaffi¹, E. Filippucci¹, W. Grassi¹

¹Clinica reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; ²Hospital del Mar, Rheumatology Unit, Barcellona, Spain

Corpo del lavoro. The term sarcopenia defines the muscle strength loss and muscle mass loss due to aging, and it is one out of three criteria for the diagnose of frailty in the elderly. A number of studies have related the handgrip strength with muscle thickness (MT) in the forearm measured by ultrasound (US), but a standardized scanning protocol has not been described and its interobserver reliability has not been investigated yet. The aims of this study were to provide detailed description of the scanning protocol to measure the MT in the forearm and to test its feasibility and interobserver reliability.

Materiali e Metodi. A total of 27 consecutive subjects were enrolled: 2 healthy volunteers recruited from among our staff, and 25 patients referred to the center affected by different musculoskeletal disorders. The female to male ratio was 19/27, the mean age was 52.1 years (SD \pm 13.7), and the mean BMI was 27.4 kg/m² (SD \pm 4.2). Four rheumatologists trained in musculoskeletal US, with a different degree of experience, performed the examinations using a MyLab ClassC (Esate SpA) equipped with a broadband linear probe (frequency range 4-13 MHz). All subjects sat in front of the sonographer with their hands supinated and the forearm resting on the examining table. First, the coronoid process was imaged according to the "longitudinal scan of the coronoid recess" as indicated by the 2017 EULAR US guidelines. Then the probe was moved distally following bony cortex until the ulnar tu-

berosity was identified. Immediately distally to the ulnar tuberosity the bone turns flat and hyperechoic and this was taken as the anatomical reference for the measurement. Afterwards the probe orientation was changed to obtain a transverse view. During the rotation, the proximal third of the diaphysis of the radius was imaged. Two MT were measured, the ulnar MT (UMT) and the radial MT (RMT), between the subcutaneous tissue-muscle interface and the muscle-bone interface of each bone respectively. The measurement of UMT and RMT of both arms were registered, as well as the scanning time of all the examiners.

Risultati. We found an excellent interobserver reliability of this scanning protocol, with an interclass correlation coefficient (ICC) among the four sonographers of 0.975 (CI 0.955-0.987) for the right UMT, an ICC of 0.968 (CI 0.942-0.984) for the left UMT, an ICC of 0.932 (CI 0.878-0.966) for the right RMT and an ICC of 0.949 (CI 0.908-0.974) for the left RMT. The mean time required to acquire all measurements in each subject was less than five minutes (SC 4.4 min; EC 4 min; GS 4.2 min; EF 4.5 min).

Conclusioni. The results of this study provide evidence in favour of both feasibility and interobserver reliability of US measurement of the forearm MT.

Keywords: Ultrasound, muscle thickness, handgrip strength.

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF DUAL-ENERGY VIRTUAL NON-CALCIUM CT FOR THE DETECTION OF BONE MARROW EDEMA IN THE SACROILIAC JOINTS IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: COMPARISON WITH MR IMAGING

EPO427

D. Benfaremo¹, M. Carotti², P. Piccinni², M.M. Luchetti¹, A. Gabrielli¹, F. Salaffi³, A. Giovagnoni²

¹Università Politecnica delle Marche, Medical Clinic, Ancona; ²Università Politecnica delle Marche, Radiology Department, Ancona;

³Università Politecnica delle Marche, Rheumatologic Clinic, Jesi

Background. Dual energy CT scanners (DECT) have been successfully employed in the in the qualitative and quantitative assessment of bone marrow edema (BME) in patients with sacroiliitis. The purpose of our study was to investigate the diagnostic performance of a third generation DECT scanner in the detection of BME in patients with sacroiliitis, associated with axial spondyloarthritis (axial-SpA), by us-

ing magnetic resonance imaging (MRI) as the standard of reference.

Materials and Methods. In this study, 13 patients (mean±SD: age, 50.5±15.3 years; 7 female and 6 males; disease duration of 6.9±5.1 years) with sacroiliitis, associated with axial SpA (according to ASAS criteria), underwent DECT and 1.5-T MRI. A total of 24 sacroiliac joints were

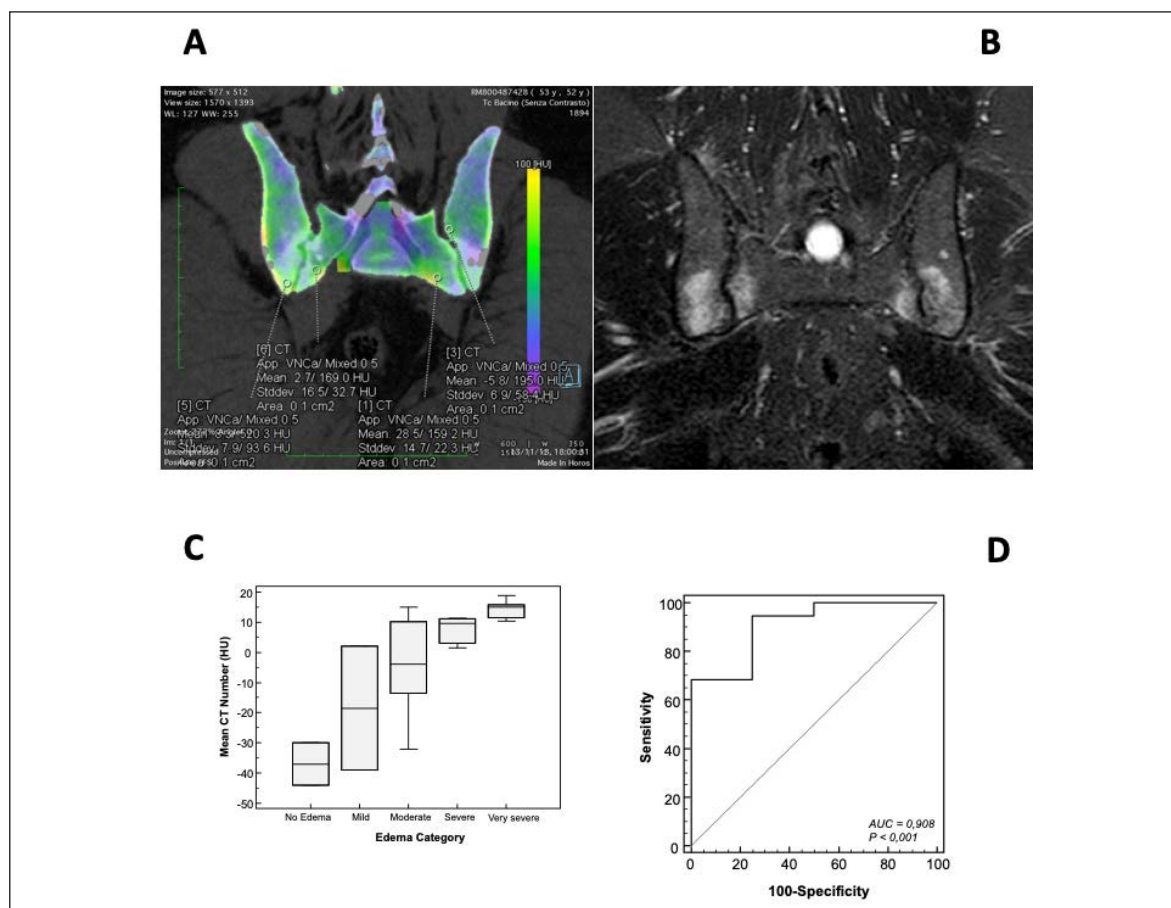


Figure 1 - A - Coronal multiplanar reformatted color-coded dual-energy virtual non-calcium image reveals bone marrow signal (depicted in green) involving sacroiliac joints, which corresponds to bone marrow edema on the MR image. Trabecular bone is depicted in pink. The dedicated software allows the precise calculation of the attenuation values to be referred to edema in the region of interest (ROI).

B - Short tau inversion recovery MR image in the coronal plan from the same patient demonstrating bone marrow edema involving sacroiliac joints.

C - Box-Whisker plots showing the relation between the mean CT number (HU) and the edema category. The horizontal line in each box in the two top graphs represents the median, and the box height represents the interquartile range.

D - ROC curve illustrating the relation between sensitivity and complement of specificity (100-specificity) for mean CT number (HU). A cut-off value of -30 HU yielded overall sensitivity and specificity of 94.7% (95% CI 74.0 to 99.8) and 75.0% (95% a 19.4 to 99.4), with an LR+ of 3.79.

studied. DECT data were post-processed for generating virtual non-calcium (VNCa) images of the sacroiliac joints (Fig. 1A). An expert reader visually evaluated all 24 sacroiliac joints for the presence of abnormal marrow attenuation on dual-energy VNCa images and bone BME on MRI images (Fig. 1B). On MRI images bone marrow edema was quantified, using a five-point classification system (0, no edema; 1, mild edema; 2, moderate edema; 3, severe edema; 4 very severe edema). DECT numbers on VNCa images were determined with region-of-interest-based quantitative analysis. Diagnostic accuracy values for diagnosing BME were calculated for DECT maps (quantitative assessment) by using receiver operator curves (ROC) and area under the curve (AUC), using MRI as the gold-standard.

Results. Sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio

(LR+) in the identification of BME at DECT were 95.8%, 83.3% and 6.67, respectively. The differences in mean CT number (HU) among the four levels of edema category were significant ($p < 0.0001$) (Fig. 1C). The AUC was 0.908 in the differentiation of the presence of BME from no edema (Fig. 1D). A cutoff value of -30 HU (maximum Youden's index) yielded overall sensitivity and specificity of 94.7% (95% CI 74.0 to 99.8) and 75.0% (95% CI 19.4 to 99.4), with an LR+ of 3.79, in the detection of BME in the sacroiliac joints.

Conclusions. The DECT VNCa technique had good diagnostic performance in the qualitative and quantitative assessment of BME in the sacroiliac joints in patients with axial-SpA.

Keywords: *Dual-Energy CT, axial spondyloarthritis, bone marrow edema.*

RISPOSTA CLINICA E TOLLERABILITÀ DI ETANERCEPT BIOSIMILARE IN PAZIENTI NAIVE RISPETTO A QUELLI SOTTOPOSTI A SWITCH. ANALISI REAL - LIFE RETROSPETTIVA DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI DELL'AUSL ROMAGNA

EPO428

F. Girelli¹, M. Bruschi², L. Gardelli¹, L. Postacchini¹, P. Valentini¹, M. Nizzoli¹

¹Ospedale GB Morgagni, U.O. Medicina Interna, Servizio Reumatologia. AUSL Romagna, Forlì; ²Ospedale M. Bufalini, U.O. Medicina Interna, Servizio Reumatologia, Cesena

Corpo del lavoro. Valutare differenze nella efficacia del trattamento con etanercept biosimilare fra pazienti naive e sottoposti a switch da originatore nella cura delle artriti croniche autoimmuni. Valutare l'effetto dello Switch In Pazienti Con Infezioni Croniche Latenti (Tb, Hcv, Hbv E Hiv).

Materiali e Metodi. Pazienti adulti, affetti da AR, AP e SpA, in terapia con etanercept bs (Benepali®) alla data del 30 Maggio 2018. Sono stati analizzati dati anagrafici, età di malattia, attività all'inizio del trattamento (t0) e alla ultima visita disponibile (t1), mesi di trattamento con il bs, concomitante trattamento con DMARDs e corticosteroidi, motivi di sospensione del bs e scelta successiva. I pazienti sono stati suddivisi a seconda che utilizzassero be naive (gruppo A) o sottoposti a switch da precedente bo (gruppo B), decisione condivisa con il paziente, sempre in fase di remissione clinico biologica.

