2024 • Vol. 76

Reumatismo

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

61° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

APERTURA

INDICE

SIR
Società Italiana di Reumatologia

REUMATISMO

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

2024 • Vol. 76

HOME

Società Italiana di Reumatologia

Sede Redazione “Reumatismo”
Via Andrea Appiani, 19 - 20121 Milano
Tel. +39 02 65 56 06 77
Fax +39 02 87 15 20 33
E-mail: redazione@reumatismo.org
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)

© Copyright 2025 by pagepress

PAGEPress Publications
Via A. Cavagna Sangiuliani, 5
27100 Pavia, Italy
Tel. +39 0382 1549020
www.pagepress.org

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

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

HOME

Consiglio Direttivo SIR

Presidente
Gian Domenico Sebastiani

Past President
Roberto Gerli

Presidente Eletto
Andrea Doria

Vice Presidente
Ennio Lubrano Di Scorpaniello

Segretario Generale
Giuseppe Provenzano

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

Segretario alla Presidenza
Immacolata Prevete

Tesoriere
Sergio Castellini

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

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

Comitato Scientifico
Presidente
Carlo Salvarani
Franco Franceschini • Bruno Frediani

Collegio dei Revisori dei Conti
Presidente
Carlo Leopoldo Lumi
Revisore
Oriana Baglieri
Revisore
Maurizio Pin

HOME

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

Direttore Scientifico (*Editor in Chief*)
M.A. Cimmino (Genova)

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

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

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

Comitato Scientifico (*Scientific Committee)*

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

HOME

2024

27-30 novembre

RIMINI

61°

CONGRESSO NAZIONALE

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA



HOME

INDICE

GIOVEDÌ 28 NOVEMBRE 2024

MEET THE EXPERT

GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATOLOGICHE 3
M. Fredi, A. Tincani, F. Franceschini

GAMMOPATIE MONOCLONALI E MALATTIE REUMATOLOGICHE 7
L. Quartuccio, V. Manfrè, E. Treppo, F. Perrotta, E. Lubrano di Scorpaniello

INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE MIOSITI 11
L. Cavagna

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

NOVITÀ NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI 15
C. Nalli

IL LUPUS NEUROPSICHIATRICO 22
A. Bortoluzzi

SCEGLIERE IL BIOLOGICO GIUSTO NEL PAZIENTE GIUSTO 24
M. Zen, L. Iaccarino, A. Doria

IDIOPATHIC FULL-HOUSE NON-LUPUS NEPHROPATHY 27
S. Sciascia, A. Barinotti, I. Cecchi, M. Radin, D. Roccatello

EARLY DECREASE OF T-BET+ B CELLS DURING SUBCUTANEOUS BELIMUMAB PREDICTS RESPONSE TO THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS 28
F. Ceccarelli, F. La Gualana, G. Olivieri, B. Petriti, L. Picciariello, F. Natalucci, M. Sciannamea, L. Gragnani, M. Casato, F.R. Spinelli, L. Stefanini, S. Basili, M. Visentini, F. Conti

ARTROSI E ARTRITI MICROCRISTALLINE

UNDERSTANDING THE PATHWAYS THAT CAUSE BONE AND JOINT DAMAGE IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS 31
H.K. Ea

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF IMAGING IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS 32
G. Filippucci

ULTRASOUND AS OUTCOME MEASURE OF HAND OA TREATMENT APPROACH 33
E. Filippucci, E. Cipolletta

EFFICACIA, SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA DIETA CHETOGENICA A BASSO CONTENUTO CALORICO IN PAZIENTI OBESE AFFETTE DA OSTEOARTROSI SINTOMATICA DI GINOCCHIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO 35
J. Ciaffi, G. Pederzani, L. Mancarella, V. Brusi, L. Lisi, F. Pignatti, S. Naldi, E. Assirelli, S. Neri, G. Vitali, S. Ricci, F. Ursini

PREVENTIVE TREATMENT WITH POLYDATIN INHIBITS THE DEVELOPMENT OF PYROPHOSPHATE CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS IN MICE 37
C. Baggio, P. Galozzi, A.C. Damasco, V. Lazzarin, G. Ravagnan, P. Sfriso, R. Ramonda, L. Punzi, G. Pennelli, A. Doria, R. Luisetto, F. Oliviero

ARTRITE REUMATOIDE

SINOVITE REUMATOIDE E SCELTA TERAPEUTICA PERSONALIZZATA 39
C. Pitzalis

LA SIEROPOSITIVITÀ INDIRIZZA LA TERAPIA? 40
F. Iannone

L'ARTRITE REUMATOIDE DIFFICILE DA TRATTARE: RISVOLTI BIOLOGICI, CLINICI E SOCIALI 43
C. Montecucco

HOME

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

DIAGNOSI DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: PITFALLS AND UNCERTAINTIES 45
L. Iaccarino

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: COMORBIDITÀ E RISCHIO NEOPLASTICO 49
M. Fornaro

SINDROME DI SJÖGREN: PERCHÉ ANCORA UNA MALATTIA ORFANA? 51
S. Colafrancesco, R. Priori, E. Simoncelli, C.F. Selmi, C. Pitzalis

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2025 (I)

SYNOVIAL MARKERS IN REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS: DISTINGUISHING NONINFLAMMATORY AND PERSISTENT INFLAMMATORY PHENOTYPES 55
A. Giollo, M. Salvato, F. Frizzera, K. Khalid, M. Fedrigo, A. Angelini, A. Doria

UNSUPERVISED MACHINE LEARNING IDENTIFIES DISTINCT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT ENDOTYPES BASED ON B CELL PHENOTYPING AND AUTOANTIBODY PROFILES WITH DIFFERENTIAL RESPONSE TO BELIMUMAB 57
R. Depascale, N. Cetrez, J. Lindblom, L. Palazzo, M. Zen, L. Iaccarino, D. Nikolopoulos, I. Parodis, M. Gatto, A. Doria

CELLULAR AND MOLECULAR DECONSTRUCTION OF (TENO)SYNOVIAL TISSUE ACROSS DIFFERENT RHEUMATOID ARTHRITIS PHASES 59
L.A. Coletto, C. Di Mario, D. Somma, B. Tolusso, P. Rizzuti, D. Bruno, C. Tur, T. Hubert, B. Fresch, L. Petricca, M.R. Gigante, A. Elmesmari1, L. Macdonald, R. Benvenuta, M. Gessi, E. Gremese, M.A. D'Agostino, M.M. Lizzio, M. Kurowska Stolarska, S. Alivernini

LEVERAGING SINGLE CAMERA MOTION CAPTURING AS A DIGITAL BIOMARKER FOR DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS USING COMPUTER VISION: THE PROOF OF-CONCEPT MEFISTO STUDY 60
M. Capodiferro, V. Venerito, T. Manigold, D. Markham, M. Blanchard, T. Hugle, F. Iannone

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA (I)

VITA SESSUALE NELLA SINDROME FIBROMIALGICA: CARATTERISTICHE E DIFFERENZE LEGATE AL GENERE 63
G. Dolcini, M. Favretti, D. Franculli, C. Gioia, A. De Vita, C. Cauli, I. Rondinelli, R. Priori, C. Iannuccelli, F. Conti, M. Di Franco

L'IMPATTO DELLA FRAGILITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: ANALISI DEL FRAILTY INDEX NEI DATABASE AMMINISTRATIVI DELLA REGIONE LOMBARDIA 65
C. Garaffoni, E. Silvagni, A. Bortoluzzi, G. Occhino, P. Delvino, M.G. Valsecchi, P. Rebora, C.A. Scirè

ASSESSMENT OF FATIGUE IN A MONOCENTRIC ITALIAN COHORT OF RHEUMATIC DISEASES (RDS) PATIENTS THROUGH VALIDATED QUESTIONNAIRES: PRELIMINARY DATA FROM THE IDEA-FAST PROJECT 67
G. Voltarel, L. Moschetti, M. Bondioli, C. Orlandi, E. Pazzi, J. Mora, C. Bani, S. Bonomelli, A. Rizzardi, A. Pilotto, A. Padovani, M. Fredi, F. Franceschini

NOT ONLY PREGNANCY IS AT RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: A FOCUS ON POSTPARTUM EXPERIENCE IN A REFERRAL CENTER 69
D. Zucchi, B. Ciribé, F. Monacci, E. Elefante, C. Ietto, G. Cascarano, S. Gori, V. Gelsi, L. Carli, C. Tani, M. Mosca

HOME

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA (II)

DISEASE PROFILES IN A BEHÇET'S DISEASE MONOCENTRIC COHORT - A NEURAL NETWORK ANALYSIS 72
F. Di Cianni, N. Italiano, A. Sulis, D. Marinello, V. Lorenzoni, R. Talarico, M. Mosca

RUOLO DELLA PROTEINA BAG3 NEL PATHWAY PROFIBROTICO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA 74
A. Minniti, G. Armentaro, C. Iannone, P. Manzo, A. D'Ardia, A. Falco, M.R. Pellico, L. Marzullo, A. Rosati, M.C. Turco, M. De Marco, R. Caporali, N. Del Papa

LA POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA È ASSOCIATA A UN FENOTIPO SPECIFICO DI SINDROME DI SÖGREN: UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO 76
G. La Rocca, F. Ferro, M. Sebastiani, A. Manfredi, C. Vacchi, E. Bartoloni, M. Nicchi, F. Atzeni, M.L. Currò, A. Burgio, S. Guiducci, L. Cometi, L. Quartuccio, E. Treppo, V. Manfrè, L. Cavagna, G.L. Erre, M. Matucci Cerinic, G. Sambataro, G.D. Sebastiani, E. Zanatta, A. Fassio, V. Venerito, M. Mosca, C. Baldini

L'ACCUMULO DI DANNO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI SJÖGREN, RISULTATI DA UNA COORTE ITALIANA 77
O. Berardicurti, A. Marino, L. Navarini, I. Genovali, A. Pilato, M. Vomero, D. Currado, L. La Barbera, R. Irace, P. Conigliaro, V. Pavlych, V. Guardo, G. Carlino, R.D. Grembiale, A. Iagnocco, P. Cipriani, M.S. Chimenti1, F. Ciccia, G. Guggino, R. Giacomelli

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2025 (II)

EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF BIOTECHNOLOGICAL AGENTS AND JANUS KINASES INHIBITORS IN VEXAS YNDROME: DATA FROM THE INTERNATIONAL AIDA NETWORK VEXAS REGISTRY 80
V. Caggiano, A. Vitale, F. Leone, A. Hinojosa-Azaola, P. Hissaria, L. Dagna, C. Campochiaro, A. Tomelleri, M. Frassi, F. Franceschini, F. Crisafulli, J. Hernandez-Rodriguez, P. Sfriso, J. Sota, A. Tufan, M. Piga, A. Cauli, M.A. D'Agostino, A. De Paulis, H.A.M. Giardini, G. Lopalco, F. Iannone, S. Monti, G. Ruiz-Irastorza, P. Triggianese, E. Conticini, O. Viapiania, B. Frediani, C. Fabiani, L. Cantarini

INCREASED PROLIFERATING NATURAL KILLER CELLS EXHIBIT AN ABERRANT PROINFLAMMATORY GENE SIGNATURE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS 82
P. Bearzi, E. Pachera, S. Wagner, A. Hofman, L. Li, L. Much, M.O. Becker, K. Bürki, M. Vomero, L. Navarini, A.M. Hoffmann-Vold, R. Giacomelli, O. Distler

MULTI-MODAL ANALYSIS IDENTIFIES CIRCULATING AND TISSUE BIOMARKERS PECULIAR FOR SPONDYLOARTHRITIS AND INFORMING ON TREATMENT RESPONSE 84
S. Perniola, B. Tolusso, L. Parisio, C. Di Mario, D. Campobasso, D. Bruno, G. Privitera, S. Varca, F. De Maio, L. Masi, V. Petito, M. Gessi, R. Benvenuto, S. Alivernini, L. Guidi, D. Pugliese, E. Gremese

ANTI-NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAP ANTIBODIES IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES 85
S. Mancuso, L. Rapino, V. Riccieri, C. Alessandri, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Truglia, D. Mohammad Reza Beigi, C. Garufi, A. Pecani, N. Grinovero, A. Petretto, F. Conti

EFFICACY OF SELEXIPAG IN REFRACTORY DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A MULTICENTER LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY 87
C. Iannone, I. Magi, M.R. Pellico, A. Minniti, G. Armentaro, S. Cavalli, M. Sette, G. Trignani, N. D'Angelo, L. Giudice, C. Bochicchio, A. Della Rossa, M. Di Battista, A. Tavoni, F. Cacciapaglia, S. Stano, M. Mosca, R. Caporali, N. Del Papa

HOME

PHYSICIAN PERSPECTIVES ON THE USE OF GLUCOCORTICOIDS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ITALY VERSUS THE REST OF THE WORLD: RESULTS FROM THE LUPHPOS STUDY 89
E. Chessa, C. Sieiro Santos, S. Dyball, K.A. Chandwar, M. Piga, A. Cauli, M. Mosca

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE

INFLAMMATORY AND NON-INFLAMMATORY DETERMINANTS OF PERSISTENT DISEASE ACTIVITY VARY IN RELATION TO TREATMENT LINE AND AUTOANTIBODY STATUS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS 92
E. Guadalupi, L. De Stefano, B. D'Onofrio, F. Maggiore, V. Morandi, E. Bozzalla Cassione, A. Manzo, C. Montecucco, S. Bugatti

MATHEMATICAL PRECISION IN QUANTIFYING RHEUMATOID ARTHRITIS DYNAMICS THROUGHOUT TIME: DISEASE ACTIVITY INTEGRAL (DAI) OF DAS28 94
A. Capuano, S. Del Vescovo, G.G. Dipietrangelo, T. Caferri, M.G. Anelli, C. Scioscia, F. Iannone, G. Lopalco

VALIDATION ANALYSIS OF THE EXPANDED RISK SCORE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN A MULTICENTRE ITALIAN COHORT 96
F. Cacciapaglia, M. Piga, E. Bartoloni Bocci, A. Manfredi, E.G. Favalli, M.S. Chimenti, S. Guiducci, A. Corrado, A. Giollo, E. Gremese, F.R. Spinelli, G. Sakellariou, O. Viapiana, S. Parisi, F. Atzeni, G.L. Erre

MODULATION OF P2X4R EXPRESSION BY UPADACITINIB AS A POSSIBLE MOLECULAR MECHANISM INVOLVED IN PAIN RELIEF IN RHEUMATOID ARTHRITIS 98
E. Corberi, M. Vomero, O. Berardicurti, D. Currado, A. Marino, F. Trunfio, L. Kun, F. Saracino, L. Navarini, R. Giacomelli

DEFICIENT IMMUNOMODULATING EFFECTS OF PLATELETS IN RHEUMATOID ARTHRITIS CONTRIBUTE TO TH17 AXIS ACTIVATION 100
G. Cafaro, M.I. Christodoulou, S. Cipriani, M. Sebastiano, C. Perricone, O. Bistoni, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci

REAL-WORLD COMPARATIVE CARDIOVASCULAR SAFETY OF JANUS KINASE INHIBITORS VERSUS TNF INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF HEALTHCARE ADMINISTRATIVE DATABASES 102
V. Bondi, E. Silvagni, A. Bortoluzzi, G. Occhino, C. Garaffoni, C. Trentanni, P. Delvino, M.G. Valsecchi, P. Rebora, C.A. Sciré

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

NEL LES IL RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA ALLA SOSPENSIONE DEI GLUCOCORTICOIDI È BASSO NEI PAZIENTI IN REMISSIONE STABILE 105
F. Vesentini, F. Arru, R. Somma, N. Merra, C. Cadore, I.A. Gennaio, C. Cruciani, L. Iaccarino, M. Zen, A. Doria

ANALISI DEL DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI CHE HANNO SOSPESO LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI PER IL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE 107
M. Zen, R. Somma, N. Merra, F. Arru, F. Vesentini, I.A. Gennaio, C. Cadore, L. Iaccarino, A. Doria

INTRA-RENAL INVOLVEMENT IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES SYNDROME: DATA FROM TWO ITALIAN CENTERS 109
L. Moschetti, S. Sciascia, M. Fredi, M. Zappa, M. Radin, I. Cavazzana, S. Affatato, C. Nalli, L. Andreoli, F. Alberici, F. Franceschini, D. Roccatello, A. Tincani

HOME

DARATUMUMAB MONOTHERAPY IN REFRACTORY LUPUS NEPHRITIS: SAFETY AND EFFICACY 111
D. Roccatello, R. Fenoglio, M. Radin, I. Cecchi, A. Barinotti, C. Naretto, E. Rubini, D. Rossi, M. Cozzi, S. Sciascia

DIFFERENTI PROFILI ANTICORPALI NEL MOSAICO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA 112
S. Truglia, G. Riitano, S. Mancuso, S. Recalchi, L. Rapino, C. Garufi, A. Longo, V. Manganelli, T. Garofalo, R. Misasi, C. Alessandri, M. Sorice, A. Capozzi, F. Conti

SAFETY AND EFFICACY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN WOMEN WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN TERTIARY CARE CENTER OF THE NORTH OF ITALY 114
V. Canti, M.B. Cilona, R. De Lorenzo, A. Calligaro, F. Ruffilli, M. Tonello, E. Giacobbe, M.C. Gerardi, M. Padovan, V.S. Vanni, F. Pasi, E. Papaleo, B. Maranini, M. Govoni, O.M. Epis, A. Doria, P. Rovere Querini

SESSIONE FIRA: RICERCA TRASLAZIONALE IN REUMATOLOGIA

LE APPLICAZIONI DELLA TRASCRITTOMICA A SINGOLA CELLULA IN AMBITO REUMATOLOGICO 116
M. Vecellio, A. Pastore, P. Aretini

ANALISI TRASCRITTOMICA SPAZIALE: PROGRESSI E APPLICAZIONI VERSO UN APPROCCIO DI MEDICINA DI PRECISIONE NEL PAZIENTE REUMATOLOGICO 117
S. Alivernini

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

FARMACI NEOFORMATORI ED ANTIRIASSORBITORI: EVIDENZE E PROPOSTE PER SCHEMI DI SEQUENZIALITÀ 119
O. Viapiana

OSTEOPOROSI TRANSITORIA E MIGRANTE: FISIOPATOLOGIA E PROPOSTE TERAPEUTICHE 120
E. Conticini

OSTEOIMMUNOLOGIA E SPONDILOARTRITI: STATO DELL'ARTE 122
A. Giusti

GESTIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE CON FRATTURE VERTEBRALI DA FRAGILITÀ 123
U. Massafra

CASI DIFFICILI

LA MAS: NAVIGARE NEL LABIRINTO DIAGNOSTICO. UNA GUIDA PER IL REUMATOLOGO 125
G. Germanò

I MIMICS DELLE SPONDILOARTRITI 126
G. Provenzano

QUANDO ARTROSI E FRAGILITÀ SCHELETRICA NASCONDONO ALTRO 129
M. Mazzantini

SINDROME VEXAS DALLA DIAGNOSI ALLA SCELTA DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO 130
P. Carboni, F. Pilo, M. Pettinau, D. Corradini, A. Cauli, M. Piga

VENERDÌ 29 NOVEMBRE 2024

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE 134
L. Cantarini

INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE 135
G.L. Erre

INTESTINO E ARTRITI 136
S. D'Angelo, V. Picerno, A. Carriero, A. Orlando

HOME

SCLERODERMIA

PATOGENESI: I PROGRESSI DELLE CONOSCENZE 138
N. Del Papa

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: BISOGNI INSODDISFATTI E POTENZIALI SOLUZIONI 139
R. Giacomelli

I NUOVI CONFINI DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA 140
C. Bruni

SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A MULTICENTER FRENCH-ITALIAN RETROSPECTIVE STUDY 144
G. Buonsante, G. De Luca, E. Marazzi, F. Cacciapaglia, M.G. Lazzaroni, M. De Pinto, D. Benfaremo, V. Longo, C. Iandoli, G. Cuomo, A. Cuberli, E. Zanatta, A. Lescoat, S. Bellando-Randone, G. Trignani, S. Guiducci, L. Beretta, G. Moroncini, D. Giuggioli, P. Airò, F. Iannone, V. Codullo, N. Del Papa, J. Avouac, L. Dagna, M. Matucci Cerinic, Y. Allanore, C. Campochiaro

EFFICACIA DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRATTAMENTO DELL'IMPEGNO CARDIACO PRIMARIO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA 146
G. De Luca, M. De Santi, V. Batani, A. Tonutti, C. Campochiaro, A. Palmisano, D. Vignale, F. Motta, L. Monti, M. Francone, C.F. Selmi, A. Esposito, M. Matucci Cerinic, L. Dagna

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-REUMAPED - ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: DALLA TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA

FOTOGRAFIA DEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE AL MOMENTO DELLA TRANSIZIONE 149
A. Civino, G. Loiacono, F. Diomeda, R. Greco, M. Taurisano

ASPETTI RIPRODUTTIVI E AIG 152
C.B. Chighizola

CARICO DI MALATTIA A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI CON AIG 155
G. Filocamo

GESTIONE TERAPEUTICA DELL'AIG IN ETÀ ADULTA: FOCUS SU UVEITE ED INTERESSAMENTO ATM 157
M. Frassi

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON SPA ASSOCIATA A IBD 160
A. Cauli

IL DOLORE RESIDUO NELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA 161
M. Manara, L. Ingrao, R. Caporali

LA GESTIONE DELL'ARTRITE PSORIASICA AL DI LÀ DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO 163
E. Lubrano

RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY (REMS) E DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) PER LA VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE 164
I. Galvagni, F. Pollastri, C. Benini, C. Dartizio, D. Gatti, O. Viapiana, M. Rossini, G. Adami, A. Fassio

ESPERIENZA DI REAL LIFE CON UPADACITINIB IN ARTRITE PSORIASICA: EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA AMPIA COORTE MULTICENTRICA NAZIONALE 166
G. Lopalco, E. Celletti, M. Morrone, F. Atzeni, E. Bruschi, A. Carletto, A. Cauli, M. Cazzato, M.S. Chimenti, F. Conti, A. Corrado, R. Foti, S. Gentileschi, E. Gremese, R. Gorla, G. Guggino, F. Cipollone, A. Lo Gullo, M.M. Lucchetti, C. Montecucco, R. Ramonda, F. Iannone, S. D'Angelo, S. Guiducci, A. Semeraro, F. Salaffi, L. Santo, M. Sebastiani, C.F. Selmi, R. Caporali

HOME

MALATTIE RARE

SINDROME ANTISINETASICA: NON SOLO MIOSITE 169
G. Zanframundo

VASCULITI CRIOGLOBULINEMICHE NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI 172
P. Marson, R. Padoan, L. Quartuccio, M. Sebastiani

MALATTIE RARE DELL'OSSO: CLASSIFICAZIONE E ASPETTI CLINICI 176
A. Gatti, C. Benini, A. Fassio, C. Dartizio, G. Adami, O. Viapiana

ASSOCIATION OF IgG4-RELATED DISEASE WITH AN IMMUNOLOGIC RESPONSE TO CANCER 178
E. Della Torre, J. Mahajne, L. Keller Sarmiento, M. Lanzillotta, C. Minici

IgG4-RELATED DISEASE: CASE SERIES MONOCENTRICA ED EFFICACIA DI RITUXIMAB 179
M. Pillon, D. Berretti, L. Picco, M. Carbone, D. Bertelle, A. Perin, L. Mariuzzi, S. Cacioppo, L. Occhipinti, S. Sacco, I. Giovannini, G. De Marchi, S. De Vita, L. Quartuccio

COMUNICAZIONI ORALI MISCELLANEA (III)

VALUTAZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 425 PAZIENTI AFFETTI DA ALGODISTROFIA (CRPS-1) .. 181
A. Crotti, A. Amati, R. Di Taranto, F. Orsini, F. Zucchi, M. Varenna

3D MODELING OF HIP DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) IN POSTMENOPAUSAL WOMEN TREATED WITH ROMOSOZUMAB 183
F. Giorgio, M. Rossini, C. Benini, A. Fassio, D. Gatti, O. Viapiana, G. Adami

OSTEOPOROSI E FRATTURE PATOLOGICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO E CONFRONTO DI QUATTRO DIVERSI ALGORITMI 185
M. Cadar, M. Epifanio, D. Mohammad Reza Beigi, I. Bisconti, F.R. Di Ciommo, E. Platania, J. Landro, M. Salerno, G. Pellegrino, S. Truglia, F. Conti, V. Riccieri

MACHINE LEARNING TO CHARACTERIZED BONE SIGNATURE OF RHEUMATOID ARTHRITIS 187
G. Adami, O. Viapiana, A. Fassio, C. Benini, D. Gatti, M. Rossini

COMUNICAZIONI ORALI MISCELLANEA (IV)

LONG TERM OUTCOMES OF A EUROPEAN COHORT OF IgG4-RD PATIENTS 190
M. Lanzillotta, K. Overbeek, J. Poulsen, O. Vinge Holmquist, P. Macinga, M. Lohr, L. Dagna, D.T. Emanuel

UTILITÀ CLINICA DELLA 18F-FDG PET/CT NEL VALUTARE L'ETEROGENEITÀ DEI PAZIENTI CON FUO E IUO. RISULTATI DI UNO STUDIO REAL-LIFE 191
I. Di Cola, S. Bindoli, S. Désarnaud, P. Ruscitti, A. Kas, B. Fautrel

EXPLORING THE DTX1 GENE EXPRESSION IN HLA-B27 TRANSGENIC RATS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS 193
E. Cela, M. Lauraine, B. Cherqaoui, M. Breban, L.M. Araujo

IMPATTO DEL SESSO FEMMINILE SULLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE 195
L. Scagnellato, G. Cozzi, M. Lorenzin, F. Oliviero, C. Montecucco, B. Raffeiner, S. Farah, A. Damasco, F. Salaffi, R. Ramonda

COMUNICAZIONI ORALI MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

MEMBRANE ATTACK COMPLEX DEPOSITION DISCRIMINATES DERMATOMYOSITIS MUSCLE BIOPSY FROM ANTI-SYNTHETASE SYNDROME 197
M. Fornaro, F. Girolamo, L. Coladonato, M. Ruggieri, G. Lopalco, M. Morrone, F. Iannone

HOME

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO SULL'ACCURATEZZA DELL'ECOGRAFIA MUSCOLARE IN B-MODE 199
C. Galluzzo, N. Pipitone, N. Possemato, F. Crescentini, B. Fautrel, Y. Allenbach, C. Salvarani, O. Benveniste

HARMONIZATION OF DIGITAL IMAGE ANALYSIS OF SALIVARY GLAND HISTOLOGICAL PARAMETERS IN SÖGREN'S DISEASE 200
M.T. Rizzo, S.C. Liefers, G. Cavallaro, B. Van Der Vegt, S. Colafrancesco, A. Zabotti, L. Quartuccio, A. Pulvirenti, A. Tappuni, N. Sutcliffe, S. De Vita, C. Pitzalis, F.G. Kroese, M. Bombardieri, G.M. Verstappen, E. Pontarini

CONFRONTO TRA PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI CON MALATTIA DI SJÖGREN: UNO STUDIO MULTICENTRICO 202
F. Riccio, S. Gandolfo, S. Ancona, R. Irace, A. Marino, G. Simonini, S. Campus, F. Baldo, E. Marrani, A. Mauro, S. D'Elio, A. Civino, C. Covizzi, V. Manfré, R. Nadde, R. Loconte, V. Ibba, F. Alessi, M. Gattorno, C. Malattia, F. Ciccia

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2025 (III)

CHAPERONE-MEDIATED AUTOPHAGY IN SYNOVITIS DISTINGUISHES PSORIATIC ARTHRITIS FROM RHEUMATOID ARTHRITIS 204
T. Caferri, V. Venerito, G. Cazzato, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, V. Spedicato, A. Capuano, M. Lavista, S. Del Vescovo, E. Ceglie, F. Girolamo, F. Iannone

ORBITAL PSEUDOTUMOR IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES FROM A EUROPEAN COLLABORATIVE OBSERVATIONAL STUDY 206
L. Moroni, G. Gallina, M. Lanzillotta, S. Maggioni, G. Benanti, A. Cariddi, P. Delvino, S. Monti, A. Milanesi, F. Fagni, M. Fornaro, C. Taille, E. Treppo, G. Pugnet, E. Chiara, R. Padoan, A. Berti, R. Bortolotti, S. Moiseev, P. Novikov, E. Uslu, H. Kocaayan, V. Yazisiz, S. San, A. Cefle, A.N. Bayindi, T. Kasifogl, O. Karadag, M. Matucci Cerinic, L. Dagna

UNDERSTANDING RELAPSE PATTERNS IN ANTI-HMGCR STATIN-INDUCED IMNM: A DETAILED COMPARATIVE STUDY 208
S. Grazzini, A.S. Galindo-Feria, B. Frediani, I.E. Lundberg, M. Dastmalchi

THREE YEARS IS THE MINIMAL EFFECTIVE DURATION OF SUSTAINED CLINICAL REMISSION ASSOCIATED WITH REDUCED RISK OF IMPAIRED KIDNEY FUNCTION AND OF DAMAGE ACCRUAL IN LUPUS NEPHRITIS 210
M. Gatto, G. Frontini, M. Calatroni, C. Furlan, C. Cruciani, L. Iaccarino, F. Reggiani, R. Sinico, A. Iagnocco, G. Moroni, A. Doria

INTESTINAL NEUROINFLAMMATION IN SPA IS CORRELATED WITH DYSBIOSIS 212
G. Forte, D. Mauro, A.S. Bergot, A. Cameron, A. Ciancio, S. Glatigny, G. Scalise, A. Salzillo, I. Pantano, I. Panarese, G. Vespere, G. De Sena, V. Napolitano, R. Franco, V. Provitera, M. Breban, R. Thomas, F. Ciccia

RADIOMICS TO DISCRIMINATE BETWEEN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND AXIAL PSORIATIC ARTHRITIS AND TO PREDICT TNFI THERAPY PERSISTENCE 214
S. Del Vescovo, V. Venerito, C. Scioscia, M. Giannotta, A. Cito, T. Caferri, A. Capuano, V. Spedicato, F. Iannone, G. Lopalco

COMUNICAZIONI ORALI: SCLERODERMIA

EFFETTI DELLA INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI-4 IN COLTURE PRIMARIE DI FIBROBLASTI CUTANEI E CELLULE EPITELIALI POLMONARI ATTIVATE DA TGFBETA1 217

HOME

S. Soldano, P. Montagna, E. Gotelli, R. Campitiello, E. Hysa, F. Lalli, A. Sulli, V. Smith, M. Cutolo

MACITENTAN FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP (EUSTAR) DATABASE 218
M.G. Lazzaroni, C. Campochiaro, D. Huscher, M.E. Truchetet, T. Santiago, M. Hughes, F. Del Galdo, M. Vonk

CHARACTERIZATION AND ANALYSIS OF PLASMA EXTRACELLULAR VESCICLES IN SYSTEMIC SCLEROSIS' PATIENTS 220
S. Tonello, M. Perazzi, S. Mora, M. Bellan, D. Sola, D. Colangelo, D. D'Onghia, P.P. Sainaghi

RECOMMENDATIONS FOR THE LOCAL MANAGEMENT OF DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A REPORT FROM THE WORLD SCLERODERMA FOUNDATION (WSF) "AD HOC COMMITTEE" 221
C. Campochiaro, Y.A. Suliman, D. Giuggioli, P. Moinzadeh, A. Alunno, J.W. Schoones, M. Baron, L. Chung, L. Ross, N. Maltez, B. Alcacer-Pitarch, Y. Allanore, F. Del Galdo, C.P. Denton, O. Distler, T. Frech, D.E. Furst, D. Khanna, T. Krieg, M. Kuwana, M. Matucci Cerinic, J. Pope, M. Hughes

RUOLO DI CCL18 NELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON L'ECOGRAFIA POLMONARE E LA TC QUANTITATIVA AUTOMATIZZATA 223
D. Muhammad Reza Beigi, G. Pellegrino, G. Ocone, N. Landini, M.E. Diana, I. Bisconti, M. Cadar, F.R. Di Ciommo, E. Platania, J. Landro, S. Truglia, V. Panebianco, F. Conti, V. Riccieri

HYBRID (TLR4+M2) MONOCYTES/ MACROPHAGES IN LUNG SAMPLES AND IN PERIPHERAL BLOOD OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE 225
E. Gotelli, S. Soldano, C. Feghali-Bostwick, M. Mora, R. Campitiello, P. Montagna, E. Hysa, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, V. Smith, M. Cutolo

COMUNICAZIONI ORALI
VASCULITI SISTEMICHE

TRATTAMENTO DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE CON TOCILZUMAB IN MONOTERAPIA: ESTENSIONE DEL TOPAZIO 227
C. Marvisi, F. Muratore, G. Cassone, C. Ricordi, L. Boiardi, P. Mancuso, G. Besutti, L. Spaggiari, M. Casali, S. Croci, R. Durmo, A. Versari, G. Di Tommaso, M.G. Catanoso, P.G. Rossi, C. Salvarani

A GERMLINE GENETIC BIOMARKER PREDICTS TREATMENT RESPONSE TO TOCILIZUMAB IN GIANT CELL ARTERITIS 229
A. Tomelleri, C. Campochiaro, C. Redmond, R. Zorc, J. Park, M. Sylvester, R. Kuan, M. MacLean, K. Wells, L. Dai, J. Buckner, J. O'Shea, C. Rankin, K. Quinn, M. Gadina, L. Dagna, P. Grayson

OSPEDALIZZAZIONE E MORTALITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE: ANALISI DI UNA COORTE RETROSPETTIVA MONOCENTRICA 230
J. Mora, F. Regola, F. Franceschini, P. Toniati

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL OUTCOMES OF SUBGLOTTIC STENOSIS IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM RESULTS OF AN INTERNATIONAL MULTICENTRE STUDY 232
G.D. Gallina, L. Moroni, M. Lanzillotta, S. Maggioni, G. Benanti, A. Cariddi, A. Berti, R. Bortolotti, E. Brunetta, A. Cefle, E. Conticini, V. Cottin, P. Delvino, F. Fagni, K. Ahmad, O. Karadag, T. Kasifoglu, H. Kocaayan, G. Moroni, S. Moiseev, S. Monti, A. Milanesi, P. Nivockov, A.N. Bayindir, R. Padoan, F. Peyronel, S. San, E. Treppo, M. Matucci Cerinic, L. Dagna

HOME

ABNORMALITIES IN CIRCULATING POLYMORPHONUCLEAR CELLS IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS 234
L. Iorio, C. Baggio, F. Davanzo, M. Codirenzi, E. Fiorin, V. Davanzo, F. Oliviero, R. Padoan, A. Doria

COMPARATIVE EFFICACY OF MEPOLIZUMAB 100 MG, MEPOLIZUMAB 300 MG AND BENRALIZUMAB 30 MG IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY 236
F. Davanzo, R. Padoan, L. Iorio, M. Codirenzi, F. Chieco Bianchi, G. Guarnieri, M.R. Marchi, E. Fiorin, A. Doria

LETTURA SIR

TELEMEDICINA IN REUMATOLOGIA E MODALITÀ DI APPLICAZIONE DEL MODELLO DIGITALE: IL PROGETTO *i*ARPlus 239
A. Salaffi

VASCULITI

LE VASCULITI ISOLATE DEL SNC: UNA SFIDA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA 242
C. Salvarani, R.D. Brown, C. Giannini, F. Muratore, C. Marvisi, G.G. Hunder

POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE GIGANTOCELLULARE: NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE 250
D. Camellino

ASSESSMENT E FOLLOW UP CLINICO STRUMENTALE NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE 252
A. Berti

SESSIONE SIRYOUNG

IL LES A INTERESSAMENTO MULTISISTEMICO SEVERO: UN CASO DI COLLABORAZIONE TRA REUMATOLOGI E EFROLOGI 257
F. Congiu, M.T. Paladino, A. Pace, P. Garau, E. Chessa, N. Lepori, A. Pani, A. Cauli, M. Piga

L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DELLA NEFRITE LUPICA: UN CASO CLINICO 258
M. Morrone, L. Coladonato, S. Stano, D. Sabella, A. Capuano, G. Lopalco, F. Iannone

SABATO 30 NOVEMBRE 2024

REVIEW COURSE

LE SINDROMI IPERFERRITINEMICHE 262
M. Gattorno

LE ARTRITI VIRALI 267
R. Caporali

TERAPIA CON CAR-T CELLS: I NUOVI APPROCCI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI 268
A. De Benedetti

LE AMILOIDOSI: QUANDO SOSPETTARLE E COME CURARLE 273
L. Obici

RISULTATI DELLA RICERCA SIR: IL CENTRO STUDI

IL CENTRO STUDI: OPPORTUNITÀ DI RICERCA CLINICA PER I SOCI SIR 275
C.A. Sciré

LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA SIR IN REUMATOLOGIA 278
N. Ughi

QUESTION TIME

ARTERITE A CELLULE GIGANTI: BIOPSIA DELL'ARTERIA TEMPORALE O IMAGING? 281
F. Muratore

È POSSIBILE UN TREAT TO TARGET NELLA MALATTIA DI STILL? 282
P. Ruscitti

HOME

È SEMPRE NECESSARIA LA BIOPSIA RENALE NELLA NEFRITE LUPICA? 283
M. Gatto

NEURO-SJÖGREN: MITO O REALTÀ? 286
S. Gandolfo

È SEMPRE POSSIBILE IL TREAT TO TARGET NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE? 288
S. Monti

SESSIONE POSTER

1 - ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (I) 289
2 - ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (II) 312
3 - ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (III) 329
4 - ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (IV) 345
5 - ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (V) 362
6 - ARTRITE REUMATOIDE (I) 380
7 - ARTRITE REUMATOIDE (II) 397
8 - ARTRITE REUMATOIDE (III) 415
9 - ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI 436
10 - CASI DIFFICILI (I) 450
11 - CASI DIFFICILI (II) 471
12 - DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA 492
13 - L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE 506
14 - LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (I) 518
15 - LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (II) 538
16 - LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (III) 558
17 - LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (VI) 578
18 - MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE 597
19 - MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO 617
20 - MALATTIE RARE (I) 633
21 - MALATTIE RARE (II) 646
22 - MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (I) 661
23 - MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (II) 686
24 - MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (III) 710
25 - MISCELLANEA (I) 732
26 - MISCELLANEA (II) 752
27 - MISCELLANEA (III) 774
28 - REUMATOLOGIA PEDIATRICA 795
29 - SCLERODERMIA (I) 812
30 - SCLERODERMIA (II) 830
31 - SCLERODERMIA (III) 848
32 - SCLERODERMIA (VI) 869
33 - VASCULITI SISTEMICHE (I) 888
34 - VASCULITI SISTEMICHE (II) 908
35 - VASCULITI SISTEMICHE (III) 928
36 - ASSOCIAZIONI PAZIENTI, HEALTH PROFESSIONALS 948

INDICE AUTORI 958

HOME

GIOVEDÌ 28 NOVEMBRE 2024

INDEX

MEET THE EXPERT

- GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATOLOGICHE
  Relatore: *M. Fredi* (Brescia)

- GAMMOPATIE MONOCLONALI E MALATTIE REUMATOLOGICHE
  Relatore: *L. Quartuccio* (Udine)

- INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE MIOSITI
  Relatore: *L. Cavagna* (Pavia)

INDEX

GRAVIDANZA E MALATTIE REUMATOLOGICHE

M. FREDI, A. TINCANI, F. FRANCESCHINI

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

Le malattie reumatiche autoimmuni (RMD) sono caratterizzate da una maggiore prevalenza nel sesso femminile con esordio di malattia spesso durante l'età fertile.
Se si esamina il rapporto tra maschi e femmine nelle principali malattie reumatologiche si osserva che ad esempio il Lupus eritematoso sistemico (LES) ha un rapporto F:M che varia da 7:1 fino a 15:1 proprio in età fertile, la Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) ha un rapporto F:M e per quanto riguarda le artriti croniche, l'Artrite reumatoide (AR) ha un rapporto F:M di 2:1.
Gli ormoni sessuali femminili hanno un ruolo fondamentale quando i tratta di patologia autoimmuni: gli estrogeni sono potenti immunostimolanti, mentre progesterone e androgeni hanno un'azione immunosoppressiva ed antiinfiammatoria; per meglio precisare gli estrogeni possono avere sia un effetto immunostimolante sia un effetto immunosoppressivo legato all'espressione delle subunità dei loro recettori (alfaER/betaER), alle diverse cellule bersaglio (linfociti B o T) e alla concentrazione del 17beta-estradiolo che concentrazione che varia sia durante la vita riproduttiva sia durante la gravidanza. Le variazioni del sistema immunitario durante la gravidanza, favorita anche dal cambiamento dell'assetto ormonale, potrebbe influire sull'andamento di alcune RMD potendone, in alcuni casi, causare un peggioramento.
Per molto tempo la gravidanza nelle pazienti affette da RMD è stata frequentemente scoraggiata a causa dell'aumentato rischio di esacerbazioni dell'attività di malattia durante la gestazione e delle complicanze ostetriche. Negli ultimi decenni la gestione della malattia è notevolmente migliorata e con essa l'approccio alla gravidanza. Ciò ha permesso ad un numero sempre maggiore di donne di poter intraprendere questo percorso, soprattutto se preceduto da un attento e adeguato counseling preconcezionale.
Tuttavia, se si confrontano gli outcomes ostetrici delle pazienti affette da RMD con la popolazione ostetrica generale, è evidente come queste gravidanze siano a maggior rischio di complicanza materno-fetali (1-6).

VALUTAZIONE PRECONCEZIONALE

La gestione della gravidanza per queste pazienti è un tema delicato, in pazienti in età fertile è quindi utile affrontare il discorso della pianificazione familiare in maniera regolare, in quanto questo aspetto può variare nel corso degli anni. Elemento fondamentale è la valutazione preconcezionale, ossia la possibilità di valutare globalmente la paziente prima che questa intraprenda una gravidanza. Vari sono gli aspetti che sono meritevoli di discussione:

- la valutazione dell'andamento della malattia materna, e con essa la sua attività recente e la presenza eventuali danni cronici;
- la compatibilità della terapia in atto per tutte le fasi della gravidanza (preconcezionale, durante la gravidanza e allattamento);
- la valutazione dei fattori di rischio ostetrici che possono interferire con la buona riuscita della gravidanza stessa. Questa valutazione dovrebbe essere coordinata dai clinici di riferimento della paziente e coinvolgere anche i Colleghi Ginecologi/ostetrici per una globale identificazione dei fattori di rischio ostetrici. Dal punto di vista immunologico, e importante che gli autoanticorpi con potenziale impatto negativo sulla gravidanza (antifosfolipidi e anti-Ro/SSA) vengano ricercati in ogni donna con RMD che si accinge ad affrontare una gravidanza (7-9).

In tabella è riportata una recente proposta di check list che può guidare nella valutazione preconcezionale.

INDEX

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

Fattori correlati alla malattia	Fattori generali
Diagnosi recente di RMD	Età materna
Diagnosi recente di Sclerosi sistemica sottotipo a sclerosi cutanea diffusa	Ipertensione arteriosa
Diagnosi di LES/APS	Diabete mellito
Malattia attiva al concepimento o nei 6-12 mesi precedenti	Sovrappeso/obesità
Coinvolgimento renale (pregresso o presente al momento del concepimento	Malattie della tiroide
Danno d'organo grave e complicanze associate (es: insufficienza renale grave, ipertensione polmonare, malattia cardiaca grave)	Fumo e consumo di alcol
Esami di laboratorio (C3, C4, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti La/SSB, anti-cardiolipina, anti beta2glicoproteina I, LAC, anti-Scl-70, anti-RNA polimerasi III)	Anamnesi ostetrica
Complicanze gestazionali in gravidanze precedenti	
Pregresse trombosi	
Terapia corticosteroidea a dosi medio-alte	

TERAPIA DELLE MALATTIE REUMATICHE IN GRAVIDANZA

La valutazione della terapia assunta dalla paziente è aspetto fondamentale della gestione prima, durante e dopo la gravidanza. L'Obiettivo deve essere l'ottenimento e il mantenimento del buon controllo della terapia materna utilizzando farmaci compatibili. Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari set di raccomandazioni/points to consider da parte delle diverse società scientifiche internazionali (10-12), pubblicazioni costantemente aggiornate includendo nuove terapie di più recente approvazione e le evidenze in merito a compatibilità nel preconcezionale, in gravidanza e in allattamento dei vari farmaci. In tabella è riportato quanto pubblicato nelle Linee guida 2023 della Società Italiana di Reumatologia, pubblicate nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2023 (13). Inoltre, durante il recente convegno EULAR 2024 è stato presentato l'update dei points to consider per utilizzo dei farmaci in gravidanza e allattamento (14). Inoltre, le varie raccomandazioni consigliano la valutazione di terapia aggiuntiva costituita da farmaci che hanno un ruolo protettivo in gravidanza come, ad esempio, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio o l'eparina a basso peso molecolare, così come un'adeguata supplementazione di folina, calcio e vitamina D (gli ultimi due soprattutto nelle donne in trattamento con corticosteroidi ed eparina).

Tabella II - Indicazione utilizzo farmaci in gravidanza e allattamento. Tabella adattata dalle linee guida 2023 della Società Italiana di Reumatologia, pubblicate nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (13).

Farmaci	Gravidanza	Allattamento
Prednisone	Si	Si
Idrossiclorochina	Si	Si
Azatioprina	Si	Si
Ciclosporina/Tacrolimus	Si	Si
Sulfasalazina	Si	Si (da evitare nei neonati pretermine)

Continua >>>

INDEX

>>> Segue

Farmaci	Gravidanza	Allattamento
Immunoglobuline endovena	Si	Si
Acido acetilsalicilico a basso dosaggio	Si	Si
Eparina	Si	Si
Anti-TNF alfa	Si (valutare prosecuzione o interruzione nel terzo trimestre sulla base del passaggio transplacentare del farmaco)	Si
Farmaci biologici NON anti-TNF alfa	Si (possibile continuare fino al test di gravidanza positivo; valutare utilizzo in gravidanza se necessario per mantenere sotto controllo l'attività di malattia materna)	Si
Antiinfiammatori non steroidei	Si, limitatamente al I e II trimestre	Si
Warfarin	No, sospendere al Gravindex	Si
Ciclofosfamide	No (interrompere prima del concepimento)	No
Leflunomide	No	No
Micofenolato Mofetile	No (interrompere almeno 6 settimane prima del concepimento)	No
Methotrexate	No (interrompere almeno 1-3 mesi prima del concepimento)	No
Anti-Jak	No (sospendere almeno due settimane prima della ricerca del concepimento)	No

OUTCOMS GRAVIDANZE IN PAZIENTI CON RMD

Come menzionato precedentemente, nonostante il miglioramento della gestione della malattia materna durante la gravidanza, le gravidanze in pazienti con RMD presentano tutt'ora outcome materno fetali peggiori rispetto alla popolazione ostetrica generale. In particolare, le pazienti con RMD sono a maggior rischio di perdite fetali, parto pretermine e di necessità di espletamento del parto tramite parto cesareo.
Ovviamente, questo discorso deve essere personalizzato in funzione della malattia materna e dell'attività della stessa.
È ampiamente e trasversalmente dimostrato come il concepimento in corso di remissione stabile della malattia materna possa aumentare le possibilità di un migliore outcome della gravidanza, mentre il concepimento in corso di flare, o all'esordio della malattia possa aumentare il rischio di complicanze anche gravi (1). Inoltre, particolari interessamenti di malattia, come ad esempio nei pazienti con LES un precedente interessamento renale aumenta il rischio di complicanze ostetriche rispetto a pazienti con LES senza un precedente interessamento renale (15).

In conclusione, la discussione degli aspetti riproduttivi è parte integrante della valutazione globale della paziente con RMD e tale aspetto dovrebbe essere affrontato fin dalla prima visita reumatologica.
Nell'eventualità che la paziente esprima desiderio di una gravidanza, una volta considerati i fattori di rischio individuali e la terapia attualmente in uso, è possibile rassicurare la paziente sul fatto che la malattia autoimmune non costituisce di per sé una controindicazione assoluta alla sua ricerca di maternità.

BIBLIOGRAFIA

1. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (3): 476-85.
2. Ostensen M. Preconception Counseling.Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43: 189-199.
3. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanaly-

INDEX

sis. J Rheumatol. 2019 Mar; 46(3): 245-250. doi: 10.3899/jrheum.180226. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30385703.
4. Hamroun S, Hamroun A, Bigna JJ, et al. Fertility and pregnancy outcomes in women with spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2022 Apr 11; 61(4): 1314-1327. doi: 10.1093/rheumatology/keab589. PMID: 34297033.
5. Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM, et al. Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2020 Jun 1; 47(6): 881-887. doi: 10.3899/jrheum.181460. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31474594.
6. Mehta B, Luo Y, Xu J, et al. Trends in Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Systemic Lupus Erythematosus in the United States: A Cross-sectional Analysis. Ann Intern Med. 2019 Aug 6; 171(3): 164-171. doi: 10.7326/M19-0120. Epub 2019 Jul 9. Erratum in: Ann Intern Med. 2023 Mar; 176(3): 432. doi: 10.7326/L23-0008. PMID: 31284305.
7. Andreoli L, Chighizola CB, Iaccarino L, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. Autoimmun Rev. 2023; 22 (3): 103259.
8. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. Arthritis Rheum. 2001 Aug; 44(8): 1832-5. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1832:AID-ART320>3.0.CO;2-C. PMID: 11508435.
9. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023 Oct; 75(10): 1687-1702. doi: 10.1002/art.42624. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37635643.
10. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation, Ann. Rheum. Dis. 2016; 75: 795-810.
11. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (4): 529-56.
12. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2023; 62 (4): e48-e88.
13. https://www.iss.it/it/web/guest/-/salute-riproduttiva-in-pazienti-con-malattie-reumatologiche.
14. FörgerF., Sanjurjo, AP, RüeggL, et al. AB1439 Update of the EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs in reproduction, Pregnancy and lactation. volume 83, supplement 1, year 2024, page 2075.
15. Wind M, Fierro JJ, Bloemenkamp KWM, et al. Pregnancy outcome predictors in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Rheumatol. 2024 Oct; 6 (10): e667-e683. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00160-7. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39153486.

INDEX

GAMMOPATIE MONOCLONALI E MALATTIE REUMATOLOGICHE

L. QUARTUCCIO [1], V. MANFRÈ [1], E. TREPPO [1], F.M. PERROTTA [2], E. LUBRANO DI SCORPANIELLO [2]

[1]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine, Ospedale Universitario "Santa Maria della Misericordia", Udine;
[2]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio," Università degli Studi del Molise, Campobasso

INTRODUZIONE

La gammopatia monoclonale (GM) si riferisce alla presenza di una proteina monoclonale (proteina M o paraproteina) prodotta da un clone di plasmacellule (1). Sebbene le gammapatie monoclonali siano più comunemente associate a condizioni ematologiche come il mieloma multiplo e la macroglobulinemia di Waldenström, hanno anche significative implicazioni nel campo della reumatologia. Comprendere l'interazione tra GM e malattie reumatologiche è essenziale per i clinici, poiché può influenzare la diagnosi, la gestione e la prognosi della malattia reumatologica di base.

TIPI DI GAMMOPATIA MONOCLONALE

Le gammapatie monoclonali sono classificate in base alla quantità di proteina monoclonale e alla presenza o assenza di malattia sottostante (1). I principali tipi rilevanti per la reumatologia includono:

1. **Gammopatia Monoclonale di Sconosciuto Significato (MGUS)**: Questo è il tipo più comune, caratterizzato da bassi livelli di proteina monoclonale (<3 g/dL), senza evidenza di danno a organi o tessuti correlati. MGUS è generalmente asintomatica, ma comporta un rischio di progressione verso condizioni più gravi, incluso il mieloma multiplo (2).
2. **Mieloma Multiplo Indolente (SMM)**: SMM è uno stadio intermedio tra MGUS e il mieloma multiplo attivo. È caratterizzato da livelli più elevati di proteina monoclonale (>3 g/dL) ma ancora senza sintomi o danni agli organi.
3. **Mieloma Multiplo (MM)**: MM è una condizione maligna caratterizzata dalla proliferazione incontrollata delle plasmacellule, che porta ad alti livelli di proteina monoclonale, lesioni ossee, anemia, disfunzione renale e ipercalcemia (3-6).
4. **Gammopatia Monoclonale di Significato Renale (MGRS)**: MGRS è definita dalla presenza di proteina monoclonale che causa direttamente danno renale, senza soddisfare i criteri per il mieloma multiplo o altre malignità ematologiche.
5. **Gammopatia Monoclonale di Significato Cutaneo (MGCS)**: MGCS è definita dalla presenza di proteina monoclonale che causa direttamente manifestazioni cutanee, senza soddisfare i criteri per il mieloma multiplo o altre malignità ematologiche (4).
6. **Gammopatia Monoclonale di Significato Neurologico (MGNS)**: MGNS è definita dalla presenza di proteina monoclonale che causa direttamente danno neurologico periferico, senza soddisfare i criteri per il mieloma multiplo o altre malignità ematologiche.