Risultati. Abbiamo raccolto i dati di 38 pazienti (F:M 16:22), età media 50 aa, affetti da RA (6 paz) PsA (18 paz), AS (14), con età media di malattia all'inizio del trattamento con etanercept di 88,3 e 73,05 mesi, rispettivamente nei pazienti con bo e bo. Il tempo medio di trattamento con bo prima dello switch era 80 mesi. Dopo un tempo medio di osservazione di 12,6 (gruppo A) e di 14,8 mesi (gruppo B) abbiamo rilevato rispettivamente un miglioramento clinico e la persistenza della remissione, come dimostrato da diminuzione, o stabilizzazio-

ne, di PCR, indici clinimetrici, riduzione del consumo di steroidi e di DMARDs. 5 pazienti (due del gruppo naive, tre del gruppo sottoposto a switch) hanno sospeso la terapia, 2 per ea, 2 per inefficacia, uno per remissione persistente. Nei due pazienti che avevano sospeso, la reintroduzione del biooriginatore riportava il quadro in remissione. Dei 9 pazienti sottoposti a profilassi (6 per TB, 1 HBV, 1 HBV+TB, 1 HCV+HBV+HIV) nessuno ha presentato riattivazione di malattia. 8 dei 9 pazienti sottoposti a profilassi appartenevano al gruppo B. Il miglioramento clinico è risultato sovrapponibile fra i gruppi A e B anche riguardo alle patologie analizzate singolarmente. Il maggior numero di drop out si è verificato nei pazienti con PsA, ma è apparso sovrapponibile nei gruppi A e B, anche in relazione alle cause di sospensione.

Conclusioni. Il nostro lavoro ha mostrato la efficacia di etanercept biosimilare (Benepali®) nel controllo di segni e sintomi di malattia in pazienti affetti da AR, APs e SA; il favorevole risultato osservato si mantiene anche dopo 14,8 mesi di osservazione dallo switch. La safety è risultata sovrapponibile nei due gruppi; in particolare, il buon profilo di safety si è mantenuto anche dopo lo switch nei pazienti affetti da TB latente e infezioni croniche da HCV, HBV, HIV, anche in combinazione, nessuna delle quali ha presentato segni di riattivazione

Keywords: Biosimilari, switch, infezioni croniche.

APPLICAZIONI CLINICHE DELLE TECNICHE DI ANALISI E DI POST-PROCESSAZIONE DELLE IMMAGINI IN REUMATOLOGIA: PANORAMICA SU HOROS

EPO429

S. Farah¹, M. Carotti², F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; ²Dipartimento Radiologia, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Corpo del lavoro. I progressi nella diagnostica per immagini, prevedono un approccio sempre più informatizzato del Reumatologo nei processi di acquisizione, visualizzazione e ri-elaborazione dei dati. L'impiego di software Open Source (OSS), ovvero di una tipologia di software in cui il codice sorgente è liberamente disponibile a qualunque programmatore e l'adozione dello standard DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) hanno avuto un ruolo determinante nella diffusione, condivisione e post-processazione delle immagini digitali biomediche, anche in campo Reumatologico. Il principale scopo è stato quello di analizzare le caratteristiche e funzionalità di uno dei più performanti OSS oggi disponibili per sistemi iOS, denominato Horos e presentare i risultati delle principali applicazioni nello studio del danno erosivo a carico di mani e polsi in pazienti con artrite reumatoide (AR) e nella quantificazione della fibrosi interstiziale del polmone in corso di Sclerosi Sistemica (SSC), sfruttando le varie tecniche di rendering messe a disposizione dal software, quali la Multi Planar Reconstruction (MPR), la Surface Rendering (SR), il Volume Rendering (VR), la Maximum Intensity Projection (MIP) e l'Imaging Ibrido.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 24 pazienti con AR e 12 controlli sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame radiografico e TC (TC-64 GE Light Speed VCT) delle mani e dei polsi. Utilizzando Horos nella fase di ri-elaborazione e di post-processazione delle immagini TC è stato calcolato il numero di erosioni per le sedi totali comparata ad

una analoga valutazione in radiologia convenzionale. Horos è stato inoltre impiegato nella valutazione quantitativa della interstiziopatia polmonare in corso di SSC mediante HRCT (high resolution tomography). L'impiego di procedure semi-automatiche di segmentazione e di analisi computerizzata delle Region of Interest (ROI) ha perseguito l'obiettivo di determinare istogrammi di frequenza, soglie di densità parenchimale e valutare la capacità di performance rispetto ai metodi visivi di quantificazione semiquantitativa del danno polmonare (Fig. 1).

Risultati. Nei pazienti con AR, la valutazione computerizzata delle immagini TC con Horos ha permesso una accurata valutazione del danno erosivo, consentendo di individuare un numero di erosioni 4 volte superiore alla radiografia convenzionale. Nei pazienti sclerodermici con fibrosi polmonare interstiziale, lo studio degli istogrammi di densità e frequenza e l'analisi di segmentazione polmonare ha consentito di dimostrare l'utilità d'impiego e la semplicità di tali metodiche informatizzate di post-processazione delle immagini in HRCT.

Conclusioni. L'impiego di software OSS come Horos, consente di superare le difficoltà interpretative, agevolando la corretta applicazione dell' image processing in reumatologia. Tale applicativo rappresenta, inoltre, un mezzo efficace nel miglioramento delle personali performance operative e nell'impiego nei laboratori didattici.

Keywords: Horos, software open Source, DICOM.

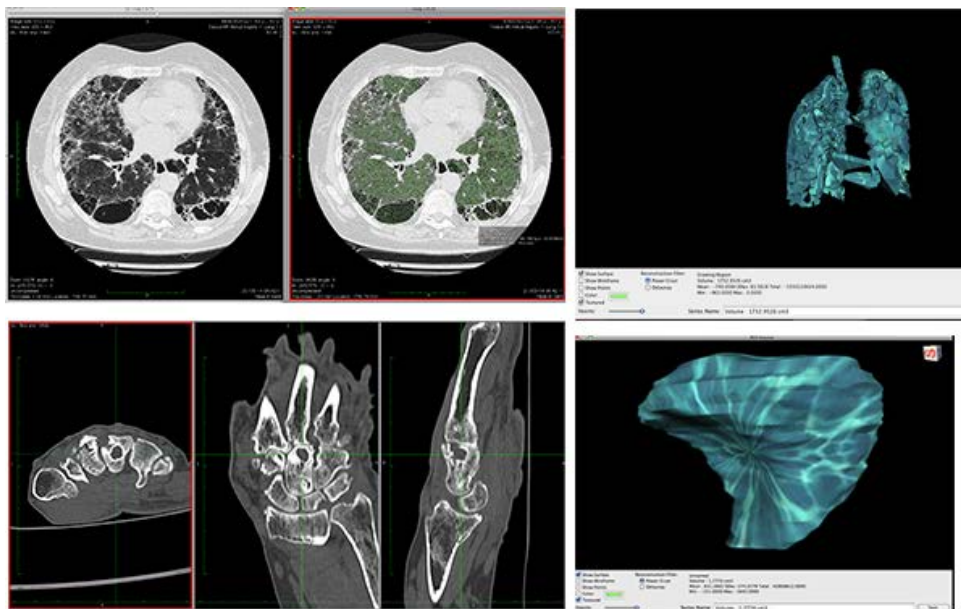


Figura 1 - Analisi e post-processazione delle immagini con Horos.

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF WEB-BASED EXERCISE INTERVENTION IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA COMPARED TO USUAL CARE TREATMENT

EPO430

F. Salaffi, S. Farah, M. Di Carlo

Clinica reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università, Jesi Politecnica delle Marche, Ancona

Background. Patients with FM are less physically active than the general population, while the benefits of physical activity (PA) have been well documented. Based on the behavioral graded activity treatment, we developed a Web-based intervention to improve PA levels in patients with FM, entitled - Fibromyalgia Web-based exercise program - "The Fibro-Web". The aim of the study was to investigate if a Web-based exercise intervention in patients with FM would result in improved levels of PA, physical function, and self-perceived effect on disease severity, compared to usual care treatment.

Materials and Methods. The study involved 80 FM (2016 ACR Criteria) patients who were randomized 1:1 to a usual-care control group or the Web-based exercise intervention program, which consisted of twice-weekly sessions of combined aerobic and muscle strength training exercises (1). Videos illustrating exercise intervention are presented at <http://www.faustosalaffi.it/site/esercizi/>. Eligibility criteria for participants were:

- 1) received ability to access the Internet daily;
 - 2) no contra-indications to exercise without supervision.
- Follow-up data were collected through the revised version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) and the self-administered Fibromyalgia Activity Score (FAS) questionnaires.

The cumulative severity in both groups was estimated on the basis of the total FIQR and FAS scores, expressed as time-integrated values (the area under the curve, AUC) calculated, every two months, for each patient during the 24-month fol-

low-up. We extracted website usage metrics from Google Analytics and follower counts from social media accounts for the period from March 1, 2017, to July 19, 2019. Selected Google Analytic variables were overall website engagement including utilization rate of specific features, and user access mode and location.

Results. Since the implementation of analytic tracking, 68 of the patients (85%) completed 6,528 Web-based exercise sessions on the website. Users spent 16 minutes 18 seconds average time on single self-exercise sections. Of all visitors, 45.6% (31) were desktop users, followed by 41.2% (28) mobile phone and 13.2% (9) tablet users. The majority of users (73.5%) accessed the platform from Marche. The participants who completed the program attended 84.1% of the sessions. The Web-service was well accepted by the majority of patients (89.4%). After 24-month, the intervention led to a significant improvement in the total FIQR and FAS scores (Table I) and their sub-scores (FIQR: function, overall impact and symptoms; FAS: SAPS, fatigue and sleep).

Conclusioni. The "Fibro-Web" resulted in changes in the desired direction for several outcomes. Given the benefits and its self-help format, "Fibro-Web" could be a component in the effort to enhance PA in sedentary patients with FM. Moreover, cost-effectiveness analyses of Web-based training-system are urgently needed to determine its added value in everyday clinical practice.

Keywords: Fibromyalgia, web-based, exercise.

Table I - Summary of FIQR and FAS scores expressed as the time-integrated values (AUC) calculated for each patient during the study period.

FIQR total score	Mean AUC	95% CI	SD	Median AUC	95% CI
CONTROL GROUP	1178.881	1117.947 to 1239,815	251.739	1180.500	1111.892 to 1232.534
WEB-BASED GROUP	1070.813	995.262 to 1146,365	312.129	1081.100	959.000 to 1133.212
Two-tailed probability					P = 0.0279

FAS total score	Mean AUC	95% CI	SD	Median AUC	95% CI
CONTROL GROUP	143.394	138.136 to 148,653	21.725	140.805	137.832 to 151.120
WEB-BASED GROUP	132.213	126.211 to 138,215	24.796	134.615	129.304 to 138.180
Two-tailed probability					P = 0.0057

EFFICACIA DELL'INFILTRAZIONE INTRARTICOLARE ECOGUIDATA DI FATTORI DI CRESCITA DA ADIPOCITI DA GRASSO PERIOMBELICALE IN OSTEOARTRITE SINTOMATICA D'ANCA E GINOCCHIO

EP0431

G.M. D'Avola¹, A. Majani²

Servizio Reumatologia U.O.C. Medicina P.O. Acireale A.S.P. Catania; ²Ambulatorio MIAS, Catania

Corpo del lavoro. Valutare l'efficacia dell'iniezione intra-articolare sotto guida ecografica di fattori di crescita freschi da adipociti da grasso periombelicale autologo nella patologia Osteoartritica sintomatica d'Anca o di Ginocchio.

Materiali e Metodi. Abbiamo trattato 20 pazienti (età 45-65 anni) -6 con coxartrosi e 14 con gonartrosi sintomatica- (grado radiologico II - III Kellgren - Lawrence) Sono stati esclusi pazienti con compromissione articolare grave o comorbidità reumatiche.

Si è proceduto alla aspirazione del tessuto adiposo periombelicale - oggi riconosciuto come il più ricco di staminali - accedendo dalla regione periombelicale mediante cannula 3 mm multiforo e siringa dotata di apposito fermomultiscatto per aspirazione a bassa pressione. Il lipoaspirato viene lasciato decantare per 15 minuti. Viene eliminata la porzione liquida e oleosa, quindi mediante apposito raccordo si trasferisce in siringhe da 10 cc per essere infiltrata seduta stante con metodica ecoguidata intraarticolare nello stesso paziente (6 cc nel ginocchio 4cc nell'anca). Si prescrivono due giorni di riposo articolare e dal terzo al tredicesimo giorno successivo si somministra fisioterapia educando il paziente a proseguirla a casa nei tre mesi successivi per migliorare il tono muscolare dei muscoli del ginocchio e dell'anca. Al terzo mese viene praticata infiltrazione di Acido ialuronico Highly Cross-Linked HA nella stessa articolazione Tutti controllati alla valutazione

basale ed a distanza di 1-3-6-12 mesi per riduzione del dolore (scala VAS) e consumo di FANS considerati come endpoint primario e secondario

Risultati. Un significativo miglioramento in tutti i parametri valutati è stato osservato dal basale ad un anno dopo la fine della terapia ($p < 0.0005$); una riduzione del punteggio VAS del 70% è stata osservata nel 75% dei pazienti.

Conclusioni. Il trattamento intra-articolare eco guidato di fattori di crescita contenuti negli adipociti del grasso periombelicale infiltrato in pazienti con coxartrosi e gonartrosi sintomatica dimostra significativa riduzione del consumo di FANS e del dolore (VAS); gli effetti benefici sono legati al rilascio di fattori di crescita locali contenuti negli adipociti e all'azione di altri mediatori chimici che creano il microambiente ideale per stimolare la rigenerazione dei tessuti. Tutte queste molecole normalmente presenti nel corpo umano dove sono espresse ad alte concentrazioni, possono esprimere il loro potenziale rigenerativo iniziando e amplificando il processo di guarigione. Ripristinando le proprietà viscoelastiche, tre mesi dopo l'infiltrazione di adipociti, migliora la capacità di resistenza dell'articolazione e quindi aumenta la durata di tempo di efficacia. Questi sono dati preliminari che necessitano di ulteriore conferma in un maggior numero di pazienti

Keywords: Staminali, fattori di crescita, Artrosi.



INDICE AUTORI

A

Abbruzzese A., 87, 383, 459, 734
 Abignano G., 659, 685, 686, 692, 706, 711
 Adami G., 100, 166, 170, 462, 501, 502, 640
 Addison J., 475
 Adorni M.P., 440
 Afeltra A., 89, 187, 326, 368, 669
 Agape E., 354, 447, 742
 Agawane S., 317
 Aggarwal R., 599
 Agosti M., 646
 Agresta I., 286
 Aiello G., 633
 Airò P., 45, 225, 403, 474, 534, 602, 668, 670
 Al Mossawi H., 68
 Albanese A., 655
 Alberici F., 41
 Alessandri A., 43
 Alessandri C., 64, 89, 140, 183, 204, 351, 363, 408, 446,
 457, 485, 519, 522, 524, 530, 545, 547, 549, 555,
 556, 564, 666
 Alessandri E., 233, 234, 299, 422, 499, 579, 583, 667,
 674, 682, 689, 707, 708
 Alessandro R., 69
 Alessio M., 107
 Alessio M., 616
 Alfano G., 764
 Alfieri V., 779
 Alivernini S., 93, 139, 185, 212, 213, 391, 430, 434, 444
 Allanore Y., 271, 668
 Allevi R., 568
 Altobelli A., 326, 609, 632
 Alunno A., 52, 180, 245, 282, 352, 569
 Alvaro L.M., 77, 384, , 473, 630, 697
 Alvaro S., 402
 Amata O., 479
 Amati A., 611
 Amati G., 111, 764
 Amato G., 659, 685
 Amato P., 478
 Andrade D., 181
 Andreoli L., 36, 38, 45, 181, 194, 207, 548, 569
 Andrews J., 243
 Anelli M.G., 87, 150, 199, 300, 383, 401, 459, 734
 Angelelli C., 609, 632, 666, 709
 Angeletti S., 46
 Angelotti F., 746
 Angioni M.M., 80, 192, 420, 553
 Ansuinelli M., 294
 Antivalle M., 646
 Antola I., 701
 Antonucci M., 180
 Antonuzzo A., 620
 Arancio L., 359
 Arcadu A., 613
 Arcidiacono P.G., 629
 Arcuri C., 339, 381, 643, 760
 Argiento P., 700

Argolini L., 36
 Ariani A., 382, 472, 659, 685, 773, 779
 Arienzo F., 57, 204
 Aringhieri G., 605
 Arioli G., 100, 787
 Armenia S., 48
 Aronova E., 397, 456, 469, 470
 Arrigoni E., 218, 595
 Arts P., 104, 211
 Artusi C., 115
 Astorri D., 146, 186, 405, 432, 466
 Atzeni F., 62, 143, 148, 218, 355, 375, 389, 476, 619,
 647
 Auteri S., 324
 Avanzi G.C., 404
 Avesani L., 91
 Avouac J., 271
 Azzolina D., 466

B

Bacarelli M.R., 717
 Bacci E., 749
 Baccini F., 105
 Bacco B., 181
 Badagliacca R., 709
 Baghai Sain S., 203
 Bagnato G., 659, 685
 Bajocchi G., 659, 678, 685
 Balanescu A., 86
 Baldassin R., 286
 Baldi C., 569
 Baldini C., 52, 56, 83, 240, 282, 620, 749
 Baldissera E., 424, 447, 618, 628, 629, 637, 725, 726,
 727, 730
 Balduzzi S., 322, 529, 596
 Balestro E., 109
 Balzarini P., 731
 Bandini V., 725
 Baraliakos X., 317, 324, 327, 333, 342
 Barba M., 651, 677
 Barbaglia M.N., 665
 Barbano B., 693
 Barbati C., 89, 140, 204, 564, 666
 Barbieri A., 779
 Bardelli M., 527, 717
 Bari A., 764
 Barini A., 411
 Barini M., 665
 Barlabà A., 89, 444
 Barone F., 57, 204
 Barone L., 779
 Baroni G., 652
 Barsotti S., 58, 83, 595, 605, 659, 668, 685, 704
 Bartocci M., 420
 Bartoli A., 778
 Bartoli F., 172, 551, 562, 712, 774
 Bartoloni Bocci E., 52, 62, 91, 180, 240, 282, 352, 496
 Bartolucci M., 671

- Bascherini V., 367
Basciu F., 286
Basso C., 662
Basville S., 777
Battaglia E., 659, 685
Batticciotto A., 190, 196, 359, 650, 647, 731,
Battisti E., 655
Bazzani C., 207, 322, 331, 344, 403, 426
Bazzichi L., 148, 647
Becciolini A., 7, 86, 322, 354, 442, 447, 742
Behrens F., 318
Bellan M., 404, 569, 623, 665, 714, 745
Bellando Randone S., 38, 271, 595, 659, 668, 685, 688,
701, 712, 713, 775
Bellantuono G., 198
Bellis E., 475, 520, 529, 741
Belloli L., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
Belotti Masserini A., 483, 484
Benaglio F., 216, 412, 423
Benazzo M., 606
Benedetto C., 181
Benenati A., 659, 685
Benfaremo D., 105, 375, 791
Benini C., 378, 493
Bentivegna M., 154, 489
Bentow C., 600
Benucci M., 58
Benvenuti F., 186, 554
Berardi S., 198
Beretta L., 659, 685
Bergmans P., 347, 349
Bergossi F., 461, 463
Bernabucci V., 764
Bernini F., 440
Bertani G., 436
Bertero T., 181
Bertino G., 606
Bertocchi S., 82
Bertoldo E., 225, 491, 640, 668
Bertoni L., 436
Bertsias G., 21, 721
Besette L., 439
Bettio S., 539, 739, 758
Bettoni D., 331
Bevilacqua E., 526
Bianchi E., 50
Bianchi G., 100, 373, 625, 787
Bianciardi E., 102
Biancone L., 105
Biasi D., 449
Biavasco R., 248
Biffoni M., 531
Bigerna B., 245
Biggioggero M., 190, 442, 447, 742
Bigi L., 517
Biglia A., 520, 529, 612
Binda V., 41
Bindoli S., 495
Bini I., 766
Binutti M., 756
Birra D., 324, 326, 478
Bistoni O., 180, 245, 352
Bitossi A., 724
Bixio R., 497, 755
Blanco R., 332
Blandizzi C., 639
Blengino S., 551
Bobbio Pallavicini F., 520, 529, 612
Bocchino M., 700
Boddi M., 688, 713
Bodrato S., 740
Boers M., 422
Boffini N., 424, 447, 637, 728
Bogliolo L., 471, 741
Boldini M., 426
Bollati V., 414, 658
Bombardieri S., 52
Bompane D., 498, 523
Bonaccorsi G., 777
Bonacini M., 436
Bonasera G., 575
Bonazza S., 463
Bond M., 750, 753
Bondanini F., 700
Bongiovanni S., 476
Bonifacio A., 282
Bonitta G., 355, 389
Bonometti R., 404, 745
Bonomi F., 532, 598, 740
Bonzano L., 517
Boracchi P., 220, 435
Borghi M., 663
Borgia A., 241, 700
Borrelli M., 246
Bortoluzzi A., 38, 181, 187, 246, 566, 625
Boscolo M., 465
Bosello S.L., 27, 270, 642, 659, 662, 670, 683, 684, 685,
690, 733, 748
Bosio G., 752
Botsios C., 95, 146, 405, 432, 466
Botticelli A., 622
Bottiglieri P., 367
Boutet M.A., 69
Bowness P., 68
Bozzalla Cassione E., 412, 612
Bozzao F., 526, 539, 739, 758
Bozzolo E.P., 73, 127, 202, 550, 621, 629, 730, 754
Bracaglia C., 107
Brambilla E., 286
Brambilla G.P., 532, 740
Brandi M.L., 100
Brandi M.L., 787, 788
Brandolino F., 471, 582, 612, 741
Braun J., 324
Breda S., 483, 484
Broggini R., 768, 770

Brough I., 68
Brucato A.L., 557, 619
Bruni C., 271, 475, 670, 671, 672, 688, 712, 713, 774, 777
Bruno C., 357
Bruno D., 361, 364, 411, 430, 733, 748, 763
Bruno R.M., 48
Bruschi E., 483, 484
Bruschi M., 613, 793
Brutti N., 633
Bruyn G.A.W., 228, 661
Bruzzeze V., 105, 326
Bucci L., 241
Bucci R.N.G., 345, 437, 448
Buch M.H., 243, 454
Bugatti S., 190, 216, 412, 423, 471, 582, 596, 612
Bui L., 185, 212
Bukhari M., 400
Bulotta A., 257
Burmester G., 399, 413, 439, 482
Buttgereit F., 400