In questo contesto, abbiamo introdotto il concetto di *gammopatia monoclonale di significato reumatologico (MGRhS)*, definita dalla presenza di una proteina monoclonale che causa direttamente danno a carico di più organi e/o apparati contemporaneamente, configurando un quadro sistemico di malattia immune, senza soddisfare i criteri per il mieloma multiplo o altre malignità ematologiche. Un esempio classico di questo fenotipo può essere considerata la vasculite crioglobulinemica.
Pertanto, il reumatologo si trova ad affrontare due tipologie di problematiche cliniche:
1) la gestione terapeutica della MGRhS,

INDEX

2) la gestione dei pazienti con gammopatia monoclonale (MGUS) associata ad una o più malattie autoimmuni sistemiche.

FISIOPATOLOGIA DELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE IN REUMATOLOGIA

La fisiopatologia della GM in reumatologia coinvolge l'interazione tra la proteina monoclonale e il sistema immunitario. In alcuni casi, la proteina monoclonale stessa può agire come autoantigene, portando a manifestazioni autoimmuni. Inoltre, la presenza di GM può riflettere un'infiammazione sistemica sottostante o una disregolazione immunitaria, che sono caratteristiche di molte malattie reumatologiche.
La proteina monoclonale può anche contribuire direttamente alla patologia di alcune condizioni. Ad esempio, nella crioglobulinemia, la proteina monoclonale precipita a basse temperature, causando infiammazione e danno vascolare. Allo stesso modo, in condizioni come l'amiloidosi, la proteina monoclonale assume conformazioni errate e si deposita nei tessuti, causando disfunzioni degli organi.

ASSOCIAZIONI CLINICHE DELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE IN REUMATOLOGIA

Le gammapatie monoclonali sono associate a diverse malattie reumatologiche (7-13). Alcune delle principali associazioni includono:

1. **Crioglobulinemia**: Questa condizione è caratterizzata dalla presenza di crioglobuline, che sono immunoglobuline che precipitano a basse temperature. La crioglobulinemia è associata a una varietà di condizioni sottostanti, comprese infezioni, malattie autoimmuni e GM. Le manifestazioni reumatologiche includono porpora, artralgia e neuropatia periferica. La presenza di una componente monoclonale, in particolare nella crioglobulinemia di tipo I e II, può indicare una MGUS o un mieloma sottostante.
2. **Sindrome di Sjögren**: Esiste una ben documentata associazione tra sindrome di Sjögren e GM, in particolare MGUS. I pazienti con sindrome di Sjögren e GM hanno un aumentato rischio di sviluppare linfomi, rendendo essenziale un monitoraggio regolare.
3. **Artrite Reumatoide (AR)**: Sebbene meno comunemente associata alla GM rispetto ad altre condizioni, i pazienti con AR possono presentare MGUS. La presenza di GM nei pazienti con AR può riflettere un'infiammazione cronica e un'attivazione immunitaria. Alcuni studi suggeriscono che i pazienti con AR e MGUS hanno un rischio maggiore di sviluppare disturbi linfoproliferativi.
4. **Lupus Eritematoso Sistemico (LES)**: La MGUS è stata segnalata nei pazienti con LES, sebbene la prevalenza esatta e le implicazioni siano ancora in fase di studio. In alcuni casi, la presenza di GM nei pazienti con LES può essere collegata a una maggiore attività o gravità della malattia.
5. **Sclerosi Sistemica (SSc)**: La MGUS è stata osservata anche nei pazienti con sclerosi sistemica, in particolare in quelli con la forma cutanea limitata della malattia. La presenza di GM nei pazienti con SSc è stata associata a un aumento del rischio di ipertensione polmonare, una grave complicanza della malattia.
6. **Amiloidosi**: L'amiloidosi è caratterizzata dalla deposizione di fibrille amiloidi nei tessuti. Nel contesto della GM, l'amiloidosi da catene leggere (amiloidosi AL) è particolarmente preoccupante. Questa condizione deriva dalla deposizione di catene leggere monoclonali prodotte da plasmacellule anormali. Le manifestazioni reumatologiche dell'amiloidosi includono artropatia, sindrome del tunnel carpale e miopatia.

DIAGNOSI DELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE IN REUMATOLOGIA

La diagnosi di GM in reumatologia comporta una combinazione di test di laboratorio, imaging e valutazione clinica. I principali passaggi diagnostici includono:

1. **Elettroforesi delle Proteine Seriche (SPEP) e Immunofissazione**: Questi test vengono utilizzati per rilevare e quantificare la proteina monoclonale nel sangue. La SPEP rivela un caratteristico "picco M" corrispondente alla proteina monoclonale, mentre l'immunofissazione conferma la presenza e il tipo di immunoglobulina monoclonale.
2. **Elettroforesi delle Proteine Urinarie (UPEP)**: L'UPEP e l'immunofissazione delle urine possono rilevare le catene leggere monoclonali (proteine di Bence Jones) che non sono rilevabili nel siero.
3. **Biopsia del Midollo Osseo**: Questo esame vie-

INDEX

ne spesso eseguito quando c'è sospetto di mieloma multiplo o altre malignità ematologiche. Fornisce informazioni sull'estensione della proliferazione delle plasmacellule.

4. **Studi di Imaging**: L'imaging, come radiografie, risonanza magnetica o tomografia PET, viene utilizzato per valutare le lesioni ossee in condizioni come il mieloma multiplo. In reumatologia, l'imaging può essere utilizzato anche per valutare il coinvolgimento degli organi, come nell'amiloidosi renale o cardiaca.
5. **Test per le Crioglobuline**: Nei casi sospetti di crioglobulinemia, è necessario misurare i livelli di crioglobuline. Questo test richiede una manipolazione attenta del campione di sangue, poiché le crioglobuline precipitano a basse temperature.

GESTIONE DELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE IN REUMATOLOGIA

La gestione della GM in reumatologia dipende dalla condizione sottostante, dall'estensione del coinvolgimento degli organi e dal rischio di progressione verso una malattia più grave. Le principali strategie di gestione includono:

1. **Monitoraggio**: Per i pazienti con MGUS o GM asintomatica, è essenziale un monitoraggio regolare con SPEP e valutazione clinica. La frequenza del monitoraggio dipende dai fattori di rischio di progressione verso il mieloma multiplo o altre malignità ematologiche.
2. **Trattamento della Malattia Reumatologica Sottostante**: Nei casi in cui la GM è associata a una malattia reumatologica, è cruciale trattare la condizione sottostante. Ad esempio, nella crioglobulinemia associata alla sindrome di Sjögren, può essere necessaria una terapia immunosoppressiva per controllare l'infiammazione e prevenire il danno agli organi.
3. **Terapia Mirata**: Nei casi di GM associata a danno d'organo specifico, può essere necessaria una terapia mirata. Ad esempio, nell'amiloidosi AL, il trattamento mira a ridurre la produzione della proteina monoclonale, spesso utilizzando terapie simili a quelle impiegate nel mieloma multiplo.
4. **Plasmaferesi**: Nei casi gravi di crioglobulinemia o sindrome da iperviscosità, la plasmaferesi può essere utilizzata per ridurre rapidamente le proteine monoclonali o le crioglobuline circolanti.
5. **Cure di Supporto**: I pazienti con GM avanzata o complicazioni associate, come insufficienza renale o neuropatia, richiedono cure di supporto per gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita.

PROGNOSI

La prognosi dei pazienti con GM in reumatologia varia ampiamente in base alla condizione sottostante e alla presenza di complicazioni associate. I pazienti con MGUS generalmente hanno una prognosi favorevole, con un basso rischio annuo di progressione verso il mieloma multiplo. Tuttavia, la presenza di GM nei pazienti con malattie reumatologiche, come la sindrome di Sjögren o la sclerosi sistemica, può indicare un rischio maggiore di complicazioni gravi, come il linfoma o l'ipertensione polmonare (14, 15).

CONCLUSIONE

La gammopatia monoclonale è un reperto significativo in reumatologia, con implicazioni per la diagnosi, la gestione e la prognosi. I reumatologi devono essere consapevoli delle potenziali associazioni tra GM e varie malattie reumatologiche per fornire cure ottimali ai loro pazienti. La diagnosi precoce e la gestione appropriata della GM possono aiutare a prevenire complicazioni e migliorare i risultati in questa complessa popolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Hematol Oncol Clin North Am. 2012; 26(3): 605-626. doi: 10.1016/j.hoc.2012.03.013.
2. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet. 2010; 375(9727): 1721-1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12). doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds.

INDEX

WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006.
5. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: 70 years of progress. J Clin Oncol. 2013; 31(15): 952-959. doi: 10.1200/JCO.2012.43.1886.
6. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012; 367(9): 826-833. doi: 10.1056/NEJMoa1200710.
7. Goules AV, Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: predictive biomarkers towards precision medicine. Autoimmun Rev. 2019; 18(2): 137-143. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.010.
8. Furie R, Mittleman B, Connolly S, et al. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus: report of four cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2004; 34(2): 355-360. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.04.003.
9. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, et al. Cryoglobulinemia in Sjögren Syndrome: A Disease Subset that Links Higher Systemic Disease Activity, Autoimmunity, and Local B Cell Proliferation in Mucosa-associated Lymphoid Tissue. J Rheumatol. 2017; 44(8): 1179-1183. doi: 10.3899/jrheum.161465.
10. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363(3): 221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2003; 102(10): 3759-3764. doi: 10.1182/blood-2003-02-0495.
12. Fritzler MJ. Clinical implications of using autoantibodies as predictors of disease: the American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA) and the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) meeting report. J Autoimmun. 2007; 29(3): 211-217. doi: 10.1016/j.jaut.2007.07.008.
13. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. Rheum Dis Clin North Am. 2008; 34(4): 921-933. doi: 10.1016/j.rdc.2008.08.008.
14. Stone MJ, Federman DD, Gibson JF. The clinical spectrum of Waldenström's macroglobulinemia: a study of 32 patients. Am J Med. 1983; 75(3): 460-468. doi: 10.1016/0002-9343(83)90325-3.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002; 346(8): 564-569. doi: 10.1056/NEJMoa011332.

INDEX

INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE MIOSITI

L. CAVAGNA

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, UOC Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Le miositi sono patologie che per definizione sono caratterizzate dalla presenza di flogosi muscolare. Il termine però è limitativo, come anche la definizione di miopatie infiammatorie idiopatiche (IIMs), dato che il muscolo in queste condizioni non sempre è interessato e non rappresenta il principale fattore prognostico. La valutazione clinica di queste condizioni è pertanto eterogenea e comprende molteplici organi e apparati.

VALUTAZIONE CLINICA DELLE IIMs

La valutazione clinica dei pazienti con miosite coinvolge l'esame di vari segni e sintomi, tra cui:
Debolezza muscolare: Si presenta tipicamente come debolezza muscolare prossimale, agli arti e anche al tronco. I pazienti possono avere difficoltà ad alzarsi dalle sedie, a camminare in salita o su scale e possono sperimentare alterazioni della voce o disfagia.
Interessamento cutaneo: Lesioni cutanee caratteristiche sono spesso osservate in alcuni tipi di miosite. Ad esempio, la dermatomiosite si presenta comunemente con un rash eliotropo (un rash purpureo intorno alle palpebre), papule di Gottron (placche rosse squamose sulle nocche) e ilo cosiddetto "V sign" (rossore sul petto e sul collo). Le mani da meccanico e il piede dello scalatore si vedono invece nella sindrome da anticorpi antisintetasi. Possono essere rilevate alterazioni come la calcinosi, che è sostanzialmente caratterizzata dalla formazione di depositi di calcio sotto la pelle.
Interessamento articolare: I pazienti con miosite spesso sperimentano artrite o artralgie (dolore articolare infiammatorio). L'artrite può essere erosiva, come l'artrite reumatoide, o dislocante (tipo reumatismo di Jaccoud).
Malattia polmonare interstiziale (ILD): L'ILD è una grave complicazione che può verificarsi nella miosite, presentandosi come dispnea (fiato corto) e tosse e spesso rappresenta il fattore prognostico principale come nella sindrome da anticorpi anti-MDA5.
Altre manifestazioni: Possono includere il fenomeno di Raynaud (cambiamenti di colore delle dita e delle dita dei piedi indotti dal freddo), la disfagia (difficoltà a deglutire) e l'ipertensione polmonare.

CLASSIFICAZIONE DI LABORATORIO DELLA MIOSITE

Le indagini di laboratorio svolgono un ruolo cruciale nella diagnosi e nella classificazione della miosite. I test chiave includono:
Enzimi muscolari: Livelli elevati di creatina chinasi (CK) e aldolasi nel sangue sono indicativi di danno e infiammazione muscolare.
Autoanticorpi specifici per la miosite: La presenza di alcuni autoanticorpi può aiutare a definire sottogruppi specifici di IIM. Questi anticorpi prendono di mira varie proteine coinvolte nella funzione muscolare e possono fornire informazioni prognostiche. Esempi includono:
– Anti-Jo-1: Comunemente trovato nella sindrome dell'antisintetasi, associato a ILD, artrite e miosite.
– Anti-Mi-2: Spesso trovato nella dermatomiosite classica, associato a buona risposta al trattamento.
– Anti-MDA5: Associato a un sottogruppo distinto caratterizzato da ILD progressivamente rapida.
– Anti-Ro52: Associato a una prevalenza più elevata di ILD e miosite.
Elettromiografia (EMG): Questo test misura l'attività elettrica dei muscoli e può aiutare a distinguere tra malattie muscolari e disturbi neurologici.

INDEX

Biopsia muscolare: Una biopsia muscolare comporta il prelievo di un piccolo campione di tessuto muscolare per l'esame microscopico, che può confermare la diagnosi e valutare il grado di infiammazione e danno.

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE PER LA MIOSITE

I criteri di classificazione per le IIM del 2017 della European League Against Rheumatism (EULAR) e dell'American College of Rheumatology (ACR) sono frequentemente utilizzati per aiutare nella diagnosi. Questi criteri incorporano caratteristiche cliniche e di laboratorio, come:

- Età all'inizio dei sintomi
- Caratteristiche della debolezza muscolare
- Rash cutaneo (rash eliotropo)
- Disfagia
- Enzimi muscolari elevati (CK)
- Stato degli autoanticorpi
- Risultati della biopsia muscolare

SOTTOTIPI DI MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

In base alle caratteristiche cliniche, di laboratorio e istologiche, le IIM possono essere classificate in diversi sottotipi:

- Polimiosite (PM)
- Dermatomiosite (DM)
- Sindrome dell'antisintetasi
- Miopatie necrotizzanti
- Miosite da sovrapposizione
- Miopatia associata al cancro

PROGNOSI E TRATTAMENTO

La prognosi della miosite è variabile ed è influenzata da fattori come il sottotipo specifico, la presenza di coinvolgimento organico (in particolare ILD) e l'insorgenza del cancro. Una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo sono cruciali per migliorare i risultati. Le strategie di trattamento per le IIM spesso coinvolgono una combinazione di:

- Corticosteroidi: Sono il pilastro del trattamento e aiutano a ridurre l'infiammazione.
- Farmaci immunosoppressori: Farmaci come il metotrexato, l'azatioprina, il micofenolato mofetil e altri vengono utilizzati per sopprimere il sistema immunitario e controllare l'attività della malattia.
- Immunoglobuline intravenose (IVIg): Le IVIg possono essere utili per gestire casi refrattari di miosite, in particolare quelli con ILD o disfagia.
- Altre terapie: A seconda delle caratteristiche specifiche e delle complicazioni della miosite, possono essere considerati altri trattamenti come il rituximab (un agente biologico) o lo scambio plasmatico.

BISOGNI INSODDISFATTI E SFIDE

Nonostante i progressi nella comprensione e nella gestione della miosite, rimangono diversi bisogni insoddisfatti e sfide:

- *Definizione e classificazione della malattia:* È necessario un ulteriore perfezionamento delle definizioni e dei criteri di classificazione della malattia per caratterizzare meglio i sottogruppi di IIM e guidare le decisioni terapeutiche.
- *Coinvolgimento extra-muscolare:* Gli attuali criteri non catturano completamente l'estensione delle manifestazioni extra-muscolari, portando a un potenziale sotto-riconoscimento e ritardo nella gestione delle complicazioni.
- *Opzioni terapeutiche limitate:* Sebbene siano disponibili diverse opzioni di trattamento, non tutti i pazienti rispondono adeguatamente e alcuni sperimentano effetti collaterali significativi. La ricerca su nuove terapie e approcci di medicina personalizzata è cruciale per migliorare i risultati.

CONCLUSIONE

La classificazione della miosite si basa su una valutazione completa dei risultati clinici, di laboratorio e istologici. Comprendere i diversi sottotipi di IIM, i loro autoanticorpi associati e le caratteristiche cliniche caratteristiche è essenziale per una diagnosi accurata e una gestione tempestiva. Sebbene siano stati fatti significativi progressi nel trattamento della miosite, sono necessarie ulteriori ricerche per affrontare i bisogni insoddisfatti dei pazienti e migliorare i risultati a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Conticini E, Dourado E, Bottazzi F, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol. 2024; 42: 213-224.

INDEX

2. Loganathan A, Zanframundo G, Yoshida A, et al. Agreement between local and central anti-synthetase antibodies detection: results from the Classification Criteria of Anti-Synthetase Syndrome project biobank. Clin Exp Rheumatol. 2024; 42: 277-287.
3. Zanframundo G, Selva-O'Callaghan A, González-Gay MÁ, Montecucco C, Cavagna L.Issues in the classification of myositis patients: an ongoing process. Clin Exp Rheumatol. 2024; 42: 225-228.
4. Zanframundo G, Faghihi-Kashani S, Scirè CA, et al. Defining anti-synthetase syndrome: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40: 309-319.
5. Cavagna L, Meloni F, Meyer A, et al. Clinical spectrum time course in non-Asian patients positive for anti-MDA5 antibodies. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40: 274-283.
6. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. J Clin Med. 2019; 8: 2013.
7. Meyer A, Scirè CA, Talarico R, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: state of the art on clinical practice guidelines [corrected]. RMD Open 2019; 4 (Suppl. 1): e000784.
8. Cavagna L, Monti S, Caporali R, Gatto M, Iaccarino L, Doria A. How I treat idiopathic patients with inflammatory myopathies in the clinical practice. Autoimmun Rev. 2017; 16: 999-1007.

INDEX

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Franceschini (Brescia), *M. Mosca* (Pisa)

- NOVITÀ NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
  Relatore: *C. Nalli* (Brescia)

- IL LUPUS NEUROPSICHIATRICO
  Relatore: *A. Bortoluzzi* (Ferrara)

- SCEGLIERE IL BIOLOGICO GIUSTO NEL PAZIENTE GIUSTO
  Relatore: *M. Zen* (Padova)

- IDIOPATHIC FULL-HOUSE NON-LUPUS NEPHROPATHY
  Relatori: *S. Sciascia, A. Barinotti, I. Cecchi, M. Radin, D. Roccatello* (Torino)

- EARLY DECREASE OF T-BET+ B CELLS DURING SUBCUTANEOUS BELIMUMAB PREDICTS RESPONSE TO THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS
  Relatori: *F. Ceccarelli[1], F. La Gualana[1], G. Olivieri[1], B. Petriti[1], L. Picciariello[1], F. Natalucci[1], M. Sciannamea[1], L. Gragnani[2], M. Casato[1], F.R. Spinelli[1], L. Stefanini[1], S. Basili[1], M. Visentini[1], F. Conti[1]* ([1]Roma, [2]Pisa)

INDEX

NOVITÀ NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

C. NALLI [1], C. BARISON [1,2], A.C. POZZI [1,2], G. VOLTAREL [1,2], A. TINCANI [1,2], F. FRANCESCHINI [1,2]

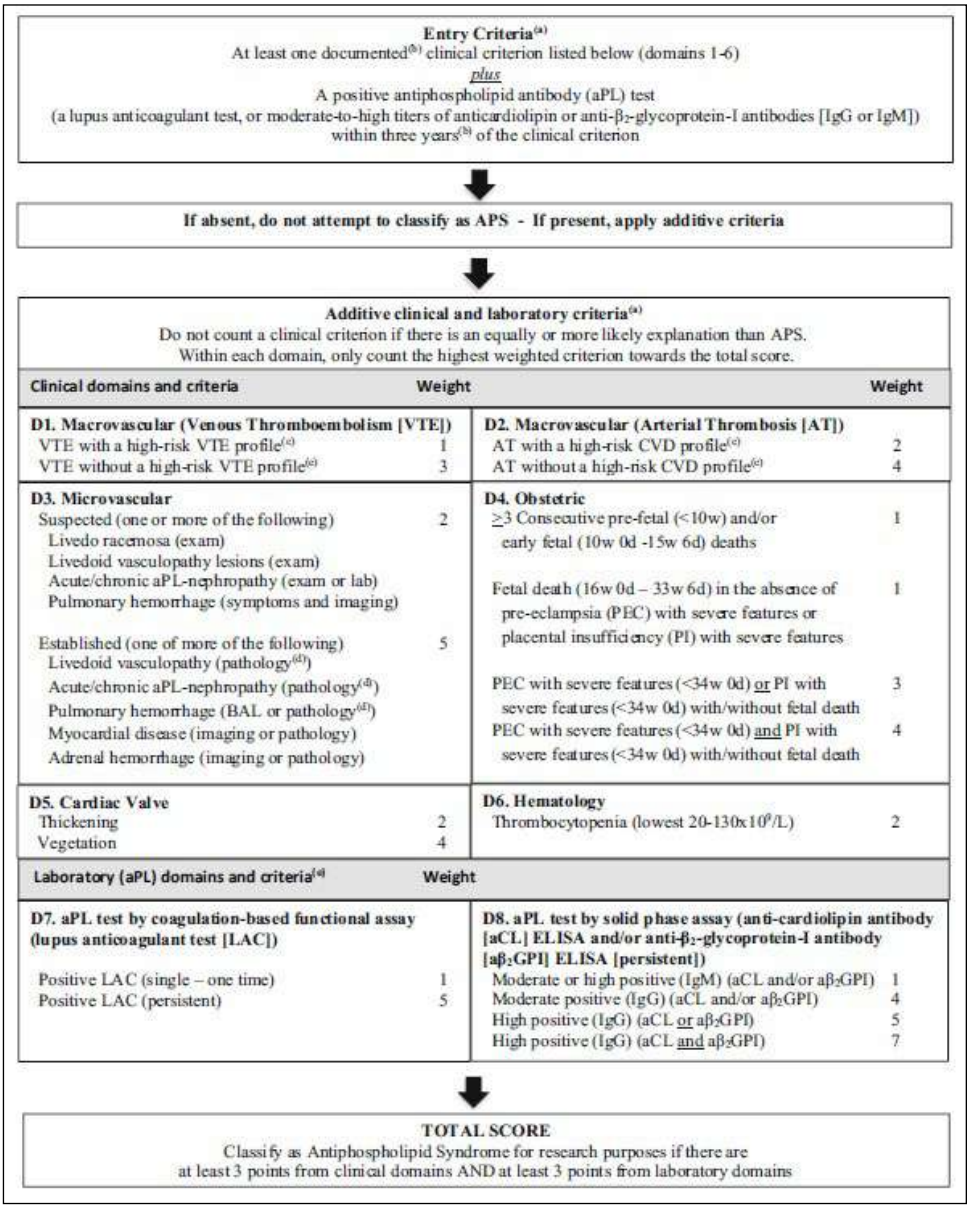
[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia;
[2]Università degli Studi di Brescia

NUOVI CRITERI CLASSIFICATIVI ACR/EULAR

Tra le più grandi novità sulla Sindrome da Antifosfolipidi (APS) vi sono sicuramente i nuovi criteri classificativi ACR/EULAR pubblicati nel 2023 (1) (Figura 1).
Fino a tale pubblicazione, gli strumenti utilizzati per identificare coorti di pazienti omogenee a scopo di ricerca sono stati i criteri di Sapporo (1999) (2), revisionati nel 2006 (3).
In questi anni vi è stata una progressione della conoscenza sulla APS, basti pensare alla stratificazione del rischio trombotico in base al profilo anticorpale, così come le sempre meglio caratterizzate manifestazioni cliniche non trombotiche, definite in passato come "non criterio". Tutto ciò ha reso necessario l'ideazione di nuovi criteri classificativi. La prima grande novità è la presenza di un criterio di ingresso: almeno 1 criterio clinico tra i 6 domini clinici stabiliti (macrovascolare venoso, macrovascolare arterioso, microvascolare, ostetrico, cardiaco, ematologico) e una positività per un anticorpo antifosfolipide riscontrato nei tre anni precedenti o successivi all'evento clinico (in precedenza il *timing* era fissato a 5 anni).
Come per i criteri del 2006 viene mantenuta la distinzione tra aspetti clinici e di laboratorio, ma ogni *item* ha un peso ponderato in base al suo grado di specificità. Inoltre, vi è un grande ampliamento delle manifestazioni cliniche considerate sospette per APS.
Dal punto di vista vascolare è stato aggiunto il dominio microvascolare, che comprende manifestazioni cutanee (livedo racemosa e vasculopatia livedoide), renali (nefropatia acuta e cronica da microangiopatia trombotica glomerulare), polmonare (emorragia polmonare), cardiaco (danno miocardico a coronarie indenni) e surrenalico (emorragia surrenalica).
Importanti variazioni riguardano la patologia ostetrica: il criterio di poliabortività (≥3 eventi) è stato ampliato per includere anche gli aborti fetali precoci (10ª-15ª settimane di gestazione), oltre che gli aborti prefetali (prima della 10° settimana). Altro cambiamento riguarda la presenza di pre-eclampsia (PE) e/o insufficienza placentare (PI) prima della 34° settimana con caratteristiche definite severe: in questi casi l'*item* si considera valido anche in assenza di morte fetale, necessaria invece per quei casi dove PE e/o PI non sono definite severe.
Grande rilievo viene conferito alla patologia cardiaca valvolare, infatti sono considerati come segni suggestivi di APS non solo le vegetazioni (4 punti), ma anche gli ispessimenti valvolari (2 punti). Infine, viene inclusa la presenza di trombocitopenia.
Significative novità riguardano anche i criteri di laboratorio: anzitutto il titolo anticorpale degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) anti-cardiolipina (aCL) e anti-Beta2Glicoproteina I (aB2GPI) per rientrare nei criteri classificativi deve basarsi solo sul test immunoenzimatico ELISA e la positività dev'essere moderata e/o alta (con valori di cut-off fissi di 40-79 unità e ≥80 unità, rispettivamente). Viene conferita minor significatività alla positività moderata/alta della classe IgM aCL e/o aB2GPI, mentre viene data grande importanza anche alla singola positività persistente (ovvero due riscontri consecutivi a distanza di almeno 12 settimane) di aCL e/o aB2GPI di classe IgG. È da sottolineare come anche la positività *one time* del LAC viene considerata tra gli *items*.
Va tuttavia evidenziato che a fini diagnostici e di *management* terapeutico il rischio trombotico aumenta con l'aumentare delle positività anticorpali e con la persistenza della positività, soprattutto se ad alto titolo (4).
L'attuabilità dei nuovi criteri potrebbe essere inficiata soprattutto per la componente di laboratorio,

INDEX

vi sono infatti delle problematiche aperte che potrebbero richiedere future rivalutazioni in merito. Huisman et al. hanno effettuato un'analisi critica dei nuovi criteri con dati che derivano dal programma di valutazione esterna della qualità (EQA) dell'*External Quality Assessment Scheme* (ECAT) sugli aPL. In primo luogo, i risultati dei dati di controllo della qualità esterna rivelano che i vari saggi ELISA disponibili in commercio non sono comparabili, in quanto possono essere ottenuti risultati diversi con lo stesso campione, mettendo in dubbio la giustificabilità di un cut-off "fisso". L'assenza di uno standard di laboratorio accettato a livello internazionale per vari test aPL potrebbe contribuire a questo problema. Inoltre, nei nuovi criteri di classificazione si scoraggia l'uso di piattaforme automatizzate a favore dei sistemi di test basati su ELISA ma le piattaforme automatizzate sono diventate lo standard nella maggior parte dei laboratori clinici (5). Questa scelta è stata giustificata dagli autori dei nuovi criteri per garantire l'omogeneità negli studi (1).



Entry Criteria[a]
At least one documented[b] clinical criterion listed below (domains 1-6)
plus
A positive antiphospholipid antibody (aPL) test
(a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β_2-glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])
within three years[b] of the clinical criterion

If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria

Additive clinical and laboratory criteria[a]
Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS.
Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.

Clinical domains and criteria	Weight		Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		**D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])**	
VTE with a high-risk VTE profile[c]	1	AT with a high-risk CVD profile[c]	2
VTE without a high-risk VTE profile[c]	3	AT without a high-risk CVD profile[c]	4
D3. Microvascular		**D4. Obstetric**	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)			
Livedoid vasculopathy lesions (exam)			
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)			
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology[d])			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology[d])		PEC with severe features (<34w 0d) or PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology[d])			
Myocardial disease (imaging or pathology)		PEC with severe features (<34w 0d) and PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve		**D6. Hematology**	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10^9/L)	2
Vegetation	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria[d]	**Weight**		
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])		**D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])**	
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ_2GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ_2GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL or aβ_2GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL and aβ_2GPI)	7

TOTAL SCORE
Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are
at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

Figura 1 - 2023 ACR/EULAR APS criteri classificativi (1).

INDEX

PATOGENESI

Negli ultimi decenni sono stati compiuti progressi significativi riguardo la comprensione della patogenesi e il ruolo degli autoanticorpi nella APS. Le crescenti evidenze sulla sua fisiopatologia suggeriscono il coinvolgimento dell'autoimmunità sia innata che adattativa che vede l'interazione tra meccanismi infiammatori e trombotici, definita come trombo-infiammazione o immunotrombosi (6).
Gli anti-B2GPI riconoscono il loro target a livello dell'endotelio e promuovono un fenotipo protrombotico che viene amplificato da monociti, neutrofili e piastrine circolanti. Le conoscenze finora note riguardanti il ruolo dell'endotelio nell'APS suggeriscono un processo multifattoriale che coinvolge l'attivazione delle cellule endoteliali, la downregulation dei fattori vasoprotettivi e, in alcuni casi, l'aumento della proliferazione endoteliale (7). In tale processo appare centrale il ruolo di mTOR (mammalian target of rapamycin) nella regolazione della crescita e della proliferazione cellulare come testimoniato da recenti studi. In uno studio del 2022 sono state valutate biopsie cutanee di pazienti con aPL positività e livedo reticularis/racemosa con o senza LES. Questi presentavano attività di mTOR maggiore rispetto ai controlli aPL negativi e inoltre l'attività maggiore di mTOR è stata osservata negli strati basali inferiori dell'epidermide e non nei vasi sanguigni (8).
Tra le novità riguardanti le più recenti ricerche sulla patogenesi dell'APS vi sono le implicazioni riguardanti le cellule endoteliali circolanti (CECs) e le vescicole extracellulari, le quali vengono rilasciate dall'endotelio danneggiato o in condizioni di stress e che appaiono aumentate nell'APS (9). In uno studio del 2022, volto a rilevare i livelli di CECs circolanti nel sangue di pazienti con aPL e/o LES, sono stati ritrovati valori più elevati di CECs in pazienti con una storia di obesità, infarto miocardico, tromboembolismo venoso o nefropatia, mostrando anche una correlazione significativa tra i CECs ed altri marcatori possibilmente associati alla disfunzione (10).
Alla perturbazione dell'endotelio verso un fenotipo pro-coagulante e pro-adesivo mediato dagli anti-B2GPI partecipano monociti, neutrofili e piastrine che, attivati a loro volta dagli aPL, contribuiscono ad uno stato trombofilico, fungendo da "amplification loop" (11). Negli ultimi anni il ruolo dei neutrofili e la NETosi hanno suscitato particolare interesse anche per il loro potenziale ruolo come target terapeutico (12). Vi sono multipli meccanismi attraverso i quali i NETs sono stati implicati nella trombosi, comprendenti l'attivazione di fattori della coagulazione, di endotelio, piastrine e del complemento (13). Inoltre, anche gli anticorpi anti-NET sembrano avere un ruolo nella patogenesi dell'APS promuovendo l'infiammazione ostacolando la clearance di NETs proinfiammatori, andando così ad amplificare l'attivazione del complemento. Ciò si evince da uno studio in cui sono stati trovati livelli significativamente elevati di anticorpi anti-NET nei pazienti con APS primaria rispetto ai controlli sani, dove questi compromettevano la degradazione dei NET e correlavano inversamente con il complemento C4 (14). L'attivazione della cascata del complemento notoriamente determina effetti proinfiammatori a valle, inoltre è stato dimostrato il suo ruolo nel potenziare la cascata della coagulazione attraverso il recettore C5a, portando all'attivazione endoteliale, al rilascio di fattore tissutale e contribuendo all'attivazione dei neutrofili (15, 16).
Recenti progressi sono stati fatti infine nell'ambito della genomica e epigenomica, contribuendo in questo modo ad una migliore comprensione della patogenesi dell'APS. Attraverso l'analisi genomica del trascrittoma (RNAseq e microarray) sono state identificate nuove vie molecolari implicate nel processo di trombo-infiammazione che coinvolgono interferon-pathway, micro-RNA signatures e genome-wide DNA methylation signatures nei neutrofili (17). Uno studio GWAS recente condotto su pazienti con APS di origine europea ha identificato nuovi loci di suscettibilità. In particolare, sono state ritrovate associazioni genetiche in un locus regolatorio all'interno della regione HLA di classe II vicino a HLA-DRA e in STAT1-STAT4 con un livello di significatività a livello genomico (18). In uno studio del 2023 eseguito su pazienti con APS vascolare e controlli sani utilizzando tecniche di RNAseq è stata evidenziata la presenza di upregolazione di 33 geni nei pazienti con APS, 13 dei quali erano geni regolati da interferone di tipo I e II (IRGs). Si è resa inoltre evidente un'aumentata presenza di IRGs tra i geni upregolati nei sottogruppi di APS ad alto rischio presentanti trombosi venose, triplice aPL positività e in quelli con trombosi ricorrenti (19). Per quanto concerne dati riguardanti le genome-wide DNA methylation signatures nei neutrofili, in uno studio che ha valutato il profilo di metilazione del DNA in pazienti con APS, controlli sani e pazienti con LES si è osser-

INDEX

vato che: nei neutrofili dei soggetti con APS, rispetto ai controlli, sono stati identificati 17 siti CpG ipometilati e 25 ipermetilati, tra i geni ipometilati vi erano ETS1, un locus di rischio genetico per il LES, e PTPN2, un locus di rischio genetico per altre malattie autoimmuni; l'analisi dell'ontologia genica dei geni ipometilati ha rivelato un arricchimento di geni coinvolti nella gravidanza; nessuno dei siti metilati in modo differenziato nella APS era metilato in modo differenziato nei neutrofili del LES e non c'era demetilazione dei geni dell'interferon signature nella APS, come invece si osserva nel LES; l'ipometilazione di una singola sonda nel promotore di IFI44L (cg06872964) è stata in grado di distinguere LES da APS (20).

POSSIBILI NUOVI ORIZZONTI PER LA TERAPIA DELL'APS

Come già sappiamo la terapia antitrombotica è fondamentale per la gestione dell'APS, la terapia immunosoppressiva verso target diversi ha tuttavia prodotto negli ultimi anni alcuni dati interessati che verranno trattati nelle righe seguenti.
È stato dimostrato come gli PL possano aumentare l'espressione di TNF-a stimolando i monociti (21), portando alla produzione di fattore tissutale (TF) (22). Studi in vitro hanno provato che l'Adalimumab inibisce completamente l'espressione di TF indotta da anti-B2GPI nei monociti (23). Studi condotti su modelli murini hanno dimostrato che livelli elevati di TNF-a nei tessuti placentari possono essere correlati a placentazione anomala e perdita della gravidanza e che di conseguenza il blocco del TNF-a può essere una buona strategia per migliorare l'outcome della gravidanza (24-27).
In una recente serie di casi, 18 donne aPL-positive con storia di morbilità gravidica (12 con APS ostetrica) refrattarie all'eparina a basso peso molecolare, all'aspirina a basso dosaggio e all'Idrossiclorochina, sono state trattate con Adalimumab (40 mg ogni due settimane) (n=16) o certolizumab (200 mg ogni due settimane) (n=2) (oltre a terapia standard) iniziando con due dosi prima del trasferimento dell'embrione e continuando fino alla nona settimana di gestazione in 15 pazienti, fino alla 28ª settimana in due e 36ª settimana in una. Su 18 pazienti, 12 (67%) hanno avuto un parto vivo e 6 (33%) hanno avuto un aborto spontaneo nel primo trimestre o un fallimento dell'impianto. Gli agenti anti TNF-a potrebbero avere un ruolo nella prevenzione degli esiti ostetrici sfavorevoli correlati all'aPL. Attualmente si è in attesa dei risultati dello studio IMPACT che valuta l'efficacia della terapia con Certolizumab in pazienti con APS ostetrica.
È interessante notare che i pazienti affetti da APS presentano un aumento dei livelli di BAFF (28, 29). Belimumab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio il BAFF solubile circolante (30). La ricerca su modelli murini ha dimostrato che l'inibizione del BAFF può portare alla deplezione delle cellule B e a un miglioramento delle manifestazioni cliniche dell'APS (31, 32). È stato infatti riscontrato che Belimumab induce negatività per gli aPL in pazienti con APS (33). Sebbene sia stato inizialmente utilizzato in 2 pazienti con manifestazioni microtrombotiche di APS con una risposta incompleta, entrambi i pazienti hanno registrato un miglioramento clinico e hanno smesso di assumere corticosteroidi (34). Un'analisi post-hoc di due studi randomizzati controllati con placebo nel LES ha confermato la sua efficacia nel ridurre gli aPL nell'APS (35,27). Pertanto, il Belimumab potrebbe essere una buona terapia nei pazienti APS con elevato rischio trombotico.

DEFIBROTIDE E DIPIRIDAMOLO

Il defibrotide è un agonista del recettore dell'adenosina con proprietà antitrombotiche, anti-ischemiche, antinfiammatorie e trombolitiche; è approvato negli Stati Uniti per la malattia veno-occlusiva associata al trapianto. Quasi 20 anni fa, un paziente affetto da CAPS ha ottenuto una completa remissione con il defibrotide, dopo una risposta limitata alla terapia standard (36). Uno studio recente ha dimostrato che la defibrotide contrasta la trombo-infiammazione mediata dai neutrofili (37). Anche il dipiridamolo (un altro agonista del recettore dell'adenosina) ha mostrato risultati simili (38).

DARATUMUMAB

Il daratumumab è un anticorpo monoclonale umano che ha come bersaglio il CD38 IgG-kappa che mira a eliminare le plasmacellule nel midollo osseo ed è utilizzato per il trattamento del mieloma multiplo (39, 40). Un caso clinico del 2021 ha descritto l'uso di daratumumab nel tentativo di ripristinare l'immunità umorale in un paziente affetto da APS con eventi tromboembolici refrattari a tp standard (41). È stato recentemente avviato lo studio Daratumumab in Primary Antiphospholipid

INDEX

Syndrome (DARE-APS). Si tratta di uno studio di fase 1b in aperto volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di daratumumab nei pazienti affetti da APS (42). È stata sviluppata inoltre una nuova macromolecola costituita da rituximab e daratumumab in modo da colpire in contemporanea sia CD20 che CD38 con l'obiettivo di risolvere i limiti degli anticorpi monoclonali standard (27, 43).

CAR-T

La terapia con recettori chimerici per l'antigene (CAR) è una forma di immunoterapia in cui i linfociti T autologhi sono modificati per esprimere un recettore in grado di dirigere i linfociti del paziente contro popolazioni di cellule patogene (44). Un caso clinico del 2019 ha descritto l'uso della terapia con cellule CAR mirate al CD19 in un paziente di 67 anni con storia di APS refrattaria al warfarin e un linfoma diffuso a grandi cellule B. Il livello di aCL IgM si è ridotto significativamente dopo la terapia con cellule CAR-T; tuttavia, lo studio non ha valutato altri aPL, come LA e aB2GPI, e i risultati sono difficili da interpretare dati i diversi agenti immunosoppressivi che il paziente ha ricevuto come parte della terapia del linfoma (45). Un abstract presentato al meeting ACR Convergence 2022 ha descritto lo sviluppo di cellule T ingegnerizzate per esprimere il dominio I della B2GPI, che hanno mirato selettivamente e depletato le cellule B che esprimono anti-B2GPI. Questo studio ha fornito dati preclinici promettenti per il futuro sviluppo dell'immunoterapia cellulare di precisione per colpire varie condizioni autoimmuni, tra cui l'APS (46), resterà da valutarne l'applicabilità in pratica clinica anche e soprattutto a livello economico, dato che al momento per lo sviluppo di CAR-T è necessario il ricovero del paziente per un monitoraggio stretto.

Queste ultime novità aprono nuovi possibili orizzonti terapeutici sia per la componente trombofilica che per la componente ostetrica. Una comprensione maggiore della patogenesi ci permette ovviamente di avere maggiori target terapeutici. Nuove opzioni terapeutiche tutt'ora in studio fanno capire come la ricerca non si fermi mai, ma servono ancora ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Barbhaiya M, Erkan D, Ortel TL, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023; 75: 1687-1702.
2. Branch DW, Silver RM, Pierangeli SS, et al. Report of an International Workshop. Arthritis Rheum. 1999; 42, 1309-1311.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4: 295-306.
4. Zhou Z, Andrade D, Tektonidou MG, et al. Correspondence on 'EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults'. Ann Rheum Dis. 2020; 81: E248.
5. Huisman A, Urbanus RT, Meijer P. Antiphospholipid antibody solid phase–based assays: problems and proposed solutions for the 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome: reply. J Thromb Haemost. 2024; 22: 2373-2374.
6. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. BMJ. 2023; e069717.
7. Ambati A, Zuo Y, Knight JS. An update on inflammation in antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2023; 35: 89-97.
8. Sevim E, Siddique S, Chalasani MLS, et al. Mammalian target of rapamycin pathway assessment in antiphospholipid antibody–positive patients with livedo. J Rheumatol. 2022; 49, 1026-1030.
9. Martínez-Sales V, Vila V, Micó L, et al. Células endoteliales y micropartículas circulantes en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos. Med Clínica. 2011; 136: 431-433.
10. Foret T, Dufrost V, Heymonet M, et al. Circulating endothelial cells are associated with thromboembolic events in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost. 2023; 123: 76-84.
11. Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, et al. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: an update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? Rheumatology. 2024; 63: SI4-SI13.
12. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. J Immunol. 2012; 189: 2689-2695.
13. Laridan E, Martinod K, De Meyer S. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2019; 45: 086-093.

INDEX

14. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti–Neutrophil Extracellular Trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 2130-2135.
15. Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, et al. Pathogenic role of complement in antiphospholipid syndrome and therapeutic implications. Front Immunol. 2018; 9, 1388.
16. Redecha P, Tilley R, Tencati M, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody–induced fetal injury. Blood. 2007; 110, 2423-2431.
17. Tektonidou MG. Update on antiphospholipid syndrome. Rheumatology. 2024; 63: SI1-SI3.
18. Casares-Marfil D, Martínez-Bueno M, Borghi MO, et al. A genome-wide association study suggests new susceptibility loci for primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheumatol. 2024; published online August 11: art. 42947.
19. Verrou KM, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Whole blood transcriptome identifies interferon-regulated genes as key drivers in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2023; 134: 102978.
20. Weeding E, Coit P, Yalavarthi S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in primary antiphospholipid syndrome neutrophils. Clin Immunol. 2018; 196: 110-116.
21. Xie H, Zhou H, Wang H, et al. Anti-b(2) GPI/b(2)GPI induced TF and TNF-a expression in monocytes involving both TLR4/MyD88 and TLR4/TRIF signaling pathways. Mol Immunol. 2013; 53: 246-254.
22. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Canisius A, et al. Induction of tissue factor expression by anti-b2-glycoprotein I is mediated by tumor necrosis factor a. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49: 228-234.
23. Müller-Calleja N, Hollerbach A, Häuser F, et al. Antiphospholipid antibody-induced cellular responses depend on epitope specificity: implications for treatment of antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2017; 15: 2367-2376.
24. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. J Immunol. 2005; 174: 485-490.
25. Gelber SE, Brent E, Redecha P, et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. J Immunol. 2015; 195: 1129-1138.
26. Benhamou Y, Miranda S, Armengol G, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in a mouse model of antiphospholipid syndrome: role of reduced oxidative stress. Vascul Pharmacol. 2015; 71: 93-101.
27. Yun Z, Duan L, Liu X, et al. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. Front Immunol. 2023; 14: 1145145.
28. Alvarez-Rodriguez L, Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Alén J, et al. Peripheral B-cell subset distribution in primary antiphospholipid syndrome. Int J Mol Sci. 2018; 19: 589.
29. Van den Hoogen LL, Palla G, Bekker CPJ, et al. Increased BAFF/BLyS in primary antiphospholipid syndrome is associated with higher adjusted global antiphospholipid syndrome scores. RMD Open. 2018; 4, e000693.
30. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. Clin Immunol. 2019; 206: 53-62.
31. Khattri S, Zandman-Goddard G, Peeva E. B-cell directed therapies in antiphospholipid antibody syndrome: new directions based on murine and human data. Autoimmun Rev. 2012; 11: 717-722.
32. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. Arthritis Rheumatol. 2008; 58: 2824-2834.
33. Sciascia S, Rubini E, Radin M, et al. Anticardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein-I antibodies disappearance in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome while on belimumab. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1694-1695.
34. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in antiphospholipid syndrome: where do we stand? J Clin Med 2023; 12, 2483.Barbhaiya, M. et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023; 75: 1687-1702.
35. Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfikakis PP, et al. Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 304-307.
36. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular

INDEX

endothelial cell modulator. J Rheumatol. 2002; 29, 2006-2011.
37. Ali RA, Estes SK, Gandhi AA, et al. Defibrotide inhibits antiphospholipid antibody-mediated NET formation and venous thrombosis. Arthritis Rheum 2021; 73: 181-189.
38. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. Nat Commun. 2019; 10: 1916.
39. Hiepe F, Dorner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 170-178.
40. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766.
41. Pleguezuelo DE, Diaz-Simon R, Cabrera-Marante O, et al. Resetting the humoral immune response by targeting plasma cells with daratumumab in antiphospholipid syndrome. Front Immunol. 2021; 12: 667515.
42. Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05671757.
43. Gambles TM, Li J, Radford CD, et al. Simultaneous crosslinking of CD20 and CD38 receptors by drug-free macromolecular therapeutics enhances B-cell apoptosis in vitro and in vivo. J Control Release. 2022; 350: 584-599.
44. Salter AI, Pont MJ, Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. Blood. 2018; 131: 2621-2629.
45. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: a case report. Br J Haematol. 2020; 188: e5-e8.
46. Mog B, Hwang M, Pearlman A, et al. Chimeric autoantigen T-cell receptor (CATCR)-T cell therapies to selectively target autoreactive B cells. Arthritis Rheum 2022; 74.Branch, D. W. et al. Arthritis & Rheumatism Report of an International Workshop. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1309-1311.

INDEX

IL LUPUS NEUROPSICHIATRICO

A. BORTOLUZZI

Section of Rheumatology, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara, Cona

Il lupus neuropsichiatrico (NP) è una delle manifestazioni più eterogenee e complesse del lupus eritematoso sistemico (LES). Dal 1999, la classificazione dei quadri NP potenzialmente osservabili in corso di LES è stata standardizzata grazie alla definizione dei criteri dell'*American College of Rheumatology*, che hanno identificato 19 manifestazioni NP distinte (1). Queste possono essere suddivise in quadri a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP), manifestazioni maggiori e minori, e ulteriormente classificate come focali o diffuse secondo le raccomandazioni dell'EULAR. Tuttavia, la diagnosi e il trattamento rimangono una sfida per il clinico che si confronta con questa complicanza.

La prevalenza delle manifestazioni NP nel LES è ampiamente variabile negli studi, a causa della diversa metodologia utilizzata per definire e attribuire le manifestazioni NP. I dati indicano che il CNS è maggiormente coinvolto rispetto al PNS, con il 93,1% delle manifestazioni relative al sistema nervoso centrale e solo il 6,9% riferito a quello periferico (2). Le manifestazioni più comuni includono cefalea, disturbi dell'umore, psicosi, convulsioni e deficit cognitivi. Tuttavia, la variabilità nei tassi di prevalenza è influenzata dalla difficoltà di attribuire specificamente i sintomi NP al LES stesso, distinguendoli da altre condizioni coesistenti o *mimickers*.

La diagnosi di LESNP richiede un approccio sistematico e multidisciplinare, comprendente valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali, tra cui imaging ed esami neuropsicologici. I criteri ACR del 1999 forniscono un framework per la diagnosi, identificando criteri di inclusione e di esclusione, e stabiliscono un processo diagnostico che tiene conto dei fattori confondenti (es. infezioni, neoplasie, farmaci) che possono mimare le manifestazioni LESNP. Tuttavia, la sola applicazione dei criteri ACR non è sempre sufficiente per una diagnosi definitiva (2-5). Di fatto, l'attribuzione delle manifestazioni neuropsichiatriche al LES rappresenta una delle principali difficoltà nella gestione clinica del LESNP. La definizione dell'attribuzione può essere supportata dall'utilizzo di algoritmi validati. Tra le metodologie più utilizzate, l'approccio basato su un giudizio clinico esperto, affiancato da algoritmi diagnostici, ha dimostrato una maggiore accuratezza nel distinguere le manifestazioni attribuibili al LES rispetto a quelle secondarie (6, 7).

L'attribuzione è cruciale, poiché influisce direttamente sulla scelta terapeutica. Il trattamento del LESNP è altamente individualizzato e basato sui meccanismi patogenetici sospetti. La gestione delle manifestazioni infiammatorie richiede l'uso di glucocorticoidi ad alte dosi, spesso in combinazione con immunosoppressori. Il razionale per l'uso di tali farmaci deriva dall'evidenza di un ruolo centrale dei meccanismi immunomediati nella patogenesi delle manifestazioni del SNC. Manifestazioni legate a complicanze vascolari, specialmente in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, richiedono l'uso di anticoagulanti orali o antiaggreganti (8). La scarsa disponibilità di trial clinici randomizzati rappresenta una limitazione significativa nella gestione del LESNP, e la maggior parte delle strategie terapeutiche si basa su dati osservazionali e l'esperienza clinica.

Nella nostra esperienza maturata grazie ad una collaborazione multicentrica che ci ha permesso di studiare 350 pazienti con LESNP, abbiamo osservato un miglioramento significativo della manifestazione NP nei pazienti con manifestazioni focali centrali e in presenza di manifestazioni attribuite al LES. Nell'analisi multivariata, l'età alla diagnosi e la presenza di eventi focali centrali sono stati identificati come predittori significativi di una risposta clinica favorevole (9). La tempestività della diagnosi e l'inizio precoce della terapia appropriata sono fattori determinanti per un outcome positivo, con una significativa riduzione della morbilità a lungo termine associata alle manifestazioni NP del LES.

INDEX

BIBLIOGRAFIA

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999 Apr; 42(4): 599-608.
2. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, Silvagni E, Borrelli M, Donelli F, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016 Nov; 74: 41-72.
3. Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. Clin Exp Rheumatol. 2018 May 24;
4. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. Drugs. 2016 Mar; 76(4): 45-83.
5. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? Rheumatology. 2020 Dec 5; 59 (Suppl.5): 52-62.
6. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, Caniatti L, Conti F, De Vita S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2015 May; 54(5): 891-898.
7. Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Appenzeller S, Costallat L, Scirè CA, Murphy E, et al. Validity of the Italian algorithm for the attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study. BMJ Open. 2017 May 29; 7(5): e015546.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024 Jan 1; 83(1): 15-29.
9. Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Silvagni E, Appenzeller S, Carli L, Carrara G, et al. Therapeutic Strategies and Outcomes in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: An International Multicenter Retrospective Study. Rheumatology. 2024 Feb 24; keae119.

INDEX

SCEGLIERE IL BIOLOGICO GIUSTO NEL PAZIENTE GIUSTO

M. ZEN, L. IACCARINO, A. DORIA

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina, UOC Reumatologia

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune complessa e multiforme che colpisce vari organi e apparati. La sua gestione rappresenta una sfida significativa a causa dell'eterogeneità clinica e biologica della malattia. Negli ultimi anni, l'avvento dei farmaci biologici ha trasformato la terapia del LES, offrendo opzioni più mirate per i pazienti refrattari alle terapie convenzionali (corticosteroidi e idrossiclorochina, da soli o in combinazione con un immunosoppressore convenzionale) o con un decorso di malattia più grave. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che l'uso anticipato di farmaci biologici potrebbe ridurre il danno a lungo termine e limitare l'uso improprio dei glucocorticoidi. Questo approccio precoce mira a minimizzare i danni correlati alla malattia e al trattamento, privilegiando l'uso tempestivo di terapie che agiscono selettivamente sui meccanismi patogenetici, piuttosto che una soppressione immunitaria aspecifica. Tuttavia, l'efficacia dei trattamenti biologici può variare considerevolmente in base alle caratteristiche individuali del paziente e al sottotipo di LES. In questo contesto, una selezione mirata del farmaco biologico più appropriato per il paziente giusto è fondamentale per ottimizzare i risultati clinici.

FARMACI BIOLOGICI NEL LES: UN'ANALISI DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE

Ad oggi, diversi farmaci biologici sono stati approvati o sono in fase di sviluppo per il trattamento del LES. Due farmaci sono attualmente approvati per il LES, belimumab e anifrolumab, mentre il rituximab è utilizzato come off-label, sulla base delle evidenze di real-life sulla sua efficacia.

Belimumab, un inibitore della proteina stimolatrice dei linfociti B (BLyS), ha mostrato efficacia nei pazienti con LES attivo nonostante la terapia standard, in particolare nei pazienti con interessamento cutaneo, articolare e renale. Numerosi sono i dati di efficacia del belimumab nella real life. Per esempio, nello studio multicentrico italiano BeRLiSS, belimumab ha dimostrato un'efficacia sostanziale in pazienti con manifestazioni articolari e cutanee (1). I risultati indicano che il 46% dei pazienti con coinvolgimento articolare ha raggiunto la remissione (DAS28 <2,6) entro 6 mesi, con un aumento al 71% dopo 24 mesi. Analogamente, per le manifestazioni cutanee, il 36% ha ottenuto la remissione (CLASI =0) entro i primi 6 mesi, con una crescita al 62% entro 24 mesi.

L'efficacia di belimumab inoltre sembra massimizzata nei pazienti in fase precoce della malattia, con una ridotta attività iniziale (2). Biomarcatori come la riduzione dei livelli di complemento (C3/C4) e la presenza di autoanticorpi anti-nDNA possono predire una buona risposta terapeutica. Inoltre, il trattamento con belimumab ha dimostrato un significativo effetto risparmiatore di glucocorticoidi (1-3). Parallelamente, si è osservato che le manifestazioni B-mediate e un decorso recidivante-remittente sembrano rispondere meglio al belimumab, grazie alla sua modulazione plastica del pool di cellule B. Inoltre, attualmente belimumab è l'unico biologico approvato per la nefrite lupica.

Anifrolumab, un antagonista che si lega alla subunità 1 del recettore dell'interferone di tipo 1, è particolarmente indicato nei pazienti affetti da LES con manifestazioni infiammatorie di malattia, in particolare articolari e cutanee. I dati di real world per l'uso di anifrolumab sono minori rispetto a quelli disponibili per il belimumab, data la recente approvazione del farmaco, ma essi confermano i dati dei trial registrativi, mostrando un'efficacia del farmaco in manifestazioni croniche e infiammatorie come il lupus subacuto, il lupus cronico, il chilblain lupus e il coinvolgimento muscolo-scheletrico (3), grazie alla sua azione di regolazione negativa del segnale dell'interferone.

Rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20, è utilizzato off-label nei pazienti con malattia refrattaria, in particolare nelle forme di LES con coinvol-

INDEX

gimento renale o del sistema nervoso centrale (4). Recentemente è stato comunicato che un altro anticorpo monoclonale anti-CD20, Obinutuzumab, che in uno studio di fase II aveva presentato risultati molto promettenti (5), ha raggiunto l'end-point primario in uno studio randomizzato controllato (REGENCY) volto a valutare l'efficacia e sicurezza di obinutuzumab in aggiunta alla terapia standard con micofenolato in pazienti con nefrite lupica (6). L'approvazione di questo farmaco potrà rappresentare un importante passo avanti nella gestione dei pazienti affetti da nefrite. Inoltre, l'efficacia di obinutuzumab è oggetto di un ulteriore studio randomizzato controllato nel lupus non-renale, che ha recentemente terminato l'arruolamento.

PROFILAZIONE DEL PAZIENTE: STRUMENTI DI STRATIFICAZIONE

I farmaci biologici dovrebbero essere presi in considerazione in diverse situazioni cliniche, inclusi i pazienti in cui la remissione non è stata raggiunta, coloro nei quali si osservano riacutizzazioni frequenti o nei quali non si sia raggiunta la riduzione e l'interruzione della terapia steroidea (*Figura 1*). La combinazione precoce di biologici con il trattamento standard, all'inizio della malattia e anche prima dell'uso di immunosoppressori tradizionali, è oggetto di discussione attiva, soprattutto per lesioni che compromettono la qualità di vita del paziente o manifestazioni refrattarie che aumentano il rischio di danno d'organo, suggerendo che la terapia con biologici potrebbe essere impiegata in pazienti refrattari alla sola terapia con idrossiclorochina e cortisone.

La scelta del farmaco biologico nel LES non può prescindere da un'accurata stratificazione del paziente. La stratificazione in base al fenotipo clinico (es. lupus cutaneo, lupus renale, interessamento articolare) e la valutazione dell'attività di malattia mediante strumenti standardizzati, come l'indice di attività del LES (SLEDAI) e lo SLEDAS, sono essenziali per una decisione terapeutica informata (7).

Un approccio personalizzato alla terapia del LES deve tenere conto di diversi fattori, inclusi la gravità e la durata della malattia, la risposta ai trattamenti precedenti, la presenza di comorbilità e le preferenze del paziente (8). Nei pazienti con lupus cutaneo acuto o subacuto e articolare moderato, soprattutto nelle forme relapsing-remitting, belimumab può rappresentare una valida opzione terapeutica, soprattutto se si osserva una sierologia attiva. Inoltre, in aggiunta allo standard of care costituito da micofenolato mofetile o ciclofosfamide/azatioprina, belimumab costituisce una efficace opzione terapeutica nei pazienti con interessamento renale di malattia, anche all'esordio del primo episodio di nefrite. Nei pazienti con manifestazioni croniche/persistenti cutanee e articolari, anifrolumab ha dimostrato un'ottima efficacia anche in forme refrattarie a precedenti terapie. Dai trial registrativi emergono inoltre dati promettenti sull'impegno ematologico di malattia.

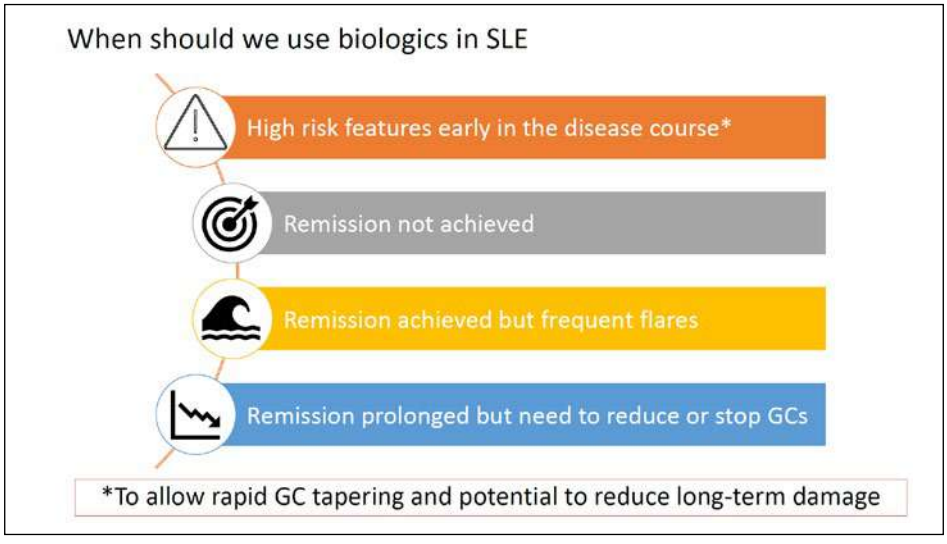


Figura 1 - Quando dovremmo utilizzare i farmaci biologici.

INDEX

L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO E DELL'AGGIORNAMENTO TERAPEUTICO

Una volta iniziata la terapia biologica, è cruciale un monitoraggio regolare dell'attività della malattia e degli effetti collaterali. Strumenti come lo SLEDAI e lo SLE-DAS e la misurazione dei biomarcatori sierici (come ad esempio, nella pratica clinica, complemento e anti-DNA) possono aiutare a valutare la risposta terapeutica e a guidare eventuali modifiche del trattamento.

In conclusione, la scelta del farmaco biologico più appropriato per un paziente con LES rappresenta una decisione complessa, che deve essere personalizzata in base al profilo clinico e biologico del paziente. I progressi nel campo della medicina di precisione e la disponibilità di nuovi strumenti di stratificazione prometteranno di migliorare significativamente la gestione terapeutica del LES, consentendo di ottimizzare i risultati clinici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Zen M, Gatto M, Depascale R, et al. Early and Late Response and Glucocorticoid-Sparing Effect of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Joint and Skin Manifestations: Results from the Belimumab in Real Life Setting Study-Joint and Skin (BeRLiSS-JS). J Pers Med. 2023 Apr 20; 13(4): 691. doi: 10.3390/jpm13040691. PMID: 37109077; PMCID: PMC10146447.
2. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting. Arthritis Rheumatol. 2020 Aug; 72(8): 1314-1324. doi: 10.1002/art.41253. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32275125.
3. Tani C, Cardelli C, Zen M, et al. Anifrolumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus: A Real-World, Multicenter Study. J Rheumatol. 2024 Aug 15: jrheum. 2024-0053. doi: 10.3899/jrheum.2024-0053. Epub ahead of print. PMID: 38950957.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2; 83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694.
5. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, et al. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. Arthritis Rheumatol. 2024 Feb; 76(2): 247-254. doi: 10.1002/art.42734. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37947366.
6. Genentech press release, Wednesday, Sep 25, 2024. https://www.gene.com/media/press-releases/15038/2024-09-25/positive-phase-iii-results-for-genentech Accesso il 26 Settembre 2024.
7. Cruciani C, Zen M, Gatto M, Morand E, Doria A. Assessment of disease activity and damage in SLE: Are we there yet? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023 Dec; 37(4): 101896. doi: 10.1016/j.berh.2023.101896. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38044231.
8. Gatto M, Zen M, Cruciani C, Iaccarino L, Doria A. Navigating the landscape of SLE treatment: An expert viewpoint on the rationality and limitations of early biologic intervention. Autoimmun Rev. 2024 Aug 31: 103612. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103612. Epub ahead of print. PMID: 39218330.

INDEX

IDIOPATHIC FULL-HOUSE NON-LUPUS NEPHROPATHY

S. SCIASCIA, A. BARINOTTI, I. CECCHI, M. RADIN, D. ROCCATELLO

Università degli Studi di Torino

Objectives. A full-house pattern at immunofluorescence (IF) in kidney biopsies is usually associated with Lupus Nephritis (LN). However, it can be also secondary to other causes, such as infections, or it can be idiopathic, without a defined origin. Idiopathic Full House non-lupus Nephropathy (iFH-N) represents a rare entity previously identified in small cohorts of patients, with different clinical features and outcomes

Methods. All native kidney biopsies performed from January 2012 to December 2022 in our Institution were considered. Full-house pattern was defined as simultaneous positivity for IgG, IgM, IgA, C3 and C1q staining at IF. Inclusion criteria were: age >18, full-house pattern at kidney biopsy, patients not meeting criteria for SLE diagnosis according to American College of Rheumatology (ACR) 1997 classification or Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 criteria.

Results. In the considered period, 1014 patients underwent a native kidney biopsy at our Institution. Of these, 91 patients had a histological finding of full-house nephropathy and were initially included for further evaluation. Of the 91 patients, 84 had received a diagnosis of SLE and were excluded, while 7 did not meet the criteria for a diagnosis of SLE. Two of these 7 were further excluded, having a full house pattern secondary to other conditions. Five patients were finally labelled as iFH-N. At kidney biopsy, all 5 included subjects had a Membranous Nephropathy, with extracapillary proliferation in 2 cases. They were all females, 4 Caucasians (80%), 1 Black (20%). At presentation, mean age was 28.2 years (range 21-40). All had impairment of kidney function, 2 of 5 had a full-blown nephrotic syndrome, 3 of 5 a nephrotic range proteinuria. Mean serum creatinine was 2,1 mg/dl (SD± 0.47), mean eGFR 35.2 ml/min/1.73m^2 (SD±11), mean proteinuria 6.9 gr/24 h (SD±3.2).

During follow up, 4 patients (80%) developed end stage renal disease (ESRD) needing renal replacement therapy, 3 of them within 24 months after presentation. The two patients with crescents had a severe prognosis, starting dialysis within 10 months after presentation. The fifth patient developed chronic kidney disease stage 4.

Only one patient developed overt SLE 2 years after presentation, with new positivity for ANA and anti-dsDNA antibodies at high titer, in addition to renal involvement.

Conclusions. In our experience, all patients with iFH-N had similar presentation, being all young females, with a Membranous Nephropathy, nephrotic proteinuria and impairment of kidney function. They all had an aggressive form of kidney disease, refractory to different regimens of immunosuppression and with poor long-term renal outcome. Only one case developed SLE. The relationship between iFH-N and SLE has still to be further elucidated.

INDEX

EARLY DECREASE OF T-BET+ B CELLS DURING SUBCUTANEOUS BELIMUMAB PREDICTS RESPONSE TO THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

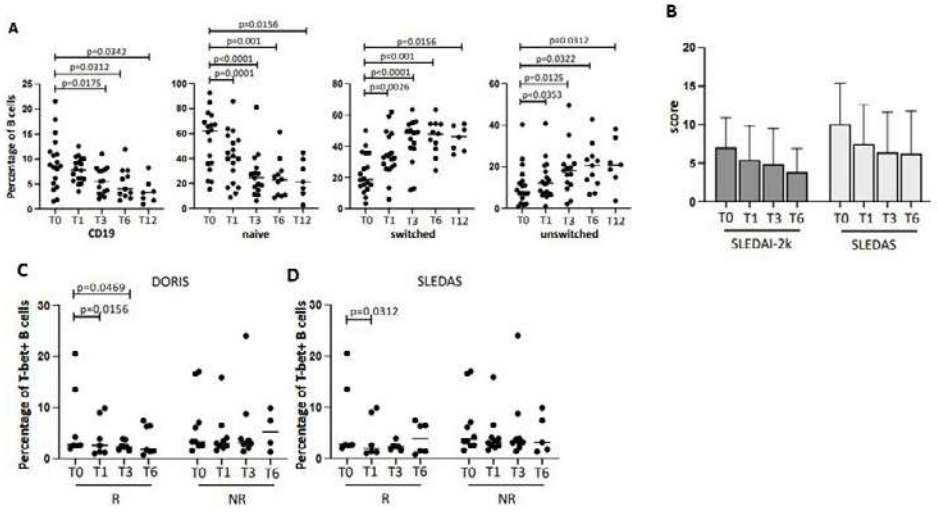
F. CECCARELLI [1], F. LA GUALANA [2], G. OLIVIERI [3], B. PETRITI [2], L. PICCIARIELLO [1], F. NATALUCCI [1], M. SCIANNAMEA [2], L. GRAGNANI [4], M. CASATO [2], F.R. SPINELLI [1], L. STEFANINI [2], S. BASILI [2], M. VISENTINI [2], F. CONTI [1]

[1]Lupus Clinic, Rheumatology, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Roma;
[2]Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza Università di Roma;
[3]Research Unit of Clinical Immunology and Vaccinology, Bambino Gesù Childrens Hospital, IRCCS, Rome;
[4]Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, Medical School, University of Pisa

Objective. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multiorgan autoimmune disease characterized by relevant B cell abnormalities. In particular, the expansion of atypical B cells has been described in SLE, with possible implication in disease pathogenesis.
Belimumab (BLM), an anti- BAFF monoclonal antibody, has been approved for SLE treatment, demonstrating efficacy in reducing specific B cell subsets when administered intravenously. However, the impact of subcutaneous (sc) BLM on atypical B cells remains unclear. Here, we investigated the effect of this administration modality on the composition of peripheral B cell compartment.

Methods. We enrolled SLE patients (EULAR/ACR 2019 classification criteria) candidate to treatment with BLM. Disease activity was assessed by SLEDAI-2K and SLE-DAS at baseline (T0), after 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) and 12 (T12) months of treatment. Thus, remission was assessed according to DORIS and SLE-DAS definition. Peripheral blood samples were collected and PBMCs were stained with combinations of fluorochrome-labeled monoclonal antibodies to CD19, CD20, CD38, CD11c, CD21, CD27, IgD (Becton-Dickinson Biosciences). For intracellular T-bet staining, Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Set was used (eBioscience).

Figure 1: (A) Percentages of total CD19 +, naive CD27 - IgD +, switched CD27 + IgD - and unswitched CD27 + IgD + B cells in SLE patients at baseline (T0) after 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) and 12 (T12) months of BLM treatment. (B) SLEDAI-2k and SLE-DAS scores in SLE patients at baseline (T0) after 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) months of BLM treatment. (C-D) percentages of T-bet+ B cells at baseline (T0) after 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) months of BLM treatment in responders (R) and non-responders (NR) in line with DORIS © and SLEDAS (D).



Flow cytometry analysis was performed on a BD FACSCalibur system. The data files were acquired and analyzed by using CELLQuest 3.3 (Becton Dickinson, Mountain View, CA) and FlowJo (TreeStar, Ashland, Ore) software.

Results. We evaluated 18 SLE patients (M/F 4/14, median age 42 years, range 22-64). BLM treatment significantly reduced CD19 B cells at T3 and overtime, whereas the effects on B cell subpopulations were already evident at T1, with significant reduction of naïve, increase of switch and unswitched memory B cells (figure 1A).

From a clinical point of view, during BLM treatment we observed a significant reduction in SLEDAI-2K and SLE-DAS values, already at T1 (figure 1B). 8 patients (44%) achieved a remission according to DORIS definition after 6 months, while 7 patients (39%) reached SLE-DAS remission at the same time-point. Indeed, we divided patients according to the achievement of remission. We found that patients with a DORIS remission at six months showed a significant reduction of T-bet+ B cells after 1 and 3 months compared to non-responder patients, in which such reduction was not observed (figure 4C). Similar findings were observed when considering SLE-DAS remission: indeed, a significant reduction of baseline T-bet+ B cells after 1 month of treatment was observed only in patients achieving SLE-DAS remission (Figure 4D).

Conclusions. Therapy with sc BLM promptly restored B cell homeostasis, even in the early stages of therapy. Notably, a reduction of T-bet+ B cells was observed early on patients who exhibited a favourable responsiveness to therapy. These findings highlight the role of T-bet+ B cells in the pathogenesis of SLE and suggest their potential utility as biomarker of clinical response to treatment.

INDEX

ARTROSI E ARTRITI MICROCRISTALLINE

Moderatori: M.A. D'Agostino (Roma), *O.M. Epis* (Milano)

- UNDERSTANDING THE PATHWAYS THAT CAUSE BONE AND JOINT DAMAGE IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS
  Relatore: *H.K. Ea* (Paris – FR)

- EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF IMAGING IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS
  Relatore: *G. Filippou* (Milano)

- ULTRASOUND AS OUTCOME MEASURE OF HAND OA TREATMENT APPROACH
  Relatore: *E. Filippucci* (Jesi, AN)

- EFFICACIA, SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA DIETA CHETOGENICA A BASSO CONTENUTO CALORICO IN PAZIENTI OBESE AFFETTE DA OSTEOARTROSI SINTOMATICA DI GINOCCHIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO
  Relatori: *J. Ciaffi, G. Pederzani, L. Mancarella, V. Brusi, L. Lisi, F. Pignatti, S. Naldi, E. Assirelli, S. Neri, G. Vitali, S. Ricci, F. Ursini* (Bologna)

- PREVENTIVE TREATMENT WITH POLYDATIN INHIBITS THE DEVELOPMENT OF PYROPHOSPHATE CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS IN MICE
  Relatori: *C. Baggio[1], P. Galozzi[1], A.C. Damasco[1], V. Lazzarin[1], G. Ravagnan[2], P. Sfriso[1], R. Ramonda[1], L. Punzi[3], G. Pennelli[1], A. Doria[1], R. Luisetto[1], F. Oliviero[1]*
  ([1]Padova, [2]Roma, [3]Venezia)

INDEX

UNDERSTANDING THE PATHWAYS THAT CAUSE BONE AND JOINT DAMAGE IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS

H.K. EA

Paris – France

Non pervenuto.

INDEX

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF IMAGING IN CRYSTAL RELATED ARTHRITIS

G. FILIPPOU

Milano

Non pervenuto.

ULTRASOUND AS OUTCOME MEASURE OF HAND OA TREATMENT APPROACH

E. FILIPPUCCI, E. CIPOLLETTA

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi (Ancona)

In pazienti con artrosi delle dita della mano, l'ecografia con sonde ad elevata frequenza consente una accurata valutazione delle caratteristiche morfostrutturali della cartilagine articolare della testa metacarpale e dei rilievi indicativi di flogosi articolare e danno strutturale (1, 2).
Fra i rilievi indicativi di danno strutturale a livello di una articolazione artrosica figurano gli osteofiti e il danno cartilagineo.
La formazione di osteofiti è considerata una caratteristica fondamentale dell'osteoartrosi che porta a dolore e perdita di funzione articolare (3, 4). Studi trasversali sia sul ginocchio che sulla mano hanno dimostrato che l'ecografia è più sensibile rispetto alla radiografia convenzionale nella identificazione di osteofiti, ma poco si sa sulle implicazioni del riscontro ecografico degli osteofiti in assenza di rilievi radiografici o clinici (5-7). Sulla base di tali premesse autori norvegesi hanno condotto uno studio longitudinale della durata di 5 anni e hanno dimostrato che il rilievo ecografico di osteofiti (nelle articolazioni valutate come normali con esame clinico e radiografico) è predittivo del riscontro di segni radiografici e clinici di artrosi nelle stesse articolazioni delle dita delle mani (8).
La prevalenza del danno cartilagineo a livello delle teste metacarpali di pazienti con artrosi della mano è stata stimata in uno studio trasversale che ha valutato 266 articolazioni metacarpofalangee in 34 pazienti con artrosi della mano. Rilievi ecografici indicativi di danno cartilagineo sono stati registrati nel 43.6% delle articolazioni esaminate in modo omogeneamente distribuito fra le diverse dita studiate (9).
Tali risultati devono essere interpretati sulla base dei dati acquisiti nei soggetti sani. In uno studio condotto da Cipolletta et al. segni ecografici indicativi di danno cartilagineo sono stati rilevati in 91 di 1432 teste metacarpali (6.4%) di soggetti sani (10).

BIBLIOGRAFIA

1. Cipolletta E, Filippucci E, Di Matteo A, Tesei G, Cosatti MA, Di Carlo M, Grassi W. The Reliability of Ultrasound in the Assessment of Hyaline Cartilage in Rheumatoid Arthritis and Healthy Metacarpal Heads. Ultraschall Med. 2022 Oct; 43(5): e65-e72. English. doi: 10.1055/a-1285-4602. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33126276.
2. Mathiessen A, Hammer HB, Terslev L, Kortekaas MC, D'Agostino MA, Haugen IK, Bruyn GA, Filippou G, Filippucci E, Kloppenburg M, Mancarella L, Mandl P, Möller I, Mortada MA, Naredo E, Sedie AD, Sexton J, Wittoek R, Iagnocco A, Ellegaard K; OMERACT Ultrasound Working Group. Ultrasonography of Inflammatory and Structural Lesions in Hand Osteoarthritis: An Outcome Measures in Rheumatology Agreement and Reliability Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Dec; 74(12): 2005-2012. doi: 10.1002/acr.24734. Epub 2022 Aug 31. PMID: 34137211.
3. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15: 237-244.
4. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnierse M, Huizinga TW, Kloppenburg M. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Oct; 70(10): 1835-1837. doi: 10.1136/ard.2010.147553. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21742640.
5. Mathiessen A, Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, et al. Ultrasonographic assessment of osteophytes in 127 patients with hand osteoarthritis: exploring reliability and associations with MRI, radiographs and clinical joint findings. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 51-56.
6. Koski JM, Kamel A, Waris P, et al. Atlas-based knee osteophyte assessment with ultrasonog-

INDEX

raphy and radiography: relationship to arthroscopic degeneration of articular cartilage. Scand J Rheumatol. 2016; 45: 158-164.
7. Podlipska J, Guermazi A, Lehenkari P, et al. Comparison of Diagnostic Performance of Semi-Quantitative Knee Ultrasound and Knee radiography with MRI: oulu Knee Osteoarthritis Study. Sci Rep. 2016; 6: 22365.
8. Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, Kvien TK, Haugen IK, Berner Hammer H. Ultrasound-detected osteophytes predict the development of radiographic and clinical features of hand osteoarthritis in the same finger joints 5 years later. RMD Open. 2017 Aug 16; 3(2): e000505. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000505. PMID: 28879056; PMCID: PMC5574448.
9. Hurnakova J, Filippucci E, Cipolletta E, Di Matteo A, Salaffi F, Carotti M, Draghessi A, Di Donato E, Di Carlo M, Lato V, Horvath R, Komarc M, Pavelka K, Grassi W. Prevalence and distribution of cartilage damage at the metacarpal head level in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an ultrasound study. Rheumatology (Oxford). 2019 Jul 1; 58(7): 1206-1213. doi: 10.1093/rheumatology/key443. PMID: 30690561.
10. Cipolletta E, Hurnakova J, Di Matteo A, Di Carlo M, Pavelka K, Grassi W, Filippucci E. Prevalence and distribution of cartilage and bone damage at metacarpal head in healthy subjects. Clin Exp Rheumatol. 2021 Nov-Dec; 39(6): 1394-1401. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9kzptz. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33666159.

INDEX

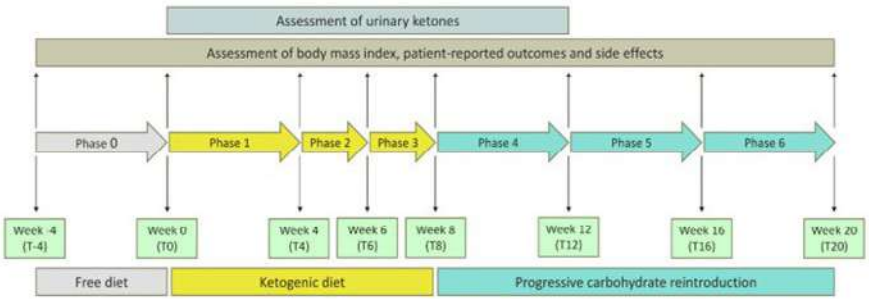
EFFICACIA, SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA DIETA CHETOGENICA A BASSO CONTENUTO CALORICO IN PAZIENTI OBESE AFFETTE DA OSTEOARTROSI SINTOMATICA DI GINOCCHIO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

J. CIAFFI [1], G. PEDERZANI [1], L. MANCARELLA [1], V. BRUSI [1], L. LISI [1], F. PIGNATTI [1], S. NALDI [1], E. ASSIRELLI [1], S. NERI [1], G. VITALI [2], S. RICCI [2], F. URSINI [1]

[1]SSD Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;
[2]Servizio di Dietologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

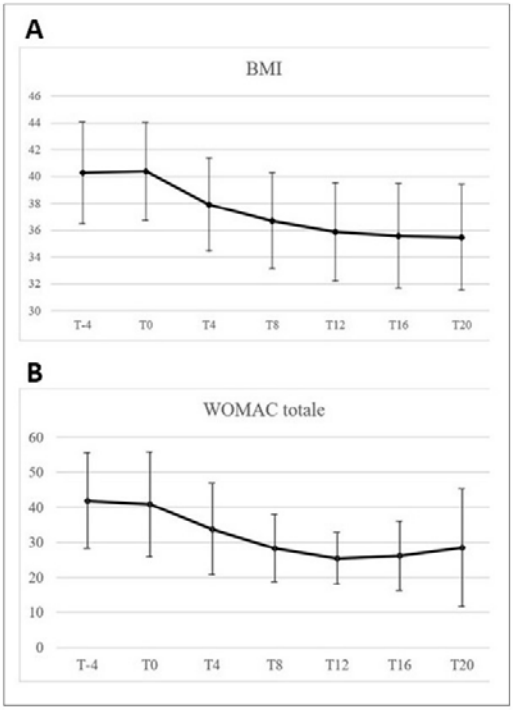
Scopo del lavoro. Obiettivo del nostro studio è indagare l'efficacia della dieta chetogenica a basso contenuto calorico (VLCKD) in pazienti obese affette da osteoartrosi (OA) sintomatica del ginocchio.
Materiali e metodi. Abbiamo incluso pazienti di sesso femminile, con BMI >30 e fattori di rischio cardiometabolico, che non presentassero criteri di esclusione per la VLCKD in accordo alle linee guida correnti, affette da osteoartrosi sintomatica del ginocchio. Dopo una fase di run-in caratterizzata da 4 settimane di dieta libera (da T-4 a T0), le pazienti hanno intrapreso la dieta chetogenica per 8 settimane (da T0 a T8), seguita dalla graduale reintroduzione di carboidrati nelle successive 12 settimane (da T8 a T20) (Fig. 1). Abbiamo valutato ogni 4 settimane le modifiche del BMI e del Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Lo stato di chetosi è stato appurato tramite test urinari seriati.
Le differenze in BMI e WOMAC tra i timepoints sono state analizzate tramite t-test per campioni appaiati. Per analizzare l'associazione longitudinale tra BMI e WOMAC abbiamo utilizzato modelli indipendenti di equazioni di stime generalizzate (GEE), ciascuno corretto per età.
Risultati. Alla data del cut-off dei dati, 12 pazienti con età media di 57.6 anni hanno completato il percorso previsto giungendo a T20. Tre pazienti hanno interrotto lo studio. In tutte le pazienti è stata raggiunta la chetosi durante le 8 settimane di VLCKD. Tutte le pazienti hanno ottenuto un calo ponderale durante la prima fase della VLCKD, che è stato mantenuto fino a T20. Il BMI medio si è ridotto da 40.3 a T0 a 37.9 a T4, 36.7 a T8 e 35.5 a T20 (tutte le $p<0.001$ vs T0) (Fig. 2A). È stata inoltre osservata una riduzione significativa del punteggio totale di WOMAC da una media di 40.8 a T0, a 33.7 a T4 ($p=0.025$) e a 28.3 a T8 ($p=0.008$), mantenuta fino a T20 con un WOMAC di 28.4 ($p=0.050$) (Fig. 2B).

Figura 1



INDEX

Figura 2



I modelli GEE hanno mostrato un'associazione significativa tra la riduzione del BMI e il miglioramento del WOMAC totale (beta=1.82; IC95% da 0.06 a 3.58; p=0.043), in particolare per quanto riguarda la componente dolore (beta=0.35; IC95% da 0.01 a 0.70; p=0.045) e la componente funzionale (beta=1.44; IC95% da 0.74 a 2.14; p=0.039). Tra le pazienti che hanno completato lo studio, il 42% ha riportato eventi avversi di lieve entità e transitori, principalmente stipsi (n=2) o diarrea (n=2).

Conclusioni. I risultati preliminari del nostro studio dimostrano, per la prima volta, che un programma di 20 settimane di VLCKD è efficace nell'ottenere un significativo miglioramento degli outcome di malattia nelle pazienti obese affette da OA sintomatica del ginocchio, suggerendo che tale effetto sia direttamente correlato alla riduzione del peso corporeo.

INDEX

PREVENTIVE TREATMENT WITH POLYDATIN INHIBITS THE DEVELOPMENT OF PYROPHOSPHATE CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS IN MICE

C. BAGGIO [1], P. GALOZZI [1], A.C. DAMASCO [1], V. LAZZARIN [1], G. RAVAGNAN [2], P. SFRISO [1], R. RAMONDA [1], L. PUNZI [3], G. PENNELLI [1], A. DORIA [1], R. LUISETTO [1], F. OLIVIERO [1]

[1]Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina (DIMED), Padova;
[2]Institute of Translational Pharmacology-National Research Council, Roma;
[3]Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo, Centre for Gout and Metabolic Bone and Joint Diseases, Venezia

Purpose. The health benefits of plant polyphenols have stimulated a growing interest in the scientific community. We have recently shown that polydatin (PD), is capable of preventing calcium pyrophosphate (CPP) crystal-induced arthritis in mice. The aim of this study was to investigate some potential mechanisms of action associated with this anti-inflammatory effect.

Materials and methods. Acute arthritis was induced by injection of a suspension of sterile CPP crystals into the ankle joint of Balb/c mice. Animals were randomised to receive PD or colchicine (control drug) according to a prophylactic protocol. Ankle swelling (primary outcome) was measured at various times before and after CPP injection. Both joints and muscles were harvested at sacrifice. Histological parameters were assessed by H&E, safranin and Masson's trichrome staining. Muscle damage was assessed by H&E staining, while Kondziela's inverted test was used to assess muscle strength. A cytokine antibody array was performed on the joint tissue. Primary monocytes were isolated from 3 healthy donors (HD). Primary monocytes were pretreated 2 h with PD and treated for 24 h with CPP crystals. Monocytes were also pretreated with anakinra to assess its anti-inflammatory effect. Finally, we evaluated the levels of IL-1β, IL-8 and VEGF by ELISA. Preliminary in vitro experiments were also conducted on endothelial cells (HUVEC) to evaluate the anti-angiogenic potential of PD.

Results. Injection of CPP crystals into the ankle resulted in oedema with swelling, moderate areas of leukocyte infiltration, loss of homogeneity in synovial membrane structure, moderate to severe loss of proteoglycan in the superficial layer of cartilage with damage extending into the underlying region. Mice pretreated with PD showed reduced ankle swelling 48 h after crystal injection, similar to that seen after colchicine pretreatment. This was associated with very limited inflammatory damage, with moderate and focal zones of proteoglycan loss and significant preservation of cartilage and bone structures. Regarding the effect on gastrocnemius muscle, CPP crystals induced leukocyte infiltration, loss of muscle fibres and eosinophilic degenerative fibres with enlarged interstitial areas due to increased muscle oedema. In PD- and colchicine-treated mice, muscle damage was limited, and the musculoskeletal structure was generally preserved. The cytokine array showed the activation of different inflammatory pathways after CPP injection. PD was shown to strongly influence leukocyte migration (MIP-1G, L-selectin, CXCL16, BLC), angiogenesis (VEGF, VEGF-R2, VEGF-R3, MMP-3) and resolution of inflammation (sTNF-RI, sTNF-RII). Finally, preliminary experiments showed that PD reduced the release of IL-1β, IL-8 and VEGF in monocytes treated with CPP crystals. Furthermore, PD reduced VEGF-induced migration and tubularization of HUVECs.

Coclusions. PD effectively prevents the acute inflammatory response to CPP crystals in mice, preserving both articular and muscular structures. The most affected pathways involve leukocyte migration and the angiogenic process.

INDEX

ARTRITE REUMATOIDE

Moderatori: E. Fusaro (Torino), *M. Govoni* (Ferrara)

- SINOVITE REUMATOIDE E SCELTA TERAPEUTICA PERSONALIZZATA
  Relatore: *C. Pitzalis* (London – UK)

- LA SIEROPOSITIVITÀ INDIRIZZA LA TERAPIA?
  Relatore: *F. Iannone* (Bari)

- L'ARTRITE REUMATOIDE DIFFICILE DA TRATTARE:
  RISVOLTI BIOLOGICI, CLINICI E SOCIALI
  Relatore: *C. Montecucco* (Pavia)

INDEX

SINOVITE REUMATOIDE E SCELTA TERAPEUTICA PERSONALIZZATA

C. PITZALIS

London – UK

Non pervenuto.

INDEX

LA SIEROPOSITIVITÀ INDIRIZZA LA TERAPIA?

F. IANNONE

UOC di Reumatologia, DiMePReJ - Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica che colpisce principalmente le articolazioni, causando infiammazione, dolore e, se non trattata adeguatamente, danni permanenti (1). Negli ultimi decenni, la comprensione dei meccanismi patogenetici dell'AR è notevolmente migliorata, portando allo sviluppo di terapie più mirate ed efficaci. Uno degli aspetti più rilevanti nella gestione dell'AR è la presenza di autoanticorpi nel siero dei pazienti, in particolare il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) (2). Questi marcatori sierologici non solo giocano un ruolo cruciale nella diagnosi precoce della malattia, ma stanno anche emergendo come potenziali drivers per la scelta della terapia più appropriata. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti sieropositivi, soprattutto quelli positivi agli ACPA, tendono ad avere un decorso di malattia più aggressivo, con maggiore progressione radiografica e disabilità funzionale. Questa osservazione ha portato a considerare la sieropositività come un fattore prognostico importante, influenzando le decisioni terapeutiche fin dalle fasi iniziali della malattia (3, 4).

Le linee guida attuali per il trattamento dell'AR raccomandano un approccio "treat-to-target", mirando alla remissione o alla bassa attività di malattia (5). Per i pazienti sieropositivi, soprattutto se positivi agli ACPA, vi è una crescente tendenza a iniziare una terapia più aggressiva fin dalle fasi iniziali della malattia. Questo approccio si basa sull'evidenza che un trattamento precoce e intensivo può rallentare la progressione della malattia e migliorare gli outcome a lungo termine (5, 6).

I DMARDs rappresentano la pietra angolare del trattamento dell'AR. Tra questi, il methotrexate (MTX) rimane il farmaco di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, studi recenti suggeriscono che la risposta al MTX potrebbe essere influenzata dallo stato sierologico del paziente.

Un'analisi post-hoc dello studio TEAR (Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis) ha mostrato che i pazienti sieronegativi avevano una probabilità significativamente maggiore di raggiungere una bassa attività di malattia con MTX in monoterapia rispetto ai pazienti sieropositivi. Questo suggerisce che i pazienti sieropositivi potrebbero beneficiare di un approccio terapeutico più intensivo fin dall'inizio (7).

L'avvento dei farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento dell'AR. Tra questi, gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (anti-TNF) sono stati ampiamente studiati in relazione allo stato sierologico dei pazienti (8). Diversi studi hanno suggerito che i pazienti sieropositivi, in particolare quelli con alti titoli di FR o ACPA, potrebbero rispondere meglio al rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20 che depleta i linfociti B. Questa osservazione ha portato alcuni clinici a considerare il rituximab come opzione preferenziale per i pazienti sieropositivi che non rispondono adeguatamente ai DMARDs convenzionali. D'altra parte, la risposta agli inibitori del TNF sembra essere meno influenzata dallo stato sierologico, sebbene alcuni studi abbiano riportato una minore efficacia in pazienti con alti titoli di ACPA (9).

La presenza di autoanticorpi, in particolare gli ACPA, è considerata un fattore di rischio per una progressione più rapida e severa della malattia. Questo ha portato allo sviluppo di modelli di stratificazione del rischio che incorporano lo stato sierologico insieme ad altri fattori come l'età di insorgenza, il numero di articolazioni coinvolte e i marcatori infiammatori. Questi modelli possono aiutare i clinici a identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di un approccio terapeutico più aggressivo fin dall'inizio. Ad esempio, il modello MBDA (Multi-Biomarker Disease Activity) include RF e ACPA tra i suoi parametri e ha mostrato una buona capacità predittiva per la progressione radiografica (9).

Il concetto di medicina di precisione sta guadagnando terreno anche nel campo della reumatologia. La sieropositività può essere considerata un biomarcatore che potrebbe guidare la scelta della

INDEX

terapia più appropriata per ogni singolo paziente. Ad esempio, uno studio del 2016 pubblicato su Arthritis Research & Therapy ha suggerito che i pazienti ACPA-positivi potrebbero rispondere meglio all'abatacept, un inibitore selettivo della costimolazione dei linfociti T, rispetto agli inibitori del TNF. Questo potrebbe essere dovuto al ruolo centrale dei linfociti T nella patogenesi dell'AR sieropositiva. Lo stato sierologico non influenza solo la scelta iniziale del trattamento, ma può anche guidare il monitoraggio e l'aggiustamento della terapia nel tempo. I pazienti sieropositivi potrebbero richiedere un monitoraggio più frequente e una soglia più bassa per l'intensificazione della terapia. Inoltre, alcuni studi hanno suggerito che i cambiamenti nei livelli di autoanticorpi durante il trattamento potrebbero avere un valore predittivo per la risposta alla terapia. Ad esempio, una diminuzione significativa dei livelli di RF o ACPA durante il trattamento con rituximab è stata associata a una migliore risposta clinica. Nonostante le evidenze che supportano l'uso dello stato sierologico come guida per la terapia, è importante notare che la risposta al trattamento rimane altamente variabile tra i pazienti. Non tutti i pazienti sieropositivi avranno una malattia aggressiva, e non tutti i pazienti sieronegativi avranno un decorso lieve (9).

Mentre molta attenzione è stata dedicata ai pazienti sieropositivi, è importante non trascurare i pazienti sieronegativi. Questi pazienti potrebbero avere una "finestra di opportunità" più breve per il trattamento efficace, poiché la diagnosi potrebbe essere ritardata in assenza di marcatori sierologici positivi (10, 11). L'implementazione di una strategia terapeutica basata sulla sieropositività potrebbe comportare costi aggiuntivi, sia in termini di test diagnostici che di terapie più costose. Questo potrebbe rappresentare una sfida in contesti con risorse limitate.

La ricerca continua a identificare nuovi biomarcatori che potrebbero affiancare o sostituire RF e ACPA nella stratificazione del rischio e nella guida della terapia. Ad esempio, gli anticorpi anti-carbamilati (anti-CarP) sono stati recentemente associati a una maggiore severità della malattia e potrebbero fornire informazioni prognostiche aggiuntive. L'integrazione di dati genomici, trascrittomici, proteomici e metabolomici potrebbe portare a una comprensione più dettagliata dei sottotipi di AR e a strategie terapeutiche ancora più personalizzate. L'applicazione di tecniche di machine learning e intelligenza artificiale a grandi dataset clinici potrebbe migliorare la nostra capacità di prevedere la risposta al trattamento basata su molteplici fattori, incluso lo stato sierologico.

La sieropositività, in particolare la presenza di ACPA, gioca un ruolo significativo nell'indirizzare la terapia dell'artrite reumatoide. Le evidenze attuali suggeriscono che i pazienti sieropositivi potrebbero beneficiare di un approccio terapeutico più aggressivo e personalizzato. Tuttavia, è importante ricordare che lo stato sierologico è solo uno dei molti fattori da considerare nella gestione dell'AR. Un approccio olistico che tenga conto delle caratteristiche individuali del paziente, della presentazione clinica e di altri biomarcatori rimane fondamentale per ottimizzare gli outcome terapeutici. Mentre la ricerca continua a svelare i complessi meccanismi alla base dell'AR, possiamo aspettarci ulteriori raffinamenti nelle strategie terapeutiche basate sulla sieropositività, portandoci verso un'era di medicina di precisione nella reumatologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2569-2581.
2. Seegobin SD, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. Arthritis Res Ther. 2014; 16(1): R13.
3. Sokolove J, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. Ann Rheum Dis. 2016; 75(4): 709-714.
4. Boeters DM, et al. Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: a study on anti-CarP antibodies as an example. Arthritis Res Ther. 2018; 20(1): 94.
5. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020; 79(6): 685-699.
6. Malmström V, et al. The immunopathogenesis

INDEX

of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. Nat Rev Immunol. 2017; 17(1): 60-75.
7. Bluett J, Barton A. Precision Medicine in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43(3): 377-387.
8. Tatar Z, et al. Rheumatoid arthritis with anti-citrullinated protein antibodies: current concepts on pathogenesis and implications for therapy. Joint Bone Spine. 2020; 87(1): 1-4.
9. Bugatti S, et al. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. Biomed Res Int. 2014; 2014: 681678.
10. Boeters DM, et al. ACPA-negative RA consists of subgroups: patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 121.
11. Iannone F, et al. Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF-α inhibitor in rheumatoid arthritis patients. Joint Bone Spine. 2015; 82(3): 187-191.

INDEX

L'ARTRITE REUMATOIDE DIFFICILE DA TRATTARE: RISVOLTI BIOLOGICI, CLINICI E SOCIALI

C. MONTECUCCO

Pavia

Non pervenuto.

INDEX

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: F.P. Cantatore (Foggia), *R. Gerli* (Perugia)

- LA DIAGNOSI DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE:
  PITFALLS AND UNCERTAINES
  Relatore: *L. Iaccarino* (Padova)

- MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: COMORBIDITÀ
  E RISCHIO NEOPLASTICO
  Relatore: *M. Fornaro* (Bari)

- SINDROME DI SJÖGREN: PERCHÉ ANCORA UNA MALATTIA ORFANA?
  Relatore: *S. Colafrancesco* (Milano)

INDEX

LA DIAGNOSI DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE: PITFALLS AND UNCERTAINES

L. IACCARINO

Università degli Studi di Padova

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo di patologie muscolari caratterizzate da infiammazione dei muscoli scheletrici. Queste malattie sono definibili come idiopatiche, poiché la causa esatta è sconosciuta, ma si ritiene che siano correlate a meccanismi immunologici alterati, che causano danni muscolari attraverso meccanismi di tipo autoimmunitario e/o infiammatorio. Le MII includono principalmente quattro malattie: la dermatomiosite, la polimiosite, la miopatia infiammatoria associata a corpo inclusi e la sindrome da anticorpi antisintetasi (1-6).

EPIDEMIOLOGIA E INCIDENZA

Le MII sono patologie rare, l'incidenza varia a seconda delle diverse forme di MII, ma si stima che la polimiosite e la dermatomiosite abbiano un'incidenza annua di circa 1-9 casi per milione di abitanti. La miopatia infiammatoria associata a corpo inclusi, una forma più rara, è generalmente diagnosticata in individui più anziani (dopo i 50 anni) e di sesso maschile. Sebbene siano malattie che colpiscono più frequentemente adulti di età avanzata, le MII possono verificarsi in persone di tutte le età, comprese le popolazioni pediatriche.

CLASSIFICAZIONE E DIFFERENZE TRA LE MII

Le miopatie infiammatorie idiopatiche possono essere suddivise in queste categorie principali (6):

Dermatomiosite

La dermatomiosite è una malattia infiammatoria che colpisce principalmente i muscoli scheletrici, ma si associa anche a manifestazioni cutanee. La dermatite è uno dei tratti distintivi della malattia, con lesioni cutanee tipiche, come eritema violaceo a livello delle palpebre (segno delle palpebre), rash maculopapulare a livello delle mani (segno di Gottron), e altre manifestazioni cutanee, che possono essere confuse con malattie dermatologiche. La DM può essere associata anche a complicazioni polmonari, cardiache e gastrointestinali e a neoplasie (5).

Polimiosite

La polimiosite è caratterizzata da un'infiammazione cronica dei muscoli scheletrici, in particolare quelli prossimali (come i muscoli delle spalle e delle cosce), che porta a debolezza muscolare. A differenza della dermatomiosite, la polimiosite non ha manifestazioni cutanee evidenti. La polimiosite è associata a una maggiore incidenza di altre malattie autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico o sclerodermia.

Miopatia infiammatoria associata a corpo inclusi (IBM)

La miopatia infiammatoria associata a corpo inclusi è una forma rara e progressiva di infiammazione muscolare. La malattia colpisce principalmente gli individui anziani e causa una progressiva debolezza muscolare che spesso inizia a livello delle mani e delle braccia. A differenza della polimiosite e della dermatomiosite, la IBM è meno suscettibile alla risposta al trattamento immunosoppressore e ha una progressione più lenta. I pazienti con IBM possono sviluppare un danno muscolare irreversibile.

Sindrome da anticorpi anti-sintetasi

La sindrome da anticorpi anti-sintetasi è una forma particolare di MII che presenta un quadro clinico distintivo rispetto alle forme tradizionali di dermatomiosite e polimiosite. È caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro le sintetasi aminoacil-tRNA, in particolare contro l'istidil-tRNA sintetasi (Jo-1), un enzima coinvolto nella

INDEX

sintesi proteica. La sindrome da anticorpi antisintetasi può essere considerata una variante autoimmunitaria delle miopatie infiammatorie, ed è strettamente associata a segni e sintomi particolari, tra questi ricordiamo l'artrite, la miosite e l'interstiziopatia polmonare. Si possono associate anche fenomeno di Ryanud e ipercheratosi della cute delle dita delle mani (mano da meccanico) (7).

PATOGENESI

La causa esatta delle miopatie infiammatorie idiopatiche non è ancora ben definita. Tuttavia, si ritiene che la patogenesi di queste malattie sia mediata da un disordine del sistema immunitario. In queste malattie, il sistema immunitario del corpo attacca erroneamente i muscoli, causando infiammazione e danno tissutale. In generale, si ritiene che ci siano due meccanismi principali coinvolti:

– *Meccanismo immunitario mediato da cellule T:* In particolare, le cellule T CD4+ e CD8+ possono attaccare i muscoli, favorendo l'infiammazione.
– *Meccanismo umorale:* L'attivazione di anticorpi specifici contro componenti muscolari o proteine vascolari è stata osservata in alcuni pazienti.

Inoltre, la predisposizione genetica gioca un ruolo importante nello sviluppo di queste malattie, con vari fattori genetici che possono aumentare il rischio di sviluppare una MII, anche se i meccanismi precisi sono ancora oggetto di studio.

SINTOMI E DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche delle MII variano a seconda del tipo di malattia, ma generalmente includono:

– *Astenia muscolare:* È il sintomo principale, che colpisce generalmente i muscoli prossimali (quelli vicino al tronco), come quelli delle spalle e delle cosce.
– *Dolore muscolare:* alcuni pazienti, ma non è frequente, lamentano anche dolore muscolare.
– *Manifestazioni cutanee (nel caso della dermatomiosite):* Eruzioni cutanee come il segno delle palpebre, il segno di Gottron (patognomonico per la dermatomiosite), o eritemi a livello del collo, torace e mani.