C

Caccavale R., 326
Cacciapaglia F., 62, 87, 150, 199, 227, 229, 300, 401, 427, 459, 659, 685, 734
Cadorin L., 780, 782
Cafarelli F., 111, 227, 459, 584, 611
Cafaro G., 62, 352
Caffarelli C., 100, 505, 787
Caimmi C., 225, 359, 493, 449, 492, 668
Calabrese F., 659, 685
Calabrese G., 512
Calabresi E., 735, 736, 747
Caldonazzi F., 633
Califano C., 610
Calliada F., 250
Calligaro A., 205, 560, 588
Camiciottoli G., 671
Caminiti M., 659, 685
Camozi V., 495
Camp H., 454
Campagnol V., 378, 640, 755
Campanaro F., 235
Campanella V., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
Carnioli D., 764
Campochiaro C., 60, 202, 225, 256, 257, 424, 617, 618, 621, 624, 628, 629, 637, 659, 662, 668, 670, 684, 685, 725, 726, 727, 728, 730
Campolieti G., 768, 770
Canestrari G.B., 270, 391, 662, 683, 684, 690
Cangemi I., 192, 221, 396, 420, 431, 616
Cantarini L., 21, 23, 85, 107, 211, 13, 20, 335, 398, 527, 625, 638, 717, 719, 721, 723, 724, 734
Cantatore F.P., 93, 198, 368, 448, 676, 681
Canti V., 38, 50, 127
Cantini L., 788
Canz P., 606
Capacci A., 139

Capassoni M., 510, 656
Capocotta D., 572
Caporali R., 36, 75, 86, 220, 176, 210, 322, 414, 435, 658, 742
Capozzi A., 183, 549
Cappelli A., 731
Capra C., 541, 626, 627
Caprioli M., 410
Carabellese N., 602
Caramella D., 56, 605
Carbone I., 716
Carbone T., 237, 238, 385, 608, 737
Cardaci S., 248
Cardelli C., 605
Cardinale G., 373
Cardoso A., 428, 429
Carducci M., 614
Cariddi A., 73, 424, 447, 637, 670, 728, 754
Carletto A., 449, 474
Carli C., 630, 697
Carli L., 48, 558
Carlino G., 345, 437, 448, 474, 525
Carmisciano L., 299, 660
Carnevale G., 436
Carotti M., 395, 455, 513, 791, 794
Carrara G., 38, 75, 97, 214, 393, 557, 659, 685
Carriero A., 385, 608, 665, 692, 706
Carubbi F., 105, 180, 240, 245, 282, 569
Casabella A., 233, 499, 583, 660, 682
Casas S., 600
Casciaro S., 100
Caserta A.V., 479
Caso F., 340, 367, 368
Cassone G., 129, 218, 573, 675, 746
Castagna F., 62
Castaneda S., 595
Castell S., 790
Castellani C., 531
Castellani S., 688, 713
Castello L., 404
Castelnovo L., 498, 504, 523, 705, 761, 762
Castiglioni M.T., 50
Castrignanò P., 445
Casu C., 384, 473, 500, 630, 697, 757
Casu C., 77
Cattalini M., 107, 616
Cattaneo A., 393
Cattelan F., 233, 299, 660, 674, 682
Cau C., 396
Cauli A., 21, 80, 192, 221, 393, 396, 420, 431, 521, 536, 540, 553, 721
Cavagna L., 58, 250, 275, 595, 596, 599, 606, 607, 612, 614, 668
Cavallari U., 619
Cavallaro E., 54, 196, 256, 580, 601, 738, 750
Cavallera A., 415
Cavalli G., 628

- Cavalli G.C., 104, 211, 248, 257, 424, 447, 617, 618, 726, 727, 728
Cavalli L., 100, 787, 788
Cavalli S., 598
Cavallucci E., 482
Cavazzana I., 58, 426, 595, 602, 603, 659, 685
Cazenave, 661
Cazzato M., 474, 639
Ceccarelli F., 43, 46, 89, 140, 183, 187, 254, 351, 363, 408, 446, 457, 485, 519, 522, 524, 530, 545, 547, 555, 556, 564, 571, 622, 693
Cecchetti A., 56
Cecchi I., 181, 687
Cecchin D., 74
Celebrano M., 626, 627
Celia A.I., 254, 522
Celletti E., 538, 587
Cenci S., 248
Cerasuolo P.G., 733, 748
Ceribelli A., 58, 410, 668
Ceri S., 218, 675
Cerutti E., 480
Cervera R., 21, 721
Cesaro F., 679
Cesarotti M., 496
Chambenoit O., 315
Chen L., 68
Chen Y., 428
Chessa E., 420, 553
Chevallard M., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
Chiarini G., 403
Chieffo R., 537
Chighizola C.B., 36, 551, 562, 569, 663
Chimenti M.S., 27, 38, 102, 105, 326, 373
Chiostrì M., 688, 713
Chirico G., 548
Chrysidis S., 661
Ciaffi J., 231, 691
Cianci F., 444
Cianci R., 693
Cianferotti L., 100, 787
Ciani A., 700
Ciano G., 659, 685
Ciardi G., 671
Ciccìa F., 2, 3, 69, 190, 204, 241, 340, 373, 421, 537, 576, 625, 651, 677
Ciccozzi M., 46
Cici D., 198
Ciferri M., 105
Cigolini C., 712
Cimaz R., 36, 107, 252, 616, 698
Cimino C., 626, 627
Cimmino M.A., 393
Cioffi E., 605
Cioffi G., 407
Cipolletta E., 416, 509, 513, 514, 515, 790
Cipollone F., 538, 587
Cipolloni G., 245
Cipriani P., 245, 402
Cipriani S., 352
Cipriano E., 43, 363, 446, 547, 556
Cirillo M., 355
Cirillo S., 631
Citriniti G., 196, 445
Cleophas M., 104
Coates L., 320, 329, 342
Cocchiara E., 678, 699
Cocco C., 553
Cocconcetti E., 109
Codreanu C., 86
Codullo V., 250, 607, 659, 685
Cohen M., 332
Cohen P., 744
Cohen S.B., 439
Colaci M., 591
Coladonato L., 111, 150, 227, 427, 559, 584, 611, 759
Colafrancesco S., 57, 204, 211, 240, 555, 616, 625, 696, 718
Colagrande S., 671
Colasanti T., 43, 64, 89, 140, 564
Colatutto D., 561, 756
Colella S., 87, 62, 227, 383
Coletti G., 245
Coletto L.A., 172, 551, 569
Coli E., 702
Collantes-Estévez E., 327
Colloca L., 781, 782
Colombari R., 541
Colombelli P.L., 532, 568, 740
Colombo C., 785
Colombo E., 668
Colpo A., 126
Combe B., 450, 452
Cometi L., 712, 774
Comi C., 623
Congia M., 192, 80, 420, 553
Conigliaro P., 102, 105
Conigliaro P., 27
Conti F., 43, 46, 64, 89, 133, 140, 183, 187, 254351, 363, 408, 443, 446, 457, 485, 519, 522, 524, 530, 531, 545, 547, 549, 555, 556, 564, 571, 622, 693
Conticini E., 527, 717
Contini P., 674
Conversano F., 100, 787
Convertino I., 639
Convertino R., 286
Coppeta D., 563
Corallo C., 234
Cordisco E., 360
Corrado A., 198, 676, 681
Correia J., 721
Correia L., 21
Corscadden D., 66
Corsi E., 702, 778
Cortesi E., 622
Coscia M.A., 241, 576

- Cosma C., 388
 Costa L., 340, 367, 368, 373, 569
 Costanzi S., 185, 546
 Costanzo M., 714
 Costedoat-Chalumeau N., 557
 Costi S., 512
 Covezzoli A., 626, 627
 Coviello M., 102
 Cozzani E., 234
 Cozzi F., 659, 685
 Crepaldi G., 322, 480, 528, 631, 634
 Crimi F., 74
 Crippa S., 629
 Crisafulli E., 779
 Crisafulli F., 181, 194, 534, 569
 Crisan T., 104
 Croce A., 404, 623, 745
 Croci S., 436
 Crosetti D., 674
 Crotti C., 110, 172
 Cugno M., 465
 Cumbo E., 512
 Cuomo G., 365, 380, 460, 474, 481, 581, 659, 671, 679, 685, 686, 710, 711
 Cuomo T., 563
 Currado D., 368
 Curtis J., 400
 Cutolo M., 209, 233, 234, 263, 271, 299, 307, 422, 474, 499, 574, 579, 583, 660, 667, 674, 682, 707, 708
 Cutro M.S., 38
 Czirjak L., 271
- D**
- D'abbicco D., 111
 D'Agostino M.A., 228, 661
 D'Alessandro G., 681
 D'Alto M., 700
 D'amati G., 531
 D'Angelo S., 38, 237, 238, 371, 385, 608, 659, 685, 706, 732, 737
 D'Avola G.M., 507, 796
 D'Onofrio F., 198
 Dagna L., 73, 104, 202, 211, 248, 256, 257, 371, 424, 447, 521, 550, 617, 618, 621, 625, 628, 629, 637, 659, 662, 670, 684, 685, 725, 726, 727, 728, 730, 754
 Dalbeni A., 407
 Dalbeth N., 104
 Dall'ara F., 187, 659, 685
 Dania L., 60
 Danzo F., 365, 380, 481, 581, 679, 686, 710, 711
 Daolio P., 172
 Das Gupta A., 317, 342
 Dasgupta B., 75
 Davico M., 631
 Dayer J.M., 494
 De Angelis R., 659, 685
 De Benedetti F., 107, 211, 616
 De Benedittis C., 714
 De Bresser J., 246
 De Carolis C., 38
 De Ciuceis C., 403
 De Clerck L., 327
 De Freitas A., 181
 De Giorgio C., 461
 De La Torre I., 482
 De Langhe E., 668
 De Lorenzis E., 270, 361, 364, 642, 683, 684, 690
 De Lorenzo R., 38, 50, 598
 De Luca G., 225, 257, 447, 617, 618, 621, 628, 659, 662, 668, 670, 672, 683, 684, 685, 726, 727, 728
 De Luca S., 654
 De Lucia O., 196, 220, 359, 414, 435, 490, 658
 De Marchi G., 256, 535, 561, 580, 585, 635, 738
 De Marco G., 393
 De Martino E., 326
 De Matteis G., 700
 De Michele M., 549
 De Pasquale L., 675
 De Peyrecave N., 324
 De Pol A., 436
 De Santis G., 699
 De Santis M., 410, 659, 670, 685
 De Silvestro G., 126
 De Solda F., 474
 De Stefani C., 630, 697
 De Stefani E., 463
 De Stefano L., 58, 423, 595, 596, 599, 606, 614
 De Stefano R., 717
 De Stefni E., 461
 De Vita S., 54, 196, 240, 256, 282, 362, 371, 535, 561, 580, 585, 601, 616, 635, 738, 750, 756
 De Vlam K., 347, 349
 De Vries-Bouwstra J., 231, 668, 691
 De Zorzi E., 109
 Debbia D., 764
 Degli Esposti L., 419
 Del Carmen Morales L., 428
 Del Galdo F., 686, 692, 711
 Del Papa N., 235, 260, 591
 Del Ross T., 205, 560, 588
 Delfino L., 368
 Delicha E.M., 323, 332, 333
 Della Bella P., 662
 Della Casa C., 626, 627
 Della Casa G., 218, 675
 Della Corte G., 448
 Della Rossa A., 659, 685, 704
 Della Torre E., 202, 203, 621, 624, 629, 754
 Della Valle L., 538, 587
 Dellaidotti A., 449
 Delle Sedie A., 228, 360, 661
 Delvino P., 599, 607, 614, 741
 Deodhar A., 317, 333
 Desiati F., 354
 Dessi M., 62, 221, 396, 420, 431, 521