La diagnosi si basa su un insieme di criteri clinici, laboratoristici e strumentali. I principali strumenti diagnostici includono:

– *Esami del sangue:* Livelli elevati di enzimi muscolari, come la creatina chinasi (CK), la aldolasi e la transaminasi, che sono idicative di un danno muscolare (8).
– *Biopsia muscolare:* mostra tipicamente segni di infiammazione (infiltrati di linfociti e macrofagi) a livello del tessuto muscolare, con necrosi delle fibre muscolari e rigenerazione muscolare. Nella dermatomiosite, oltre a infiammazione, possono essere visibili danni ai vasi sanguigni e alterazioni delle fibre muscolari. Nella polimiosite, l'infiammazione è più pronunciata nelle fibre muscolari, con un predominio delle cellule T CD8. Nella miopatia infiammatoria con corpi inclusi, si osservano inclusioni dentro le fibre muscolari, che appaiono come strutture di aspetto anomalo. Inoltre, la biopsia muscolare può evidenziare segni di fibrosi (formazione di tessuto cicatriziale) o atrofia muscolare, utili per valutare il grado di progressione della malattia. Questo esame aiuta a escludere altre patologie e guida la scelta del trattamento terapeutico, offrendo informazioni cruciali per la gestione clinica delle MII (2, 4).
– *Autoanticorpi:* svolgono un ruolo cruciale nella diagnosi e nella comprensione delle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII). Questi autoanticorpi sono spesso usati come marker diagnostici e prognostici nelle MII. Uno dei principali autoanticorpi nelle MII è l'anticorpo anti-Jo-1, che è presente in circa il 20-30% dei pazienti. Questo anticorpo è diretto contro la sintetasi dell'aminoacil-tRNA e la sua presenza è associata a una forma di malattia con polmonite interstiziale e maggior rischio di complicazioni polmonari. Altri anticorpi comuni includono anticorpi anti-Mi-2, tipici della dermatomiosite, che sono associati a una forma meno grave e con una prognosi generalmente migliore. Esistono anche altri autoanticorpi più rari, come gli anticorpi anti-SRP (comuni nella miopatia associata a necrosi muscolare grave) e gli anticorpi anti-MDA5 (associati a una forma rapidamente progressiva di dermatomiosite con malattia polmonare interstiziale). La presenza di questi autoanticorpi non è solo utile per la diagnosi, ma può anche fornire informazioni sul decorso clinico e la risposta al trattamento, migliorando la gestione e il monitoraggio dei pazienti (9, 10).
– *Elettromiografia (EMG):* misura l'attività elettrica dei muscoli, fornendo informazioni sulla

INDEX

funzionalità neuromuscolare e aiutando a distinguere le MII da altre patologie muscolari o neurologiche. Nei pazienti con miopatia infiammatoria, l'EMG tipicamente mostra segni di attività anomala nelle fasi iniziali della malattia, come potenziali di unità motoria di bassa ampiezza e lentezza nel reclutamento delle fibre muscolari. Questi cambiamenti riflettono il danno a carico delle fibre muscolari e l'alterazione nella trasmissione neuromuscolare. Inoltre, l'EMG può evidenziare segni di irritazione nervosa o fibrillazioni muscolari, che indicano un'infiammazione attiva e la distruzione delle fibre muscolari. Nel caso della dermatomiosite e della polimiosite, l'EMG mostra alterazioni più evidenti nei muscoli prossimali (come quelli delle cosce e delle spalle), che sono i principali bersagli dell'infiammazione. Nella miopatia associata a corpi inclusi, l'EMG può mostrare una tipica disfunzione neuromuscolare progressiva con segni di danneggiamento più lento e meno reversibile (1, 3).

– *Imaging:* la risonanza magnetica (RM) è uno strumento diagnostico utile per valutare l'infiammazione muscolare e monitorare l'evoluzione della malattia. La RM consente una visione dettagliata dei muscoli e dei tessuti circostanti ed è particolarmente indicata per rilevare segni di infiammazione, edema muscolare e atrofia. Nelle MII, la RM può evidenziare aree di infiammazione muscolare, che appaiono come aree di aumento del segnale nelle sequenze pesate in T2, tipiche di un accumulo di acqua nei tessuti a causa dell'edema e dell'infiammazione. Queste alterazioni sono più evidenti nei muscoli prossimali come le cosce, le spalle e il bacino, che sono i principali bersagli delle miopatie infiammatorie. La RM è particolarmente utile per identificare la distribuzione dell'infiammazione muscolare e monitorare la risposta al trattamento. Inoltre, la RM può essere utilizzata per rilevare segni di fibrosi muscolare (indurimento dei tessuti) e atrofia muscolare nei casi avanzati, che indicano danni muscolari irreversibili. Sebbene la RM non sia diagnostica di per sé, rappresenta uno strumento complementare alla biopsia muscolare e all'EMG, offrendo una visione globale del danno muscolare e guidando la gestione clinica (3).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale delle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) è un processo complesso che richiede un'accurata valutazione clinica e l'uso di strumenti diagnostici avanzati per escludere altre patologie che possono presentare sintomi simili (6).

Miopatie metaboliche: Le miopatie metaboliche comprendono un ampio gruppo di patologie in cui i muscoli non riescono a produrre energia in modo adeguato, causando debolezza muscolare. Tra le miopatie metaboliche, le più comuni sono la miopatia da carenza di glicogeno (ad esempio, la malattia di McArdle) e le miopatie da difetti nei mitocondri. Queste malattie spesso si manifestano con debolezza muscolare che si accentua durante l'esercizio fisico, e non sono associate a infiammazione muscolare tipica delle MII. Tuttavia, l'EMG e la biopsia muscolare possono aiutare a distinguere le miopatie metaboliche dalle MII. La carenza di enzimi coinvolti nel metabolismo energetico può essere identificata tramite specifici test enzimatici, mentre nelle MII la biopsia mostrerà segni di infiammazione e necrosi muscolare.

Miopatie endocrine: Le patologie endocrine, come l'ipotiroidismo e l'ipercortisolismo (sindrome di Cushing), possono anch'esse causare debolezza muscolare, ma con caratteristiche cliniche diverse rispetto alle MII. Nell'ipotiroidismo, la debolezza è generalmente più diffusa e accompagnata da altri sintomi come aumento di peso, intolleranza al freddo, e rallentamento dei riflessi. La miopatia da Cushing è causata dall'esposizione cronica a livelli elevati di cortisolo e si presenta con debolezza muscolare principalmente a livello delle estremità inferiori. La diagnosi differenziale si basa sulla valutazione dei livelli ormonali, che differiscono significativamente tra queste condizioni e le MII. Inoltre, nelle MII, la creatinchinasi (CK) è solitamente elevata, mentre nelle miopatie endocrine i livelli di CK sono generalmente normali o lievemente elevati.

Miopatie da farmaci: Le miopatie da farmaci, in particolare quelle causate dall'uso di statine (farmaci ipolipemizzanti), sono un'altra causa comune di debolezza muscolare. Le statine, sebbene utili per il trattamento delle dislipidemie, possono causare miopatie, che vanno da una forma lieve (dolore muscolare) a una grave (rabdomiolisi). A differenza delle MII, le miopatie da farmaci non sono accompagnate da segni di infiammazione

INDEX

muscolare, ma i pazienti possono presentare un aumento dei livelli di CK. La sospensione del farmaco e la normalizzazione dei livelli di CK aiutano a confermare la diagnosi di miopatia da farmaco.

Malattie neurologiche: Le malattie neurologiche, come le neuropatie periferiche, le radicolopatie e le malattie del motoneurone, possono anche causare debolezza muscolare. La differenza principale rispetto alle MII è che nelle neuropatie e nelle malattie del motoneurone (come la sclerosi laterale amiotrofica), la debolezza è spesso accompagnata da atrofia muscolare e fascicolazioni (contrazioni muscolari involontarie), mentre nelle MII non è presente atrofia nelle fasi iniziali e la fascicolazione non è un segno predominante. Inoltre, l'EMG può mostrare differenze significative, come i cambiamenti caratteristici delle neuropatie o della sclerosi laterale amiotrofica, che non si riscontrano nelle MII.

Malattie autoimmuni sistemiche: Alcune malattie autoimmuni sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sclerodermia, possono manifestarsi con debolezza muscolare e segni infiammatori simili a quelli delle MII. Nel lupus, la debolezza muscolare è spesso accompagnata da altre manifestazioni sistemiche, come lesioni cutanee (es. eritema a farfalla) e artrite. Nella sclerodermia, la debolezza muscolare è spesso associata a rigidità cutanea e alterazioni vascolari. Gli autoanticorpi specifici (es. anti-dsDNA nel LES) e altre indagini laboratoriali sono fondamentali per differenziare queste condizioni dalle MII.

CONCLUSIONE

Nel work-up diagnostico delle delle miopatie infiammatorie è necessaria la valutazione di diversi elementi clinici, bioumorali e strumentali; questi permettono di arrivare ad una conclusione diagnostica affidabile solo se integrati tra di loro. La diagnosi differenziale delle miopatie infiammatorie idiopatiche è cruciale per evitare trattamenti inappropriati e migliorare gli esiti per i pazienti. Un'accurata valutazione clinica, combinata con esami di laboratorio, EMG, biopsia muscolare e imaging, è essenziale per distinguere le MII da altre patologie muscolari e sistemiche. La collaborazione tra diversi specialisti, come neurologi, reumatologi, endocrinologi e oncologi, è fondamentale per una diagnosi precisa e tempestiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Bohan A, Peter JD. Polymyositis and dermatomyositis. N Eng J Med. 1975; 13: 344-407.
2. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myositis and their subrgroups. Artritis & Rheuumatol. 2017; 12: 2271-2282.
3. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2004; 14: 337-345.
4. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003; 362: 971-982.
5. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. J Autoimmun. 2014; 48-49: 122-127.
6. Chinoy H, Lilleker JB. Pitfalls in the diagnosis of myositis Best Practice & Research Clin Rheumatol. 2020; 34: 101486.
7. Zanatta E, Cocconcelli E, Castelli G, et al. Interstitial lung disease with and without progressive fibrosing phenotype in patients with idiopathic inflammatory myopathies: data from a large multicentric cohort. RMD Open. 2023; 9: e003121.
8. Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. Auto Immun Highlights. 2014;5:87-94.9.
9. Ghirardello A, et al. The role of autoantibodies in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. Diagnostics, 13(12), 3080.Diagnostics. 2023; 13: 3080.
10. Loganathan A, Gupta L, Rudge A, et al. Assessing the sensitivity and specificity of myositis-specific and associated autoantibodies: a sub-study from the MyoCite cohort. Rheumatology (Oxford). 2024; 63: 2363-2371.

INDEX

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: COMORBIDITÀ E RISCHIO NEOPLASTICO

M. FORNARO

Reumatologia Universitaria, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica – (DiMePRe-J), Bari

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) comprendono un gruppo di malattie autoimmuni caratterizzate da debolezza muscolare e infiammazione, tra cui dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite con corpi inclusi (IBM), miopatia necrotizzante autoimmune (NAM) e la sindrome antisintetasi (AS). Tra le comorbidità più rilevanti per queste patologie vi sono il rischio neoplastico e altre complicanze sistemiche.

Il rischio di sviluppare neoplasie è particolarmente elevato nei pazienti con dermatomiosite, con circa il 20-25% dei casi associati a tumori, soprattutto nei primi tre anni dopo la diagnosi. Le neoplasie più comuni includono carcinoma ovarico, polmonare, gastrico e linfomi. La DM è spesso considerata una sindrome paraneoplastica, in cui la malattia autoimmune potrebbe essere scatenata dalla presenza di un tumore che esprime antigeni cross-reattivi con tessuti muscolari o cutanei. Il rischio maggiore si evidenzia nei pazienti con anticorpi anti-TIF1γ.

Nella polimiosite, il rischio di neoplasie è inferiore rispetto alla DM, ma comunque aumentato rispetto alla popolazione generale. La miopatia necrotizzante (NAM), una forma grave di miopatia caratterizzata da necrosi muscolare, è anch'essa associata a un rischio neoplastico significativo, sebbene i dati siano più limitati. Diversi autoanticorpi, come l'anti-SRP e l'anti-HMGCR, sono stati identificati in pazienti con NAM e possono essere correlati a una maggiore incidenza di tumori.

La sindrome antisintetasi (AS), caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi contro enzimi coinvolti nella sintesi proteica, come l'anti-Jo1, comporta un rischio più basso di neoplasie rispetto alla DM e alla NAM, ma è associata a una serie di altre comorbidità significative.

Le comorbidità più rilevanti nelle MII includono malattie polmonari, un aumento del rischio cardiovascolare e patologie mentali, tutte complicanze che possono influenzare negativamente la prognosi e la gestione clinica.

La *malattia interstiziale polmonare* (ILD) è una complicanza comune nella sindrome antisintetasi, nella DM e nella polimiosite, causando fibrosi polmonare e riduzione della capacità respiratoria. Nei pazienti con AS, la presenza di ILD rappresenta una delle principali cause di mortalità. Inoltre, il trattamento immunosoppressivo per le MII può aggravare la malattia polmonare.

I pazienti con miopatie infiammatorie, in particolare quelli con NAM, possono sviluppare *miocardite*, insufficienza cardiaca o aritmie. Le manifestazioni cardiache sono spesso sottovalutate ma rappresentano una causa significativa di morbilità.

Le *patologie della salute mentale*, come ansia e depressione, sono altre comorbidità relativamente comuni in questo gruppo di pazienti e possono influenzare fortemente l'aderenza alla terapia e peggiorare la sintomatologia clinica.

Considerando l'elevato rischio neoplastico, è essenziale eseguire uno *screening oncologico* approfondito nei pazienti con DM, NAM e altre MII. Questo include esami di imaging e indagini mirate in base al profilo di rischio individuale. La gestione deve essere multidisciplinare, coinvolgendo reumatologi, oncologi e pneumologi, per monitorare sia la progressione delle neoplasie che delle comorbidità.

In sintesi, le miopatie infiammatorie, oltre al rischio neoplastico, presentano diverse comorbidità che complicano la gestione clinica. Un approccio integrato e personalizzato è fondamentale per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti.

INDEX

BIBLIOGRAFIA

1. Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, et al. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group Cancer Screening Expert Group; Aggarwal R. International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. Nat Rev Rheumatol. 2023 Dec;19(12):805-817. doi: 10.1038/s41584-023-01045-w. Epub 2023 Nov 9. Erratum in: Nat Rev Rheumatol. 2024 May; 20(5): 315.
2. Fornaro M, Venerito V, Iannone F, et al. POS1216 multimorbidity and promis health outcomes in patients with idiopathic inflammatory myopathies: data from a large, global e-survey (COVAD Study) Annals of the Rheumatic Diseases 2023; 82: 942-943.
3. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. J Clin Med. 2019 Nov 18; 8(11): 2013.
4. Trybuch A, Tarnacka B. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis: diagnostic approaches. Reumatologia. 2023; 61(3): 202-212. doi: 10.5114/reum/168362. Epub 2023 Jul 2.
5. Lanis A, Alexanderson H, Ardalan K, et al. Mental health in paediatric and adult myositis-related diseases: current state of research, interventions, and future steps from the MIHRA Psychological Impact Scientific Working Group. Clin Exp Rheumatol. 2024 Feb; 42(2): 413-424.

INDEX

SINDROME DI SJÖGREN: PERCHÉ ANCORA UNA MALATTIA ORFANA?

S. COLAFRANCESCO [1,2,4], R. PRIORI [3], E. SIMONCELLI [3], C.F. SELMI [1,2], C. PITZALIS [1,2,4]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele;
[2]Rheumatology and Clinical immunology, Istituto di Ricovero e Cura a carattere Scientifico, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano;
[3]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma Sapienza, Roma;
[4]Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, William Harvey Research Institute and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, UK

La sindrome di Sjögren (SjS) è una patologia infiammatoria sistemica autoimmune che colpisce le ghiandole esocrine e si caratterizza per la presenza di una disfunzione ghiandolare che si manifesta tipicamente con lo sviluppo di xeroftalmia e xerostomia. L'eterogeneità clinica e sierologica di questa condizione è estremamente rilevante come mostrato sia dall'impegno istologico (che può variare da piccoli foci infiammatori a vere e proprie strutture linfoidi ectopiche) che dalle caratteristiche sierologiche (positività o meno per autoanticorpi quali anti-Ro52/SSA, anti Ro60/SSA, anti-La/SSB, Fattore Reumatoide) (1). L'utilizzo di *conventional disease modyfing anti rheumatic drugs (cDMARDs)* è guidato dal diverso tipo di impegno sistemico che può caratterizzare la patologia (2). Ciononostante, è particolarmente rilevante come ad oggi non si disponga ancora di farmaci sia convenzionali (cDMARDs) che biologici o sintetici (b/sDMARDs) che si siano dimostrati realmente efficaci nel modificare il decorso della malattia. In tal senso, l'attuale assenza di b/sDMARDs approvati per la SjS rappresenta un reale *unmet need*. Per questo motivo negli ultimi anni sono stati condotti numerosi sforzi che hanno condotto, a partire dal 2019/2020, ad una progressiva inversione di rotta. Gli ultimi cinque anni hanno visto infatti sia l'avvento di nuovi farmaci biologici [ianalumab (3), iscalimab (4), dazodalibep (5), remibrutinib (6), e telitacicept (7)] dimostratisi efficaci in *trials* clinici di fase II e III, che una rivalutazione di farmaci già noti [rituximab e belimumab (8)] che hanno dato prova di efficacia dopo studi clinici preliminari non estremamente convincenti.

Una possibile spiegazione alla base del successo degli ultimi studi clinici condotti sulla SjS è l'introduzione di alcune modifiche "metodologiche" che hanno fortemente incrementato la possibilità di osservare un effetto clinicamente rilevante. Nei recenti trial clinici, infatti, i criteri di inclusione si sono basati principalmente sulla presenza di un'elevata attività di malattia (definita come valori di ESSDAI ≥5), sulla positività auto anticorpale (anti-Ro/SSA) e sulla presenza di una breve durata di malattia. L'utilizzo di criteri più stringenti ha aumentato la validità interna di questi studi ottimizzando, attraverso l'utilizzo una popolazione più omogenea, la possibilità di osservare una differenza significativa nel *primary endpoint* (9). Tuttavia, se da un lato questo raffinamento metodologico ha portato a risultati incoraggianti, dall'altro ha ridotto la validità esterna di questi studi clinici traducendosi nell' impossibilità di estendere i dati di efficacia all' intera popolazione di pazienti affetti da SjS che, come sappiamo, è una popolazione estremamente eterogenea. Per questo motivo, negli ultimi anni i *trials* clinici si sono ulteriormente modificati introducendo per la prima volta l'analisi di una doppia coorte di pazienti: da una parte pazienti con elevata attività di malattia (ESSDAI ≥5) ed alto carico di sintomi, dall'altro pazienti con bassa attività di malattia (ESSDAI <5) ma persistenza di un elevato impatto dei sintomi sulla qualità di vita ("*high symptom burden*"). I due più recenti *clinical trials* che hanno documentato una possibile efficacia di farmaci aventi come target l'asse CD40-CD40L (4, 5) hanno avuto il merito di utilizzare questo nuovo design che ha permesso per la prima volta di osservare l'effetto di terapie innovative anche in pazienti di norma esclusi dagli studi clinici.

INDEX

Il concetto di eterogeneità è diventato quindi centrale nella SjS ed ha permesso di intraprendere una nuova strada che nei prossimi anni vedrà probabilmente i suoi frutti in ambito di terapeutico. Negli ultimi anni infatti, diversi studi sono stati pionieri nel descrivere lo spettro di eterogeneità della SjS. Il primo è quello pubblicato da Tarn e colleghi nel 2019 (10) in cui sono stati identificati per la prima volta quattro sottogruppi di pazienti affetti da SjS: "*low symptom burden*", "*high symptom burden*", "*dryness dominant with fatigue*" e "*pain dominant with fatigue*". È interessante notare, come questa stratificazione, basata sulla sintomatologia riportata dal paziente, corrisponda effettivamente a differenze nei gruppi di pazienti sia dal punto di vista clinico che sierologico. Tale considerazione risulta ancor più rilevante se si considera che alcuni *clinical trials* che sembravano aver fallito, se rivalutati alla luce di questa nuova stratificazione, mostrano dati di efficacia (10). Successivamente, utilizzando una metodologia di stratificazione che include non solo i sintomi riportati dal paziente ma anche l'attività di malattia e le caratteristiche sierologiche, Nguyen et al. (11) hanno identificato tre ulteriori sottogruppi di pazienti con SjS: "B-*cell active disease and low symptom burden*", "*high systemic disease activity*" e "*low systemic disease activity and high symptom burden*" [LSAHS]). Tra questi, il gruppo identificato come LSAHS è simile a quello valutato come seconda coorte negli studi di iscalimab (4) e dazodalibep (5), confermando quindi l'importanza di includere questo sottogruppo di pazienti negli studi clinici sulla SjS. I pazienti appartenenti al gruppo LSAHS sembrerebbero avere una progressione di malattia più lenta nonchè un ridotto rischio di sviluppo di linfoma; tale dato, suggerisce la presenza di meccanismi fisiopatologici sottesi alla malattia variabili a seconda del sottogruppo di pazienti. Questa ipotesi è stata recentemente confermata da uno studio che ha mostrato nei quattro sottogruppi di pazienti identificati da Tarn et al. (12), la presenza di un diverso profilo proteomico (e quindi molecolare), a livello del sangue periferiferico. Alla luce di queste conoscenze, indagare diverse opzioni terapeutiche possibilmente valide in diversi sottotipi di pazienti risulta quindi estremamente necessario.

L'introduzione di criteri di inclusione che tengano conto dell'eterogeneità dei pazienti non è l'unico grande cambiamento che è avvenuto negli ultimi anni in ambito di studi clinici sulla SjS. Un'ulteriore novità è rappresentata dalla creazione e validazione di nuove misure di *outcome* composite quali CRESS (*Composite of Relevant Endpoints for Sjögren Syndrome*) (13) e lo STAR (*Sjögren Tool for Assessing Response*) (14). Questi nuovi indici di risposta tengono conto non più solo dell'ESSDAI (*Sjögren's syndrome disease activity index*) ma anche di variabili, cliniche (sintomi e segni legati alla secchezza) e biologiche (profilo sierologico) che precedentemente non erano considerate. L'utilizzo di queste nuove misure di *outcome* composite è già in atto in alcuni *clinical trials* al momento in corso.

Per concludere, dopo anni in cui il panorama terapeutico della SjS è rimasto immutato a causa dell'insuccesso di numerosi studi clinici, qualcosa sta finalmente cambiando. Le modifiche nel design dei *clinical trials*, così come le recenti evidenze che arricchiscono la nostra conoscenza sulla eterogeneità della SjS, permetteranno verosimilmente di ottenere risultati importanti nei prossimi anni e renderanno, finalmente, questa malattia non più "orfana" da un punto di vista terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Brito-zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16047.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(1): 3-18.
3. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet.* 2022; 399: 161-171.
4. Fisher BA, Mariette X, Papas A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous iscalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Lancet.* 2024; 10, 404(10452): 540-553.
5. St Clair EW, Baer AN, Ng W-F, et al. CD40 ligand antagonist dazodalibep in Sjögren's disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nat Med.* 2024; 30: 1583-1592.
6. Dörner T, Kaul M, Szántó A, et al. Efficacy and

INDEX

safety of remibrutinib, a selective potent oral BTK inhibitor, in Sjögren's syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83: 360-71.
7. Xu D, Fang J, Zhang S, et al. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2024; 63: 698-705.
8. Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight.* 2022; 7: e163030.
9. Colafrancesco S, Priori R. Sjögren's disease: a new era for clinical trials? *Lancet*. 2024; 404(10452): 498-499.
10. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol.* 2019; 1: e85-94.
11. Nguyen Y, Nocturne G, Henry J, et al. Identification of distinct subgroups of Sjögren's disease by cluster analysis based on clinical and biological manifestations: data from the cross-sectional Paris-Saclay and the prospective ASSESS cohorts. *Lancet Rheumatol.* 2024; 6: e216-25.
12. Berry JS, Tarn J, Casement J, et al. Examining the biological pathways underlying clinical heterogeneity in Sjögren's syndrome: proteomic and network analysis. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83: 88-95.
13. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF, et al. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(8): e553-e562.
14. Seror R, Baron G, Camus M, et al. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(7): 979-989.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

VERSO EULAR 2025 (I)

Moderatori: S. Bugatti (Pavia), *I. Prevete* (Roma)

SYNOVIAL MARKERS IN REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS: DISTINGUISHING NON-INFLAMMATORY AND PERSISTENT INFLAMMATORY PHENOTYPES

A. Giollo, M. Salvato, F. Frizzera, K. Khalid, M. Fedrigo, A. Angelini, A. Doria

Padova

UNSUPERVISED MACHINE LEARNING IDENTIFIES DISTINCT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT ENDOTYPES BASED ON B CELL PHENOTYPING AND AUTOANTIBODY PROFILES WITH DIFFERENTIAL RESPONSE TO BELIMUMAB

R. Depascale[1], N. Cetrez[2], J. Lindblom[2], L. Palazzo[2], M. Zen[1], L. Iaccarino[1], D. Nikolopoulos[2], I. Parodis[2], M. Gatto[3], A. Doria[1]

[1]Padova, [2]Stockholm – SE, [3]Torino

CELLULAR AND MOLECULAR DECONSTRUCTION OF (TENO)SYNOVIAL TISSUE ACROSS DIFFERENT RHEUMATOID ARTHRITIS PHASES

L.A. Coletto[1], C. Di Mario[2], D. Somma[1], B. Tolusso[2], P. Rizzuti[2], D. Bruno[2,3], C. Tur[2], T. Hubert[2], B. Fresch[2], L. Petricca[2], M.R. Gigante[2], A. Elmesmari[1], L. Macdonald[1], R. Benvenuta[2], M. Gessi[2], E. Gremese[2], M.A. D'Agostino[2], M.M. Lizzio[2], M. Kurowska Stolarska[1], S. Alivernini[2]

[1]Glasgow – UK, [2]Roma, [3]Verona

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

M. Capodiferro[1], V. Venerito[1], T. Manigold[2], D. Markham[3], M. Blanchard[3], T. Hugle[3], F. Iannone[1]

[1]Bari, [2]Bern – CH, [3]Lausanne – CH

INDEX

SYNOVIAL MARKERS IN REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS: DISTINGUISHING NON-INFLAMMATORY AND PERSISTENT INFLAMMATORY PHENOTYPES

A. GIOLLO [1], M. SALVATO [1], F. FRIZZERA [1], K. KHALID [1], M. FEDRIGO [2], A. ANGELINI [2], A. DORIA [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università Padova;
[2]Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedale Università Padova

Scopo del lavoro. Refractory rheumatoid arthritis (RA) is an emerging clinical condition with two proposed patterns: Non-inflammatory refractory RA (NIRRA) and persistent inflammatory RA (PIRRA). NIRRA is associated with higher comorbidities, obesity, and painful syndromes, while PIRRA is characterized by musculoskeletal ultrasound (MSUS)-confirmed active inflammation or elevated inflammatory markers. However, MSUS and inflammatory markers do not clearly define NIRRA or PIRRA, and the association with underlying synovial pathology remains unclear.
This study aimed to compare synovial inflammation, immunohistochemistry (IHC), and the main synovial pathotypes (lymphoid, diffuse myeloid, and fibroid/pauci-immune) in patients with NIRRA, PIRRA, and non-refractory RA.
Materiali e metodi. This prospective, observational cohort study included patients with established RA unresponsive to standard therapy, conducted between January 23 and January 10, 2024. All patients had active disease (clinical disease activity index >10). MSUS-guided synovial biopsies were performed following EULAR-OMERACT guidelines (Figure 1). Joint inflammation was graded (0 to 3) using OMERACT, and the Krenn Synovial Score (KSS) was calculated. Patients' perceptions were assessed using patient-reported outcome measures, including SF-36, HAQ-DI, and FACIT-F.

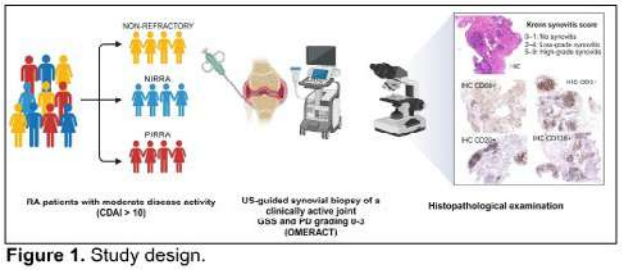


Figure 1. Study design.

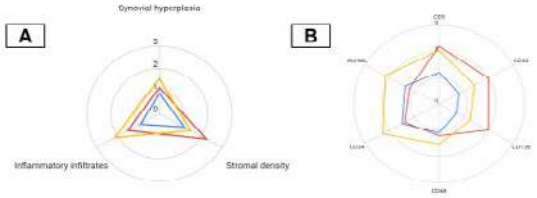


Figure 2. Clinically relevant associations between refractory RA and KSS (A), and IHC (B) are herein described with the help of spidergrams. NIRRA are represented by blue lines; PIRRA by red lines; and non-ReRA by orange lines. Act-ML, actin; CD, cluster of differentiation.

Table 1. Comparison of clinical characteristics between NIRRA, PIRRA and non-refractory RA.

	PIRRA (n=5)	NIRRA (n=10)	non-NIRRA (n=23)
TJC 0-28	4 (6)	3 (10)	2 (2)
SJC 0-28	6 (3)	1 (11)	2 (1)
PGA 0-100	85 (11)	63 (18)	41 (62)
VAS-MS 0-100 (intensity)	72 (21)	47 (64)	31 (54)
VAS-MS 0-100 (duration)	52 (17)	57 (50)	50 (54)
VAS-Pain 0-100	75 (34)	67 (33)	40 (66)
PhGA 0-100	60 (28)	21 (63)	30 (30)
CRP, mg/L	5 (41)	1 (0)	1 (10)
b/tsDMARD classes, n [min, max]	4 (2) [2,4]	1 (1) [1,3]	0 (0) [1,1]

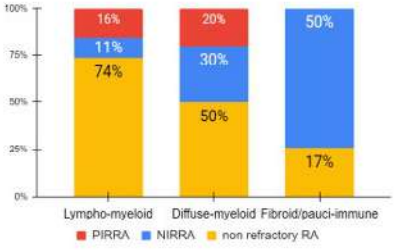


Figure 3. Associations between pathotypes and clinical features.

INDEX

Risultati. Of the 47 patients who underwent US-guided synovial biopsies, 38 were analyzed (68.6% females, median age 59 years). The median disease duration was 5 years (Table 1). PIRRA was diagnosed in 5 (13.2%) patients, NIRRA in 10 (26.3%), and non-refractory RA in 23 (60.5%). Compared to PIRRA, NIRRA patients had lower MSUS scores, fewer tender joints, lower inflammatory markers, and lower physician global assessment scores. NIRRA patients had lower SF-36 scores in most domains, while PIRRA patients had the best emotional domain scores, even surpassing non-refractory patients (Figure 2). FACIT-F and HAQ-DI scores did not differ significantly among the groups. Body weight and comorbidities were similar except for fibromyalgia and depression, more common in NIRRA and non-refractory patients than in PIRRA. Synovial histology showed the lowest KSS in NIRRA patients. Synovial hyperplasia, density, and infiltrates were lowest in NIRRA, while density was highest in PIRRA. PIRRA patients had the highest CD20+ and CD138+ scores, while NIRRA had lower scores for all IHC markers. The fibroid/pauci-immune pathotype was most common in NIRRA patients (50%) compared to 0% in PIRRA and 17.4% in non-refractory patients. The lymphoid pathotype was more frequent in PIRRA (60%) and non-refractory (61%) patients (Figure 3).

Conclusioni. NIRRA patients exhibited a more prevalent fibroid/pauci-immune pathotype, while PIRRA patients showed a lymphoid pathotype. These findings suggest a mechanistic basis for categorizing refractory RA into two distinct groups.

INDEX

UNSUPERVISED MACHINE LEARNING IDENTIFIES DISTINCT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT ENDOTYPES BASED ON B CELL PHENOTYPING AND AUTOANTIBODY PROFILES WITH DIFFERENTIAL RESPONSE TO BELIMUMAB

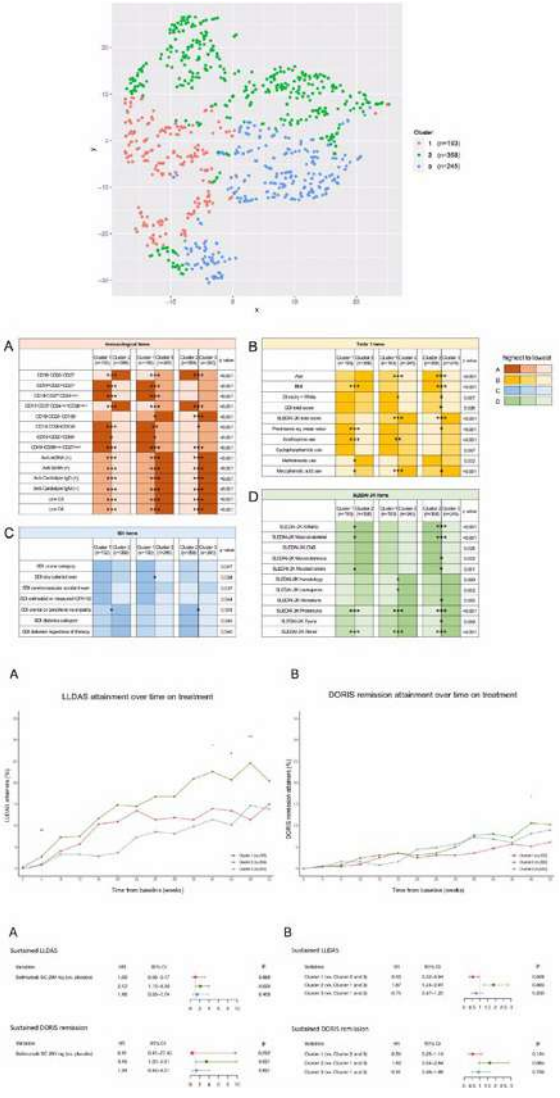
R. DEPASCALE [1], N. CETREZ [2], J. LINDBLOM [2], L. PALAZZO [2], M. ZEN [1], L. IACCARINO [1], D. NIKOLOPOULOS [2], I. PARODIS [2], M. GATTO [3], A. DORIA [1]

[1]Dipartimento di Medicina DIMED, Divisione di Reumatologia, Padova;
[2]Dipartimento di Medicina, Divisione di Reumatologia, Stoccolma, Sweden;
[3]Dipartimento di Scienza Cliniche e Biologiche, AO Mauriziano, Torino

Objective. To determine systemic lupus erythematosus (SLE) endotypes according to B cell immunophenotyping and serological profile and assess endotypes' response to belimumab.

Materials and methods. We analysed data from 796 patients with SLE from the phase III trial BLISS-SC. Unsupervised machine learning employing principal component analysis and subsequent clustering determined endotypes based on B cell immunophenotyping and serological profiles. Cox regression was used to assess belimumab efficacy on inducing lupus low disease activity state (LLDAS) and Definitions of Remission in SLE (DORIS) remission within clusters.

Results. Three endotypes were determined (Figure 1). Compared to each other, cluster 1 (n=193) displayed higher proportions of CD19+CD24b+ CD27+ regulatory B cells [mean±standard deviation (SD):35.8%±12.6%],CD19+CD20+CD27+ bulk memory B cells (32.0%±9.9%), CD19+ CD20+CD69+ activated B cells (0.2%±0.3%), CD19+CD20-CD138+ long-lived plasma cells (0.7%±1.0%), and CD19+CD38b+CD27b+ SLE-associated plasma cells (6.6%±7.0%). Cluster 2 (n=358) displayed higher proportions of CD19+ CD24b+CD38b+CD27- transitional B cells (6.5% ±9.2%) and CD19+CD20+CD27- naïve B cells (85.5%±7.2%), and lower proportions of CD19+ CD20-CD138+ peripheral long-lived plasma cells (0.2%±0.3%) and CD19+CD38b+CD27b+ SLE-associated plasma cells (1.6%±2.2%). Cluster 3 (n=245) displayed a higher proportion of CD19+ CD20+CD138+ short-lived plasma cells (0.1%± 0.2%) and higher serological activity, being



INDEX

enriched in anti-double stranded(ds)DNA, anti-extractable nuclear antigens (ENA), antiphospholipid antibodies, and hypocomplementemia. Next, we investigated differences with regard to clinical manifestations, demographics and treatments across clusters, which are reported in Figure 2. Patients in cluster 2 more frequently were in LLDAS throughout the study period compared to patients in cluster 1 and cluster 3. Cluster 2 also displayed a significantly higher percentage of DORIS remission at weeks 48 and 52 compared with cluster 1 and 3 (Figure 3). Cox regression analysis revealed that belimumab was superior to placebo in attaining sustained LLDAS (hazard ratio [HR]: 2.12; 95% confidence interval [CI]: 1.13-4.00; p=0.020) and sustained DORIS remission (HR 3.45; 95% CI: 1.20–9.91; p=0.021) in cluster 2. No such association was found in cluster 1 or cluster 3 (Figure 4).

Conclusion. Three distinct SLE endotypes were identified based on B cell immunophenotyping and serological profiles, showing differential benefit from belimumab therapy.

INDEX

CELLULAR AND MOLECULAR DECONSTRUCTION OF (TENO) SYNOVIAL TISSUE ACROSS DIFFERENT RHEUMATOID ARTHRITIS PHASES

L.A. COLETTO [1], C. DI MARIO [2], D. SOMMA [1], B. TOLUSSO [2], P. RIZZUTI [3], D. BRUNO [2,4,5], C. TUR [3], T. HUBERT [3], B. FRESCH [3], L. PETRICCA [3], M.R. GIGANTE [3], A. ELMESMARI [1], L. MACDONALD [1], R. BENVENUTA [6], M. GESSI [6], E. GREMESE [2,5], M.A. D'AGOSTINO [3], M.M. LIZZIO [3], M. KUROWSKA STOLARSKA [1], S. ALIVERNINI [2,3]

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

Purpose. Subclinical tenosynovial (TS) inflammation in patient with clinically suspected arthralgia (CSA) emerged as an early, sensitive, and specific trait of rheumatoid arthritis (RA), and as the first pathological event in the preclinical phase of experimental arthritis (1, 2). Thus, evaluation of cellular and molecular TS composition may provide a better understanding of RA onset. We developed a minimally invasive ultrasound (US)-guided technique to retrieve TS from the extensor and flexor tendon compartment of the hand/wrists with the aim of assessing the histological and molecular features across RA trajectory and compare it with paired synovial tissue (ST) samples.
Methods. TS was successfully retrieved in 82 patients: n=40 with CSA (7 of whom with US detected subclinical inflammation) and n=42 with RA (n=8 naïve, n=13 resistant to csDMARDS, n=17 to bDMARDs, and n=4 in remission). RA patients with synovitis in an adjacent joint to the tendon of interest underwent paired US-guided ST biopsies (n=13). Lining hyperplasia and inflammatory infiltrate degree was assessed by H&E and immunohistochemistry. TS from 2 active RA patients were analysed using single-cell RNA sequencing (10xGenomics) and integrated with a dataset of ST RA (3).
Results. Lining hyperplasia and inflammatory infiltrate (CD68, CD3 and CD20 cells) of TS reflected disease activity, being higher in naïve or resistant to cs/bDMARDs patients compared to CSA and remission RA (One-way ANOVA: $p<0.0001$ for CD68, CD3 and CD20, respectively). Paired TS and ST samples from two adjacent anatomical locations showed comparable enrichment of CD68pos, CD20pos and CD3pos cells in active RA ($p>0.05$). 6474 cells were sequenced from 2 TS and integrated with 2 active RA-ST. Overall, TS and ST showed comparable cell composition including immune and stromal cells. Comparative analysis of the myeloid compartment (1324 TS cells and 2370 ST cells) revealed 8 distinct clusters with different distribution between tissues: for example, MERTKposPDE4pos macrophages were TS-specific, MERTKposTREM2low macrophages were ST-specific, while similar clusters of DCs were present in both.
Conclusions. Tenosynovium is an accessible tissue with distinct transcriptomic signatures. Further analysis may shed light on the mechanisms of RA onset and progression.

REFERENCES

1. Niemantsverdriet, et al. Clin Exp Rheumatol. 2018.
2. Hayer, et al. Arthritis Rheum 2007.
3. Alivernini, et al. Nat Med. 2020.

INDEX

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

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

[1]Rheumatology Unit, DiMePre-J), University of Bari Aldo Moro, Bari;
[2]Department of Rheumatology, Inselspital, University Hospital Bern, Berna, Switzerland;
[3]Department of Rheumatology, University Hospital (CHUV) and University of Lausanne, Losanna, Switzerland

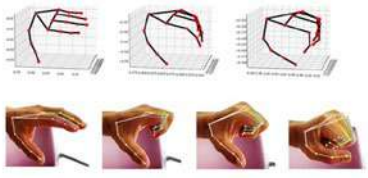
Introduction and purpose. Hand motion tracking using smartphone cameras and deep learning has the potential to revolutionize remote assessment of disease activity in rheumatoid arthritis (RA) patients, enabling telemedicine and improving access to care. This study aimed to investigate the association between hand motion tracking features obtained through computer vision in smartphone cameras and disease activity in RA patients and to implement a computer vision-based tool for RA disease activity monitoring.

Methods. One hundred patients with classified RA were included in the study, with 81 patients from two European Rheumatology centers constituting the training dataset and 19 patients from another center forming the test dataset. Disease activity was assessed using the Erythrocyte Sedimentation Rate-Disease Activity Score 28 (DAS28), Swollen Joint Count (SJC), Tender Joint Count (TJC), and Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI).

Figure 1
Scan the QR code to appreciate the computer vision workflow.

Computer vision workflow.





This research investigated the link between hand movement tracking data from smartphone cameras using computer vision and disease activity in rheumatoid arthritis patients. The algorithm recorded the mean joint angle change during flexion and the time to reach maximal flexion for the proximal and distal interphalangeal (PIP, DIP) and metacarpophalangeal (MCP) joints over five iterations.

Cohort characteristics in training dataset

Variables	Av.Obs.	
Female, n(%)	81	72 (88.88)
Age, mean ± SD, years	81	57.70 ± 12.83
Disease Duration, mean ± SD, years	56	5.9 ± 6.98
RF positive, n(%)	54	41 (75.93)
ACPA positive, n(%)	54	37 (68.52)
DAS28, mean ± SD	81	3.27 ± 1.33
DAS28 LDA/Remission, n(%)	81	47 (58.02)
SJC, mean ± SD	81	2.12 ± 4.17
TJC, mean ± SD	81	3.90 ± 5.15
HAQ-DI, median (IQR)	51	0.75 (0.25-1.25)
Methotrexate, n(%)	56	29 (51.79)
bDMARDs, n(%)	56	42 (75.00)
Low dose steroids (≤ 7.5 mg PDNeq, n(%)	81	30 (36.59%)
Time to maximal flexion, mean ± SD, s	81	0.81 ± 0.44
MCP degree change, mean ± SD	81	57.66 ± 22.65
PIP degree change, mean ± SD	81	71.29 ± 31.51
DIP degree change, mean ± SD	81	49.45 ± 21.40
Predictors of DAS28 LDA-Remission		
	OR	95%CI
PIP degree change	1.04	1.02-1.07
DIP degree change	1.03	1.01-1.07
Mean time to maximal flexion, s	0.18	0.04-0.81

Among the 81 patients in the training dataset (72 female, 88.88%; mean age 57.70 ± 12.83), 47 (58.02%) had low disease activity (LDA) or were in remission, while 34 (41.98%) had moderate-to-high disease activity (HDA).

Figure 1 – panel A
The prediction performance was analyzed using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve for both the training and test datasets. Panel A shows predicted DAS28-LDA remission with an AUROC of 0.80 for the training dataset

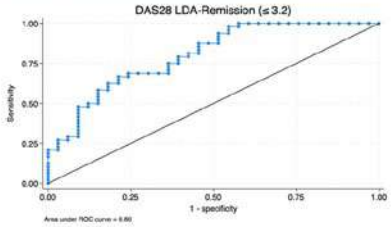
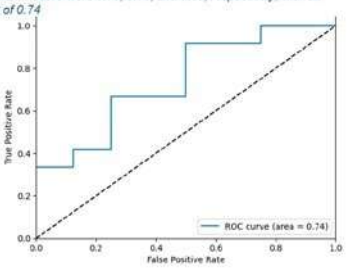


Figure 1 – panel B
Panel B shows predicted DAS28-LDA remission with an AUROC of 0.80 for the test dataset . On the test dataset, the weighted average precision, recall, and F1-score were 0.70, 0.70, and 0.69, respectively, with an AUROC of 0.74



INDEX

An ad-hoc hand motion analysis app based on the MediaPipe API was developed, and patients were asked to perform finger flexion making a fist for 5 iterations with the dominant limb. The algorithm tracked the mean degree change of joint angle on flexion and the mean time to maximal flexion for 5 iterations in seconds (QR code, Figure 1). Patients with established RA deformities were excluded. The association between kinetic covariates and DAS28 was tested using a multivariate logistic regression model, and the prediction performance was analyzed using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve for both the training and test datasets. The correlation between kinetics variables, disease activity, and patient-reported outcome measures was investigated using Spearman's ρ.

Results. Among the 81 patients in the training dataset (72 female, 88.88%; mean age 57.70±12.83), 47 (58.02%) were classified as having low disease activity (LDA) or in remission, while 34 (41.98%) had moderate-to-high disease activity (HDA). The mean degree change of joint angle of proximal (OR 1.04, 95%CI 1.02-1.07) and distal interphalangeal joints (OR 1.03, 95%CI 1.01-1.07), together with mean time to maximal flexion (OR 0.18, 95%CI, 0.04-0.81), predicted DAS28-LDA remission with an AUROC of 0.80 for the training dataset (Figure 1 Panel A). On the test dataset, the weighted average precision, recall, and F1-score were 0.70, 0.70, and 0.69, respectively, with an AUROC of 0.74 (Figure 1 panel B).

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

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

MISCELLANEA (I)

Moderatori: M. Di Franco (Roma), *F. Ursini* (Bologna)

VITA SESSUALE NELLA SINDROME FIBROMIALGICA: CARATTERISTICHE E DIFFERENZE LEGATE AL GENERE

G. Dolcini, M. Favretti, D. Franculli, C. Gioia, A. De Vita, C. Cauli, I. Rondinelli, R. Priori, C. Iannuccelli, F. Conti, M. Di Franco

Roma

L'IMPATTO DELLA FRAGILITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: ANALISI DEL FRAILTY INDEX NEI DATABASE AMMINISTRATIVI DELLA REGIONE LOMBARDIA

C. Garaffoni[1], E. Silvagni[1], A. Bortoluzzi[1], G. Occhino[2], P. Delvino[2,3], M.G. Valsecchi[2], P. Rebora[2], C.A. Scirè[2,3]

[1]Cona, FE, [2]Milano, [3]Monza

ASSESSMENT OF FATIGUE IN A MONOCENTRIC ITALIAN COHORT OF RHEUMATIC DISEASES (RDS) PATIENTS THROUGH VALIDATED QUESTIONNAIRES: PRELIMINARY DATA FROM THE IDEA-FAST PROJECT

G. Voltarel, L. Moschetti, M. Bondioli, C. Orlandi, E. Pazzi, J. Mora, C. Bani, S. Bonomelli, A. Rizzardi, A. Pilotto, A. Padovani, M. Fredi, F. Franceschini

Brescia

NOT ONLY PREGNANCY IS AT RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: A FOCUS ON POSTPARTUM EXPERIENCE IN A REFERRAL CENTER

D. Zucchi[1,2], B. Ciribè[1], F. Monacci[1], E. Elefante[1], C. Ietto[1], G. Cascarano[1], S. Gori[1], V. Gelsi[1], L. Carli[1], C. Tani[1], M. Mosca[1]

[1]Pisa, [2]Siena

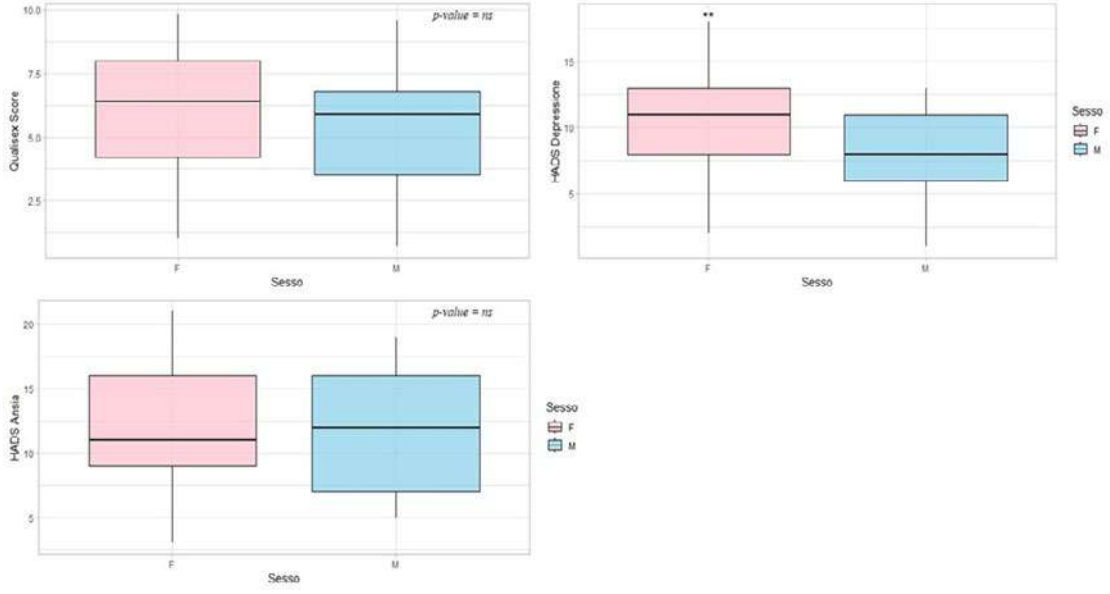
INDEX

VITA SESSUALE NELLA SINDROME FIBROMIALGICA: CARATTERISTICHE E DIFFERENZE LEGATE AL GENERE

G. DOLCINI, M. FAVRETTI, D. FRANCULLI, C. GIOIA, A. DE VITA, C. CAULI, I. RONDINELLI, R. PRIORI, C. IANNUCCELLI, F. CONTI, M. DI FRANCO

Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome fibromialgica (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso persistente da almeno 3 mesi accompagnato da sintomi sistemici come astenia, facile faticabilità, disturbi del sonno, alterazioni cognitive, ansia/depressione e cefalea. Tali sintomi hanno un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, inclusa l'attività sessuale, aspetto spesso trascurato nella valutazione clinica. Recentemente il il Qualisex, questionario utilizzato nella valutazione della funzione sessuale, è stato validato in una coorte di pazienti italiani donne affette da FM. Lo scopo di questo studio è identificare le caratteristiche associate a disfunzione dell'attività sessuale in pazienti di sesso femminile affetti da FM. Inoltre, obiettivi secondari sono la validazione preliminare del Qualisex in pazienti FM di sesso maschile e la valutazione di eventuali differenze nell'attività sessuale, nell'ansia e nella depressione tra pazienti di genere maschile e femminile.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 489 pazienti di sesso femminile affetti da FM afferenti all'Ambulatorio per la diagnosi e cura della fibromialgia a partire dal Gennaio 2020. Per la valutazione degli obbiettivi secondari, sono stati reclutati consecutivamente 29 pazienti di sesso maschile, abbinati per età e stato civile con altrettante donne. La qualità sessuale è stata valutata tramite questionario Qualisex, mentre ansia e depressione sono state valutate tramite HADS.
Risultati. L'analisi univariata ha mostrato un funzionamento sessuale peggiore nelle donne con un livello di istruzione più basso, casalinghe, con concomitante diagnosi di patologia pelvica cronica (CPP) o disturbi psichiatrici o che fanno uso di farmaci che riducono il desiderio sessuale.



INDEX

Tra le donne in una relazione attiva, l'intesa sessuale con il partner è inversamente associata al funzionamento sessuale. Il modello lineare multivariato ha mostrato come ridotta intesa sessuale, diagnosi di CPP e uso di farmaci abbiano un'influenza significativa sulla qualità della vita sessuale delle pazienti. È stato validato il questionario Qualisex nella popolazione maschile tramite il test alfa di Cronbach (0,93). Non sono emerse differenze statisticamente significative nei valori del Qualisex e HADS ansia tra uomini e donne, tuttavia sono stati rilevati valori statisticamente maggiori nell'HADS Depressione nel sesso femminile (Figura 1).

Conclusioni. Il nostro studio ha confermato una ridotta qualità della vita sessuale dei pazienti con FM, influenzata da determinati fattori organici, farmacologici e relazionali. Inoltre, il nostro studio ha dimostrato l'applicabilità del questionario Qualisex anche nel sesso maschile, nel quale si riscontra un'alterazione della qualità della vita sessuale simile a quella del sesso femminile.