- Destro M., 532, 568, 740
 Di Battista J., 509, 515
 Di Battista M., 704
 Di Benedetto P., 245
 Di Carlo M., 70, 105, 145, 148, 228, 375, 395, 416, 418, 455, 509, 513, 514, 515, 644, 647, 661, 795
 Di Cicco M., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 746, 757
 Di Donato E., 7, 472
 Di Francesco D., 679
 Di Franco M., 64, 351, 408, 443, 457, 485
 Di Giorgio A., 364
 Di Luca G., 742
 Di Maio V., 64
 Di Mario C., 139, 185, 212, 213, 270, 364, 411, 430, 434, 444, 546
 Di Mario1 C., 684
 Di Matteo A., 66, 416, 509, 513, 514, 515
 Di Meglio M., 490
 Di Paola M., 787
 Di Penta M., 538, 587
 Di Poi E., 601
 Di Rocco A., 294
 Di Rosa B., 630, 697
 Di Scala G., 335, 734
 Di Virgilio F., 566
 Diaz M., 228, 661
 Dieli F., 648, 649
 Digioia S., 286
 Dimagli A., 665
 Dinarello C., 104, 211
 Dini V., 56
 Distler J., 595
 Distler O., 271
 Ditto M.C., 105, 190, 475, 789
 Dognini G., 568, 740
 Doko X., 776
 Dominici M., 699
 Donati C., 286
 Donati V., 56
 Done J., 466
 Donini L.M., 696
 Dore R., 250
 Doria A., 41, 58, 93, 109, 186, 187, 405, 432, 438, 466, 494, 554, 560, 588, 593, 600, 659, 670, 685, 729
 Dotto C., 774
 Dubini A., 613
 Duca I., 140
 Duca I., 408, 446, 457, 485, 524
 Dudler J., 482
 Dumitru R.B., 243
 Dunogu e B., 744
 Duquenne L., 66
E
 Egan A., 753
 El Aoufy K., 701, 774, 777
 Elefante E., 48, 83, 558, 620
 Eliana D., 250
 Elmesmari A., 434
 Emanuel D., 60
 Emery P., 66, 318, 452, 482
 Emmi G., 23, 335, 616, 638, 723, 724, 734
 Enejosa J.V., 439
 Eng S., 692
 Epis O.M., 77, 93, 384, 473, 500, 630, 697, 757
 Erbi A., 396
 Ercan E., 246
 Erra R., 50
 Erre G.L., 62, 221, 396, 431
 Espinosa G., 21, 721
 Esposito A., 662
 Esposito C., 385, 608, 706
 Everding A., 452
F
 Fabbrizzi A., 671
 Fabbroni M., 327, 527
 Fabiani C., 23, 107, 616, 638, 719, 723, 724, 734
 Fabris B., 539, 739, 758
 Fabro C., 240
 Facchi E., 740
 Facioni F., 632, 709
 Faggioli P.M., 498, 504, 523, 705, 761, 762
 Faghihi Kashani S., 599
 Fainardi E., 246
 Fajardo Perez M., 652, 656
 Fakhouri W., 482
 Falappone P.C.F., 345, 437, 448
 Falconi M., 629
 Falorni A., 91, 496
 Fantauzzo C., 775, 776
 Farah S., 70, 145, 418, 455, 644, 790, 794, 795
 Farina I., 461
 Farina N., 617, 618, 628
 Farinaro C., 460
 Fasano S., 241, 421, 576, 700
 Fassio A., 166, 170, 190, 359, 378, 462, 497, 501, 502
 Fausti V., 286
 Favalli E.G., 413
 Favalli E.G., 86, 190, 322, 354, 371, 373, 442, 447, 474, 742
 Favaro A., 205
 Favero M., 386, 388, 466, 487, 560, 588
 Faverzani S., 773, 779
 Fedele A.L., 93, 139, 212, 213, 221, 391, 396, 411, 430, 431, 444, 763
 Fedeli U., 95
 Federico F., 185, 212, 546
 Fei K., 544
 Felicetti M., 74, 82, 155, 366, 386, 388, 487, 588
 Ferazzi F., 36
 Ferraccioli G., 93, 139, 185, 212, 213, 221, 396, 411, 430, 431, 546, 592
 Ferrara R., 257, 365, 380, 481, 581, 710
 Ferrari G., 209, 233, 707
 Ferrari L., 414, 658
 Ferrari P., 641

- Ferrarini M., 248
Ferraris S., 568
Ferraro S., 639
Ferrazzi E., 562
Ferro E., 248
Ferri C., 659, 685
Ferri G.L., 553
Ferro F., 48, 52, 56, 83, 240, 282, 558, 620, 749
Figliomeni A., 735, 736, 747, 749
Filer A., 434
Filippi E., 318, 320, 655
Filippi M., 127
Filippini D.A., 77, 473, 500, 630, 697, 746, 757
Filippini F., 77
Filippini M., 190, 194, 207, 336, 337, 338, 390, 534, 645
Filippo L., 496
Filippucci E., 416, 509, 513, 514, 515, 790
Finlay S., 434
Finucci A., 351
Fiorani M., 105
Fioravanti A., 490
Fiorenza A., 355, 389
Fiori G., 712, 778
Fiorio M., 781
Fischetti F., 539, 739
Fisher B., 57
Flavin S., 329
Fleischmann R., 450
Floris A., 21, 80, 192, 396, 420, 431, 553, 721
Foddai S., 181, 687
Fonti G.L., 102, 326
Fonzetti S., 56
Formica R., 241, 677
Fornaro M., 58, 62, 87, 111, 150, 199, 227, 300, 383, 459, 584, 611, 734
Fornasa F., 541
Foti R., 93, 373, 659, 685
Fox T., 317
Fracassi E., 407, 449, 508
Fraia A.S., 109
Franceschet G., 495
Franceschini F., 45, 181, 194, 207, 225, 344, 373, 426, 534, 602, 668, 752
Francolini V., 505
Franconeri A., 250
Frassi M., 344, 534, 602
Fratricelli P., 746
Fredri M., 36, 58, 194, 207, 426, 602, 603
Frediani B., 23, 85
Frediani B., 327, 335, 398, 527, 638, 717, 719, 723
Freudensprung U., 475
Friedman A., 452
Fries W., 389
Frigato M., 228, 661
Frigerio D., 371
Frigio A., 187
Friso L., 405, 432, 466
Frontini G., 41, 187
Fucci V., 332, 333
Funari V., 357
Furfari R., 645
Furini F., 58, 218, 463, 566, 595, 604, 659, 685
Furloni A., 668
Furst D., 271
Fusaro E., 322, 475, 751, 789
- G**
Gabay C., 399
Gabini M., 360
Gabriele M., 56
Gabielli A., 105, 371, 791
Gabielli E., 91
Gabielli F.A., 683
Gaggiano C., 85, 107, 398, 719
Gaillez C., 333
Galassi G., 764
Galea N., 716
Galeazzi M., 373, 717
Galfo G., 373
Galimberti S., 749
Galletta R., 428
Galli E., 542, 678
Galli M., 746
Gallizzi R., 107
Gallo Cassarino S., 181
Gallo G., 320
Galluccio F., 510, 652, 656
Galozzi P., 211, 487, 488, 495
Galuppi E., 461
Galuppini F., 488
Galvani L., 731
Gambardella G., 702, 774
Gandolfo S., 54, 240, 282
Garassino M., 257
Garcia-Fernandez A., 194, 207
Garcia-Montoya L., 66
Gargani L., 228, 613, 661, 793
Garofalo P., 396
Garrafa E., 426
Garufi C., 140, 408, 446, 457, 524, 555
Gasparotto M., 593
Gasperini M.L., 669, 694, 695, 715, 716
Gattamelata A., 57, 282, 696, 718
Gatti D., 100, 110, 166, 170, 407, 462, 492, 493, 497, 501, 502, 787
Gattinara M., 698
Gatto M., 41, 186, 554, 593, 729
Gavioli L., 461, 491, 640
Gelibter A., 622
Generali E., 410, 659, 685
Genovese M.C., 429, 450
Gensler L.S., 317
Gentile M.G., 630, 697
Gentileschi S., 335, 425, 527, 569, 717

- Gerardi M., 344
Gerardi M.C., 31, 38, 194, 207
Geri T., 654, 780, 781, 782, 783
Gerli R., 52, 58, 91, 180, 240, 245, 282, 352, 371, 496
Gerloni V., 698
Germanò T., 60, 621, 754
Gerosa M., 36, 38, 115, 551, 562, 569
Gerratana E., 355, 476
Gessi M., 139, 213
Geusens P.J., 323
Ghellere F., 508, 755
Ghiadoni L., 48
Ghio M., 233, 299, 667, 674
Ghirardello A., 58, 600
Giacomelli R., 105, 180, 240, 245, 282, 368, 402, 616
Giambalvo S., 518, 604
Giambalvo S., 78
Giani T., 252
Giannakakis K., 555
Giannitti C., 527
Giannotta M.G., 111, 199, 300, 335, 377, 383, 427, 734, 759
Gianola S., 785
Giardina F., 696, 718
Giardullo L., 676
Gigante A., 669, 688, 693, 694, 695, 713, 715, 716
Gigante L., 270, 391, 642, 683, 684, 690, 733, 748, 763
Gigante M.R., 139, 185, 212, 213, 434, 546
Gigliucci G., 490
Giles J., 413
Gilissen C., 211
Gimigliano F., 651
Gini R., 639
Gioia C., 443
Giollo A., 62, 166, 170, 243, 378, 407, 462, 501, 502, 508, 755
Giordano A., 401, 559, 733, 748
Giordano N., 234, 655
Giordano S., 382
Giorgi A., 89
Giorgi V., 143, 148, 647
Giovagnoni A., 395, 791
Giovanella S., 542
Giovannini I., 54, 190, 196, 362, 535, 561, 580, 585, 601, 738, 756
Giraldi Smitova K., 526, 739, 758
Girasole G., 787
Giraud C., 109
Girell F., 685
Girelli F., 613, 659, 793
Girolamo F., 111
Girolimetti R., 105
Girolimetto N., 359, 367
Gisoni P., 393
Giubertoni A., 665
Giudizi M., 58
Giuggioli D., 517, 542, 659, 671, 678, 685, 699
Giuliani A.L., 566
Giusti A., 100, 165, 787
Gjeloshi K., 365, 380, 481, 581, 686, 710, 711
Gladman D., 315
Goegan F., 233, 299, 422, 667, 674, 689, 708
Goffi F., 640
Gollè G., 425, 586
Gómez-Centeno A., 399, 400
Gonnelli S., 100, 505, 787
Gonzalez Arnay E., 652, 656
González-Gay M., 413
Gooderham M., 318
Goodson N., 327
Gordon R., 544
Gorla E.M., 568, 740
Gorla R., 86, 194, 207, 331, 645
Gossec L., 342, 347, 349
Gotelli E., 233, 299, 574, 682, 689
Goules A., 240
Governato G., 83, 620, 749
Govoni M., 21, 58, 93, 118, 181, 187, 214, 218, 246, 461, 463, 475, 518, 566, 595, 604, 625, 721
Grande E., 95
Grassi W., 416, 509, 513, 514, 515, 790
Grasso G., 649
Greco C., 105
Greco D., 440
Greenwood J., 243
Gregan I., 544
Gregorc V., 257
Gregori D., 466
Gremiale R.D., 357, 371
Gremese E., 26, 27, 62, 93, 139, 185, 212, 213, 218, 221, 270326, 347, 349, 361, 364, 391, 396, 411, 430, 431, 434, 444, 475, 546, 592, 642, 662, 670, 683, 684, 690, 733, 748, 763
Gridneva G., 397, 456, 469, 470
Griffini S., 465
Grignaschi S., 216, 62, 529
Grimaldi A., 100
Grimoldi F., 665
Grion M., 539
Grossi E., 52
Grosso S., 107, 719
Grovetto E., 465
Gualtierotti R., 440, 465
Guarino F., 365, 380, 481, 581, 679, 710
Guasti L., 788
Gubinelli E., 392
Guerra C., 505
Guerriero S., 23, 638, 723, 724
Guerrini G., 78, 97, 214, 340, 373, 648, 649
Guidelli G.M., 69, 190, 410, 569
Guiducci S., 38, 271, 656, 659, 685, 688, 701, 702, 712, 713, 751, 774, 775, 776, 778
Guillevin L., 744
Gutierrez M., 228, 661