INDEX

L'IMPATTO DELLA FRAGILITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: ANALISI DEL FRAILTY INDEX NEI DATABASE AMMINISTRATIVI DELLA REGIONE LOMBARDIA

C. GARAFFONI [1], E. SILVAGNI [1], A. BORTOLUZZI [1], G. OCCHINO [2], P. DELVINO [3,4], M.G. VALSECCHI [2], P. REBORA [2], C.A. SCIRÈ [3,4]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Cona (Ferrara);
[2]Bicocca Bioinformatics, Biostatistics and Bioimaging Centre - B4 School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milan;
[3]School of Medicine and Surgery, University Milano-Bicocca and IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation, Monza;
[4]Rheumatology Unit, IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation, School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milan

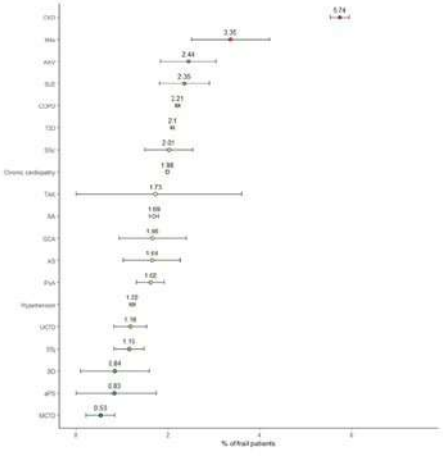
Scopo del lavoro. La fragilità è una condizione di aumentata vulnerabilità, morbidità e mortalità dell'individuo anziano ed è correlata al processo di invecchiamento e all'occorrenza di malattie croniche, in particolare di quelle reumatologiche (1). La fragilità può essere definita attraverso un indice (frailty index, FI) derivato dal numero di deficit (disabilità o sintomi) accumulati da un individuo. Lo scopo di quest'analisi è di valutare la prevalenza della fragilità nelle malattie reumatologiche immunomediate paragonandola ad altre condizioni croniche tramite l'utilizzo di un FI ricavato dai dati amministrativi del sistema sanitario regionale della Lombardia.

Materiali e metodi. Lo studio si basa sulla popolazione di 8,347,517 assistiti della Regione Lombardia (età maggiore o uguale a 18 anni, vivi il 31 dicembre 2020). I pazienti con malattie croniche e reumatologiche sono stati identificati tramite i database delle esenzioni, delle schede di dimissione ospedaliera (ICD-9), delle schede di dimissione da pronto soccorso (ICD-9) e delle prescrizioni farmaceutiche (ATC). Il frailty index (e-RHD-FI), già validato per l'individuazione dei pazienti SARS-CoV-2 positivi a rischio di ospedalizzazione e di decesso, è stato calcolato per tutti i soggetti selezionati, definendo come fragili i pazienti con un e-RHD-FI maggiore o uguale a 0.25 (2). La prevalenza di pazienti fragili è stata aggiustata per sesso ed età tramite standardizzazione diretta, utilizzando la popolazione totale di assistiti come riferimento.

Tabella 1 - Prevalenza, età media e percentuale di femmine nelle malattie croniche selezionate.

Disease	Total, n (%)	Age, Mean ± SD	Female, %
RA	43,003 (0.51)	64.9 ± 15.4	73.56
PsA	14,760 (0.18)	59.0 ± 13.4	51.42
SLE	8,096 (0.10)	56.0 ± 15.0	87.78
AS	4,524 (0.05)	52.4 ± 13.9	43.1
SSj	7,937 (0.10)	64.9 ± 13.7	93.81
SSc	5,708 (0.07)	64.0 ± 14.0	89.66
MCTD	1,213 (0.01)	58.5 ± 14.7	88.95
IIMs	1,744 (0.02)	60.1 ± 15.9	72.13
GCA	1,719 (0.02)	76.3 ± 9.6	70.51
TAK	239 (0.003)	55.0 ± 15.8	83.68
AAV	1,751 (0.02)	62.9 ± 14.3	53.11
BD	1,107 (0.01)	47.4 ± 13.9	54.02
UCTD	8,202 (0.10)	54.6 ± 14.5	91.59
aPS	478 (0.05)	49.6 ± 13.3	75.1
T2D	531,993 (6.37)	69.3 ± 13.5	44.39
COPD	307,530 (3.68)	62.4 ± 19.3	50.65
Hypertension	1,915,130 (22.94)	70.4 ± 12.5	51.77
CKD	91,181 (1.09)	73.2 ± 14.1	38.43
Chronic cardiopathy	888,944 (10.64)	70.4 ± 14.1	44.28

Figura 1 – Prevalenza dei pazienti fragili standardizzata per sesso ed età



Abbreviazioni: RA, Rheumatoid Arthritis; PsA, Psoriatic Arthritis;SLE, Systemic Lupus Erythematosus; AS, Ankylosing Spondylitis; SSj, Sjögren's Syndrome; SSc, Systemic Sclerosis, MCTD, Mixed Connective Tissue Disease; IIMs, Idiopathic inflammatory Myopathies; GCA, Giant Cell Arteritis; TAK, Takayasu's Arteritis; AAV, ANCA-Associated Vasculitis; BD, Behçet's Disease; UCTD, Undifferentiated Connective Tissue Disease; aPS, Antiphospholipid Syndrome; T2D, Type 2 Diabetes; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CKD, Chronic Kidney Disease.

INDEX

Risultati. In totale 2,402,317 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione per almeno una delle malattie croniche selezionate. L'età media era di 67.9 anni (DS 14.6), con una prevalenza di femmine pari al 51.2%. Le malattie reumatologiche con una maggior prevalenza di malati nell'intera popolazione di assisti della Regione Lombardia erano l'artrite reumatoide (AR) (0.51%), seguita dall'artrite psoriasica (PSA) (0.18%), dalla connettivite indifferenziata (UCTD) (0.10%) e dal lupus eritematoso sistemico (LES) (0.10%) (Tabella 1).
Nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) è stato osservato e-RHD-FI mediano più alto (0.14), oltre che alla più elevata prevalenza non standardizzata di pazienti fragili (13.8%). Fra le malattie reumatologiche, l'arterite gigantocellulare mostrava la prevalenza non standardizzata di pazienti fragili più elevata (5.35%) e l'età media più alta (76.3 DS 9.6 anni).
La prevalenza di pazienti fragili standardizzata per età e sesso è rappresentata in Figura 1: MRC (5.74%), miopatie infiammatorie (3.35%), vasculiti ANCA-associate (2.44%), LES (2,35%), BPCO (2.21%), DMT2 (2.1%), sclerosi sistemica (2.01%) erano le malattie con le frequenze più elevate.
Conclusioni. Nelle malattie autoimmuni sistemiche, come miositi infiammatorie, vasculiti ANCA-associate, LES e sclerosi sistemica, la prevalenza di pazienti fragili, standardizzata per sesso ed età, è risultata elevata e comparabile a quella registrata in altre malattie croniche. I risultati ottenuti sottolineano il significativo impatto che l'individuazione della fragilità può avere nella gestione delle malattie reumatiche.

INDEX

ASSESSMENT OF FATIGUE IN A MONOCENTRIC ITALIAN COHORT OF RHEUMATIC DISEASES (RDS) PATIENTS THROUGH VALIDATED QUESTIONNAIRES: PRELIMINARY DATA FROM THE IDEA-FAST PROJECT

G. VOLTAREL [1], L. MOSCHETTI [1], M. BONDIOLI [1], C. ORLANDI [1], E. PAZZI [1], J. MORA [1], C. BANI [1], S. BONOMELLI [2], A. RIZZARDI [2], A. PILOTTO [2], A. PADOVANI [2], M. FREDI [1], F. FRANCESCHINI [1]

[1]UOC Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia;
[2]UOC Neurologia, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Aim of the study. Fatigue is one of the most common and disabling symptoms which might impair quality of life (QoL) in patients affected by chronic diseases. The IDEA-FAST project aims to identify novel, objective and reliable digital endpoints of fatigue using mobile digital technologies in patients with neurodegenerative disorders and immune-mediated inflammatory diseases, including rheumatic diseases (RDs).

Through this preliminary analysis, we aimed to

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the cohort.

	All the patients n= 57	RA patients n= 27	SLE patients n= 18	pSS patients n= 12
Females	47/57 (82,5)	22/27 (81,5)	16/18 (88,9)	9/12 (75,0)
Age, years	52,0 [46,0-59,0]	55,0 [50,0-63,0]	50,5 [42,3-54,3]	52,5 [45,8-55,8]
Age at disease onset, years	35,0 [25,0-44,0]	43,0 [35,5-50,0]	23,5 [18,3-30,0]	36,5 [27,8-43,3]
Disease duration, years	14,0 [8,0-26,0]	11,0 [5,5-19,5]	21,0 [12,0-32,0]	15,0 [9,3-21,3]
CCI	2,0 [1,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [1,0-2,8]	2,0 [1,0-2,3]
steroid use	22/57 (38,6)	10/27 (37,0)	9/18 (50,0)	3/12 (25,0)
PND dose, mg/week	20 [15,6-26,9]	20,0 [20,0-26,9]	20,0 [15,0-25,0]	20,0 [15,0-35,0]
HCQ use	27/57 (47,4)	6/27 (22,2)	14/18 (77,8)	7/12 (58,3)
cs-DMARDs use	43/57 (75,4)	22/27 (81,5)	14/18 (77,8)	7/12 (58,3)
b/ts-DMARDs use	15/57 (26,3)	13/27 (48,2)	2/18 (11,1)	0/12 (0,0)
DAS28	-	1,7 [1,4-2,2]	-	-
SLEDAI-2K	-	-	0,0 [0,0-2,0]	-
ESSDAI	-	-	-	1,5 [0,0-6,8]
Disease remission*	37/57 (64,9)	22/27 (81,5)	11/18 (61,1)	4/12 (33,3)

Continuous variables are expressed as median [1st-3rd quartile]; categorical variables are expressed as n/number of available data (%).
*Remission was defined according to DAS28 in RA patients (≤2,6); SLEDAI-2K in SLE patients (=0); ESSDAI in pSS patients (=0).
Abbreviations: CCI: Charlson Comorbidity Index; HCQ: Hydroxychloroquine; cs-DMARD: conventional synthetic-Disease Modifying Antirheumatic Drugs; b/ts DMARD: biologic/targeted synthetic-Disease Modifying Antirheumatic Drugs; DAS28: Disease Activity Score 28; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; ESSDAI: Eular Sjogren's Syndrome Disease Activity Index.

Table 2. Questionnaires scores.

	All the patients n= 57	RA patients n= 27	SLE patients n= 18	pSS patients n= 12	p value
FACIT-Fatigue (52-0)	42,0 [37,0-45,0]	42,0 [36,5-46,0]	41,0 [37,0-43,0]	41,5 [36,0-45,5]	0,825
fVAS (0-100)	35,0 [15,0-55,0]	35,0 [15,0-48,5]	29,0 [17,8-48,3]	56,5 [14,8-68,5]	0,439
m-MFS (0-42)	7,0 [3,5-12,5]	5,0 [3,3-9,3]	8,0 [6,3-12,8]	6,5 [5,3-13,8]	0,212
Mental fatigue (m-MFS>10)	13/46 (28,3)	4/20 (20,0)	5/15 (33,3)	4/11 (36,4)	0,523
MOS-SS (0-100)	31,0 [18,1-43,6]	36,4 [28,2-45,9]	24,7 [18,3-33,6]	18,3 [13,3-33,9]	0,239
sqVAS (0-100)	49,0 [22,0-60,0]	48,5 [24,3-58,8]	49,0 [21,3-58,3]	46,0 [18,8-57,8]	0,871
ESS (0-24)	7,0 [5,0-10,0]	7,0 [3,0-10,5]	6,5 [4,3-8,8]	8,0 [7,0-10,3]	0,267
GAD-2 (0-6)	2,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	2,0 [2-3-5,0]	0,283
Anxiety likely (GAD-2≥3)	11/46 (23,9)	5/21 (23,8)	3/15 (20,0)	3/10 (30,0)	0,300
PHQ-2 (0-6)	1,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	2,0 [0,3-2,0]	0,673
Depression likely (PHQ-2≥3)	6/46 (13,0)	4/21 (19,1)	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	0,216
EQ-5D-5L index value (1-0)	0,90 [0,82-0,95]	0,85 [0,75-0,95]	0,91 [0,88-0,95]	0,91 [0,85-0,99]	0,145
SFQ (0-24)	5,5 [3,3-7,0]	5,0 [2,0-7,0]	6,0 [4,0-7,0]	5,5 [3,3-8,0]	0,623

Continuous variables are expressed as median [1st-3rd quartile] and compared using Kruskal-Wallis test; categorical variables are expressed as n/number of available answers (%) and compared using ANOVA test.
Abbreviations: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; fVAS: fatigue Visual Analog Scale; m-MFS: modified-Mental Fatigue Scale; MOS-SS: Medical Outcomes Study Sleep Scale; sqVAS: sleep quality Visual Analogue Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; GAD-2: Generalized Anxiety Disorder 2-item scale; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; EQ-VAS: EuroQoL- Visual Analogue Scale; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; SFQ: Social Functioning Questionnaire.

INDEX

assess fatigue in our cohort of RDs patients using validated questionnaires, to evaluate differences among various disease subgroups and associations of fatigue with demographic, clinical features and potential confounders.

Methods. We conducted an observational monocentric study including patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and primary Sjögren syndrome (pSS) who agreed to participate in the IDEA-FAST study and completed the first out of four expected evaluations (between August 2023 and April 2024). Fatigue was rated on a visual analogue scale (fVAS: 0-100 mm; with higher scores indicating greater fatigue) and through FACIT-Fatigue (range score: 52-0; with lower scores indicating greater fatigue) and modified Mental Fatigue Scale (m-MFS). Additionally, all patients completed questionnaires investigating sleep quality (sqVAS and MOS-SS), daily sleepiness (ESS), anxiety (GAD-2), depression (PHQ-2), QoL (EQ-5D-5L) and social functioning (SFQ).

Results. We enrolled 57 subjects (27 RA, 18 SLE, 12 pSS; Table 1). In the whole cohort, median fVAS, FACIT-Fatigue and m-MFS scores were 35.0 [15.0-55.0], 42.0 [37.0-45.0] and 7.0 [3.5-12.5], respectively. A good construct validity was observed correlating fVAS with FACIT-Fatigue and m-MFS (rs:-0.78, p<0.001 and rs:0.29, p:0.046). No differences between the different RDs subgroups regarding fatigue questionnaires scores were observed (Table 2). The female patients reported higher fVAS scores (meaning greater fatigue) as compared to males (38.0 [20.0-60.0] vs 14.5 [0.0-35.8], p:0.049), while no significant correlations were found between fVAS scores and age, disease duration and Charlson Comorbidity Index. Among RA patients, fVAS scores correlated negatively with DAS28 (rs:0.53, p:0.004); in SLE and pSS subgroups no correlations with disease activity were found.

Finally, fVAS correlated positively with sqVAS (rs:0.27, p:0.041), MOS-SS (rs:0.38, p:0.050), GAD-2 (rs:0.37, p:0.012), SFQ (rs:0.36, p:0.014) and negatively with EQ-5D-5L index value (rs:-0.55, p<0.001).

Conclusion. In our RDs patients included in the IDEA-FAST study, a greater fatigue appears associated with female sex as well as with sleep disturbances, anxiety symptoms, poorer social functioning and lower QoL, without differences according to the RD diagnosis.

Future perspectives include the implementation of the results with the data derived from the digital devices used in the IDEA-FAST study. Indeed, to develop effective treatments for fatigue, we need tools that can detect and measure these symptoms accurately and reliably.

REFERENCE

Chen L, et al. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022.

INDEX

NOT ONLY PREGNANCY IS AT RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: A FOCUS ON POSTPARTUM EXPERIENCE IN A REFERRAL CENTER

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

[1]UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena;
[3]UO di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Objective. To assess incidence and type of complications during postpartum (within 60 days of delivery) in patients with systemic autoimmune diseases (SAD), both in terms of disease flare and obstetric complications.

Methods. This is a retrospective analysis of prospectively collected data from a monocentric cohort. All patients were followed by the same Pregnancy Clinic, and the following variables were retrieved from the clinical charts: demographic and clinical data, therapies during pregnancy and disease course, whether the patients performed the visit during postpartum, if they developed disease flare or other complications during postpartum and breastfeeding data. Disease flare was defined as the presence of new clinical symptoms related to SAD and/or requirement of new treatment and/or an increase in ongoing treatment for disease activity.

Results. 234 pregnancies were included. Mean age at pregnancy was 34.1±4.7 years, mean disease duration 8.1±6.9 years and the most frequent diagnosis was connective tissue diseases (n=194, 82.9%) followed by inflammatory arthritis (n=28, 12.0%) and vasculitis (n=12, 5.1%). Diagnoses are detailed in Figure 1 and characteristics of the cohort are reported in Table 1.

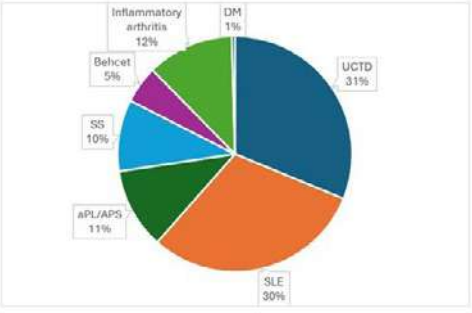
216 patients (92.3%) performed a postpartum evaluation within 60 days from the delivery, and in 48 patients (20.5%) at least one complication during postpartum period was observed, including 39 cases of disease flare (16.7%) and 12 other complications (5.1%); in 3 cases patients developed both kind of complications. 135 patients (57.7%) were breastfeeding at the time of postpartum visit.

Disease flares included 16 cases of articular flare, 5 mucocutaneous, 5 renal, 4 cases of parotid swell-

Table 1: Characteristics of the cohort (n=234)

Age at pregnancy (years, mean ±SD)	34.1±4.7
Disease duration at pregnancy (years, mean ±SD)	8.1±6.9
Disease flare during pregnancy (%)	47 (20.1)
Obstetric complications during pregnancy (%)	71 (30.3)
Therapies during pregnancy	
Glucocorticoids (%)	76 (32.5)
Low dose aspirin and/or low molecular weight heparin (%)	144 (61.5)
DMARDs (%)	37 (15.8)
Hydroxychloroquine (%)	122 (52.1)

Figure 1: Diagnoses



Abbreviations: DM: dermatomyositis; UCTD: undifferentiated connective tissue diseases; SS: Sjogren syndrome; aPL|APS: antiphospholipid positivity/antiphospholipid syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus

INDEX

ing, 4 haematological, 2 deep venous thrombosis in patients with aPL, 2 myositis and 1 case of relapse of uveitis. Of note, an association was found between active disease during pregnancy and postpartum flare($p<0.01$).

Patients with inflammatory arthritis had the higher incidence of postpartum flare, which was statistically different with respect to patients with CTD (46.4% vs 12.0%, $p<0.01$). However, severe flares were recorded only in patients with CTD or vasculitis.

Other complications recorded during postpartum included 6 cases of hypertension, 4 postpartum haemorrhages, 1 case of admission to intensive care after severe HELLP and 1 case of infection by Clostridium Difficile in patient under immunosuppressive treatment.

With regards to complications different from disease flares, we didn't find significant differences between group of diagnosis.

Conclusions. These data suggest that also in patients regularly followed in in a referral center, postpartum period is at risk of complications in SAD. Therefore, a close follow-up should not be limited to the pregnancy period but should go beyond the partum and cover the first month postpartum. In this time frame, a follow-up by a multidisciplinary team is crucial considering the risk of disease activity and the limitations in medication use during breastfeeding.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

MISCELLANEA (II)

Moderatori: F. Perosa (Bari), *F.R. Spinelli* (Roma)

DISEASE PROFILES IN A BEHÇET'S DISEASE MONOCENTRIC COHORT - A NEURAL NETWORK ANALYSIS

F. Di Cianni, N. Italiano, A. Sulis, D. Marinello, V. Lorenzoni, R. Talarico, M. Mosca

Pisa

RUOLO DELLA PROTEINA BAG3 NEL PATHWAY PROFIBROTICO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA

A. Minniti[1], G. Armentaro[1], C. Iannone[1], P. Manzo[2], A. D'Ardia[2], A. Falco[2], M.R. Pellico[1], L. Marzullo[2], A. Rosati[2], M.C. Turco[2], M. De Marco[2], R. Caporali[1], N. Del Papa[1]

[1]Milano, [2]Baronissi, SA

LA POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA È ASSOCIATA A UN FENOTIPO SPECIFICO DI SINDROME DI SJÖGREN: UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

G. La Rocca[1], F. Ferro[1], M. Sebastiani[2], A. Manfredi[3], C. Vacchi[3], E. Bartoloni Bocci[4], M. Nicchi[4], F. Atzeni[5], M.L. Currò[5], A. Burgio[5], S. Guiducci[6], L. Cometi[6], L. Quartuccio[7], E. Treppo[7], V. Manfrè[7], L. Cavagna[8], G.L. Erre[9], M. Matucci Cerinic[10], G. Sambataro[11], G.D. Sebastiani[12], E. Zanatta[13], A. Fassio[14], V. Venerito[15], M. Mosca[1], C. Baldini[1]

[1]Pisa, [2]Parma, [3]Modena, [4]Perugia, [5]Messina, [6]Firenze, [7]Udine, [8]Pavia, [9]Sassari, [10]Milano, [11]Catania, [12]Roma, [13]Padova, [14]Verona, [15]Bari

L'ACCUMULO DI DANNO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI SJÖGREN, RISULTATI DA UNA COORTE ITALIANA

O. Berardicurti[1], A. Marino[1], L. Navarini[1], I. Genovali[1], A. Pilato[1], M. Vomero[1], D. Currado[1], L. La Barbera[2], R. Irace[3], P. Conigliaro[1], V. Pavlych[4], V. Guardo[5], G. Carlino[6], R.D. Grembiale[7], A. Iagnocco[5], P. Cipriani[4], M.S. Chimenti[1], F. Ciccia[3], G. Guggino[2], R. Giacomelli[1]

[1]Roma, [2]Palermo, [3]Napoli, [4]L'Aquila, [5]Torino, [6]Lecce, [7]Catanzaro

INDEX

DISEASE PROFILES IN A BEHÇET'S DISEASE MONOCENTRIC COHORT - A NEURAL NETWORK ANALYSIS

F. DI CIANNI [1], N. ITALIANO [2], A. SULIS [2], D. MARINELLO [1], V. LORENZONI [3], R. TALARICO [1], M. MOSCA [1]

[1]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;
[2]Rheumatology Unit, University of Pisa;
[3]Institute of Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Objectives. Behçet's syndrome (BS) is a rare systemic vasculitis of unknown aetiology. BS has a peculiar geographical distribution with respect to gender prevalence, clinical features and severity of organ involvement. Notably, BS manifestations are frequently clustered rather than discrete. Indeed, recently the concept has emerged that BS may not be a single nosological entity but a multisystem complex disorder of distinct clinical profiles. Clinical profiles analysis might help to clarify the pathogenesis of single disease manifestations and to classify the profiles according to their clinical course and the outcome. The aim of the present work was to identify disease profiles of a mono-centric cohort of patients affected by BS, evaluating the patterns of association between clinical, epidemiological and therapeutical variables.

Methods. Patients referring to the Behçet Clinic of a tertiary care centre were retrospectively identified using the clinical information system. Data on demographics, clinical features and medications assumed at last evaluation were retrospectively and prospectively collected on 202 patients. The presence of HLA-B51 was also included in the analysis. A multiple correspondence analysis (MCA) was performed to evaluate the patterns of association between the variables, obtaining distinct disease profiles.

Results. In our cohort most of the patients were female (67%), Caucasian (92%) and negative for HLA-B51 (38%). Mean age at disease onset was

Table 1. Epidemiological characteristics of the BS cohort.

Epidemiological data	Patients (n=202, %)	
Male	67	33%
Female	135	67%
Caucasian	186	92%
African	9	4,50%
Asiatic	3	1,50%
Latin American	2	1%
Unknown ethnicity	2	1%

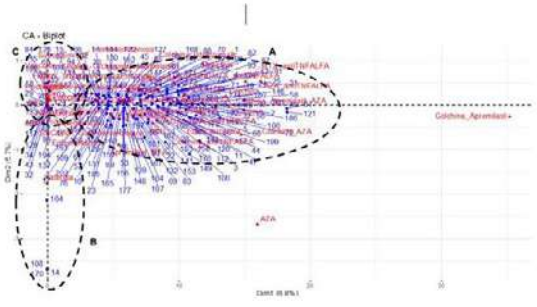


Fig. Cohort distribution of patterns applying multi-correspondence analysis.

Table 2. Clinical characteristics of the BS cohort.

	Mean±sd
Age at Disease onset	28,79±11,49
Age at Diagnosis	37,17±11,65

Clinical characteristics	Patients (n=202, %)	
Oral ulcerations	185	92%
Genital ulcerations	115	57%
Papulopustular lesions	92	45,50%
Erythema nodosum-like lesions	43	21%
Pathergy reaction	24	12%
Arthralgias	90	44,50%
Arthritis	62	31%
Ocular involvement	73	36,10%
CNS parenchymal involvement	76	8%
Gastro-intestinal involvement	39	19,30%
Deep vein thrombosis	13	6,40%
Superficial thrombophlebitis	11	5,40%
Arterial involvement	10	5%
Orchitis-epididymitis	4	2%
Fever	26	13%
HLA B51 +	37	18%
HLA B51 -	76	38%
Unknown HLA B51	89	44%

INDEX

28 years and oral and genital ulcerations were the most common manifestations (91,6% and 57% respectively), while neurological and vascular involvement were less frequent (8,4% and 11,8% respectively). Moreover, three disease profiles were obtained applying MCA: A) male and Caucasian subjects with oral ulcerations plus any other organ involvement, B) Caucasian subjects with bipolar ulcerations, papulopustular lesions, arthritis and gastrointestinal involvement, without vascular and central nervous system (CNS) involvement, and C) male subjects with bipolar ulcerations and ocular involvement, without CNS involvement. The percentage of explained variance of each dimension identified by the analysis was <10%, showing a high heterogeneity of the variables included in the analysis.

Conclusion. The disease profiles from our cohort agree with the well-known clinical heterogeneity of BS. However, in profile A) oral ulcerations are associated with the presence of any other organ involvement, suggesting a wider pattern of association among variables in this specific profile. This profile in particular may describe those clinical presentations difficult to be classified as BS with certainty in clinical practice, due to their subtle or atypical features. Indeed, it is debated whether such presentations may constitute a distinct pathological entity or a BS clinical profile in all respects. Future research is necessary to clarify the existence of distinct BS clinical profiles and to evaluate the clinical outcomes.

INDEX

RUOLO DELLA PROTEINA BAG3 NEL PATHWAY PROFIBROTICO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA

A. MINNITI [2], G. ARMENTARO [2], C. IANNONE [1,2], P. MANZO [3], A. D'ARDIA [3], A. FALCO [3], M.R. PELLICO [1,2], L. MARZULLO [3], A. ROSATI [3], M.C. TURCO [3], M. DE MARCO [3], R. CAPORALI [1,2], N. DEL PAPA [1,2]

[1]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milano;
[2]Scleroderma Clinic, UOC Clinica Reumatologica, ASST Pini-CTO, Milano;
[3]University of Salerno, Department of Medicine, Surgery and Dentistry Schola Medica Salernitana, Baronissi

È stato recentemente dimostrato il ruolo chiave di Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) nella regolazione della fibrosi. Il nostro gruppo ha dimostrato che i livelli sierici di BAG3 sono aumentati nei pazienti con Sclerosi sistemica (SSc) in particolare se complicata da interstiziopatia polmonare. Inoltre, in pazienti in trattamento con nintedanib abbiamo osservato una riduzione di BAG3 nei responder e viceversa un aumento nei non-responder. Scopo del lavoro è stato valutare in vitro l'espressione di BAG3 e del suo recettore (BAG3R) su fibroblasti cutanei di pazienti con SSc e controlli sani (HC). Inoltre abbiamo testato se Nintedanib sia in grado di modulare l'espressione di BAG3.

Materiali e metodi. Fibroblasti sono stati isolati da biopsie cutanee da 10 pazienti con SSc e 7 HC. E stato valutato mediante immunoprecipitazione ed analisi Western-Blotting il rilascio di BAG3 da parte dei fibroblasti normali e sclerodermici in condi-

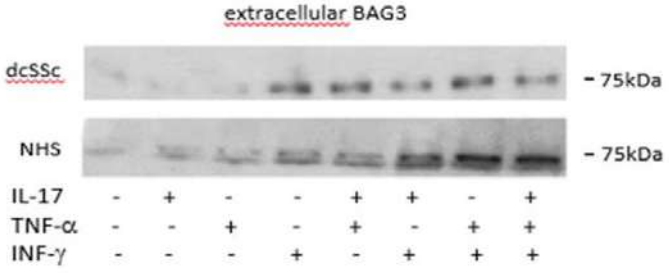


Fig.1 Il rilascio di BAG3 nel surnatante di fibroblasti cutanei è modulato da citochine pro-fibrotiche

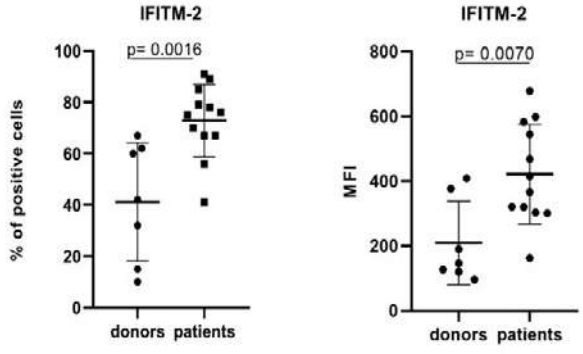


Fig. 2 Analisi dell'espressione in membrana di IFITM-2

INDEX

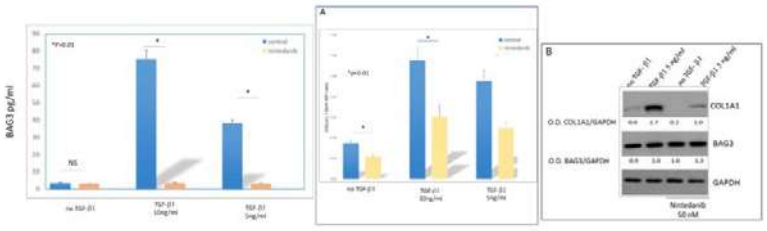


Fig.3 Nintedanib inibisce sia la liberazione di BAG3 che l'espressione di collageno da parte di HFF

zioni basali e dopo stimolo citochinico (IL-17, TNFα, TGFβ, IFNγ). È stata inoltre valutata l'espressione del recettore di BAG3 (BAG3R) da parte dei fibroblasti normali e patologici attraverso citofluorimetria. Infine è stato valutato se l'incubazione con Nintedanib (50nM) di fibroblasti HC influenzasse, dopo stimolo con TGFb (5 e 10 ng/mL), la produzione di collagene ed il rilascio di BAG3.

Risultati. L'analisi del surnatante di fibroblasti da sclerodermici e da HC mostra che in condizioni basali il rilascio di BAG3 è modesto in entrambi i tipi cellulari. Viceversa, in condizioni di stimolo da parte di citochine pro-fibrotiche (IL-17, TNFa, IFNg), entrambi aumentano il rilascio di BAG3 nel surnatante di coltura. Nessuna differenza di risposta è stata evidenziata tra normale e patologico (Fig. 1). L'analisi citofluorimetrica ha evidenziato che i fibroblasti da SSc mostrano una maggiore espressione di BAG3R (IFTM2) rispetto ai fibroblasti da HC sia in termini di % di cellule positive che di intensità media di fluorescenza (MFI) (rispettivamente p=0.016 e p=0.0070).

Il trattamento dei fibroblasti HC con Nintedanib inibisce in maniera significativa la produzione extra-cellulare di BAG3 e l'espressione di collageno indotta dal trattamento con TGFb mentre non influenza l'espressione di BAG3 nei fibroblasti.

Conclusioni. I dati confermano il coinvolgimento di BAG3 nei meccanismi della fibrosi correlati alla sclerodermia. In particolare, le citochine notoriamente pro-fibrotiche sono in grado di modulare il rilascio di BAG3 da parte dei fibroblasti cutanei sia normali che da SSc. L'iperespressione di BAG3R evidenziabile solo nei fibroblasti di pazienti sclerodermici suggerisce una disregolazione tissutale specifica della malattia e mai evidenziata in altre patologie precedentemente studiate. Infine, la dimostrazione che Nintendanib, noto farmaco antifibrotico, è in grado di inibire la liberazione di BAG3 da parte dei fibroblasti attivati con TGFb, conferma il coinvolgimento della proteina nella patogenesi della fibrosi e apre ulteriori prospettive terapeutiche circa la possibilità di bloccare altri pathway coinvolti nei meccanismi della fibrosi.

INDEX

LA POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA È ASSOCIATA A UN FENOTIPO SPECIFICO DI SINDROME DI SJÖGREN: UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

G. LA ROCCA [1], F. FERRO [1], M. SEBASTIANI [2], A. MANFREDI [3], V. CATERINA [3], E.B. BOCCI [4], M. NICCHI [4], F. ATZENI [5], M.L. CURRÒ [5], A. BURGIO [5], S. GUIDUCCI [6], L. COMETI [6], L. QUARTUCCIO [7], E. TREPPO [7], V. MANFRÈ [7], L. CAVAGNA [8], G.L. ERRE [9], M. MATUCCI CERINIC [10], G. SAMBATARO [11], G. SEBASTIANI [12], E. ZANATTA [13], A. FASSIO [14], V. VENERITO [15], M. MOSCA [1], C. BALDINI [1]

[1]Università di Pisa; [2]Università degli Studi di Parma; [3]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [4]Università degli Studi di Perugia; [5]Università degli Studi di Messina; [6]Università degli Studi di Firenze; [7]Università degli Studi di Udine; [8]Università di Pavia; [9]Università di Sassari; [10]Università Vita Salute San Raffaele, Milano; [11]Università di Catania; [12]AO San Camillo-Forlanini, Università Tor Vergata, Roma; [13]Università di Padova; [14]Università degli Studi di Verona; [15]Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Scopo del lavoro. L'interessamento polmonare interstiziale (ILD) in corso di sindrome di Sjögren (SS) presenta notevole eterogeneità in termini di meccanismi fisiopatologici, decorso clinico, caratteristiche radiologiche e outcome. La polmonite interstiziale linfocitaria (LIP) è una rara condizione, appartenente allo spettro delle malattie linfoproliferative polmonari benigne, e rappresenta la forma di ILD più caratteristica della SS. Ad oggi, tuttavia, pochi studi hanno indagato le caratteristiche clinico-sierologiche associate allo sviluppo di LIP nei pazienti con SS, a causa della relativa rarità di tale condizione. Scopo di questo studio è caratterizzare il fenotipo clinico dei pazienti con SS e LIP in una grande casistica multicentrica italiana.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico, sono stati inclusi pazienti con diagnosi clinica di SS primitiva e ILD documentata in almeno una TC del torace ad alta risoluzione (HRCT). Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati clinici, sierologici, spirometrici e il pattern HRCT di ILD, in accordo con le definizioni ATS/ERS. Le caratteristiche dei pazienti con ILD LIP sono quindi state confrontate con quelle dei pazienti con ILD non-LIP.

Risultati. 116 pazienti con SS-ILD sono stati inclusi in questo studio (M:21= F:95; età media=60,7±15,7 anni). Il pattern HRCT era compatibile con NSIP in 44/116 pazienti (38%), UIP in 34 (29%), OP in 5 (4%), NSIP-OP in 7 (6%) e LIP in 26 (22%) pazienti. Rispetto ai pazienti non-LIP, i pazienti LIP erano più frequentemente di sesso femminile (96% vs 78%; p=,04), avevano una più giovane età media alla diagnosi di SS (51±19 vs 63±14 anni; p=,001) e ILD (49±27 vs 63±18 anni; p=,004), e presentavano più spesso porpora (23% vs 3%; p=,004), impegno linfonodale (54% vs 22%; p<,001), triplice positività per Ro60/52/La (50% vs 13%; p=,005), positività del FR (69% vs 31%; p=,001) e linfopenia (46% vs 11%; p<,001). Inoltre, i pazienti LIP tendevano a presentare più spesso tumefazione ghiandolare (23% vs 9%; p=,08), ipergammaglobulinemia (58% vs 38%; p=,077) e valori conservati di FVC e DLCO. Infine, per i pazienti LIP era meno comune che la diagnosi di ILD anticipasse la diagnosi di SS (p=,001) e si osservava maggiore latenza temporale tra la diagnosi di SS e di ILD. All'analisi multivariata una giovane età alla diagnosi di SS e la positività del FR risultavano gli unici fattori indipendentemente associati al pattern LIP.

Conclusioni. La LIP è un fenotipo peculiare di ILD, caratteristico dei pazienti SS con giovane età alla diagnosi, elevata attività di malattia e marcatori sierologici di iperattività B-linfocitaria che potrebbero rappresentare un potenziale target terapeutico. I pazienti con LIP presentano maggiore latenza tra la diagnosi di SS e ILD, probabilmente a causa di un ritardo diagnostico dovuto alla scarsa severità del quadro respiratorio e alla brillante risposta alla terapia steroidea empirica.

INDEX

L'ACCUMULO DI DANNO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI SJÖGREN, RISULTATI DA UNA COORTE ITALIANA

O. BERARDICURTI [1], A. MARINO [1], L. NAVARINI [1], I. GENOVALI [2], A. PILATO [2], M. VOMERO [2], D. CURRADO [1], L. LA BARBERA [3], R. IRACE [4], P. CONIGLIARO [5], V. PAVLYCH [6], V. GUARDO [7], G. CARLINO [8], R.D. GREMBIALE [9], A. IAGNOCCO [7], P. CIPRIANI [6], M.S. CHIMENTI [5], F. CICCIA [4], G. GUGGINO [3], R. GIACOMELLI [1]

[1]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma;
[2]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, School of Medicine, University of Rome Campus Bio-Medico, Roma;
[3]Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Section, Palermo;
[4]Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;
[5]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica Università di Roma Tor Vergata, Roma;
[6]Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila;
[7]Academic Rheumatology Centre, AO Mauriziano Torino, DSCB Università degli Studi di Torino;
[8]Servizio di Reumatologia, Polimabulatorio Ugento, ASL Lecce;
[9]Rheumatology Research Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro

La malattia di Sjögren (SD) è un disturbo autoimmune sistemico caratterizzato da disfunzione delle ghiandole esocrine. Nonostante il tasso generalmente basso di progressione della malattia, i pazienti possono comunque accumulare danno d'organo che contribuisce al declino della qualità di vita.

Questo studio mira a valutare:

– lo sviluppo di danno in un'ampia coorte di pazienti con SD;
– i fattori di rischio associati alla presenza e allo sviluppo di danno dopo 5 anni.

Sono stati arruolati 429 pazienti, con età > 18 anni e che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR 2016 per la SD. L'indice di danno (SSDI) è stato utilizzato per valutare la presenza di danno. L'analisi di sopravvivenza è stata condotta per descrivere il tasso di sopravvivenza ed identificare i fattori di rischio associati allo sviluppo del danno dopo 5 anni.

Alla diagnosi, l'SSDI medio era 0,69 (DS±0,93), ed oltre la metà dei pazienti presentava danno (52,4%). Il danno più comune era quello oculare (25,8%), seguito da quello sistemico ed orale

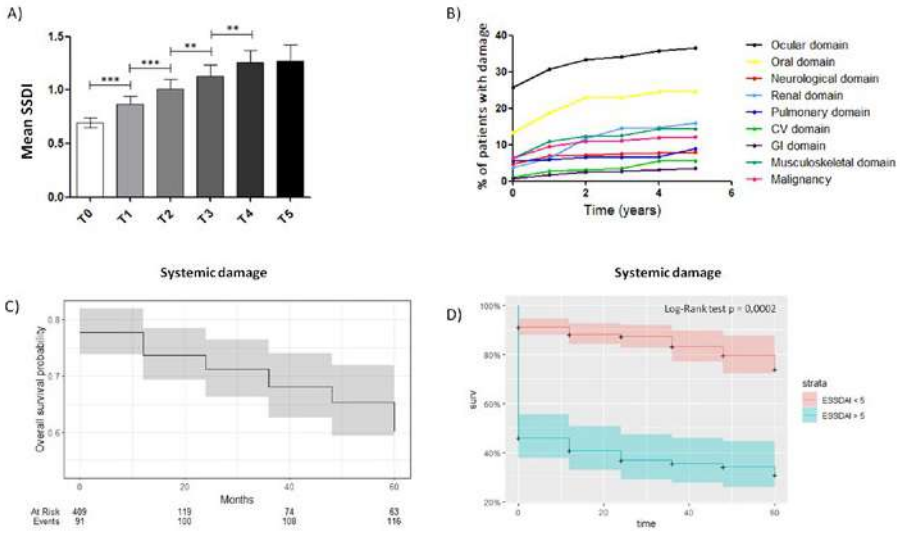


Figura 1. A) SSDI scores illustrated during each year of follow-up. Data show mean ± standard deviations. p-value * 0.05, ** 0.01, *** < 0.0001. B) Percentage of patients with damage during each year of follow-up. C) Kaplan-Meier curve displaying the estimated survival probability for systemic damage development. Kaplan-Meier curve displaying the estimated survival probability for patient with ESSDAI < 5 or ESSDAI > 5 for systemic damage development. The log-rank test indicates a significant difference between the survival curves.

INDEX

(21,9% e 13,4%). Il danno sistemico era associato al valore di ESSDAI (r=0,60, p<0,0001), ESSPRI (r=0,15, p=0,0079), PCR (r=0,14, p0,0011), anti-Ro (r=0,10, p 0,036), infezioni orali (r=0,17, p=0,0006). Il danno oculare era associato a test di Schirmer I alterato (r=0,20, p<0,0001), PCR (r=0,16, p=0,0017), ESSDAI (r=0,14, p=0,003) e anti-La (r=0,10, p=0,044). Il danno orale era associato al valore di ESSDAI (r=0,26, p<0,0001), fattore reumatoide (r=0,20, p<0,0001), focus score (r =0,18, p=0,012), PCR (r=0,18, p 0,0008), infezioni orali (r=0,16, p=0,0011), ESSPRI (=0,15, =0,001), anti-Ro (r=0,14, p 0,0039), xerostomia e xeroftalmia (r=0,11, p=0,028 e 0,022). Dopo 5 anni, rispettivamente il 40% ed il 60% dei pazienti sviluppava danno sistemico ed oculare. I valori di ESSDAI e l'uso di corticosteroidi (CCS) nel primo anno erano fattori di rischio per lo sviluppo di danno sistemico (HR 1,080; p=0,0041; HR 3,44; 95%; p=0,019), mentre l'uso di CCS nel primo anno si associava allo sviluppo di danno oculare (HR 2,16; p=0,013). I dati sono mostrati in Figura 1.

Questi risultati suggeriscono che già alla diagnosi più della metà dei pazienti con SD presenta danno, e l'accumulo di danno persiste anche negli anni successivi. Diversi fattori, collegati ai pazienti e/o alla malattia, contribuiscono al suo sviluppo. La valutazione del danno durante il follow-up potrebbe essere utile nel prevenire il fallimento del trattamento e la progressione della malattia.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

VERSO EULAR 2025 (II)

Moderatori: C.F. Selmi (Rozzano, MI), *M. Todoerti* (Alessandria)

EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF BIOTECHNOLOGICAL AGENTS AND JANUS KINASES INHIBITORS IN VEXAS SYNDROME: DATA FROM THE INTERNATIONAL AIDA NETWORK VEXAS REGISTRY

V. Caggiano[1], A. Vitale[1], F. Leone[2], A. Hinojosa-Azaola[3], P. Hissaria[4], L. Dagna[5], C. Campochiaro[5], A. Tomelleri[5], M. Frassi[6], F. Franceschini[6], F. Crisafulli[6], J. Hernández-Rodríguez[7], P. Sfriso[8], J. Sota[1], A. Tufan[9], M. Piga[10], A. Cauli[10], M.A. D'Agostino[2], A. De Paulis[11], H.A.M. Giardini[12], G. Lopalco[13], F. Iannone[13], S. Monti[14], G. Ruiz-Irastorza[15], P. Triggianese[2], E. Conticini[1], O. Viapiania[16], B. Frediani[1], C. Fabiani[1], L. Cantarini[1]

[1]Siena, [2]Roma, [3]Mexico City – MX, [4]Adelaide – AU, [5]Milano, [6]Brescia, [7]Barcelona – ES, [8]Padova, [9]Ankara – TR, [10]Cagliari, [11]Napoli, [12]São Paulo – BR, [13]Bari, [14]Pavia, [15]Biscay – ES, [16]Verona

INCREASED PROLIFERATING NATURAL KILLER CELLS EXHIBIT AN ABERRANT PRO-INFLAMMATORY GENE SIGNATURE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P. Bearzi[1], E. Pachera[2], S. Wagner[2], A. Hofman[2], L. Li[2], L. Much[2], M.O. Becker[2], K. Bürki[2], M. Vomero[1], L. Navarini[1], A.M. Hoffmann-Vold[2,3], R. Giacomelli[1], O. Distler[2]

[1]Roma, [2]Zürich – CH, [3]Oslo – NO

MULTI-MODAL ANALYSIS IDENTIFIES CIRCULATING AND TISSUE BIOMARKERS PECULIAR FOR SPONDYLOARTHRITIS AND INFORMING ON TREATMENT RESPONSE

S. Perniola[1], B. Tolusso[1], L. Parisio[1], C. Di Mario[1], D. Campobasso[1], D. Bruno[2], G. Privitera[1], S. Varca[1], F. De Maio[1], L. Masi[1], V. Petito[1], M. Gessi[1], R. Benvenuto[1], S. Alivernini[1], L. Guidi[1], D. Pugliese[1], E. Gremese[3]

[1]Roma, [2]Verona, [3]Milano

ANTI-NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAP ANTIBODIES IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

S. Mancuso[1], L. Rapino[1], V. Riccieri[1], C. Alessandri[1], F.R. Spinelli[1], F. Ceccarelli[1], S. Truglia[1], D. Mohammad Reza Beigi[1], C. Garufi[1], A. Pecani[2], N. Grinovero[3], A. Petretto[3], F. Conti[1]

[1]Roma, [2]Tirana – AL, [3]Genova

EFFICACY OF SELEXIPAG IN REFRACTORY DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A MULTICENTER LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY

C. Iannone[1], I. Magi[1], M.R. Pellico[1], A. Minniti[1], G. Armentaro[1], S. Cavalli[1], M. Sette[1], G. Trignani[1], N. D'Angelo[1], L. Giudice[1], C. Bochicchio[1], A. Della Rossa[2], M. Di Battista[2], A. Tavoni[2], F. Cacciapaglia[3], S. Stano[3], M. Mosca[2], R. Caporali[1], N. Del Papa[1]

[1]Milano, [2]Pisa, [3]Bari

PHYSICIAN PERSPECTIVES ON THE USE OF GLUCOCORTICOIDS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ITALY VERSUS THE REST OF THE WORLD: RESULTS FROM THE LUPHPOS STUDY

E. Chessa[1], C. Sieiro Santos[2], S. Dyball[3], K.A. Chandwar[4], M. Piga[1], A. Cauli[1], M. Mosca[5]

[1]Monserrato, CA, [2]León – ES, [3]Manchester – UK, [4]Lucknow – IN, [5]Pisa

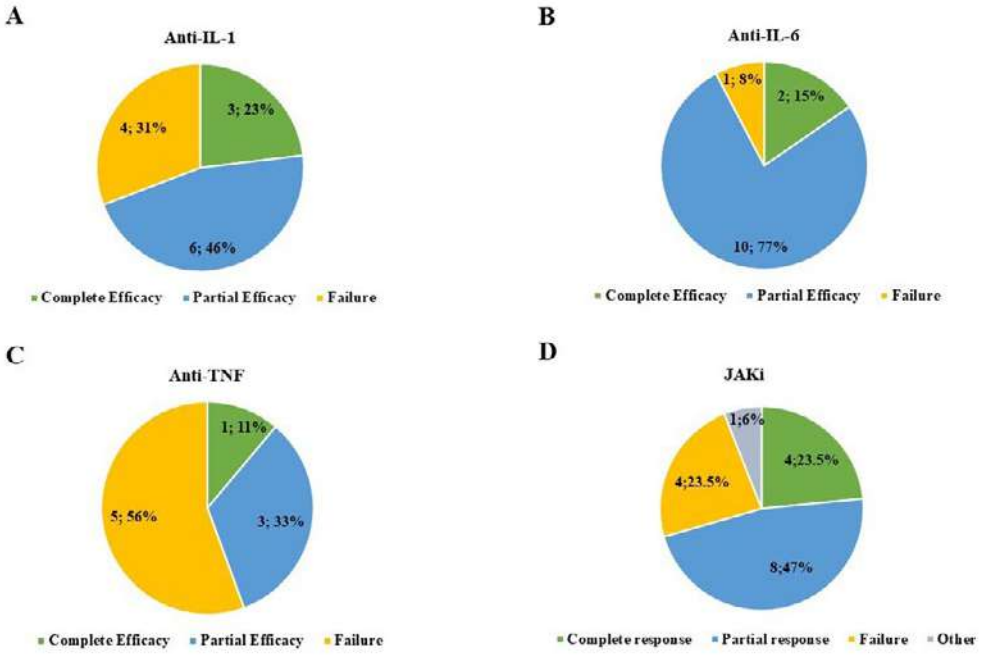
INDEX

EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF BIOTECHNOLOGICAL AGENTS AND JANUS KINASES INHIBITORS IN VEXAS SYNDROME: DATA FROM THE INTERNATIONAL AIDA NETWORK VEXAS REGISTRY

V. CAGGIANO [1], A. VITALE [1], F. LEONE [2], A. HINOJOSA-AZAOLA [3], P. HISSARIA [4], L. DAGNA [5], C. CAMPOCHIARO [5], A. TOMELLERI [5], M. FRASSI [6], F. FRANCESCHINI [6], F. CRISAFULLI [6], J. HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ [7], P. SFRISO [8], J.S. JURGEN SOTA [1], A. TUFAN [9], M. PIGA [10], A. CAULI [10], M.A. D AGOSTINO [2], A. DE PAULIS [11], H.A.M. GIARDINI [12], G. LOPALCO [13], F. IANNONE [13], S. MONTI [14], G. RUIZ-IRASTORZA [15], P. TRIGGIANESE [16], E. CONTICINI [1], O. VIAPIANIA [17], B. FREDIANI [1], C. FABIANI [1], L. CANTARINI [1]

[1]Università di Siena; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; [4]Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; [5]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [6]University of Brescia; [7]University of Barcelona, Barcelona, Spain; [8]University of Padua; [9]Gazi University Hospital, Ankara, Turkey, [10]University of Cagliari; [11]University of Naples Federico II, Napoli; [12]Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, [13]University of Bari; [14]Università di Pavia; [15]University of the Basque Country, Biscay, Spain; [16]University of Rome Tor Vergata, Rome; [17]University of Verona

Background. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) syndrome, a recently identified systemic autoinflammatory disorder, represents a newly diagnostic and management challenge. Based on experience with other autoinflammatory diseases, anti-interleukin (IL)-1, anti-IL-6, anti-tumor necrosis factor (TNF) biotechnological agents and Janus kinases inhibitors (JAKi) have been largely employed in VEXAS patients. The aim of this study is to evaluate



INDEX

the global efficacy and safety of biotechnological agents and JAKi drawing data from the real-world context.

Methods. Patients with VEXAS syndrome were consecutively enrolled from November 2021 to March 2024 in the international AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) Network registry dedicated to VEXAS syndrome. Data collection was ambidirectional: data about treatments, laboratory and clinical features were collected up to the time of the enrollment into the registry in a retrospective fashion, while data collected after enrollment were gathered prospectively. The follow-up period ranged from the start of the symptoms to the last assessment recorded in the AIDA registry.

Results. In total, 69 VEXAS patients were enrolled. Twelve patients (13 treatment courses) underwent IL-1 inhibitors, 12 (13 treatment courses) were administered anti-IL-6 agents, 8 patients (9 treatment courses) were treated with anti-TNF agents and 16 (17 treatment courses) with JAKi. A complete response was observed in 3 (23%) patients treated with anti-IL-1 agents, 2 (15%) patients undergoing IL-6 inhibitors, 1 (11%) patient administered TNF inhibitors, and 4 (23.5%) while on JAKi. The mean prednisone (or equivalent) dosage significantly decreased during anti-IL-1 treatment (p=0.01), while glucocorticoids changed during anti-IL-6 anti-TNF and JAKi treatment in a non-significant fashion. A total of 21 patients experienced adverse events, three of which led to death (gut perforation, Legionnaires' disease, infectious pneumonia) while on JAKi; 8/21 patients required treatment withdrawal.

Conclusions. IL-1 inhibitors appear to be the most effective and safest option, while IL-6 inhibition is useful, although more frequently leading to partial effectiveness. The employment of JAKi represents a potential effective strategy, with a safety profile to keep under observation. Overall, pending better therapies, anti-IL-1 and anti-IL-6 bDMARDs, along with JAKi represent an opportunity for the patient with VEXAS syndrome, albeit careful monitoring is mandatory to control disease activity and treatment safety.