H

Hachulla E., 668
 Hagino O., 399, 413
 Hahn B., 544
 Hall S., 323, 450, 452
 Hasan Tahir H., 318
 Hendrickson B., 439
 Hesselstrand R., 668
 Hocevar A., 228
 Hoepken B., 324, 327
 Hoischen A., 104, 211
 Hoxha A., 126, 205, 557
 Hoxha M., 414, 658
 Hsu M., 329
 Huizinga T.W.J., 231, 246, 399, 400, 691
 Hung Lo K., 544
 Huscher D., 271
 Husni M.E., 315, 320
 Hutchings A., 75

I

Iaccarino L., 109, 186, 187, 554, 588, 593, 729
 Iacolare A., 669, 694, 695, 715, 716
 Iacono D., 340, 421
 Iagnocco A., 174, 196, 228, 359, 661
 Ianniello A., 322, 475, 665
 Iannizzotto V., 57, 204
 Iannone F., 21, 23, 58, 87, 111, 150, 199, 218, 227, 229,
 300, 335, 345, 377, 383, 401, 427, 437, 448, 459, 559,
 584, 595, 611, 659, 685, 721, 723, 724, 734, 759
 Iannuccelli C., 27, 443
 Idolazzi L., 170, 190, 196, 359, 362, 378, 393, 407, 462,
 501, 502
 Iglesias-Rodriguez M., 413
 Incorvaia A., 515
 Infantino M., 58
 Infantolino C., 205
 Ingegnoli F., 220, 414, 435, 440, 465, 658, 659, 668, 685
 Inglese F., 246
 Insalaco A., 107, 616
 Iodice S., 414, 658
 Iodice V., 56
 Ionescu R., 86
 Irace R., 537, 677, 700
 Isailovic N., 410
 Issa M., 429
 Iuliano A., 38, 659, 685
 Izzetti R., 56
 Izzo R., 696, 718

J

Jain M., 454
 Jayne D., 753
 Jeka S., 342
 Joana J., 57
 Joosten L., 104
 Joppi R., 626, 627
 Joven-Ibáñez B., 347, 349

Juche A., 228
 Jurgen S., 23, 107

K

Kantunakis G.C., 641
 Kapsogeorgou E., 240
 Karyekar C., 329
 Katsifis G., 327
 Kavanaugh A., 323
 Kerr L., 320
 Khan N., 439
 Khanna D., 706
 Kivitz A.J., 316, 332
 Kleine E., 327
 Klersy C., 75
 Klinowski G., 517, 542, 678, 699
 Kluck V., 104
 Knitza J., 595
 Korotaeva T., 347, 349
 Kougkas N., 21, 721
 Kroegler B., 474
 Kroft L., 231
 Kruse S., 324
 Kumar R., 403, 426
 Kumke T., 324
 Kurowska-Stolarska M., 434

L

La Carruba C., 607
 La Porta U., 690
 La Rosa A., 126
 La Torre F., 107, 616
 Lacognata C., 74, 386, 388
 Laezza A., 634, 789
 Laganà B., 105, 326
 Laiz A., 347
 Lanzillotta M., 60, 202, 203, 621, 624, 629
 Lapadula G., 93, 150, 229, 300, 335, 377, 383, 401, 427,
 448, 459, 525, 559, 584, 611, 734, 759
 Laria A., 498, 504, 705, 761, 762
 Larosa M., 554, 560, 588, 593, 729
 Lascaro N., 237, 238, 732, 734, 737
 Laselva G., 150, 427, 559
 Latorre M., 749
 Lauletta G., 746
 Laurenti R., 392
 Lavorini F., 671
 Lazzarin V., 488
 Lazzaro F., 185
 Lazzaroni M.G., 58, 194, 225, 207, 659, 668, 670, 672, 685
 Leage S., 318
 Leccese I., 46, 622
 Leccese P., 237, 238, 732, 734, 737
 Leccisotti L., 733, 748
 Leodori G., 694, 716
 Leonardi L., 639
 Leopizzi M., 64
 Lepri G., 271, 671, 688, 713

- Lercara A., 379, 631
 Lespessailles E., 320
 Leung Y.Y., 315
 Levi M., 286
 Li L., 318
 Li S., 329
 Li Y., 454
 Lia A., 111
 Liakouli V., 245
 Libra A., 591
 Licciardello L.A., 507
 Limongi A.R., 237
 Limonta M., 483, 484
 Lin Y., 400
 Lipsi G., 315, 317
 Lo Monaco A., 21, 604, 721
 Lo Pizzo M., 648, 649
 Lo Presti A., 46
 Locatelli F., 595, 596, 599
 Loi G., 478
 Lojacono A., 194, 207
 Lomater C., 322, 379, 480, 631, 634
 Lombardi F.A., 100, 505
 Lombardi S., 541, 626, 627
 Lombardozzi G., 102
 Lopalco G., 21, 23, 87, 107, 150, 199, 227, 300, 335, 383, 401, 584, 616, 638, 721, 723, 724, 734, 759
 Lopriore S., 377
 Lops L., 676, 681
 Lorè A., 286
 Loreface L., 553
 Lorenzetti R., 105
 Lorenzin M., 366, 386, 388, 487
 Lorenzon M., 54
 Lorenzoni V., 639
 Lorini C., 777
 Lowin T., 45
 Lubrano D., 481, 581
 Lubrano Di Scorpaniello E., 4, 360, 368, 373, 659, 685
 Lucchetti D., 364
 Lucchetti R., 363, 556, 609, 622
 Lucchini G., 382, 472
 Lucchino B., 64, 443
 Lucenteforte E., 639
 Luchetti M.M., 105, 375, 791
 Luciano N., 56, 410
 Luisetto R., 488, 494
 Luisi A., 630, 697
 Lukina G., 456, 469
 Lumetti F., 659, 678, 685, 699
 Lunardi C., 91, 368, 626, 627
 Lupi E., 483, 484
 Luppino A.F., 512, 698
 Luqmani R., 75
 Lurati A., 498, 504, 523, 705, 761, 762
- M**
- Macaluso F., 69
 Macchioni P., 196, 359, 367
 Macdonald L., 434
 Maestriperieri V., 688, 713
 Magalini F., 382
 Magazzino O., 227, 229, 300, 383, 427, 459
 Maggio M.C., 107, 616
 Maglione W., 235, 260
 Magnani L., 659, 678, 685, 699
 Magurano M.R., 361, 364
 Mahler M., 66, 600
 Maier A., 616
 Maioli G., 698
 Majani A., 796
 Malatino L., 591
 Maldera L., 429
 Maldonado-Cocco T., 400
 Malvisi C., 14
 Malyavantham K., 600
 Manara M., 110, 172, 393, 442, 625
 Manca E., 553
 Mancini M., 445
 Mancone C., 89
 Mancuso G., 60, 202, 424, 550, 621, 637
 Mancuso S., 183, 408, 446, 457, 549, 564
 Mandl P., 228, 661
 Mandrup-Poulsen T., 413
 Manetti M., 245
 Manfredi A., 62, 127, 129, 203, 218, 573, 675, 746
 Manfredini M., 787
 Mangan E., 399, 413
 Manganelli S., 527
 Mankia K., 66
 Manna R., 616
 Mansoldo C., 633
 Mansueto N., 198, 681
 Mantelli A., 286
 Mantovani I., 474
 Manzini C.U., 542
 Manzo A., 216, 412, 423
 Manzo Margiotta F., 620
 Manzoni F., 75
 Maranini B., 518
 Marano G., 220, 435
 Marano R., 683
 Marasco E., 58, 250, 595, 596, 599, 606, 607, 614, 668, 741
 Marcat M., 634
 Marcato G., 286
 Marchesoni A., 322, 354, 373, 393, 442
 Marchetta A., 626, 627
 Marchetti P., 622
 Marcoccia A., 700
 Marconi V., 105
 Marelli S., 329, 371, 373, 544
 Maresca L., 380, 710
 Margiotta D., 114, 669
 Margiotta D., 187
 Marinelli M., 252

- Marino F., 389
Marino P., 665
Marotto D., 148, 647
Marouen S., 631
Marozio L., 181
Marrani O., 702
Marrazza M., 498, 504
Marsico A., 345, 437, 448
Marso P., 126
Martelli G., 237, 238, 737
Martinelli G., 234, 667, 674
Martinis F., 449
Martins Da Silva A., 21, 721
Marucco E., 379, 480
Maruotti N., 198, 345, 368, 437, 448
Marzaro C., 780, 781
Marzo-Ortega H., 332, 333
Mascaretti L., 526
Mascarino G., 771, 766, 767, 769
Maschio M., 633
Mascia E., 192, 536
Mascia M.T., 445, 517, 641, 764
Mascia P., 80, 192, 420, 540
Masedu F., 402
Maselli F., 654
Mashadi Mirza R., 513
Masini F., 365, 380, 481, 581, 671, 679, 710
Massara C., 687
Mastromanno L., 696, 718
Masucci S., 480
Mathieu A., 21, 58, 80, 192, 221, 396, 420, 431, 521, 536, 540, 553, 721
Mattia E., 205, 557
Matucci Cerinic M., 38, 269, 271, 475, 490, 510, 595, 656, 659, 670, 671, 672, 685, 688, 701, 702, 712, 713, 751, 774, 775, 776, 777, 778, 787
Mauro D., 69
Mazzarelli C., 500
Mazzocchi D., 498, 504
Mazzoli M., 764
Mazzone A., 498, 504, 523, 705, 761, 762
Mazzotta D., 345, 437
McInnes I.B., 175, 434
Meani L., 479
Mease P.J., 315, 318, 323
Meerwein S., 450
Meini A., 548
Meleddu E., 540
Meliconi R., 163
Melillo N., 676
Melon F., 607
Meloni F., 250
Melotti G., 633
Menchinelli G., 444
Mennillo G.A., 659, 685, 706
Mera-Valera A., 342
Merchionda A., 478
Mercurio O., 385
Merola J., 329
Meroni P.L., 36, 551, 562, 663
Merriman T., 104
Messa P.G., 41
Messiniti V., 700
Meye A., 595
Miceli G., 93, 355
Miceli M.C., 339, 381, 643, 760
Micheli C., 773, 779
Migliore A., 475, 490
Migliorini P., 58
Milanesi A., 471, 582, 612
Milani R., 629
Milano N., 360
Millar N., 434
Minervini A., 546
Minier T., 271
Minisini R., 665
Minisola G., 159
Minniti A., 204, 235, 260
Miranda F., 43, 545, 555
Mirandola M., 783
Misasi R., 183, 549
Mogosan C., 86
Moiola 127 L.
Molfetta L., 499
Monica L., 779
Monno A., 598
Montagna P., 234, 667, 674
Montalbano S., 572
Montanari I., 449, 508
Montecuccio C., 75, 86, 216, 250, 412, 423, 595, 596, 599, 606, 607, 614, 625
Monti G., 746
Monti S., 75, 275, 529, 569, 741
Montinaro L., 773, 779
Montini E., 248
Montini F., 227, 229, 459, 584, 611
Morandi V., 607
Morel N., 557
Morelli S., 709
Morello F., 564
Moretti A., 490
Moriggi M., 568
Moroni G., 41, 187
Moroni L., 73, 550, 621, 754
Mortada M., 661
Mosca L., 619
Mosca M., 48, 56, 83, 187, 303, 360, 558, 605, 616, 620, 639, 735, 736, 747, 749
Moscato P., 478
Motta F., 596, 607
Motta M., 548
Mountian I., 390, 744
Mozzani F., 382, 472, 779
Mpofu S., 317, 323
Muccari G., 358
Mugellini B., 605