INDEX

INCREASED PROLIFERATING NATURAL KILLER CELLS EXHIBIT AN ABERRANT PRO-INFLAMMATORY GENE SIGNATURE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P. BEARZI [1], E. PACHERA [2], S. WAGNER [2], A. HOFMAN [2], L. LI [2], L. MUCH [2], M.O. BECKER [2], K. BÜRKI [2], M. VOMERO [1], L. NAVARINI [1], A.M. HOFFMANN-VOLD [2 3], R. GIACOMELLI [1], O. DISTLER [2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Roma; [2]Center of Experimental Rheumatology, Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [3]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Scopo del lavoro. Recent transcriptomic data suggest a prominent involvement of innate immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis (SSc). So far, contrasting data on NK cells functional and numeric alterations have been described in SSc.

The aim of this study was to investigate alterations of circulating innate immune cell in SSc patients.

Materiali e metodi. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated by density gradient centrifugation from 30 SSc (ACR/EULAR 2013 criteria) patients and 10 sex and age matched healthy controls (HC). Single-cell RNA sequencing was performed by using a droplet-based platform (10x Genomics). Sequencing was carried out using Illumina NovaSeq 6000. Raw reads were aligned to the reference human genome using Cellranger 7.0. Transcriptomic data were analyzed using the Seurat package and annotated for PBMC cell types using the Azimuth reference application. Cell proportions were analyzed with the speckle R package. Analysis of Differentially Expressed Genes (DEG) was performed by Wilcoxon Rank Sum test on scRNA-seq data and limma

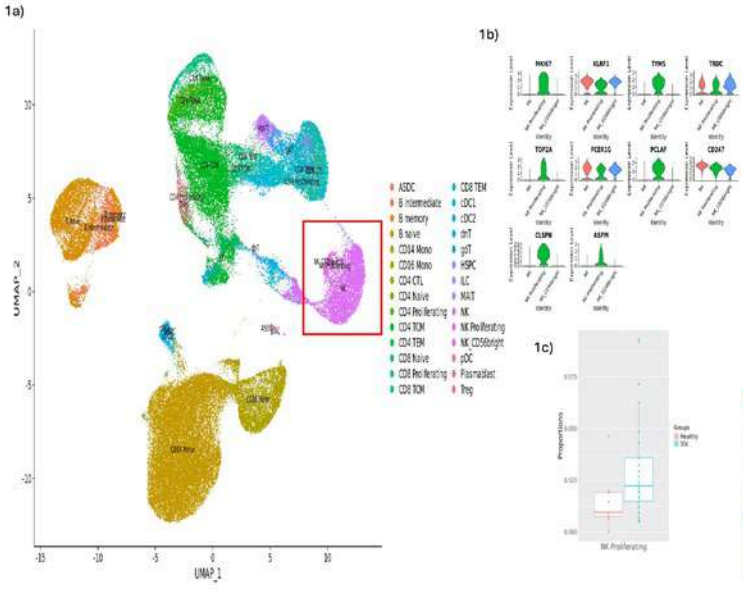


Figure 1. a) PBMC clustering after quality control, filtering, CCA integration and final annotation using the Azimuth app. b) Marker genes for NK proliferating cell subtype, as defined by Azimuth. c) Barplot for proportions of NK Proliferating subtype after subsetting and reclustering only NK cells.

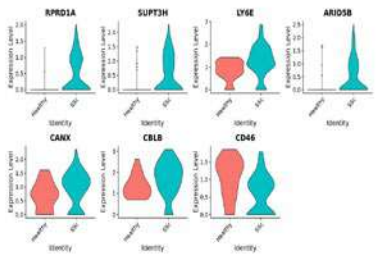


Figure 2. Violin Plot of DEG between SSc and Healthy (HC). Upregulation of RPRD1A (Top upregulated gene, involved in cell cycle regulation), SUPT3H (C-Myc signaling), LY6E, ARID5B (IFN-γ response), CANX (IL-27 signaling) and CBLB (CD40/CD40L signaling). Downregulation of CD46 (Inhibitory factor of NK cytotoxicity).

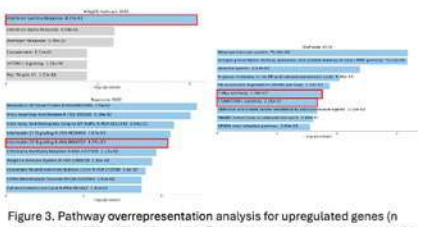


Figure 3. Pathway overrepresentation analysis for upregulated genes (n genes =14) in NK proliferating cells. Colored bars correspond to terms with significant p-values (<0.05). P-values are reported adjacent to the pathway's name. Red boxes represent pathways of interest.

INDEX

package on pseudobulk data. The final list of DEGs was compiled by intersecting genes from both pseudobulk and single-cell analyses that met the following criteria: p-value <0.05 and abs(log2FC) >0.5. Pathway overrepresentation analysis was performed using Elsevier Pathway Collection, BioPlanet 2019, MSigDB Hallmark 2020 and Reactome 2022.

Risultati. Unsupervised cluster analysis of 108138 PBMCs revealed 21 distinct clusters that were successfully annotated to major PBMC cell types (Figure 1a). When assessing cell type proportions, the NK proliferating subtype (Figure 1b) showed an increase in SSc patients vs HC (Ratio=1.98, p=0.027, FDR=0.71), pointing to a possible abnormal NK turnover. After subsetting and reclustering of NK cells, NK proliferating were confirmed to be increased in SSc vs HC (Ratio =2.08, p=0.051, FDR=0.30 - Figure 1c). DEG yielded a total of 34 genes: 20 downregulated genes and 14 upregulated genes. Interestingly, RPRD1A (log2FC=1.70), a cell cycle regulator, and SUPT3H (log2FC=0.96), a member of STAGA transcription coactivator complex involved in the pro-proliferative C-Myc signaling, were among the top upregulated genes (Figure 2). The C-Myc pathway emerged as one of the top enriched pathways, indicating a possible hyperproliferative state of these cells. Increased expression of interferon-gamma related genes LY6E (log2FC=1.08) and ARID5B (log2FC=1.55) and reduced expression of CD46 (log2FC=-0.98), an inhibitor of NK cytotoxicity, might suggest increased activity of SSc NK proliferating cells. Several pro-inflammatory pathways such as “Interferon-gamma response”, “CD40/CD40L” and “IL-35 signaling” were also enriched (Figure 3).

Conclusioni. Our data suggest that circulating NK proliferating cells are increased in SSc. This specific cell population seems to display a pro-proliferative and inflammatory phenotype with an interferon-gamma signature.

INDEX

MULTI-MODAL ANALYSIS IDENTIFIES CIRCULATING AND TISSUE BIOMARKERS PECULIAR FOR SPONDYLOARTHRITIS AND INFORMING ON TREATMENT RESPONSE

S. PERNIOLA [1], B. TOLUSSO [2], L. PARISIO [3], C. DI MARIO [2], D. CAMPOBASSO [2], D. BRUNO [4], G. PRIVITERA [3], S. VARCA [3], F. DE MAIO [5], L. MASI [5], V. PETITO [3], M. GESSI [6], R. BENVENUTO [6], S. ALIVERNINI [7], L. GUIDI [3], D. PUGLIESE [3], E. GREMESE [8]

[1]Clinical Immunology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [2]Immunology Research Core Facility, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [3]Gastroenterology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Medicine department, University of Verona; [5]Microbiology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [6]Institute of Pathology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [7]Rheumatology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [8]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan

Aims. To define clinical, immunological, synovial and intestinal features in SpA associated or not with Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and to identify putative biomarkers useful to predict SpA treatment response.

Patients and methods. Fifty-three SpA patients (29 SpA associated to IBD) and 50 IBD-only patients (as control group) with active disease and candidate to start a biological treatment were enrolled. Demographic and clinical features were collected for each patient. Plasma IL6, TNFalfa, IL8, sTREM1, IL17A, IL10, IL2, IL12/23p40, IL9, IL21, IL7, IL33, IL35 and IL37 levels were measured for each enrolled patient. Moreover, 42 SpA patients underwent synovial tissue (ST) biopsy to assess synovitis degree, using the Krenn Score (KSS) and to immunohistochemistry to assess CD68pos, CD20pos and CD3pos cells infiltrate and, using the Digital Spatial Profiling (DSP) to quantify the transcriptomic profiles of CD68pos, CD20pos and CD3pos cells in 93 spatially distinct ST area of interest. Finally, stool samples of 23 SpA patients were profiled by 16S rRNA sequencing to define the intestinal microbiota. After study entry, each SpA patient was treated according to the ASAS-EULAR recommendations and was followed every 4 months to assess clinical response at 12 months follow-up.

Results. Considering the whole cohort (34% bDMARDs naïve), having concomitant joint and intestinal involvement was associated with higher plasma IL6(p=0.0016), sTREM1(p=0.0277), IL10(p= 0.0028), IL33(p=0.0411) and IL37(p= 0.0155) compared to SpA only with joint involvement, regardless of treatment. Furthermore, in SpA cohort, IL6, sTREM1, IL10 and IL37 plasma levels directly correlated with disease activity parameters (ASDAS-CRP, HAQ) and synovitis degree. In particular IL6 and sTREM1 directly correlated with CD68pos (p=0.033 and p=0.021 respectively) and CD138pos cells (p=0.015 and p=0.005 respectively) synovial infiltrates. Considering intestinal involvement, SpA without concomitant IBD showed higher KSS compared to SpA with IBD(p=0.042). DSP analysis of SpA patients ST revealed differential gene networks characterising activation of CD68pos, CD20pos and CD3pos cells enabled to identify transcriptomic signatures of lining and sublining CD68pos and CD3pos cells associated with treatment response to TFNi(e.g. lipid mediators deriving from the metabolism of polysanturated essential fatty acids) as well as of treatment refractoriness (e.g. proinflammatory cytokines). Finally, SpA patients showed a unique bacterial composition and species abundance compared to IBD patients with a prevalence of Proteobacteria over Firmicutes species and a reduction of Faecalibacterium compared to Streptococcus.

Conclusion. SpA with concomitant IBD present specific clinical characteristics, plasma cytokines profile, synovial tissue features and intestinal microbiota composition compared to SpA without IBD. Furthermore, the multi-modal analysis identifies potential circulating and tissue biomarkers which enable to differentiate, at first medical evaluation, SpA who subsequently responded to TNFi treatment, strongly supporting its predictive value as a novel patient-based decision test tool.

INDEX

ANTI-NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAP ANTIBODIES IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

S. MANCUSO [1], L. RAPINO [1], V. RICCIERI [1], C. ALESSANDRI [1], F.R. SPINELLI [1], F. CECCARELLI [1], S. TRUGLIA [1], D. MOHAMMAD REZA BEIGI [1], C. GARUFI [1], A. PECANI [2], N. GRINOVERO [3], A. PETRETTO [3], F. CONTI [1]

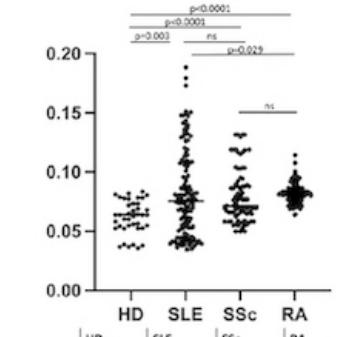
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza University of Rome;
[2]Department of Internal Medicine, University Hospital Shefqet Ndroqi, Tirana, Albania,
[3]Laboratory of Mass Spectrometry - Core Facilities, Istituto Giannina Gaslinii, Genova

Objective. The release of intracellular material during neutrophil extracellular trap (NET) formation – NETosis – could have a role in breaking immunological tolerance to self-components. When NETs are formed in an uncontrolled manner or are not cleared properly, the immune system might recognize NETs and trigger an autoimmune reaction against NET components, giving rise to anti-NET antibodies (anti-NET). This study aimed to elucidate the prevalence of anti-NET and the potential role as a disease biomarker in SLE, RA and SSc patients.

Methods. Serum samples from SLE, RA, SSc and healthy donors (HD) were evaluated for anti-NET IgG, using an ELISA home-made coated with phorbol myristate acetate (PMA)-induced NET. Based on a positivity threshold set at the 99th percentile for HD sera, we calculated the positive samples. NET proteins were analyzed by mass spectrometry. Enrichment analysis was performed using ShinyGO v0.80 for biological processes, cellular components, molecular functions, and reactome pathways.

Results. We enrolled 349 patients with autoimmune rheumatic diseases (ARD), finding a prevalence of anti-NET of about 40% (Figure 1). Of the 136 SLE patients 50 (36.8%) were anti-NET positive, revealing an association between anti-NET and Antiphospholipid Syndrome (APS) (OR 3.37 [95% CI 1.22-9.36], p=0.02) and with arterial

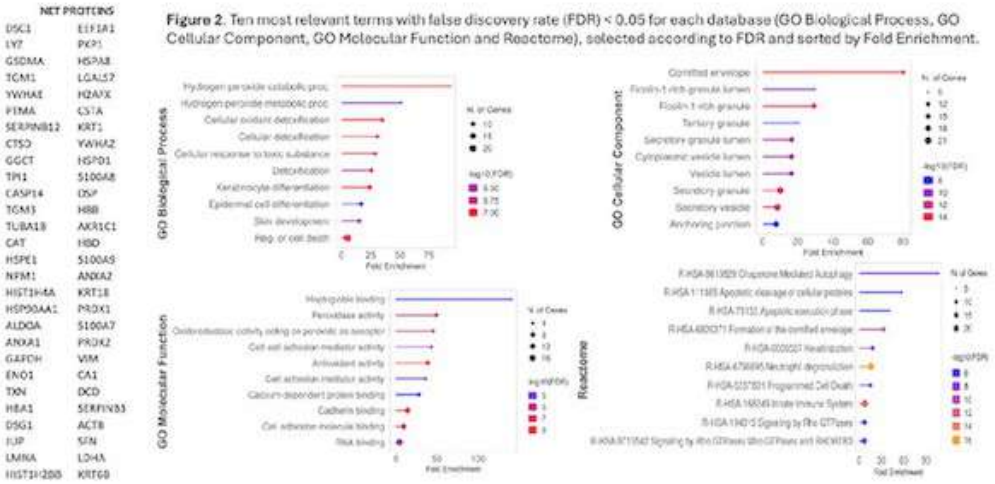
Figure.1 Levels of anti-NET in autoimmune rheumatic disease (ARD) patients and healthy donors (HD)



	HD (n 40)	SLE (n 136)	SSc (n 82)	RA (n 131)
Median (IQR)	0.0640 (0.047)	0.0750 (0.154)	0.0770 (0.019)	0.0810 (0.051)

Anti-NET IgG were measured in Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Systemic Sclerosis (SSc), Rheumatoid Arthritis (RA) and healthy donor (HD). Levels of anti-NET IgG at 450-m optical density (OD) were compared between the groups.

INDEX



thrombosis regardless of coexisting APS (OR 5.52 [95% CI 1.07-28.52], p=0.032). In RA patients 52 out of 131 (39.7%) tested positive for anti-NET with a statistically significant association with ACPA positivity (p=0.049). Of the 82 SSc patients enrolled 33 (40%) were anti-NET positive, and we found a direct correlation with CCL-18 (r 0.289 [CI 95% 0.04-0.50], p=0.02), a biomarker of worst prognosis and mortality in ILD-SSc patients.

By mass spectrometry we identified 56 proteins, GO enrichment analysis revealed several cellular functions and processes relevant to NETs, in particular, detoxification, immune response, cell death and peroxidase activity (Figure 2).

Conclusions. Anti-NET are highly prevalent in ARD patients. In SLE patients, they are associated with APS and arterial thrombosis, a major cause of mortality in SLE. Their association with ACPA further highlighted the possible role of NETosis in RA.

INDEX

EFFICACY OF SELEXIPAG IN REFRACTORY DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A MULTICENTER LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY

C. IANNONE [1,2], I. MAGI [1,2], M.R. PELLICO [1,2], A. MINNITI [1], G. ARMENTARO [1], S. CAVALLI [1,2], M. SETTE [1,2], G. TRIGNANI [1,2], N. D'ANGELO [1,2], L. GIUDICE [1,2], C. BOCHICCHIO [1,2], A. DELLA ROSSA [3], M. DI BATTISTA [3], A. TAVONI [4], F. CACCIAPAGLIA [5], S. STANO [5], M. MOSCA [3], R. CAPORALI [1,2], N. DEL PAPA [1,2]

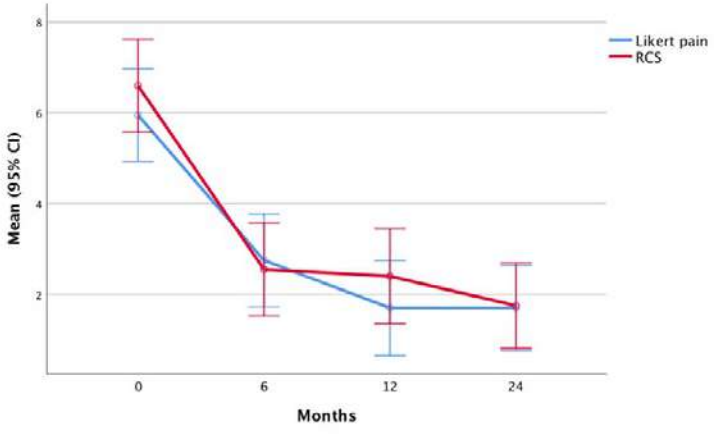
[1]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Milano;
[2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;
[3]UO Reumatologia, Università di Pisa;
[4]Immunologia Clinica, Università di Pisa;
[5]UO Reumatologia - DETO, Università di Bari

Background. Digital ulcers (DUs) are a complication in patients with Systemic Sclerosis (SSc), causing pain, functional impairment, and risk of infection. Pharmacological treatment is based on drugs targeting the molecular pathways involved in Raynaud phenomenon (RP) pathophysiology and vascular remodelling, such as calcium channel blockers, aspirin, phosphodiesterase-5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, and prostacyclin analogues. Nevertheless, patients may suffer from DUs refractory to multiple treatments. We report long-term effectiveness of selexipag, a selective IP prostacyclin receptor agonist approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension, in SSc patients with refractory DUs.

Methods. SSc patients undergoing treatment with selexipag for multidrug refractory DUs, were retrospectively analyzed. The number of DUs, their relapse and the onset of new DUs was counted at baseline, 6, 12, and 24 months. Similarly, the time of baseline DUs healing was measured at the same timepoints. The improvement of pain and RP was evaluated by Likert rank (0-10) and Raynaud Condition Score (RCS,0-10). Continuous variables are compared by ANOVA or Kruskal-Wallis test while categorical data by chi-square test. Kaplan-Meier has been performed to estimate the time to DU healing.

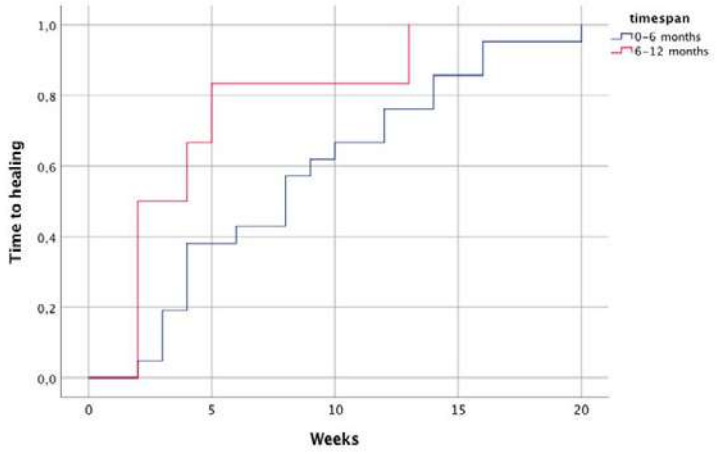
Results. Twenty-five SSc patients (median age 41±15, 20 female, disease duration 25±7 years)

Figure 1



INDEX

Figure 2



with refractory DUs were recruited. Fifteen patients had lcSSc and 10 dcSSc subset, anti-centromere and anti-Scl70 antibodies were detected in 12 and 13 patients, respectively. NVC showed an early, active and late pattern in 3, 15, and 7 patients, respectively. Selexipag dose was 1900±734 mg/day in combination with one or more drugs (n. 14 bosentan, n. 8 sildenafil, n. 6 aspirin, n. 5 tadalafil, n. 4 macitentan, n. 3 ambrisentan, n.1 amlodipine). The percentage of patients with DUs decreased to 24% at 6 months ($p<0.001$), 18% at 12 months ($p<0.001$), and 5% at 24 months ($p<0.001$). The total number of DUs was significantly reduced from 56 to 8 (6-months, $p<0.0001$), 6 (12-months, $p<0.0001$), and 3 (24-months, $p<0.0001$). Pain and RP significantly improved over time ($p<0.0001$ for all timepoints) (Fig. 1). The cumulative incidence of DUs healing was higher in the first semester (time to healing, median 95% CI: 8.57 (6.3-10.8) weeks) than in the second one (4.66 (1.2-8.1) weeks, log-rank 3.6, $p<0.05$) (Fig. 2).

Out of 25, only one patient experienced a relapse at 6 months, three at 12, and one at 24 months. Notably, in all cases, ulcers healed more rapidly, without requiring any modifications to the underlying vascular therapy.

Conclusions. Our study confirms for the first time in long-term observation, that selexipag given as add-on therapy in SSc patients is fast and effective in resolving refractory DUs, delaying their relapse and onset of new ulcers. Altogether, these results suggest a more extensive exploration of this potential new therapeutic indication of selexipag in SSc and a wider utilization other than pulmonary hypertension.

INDEX

PHYSICIAN PERSPECTIVES ON THE USE OF GLUCOCORTICOIDS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ITALY VERSUS THE REST OF THE WORLD: RESULTS FROM THE LUPHPOS STUDY

E. CHESSA [1], C. SIEIRO SANTOS [2], S. DYBALL [3], K. ASHUTOSH CHANDWAR [4], M. PIGA [1,5], A. CAULI [1,5], M. MOSCA [6]

[1]AOU Cagliari, UOC Reumatologia, Monserrato;
[2]Complejo Asistencial Universitario de León, Spain;
[3]The University of Manchester, The Centre for Musculoskeletal Research, Manchester, United Kingdom;
[4]King George Medical University, Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Lucknow, India;
[5]Department of Clinical Sciences and Public Health, AOU e Università di Cagliari, Monserrato;
[6]University of Pisa Italy, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Objectives. To explore the variations in glucocorticoids (GC) prescribing/withdrawing practices amongst physicians expert in managing Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Italy versus the rest of the world.

Materials and methods. The LUPHPOS (Lupus Physician' Perspective On glucocorticoidS) study is an online cross-sectional self-reported survey on the physician's perspective of GC in the management of SLE, disseminated between April-December 2023.

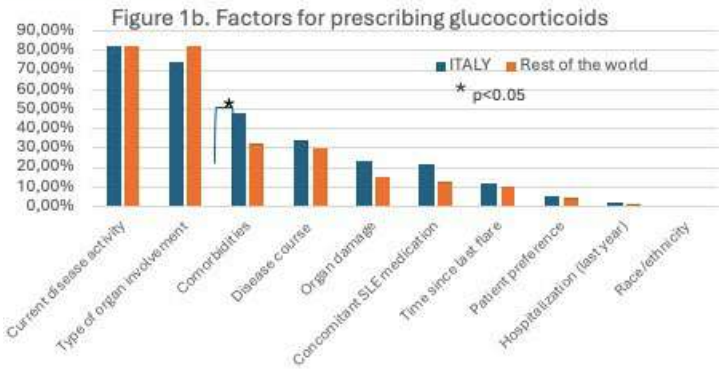
We have compared responses between Italian practitioners and the rest of the world.

Results. The survey was completed by 501 physicians, 232 (46.3%) from non-European countries and 269 (53.7%) from Europe, of which 72 (14.4%) from Italy (Fig. 1a).

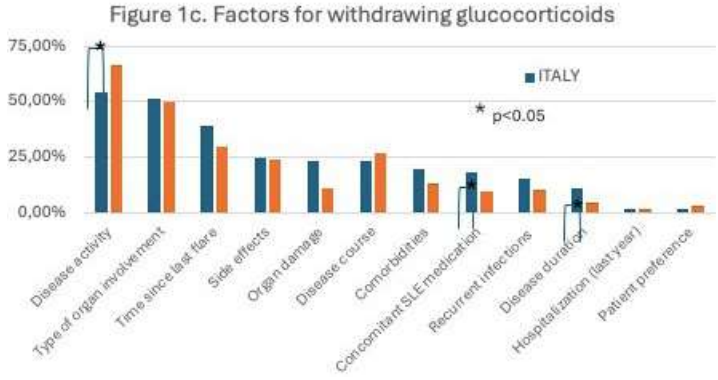
Italian physicians were more frequently female



Fig.1a: World map of countries that participated in the LUPHPOS survey.



INDEX



(58.3%VS45.5%, p=0.038), adult rheumatologists (80.6%VS77.4%) or immunologists (9.7%VS1.9%, p<0.001). About 70% of respondents worked in university hospitals, with Italians working more frequently in district hospitals (18.1%VS9.8%, p=0.038) and less frequently as private practitioners (6.9%VS18.9%, p=0.013).

Both groups agreed that current disease activity (81.9% and 82.5%) and type of organ involvement (73.6% and 82.7%) were the main deciding factors for selecting GC dose, with Italians giving significant more importance to comorbidities (47.2%VS32.5%, p=0.015) (Fig. 1b).

In mild flares, physicians preferred oral GCs giving 0.1 mg/kg/day or 5-10 mg (47.2%VS31.9%, p=0.011) or 0.25 mg/kg/day or 15-20 mg (44.4%VS26.1%, p=0.001). Italians used significantly less intramuscular GCs (0%VS2.8%, p=0.029) and only 5.6%VS 23.8% (p<0.001) report not using GCs in mild flares.

No differences in GC prescribing practices were found in moderate flares (commonest dose 0.25-0.3 mg/kg/day or 15-20 mg/day) or severe flares (pulses preferred).

In moderate flares the commonest dose of pulses was 500 mg/day over 3 days, but Italians also frequently used 125 mg (29.2VS13.1%, p<0.001) for 3 days (55.6%VS36.6%, p=0.002). In severe flares, 500 mg (40.3%VS38.3%) or 750-1000 mg (34.7%VS32.6%) pulses were most common. A duration of 7 days of pulses was rare but the half of practitioners were Italians (5.6%VS0.9%, p=0.004).

The most frequently reported target dose for tapering steroids was <=5mg/day in both groups, with the majority (33.3%VS24.7%) using an experience-based scheme and 11.1-12.1% using a personal one.

The most important factor influencing the decision of withdrawing GC (54.2%VS66.4%, p=0.044) was disease activity, with Italians taking into account organ damage (23.6%VS11.2%, p=0.004), concomitant SLE medications (18.1%VS9.3%, p=0.026) and disease duration (11.1%VS4.7%, p=0.027) compared with practitioners outside Italy (Fig. 1c). GC withdrawal after achieving remission/LLDAS was preferred by both groups, but a minority of responders in both groups (13.9%VS14.2%) reported that GC withdrawal could be rarely/never achieved.

Conclusions. Physician experience and nationality influence the use of GC. Italians reported different attitudes in mild flares' management, in the use of pulses and in withdrawal strategies. These differences highlight the need for a consensus on evidence-based care, global implementation and dissemination strategies.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

ARTRITE REUMATOIDE

Moderatori: M. Benucci (Firenze), *E.G. Favalli* (Milano)

INFLAMMATORY AND NON-INFLAMMATORY DETERMINANTS OF PERSISTENT DISEASE ACTIVITY VARY IN RELATION TO TREATMENT LINE AND AUTOANTIBODY STATUS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

E. Guadalupi[1], L. De Stefano[1], B. D'Onofrio[2], F. Maggiore[1], V. Morandi[1], E. Bozzalla Cassione[1], A. Manzo[1], C. Montecucco[1], S. Bugatti[1]

[1]Pavia, [2]Rozzano, MI

MATHEMATICAL PRECISION IN QUANTIFYING RHEUMATOID ARTHRITIS DYNAMICS THROUGHOUT TIME: DISEASE ACTIVITY INTEGRAL (DAI) OF DAS28

A. Capuano, S. Del Vescovo, G.G. Dipietrangelo, T. Caferri, M.G. Anelli, C. Scioscia, F. Iannone, G. Lopalco

Bari

VALIDATION ANALYSIS OF THE EXPANDED RISK SCORE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN A MULTICENTRE ITALIAN COHORT

F. Cacciapaglia[1], M. Piga[2], E. Bartoloni Bocci[3], A. Manfredi[4], E.G. Favalli[5], M.S. Chimenti[6], S. Guiducci[7], A. Corrado[8], A. Giollo[9], E. Gremese[5], F.R. Spinelli[6], G. Sakellariou[10], O. Viapiana[11], S. Parisi[12], F. Atzeni[13], G.L. Erre[14]

[1]Bari, [2]Cagliari, [3]Perugia, [4]Modena, [5]Milano, [6]Roma, [7]Firenze, [8]Foggia, [9]Padova, [10]Pavia, [11]Verona, [12]Torino, [13]Messina, [14]Sassari

MODULATION OF P2X4R EXPRESSION BY UPADACITINIB AS A POSSIBLE MOLECULAR MECHANISM INVOLVED IN PAIN RELIEF IN RHEUMATOID ARTHRITIS

E. Corberi, M. Vomero, O. Berardicurti, D. Currado, A. Marino, F. Trunfio, L. Kun, F. Saracino, L. Navarini, R. Giacomelli

Roma

DEFICIENT IMMUNOMODULATING EFFECTS OF PLATELETS IN RHEUMATOID ARTHRITIS CONTRIBUTE TO TH17 AXIS ACTIVATION

G. Cafaro[1], M.I. Christodoulou[2], S. Cipriani[1], M. Sebastiano[1], C. Perricone[1], O. Bistoni[1], R. Gerli[1], E. Bartoloni Bocci[1]

[1]Perugia, [2]Nicosia – CY

REAL-WORLD COMPARATIVE CARDIOVASCULAR SAFETY OF JANUS KINASE INHIBITORS VERSUS TNF INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF HEALTHCARE ADMINISTRATIVE DATABASES

V. Bondi[1], E. Silvagni[2], A. Bortoluzzi[2], G. Occhino[3], C. Garaffoni[2], C. Trentanni[1], P. Delvino[1,3], M.G. Valsecchi[3], P. Rebora[3], C.A. Scirè[1,3]

[1]Monza, [2]Cona, FE, [3]Milano

INDEX

INFLAMMATORY AND NON-INFLAMMATORY DETERMINANTS OF PERSISTENT DISEASE ACTIVITY VARY IN RELATION TO TREATMENT LINE AND AUTOANTIBODY STATUS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

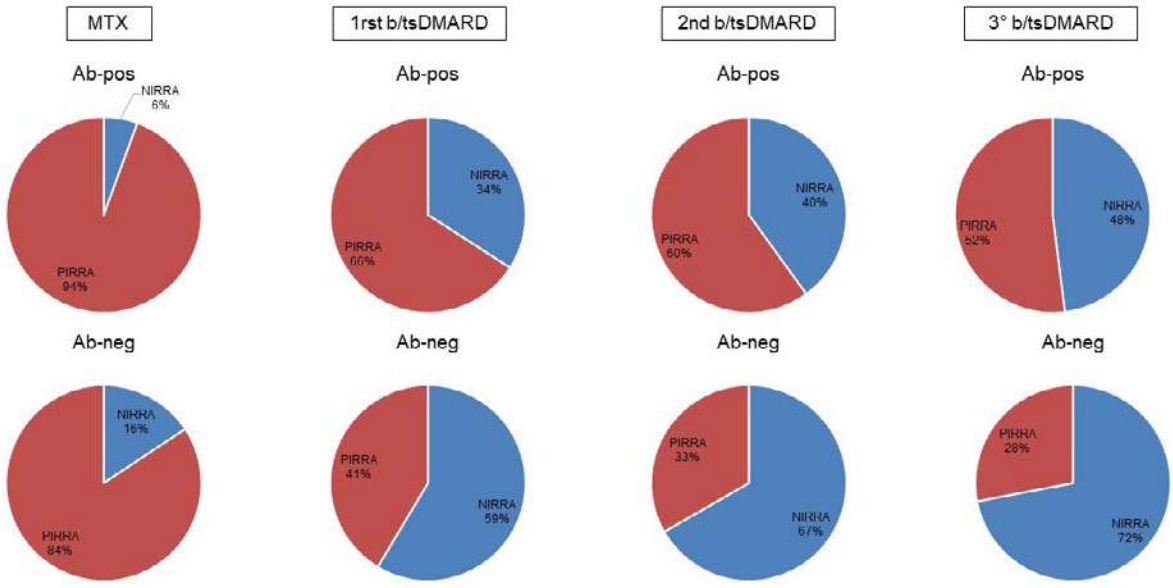
E. GUADALUPI [1,2], L. DE STEFANO [1,2], B. D'ONOFRIO [3], F. MAGGIORE [1,2], V. MORANDI [1,2], E. BOZZALLA CASSIONE [1,2], A. MANZO [1,2], C. MONTECUCCO [1,2], S. BUGATTI [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia;
[2]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia;
[3]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Background. Despite the overall favourable prognosis, a proportion of patients with rheumatoid arthritis (RA) remain difficult-to-treat. Refractoriness to multiple lines of treatment with different mechanisms of action may be secondary to inflammatory (i.e. persistent synovitis) and non-inflammatory (i.e. persistent pain) factors. Aim of the current study was to analyse the variables that limit the achievement of clinical response to sequential lines of therapy in early RA.

Methods. Data were retrospectively collected from a prospective cohort of early RA patients referred to our Early Arthritis Clinic in the years 2005-2018. Patients were started on conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) (methotrexate – MTX in 78% of the cases), progressively increased to achieve the target of low disease activity based on the 28-joints disease activity score (DAS28). Biological or targeted synthetic (b/ts) DMARDs were started in case of persistently active disease and switched as per clinical practice. For this study, we evaluated

Figure 1. Inflammatory and non-inflammatory factors of treatment non-response according to the line of treatment and in different autoantibody subgroups



INDEX

the clinical variables associated with failure to achieve DAS28 <3.2 within the first 12 months from the start of each treatment line: MTX, first, second and third b/tsDMARD. Persistent inflammatory refractory RA (PIRRA) was defined in case of a swollen joint count and/or C-reactive protein (CRP) levels >1; non-inflammatory refractory RA (NIRRA) was defined in case of patient global assessment >2 with swollen joints and CRP both ≤1. Analyses were performed in the total cohort and after stratification for the autoantibody status.

Results. From a total cohort of 962 early untreated RA patients, 753 were started on MTX, and 670 were followed-up for a minimum of 12 months. Of them, 247 (36.9%) had 1-year DAS28 >3.2, with the vast majority (88.6%) classifying as PIRRA. Failure to achieve low disease activity because of NIRRA was significantly more frequent in autoantibody-negative patients (15.7% vs 5.6%, p=0.04). One-hundred and fifty-eight patients (23.5%) were escalated to a first b/tsDMARD after a median of approximatively 19 months from diagnosis, and 44.9% still had DAS28 >3.2 after 12 months. The proportion of PIRRA after the first line of targeted treatment fell to 56.2% and, again, autoantibody-negative patients tended to be classified more frequently as NIRRA (58.6% vs 34.1%, p=0.09). After the second and third b/tsDMARD, inflammatory failure dropped further (48.8% and 40.1%), and the proportion of NIRRA appeared more equally distributed between autoantibody subgroups (Figure 1).

Conclusions. Factors limiting the achievement of disease control in patients with early RA change according to the line of treatment and in different autoantibody subgroups. In autoantibody-positive patients, treatment failure to the first lines of cs and b/tsDMARDs is mostly driven by persistent inflammation, and non-inflammatory factors become predominant at later stages. In contrast, in autoantibody-negative patients, disproportionate pain may be the major barrier since the earliest phases.

INDEX

MATHEMATICAL PRECISION IN QUANTIFYING RHEUMATOID ARTHRITIS DYNAMICS THROUGHOUT TIME: DISEASE ACTIVITY INTEGRAL (DAI) OF DAS28

A. CAPUANO, S. DEL VESCOVO, G.G. DIPIETRANGELO, T. CAFERRI, M.G. ANELLI, C. SCIOSCIA, F. IANNONE, G. LOPALCO

Università degli Studi di Bari

Aim. The Disease Activity Score with 28 joints (DAS28) is widely used to capture the disease activity of rheumatoid arthritis (RA) [1]. However, as a chronic disease, RA should not be framed within a circumscribed time. This study proposes the Disease Activity Integral (DAI), derived from the DAS28 (4) – ESR through mathematical integration, in order to capture the disease cumulative burden.

Methods. We analyzed RA patients who underwent periodic assessments at 0, 3, 6, 12, 18, and 24 months following the initiation of the first bDMARD. Integration is employed to derive DAI from the DAS28 over a specified time period. DAI is calculated using the trapezoidal rule, which approximates the definite integral by dividing the interval into small segments and summing the areas of trapezoids formed by these segments. We considered the DAI in the first 24 months (t0 to t24) of a patient first bDMARD therapy (Figure1). We explored the potential of DAI in predicting sustained remission (defined as DAS28 <2.6 at t24 being already <2.6 at t6 and t12), steroid dose at t24, treatment discontinuation, and difficult-to-treat RA status (D2T) according to EULAR criteria. Logistic regression,

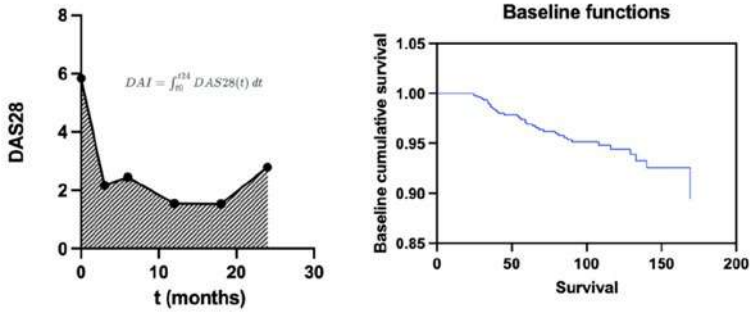


Figure 1. On the left disease activity integral (DAI) graphical representation between t0 and t24; on the right survival function of the first bDMARD displayed as Keplen-Meier estimate

Table 1. BMI: body mass index, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IQR: interquartile range, SD: standard deviation

Patients features	
Female, n (%)	80 (78.4)
Age at t0, median (IQR)	54 (47-63)
BMI, median (IQR)	24.49 (21.95-27.92)
RA disease duration, months, median (IQR)	17 (12-28)
RF positivity, n (%)	73 (71,56)
ACPA positivity, n (%)	90 (88.24)
Follow up, months, mean (SD)	113 (35.16)

INDEX

Cox regression, and linear regression analyses were employed to assess predictive relationships through JMP.

Results. Our analysis included 102 patients, of which 80 were females (78.4%) (Table 1). Mean calculated DAI at t24 was 142.2 (±62.68), while mean calculated DAI at t12 was 48.01 (±12.6). DAI at t24 was higher in female patients (147.5 vs 123.1, $p<0.05$). DAI at t24 was not different between smokers and not-smokers ($p=0.9$). DAI at t12 was a predictor for sustained remission (OR 0.82, 95% CI: 0.74 to 0.88; Area under the Receiver Operating Characteristic Curve AUC=0.93). Linear regression established a relationship between DAI at t12 and steroid dose at 24 months (slope: 0.022, 95%CI 0.01 to 0.04). Cox regression demonstrated a significant association between higher DAI at t24 and biologic therapy discontinuation (HR: 1.007, 95% CI: 1.002 to 1.012) (Figure 2). DAI at t24 may predict development of D2T-RA in long-term 10-years follow up as showed by logistic regression (OR: 1.014, 95%CI 1.003 to 1.025; $p<0.05$; AUC of 0.71).

Conclusion. DAI emerges as a metric that captures the cumulative disease activity over a defined period, addressing the limitation of episodic assessments and providing a parameter that considers the chronic nature of the disease and its cumulative burden. The DAI at 12 months was a significant predictor of sustained remission and steroid dose at 24 months, and the DAI at 24 months was associated with biologic therapy discontinuation. Furthermore, the DAI at 24 months may predict the development of D2T-RA in long-term follow-up. Therefore, it could be a valuable tool in optimizing RA management.

INDEX

VALIDATION ANALYSIS OF THE EXPANDED RISK SCORE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN A MULTICENTRE ITALIAN COHORT

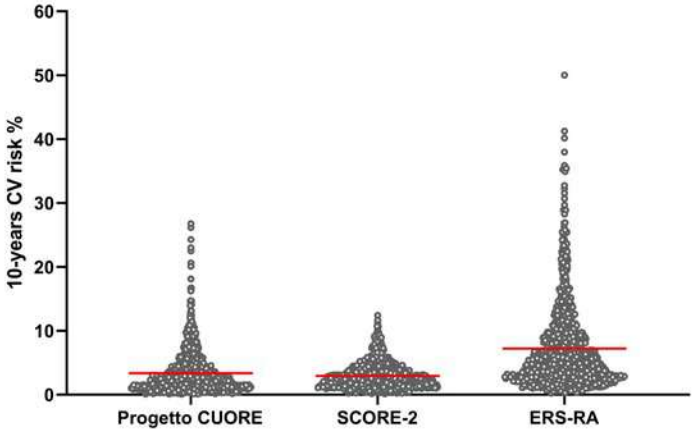
F. CACCIAPAGLIA [1], M. PIGA [2], E. BARTOLONI BOCCI [3], A. MANFREDI [4], E.G. FAVALLI [5], M.S. CHIMENTI [6], S. GUIDUCCI [7], A. CORRADO [8], A. GIOLLO [9], E. GREMESE [10], F.R. SPINELLI [11], G. SAKELLARIOU [12], O. VIAPIANA [13], S. PARISI [14], F. ATZENI [15], G.L. ERRE [16]

[1]Rheumatology Unit; University of Bari; [2]Rheumatology Unit; University of Cagliari; [3]Rheumatology Unit; University of Perugia; [4]Rheumatology Unit; University of Modena; [5]Dep. of Rheumatology and Medical Sciences, ASST G. Pini-CTO Institute; Dep. Clinical Sciences and Community Health, Milano; [6]Rheumatology Unit; University of Roma Tor Vergata, Roma; [7]Rheumatology Unit; University of Firenze; Rheumatology Unit; University of Foggia; [9]Rheumatology Unit; University of Padova; [10]Rheumatology and Clinical Immunology Unit; Humanitas University of Milan; [11]Rheumatology Unit; Sapienza University of Rome; [12]Rheumatology Unit; University of Pavia; [13]Rheumatology Unit; University of Verona; [14]Rheumatology Unit; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [15]Rheumatology Unit; University of Messina; [16]Rheumatology Unit; University of Sassari

Background. This study aimed to compare the performance of three validated algorithms for 10-year global cardiovascular risk (GCVR) stratification: the European Systemic Coronary Risk (SCORE-2) updated in 2021 (1), the Italian 'Progetto Cuore' algorithm (PCA) (2), and the Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA) (3) in an Italian RA population.

Methods. RA patients from a multicentre cohort, aged 40-69 years with no previous history of CV disease, were recruited in 2019 and longitudinally followed until 2023 for fatal and non-fatal CV events. Each GCVR was individually calculated at baseline using the electronic formats of the above three algorithms, multiplied by 1.5 when appropriate (4). All patients were treated according to the 'treat to target' strategy (5). Statistical analysis was performed using STATA v.18 software with proper tests. The expected CV events were adjusted proportionally since the follow-up was less than 10 years. The performance of the algorithms was evaluated by 'calibration', expressed as standardized incidence ratios (SIR) between observed and expected events, and "discrimination", defined as the ability of the risk function to separate high-risk from low-risk patients and expressed as the area under the receiver operator curve (AUROC), assuming that the expected rates were fixed and observed events followed a Poisson distribution.

Figure 1. Estimated 10-year CV risk.



INDEX

Results. The recruited RA population (n.971; women 79.5%; mean age 57.9±7.4 years; mean disease duration 142±110 months) had a low risk of CV events globally, according to SCORE-2, PCA, and ERS-RA equations estimating a mean 10-year GCVR of 4.3%, 5% and 7.2%, respectively (Figure 1). The PCA, SCORE-2, and ERS-RA predicted High CV risk in 1.7%, 2.6%, and 4.0% of patients, respectively. Examining the correlation, we observed that ERS-RA had a Pearson r of 0.79 (95%CI 0.73-0.78; p<0.0001) compared to PCA and of 0.70 (95%CI 0.67-0.73; p<0.0001) compared to SCORE-2. The incidence rate of fatal and non-fatal CV events was 0.25/100 patient-years. Overall, the SIR for the SCORE-2 was 0.60 (95%CI 0.32-1.11), for the PCA was 0.52 (95%CI 0.28-0.96), and for the ERS-RA was 0.36 (95%CI 0.19-0.66), indicating an overestimation of the observed CVD risk, with no statistically significant differences among the three algorithms. The discriminatory power, calculated using AUROC, was 0.611 for the PCA, 0.579 for the SCORE-2, and 0.596 for the ERS-RA.
Conclusions. The present study evaluated the prediction of GCVR in an Italian RA population for the first time by comparing three different estimating risk equations. The ERS-RA algorithm did not predict CVD risk more accurately in Italian RA patients than the CVD risk calculators developed for the general population multiplied by 1.5 as recommended by EULAR (4).

REFERENCES

1. Eur Heart J. 2021; 42: 2439-2435.
2. Ann Ist Super Sanita. 2004; 40: 393-399.
3. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 1995-2003.
4. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 17-28.
5. Reumatismo. 2019 Sep 23; 71(S1): 22-49.

INDEX

MODULATION OF P2X4R EXPRESSION BY UPADACITINIB AS A POSSIBLE MOLECULAR MECHANISM INVOLVED IN PAIN RELIEF IN RHEUMATOID ARTHRITIS

E. CORBERI [1], M. VOMERO [1], O. BERARDICURTI [2], D. CURRADO [2], A. MARINO [2], F. TRUNFIO [1], L. KUN [1], F. SARACINO [1], L. NAVARINI [2], R. GIACOMELLI [2]

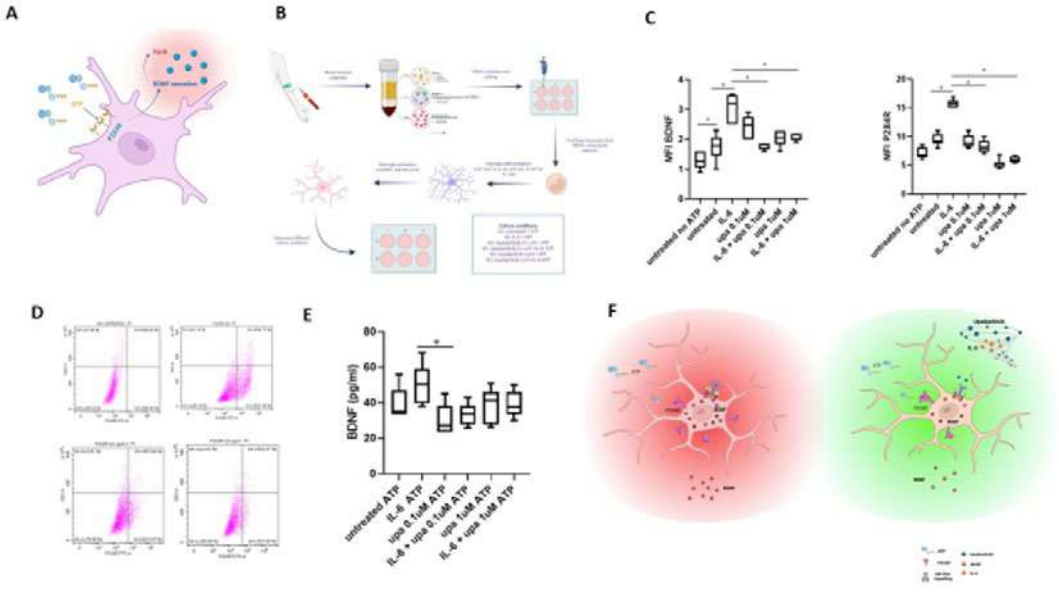
[1]Università Campus Bio-Medico di Roma, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma;
[2]UOC di Immunoreumatologia, Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

Aim. Pain is the most common symptom reported by patients with rheumatoid arthritis (RA) even after the resolution of chronic joint inflammation. Arthritis pain recognizes different mechanisms that could also be attributed to modifications to central nervous system such as peripheral nociceptor sensitization and central amplifications.

The P2X4 receptor (P2X4R) is a purinergic-receptor crucial for nervous system communication and pain transmission. P2XAR regulates nerve function and chronic pain development, mainly through microglial activation and BDNF releasing (FigA). Its activation, induced by ATP, triggers signaling pathways able to intensify pain transmission and sensitize central nervous system. Antagonists of P2X4R can reduce its expression and alleviate pain, suggesting it as a potential target for chronic pain treatment. Although some studies have revealed the contribution of P2X4R in promoting joint inflammation in RA, how it implicates pain associated with RA at peripheral and central nervous systems is still lacking.

Janus Kinases inhibition by Upadacitinib in RA demonstrated an effective and fast pharmacological action on pain relief. However, the biological mechanism underlying the regulation of pain by Upadacitinib has not been elucidated yet.

In this study, we investigated the modulation of P2X4R expression by Upadacitinib treatment in human microglial cells, and its potential role as a possible mediator of the molecular mechanisms



INDEX

underlying the rapid pain reduction during Upadacitinib treatment.

Materials and methods. Glial cells were differentiated from healthy donors (HD) and RA patients as described in Figure B, and were treated with Upadacitinib at the concentration of 0.1 uM and 1 uM for 48 h. Then, ATP was added to cell medium to activate P2X4R. BDNF and P2X4R expression was evaluated by flow cytometry. ELISA was used to analyze supernatant BDNF concentration.

Results. As expected, ATP induced an increase of P2X4R expression both in glial cells from HD and RA patients (Fig. A).

Microglial cells from HD treated with Upadacitinib in combination with IL-6 showed lower expression of P2X4R compared to control conditions (Fig. C). This finding was confirmed in cells derived from patients with active RA (Fig. D).

At the same time, BDNF expression was reduced after treatment with Upadacitinib in combination with IL-6 (Fig. C).

Furthermore, Upadacitinib 0.1 uM+IL-6 induced a reduction of BDNF secreted by glial cells (Fig. E).

Conclusion. P2XAR regulates nerve function and chronic pain development, mainly through microglial activation and BDNF releasing. In this context, we demonstrated that JAK inhibition by Upadacitinib treatment can downregulate P2X4R levels and the production and release of BDNF by microglial cells demonstrating a possible new mechanism of action of Upadacitinib in the control of pain relief in RA (Fig. F).

INDEX

DEFICIENT IMMUNOMODULATING EFFECTS OF PLATELETS IN RHEUMATOID ARTHRITIS CONTRIBUTE TO TH17 AXIS ACTIVATION

G. CAFARO [1], M.-I. CHRISTODOULOU [2], S. CIPRIANI [1], M. SEBASTIANO [1], C. PERRICONE [1], O. BISTONI [1], R. GERLI [1], E. BARTOLONI BOCCI [1]

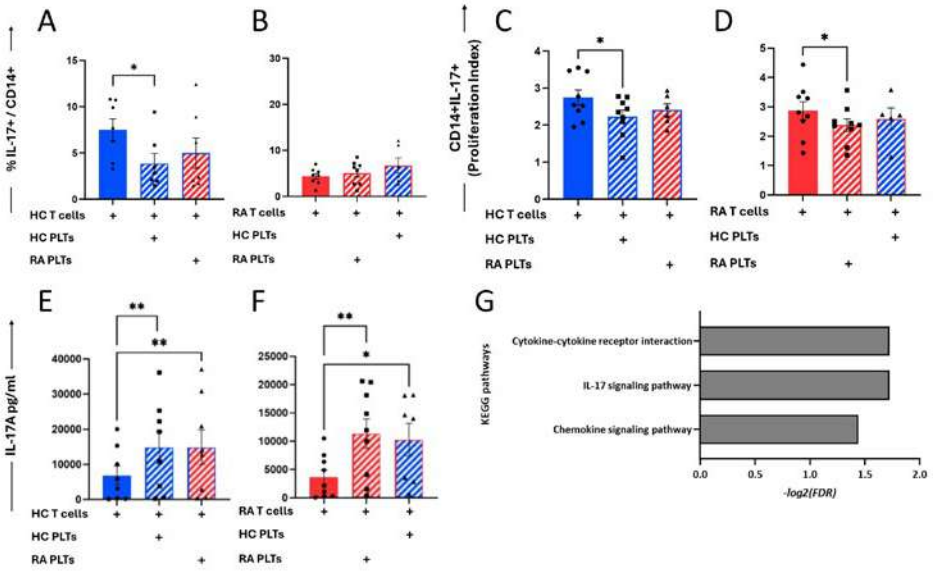
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia;
[2]School of Sciences, Department of Life Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus

Objectives. Platelets (PLT) play a significant role in promoting and supporting inflammatory and autoimmune diseases. The study aim was to investigate whether PLT exerted a different effect on T cells, in terms of Th17 axis biology, in rheumatoid arthritis (RA) patients compared to healthy subjects (HC).

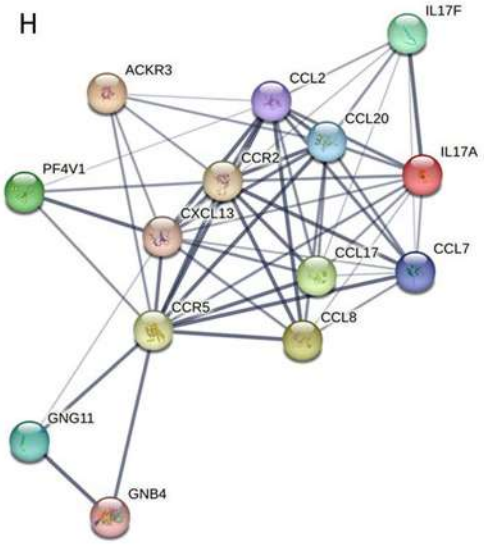
Materials and methods. CD3+ T cells were isolated and PLT ultrapurified from peripheral blood of patients with RA (DAS28-CRP>3.2) and matched HC. T cells and PLT were co-cultured at a ratio of 1:100. Both homologous (i.e., T cells and PLT from the same subject) cultures and cross-cultures (i.e., T cell from RA patient with PLT from HC and vice versa) were set up. At day 5, cells were harvested and the percentage of Th17 cells in the presence or absence of PLT was assessed by flow cytometry. T cell proliferation was evaluated using flow cytometry. The concentration of IL-17A in culture supernatants was assessed by ELISA. RNA-sequencing and transcriptome analysis was performed after 18h of culture on paired T cell and T cell+PLT samples.

Results. Twelve patients with RA and HC were enrolled.

In the presence of PLT, a reduction of %Th17 cells was observed in HC (7.5±1.2% vs 3.9±1.1%, p=0.016) (Fig. 1A). In RA samples, no effect was observed in %Th17 cells (4.3±0.6% vs 5.1±0.9%, p=0.313) (Fig.1B), while a reduction of T cell proliferation was depicted in both RA and HC (Fig. 1C-D). A significant increased concentration of



INDEX



IL-17A in the supernatants of cultures of both HC (6.9±7.6 ng/ml vs 14.8±13.9 ng/ml, p=0.008) and RA samples (3.7±3.8 ng/ml vs 11.3±7.9 ng/ml, p=0.004) was observed in the presence of PLT (Fig. 1E-F).

Overall, the results of homologous and cross-cultures did not show significant differences, thus RNA-sequencing was performed on homologous cultures only.

Following transcriptome analysis, 149 and 50 differentially expressed genes specific for RA and HC PLT:T cell co-culture samples were identified, respectively. Gene-set and pathway enrichment analysis revealed significant deregulation of the Th17 pathway (FDR=0.0188) (accompanied by significant upregulation of IL-17A, IL-17F, CCL20 ($p<0.05$, $|\text{fold-change}|>2$) in RA T vs. PLT:T cell samples (Fig. 1G-H), while no corresponding significant changes were observed in HC samples.

Conclusions. These results provide indications that PLT may exert a pro-inflammatory effect in RA, by upregulating the transcription of Th17-pathway related genes, thus maintaining a Th17 cellular response that is instead downregulated in HC. The absence of an increased proliferation of Th17 cells suggests the effects are mostly exerted on a differentiation level. The apparently contrasting results of IL-17 secretion can be explained by the well-known potent and unspecific initial stimulating effect of PLT on the secretion of stored intracellular IL-17 upon contact with T cells. Modulation of PLT activity may represent an area of potential therapeutic approach for the disease.

INDEX

REAL-WORLD COMPARATIVE CARDIOVASCULAR SAFETY OF JANUS KINASE INHIBITORS VERSUS TNF INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF HEALTHCARE ADMINISTRATIVE DATABASES

V. BONDI [1], E. SILVAGNI [2], A. BORTOLUZZI [2], G. OCCHINO [3], C. GARAFFONI [2], C. TRENTANNI [1], P. DELVINO [1,4], M.G. VALSECCHI [3], P. REBORA [3], C.A. SCIRÈ [1,4]

[1]School of Medicine and Surgery, University Milano-Bicocca and IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation, Monza;
[2]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Cona, Ferrara;
[3]Bicocca Bioinformatics, Biostatistics and Bioimaging Centre - B4 School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milano;
[4]Rheumatology Unit, IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation, School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milano

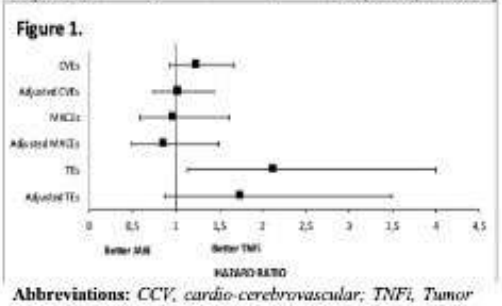
Aim. Janus Kinase (JAK) inhibitors are important for managing rheumatoid arthritis (RA) when initial treatments with c-DMARDs fail, and when poor prognostic factors are present. The aim of this study is to estimate and compare the risk of cardiovascular events (CVEs) in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with JAKis versus those treated with tumor necrosis factor inhibitors (TNFis) within a real-world population based on healthcare administrative databases (AHDs).

Secondary objectives include:
- To estimate the risk of different types of CVEs, including major adverse cardiovascular events (MACEs) and thromboembolic events (TEs).
- To assess the influence of different JAKis on the risk of CVEs.

Materials and methods. This retrospective study was based on healthcare administrative databases (AHDs) of the Lombardy region, Italy (01/01/2020-30/09/2022). Data collected for each patient in-

Figure 1. Hazard Ratios (95% CI) resulting from the unadjusted and adjusted Cox proportional hazard regression models on CCV events by JAKi treatment (TNFI as reference). Adjustments were made by age, e-RHD-FI, gender, treatment line, assumption of NSAIDs, GCs, MTZ and CV drugs.

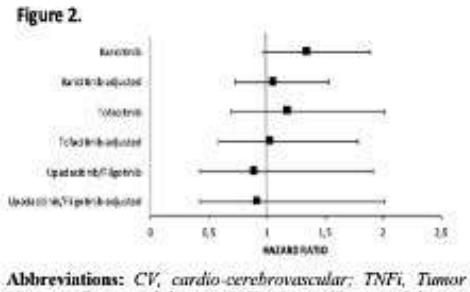
CCv events	N. events (TNFI)	N. events (JAKI)	HR (95% CI)	p value
CVEs	135	67	1.26 (0.93-1.67)	0.144
Adjusted CVEs	135	67	1.03 (0.74-1.43)	0.851
MACEs	54	23	0.97 (0.59-1.61)	0.914
Adjusted MACEs	54	23	0.86 (0.49-1.49)	0.586
TEs	21	18	2.13 (1.13-3.99)	0.019
Adjusted TEs	21	18	1.74 (0.87-3.49)	0.015



Abbreviations: *CCV, cardio-cerebrovascular; TNFi, Tumor Necrosis Factor Inhibitors; JAKi, Janus Kinase inhibitors; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CVE, cardio-cerebrovascular event; MACE, major cardiovascular event; TE, thromboembolic event.*

Figure 2. Hazard Ratios (95% CI) resulting from the unadjusted and adjusted Cox proportional hazard regression models on CCV events by the subgroups of JAKi exposure (TNFI as reference). Adjustments were made by age, e-RHD-FI, gender, treatment line, assumption of NSAIDs, GCs, MTZ and CV drugs.

Drug exposure	N.CV events	HR (95% CI)	p-value
Baricitinib	45	1.35 (0.97-1.89)	0.079
Baricitinib-adjusted	45	1.06 (0.73-1.53)	0.773
Tofacitinib	15	1.18 (0.69-2.01)	0.546
Tofacitinib-adjusted	15	1.03 (0.59-1.78)	0.931
Upadacitinib/Filgotinib	7	0.89 (0.42-1.91)	0.769
Upadacitinib/Filgotinib-adjusted	7	0.92 (0.42-2.01)	0.833



Abbreviations: *CV, cardio-cerebrovascular; TNFi, Tumor Necrosis Factor inhibitors; JAKi, Janus Kinase inhibitors; HR, hazard ratio; CI, confidence interval*

INDEX

cluded demographics (birth date, gender, death), drug delivery (ATC codes, date, quantity), diagnosis codes, outpatient services (ICD-9-CM codes and dates), hospital discharge forms (with hospitalization details, diagnoses, and procedures), and disease-related group information. Crude and adjusted Cox regression models were used to estimate the association between treatments and outcomes (CVEs, MACEs and TEs).

Results. We identified 6,118 therapeutic courses: 4,271 patients as TNFis users, and 1,847 as JAKis users (01/01/2020-30/09/2022). A total of 202 new CVEs were recorded, with 135 among TNFi users (3.2%) and 67 among JAKi users (3.6%). There were 75 new MACEs (54 in TNFi and 21 in JAKi users) and 39 new TEs (21 in TNFi and 18 in JAKi users). The crude incidence rates (IRs) per 1000 person-years for new CVEs were 15.74 (95%CI: 13.20-18.63) and 19.53 (95%CI: 15.13-24.80) for TNFi and JAKi users, respectively. The exposure to JAKis was not associated with an increased risk of CVEs (adjusted HR 1.03, 95%CI 0.74-1.43) or MACEs (HR 0.86, 95%CI 0.49-1.49) compared to TNFis. The HR for TEs was numerically higher (adjusted HR 1.74, 95%CI 0.87-3.49), albeit not statistically superior. Among JAKis users, no single JAKi significantly associated with the risk of new CVEs in crude and adjusted analyses, compared to TNFi users (adjusted HR 1.06, 95%CI 0.73-1.53 for baricitinib; adjusted HR 1.03, 95%CI 0.59-1.78 for tofacitinib; adjusted HR 0.92, 95%CI 0.42-2.01 for upadacitinib/filgotinib).

Conclusions. Based on the results from this study, we can conclude that:

– The risk of new CVEs was similar between RA patients treated with JAK inhibitors and those treated with TNF inhibitors. Similarly, the risk of MACEs was not significantly different between the two groups.
– The risk of TE was numerically higher in JAK inhibitor users, but not statistically significant after adjustments.
– The risk of new CVEs was comparable among different JAK inhibitors.

Thus, the use of JAK inhibitors can be considered safe regarding cardiovascular risk in clinical practice.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Ceccarelli (Roma), *C. Tani* (Pisa)

NEL LES IL RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA ALLA SOSPENSIONE DEI GLUCOCORTICOIDI È BASSO NEI PAZIENTI IN REMISSIONE STABILE

F. Vesentini[1], F. Arru[1], R. Somma[2], N. Merra[1], C. Cadore[1], I.A. Gennaio[1], C. Cruciani[1], L. Iaccarino[1], M. Zen[1], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Verona

ANALISI DEL DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI CHE HANNO SOSPESO LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI PER IL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE

M. Zen[1], R. Somma[2], N. Merra[1], F. Arru[1], F. Vesentini[1], I.A. Gennaio[1], C. Cadore[1], L. Iaccarino[1], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Verona

INTRA-RENAL INVOLVEMENT IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES SYNDROME: DATA FROM TWO ITALIAN CENTERS

L. Moschetti[1], S. Sciascia[2], M. Fredi[1], M. Zappa[1], M. Radin[2], I. Cavazzana[1], S. Affatato[1], C. Nalli[1], L. Andreoli[1], F. Alberici[1], F. Franceschini[1], D. Roccatello[2], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Torino

DARATUMUMAB MONOTHERAPY IN REFRACTORY LUPUS NEPHRITIS: SAFETY AND EFFICACY

D. Roccatello, R. Fenoglio, M. Radin, I. Cecchi, A. Barinotti, C. Naretto, E. Rubini, D. Rossi, M. Cozzi, S. Sciascia
Torino

DIFFERENTI PROFILI ANTICORPALI NEL MOSAICO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA

S. Truglia, G. Riitano, S. Mancuso, S. Recalchi, L. Rapino, C. Garufi, A. Longo, V. Manganelli, T. Garofalo, R. Misasi, C. Alessandri, M. Sorice, A. Capozzi, F. Conti
Roma

SAFETY AND EFFICACY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN WOMEN WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN TERTIARY CARE CENTER OF THE NORTH OF ITALY

V. Canti[1], M.B. Cilona[1], R. De Lorenzo[1], A. Calligaro[2], F. Ruffilli[3], M. Tonello[2], E. Giacobbe[1], M.C. Gerardi[1], M. Padovan[3], V.S. Vanni[1], F. Pasi[1], E. Papaleo[1], B. Maranini[3], M. Govoni[3], O.M. Epis[1], A. Doria[2], P. Rovere Querini[1]
[1]Milano, [2]Padova, [3]Ferrara

INDEX

NEL LES IL RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DI MALATTIA ALLA SOSPENSIONE DEI GLUCOCORTICOIDI È BASSO NEI PAZIENTI IN REMISSIONE STABILE

F. VESENTINI [1], F. ARRU [1], R. SOMMA [2], N. MERRA [1], C. CADORE [1], I.A. GENNAIO [1], C. CRUCIANI [1], L. IACCARINO [1], M. ZEN [1], A. DORIA [1]

[1]Università degli Studi di Padova, DIMED, UOC Reumatologia, Padova;
[2]Università di Verona, UOC Reumatologia, Verona

Scopo del lavoro. I glucocorticoidi (GC) sono efficaci nel trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES) e la loro sospensione rappresenta un aspetto cruciale durante la remissione. Non è chiaro infatti se sospendere i GC comporti un aumento del rischio di riacutizzazioni. L'obiettivo del nostro studio è valutare la sicurezza dell'interruzione dei GC, in termini di rischio di riacutizzazioni, nei pazienti in remissione e confrontare il rischio di coloro che li interrompono e di coloro in cui vengono mantenuti.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente dati raccolti durante il follow-up di pazienti con LES (criteri SLICC e/o EULAR/ACR), con diagnosi tra il 1990 e il 2023.

La remissione è stata definita come clinical-SLEDAI-2K=0 con prednisone ≤5 mg/die e stabile terapia immunosoppressiva/antimalarica. Le riacutizzazioni sono state definite come qualsiasi aumento del clinical-SLEDAI-2K o la necessità di modificare i farmaci del LES. I pazienti che hanno interrotto i GC (off-GC) durante la remissione sono stati confrontati con i pazienti che li hanno mantenuti (on-GC, i.e. ≤5 mg/die). Non vi era un protocollo di sospensione dello steroide, avvenuto secondo giudizio clinico. La remissione libera da

	Pazienti in remissione off-GC (360)	Pazienti in remissione on-GC (124)	P valuc
Età media ± SD all'ultima remissione	**41.16 ±13.94**	**46.54 ±14.89**	**< 0.001**
Età media ± SD al 2023	50.51 ±13.14	50.35 ±15.47	Ns
Sesso femminile n (%)	309 (85.8)	106 (85.5)	Ns
Sintomi sistemici n (%)	103 (28.6)	29 (23.3)	Ns
Rash n (%)	189 (54.2)	64 (55.7)	Ns
Alopecia n (%)	38 (10.9)	14 (12.2)	Ns
Artrite/miosite n (%)	257 (74.1)	80 (69.6)	Ns
Sierosite n (%)	66 (19.0)	28 (24.1)	Ns
Trombocitopenia n (%)	61 (17.6)	26 (22.8)	Ns
Leucopenia n (%)	**123 (35.3)**	**56 (48.7)**	**0.011**
Renale n (%)	166 (53.0)	45 (47.9)	Ns
Neuropsichiatrico n (%)	54 (15.6)	26 (22.4)	Ns
Vasculite n (%)	34 (9.8)	12 (10.5)	Ns
Anti-DNA n (%)	255 (73.5)	77 (67.0)	Ns
Anti-SSA/SSB n (%)	**140 (40.8)**	**59 (51.8)**	**0.041**
Anti U1RNP n (%)	88 (25.7)	39 (33.9)	Ns
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi n (%)	39 (11.5)	11 (9.7)	Ns
Titolo medio anti-DNA ± SD all'ultimo tentativo di stop GC	43.29 ±112.54	43.37 ±98.53	Ns
livello medio C3 ± SD all'ultima remission	0.87 ±0.13	0.85 ±0.15	Ns
livello medio C4 ± SD all'ultima remission	0.27 ±0.46	0.22 ±0.09	Ns
Pazienti on-GC alla prima remissione n (%)	57 (15.9)	20 (16.1)	Ns
Durata media di malattia ± SD nel 2023	21.36 ±9.93	20.14 ±10.61	Ns

Tabella: caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche tra pazienti in remissione on-GC e off-GC. SD: deviazione standard

INDEX

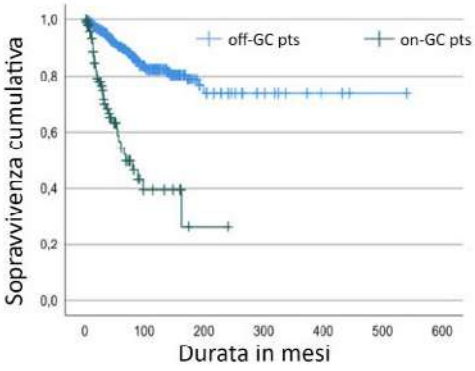


Figura: curva di Kaplan Meier per sopravvivenza libera da riacutizzazioni tra pazienti on-GC e off-GC. Pts: pazienti

riacutizzazioni e i suoi predittori nei pazienti off-GC sono stati valutati rispettivamente con curva di Kaplan-Meier e regressione di Cox.

Risultati. 484 pazienti hanno raggiunto la remissione almeno una volta nel follow-up. Durante la remissione 360 hanno sospeso il CG (74,4%), in media 25.2±40 mesi dopo il raggiungimento della remissione clinica, mentre 124 (25,6%) lo hanno continuato. Le caratteristiche clinico-demografiche erano simili tra i gruppi (Tabella). Si sono verificate 85 riacutizzazioni per un periodo medio di osservazione di 87 (±76) mesi, di cui 48 nei pazienti off-GC (0,13 flare/paziente) e 37 nei pazienti on-GC (0,29 flare/paziente, p<0,01), con un tasso annuale di 1,65 e 8,5 flare/100 pazienti/anno, rispettivamente (p<0,001). Nei pazienti in remissione duratura (>2 anni consecutivi), i tassi di riacutizzazione annuale erano 1,36 tra i pazienti off-GC e 5,9 tra quelli on-GC. La curva di Kaplan-Meier ha dimostrato una maggiore remissione libera da flare nei pazienti off-GC (p=0,002) (figura). La durata di malattia (HR 0,943, 95%IC 0,892-0,998, p=0,05) e più elevati livelli di complemento (HR 0.029, 95%IC 0.006- 0.140, p<0.001) sono risultati predittivi di maggiore remissione libera da flare, mentre la positività agli anti-U1RNP (HR 1,973, 95%IC 0,998-3,940, p=0,054) e la trombocitopenia (HR 2.446 95%IC 1.106-5.410, p=0.027) rappresentavano fattori di rischio.

Conclusioni. Secondo i nostri dati, nei pazienti con LES in remissione clinica stabile la sospensione dei GC appare gravata da un basso rischio di riacutizzazioni. Con i limiti dell'assenza di un protocollo di tapering e un matching caso-controllo, la sospensione dei GC non sembra aumentare il rischio di flare rispetto al mantenimento di una bassa dose di steroide.

INDEX

ANALISI DEL DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI CHE HANNO SOSPESO LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI PER IL RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE

M. ZEN [1], R. SOMMA [2], N. MERRA [1], F. ARRU [1], F. VESENTINI [1], I.A. GENNAIO [1], C. CADORE [1], L. IACCARINO [1], A. DORIA [1]

[1]Università degli Studi di Padova/AOPD - DIMED, Padova;
[2]Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro. La sospensione della terapia steroidea nel lupus eritematoso sistemico sta diventando uno dei principali focus nel management della malattia. Gli effetti collaterali a lungo termine della terapia con glucocorticoidi sono ben noti e ciò è stato dimostrato anche per quanto riguarda l'utilizzo di una bassa dose di mantenimento.
D'altra parte non è chiaro se la sospensione dei glucocorticoidi durante la remissione possa associarsi ad un aumento del rischio di accumulo di danno, secondario ad una eventuale riacutizzazione di malattia dopo la sospensione dei GC.
L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'andamento del danno d'organo in pazienti che abbiano sospeso i GC per remissione, suddividendoli in colore che hanno presentato o no una riacutizzazione dopo la sospensione.
Pazienti e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati raccolti prospetticamente di una coorte di pazienti con diagnosi di LES (criteri SLICC e/o EULAR/ACR) tra il 1990 e il 2023. La remissione è stata definita come clinical-SLEDAI-2K=0 in assenza di terapia steroidea (off-GC) o con prednisone ≤5 mg/die (on-GC) e stabile terapia immunosoppressiva/antimalarica. Le riacutizzazioni sono state definite come qualsiasi aumento del clinical-SLEDAI-2K o la necessità di modificare i farmaci del LES. Il danno d'organo è stato valutato con lo SLICC/ACR damage index (SDI). I pazienti off-GC in cui si è verificato un flare durante la remissione sono stati confrontati con quelli che si sono mantenuti in remissione. Inoltre, sono stati indagati i possibili predittori di accumulo di danno elevato (i.e SDI≥2).
Risultati. 484 pazienti hanno raggiunto la remissione almeno una volta durante il follow-up e in 360 pazienti (74,4%) la terapia steroidea veniva sospesa, mentre veniva mantenuta in 124 (25,6%). Abbiamo osservato 48 riacutizzazioni nei pazienti off-GC, in media 103 mesi (±79) dopo la sospen-

Tabella. Analisi multivariata dei fattori di rischio per sviluppo di danno d'organo elevato

	OR (95% IC) per SDI≥2	p
Età, anni	1,060 (1,030-1,091)	<0,001
Durata di malattia, anni	1,003 (0,963-1,044)	Ns
Terapia di mantenimento con idrossiclorochina	0,387 (0,197-0,759)	0,006
Terapia con immunosoppressori	0,621 (0,079-4,878)	Ns
Vasculite	4,155 (1,591-10,850)	0,004
Neuro-LES	1,338 (0,645-2,985)	Ns
Sdr da anticorpi antifosfolipidi	4,793 (1,844-12,182)	0,001
Sospensione dei GC dopo la remissione	**1,109 (0,536-2,293)**	**Ns**

INDEX

sione dei GC. Le riacutizzazioni erano soprattutto lievi-moderate (cutanee, 18, articolari, 17, ematologiche, 12), e renali (18). Nonostante il verificarsi della riacutizzazione, i pazienti off-GC avevano uno SDI simile al termine del follow-up (SDI mediano 1 (0-2) per entrambi i gruppi) e anche la proporzione di pazienti con un elevato SDI era simile. Ad un'analisi di regressione condotta per identificare i fattori di rischio per elevato SDI nei pazienti in remissione (on- o off-GC), la sospensione del cortisone non rientrava tra i fattori di rischio (tabella), mentre la terapia con idrossiclorochina si dimostrava protettiva.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che non sembra esserci un aumento del rischio di danno d'organo nei pazienti che si riacutizzano dopo la sospensione della terapia steroidea. Una possibile spiegazione è lo stretto follow-up che veniva applicato a questi pazienti, che ha verosimilmente permesso il pronto riconoscimento e trattamento adeguato della riacutizzazione. Inoltre, la maggior parte delle riacutizzazioni era lieve-moderata.

INDEX

INTRA-RENAL INVOLVEMENT IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES SYNDROME: DATA FROM TWO ITALIAN CENTERS

L. MOSCHETTI [1], S. SCIASCIA [2], M. FREDI [1], M. ZAPPA [3], M. RADIN [2], I. CAVAZZANA [1], S. AFFATATO [3], C. NALLI [1], L. ANDREOLI [1], F. ALBERICI [3], F. FRANCESCHINI [1], D. ROCCATELLO [2], A. TINCANI [1]

[1]Rheumatology Unit, ERN ReCONNET; ASST Spedali Civili and University of Brescia;
[2]Nephrology Unit and Center of Immuno-Rheumatology (CMID); San Giovanni Bosco Hospital and University of Turin;
[3]Nephrology Unit; ASST Spedali Civili and University of Brescia

Background. Antiphospholipid antibodies nephropathy (aPL-N) is defined by thrombotic microangiopathy (TMA) early lesions and late lesions such fibro-intimal hyperplasia, fibrous arterial/arteriolar occlusion and focal cortical atrophy. Beyond these distinct microvascular lesions, other glomerular conditions (membranous nephropathy, MN; focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), were reported in primary APS (PAPS) patients, even without aPL-related vascular lesions.

Objectives.

1) To evaluate clinical/laboratory features associated to intra-renal involvement in PAPS patients;
2) to clinically and histologically characterize PAPS patients with a) aPL-N and b) non-aPL-N intra-renal involvement.

Patients' characteristics	All patients n=258	Intra-renal involvement n=17	No intra-renal involvement n=241	*p value*
Female sex	202/258 (78.3)	11/17 (64.7)	191/241 (79.3)	*0.218*
Age at disease onset, years	32.0 (25.0-44.0)	29.0 (24.0-28.0)	33.0 (25.0-44.0)	*0.377*
Thrombotic APS	173/258 (67.1)	6/17 (35.3)	167/241 (69.3)	***0.004***
Obstetric APS	109/202 (53.9)	5/11 (45.5)	104/191 (54.5)	*0.561*
Catastrophic APS	4/258 (1.6)	3/17 (17.6)	1/241 (0.4)	***0.001***
"Extra-criteria" APS*	19/258 (7.4)	8/17 (47.1)	11/241 (4.6)	***<0.001***
Thrombocytopenia	29/258 (11.2)	6/17 (35.3)	23/241 (9.5)	***0.006***
Heart valve lesions	21/258 (8.1)	2/17 (11.8)	19/241 (7.9)	*0.637*
Livedo reticularis	22/258 (8.5)	1/17 (5.9)	21/241 (8.7)	*1.000*
Epilepsy	17/258 (6.6)	4/17 (23.5)	13/241 (5.4)	***0.018***
Triple aPL profile	103/250 (41.2)	9/15 (60.0)	94/235 (40.0)	*0.127*
LA+	165/254 (64.9)	17/17 (100.0)	148/237 (62.4)	***0.002***
aCL+	171/257 (66.5)	11/16 (68.8)	160/241 (66.4)	*0.846*
aβ2GPI+	190/251 (75.7)	11/16 (68.8)	179/235 (76.2)	*0.548*
ANA+	125/255 (49.0)	6/17 (35.3)	119/238 (50.0)	*0.241*
anti-DNA+	0/241 (0.0)	0/17 (0.0)	0/224 (0.0)	*1.000*
C3, g/dL	101.1 (88.0-118.0)	108.5 (101.3-122.5)	101.0 (87.5-118.0)	*0.477*
C4, g/dL	19.0 (13.0 -24.0)	18.0 (12.5-23.5)	19.0 (13.0-24.0)	*0.790*

Table 1. Continuous variables are presented as median (1st-3rd quartile) and compared with Mann-Whitney test; categorical variables are presented as number/number available data (%) and compared with Chi-square test/Fisher's exact test.
*= "extra-criteria" according to Sydney APS criteria 2006.
Abbreviations: APS= antiphospholipid syndrome; aPL= antiphospholipid antibodies; LA= lupus anticoagulant; aCL= anticardiolipin antibodies, aβ2GPI= anti-beta2glycoproteinI antibodies; ANA= antinuclear antibodies.

INDEX

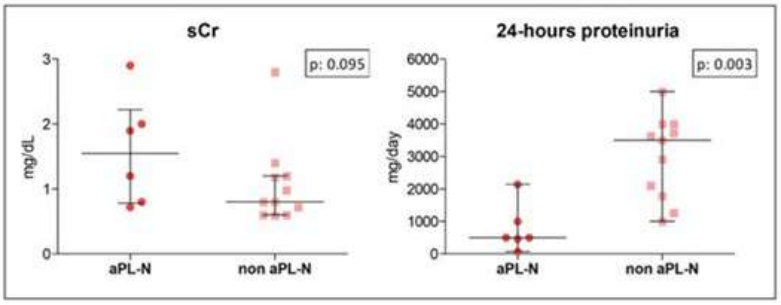


Figure 1. aPL-N vs non-aPL-N intra renal involvement: sCr= 1.9 [1.2-2.0] vs 0.98 [0.6-1.2] mg/dL; 24-hours proteinuria= 0.5 [0.4-0.5] vs 3.5 [1.9-3.9] g/24h.

Methods. Observational retrospective multicentric study including PAPS patients regularly followed (1984-2023).

1) Case-control study: PAPS patients with intra-renal involvement histologically confirmed vs PAPS patients without renal involvement signs.
2) Separate analysis according to renal histologic findings: a) aPL-N and b) non-aPL-N.

Results. Among 258 PAPS patients (78% females, median age at onset: 32 years, 67% thrombotic phenotype, 54% obstetric phenotype, 41% triple aPL+), 17 (7%) had histologically confirmed intra-renal involvement. It was the first disease manifestation in 10/17 (59%) patients, the main presentation was with isolated urinary abnormalities (IUAs) in 53% of the cases. At renal biopsy 35% had classic aPL-N injuries while 65% showed non-aPL-N intra-renal lesions.

1) Patients with intra-renal involvement suffered less macrovascular thrombotic events and more catastrophic APS (CAPS), thrombocytopenia, epilepsy, and lupus anticoagulant (LA)+ (Table 1).

2a) aPL-N was the first manifestation of APS in 5/6 (83%) cases, presenting with severe arterial hypertension in 17%, CAPS in 33% and IUAs in 50%. Despite therapy with anticoagulants (60%) or antiplatelets (40%) in most patients, the 12-months renal response was complete in only 1/3 of the cases; half of the patients suffered subsequent aPL-related events (3/6 thrombocytopenia; 2/6 thrombotic events).

2b) PAPS patients with non-aPL-N intra-renal lesions had MN in 6/11 and FSGS in 5/11 cases, with some degree of non-specific vascular injury in 64%. As compared to patients with aPL-N, they presented more frequently normal serum creatinine and higher 24 h-proteinuria levels (Figure 1) but no differences in systemic autoantibodies/complement levels. All the patients belonging to this subgroup experienced aPL-related events (8/11 thrombotic events, 5/6 obstetric events, 3/11 epilepsy, 2/11 heart valve lesions, 1/11 thrombocytopenia), that in 45% cases were preceded by the renal disease.

Conclusions. The present work highlights the importance of conducting appropriate renal study in PAPS patients with renal biopsy, if needed, even in presence of mild IUAs.

It underscores that aPL-N, being part of the peculiar microvascular APS subset, may require a treatment strategy beyond anticoagulation. From nephrologists' perspective, routinary screening for aPL during the assessment of glomerulopathies could be relevant, given the aPL prognostic role in the development of subsequent related events.

INDEX

DARATUMUMAB MONOTHERAPY IN REFRACTORY LUPUS NEPHRITIS: SAFETY AND EFFICACY

D. ROCCATELLO, R. FENOGLIO, M. RADIN, I. CECCHI, A. BARINOTTI, C. NARETTO, E. RUBINI, D. ROSSI, M. COZZI, S. SCIASCIA

Università degli Studi di Torino

Obejectives. Refractory lupus nephritis (LN) is a clinical condition with high risk of a poor outcome and often life-threatening. In this study, we evaluated the efficacy and safety of daratumumab given without any other immunosuppressant or agents targeting B-cell-activating factor in a cohort of patients with refractory LN, in whom Standard of Care (SOC) and rescue treatments had failed.

Materials and methods. Six patients (one male and five females), aged 41.3 years (range 20 to 61 years) were treated with Daratumumab monotherapy, a monoclonal antibody targeting CD38 which is highly expressed on the surface of many immune cells, especially plasma cells.

The treatment protocol consisted of 16 mg/kg daratumumab administered intravenously weekly for 8 weeks, then every two weeks 8 more times¬, and lastly monthly (maximum 8 infusions). All patients failed previous treatments with the Standard of Care (SOC) including mycophenolate mofetil (MMF), cyclophosphamide (CYC), azathioprine and rescue therapies including Rituximab (RTX), Ocrelizumab, Belimumab, and iv IgG.

Results. One out of six patients did not show clinical response after 6 months of therapy, and Daratumumab was discontinued. Five patients continued to be treated (total treatment maximum 22 infusions) and reached a 12-month observation. Renal biopsy performed before daratumumab administration revealed a class IV LN in 1 patient, class V LN in 1 patient, class III+V LN in 1 patient and class IV+V LN in the other 2. Three patients achieved a complete renal response and the other two a partial renal response. A significant decrease in proteinuria from 5.6 gr/24 hours to 0.8 g/24 hours (p=0.001) was achieved at 12 months. The mean value of serum Creatinine (sCr) decreased from 2.3 to 1.5 mg/dl. Improvement of clinical symptoms was paralleled by seroconversion of anti-double-stranded DNA antibodies (p=0.03), significant decrease in interferon-gamma values (p=0.0006), BMCA-B-cell maturation antigen (p=0.0005) and soluble CD163 levels (p=0.045), and increase in C4 (p=0.018) and IL 10 levels (p=0.0006). Clinical remission was substantiated by improvement of SLEDAI-2K score (p=0.03). Daratumumab was generally well tolerated.

Conclusions. These data suggest that Daratumumab monotherapy administration (i.e., without any other immunosuppressant or agents targeting B-cell activating factor) is highly effective in refractory LN.

INDEX

DIFFERENTI PROFILI ANTICORPALI NEL MOSAICO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA

S. TRUGLIA [1], G. RIITANO [2], S. MANCUSO [1], S. RECALCHI [2], L. RAPINO [1], C. GARUFI [1], A. LONGO [2], V. MANGANELLI [2], T. GAROFALO [2], R. MISASI [2], C. ALESSANDRI [1], M. SORICE [2], A. CAPOZZI [2], F. CONTI [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università Sapienza, Roma;
[2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. I criteri classificativi della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) sono stati recentemente aggiornati includendo altre manifestazioni cliniche oltre la trombosi (arteriose e/o venose) e le problematiche della gravidanza ma non hanno modificato i criteri sierologici. Tuttavia, l'esistenza di numerosi pazienti sieronegativi, e quindi con manifestazioni cliniche suggestive di APS, ma persistentemente negativi agli anticorpi antifosfolipidi (aPL) previsti nei criteri [anticorpi anti-cardiolipina (aCL), anticorpi anti-B2-glicoproteina I (aB2-GPI) e lupus anticoagulante] potrebbe suggerire la necessità di un aggiornamento anche dei criteri di laboratorio.

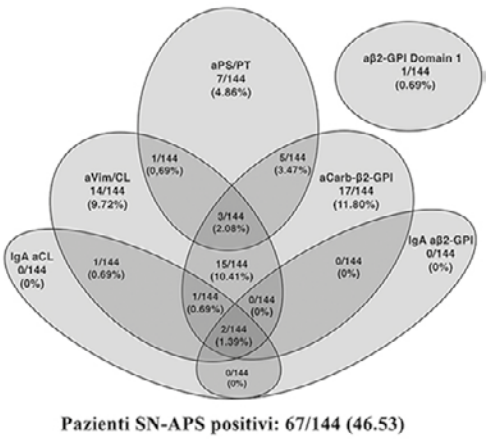
Materiali e metodi. In questo studio, abbiamo analizzato la prevalenza di sei aPL "non-criterio", valutandone anche l'associazione con le manifestazioni cliniche, in un'ampia coorte monocentrica di pazienti sieronegativi, per indagare il loro possibile ruolo diagnostico. Gli anticorpi aCL IgA, aB2-GPI IgA e aB2-GPI Dominio 1 sono stati rilevati mediante chemiluminescenza, mentre anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), anti-vimentina/cardiolipina (aVim/CL) e anti-B2-glicoproteina I carbamilata (aCarb-B2-GPI) sono stati dosati mediante test ELISA nei sieri di 144 pazienti con APS sieronegativa (SN-APS).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con SN-APS

	n = 144 (%)
Maschi/femmine	18/126
Mediana età in anni (IQR)	40.5 (18)
PAPS	95 (66.0)
SLE	31 (21.5)
Altre patologie autoimmuni	22 (15.3)
Problematiche della gravidanza	62/126 (49.2)
Aborti spontanei	40/126 (31.7)
Morti fetali normali	24 (19)
Nascite premature	9 (7.1)
Trombosi	92 (63.9)
Trombosi arteriosa	46 (31.9)
Trombosi venosa	59 (41)
Trombosi ricorrenti	32 (22.2)
Trombosi + problematica gravidanza	11/126 (8.7)
Caratteristiche APS non-criteria	52 (36.1)
Livedo reticularis	25 (17.4)
Trombocitopenia	12 (8.3)
Emicrania	23 (16)
Convulsioni	4 (2.8)
Difetti cognitivi	1 (0.7)
Fattori di rischio cardiovascolari	62 (56.9)
Ipercolesterolemia	14 (9.7)
Fumo	27 (18.8)
Ipertensione	27 (18.8)
OC/HRT	11/126 (8.7)
Diabete	5 (3.5)
Iperomocisteinemia	7 (4.9)

SN-APS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi sieronegativa; PAPS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria; SLE: Lupus eritematoso sistemico; OC: contraccettivi orali; HRT: terapia ormonale sostitutiva.

Figura 1



Pazienti SN-APS positivi: 67/144 (46.53)

INDEX

Risultati. Le caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti sono riportate nella Tab. 1.
Nei pazienti con SN-APS, sono stati rilevati anticorpi aCL IgA in 4/144 (2,77%), aB2-GPI IgA in 2/144 (1,39%), aBGPI-Dominio 1 in 1/144 (0,69%), aPS/PT in 16/144 (11,11%), aVim/CL in 37/144 pazienti (25,69%) e aCarb-B2-GPI in 43/144 pazienti (29,86%). In particolare, il diagramma di Venn ha mostrato che gli anticorpi aCarb-B2-GPI insieme agli anticorpi aVim/CL rappresentavano la combinazione prevalente di anticorpi positivi (Figura 1). Nei pazienti con SN-APS, gli anticorpi aCL IgA erano associati a trombosi ricorrenti (phi= 0,215; p=0,01); inoltre nelle pazienti con SN-APS ostetrica, gli anticorpi aPS/PT erano associati alle morti fetali (phi=0,259; p=0,004), mentre gli anticorpi aVim/CL erano associati ad aborti spontanei (phi=0,214; p=0,016).
Conclusioni. I risultati di questo studio, complessivamente, indicano che gli anticorpi aPS/PT, aVim/CL e aCarb-B2-GPI possono rappresentare validi strumenti per identificare i pazienti con APS "sieronegativa". Quindi, questi dati supportano la necessità di rendere più accessibile la ricerca di tali anticorpi e di eventualmente includere nei criteri classificativi nuove specificità anticorpali in grado di supportare la diagnosi di APS anche nei pazienti cosiddetti "sieronegativi". L'inquadramento del paziente con APS è infatti fondamentale per una corretta gestione e prognosi.

INDEX

SAFETY AND EFFICACY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN WOMEN WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN TERTIARY CARE CENTER OF THE NORTH OF ITALY

V. CANTI [1], M.B. CILONA [1], R. DE LORENZO [1], A. CALLIGARO [2], F. RUFFILLI [3], M. TONELLO [2], E. GIACOBBE [5], M.C. GERARDI [4], M. PADOVAN [3], V.S. VANNI [1], F. PASI [1], E. PAPALEO [1], B. MARANINI [3], M. GOVONI [3], M. EPIS [4], A. DORIA [2], P. ROVERE-QUERINI [1]

[1]IRCCS Ospedale San Raffaele and Vita Salute San Raffaele, Milano;
[2]Rheumatology Unit, Departement of Medicine, University Hospital of Padua;
[3]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Ferrara, University of Ferrara;
[4]ASST G.O.M. Niguarda, Milano;
[5]Università degli Studi di Milano

Background. SADs, which frequently affect women of childbearing age, have been shown to affect fertility. Some medical disorders, like arthritis, may not specifically preclude the use of assisted reproductive technologies (ARTs). Contrarily, patients with connective tissue disorders (CTD), particularly those with antiphospholipid antibody syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE), require more specialist care and tailored therapy for ARTs and pregnancy.

Objectives. This study aims to assess the response to ARTs in patients with SADs, both in terms of disease's reactivation and in effectiveness of the ARTs.

Methods. Between 2010 and December 2024, 104 SADs (77/104 referred to the Polyabortivity Outpatient Clinics at San Raffaele Hospital's Centro Scienze delle Natalità, Milan, 14/104 referred to Rheumatology Outpatient Clinic University Hospital of Padua, 8/104 referred to Rheumatology Outpatient Clinics at Azienda Ospedaliera in Ferrara and 7/104 referred to the Ospedale Metropolitano Niguarda in Milan) underwent 173 ART cycles. Information regarding ART technique and obstetrical outcome was retrospectively gathered.

Results. 40/173 (23%) stimulations were performed in patients with APS, 26/173 (15%) in SLE patients, 24/173 (14%) in patients with undifferentiated CTD, 16/173(9%) patients had rheumatoid arthritis (RA), 9/173 (5%) psoriatic arthritis (PsA), 4/173(2%) autoimmune thrombocytopenia, 22/173 (13%) Sjögren's Syndrome (SS), 5/173 (3%) Systemic Sclerosis (SSc) and 27/173 (16%) multiple positivity for antiphospholipid antibodies without clinical history of APS.

Patients were receiving low dose aspirin (LDA) alone in 66/173(38%) and LDA+LMWH in 46/173(27%) of the stimulations. Aside from that, hydroxychloroquine was given in 66/173(38%) cases as well as 30/173(17%) cases of steroid therapy and 17/173 (10%) cases of immunosuppressive medication.

We observed 79/173 (46%) beta-hCG negative pregnancies, 24/173 (14%) losses before the 10 th week of pregnancy, 3/173 (2%) miscarriages after the 10th week of pregnancy, 55/173 (32%) full-term births and 7/173 (4%) preterm births (2/173 (1%) still-developing pregnancies).

We observed a reactivation of the SAD in four pregnancies: in one patient with PsA, the peripheral arthritis worsened, necessitating more steroid therapy soon after delivery, in two SLE patient, (one developed lupus nephritis at conception and one had SLE flare during pregnancy) and one patient with AR necessitated starting of immunosuppressive therapy during pregnancy.

Conclusions. ARTs result in illness flares in only 169/173(98%) cycles. A live newborn was delivered in 55/173 (32%) cycles. Additionally, there was no discernible difference in the results of ARTs between women with and without SADs (data from ESHRE report 2021). Our findings support the use of ARTs in SADs patients in disease remission. Future prospective trials on bigger cohorts of SADs patients may offer more accurate information on the results and safety of ARTs.

INDEX

SESSIONE FIRA:
RICERCA TRASLAZIONALE IN REUMATOLOGIA

Moderatori: S. Bugatti (Pavia), *A. Cauli* (Monserrato, CA)

- LE APPLICAZIONI DELLA TRASCRITTOMICA A SINGOLA CELLULA IN AMBITO REUMATOLOGICO
  Relatore: *M.L. Vecellio* (Pisa)

- ANALISI TRASCRITTOMICA SPAZIALE: PROGRESSI E APPLICAZIONI VERSO UN APPROCCIO DI MEDICINA DI PRECISIONE NEL PAZIENTE REUMATOLOGICO
  Relatore: *S. Alivernini* (Roma)

INDEX

LE APPLICAZIONI DELLA TRASCRITTOMICA A SINGOLA CELLULA IN AMBITO REUMATOLOGICO

M. VECELLIO [1], A. PASTORE [2], P. ARETINI [2]

[1]Centro Ricerche Fondazione Italiana Ricerca in Reumatologia (FIRA) c/o Fondazione Pisana per la Scienza ONLUS, San Giuliano Terme (PI);
[2]Fondazione Pisana per la Scienza ONLUS - San Giuliano Terme (PI)

La trascrittomica è la disciplina che studia quali mRNA sono espressi da un tipo cellulare, da un tessuto o un sistema biologico in una specifica situazione.
Con il single cell (sc) RNA-seq (trascrittomica a singola cellula) è possibile valutare il trascrittoma di ogni singola cellula presente nel campione (1). Ciò può essere importante per capire, per esempio nei tumori o nelle malattie autoimmuni, se ci sono sottopopolazioni di cellule che si distinguono in quanto esprimono particolari geni.
Verranno qui riportati alcuni esempi sull'uso della metodica e discussi i risultati preliminari ottenuti con questo approccio nei progetti sostenuti dalla Fondazione Italiana per la Ricerca in Reumatologia. Più specificatamente, nell'ambito dello studio del distretto cervicovaginale nelle pazienti affette da axSpA, abbiamo sequenziato l'RNA a singola cellula (scRNA-seq) di ~ 6000 cellule ottenute dal sangue mestruale di pazienti con SpA e controlli sani (n=3 each), permettendoci per la prima volta di definire un atlante delle cellule del sistema immunitario uterino nel contesto dell'infiammazione articolare attiva. Il sangue mestruale ricorda da vicino l'ambiente immunitario uterino ed è chiaramente distinto dal sangue periferico (2). Abbiamo identificato una forte riduzione del numero di monociti e di cellule dendritiche derivate dai monociti nel sangue mestruale delle pazienti con SpA, specializzati funzionalmente e con distinti programmi di espressione genica. I tessuti della mucosa riproduttiva femminile, in particolare la mucosa vaginale e uterina, sono barriere mucose che ospitano una flora microbica distinta e interagiscono dinamicamente con le cellule del sistema immunitario.
Lo studio del microbiota e delle cellule immunitarie residenti nell'utero nelle donne con SpA è cruciale per comprendere le cause del dimorfismo sessuale alla base di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Simone D, Penkava F, Ridley A, Sansom S, Al-Mossawi MH, Bowness P. Single cell analysis of spondyloarthritis regulatory T cells identifies distinct synovial gene expression patterns and clonal fates. Commun Biol. 2021 Dec 14; 4(1): 1395. doi: 10.1038/s42003-021-02931-3.
2. van der Molen RG, Schutten JH, van Cranenbroek B, ter Meer M, Donckers J, Scholten RR, van der Heijden OW, Spaanderman ME, Joosten I. Menstrual blood closely resembles the uterine immune micro-environment and is clearly distinct from peripheral blood. Hum Reprod. 2014 Feb; 29(2): 303-314. doi: 10.1093/humrep/det398.

INDEX

ANALISI TRASCRITTOMICA SPAZIALE: PROGRESSI E APPLICAZIONI VERSO UN APPROCCIO DI MEDICINA DI PRECISIONE NEL PAZIENTE REUMATOLOGICO

S. ALIVERNINI

Roma

Non pervenuto.

INDEX

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

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

- FARMACI NEOFORMATORI ED ANTIRIASSORBITORI:
  EVIDENZE E PROPOSTE PER SCHEMI DI SEQUENZIALITÀ
  Relatore: *O. Viapiana* (Verona)

- OSTEOPOROSI TRANSITORIA E MIGRANTE:
  FISIOPATOLOGIA E PROPOSTE TERAPEUTICHE
  Relatore: *E. Conticini* (Siena)

- OSTEOIMMUNOLOGIA E SPONDILOARTRITI: STATO DELL'ARTE
  Relatore: *A. Giusti* (Arenzano, GE)

- GESTIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE CON FRATTURE
  VERTEBRALI DA FRAGILITÀ
  Relatore: *U. Massafra* (Roma)

INDEX

FARMACI NEOFORMATORI ED ANTIRIASSORBITORI: EVIDENZE E PROPOSTE PER SCHEMI DI SEQUENZIALITÀ

O. VIAPIANA

UOC Reumatologia, AOUI Verona

L'approccio terapeutico all'osteoporosi è cambiato negli ultimi anni per la presenza di farmaci differenti e con meccanismi d'azione diversi
In particolare disponiamo di farmaci che agiscono stimolando la neoformazione ossea (teriparatide e verosimilmente nel prossimo futuro abaloparatide), farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo (bisfosfonati e denosumab) e farmaci che combinano insieme questi due effetti (Romosozumab). Tutte queste molecole hanno dimostrato di ridurre il rischio di frattura negli studi registrativi. La novità sta nel posizionamento di queste molecole nella storia clinica del paziente. Vari studi hanno dimostrato infatti come l'effetto di teriparatide e romosozumab sia maggiore quando il farmaco viene somministrato nei pazienti naïve. Ogniqualvolta sia possibile pertanto è preferibile utilizzare l'anabolico o il bone builder prima di una terapia antiriassorbitiva. Per queste molecole tra l'altro è previsto un impiego limitato nel tempo (2 anni per teriparatide e 1 anno per romosozumab) a cui dovrebbe far seguito una terapia con farmaci anti-riassorbitivi (bisfosfonati o denosumab). L'impiego dei bisfosfonati in seguito a terapia con teriparatide o romosozumab si accompagna ad un mantenimento della densità minerale ossea. Con denosumab invece gli studi mostrano un ulteriore progressivo incremento della BMD a livello vertebrale e a livello femorale.
Nella pratica clinica tuttavia in una buona percentuale dei casi i pazienti che secondo la nota 79 accedono a teriparatide o romosozumab provengono da un pregresso trattamento con bisfosfonati o denosumab che ne condiziona la risposta terapeutica. Se il pregresso trattamento con bisfosfonati attenua la risposta densitometrica dello stimolatore della neoformazione e del bone builder, non dovrebbe proprio essere avviata una terapia sequenziale denosumab-teriparatide che si è dimostrata causare addirittura una perdita di massa ossea ed è discutibile il passaggio denosumab-romosozumab. È prevista anche una terapia sequenziale tra un inibitore del riassorbimento e l'altro. Il passaggio tra denosumab e un bisfosfonato viene utilizzato perlopiù per la gestione del rebound del turnover osseo associato che si verifica alla sospensione del denosumab. Gli studi che hanno valutato invece le variazioni densitometriche da un bisfosfonato a denosumab hanno evidenziato come quest'ultimo possa determinare un ulteriore vantaggio sulla massa ossea.
Gli studi osservazionali pubblicati in letteratura negli ultimi anni hanno infine esplorato la sequenzialità tra teriparatide e romosozumab dimostrando come con questo approccio venga mantenuto un progressivo incremento della densità minerale ossea al pari di quanto osservato nei pazienti non pretrattati.

BIBLIOGRAFIA

1. Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità 2021 https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-392_Fratture-da-Fragilit%C3%A0_v3.pdf/4e697d88-35ea-3130-b2e7-60cad527c10d?t=1677495524202
2. Ramchand SK, Leder BZ. Sequential Therapy for the Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2024; 109: 303-311
3. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. Arch Endocrinol Metab. 2022; 66: 724-738.
4. Foessl I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. Nat Rev Endocrinol. 2023; 19: 520-533.
5. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, Rojeski M, McDermott M, Oates MK, Milmont CE, Libanati C, Ferrari S. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int. 2022; 33: 1243-1256.

INDEX

OSTEOPOROSI TRANSITORIA E MIGRANTE: FISIOPATOLOGIA E PROPOSTE TERAPEUTICHE

E. CONTICINI

UOC Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Sia l'osteoporosi transitoria dell'anca (TOH) che l'osteoporosi regionale migrante (RMO) sono due patologie rare, la cui esatta definizione nosologica ed epidemiologica è ancora gravata da una profonda incertezza. A tal proposito, una recente revisione della letteratura ha evidenziato come, su un totale di 513 articoli pubblicati su tale argomento, solo il 2% riguardasse dei trial, mentre la maggior parte era ristretta a case series, case report e studi di coorte, oltretutto con una notevole eterogeneità descrittiva.