Muntoni M., 21
 Murariev Y., 470
 Muratore M., 100, 448, 787
 Muraviev Y., 397
 Murdaca G., 659, 685
 Murgo A., 220, 359, 414, 435, 474, 490, 658
 Musaio L., 483, 484
 Muscarà M., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
 Muscaritoli M., 669, 695, 715
 Musto A., 733, 748, 763
 Muto P., 375, 389
 Mysler E., 452

N

Nacci F., 774, 776
 Naclerio C., 415, 563, 610
 Naden R., 624
 Nalli C., 194, 207, 403, 548
 Nam J., 66
 Naredo E., 228, 661
 Nash P., 318, 454
 Natalello G., 270, 361, 364, 642, 683, 684, 690, 763
 Natali P., 764
 Natalucci F., 43, 519, 547, 556
 Naty S., 357
 Navarini L., 89, 326, 368, 669
 Nayar S., 57, 204
 Neri P., 21, 721
 Neri R., 605
 Nerviani A., 69
 Nesci A., 364
 Netea M., 104
 Nicolay C., 482
 Niolu C., 102
 Nivuori M., 150
 Nizzoli M., 613, 793
 Nocera F., 773, 779
 Noël W., 347, 349
 Novelli L., 140, 564
 Noviello S., 73
 Nucera V., 389, 476
 Nurminen T., 324
 Nurmohamed M., 347, 349
 Nuti R., 505, 787

O

Occhipinti M., 671
 Ognibeni F., 407
 Olivieri A.N., 107, 616
 Olivieri G., 43, 46, 556
 Olivieri S., 650
 Oliviero F., 487, 488, 494
 Olschewski A., 671
 Ometto F., 405, 432, 438, 466
 Ometto F., 95, 146
 Orbai A.M., 315
 Orefice V., 556
 Orlando A., 339, 381

Orlando G., 286
 Orlando I., 21, 23, 335, 721
 Orsolini G., 170, 407, 462, 501, 502, 575, 755
 Ortolan A., 366, 386, 388, 487
 Ossola M.W., 562
 Østergaard M., 317
 Otto T., 434

P

Pacini G., 233, 667, 674
 Pacucci V.A., 545, 555
 Padoan R., 74, 82
 Padovan M., 181, 518
 Padovani F., 768, 770
 Padul M.C., 385
 Padula A.A., 237, 238, 385, 608, 706, 732, 737
 Padula M.C., 237, 238, 385, 608, 732, 737
 Pafundi V., 385, 608
 Paganelli L., 775, 776
 Pagani E., 127
 Pagano M.G., 659, 685
 Paggiaro P., 749
 Paglierucci G., 651
 Paglionico A., 185, 546, 592
 Palermo A., 445, 542, 641, 678
 Palermo B.L., 471, 520, 582, 741
 Palese A., 780, 781, 782, 783
 Pallotta S., 392
 Palmucci S., 591
 Pampaloni B., 788
 Panaro S., 336, 337, 338, 645
 Pancheri E., 640
 Panella L., 479
 Pangan A.L., 450
 Pantano I., 340, 421
 Paolazzi G., 322, 492, 493
 Paolino S., 233, 234, 263, 422, 499, 574, 583, 660, 667, 674, 682, 689, 707, 708
 Pardeo M., 107, 211, 616
 Parisi S., 190, 490, 751, 789
 Parma A., 48, 558, 620, 735, 736, 747
 Paroli M., 326
 Parronchi P., 595
 Parterer B., 58
 Pasqualini R., 541
 Passiu G., 221, 396, 431
 Patanè M., 233, 234, 299, 660, 667, 674, 689, 707
 Patrucco F., 714
 Pavelka K., 332, 452
 Pavone M., 591
 Pazzola G., 38
 Pecani A., 89
 Pedrazzoli R.Z., 404, 623
 Pellegrino G., 609, 632, 651, 659, 666, 685, 709
 Pellet P.J., 323
 Pellicano C., 694, 695, 715, 716
 Peluso G., 212, 326, 361, 364
 Pendolino M., 209, 708

- Penkava F., 68
 Pennelli G., 488
 Pereira C., 75
 Pereira-Da Silva J.A., 595
 Perella C., 342
 Peretto G., 662
 Pergoli L., 414, 658
 Pericolini E., 91
 Perniola S., 139, 213
 Perno C.F., 619
 Peroni C.L., 789
 Perra D., 80, 192, 420
 Perricone C., 43, 46, 89, 363, 408, 457, 485, 531, 545, 547, 555, 556, 564, 569
 Perricone R., 38, 102, 326
 Perrone G., 545
 Perrone V., 419
 Perrotta F.M., 360, 368
 Pers Y.M., 631
 Perugino C., 203
 Petricca L., 139, 185, 212, 213, 218, 411, 430, 434, 546391
 Petrini I., 620
 Petrulli A., 731
 Pettiti G., 425, 586
 Pezzotti M., 91
 Philip Helliwell P., 318
 Piacentini G., 633
 Piantoni S., 403, 426
 Piantoni S., 45
 Piazza I., 575
 Pica R., 105
 Picchianti-Diamanti A., 105, 326
 Piccinino C., 665
 Piccinni P., 791
 Picerno V., 385, 608
 Piciucchi S., 613
 Pienn M., 671
 Pieropan S., 633
 Piero G., 679
 Pierro L., 241
 Pietrini L., 777
 Pietrogrande M., 746
 Pietrogrande M., 78
 Piga M., 21, 58, 62, 80, 192, 221, 396, 420, 431, 521, 536, 553, 721
 Pigatto E., 659, 685
 Pignataro F., 235, 260, 591
 Pignatti E., 436
 Pignatti M., 699
 Pileri P., 568
 Pilia J., 420, 536
 Pillai S., 203, 318
 Pineda C., 228, 661
 Pinna S., 80, 192, 553
 Pinotti E., 380, 481, 581, 710
 Pinto A., 696
 Pioltelli P., 746
 Pipi E., 57, 204
 Pirani V., 21, 721
 Pirisi M., 404, 623, 665, 714, 745
 Pirone C., 43, 545
 Pirovano A., 714
 Pisani P., 100, 787
 Pisciotta A., 436
 Pisu M.G., 286
 Pitzalis C., 69
 Pivanova A., 397, 456, 469, 470
 Pizzoli C., 633
 Pizzorni C., 209, 233, 234, 263, 574, 579, 583, 667, 674, 682, 689, 707, 708
 Platè I., 221, 396, 420, 431
 Plein S., 243
 Poletti V., 274
 Polito P., 386, 388
 Pombo M., 413
 Pongratz G., 45
 Pontalti M., 449, 575
 Ponte C., 75
 Porta F., 228, 661
 Porter B., 317
 Possemato N., 367
 Postacchini L., 793
 Posterar B., 444
 Pournara E., 342
 Pozzi A., 784
 Praino E., 569
 Pratesi F., 58
 Preda A., 650
 Pregolato F., 562, 569
 Previtali S., 598
 Preziosa P., 127
 Pricop L., 323
 Priora M., 322, 789
 Priori R., 57, 204, 211, 240, 254, 279, 282, 351, 408, 457, 485, 530, 609, 616, 625, 632, 696, 718
 Privitera D., 663
 Provenzano G., 339, 381, 643, 760
 Pucci T., 702, 774, 775, 776, 778
 Puéchal X., 744
 Pulga G., 146
 Punzi L., 95, 487, 488, 494
 Puta E., 745
- Q**
- Quadrelli V.S., 471, 520, 582, 741
 Quarta E., 100, 787
 Quarta L., 345, 437, 448
 Quartuccio L., 78, 190, 240, 256, 282, 362, 535, 561, 569, 580, 585, 601, 635, 738, 750, 756
 Quattrini S., 788
 Quebe-Fehling E., 333
- R**
- Radice A., 58

- Radice F., 41
Radice R.P., 237
Radin M., 181, 687
Raffener B., 146, 405, 432, 466
Rahimzadeh S., 379
Ramirez G.A., 50, 73, 127, 202, 550, 598,
621, 754
Ramonda R., 105, 155, 366, 371, 386, 388, 393, 487,
488, 490, 494
Randazzo B., 329
Raschi E., 663
Rasero L., 777
Ravaglia C., 613
Ravagnan G., 488
Ravagnani V., 228, 661
Ravalli G., 286
Ravelli A., 625
Re K.A., 498, 504, 523, 705, 761, 762
Recalchi S., 549
Rech J., 323
Rednic S., 86
Regola F., 45, 403, 752
Reimold A., 323
Renna D., 87, 383, 427, 459
Renna S., 339, 381
Renzullo F.L., 420, 536, 540
Revenaz A., 246
Rezk M.F., 475
Rezus E., 86
Ribaldone D.G., 105
Riccardi A., 241, 700
Ricceri V., 58, 351, 408, 457, 485, 571, 609, 632, 659,
666, 685, 709
Ricucci I., 52
Richards H., 332
Richards M., 600
Ridley A., 68
Rigamonti C., 404
Rigamonti E., 203
Rigamonti F., 646
Rigante D., 23, 107, 616, 724, 734
Righetti D., 626, 627
Righetti G., 300, 759
Righini P.C., 550
Riitano G., 183
Ripamonti G., 614
Rissler M., 342
Riva M., 382
Rizzo A., 69, 648
Rizzoni D., 403
Rocca M.A., 127
Roccatello D., 181, 687
Rohrer S., 332
Rojas-Serrano J., 595
Romani A., 286
Romano C., 380, 460, 481, 581, 679
Romano M., 77, 384, 473, 500, 569, 630, 697, 698, 757
Romano P.C., 710
Romeo N., 425, 586, 659, 685
Roncadori A., 626, 627
Ronda N., 440
Ronen I., 246
Rosa S., 50
Rosato E., 669, 688, 693, 694, 695, 713, 715, 716
Rose S., 544
Rossetini G., 654, 780, 781, 782, 783
Rossi D., 687
Rossi S., 582
Rossi V., 483, 484
Rossini C., 403
Rossini M., 93, 110, 166, 170, 373, 378, 407, 449, 462,
491, 492, 493, 497, 501, 502, 508, 575, 626, 627,
640, 755, 787
Rosso R., 591
Rotondo C., 198, 676, 681
Rotta D., 378
Rovati L., 203
Rovera G., 379, 634
Rovere-Querini P., 38, 50, 127, 598
Ruaro B., 499, 574, 579, 583, 689
Rubbert Roth A., 450, 454
Rubini E., 181, 687
Rubino G., 492, 493
Rubortone P., 361, 364, 763
Rucci F., 619
Ruffatti A.T., 126, 205, 557, 560, 648
Rumi F., 38, 75, 214, 659, 685
Ruscitti P., 245, 368, 402, 616
Russo D., 475
- S**
Saba L., 396
Sabatinelli D., 89
Sabatini E., 538, 587
Sabbatino V., 367
Saccardo F., 746
Sacchetti G., 745
Sacco S., 362
Saccon F., 41, 186, 187, 554, 593, 729
Saggin F., 438
Sainaghi P.P., 404, 569, 623, 665, 714, 745
Sakellariou G., 62, 196, 216, 359, 412, 423, 596
Sala S., 662
Salaffi F., 70, 105, 144, 145, 148, 285, 355, 375, 389,
395, 416, 418, 455, 509, 513, 514, 515, 644, 647,
790, 791, 794, 795
Salati N., 779
Salemi S., 326
Salis M., 323, 342
Salmi L., 665
Salvarani C., 14, 38, 107, 129, 196, 218, 367, 393, 436,
445, 542, 573, 616, 675, 678, 699, 746
Salvi L., 702
Salvioli S., 784, 785
Sambataro D., 235, 591
Sambataro G., 235, 591

- Sandri G., 445, 641, 764
Sandrini A., 645
Sanduzzi A., 700
Sangari D., 476
Sangiorgi D., 419
Sanguinetti M., 444
Santacesaria G., 448
Santamaria M., 775
Santilli D., 382, 472, 779
Santino P., 480, 634
Santo L., 345, 437, 448
Santoliquido A., 364
Santos E., 21, 721
Saracco M., 480, 528
Sartorelli S., 637, 662, 725, 726, 727, 730, 744
Sarzi-Puttini P., 86, 93, 143, 145, 148, 389, 476, 646, 647, 648, 649, 650
Scaglione F., 619
Scalise G., 340, 421
Scalvini A., 331
Scambi C., 626, 627
Scanu A., 155, 487, 488, 494
Scarati M., 379, 528
Scarcelli A., 105
Scarpa R., 340, 367, 368
Scarpato S., 415, 563, 610
Schenone C., 682
Schett G., 317
Schettino M., 515
Schiavon F., 17, 74, 82
Schiff M., 390, 428
Schininà M.E., 89
Schinocca C., 648, 649
Schioppo T., 220, 414, 435, 658
Schiraldi S., 227, 377, 401, 734
Schisano M., 591
Schito E., 384, 473, 500, 630, 697, 757
Schito E., 77
Schlascher C., 454
Schmidt W., 75
Schouffoer A., 231
Schreiber K., 181
Schulz B., 342
Sciacca S., 676, 681
Sciannamea M., 547
Sciascia S., 181, 687
Sciorati C., 598
Sciortino C., 701
Sciortino D., 389, 656
Scioscia C., 87, 150, 734
Sciré C.A., 38, 78, 97, 214, 228, 393, 461, 599, 659, 661, 685
Scolieri P., 105, 326
Scopelliti G., 779
Scotti I., 115, 220, 435, 551
Scrivo R., 326, 351, 363, 408, 457, 485, 519, 531, 609
Seaman A., 600
Sebastiani G.D., 38
Sebastiani M., 78, 129, 218, 573, 675, 746
Seccia V., 749
Seghezzi S., 740
Selmi C.F., 58, 371, 399, 400, 410, 475, 670
Selntigia A., 545
Selvi E., 717
Semeraro A., 345, 448
Seminara G., 425, 586
Serafino L., 448
Serale F., 38, 425, 586
Serban T., 228, 625, 661
Serio M., 105
Seriolo C., 499
Serlenga L., 111
Serpa Pinto L., 21, 721
Sessa P., 363
Sfikakis P., 347, 349
Sfriso P., 107, 211, 305, 488, 495, 616, 625
Sguazzotti M., 665
Shaw T., 452
Shete A., 317
Shi H., 68
Shkarovskaya A., 397, 456, 469, 470
Siebert S., 315, 347, 349
Sieper J., 332
Sigismondi F., 652
Signorelli D., 257, 626, 627
Signori A., 299, 660
Signorile A., 586
Signorini V., 48, 187, 558, 620, 735, 736, 747
Sili Scavalli A., 351, 485
Silvagni E., 246
Simeoni S., 541, 626, 627
Simone D., 68
Sinico R.A., 41
Sinigaglia L., 419, 442, 512, 625
Skellariou G., 599
Smerilli G., 790
Smirnov P., 347, 349
Smith K., 228, 661
Smith V., 209, 233, 234, 263, 271, 668, 708
Smolen J., 318, 347, 349, 429, 482
Soddu D., 404, 623, 745
Sola D., 404, 623, 665
Soldano S., 234, 667, 674
Solinas G., 536
Sonaglia A., 256, 535, 585, 601
Song I.H., 452
Song Y., 452, 454
Sorbara S., 389
Sorice M., 183, 549
Sota J., 85, 335, 398, 616, 638, 723
Spanò A., 700
Speziali M., 89, 530
Spinella A., 542, 659, 678, 685, 699, 764
Spinella P., 488
Spinelli F.R., 27, 43, 46, 62, 64, 89, 133, 140, 183, 351,

363, 408, 443, 446, 457, 485, 519, 522, 524, 530,
545, 547, 555, 556, 693
St John G., 400
Stagnaro C., 48, 558
Stanislav M., 399, 400
Steehouwer M., 104, 211
Stefanantoni K., 571, 609, 632, 666, 709
Stefanska A., 332
Steidl L., 731
Steup-Beekman G.M., 246
Stoenoiu M., 228
Stone J.H., 203, 624
Suardi M.G., 568
Sukanya C., 464
Sulli A., 209, 234, 263, 307, 499, 574, 579, 583, 674,
682, 689, 707, 708
Sunzini F., 326
Swoboda P., 243
Szegvari B., 390

T

Taddei S., 48
Tadiotto E., 633
Taglietti M., 194, 207, 602, 645
Tahir H., 323
Takeuchi T., 429, 452
Talarico R., 83, 304, 616, 735, 736, 747
Talloczy Z., 333
Talotta R., 476, 619, 650, 659, 685
Tamanini S., 322, 344
Tambalo L., 626, 627
Tamburello A., 498, 504, 523, 705, 761, 762
Tampoia M., 58, 111, 611
Tanaka Y., 428, 439
Tani C., 48, 558, 620
Tanti G., 185, 361, 364, 546
Tarantino G., 102
Tardella M., 228, 395, 515, 661
Tardito S., 234, 667, 674
Tardugno M., 365, 380, 481, 710
Tarugno M., 581
Tasso M., 367, 368
Tatla D., 390
Tavilla P.P., 234
Tavoni A.G., 746
Taylor P., 428
Tenti S., 490
Terenzi R., 751
Terrier B., 744
Terslev L., 228
Terslev L., 661
Tesei G., 514, 515, 688, 712, 713
Testa M., 654, 780, 781, 782, 783, 784, 785
Thangavelu K., 399, 400, 413
Theander E., 347, 349
Thiene G., 662
Thomson G., 452
Tietto D., 487

Tillet W., 315
Tinazzi E., 91, 626, 627
Tinazzi I., 196, 359, 367
Tincani A., 31, 36, 38, 45, 58, 187, 194, 207, 225, 331,
336, 337, 338, 344, 403, 426, 534, 602, 645, 668,
752
Tirri E., 490, 572
Tirri R., 537, 651, 677
Tison T., 126
Todoerti M., 9
Tolusso B., 93, 185, 212, 213, 270, 364, 411, 430, 434,
444, 546, 684
Tolusso T., 139
Toma C., 474
Tomai Pitinca M.D., 505, 506
Tomassetti S., 613
Tomatis V., 209, 299, 574, 682, 707, 708
Tomelleri A., 257, 424, 617, 618, 628, 637, 725, 726,
727, 728, 730
Tomietto P., 105, 526, 539, 739, 758
Tommasi M., 779
Tonelli R., 675
Tonello C., 105
Tonello M., 205, 560
Toni D., 549
Toniati P., 752
Tonolo S., 767, 768, 769, 770, 771
Topini F., 352
Torralba K., 228, 661
Torrissi S., 591
Tortella F., 782, 783
Toscano M., 538, 587
Tosi G.M., 23, 638, 724
Tottoli A., 671
Trentin L., 626, 627
Treppo E., 256, 535, 585, 601, 750
Tresoldi M., 257
Trespido L., 36, 562
Trieste L., 639
Triggianese P., 102
Tripi G., 575
Tripoli A., 58, 83, 605
Trombetta A.C., 233
Tropea S., 489
Trotta A., 676
Truchetet M.E., 668
Truglia S., 408, 457, 524, 545, 549, 555
Truglia S., 43, 183
Tsokos G., 544
Tuccori M., 639
Tuninetti M.T., 767, 771
Turchetti G., 639
Turco R., 445
Tzioufas A.G., 240

U

Ughi N., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
Urrar T., 610

Urraro T., 415, 563
Urso L., 227, 229, 383, 427

V

Vacca A., 540
Vacchi C., 62, 78, 129, 218, 573, 675, 746
Vadacca M., 27
Valent F., 54
Valenti M., 402
Valentini A., 250, 607
Valentini C., 551
Valentini P., 793
Valentini V., 352
Valesini G., 43, 46, 57, 64, 89, 133, 140, 183, 204, 240, 254, 326, 351, 363, 408, 443, 446, 457, 485, 519, 522, 524, 530, 531, 545, 547, 549, 555, 556, 564, 609, 622, 632, 666, 693, 696, 709, 718
Valsasina P., 127
Van Den Bosch F., 317, 333
Van Deuren R., 104, 211
Van Leeuwen N., 231, 691
Van Vollenhoven R.F., 439, 544
Vancheri A., 591
Vancheri C., 591
Vandell E., 631
Vanhaecke A., 209
Vanlunen B., 327, 390
Vannozi L., 23, 638, 723, 724
Vantaggiato E., 378
Varenna M., 110, 168, 172
Varisco V., 354
Varriano V., 185, 546, 592
Vasconcelos C., 21, 721
Vasile M., 571, 609, 632
Vecchiarelli A., 91
Vecchio D., 623
Venerito V., 377, 383, 401, 427, 459, 584, 734, 759
Venerito V., 87, 199, 218, 227, 229, 300
Verardi L., 270, 391, 642, 683, 684, 690
Vercelloni P., 41
Verduci E., 77, 384, 473, 500, 630, 697, 757
Veronesi E., 699
Vetiver L., 610
Viapiana O., 62, 166, 170, 407, 449, 462, 475, 492, 493, 501, 502, 575, 616, 626, 627, 787
Viceconti A., 654
Viganò R., 138
Vincenti E.M., 630, 697
Vio S., 386, 388
Viora U., 767, 768, 769, 770, 771
Vis M., 315
Visalli E., 659, 685
Vischini G., 185, 546
Visentini M., 746
Vitale A., 23, 85, 335, 398, 616, 638, 717, 723, 724, 734
Vitali C., 235
Vitali S., 56
Vitetta R., 379, 528

Vizza C.D., 709
Voci M., 634
Volpe P., 360
Volpiano L., 606, 607
Vomero M., 89, 140, 204, 564
Vultaggio L., 78, 518

W

Wakefield R., 228, 661
Wallace Z., 624
Wells A.F., 454
Wen-Shuo W., 429
Winseck A., 317
Winthrop K., 429, 439
Witte T., 327
Workman J., 428

Z

Yacoub M.R., 73, 621, 754
Zabotti A., 54, 196, 359, 362, 371
Zaccara E., 504, 523, 705, 761, 762
Zambon A., 97, 126, 729
Zampa V., 605
Zanatta E., 109, 593, 659, 668, 670, 672, 685
Zandonella Callegher S., 54, 196, 362, 580, 585, 601, 738, 750, 756
Zanetti A., 97, 214, 393, 557, 659, 685
Zanetti E., 126, 331
Zanframundo G., 58, 190, 250, 275, 595, 596, 599, 607, 659, 685
Zaninotto M., 388, 495
Zappalà F., 286
Zatti S., 194, 207
Zecca E., 404, 623, 745
Zen M., 186, 187, 438, 554, 588, 593, 729
Zerbini C.A.F., 439, 482
Zhang Y., 439
Zhong J., 428
Zhong S.Z., 450
Zimetti F., 440
Zingarelli S., 668
Zolferino M., 702, 778
Zoli A., 733, 748
Zuccaro C., 345, 437, 448
Zucchetta P., 74
Zucchi D., 48, 558
Zucchi F., 110, 172
Zuppini T., 626, 627