Una pur sommaria definizione, comunque utile per la comprensione di tali entità cliniche, prevede che la TOH sia una patologia che colpisce l'anca nel terzo trimestre di gravidanza, pur essendo riportata anche nei maschi di mezza età, laddove la RMO, il cui picco di incidenza si ha nel sesso maschile nella quinta-sesta decade, colpisce, seppur aneddoticamente, anche lo scheletro assile. In realtà, la RMO colpisce solitamente lo scheletro appendicolare ed in particolare le articolazioni soggette a carico con un decorso centrifugo ed autolimitante. Tuttavia, la migrazione sequenziale, generalmente a partire dall'anca, può coprire una finestra temporale lunga fino a 9 mesi, arrivando in casi sporadici oltre i 2 anni dall'esordio dei sintomi. Analogamente, seppur più raramente, anche la TOH può recidivare e talora presentarsi a carico dell'anca controlaterale.

Sul piano fisiopatologico, esse condividono un identico meccanismo d'azione, la cosiddetta ipotesi dei «regional accelerated phenomena» (RAP). Secondo questa ipotesi, il normale metabolismo osseo, comprensivo di flusso ematico, turnover cellulare e rimodellamento, aumenta da due a dieci volte in seguito ad un microtrauma. Esso causa microfratture trabecolari, che stimolano a loro volta la risposta riparativa: si ha quindi un elevato numero di RAP e di foci di turnover osseo. Ciò può spiegare la natura iuxtarticolare della TOH ed il coinvolgimento variabile in corso di RMO. In particolare, nel terzo trimestre di gravidanza si ha il picco di perdita di massa ossea (circa 30 g) in virtù della mineralizzazione dello scheletro fetale e al sovraccarico, che può che può determinare un microtrauma in regione sacrale.

Sul piano clinico e diagnostico, non esistono esami ematochimici dirimenti e la diagnosi differenziale è particolarmente ardua: rivestono un ruolo preponderante gli esami di imaging quali la scintigrafia e, soprattutto, la risonanza magnetica. Giova precisare che si può avere un disaccoppiamento tra queste due procedure, per cui ad un'ipercaptazione in scintigrafia può non corrispondere un franco edema osseo e viceversa. Quanto alla RX, essa mostra reperti rilevanti solo in fasi molto tardive.

La terapia è utile per evitare gli esiti, prevenire le recidive e favorire una più rapida guarigione e sostanzialmente prevede l'astensione dal carico e l'uso dei bisfosfonati. A tal proposito, nel nostro centro, abbiamo impiegato con efficacia neridronato endovenoso sia in un caso di RMO che in una coorte di pazienti con TOH, uno dei quali di età pediatrica.; in ambo i casi, abbiamo optato per 4 infusioni di neridronato 100 mg in due settimane e nella quasi totalità dei pazienti il ciclo è stato ripetuto a distanza di un mese. Ciò conferma il buon profilo di efficacia e sicurezza dei bisfosfonati in generale e del neridronato in particolare nei pazienti con TOH e RMO.

BIBLIOGRAFIA

D'Alessandro R, Falsetti P, Bardelli M, et al. Intravenous neridronate is effective in regional migratory osteoporosis. Rheumatology (Oxford). 2022; 61(10): e311-e313. doi:10.1093/rheumatology/keac289.

D'Alessandro R, Falsetti P, Conticini E, et al. Efficacy of intravenous neridronate in transient os-

INDEX

teoporosis of the hip. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40(9): 1681-1685. doi:10.55563/clinexprheumatol/vzknda.

Gaggiano C, Bardelli M, Tarsia M, et al. Neridronate for transient osteoporosis of the hip in a child. Osteoporos Int. 2022; 33(7): 1619-1624. doi:10.1007/s00198-022-06324-y.

Grøvle L, Haugen AJ, Johansen M, Hasvik E. The terminologies of transient, migratory, or localized osteoporosis, and bone marrow edema syndrome: a scoping review. Osteoporos Int. 2024; 35(2): 217-226. doi:10.1007/s00198-023-06929-x.

Uzun M, Ayhan E, Beksac B, Karaman O. Regional migratory osteoporosis and transient osteoporosis of the hip: are they all the same?. Clin Rheumatol. 2013; 32(6): 919-923. doi:10.1007/s10067-013-2243-1.

INDEX

OSTEOIMMUNOLOGIA E SPONDILOARTRITI: STATO DELL'ARTE

A. GIUSTI

Arenzano, Genova

Non pervenuto.

INDEX

GESTIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE CON FRATTURE VERTEBRALI DA FRAGILITÀ

U. MASSAFRA

UOS Reumatologia Ospedale San Pietro FBf, Roma

L'osso è un tessuto innervato, i cui nocicettori, presenti nel periostio e nell'osso corticali vengono attivati a seguito di qualsiasi insulto subito dal tessuto osseo, come, ad esempio le fratture (1). A seguito di una frattura la liberazione di sostanze proinfiammatorie, mediata dalle Cox 1 e Cox 2, induce liberazione di bradichinine, PG, endotelina (pochi secondi); nell'arco di pochi minuti una serie di neuro modulatori vengono liberati nell'area del danno osseo (NGF, SP, BDNF, CGRP, VIP, PACAP) (2); tali sostanze amplificano e strutturano la sensazione dolorosa ma allo stesso tempo aiutano i processi riparativi dell'osso danneggiato (3). Lo sprouting della sensibilizzazione nocicettiva avviene nell'arco di settimane e, induce centralizzazione e cronicizzazione del dolore.
Lo scenario clinico indotto da una frattura può essere duplice; un evento fratturativo acuto vivamente doloroso, invalidante o una dorsalgia cronica associata ad accentuata cifosi, tipica della presenza di multipli crolli silenti.
La gestione della crisi dolorosa acuta non può prescindere dall'utilizzo del clodronato intramuscolare e\o ev (4) a dosaggi che ne sfruttino l'effetto analgesico ed anti-infiammatorio.
L'inibizione del NGF, pur razionalmente plausibile, al momento non rappresenta una opzione terapeutica validata da prove scientifiche (5).
Le linee guida aggiornate propongono diverse opzioni terapeutiche la cui utilità varia a seconda dello scenario clinico e delle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, etc) (6).

BIBLIOGRAFIA

1. Brit J. Clin Pharmacol. 2019; 85: 1103-1113.
2. Stefanie A. Mitchell and Al. Curr Osteoporos Rep. 2018 August; 16(4); 325-332.
3. Seungyup Sun and All Bone. 2020; 131: 11.
4. Frediani B, Bettoldi I. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015; 12(2) 97-108.
5. Prakhash Jayabaln, Al Expert Opin Biol Ther. 2017 February; 17(2): 245-254.
6. MS. Leboff and All Osteoporosis International. 2022; 33: 2049-2102.

INDEX

CASI DIFFICILI

Moderatori: M. Gabini (Pescara), *D. Giuggioli* (Modena)

- LA MAS: NAVIGARE NEL LABIRINTO DIAGNOSTICO.
  UNA GUIDA PER IL REUMATOLOGO.
  Relatore: *G. Germanò* (Reggio Emilia)

- I MIMICS DELLE SPONDILOARTRITI
  Relatore: *G. Provenzano* (Palermo)

- QUANDO ARTROSI E FRAGILITÀ SCHELETRICA NASCONDONO ALTRO
  Relatore: *M. Mazzantini* (Pisa)

- SINDROME VEXAS DALLA DIAGNOSI ALLA SCELTA DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO
  Relatori: *P. Carboni, F. Pilo, M. Pettinau, D. Corradini, A. Cauli, M. Piga* (Cagliari)

INDEX

LA MAS: NAVIGARE NEL LABIRINTO DIAGNOSTICO. UNA GUIDA PER IL REUMATOLOGO

G. GERMANÒ

UOC Reumatologia, Arcispedale IRCCS SMN, ASL Reggio Emilia

La Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) è una complicanza iperinfiammatoria potenzialmente letale, spesso associata a malattie autoimmunitarie come l'artrite idiopatica giovanile sistemica (sJIA) e la malattia di Still dell'adulto (AOSD). È caratterizzata da febbre persistente, iperferritinemia, citopenia, e disfunzione multiorgano, con un tasso di mortalità che può raggiungere il 40% negli adulti. La patogenesi della MAS coinvolge un malfunzionamento delle cellule NK e dei linfociti T CD8, con conseguente incapacità di eliminare i macrofagi attivati, portando all'amplificazione della cascata citochinica e all'emofagocitosi. Questo provoca un circolo vizioso di infiammazione che porta rapidamente alla disfunzione d'organo. La diagnosi precoce di MAS è fondamentale per prevenire esiti fatali. I marcatori di laboratorio chiave includono livelli elevati di ferritina, trigliceridi, e ridotti livelli di fibrinogeno, mentre l'emofagocitosi, benché utile, non è sempre patognomonica. La gestione della MAS si basa su un approccio multidisciplinare con immunomodulazione empirica tramite glucocorticoidi, anakinra (blocco dell'IL-1) o immunoglobuline endovenose (IVIg). Nuove terapie emergenti, come emapalumab (anticorpo anti-IFN-gamma) e JAK inibitori come ruxolitinib, stanno mostrando risultati promettenti, specialmente nei casi refrattari o recidivanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014; 383(9927): 1503-1516.
2. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). Ann. Rheum. Dis. 2023; 82(10): 1271-1285.

INDEX

I MIMICS DELLE SPONDILOARTRITI

G. PROVENZANO

UOSD di Reumatologia, AO Ospedali Riuniti Villa Sofia, Cervello, Palermo

INTRODUZIONE

Le spondiloartriti (SpA) comprendono un gruppo di malattie infiammatorie croniche articolari con caratteristiche cliniche, radiologiche e genetiche (associazione con HLA B27) simili ed includono: spondilite anchilosante radiografica e spondiloartrite assiale (aSpA), artrite psoriasica (APs), SpA associate a malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), artrite reattiva, SpA indifferenziata periferica, SpA giovanile (1-3). La prevalenza ricavata da studi nella popolazione generale nei Paesi occidentali è pari a circa il 2% (4), anche se è molto probabilmente sottostimata. La diagnosi precoce è cruciale perché la storia naturale è potenzialmente migliorata da una adeguata terapia farmacologica; tuttavia, rappresenta a tutt'oggi un *unmet need,* per diverse ragioni: esordio clinico spesso subdolo, soprattutto nelle forme assiali, mancanza di *biomarkers*, inadeguata consapevolezza della patologia (5). La diagnosi differenziale delle SpA è molto ampia e comprende condizioni patologiche molto eterogenee: spondiloartrosi, spondilolisi, spondilolistesi, discopatie, malattia di Sheurmann, malattia di Whipple, *osteitis condensas ilii*, iperostosi sheletrica idiopatica diffusa (DISH), condrocalcinosi, malattia di Behcet, fibromialgia (6-9). Il processo diagnostico necessario per inquadrare correttamente il paziente affetto da SpA può essere complesso e richiedere un approccio multidisciplinare, ma rimane essenzialmente clinico (10). Riportiamo tre casi clinici paradigmatici che evidenziano le più comuni criticità nella formulazione di una diagnosi corretta, che possono indurre ad errata diagnosi di SpA ovvero ad una diagnosi molto tardiva.

CASO CLINICO 1

Donna di 25 anni, ex-fumatrice, con familiarità per psoriasi, in follow up gastroenterologico per malattia di Crohn ileo-colica nota dal 2018, già trattata con adalimumab (da luglio 2018 a marzo 2019, sospeso per "*psoriasi paradossa*"), ustekinumab (da marzo 2022 a ottobre 2023 sospeso per inefficacia), con risankizumab da gennaio 2024 a tutt'oggi con discreto controllo della malattia intestinale. Inviata per la prima volta alla nostra valutazione a giugno 2024 per sintomatologia articolare dolorosa diffusa, da almeno tre anni, caratterizzata da rachialgia con caratteri misti, artralgie a mani e piedi con rigidità mattutina <30 minuti, talalgia ed alcuni episodi di glutalgia. Tale sintomatologia non era stata influenzata dai farmaci biotecnologici utilizzati per cui la paziente era stata avviata a nostra valutazione per eventuale *swap* ad altro farmaco (JAK inibitore?).
L'esame obiettivo articolare rivelava: segno della *gronda* positivo ai piedi, non segni di flogosi articolare, dolorabilità entesitica achillea bilaterale e spina iliaca anteriore superiore a destra (MASES score =3/15), buona mobilità del rachide, dolorabilità muscolare diffusa e positività di 13/18 *tender points* di fibromialgia. Agli esami ematochimici da segnalare: negatività di fattore reumatoide, anti-CCP, ANA e HLA B27, presenza di anemia sideropenica lieve (Hb 10.9 g%), lieve incremento di VES (1h 28) e PCR (0.8 mg/dl), carenza di vitamina D. Venivano eseguiti RX rachide, con evidenza di scoliosi moderata ed RX bacino e piedi e caviglie che non mostravano alterazioni significative. Veniva inoltre eseguita ecografia di polsi e mani, caviglie e piedi che non mostrava segni di flogosi articolare né di entesite. Il quadro complessivo ci induceva a formulare diagnosi di sindrome fibromialgica, escludendo spondiloartrite. La paziente è stata avviata a terapia con tizanidina + paracetamolo e a trattamento riabilitativo con significativa riduzione della sintomatologia dolorosa muscoloscheletrica.

CASO CLINICO 2

Uomo di 70 anni, non fumatore, obeso, affetto da ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza

INDEX

renale cronica lieve ed ipertrofia prostatica, in precedente follow up reumatologico presso centro extra-regione, dove era stata formulata diagnosi di artrite psoriasica a prevalente interessamento assiale e praticata terapia con adalimumab (sospeso dopo circa sei mesi per inefficacia primaria), poi con secukinumab (300 mg, sospeso dopo 12 mesi per scarsa efficacia), con recente indicazione ad iniziare terapia con upadacitinib. Viene alla nostra attenzione per un secondo parere. All'anamnesi da segnalare: storia familiare e personale di psoriasi a placche, da oltre 40 anni, con onicopatia ricorrente; rachialgia diffusa e con caratteri misti da oltre 10 anni; assenza di significativa sintomatologia dolorosa articolare periferica, fatta eccezione per gonalgia meccanica; parziale risposta sintomatica ai FANS. Agli esami ematochimici da segnalare: HLA B27 negatività, VES e PCR stabilmente nella norma, iperuricemia cronica (trattata con allopurinolo), negatività di fattore reumatoide, anti-CCP e ANA. All'esame obiettivo si rilevava: obesità classe I (BMI =34); psoriasi del cuoio capelluto, gomiti e ginocchia, non onicopatia; grave rigidità del rachide *in toto* (distanza dita-pavimento = cm 42, test di Schober positivo), in particolare cervicale (distanza parete-trago = cm 32). Veniva rivalutata la documentazione radiologica in possesso del paziente che consentiva di escludere la artrite psoriasica e formulare diagnosi di D.I.S.H. Il paziente veniva avviato a programma riabilitativo.

CASO CLINICO 3

Uomo di 69 anni, diabetico e iperteso, valutato per consulenza reumatologica (sospetta connettivite) durante un ricovero in Pneumologia per versamento pleurico destro e ANA positività (a basso titolo). Non elementi anamnestici indicativi di connettivite, negatività ENA e anti-ds-DNA, marcato incremento di VES e PCR, restanti esami ematochimici nei limiti. Veniva esclusa la diagnosi di connettivite. Il paziente era poi sottoposto a toracoscopia diagnostica con evidenza istologica di pleurite cronica aspecifica. Nel corso della valutazione reumatologica il paziente riferiva storia ultra-trentennale di rachialgia infiammatoria (prevalentemente lombare) ed alcuni episodi di verosimile gonartrite alternante. Da segnalare: artroprotesi anca destra e ginocchio destro per "artrosi" grave. Non precedenti valutazioni specialistiche reumatologiche. All'esame obiettivo veniva rilevata grave rigidità del rachide e delle sacro-iliache, fortemente suggestive di spondilite anchilosante (*pattern recognition*). Veniva eseguito RX bacino con evidenza di anchilosi bilaterale delle sacro-iliache ed RX rachide con quadro di colonna "a canna di bambù". Da segnalare infine HLA B27 positività. Veniva posta diagnosi di spondilite anchilosante attiva (BASDAI =6) ed iniziata terapia con adalimumab con ottima risposta clinica (remissione della rachialgia infiammatoria).

CONCLUSIONI

I casi clinici riportati riguardano contesti abbastanza frequenti in cui vi può essere confusione diagnostica. Le malattie muscolo-scheletriche rappresentano le più frequenti manifestazioni extra-articolari nelle MICI e le SpA sono state riportate nel 20-30% dei pazienti (11). Tuttavia, il clinico dovrebbe essere consapevole della elevata prevalenza di fibromialgia nelle MICI, riportata nel 30% dei pazienti (12%) e della importanza di una corretta diagnosi differenziale che deve avvalersi di una valutazione complessiva del paziente e, spesso, dell'ausilio dell'ecografia articolare. Un'altra condizione patologica molto frequente e spesso misconosciuta è la DISH. Essa dovrebbe essere sempre presa in considerazione nel paziente con dolore e rigidità assiale, in particolare in presenza di età avanzata ed alcune comorbidità (13). In particolare, la diagnosi differenziale radiologica tra DISH e APs può risultare complessa e richiedere una adeguata *expertise* del clinico e del radiologo (14). Infine, è importante non dimenticare che il ritardo diagnostico anche nelle forme radiografiche di aSpA rimane un problema rilevante, in assenza di una valutazione specialistica reumatologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rudwaleit M, van der Hejide D, Landewe R, et al. The development of assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 777-783.
2. Rudwaleit M, van der Hejide D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 25-31.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: devel-

INDEX

opment of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2665-2673.
4. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. Am J Med Sci. 2011; 341: 284-286.
5. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritits. Nat Rev Rheumatol. 2012; 8: 262-268.
6. Takatalo J, Karppinen J, NIinimaki J, et al. Prevalence of degenerative imaging findings in lumbar magnetic resonance imaging among young adults. Spine (Phila Pa 1976). 2009; 34: 1716-1721.
7. Mitra R. Osteitis condensans ilii. Rheumatol Int. 2010; 30: 293-296.
8. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitits. Curr Rheumatol Rep. 2009; 11: 321-328.
9. Kim HA, Choi KW, Song YW. Artrhopathy in Behcet's disease. Scand J Rheumatol. 1997; 26: 125-129.
10. Merjanah S, Igoe A, Magrey M: Mimics of axial spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2019; 31: 335-343.
11. Malaty HM, Lo GH, Kou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol. 2017; 10: 259-263.
12. Buskila D, Odes LR, Neumann L, Odes HS. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. J Rheumatol 1999; 26: 1167-1171.
13. Westerveld LA, van Ufford HM, Verlan JJ, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in the Netherlands. J Rheumatol. 2008; 35: 1635-1638.
14. Poddubnyy D, Deepak RJ, Van den Bosch, et al. Axial involvement in psoriatic arthriti. An update for rheumatologists. Sem Arthritis Rheum. 2021; 51: 880-887.

INDEX

QUANDO ARTROSI E FRAGILITÀ SCHELETRICA NASCONDONO ALTRO

M. MAZZANTINI

Pisa

Non pervenuto.

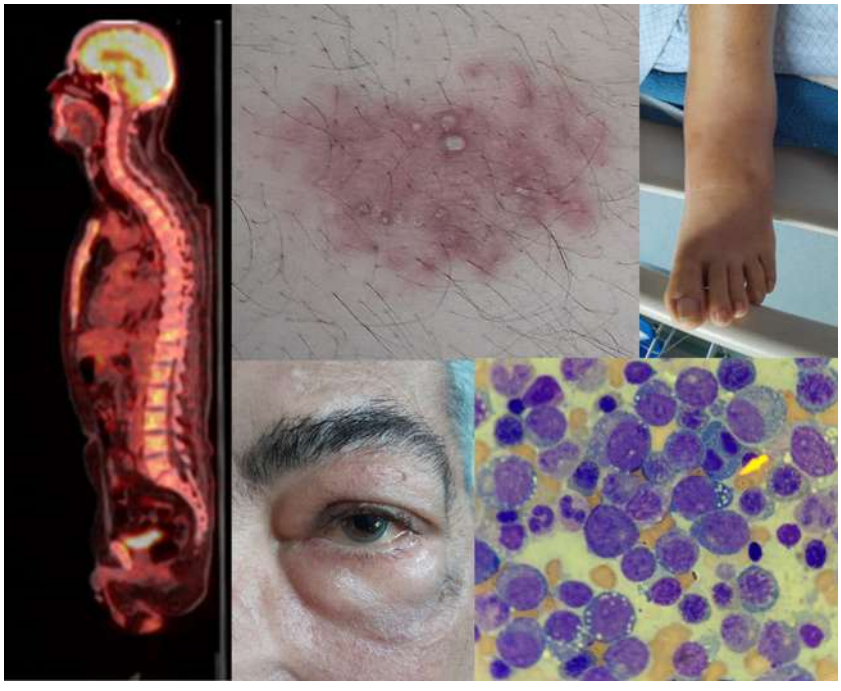
SINDROME VEXAS DALLA DIAGNOSI ALLA SCELTA DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P. CARBONI [1], P.F. PILO [2], M. PETTINAU [2], D. CORRADINI [1], A. CAULI [1], M. PIGA [1]

[1]UOC Reumatologia, AOU Cagliari, Università di Cagliari;
[2]UO Ematologia e CTMO Ospedale Businco, ARNAS Cagliari

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS (Vacuoles, E1-Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic) è una patologia autoinfiammatoria, rara, gravata da elevata mortalità, causata da mutazione del gene UBA1. Descriviamo un caso clinico di sindrome VEXAS, illustrando l'iter diagnostico e terapeutico fino alla scelta del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

Presentazione del caso. Uomo, 64 anni, esordio di malattia nell'Ottobre 2021 con poliartrite simmetrica, dermatosi neutrofilica, coinvolgimento oculare, febbre, calo ponderale, trattato con corticosteroidi ad alte dosi con scarso beneficio (Figura). A Giugno 2022, viene ricoverato presso reparto di Medicina Interna per progressivo deterioramento delle condizioni generali e riscontro agli esami ematici di pancitopenia. Esegue approfondite valutazioni cliniche e strumentali tra cui biopsia lesioni cutanee (essudazione linfocitaria CD3+ e CD20+, non segni di vasculite leucocitoclastica), PET (aumentata captazione a livello midollare) e agoaspirato e biopsia osteomidollare. Dimesso con diagnosi di verosimile Sindrome Mielodisplastica (MDS) e trattato con Prednisone 75 mg/die. In seguito alla riduzione della terapia steroidea, ricomparsa della sintomatologia per cui esegue a Gennaio 2023 valutazione reumatologica presso il nostro centro che pone sospetto di sindrome VEXAS. Si



INDEX

richiede valutazione ematologica, che conferma MDS tramite agoaspirato midollare (midollo emopoietico ipercellulato all'80%, aspetti di displasia trilineare, vacuolizzazione e basso rischio di evoluzione leucemica) e consulenza genetica, che mostra mutazione UBA1 1430.G>C su esone 14 (identificato in seguito a sequenziamento in toto del gene UBA1, contrariamente all'analisi classica che prevede sequenziamento esclusivo dell'esone 3) confermando il sospetto diagnostico, con conseguente presa in carico multidisciplinare. In ottica steroid-sparing, viene impostata terapia immunosoppressiva dapprima con Tocilizumab 162 mg: 1 fl/settimana, poi con Upadacitinib 15 mg: 1 cp/die, e infine con Anakinra 100 mg: 1 fl/die (sospeso a marzo 2024, prednisone 50 mg/die, PCR 26.2 mg/dl), con incompleto beneficio sulle manifestazioni cliniche, e tutti interrotti per aggravamento della pancitopenia con ricorso a regime politrasfusionale. Si opta pertanto per inviare il paziente al HSCT e, identificato un donatore compatibile, si imposta regime terapeutico con 500mg metilprednisolone settimanali + tocilizumab ev 8mg/kg/mese con l'obiettivo di controllare lo stato infiammatorio sistemico. A Maggio 2024 (PCR 0.6 mg/dl) mentre in trattamento con prednisone 30 mg/die viene eseguito il trapianto con esito positivo.

Conclusioni. Il HSCT è ritenuto un'opzione terapeutica valida nella VEXAS, soprattutto nei fenotipi più severi, sebbene gravata da alto tasso di complicanze e per la quale non esistono
linee guida specifiche per pazienti con VEXAS. Solo pochi casi di HSCT in pazienti con sindrome VEXAS sono stati descritti in letteratura. Il caso clinico qui riportato suggerisce che l'HSCT ha maggiori possibilità di successo se eseguito precocemente e in condizioni di controllo dello stato infiammatorio sistemico.

INDEX

VENERDÌ 29 NOVEMBRE 2024

INDEX

MEET THE EXPERT

- MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE
  Relatore: *L. Cantarini* (Siena)

- INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE
  Relatore: *G.L. Erre* (Sassari)

- INTESTINO E ARTRITI
  Relatori: *S. D'Angelo* (Potenza), *A. Orlando* (Palermo)

INDEX

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

L. CANTARINI

Siena

Non pervenuto.

INQUADRAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE

G.L. ERRE

Sassari

Non pervenuto.

INDEX

INTESTINO E ARTRITI

S. D'ANGELO [1,2], V. PICERNO [2], A. CARRIERO [2], A. ORLANDO [3]

[1]Università degli Studi della Basilicata;
[2]Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo di Potenza, Potenza; IBD Unit, Dipartimento di Medicina, Ospedale "Villa Sofia-Cervello", Palermo;
[3]A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Le spondiloartriti (SpA) associate a malattia infiammatoria intestinale (IBD) o artriti enteropatiche sono caratterizzate dalla coesistenza di una malattia infiammatoria intestinale (rettocolite ulcerosa o malattia di Crohn) coinvolta in maniera diretta nel processo patogenetico. In circa la metà dei casi l'artrite precede l'impegno intestinale; i quadri di presentazione più tipici sono: una forma *oligoarticolare* generalmente di breve durata e strettamente correlata all'infiammazione intestinale (nonché alle manifestazioni extra-articolari di quest'ultima, ad es. l'eritema nodoso), ed una forma *poliarticolare* che tende ad avere andamento cronico svincolato dalla attività della malattia infiammatoria intestinale ed associata alla sola uveite. L'impegno assiale è presente nel 10-20% dei casi ed è descritto sia nella rettocolite ulcerosa che nella malattia di Crohn.
La diagnosi e la gestione delle SpA associate a IBD richiedono un approccio multidisciplinare che integri competenze reumatologiche e gastroenterologiche. Questa collaborazione è cruciale sia al momento della diagnosi che nella gestione terapeutica.
Il reumatologo è essenziale per riconoscere i segni di coinvolgimento articolare (artrite periferica, entesite, o dattilite) e assiale (sacroileite, spondilite), spesso trascurati o mascherati dai sintomi gastrointestinali. Al contempo, il gastroenterologo è fondamentale per identificare le IBD in pazienti che si presentano inizialmente con sintomi reumatologici, evitando ritardi diagnostici. Un dialogo continuo tra reumatologo e gastroenterologo consente di distinguere le SpA associate a IBD da altre condizioni reumatologiche e da complicanze intestinali che possono simulare il coinvolgimento articolare.
La scelta del trattamento deve considerare sia il controllo dell'infiammazione intestinale che delle manifestazioni articolari, sfruttando terapie che possano agire su entrambi i fronti (ad esempio, farmaci biologici come inibitori del TNF-α, inibitori di IL-12/23 e IL23, JAK inibitori).
Il follow-up congiunto consente di valutare la risposta terapeutica e di gestire gli effetti collaterali in modo tempestivo.
La collaborazione tra reumatologo e gastroenterologo non solo migliora la diagnosi e il trattamento delle SpA associate a IBD, ma riduce anche il rischio di complicanze e migliora significativamente la qualità di vita dei pazienti. Questo approccio integrato rappresenta il modello ideale per la gestione di queste condizioni complesse, garantendo un trattamento personalizzato e multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

Macaluso FS, et al. The management of patients with inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis: Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Society of Rheumatology (SIR) recommendations based on a pseudo-Delphi consensus. Autoimmun Rev. 2024; 23: 103533.

INDEX

SCLERODERMIA

Moderatori: P. Cipriani (L'Aquila), *S. Guiducci* (Firenze)

- PATOGENESI: I PROGRESSI DELLE CONOSCENZE
  Relatore: *N. Del Papa* (Milano)

- INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: BISOGNI INSODDISFATTI E POTENZIALI SOLUZIONI
  Relatore: *R. Giacomelli* (Roma)

- I NUOVI CONFINI DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA
  Relatore: *C. Bruni* (Firenze)

- SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A MULTICENTER FRENCH-ITALIAN RETROSPECTIVE STUDY
  Relatori: *G. Buonsante[1,2], G. De Luca[1], E. Marazzi[3], F. Cacciapaglia[4], M.G. Lazzaroni[5], M. De Pinto[6], D. Benfaremo[7], V. Longo[1], C. Iandoli[8], G. Cuomo[8], A. Cuberli[9], E. Zanatta[9], A. Lescoat[10], S. Bellando-Randone[11], G. Trignani[1], S. Guiducci[11], L. Beretta[1], G. Moroncini[7], D. Giuggioli[6], P. Airò[5], F. Iannone[4], V. Codullo[3], N. Del Papa[1], J. Avouac[2], L. Dagna[1], M. Matucci Cerinic[1], Y. Allanore[2], C. Campochiaro[1]* ([1]Milano, [2]Paris – FR, [3]Pavia, [4]Bari, [5]Brescia, [6]Modena, [7]Ancona, [8]Napoli, [9]Padova, [10]Rennes – FR, [11]Firenze)

- EFFICACIA DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRATTAMENTO DELL'IMPEGNO CARDIACO PRIMARIO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA
  Relatori: *G. De Luca[1], M. De Santis[2], V. Batani[1], A. Tonutti[2], C. Campochiaro[1], A. Palmisano[1], D. Vignale[1], F. Motta[2], L. Monti[2], M. Francone[2], C.F. Selmi[2], A. Esposito[1], M. Matucci Cerinic[1], L. Dagna[1]* ([1]Milano, [2]Rozzano, MI)

INDEX

PATOGENESI: I PROGRESSI DELLE CONOSCENZE

N. DEL PAPA

Milano

Non pervenuto.

INDEX

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: BISOGNI INSODDISFATTI E POTENZIALI SOLUZIONI

R. GIACOMELLI

Roma

Non pervenuto.

INDEX

I NUOVI CONFINI DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

C. BRUNI [1,2]

[1]*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze;*
[2]*Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland*

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una rara malattia autoimmune del tessuto connettivo, caratterizzata da fibrosi e vasculopatia, e attivazione del sistema immunitario (1).
Grande componente clinica nella SSc viene svolta dalle manifestazioni fibrotiche, quali il coinvolgimento cutaneo e l'interstiziopatia polmonare (ILD), gran parte dei pazienti presenta complicanze vascolari periferiche, quali il fenomeno di Raynaud e le ulcere digitali. Ad esse, solitamente in minor misura, possono associarsi complicanze vascolari a livello polmonare, quale l'ipertensione polmonare (PH). Il coinvolgimento gastrointestinale colpisce quasi il 90% dei pazienti; frequente è anche il coinvolgimento muscolo-scheletrico (2).
Ad oggi, gli studi randomizzati controllati (RCT) svolti su popolazione affetta da SSc (come unica patologia o come parte del target di popolazione) ha visto testare numerose terapie immunosoppressive nel corso di alcuni decenni (3).

Trattamento immunosoppressivo per la fibrosi cutanea, l'ILD e il coinvolgimento articolare

Due RCT con ridotto numero di pazienti hanno testato il metotrexato per il trattamento della fibrosi cutanea. In uno di essi è emersa una variazione del modified Rodnan's skin score (mRSS) a favore del braccio attivo rispetto al placebo, sebbene senza raggiungere la significatività statistica (4). Decisamente più numerosi sono stati gli studi clinici che hanno testato come intervento la ciclofosfamide è stata studiata in 11 RCT, inclusi somministrazioni endovenose e orali. Nel corso dello Scleroderma Lung Study I (SLS I), il gruppo di pazienti trattato con ciclofosfamide orale per 12 mesi ha mostrato 3 punti in più di variazione nell'mRSS rispetto a placebo (5). Tali valori sono stati poi confermati nel successivo SLS II, in cui il gruppo trattato con ciclofosfamide ha mostrato una riduzione media di 5 punti e valori simili sono stati riscontrati nel gruppo trattato con micofenolato mofetile (MMF) (6). Più recentemente, diversi RCT hanno testato farmaci biotecnologici, quali tocilizumab e rituximab, con risultati parzialmente positivi nella forma cutanea diffusa, che hanno comunque portato ad un incremento nel loro utilizzo in pratica clinica per il trattamento della fibrosi cutanea (7, 8).
I medesimi farmaci sono stati testati all'interno di RCT con target primario o secondario rivolto alla fibrosi polmonare. I sopracitati SLS I e SLS2 hanno infatti mostrato beneficio diretto della ciclofosfamide e indiretto del micofenolato rispetto a placebo, con target terapeutico primario sulla preservazione del declino della capacità vitale forzata. Il medesimo studio di fase III che non ha raggiunto l'endpoint primario cutaneo con Tocilizumab, ha portato invece all'approvazione da parte della Food and Drug Administration statunitense per contrastare il declino funzionale polmonare in pazienti con SSc-ILD (7). Nello studio RECITAL sono stati invece confrontati ciclofosfamide e rituximab nel trattamento di pazienti con connettivopatie (inclusa appunto la SSc) e ILD. Sebbene rituximab non sia risultato superiore alla ciclofosfamide nel ridurre il declino funzionale, ha però mostrato un profilo di safety migliore (9). Supportato dai dati dello studio DESIRE, in cui Rituximab era stato utilizzato contro placebo per il trattamento complessivo della patologia, tale farmaco è ad oggi stato approvato dalle autorità giapponesi per il trattamento della SSc (8).
Il trattamento del coinvolgimento articolare infiammatorio in corso di SSc ha coniato concetti già noti in corso di artrite reumatoide e sfruttato le somiglianze tra le due patologie. Ad oggi, sia farmaci modificanti l'attività di malattia, sia convenzionali sintetici che biologici, sono utilizzati per il trattamento dell'artrite in corso di SSc, sebbene il loro utilizzo sia supportato più dall'evidenza clinica real-life che da dati di RCT.

INDEX

Sebbene non di pratica quotidiana, uno spazio decisamente importante nel trattamento complessivo della patologia è riservato al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Due grandi RCT svolti a livello europeo ed americano hanno mostrato un beneficio complessivo sulla patologia, sia per quanto riguarda il coinvolgimento cutaneo che polmonare, oltre ad un risultato complessivo di riduzione della mortalità nel tempo (10, 11).
Tali evidenze hanno portato all'inserimento di questi farmaci all'interno di linee guida internazionali, sia quelle europee rivolte al trattamento della SSc complessivo (12), che quelle americane con focus sull'ILD (13).

Target non convenzionali della terapia immunosoppressiva
Visto il ruolo cardine svolto dall'attivazione del sistema immunitario e dei processi infiammatori nella patogenesi della sclerosi sistemica, la loro presenza è stata anche studiata nel corso di complicanze d'organo a genesi "non convenzionalmente infiammatoria". Tali evidenze pre-cliniche, soprattutto del coinvolgimento di mediatori immunologici e flogistici nella genesi di tali complicanze, ha quindi portato a testare il possibile effetto della terapia immunosoppressiva su tali target "non convenzionali".

Coinvolgimento Gastrointestinale
Le manifestazioni gastrointestinali della sclerosi sistemica (SSc) sono molto comuni e possono includere una pletora molto eterogenea di manifestazioni cliniche, come la dismotilità esofagea, il malassorbimento, e le pseudo-ostruzioni. Ad oggi, la terapia del coinvolgimento gastrointestinale da SSc è una sfida per il reumatologo, che ha a disposizione prevalentemente terapie sintomatologiche. Tuttavia, l'efficacia degli immunosoppressori su queste manifestazioni è stata ipotizzata, dopo aver riscontrato la presenza di possibili anticorpi funzionali a livello gastrointestinale (14). Uno studio monocentrico su 219 pazienti SSc ha mostrato come la terapia concomitante con immunosoppressori si associ ad una riduzione della sintomatologia gastrointestinale a 12 mesi di distanza, misurata tramite l'UCLA Gastro-Intestinal Tract score 2.0 (15). Al contrario, un ampio studio sulla coorte canadese ha dimostrato l'inefficacia della terapia immunosoppressiva nel prevenire lo sviluppo di un coinvolgimento gastrointestinale severo nel tempo (16).

Ulcere Digitali
Le ulcere digitali sono una complicazione frequente legata alla vasculopatia periferica in corso di sclerosi sistemica, per la quale fortunatamente sono presenti opzioni terapeutiche che ne favoriscono sia il trattamento che la prevenzione. Tali farmaci sono indirizzati prevalentemente su mediatori ad azione primaria vascolare, quali l'endotelina, l'ossido nitrico e le prostacicline (17). Nonostante ciò, evidenze preliminari ipotizzano un ruolo della terapia immunosoppressiva per il trattamento delle ulcere digitali. In uno studio monocentrico su 48 pazienti, di cui circa la metà avevano ricevuto terapia immunosoppressiva, questa si associava ad una riduzione di frequenza e di numero di ulcere digitali nel follow-up (18). Focalizzandosi su singole molecole, in un'analisi post-hoc dello studio SLS I non era stato notato tale beneficio per il gruppo trattato con ciclofosfamide rispetto a placebo, ma va notato che questi erano tutti pazienti affetti anche da SSc-ILD (19). Dati pià incoraggianti sono invece emersi dall'analisi di MMF in pazienti affetti da SSc variante cutanea limitata (lcSSc) nel registro italiano SPRING-SIR. Nei pazienti con lcSSc trattati con MMF veniva infatti osservato un minor ricorso ad escalation terapeutiche con farmaci vascolari maggiori, surrogato per un più severo impegno vasculopatico periferico (20).

Ipertensione Polmonare (PAH)
L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una complicanza severa della SSc e una delle possibili forme di PH che possono affliggere tali pazienti. Vista la dimostrazione di mediatori infiammatori coinvolti nel processo vasculopatico polmonare, un recente studio della coorte EUSTAR ha mostrato come i pazienti con forma precapillare di SSc-PH (quindi sia quadro primariamente arterioso che legato ad interstiziopatia polmonare) beneficiassero della terapia immunosoppressiva, con minor rischio nel tempo sia di mortalità che di peggioramento clinico cardio-polmonare (21). Già in precedenza, un RCT con braccio attivo a Rituximab aveva mostrato risultati incoraggianti sulla conservazione/miglioramento funzionale misurato con il test del cammino dei 6 minuti a 24 settimane; tali dati però erano basati su un campione sottodimensionato per l'arruolamento non sufficiente nello studio (22). Con simili premesse, è stato svolto uno studio in aperto per verificare l'efficacia di tocilizumab nel migliorare l'emodinamica dei pazienti con PAH idiopatica, i cui risultati sono attesi (23).

INDEX

Le nuove frontiere: la terapia CAR-T

La terapia CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) è una forma di immunoterapia avanzata che ha ottenuto risultati promettenti nel trattamento di alcuni tumori, in particolare delle neoplasie ematologiche. La procedura terapeutica comprende il prelievo dei linfociti T del paziente, che poi vengono modificati geneticamente in laboratorio per esprimere un recettore che riconosca specificamente le cellule malate. Essi poi vengono re-infusi nel paziente per combattere la malattia (24).

Nell'ambito SSc, l'utilizzo della terapia CAR-T è ancora in una fase sperimentale. Tuttavia, ad oggi vi sono evidenze preliminari di un beneficio complessivo dovuto a tale terapia, che si esprime sia sulla componente fibrotica cutanea e polmonare, sia anche sulle manifestazioni vascolari, portando a riduzione dell'attività di malattia (25) e stabilizzazione del quadro senza ulteriore necessità di terapia immunosoppressiva di mantenimento (26).

Sebbene i risultati siano ancora da confermare in studi clinici su larga scala, il potenziale della terapia CAR-T nelle malattie autoimmuni come la sclerosi sistemica è una frontiera promettente della ricerca biomedica e sono pertanto in corso alcuni RCT.

BIBLIOGRAFIA

1. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2017; 2(3): 137-152.
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017; 390(10103): 1685-1699.
3. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2023; 19(4): 212-26.
4. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2001; 44(6): 1351-8.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006; 354(25): 2655-2666.
6. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016; 4(9): 708-719.
7. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020; 8(10): 963-974.
8. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRES): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Rheumatol. 2021; 3(7): e489-e97.
9. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2023; 11(1): 45-54.
10. Burt RK, Shah SJ, Gheorghiade M, Ruderman E, Schroeder J. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: if you are confused, remember: "it is a matter of the heart". J Rheumatol. 2012; 39(2): 206-209.
11. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311(24): 2490-2498.
12. Del Galdo F, Maul GG, Jimenez SA, Artlett CM. Expression of allograft inflammatory factor 1 in tissues from patients with systemic sclerosis and in vitro differential expression of its isoforms in response to transforming growth factor beta. Arthritis Rheum. 2006; 54(8): 2616-2625.
13. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. Arthritis Rheumatol. 2024; 76(8): 1201-113.

INDEX

14. McMahan ZH, Hughes M. Is there a therapeutic role for immunosuppression for gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis? Rheumatology (Oxford). 2024; 63(7): 1766-1768.
15. Stamm L, Garaiman A, Becker MO, Bruni C, Dobrota R, Elhai M, et al. Does therapy with immunosuppressive drugs improve gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis? RMD Open. 2024; 10(3).
16. Richard N, Gyger G, Hoa S, Proudman S, Stevens W, Nikpour M, et al. Immunosuppression does not prevent severe gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 131(4): 142-148.
17. Campochiaro C, Suliman YA, Hughes M, Schoones JW, Giuggioli D, Moinzadeh P, et al. Non-surgical local treatments of digital ulcers in systemic sclerosis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2023; 63: 152267.
18. Groseanu L, Gudu T, Balanescu A, Bojinca V, Opris D, Saulescu I, et al. FRI0288 Is Immunosuppression Efficient in Digital Ulcer Prevention? A EUSTAR Center Experience. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016; 75 (Suppl. 2): 539.
19. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD, et al. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62(12): 1772-1778.
20. De Lorenzis E, Bosello SL, Cacciapaglia F, De Angelis R, Cipolletta E, Natalello G, et al. AB1183 the use of mycophenolate mofetil in limited cutaneous systemic sclerosis is associated with a reduced risk of vascular complications requiring pharmacological intervention upgrades. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024; 83 (Suppl. 1): 1927.
21. Bruni C, Tofani L, Fretheim H, Weber Y, Hachulla E, Carreira P, et al. OP0238 immunosuppression with targeted dmards reduces morbidity and mortality in pre-capillary pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: a eustar analysis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023; 82 (Suppl. 1): 157-159.
22. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and Efficacy of B-Cell Depletion with Rituximab for the Treatment of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204(2): 209-221.
23. Hernández-Sánchez J, Harlow L, Church C, Gaine S, Knightbridge E, Bunclark K, et al. Clinical trial protocol for transform-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2018; 8(1): 2045893217735820.
24. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. Lancet. 2023; 402(10416): 2034-2044.
25. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. N Engl J Med. 2024; 390(8): 687-700.
26. Auth J, Müller F, Taubmann J, Völkl S, Chenguiti Fakhouri S, Bucci L, et al. OP0320 efficacy of CD19-targeting car t cell treatment in patients with diffuse systemic sclerosis (dSSc) - an open label, single-center pilot study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024; 83 (Suppl. 1): 204-205.

INDEX

SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A MULTICENTER FRENCH-ITALIAN RETROSPECTIVE STUDY

G. BUONSANTE [1, 2], G. DE LUCA [1], E. MARAZZI [3], F. CACCIAPAGLIA [4], M.G. LAZZARONI [5], M. DE PINTO [6], D. BENFAREMO [7], V. LONGO [8], C. IANDOLI [9], G. CUOMO [9], A. CUBERLI [10], E. ZANATTA [10], A. LESCOAT [11], S. BELLANDO-RANDONE [12], G. TRIGNANI [13], S. GUIDUCCI [12], L. BERETTA [8], G. MORONCINI [7], D. GIUGGIOLI [6], P. AIRÒ [5], F. IANNONE [4], V. CODULLO [3], N. DEL PAPA [13], J. AVOUAC [2], L. DAGNA [1], M. MATUCCI CERINIC [1], Y. ALLANORE [2], C. CAMPOCHIARO [1]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Department of Rheumatology, Cochin Hospital AP-HP Centre Université Paris Cité, Paris, France, [3]Unit of Rheumatology, San Matteo Hospital, Pavia Scleroderma Unit, Pavia; [4]Unit of Rheumatology, Università degli Studi di Bari Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari; [5]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; [6]Scleroderma Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [7]Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University & Department of Internal Medicine, Ancona; [8]Scleroderma Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milan; [9]Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Naples; [10]Unit of Rheumatology, Padova University, Padova; [11]University of Rennes CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset - Institut de Recherche en Sante, Environnement et Travail-UMRS, Rennes, France, [12]Division of Rheumatology, Scleroderma Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [13]Scleroderma Clinic, Dip. Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milan

Objective. Tocilizumab (TCZ) has a positive impact on lung fibrosis in SSc-ILD patients with a potential benefit on skin fibrosis. This study aims to evaluate the multi-domain safety and effectiveness of TCZ in a real-life setting, using data from an Italian-French multicenter cohort.

Methods. Patients with SSc and treated with TCZ were retrospectively evaluated at 12 months prior to TCZ introduction; at baseline; at 12, and 24 months after TCZ introduction. The following parameters were recorded: modified Rodnan skin score (mRSS), pulmonary function tests, DAS28 (CRP), troponin and NTproBNP levels, ejection fraction (EF) and Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Results. 141 SSc patients treated with TCZ (85.9% female), median age 59 (47-70) years, median disease duration 9 (4, 15) years, were included. Baseline features, concomitant therapies and reasons for TCZ introduction are summarized in Table I. Among SSc-ILD patients, in the 12 months prior to TCZ introduction, %pFVC showed a significant decline from 83(70-97)% to 80(65.7-95.7)% (p<0.001) at baseline, with 19 (21.6%) patients showing a decline in %pFVC ≥5. Upon TCZ introduction, an improvement in %pFVC was observed (see Table 2), with a significant re-

Table 1.
Clinical and demographic characteristics of our multicenter cohort of SSc patients.

Clinical and demographic characteristics	141 patients
Females, n (%)	122 (85.9)
Age (years), median	59 (47-60)
Disease duration (years), median	9 (4, 15)
Cutaneous subset	
Diffuse, n (%)	87 (61.3)
Limited, n (%)	54 (33)
Sine scleroderma, n (%)	19 (7)
Autoantibodies	
Anti-topoisomerase I Ab, n (%)	94 (66.2)
Anti-RNA-polymerase III Ab, n (%)	10 (7)
Anti-centromere Ab, n (%)	20 (14)
Organ involvement	
Interstitial lung disease	102 (71.8)
Pulmonary arterial hypertension	11 (7.7)
Inflammatory arthritis	115 (80.9)
Digital Ulcer	75 (52.8)
Myositis	8 (5.6)
Myocardial involvement	24 (16.9)
GERD	112 (78.8)
Lower GI involvement	18 (12.7)
RA overlap	40 (28.1)
Previous Therapies	
Methotrexate, n (%)	75 (52.8)
Mycophenolate mofetil, n (%)	61 (42.9)
Hydroxychloroquine, n (%)	35 (24.6)
Rituximab, n (%)	36 (25.3)
Cyclophosphamide, n (%)	20 (14)
Azathioprine, n (%)	18 (12.7)
Concomitant Therapies	
Corticosteroids, n (%)	93 (66.9)
Methotrexate, n (%)	45 (32.6)
Mycophenolate mofetil, n (%)	40 (28.9)
Cyclophosphamide, n (%)	3 (2.1)
Azathioprine, n (%)	3 (2.1)
Nintedanib, n (%)	4 (2.9)
Reasons for TCZ introduction	
Inflammatory Arthritis, n (%)	98 (69)
PFTs decline , n (%)	49 (34.5)
Skin worsening, n (%)	44 (31)
Myocardial involvement, n (%)	14 (9.8)

N= number; Ab= antibodies; ILD= interstitial lung disease; PAH= pulmonary arterial hypertension; GERD= gastro-esophageal reflux disease;

INDEX

Table 2. Modification of parameters over time in SSc patients treated with tocilizumab

%predicted FVC in SSc-ILD				mRSS in dcSSc			
12 months prior	baseline	P value	N of patients	12 months prior	baseline	P value	N of patients
85 ± 23	80 ± 22	<0.001	69	12 ± 7	14 ± 9	<0.001	54
Baseline	12 months			Baseline	12 months		
78 ± 19	81 ± 19	0.015	59	15 ± 8	10 ± 7	<0.001	43
Baseline	24 months			Baseline	24 months		
73 ± 19	79 ± 22	0.017	23	15 ± 9	10 ± 7	0.004	28
DAS28 (CRP) in SSc with inflammatory arthritis				Health Assessment Questionnaire			
12 months prior	baseline	P value	N of patients	12 months prior	baseline	P value	N of patients
4.1(3.1-5)	4.8(3.9-5.8)	<0.001	43	2.4(1.2-2.6)	1.2 (0.8-1.8)	0.136	30
Baseline	12 months			Baseline	12 months		
4.8(3.9-5.8)	2.5(1.8-3.2)	0.001	32	1.2(0.6-1.8)	1(0.5-1.3)	0.515	26
Baseline	24 months			Baseline	24 months		
4.8(3.9-5.8)	2.1(1.4-2.8)	0.030	27	1.2(0.6-1.8)	0.7(0.2-1.2)	0.920	15
Troponin T (ng/L)				NT-proBNP (pg/mL)			
Baseline	12 months		N of patients	Baseline	12 months		N of patients
65(28-463)	38(11.5-74.5)	0.017	14	338 (121-1196)	108 (69-308)	0.043	22
Baseline	24 months			Baseline	24 months		
71(24-479)	9(6.8-44)	0.046	12	191(48.7-541.7)	68 (37-112)	0.093	12
EF (%)							
Baseline	12 months		N of patients				
60(59-66.5)	62.5(53-66.5)	0.030	7				
Baseline	24 months						
60(59-66.5)	62(60-65)	0.001	9				

duction in the percentage of patients having a significant %FVC decline: 15.3% (p=0.036) over the first year. Among diffuse cutaneous patients, the mRSS at 12 months prior to TCZ introduction went from 12 (6-17) to 13.5(8.2-18) (p<0.001) at baseline. Upon TCZ, a significant reduction in mRSS was observed from month 12 and it was maintained up to month 24 (see Table 2). Among patients with myocarditis but without concomitant pulmonary arterial hypertension, NT-proBNP levels were significantly reduced over time, together with a decrease in troponin levels after TCZ introduction. This was paralleled by an increase in %EF (see Table 2). Moreover the percentage of patients with arrhythmia went from 8.25%, 12 months prior to TCZ introduction, to 10.1% at baseline, and it showed a stabilization at the 24 months follow up (9.5%). In patients with inflammatory arthritis, a significant improvement in DAS28-CRP was observed, from 4.8(3.9-5.8) at baseline to 2.1(1.4-2.8) at 24 months (p=0.030). The most common adverse events were infections (21.7%), the majority of them concerning the respiratory tract. Treatment was suspended in 31 patients (21.9%) after a median time of 7 (5-15) months after the introduction, the main reasons being inefficacy in 17 (55%) and infections in 10 (32%) patients.

Conclusions. Our real-life data support the use of tocilizumab treatment in patients with SSc, also in combination with other immunosuppressive drugs and in multiple disease domains. In fact, the treatment was efficacious on skin, on myocardial and inflammatory arthritis and also on ILD. Infective adverse events leading to drug suspension were limited.

INDEX

EFFICACIA DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRATTAMENTO DELL'IMPEGNO CARDIACO PRIMARIO DI NUOVA DIAGNOSI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

G. DE LUCA [1], M. DE SANTIS [2], V. BATANI [1], A. TONUTTI [2], C. CAMPOCHIARO [1], A. PALMISANO [3], D. VIGNALE [3], F. MOTTA [2], L. MONTI [4], M. FRANCONE [5], C.F. SELMI [2], A. ESPOSITO [3], M. MATUCCI CERINIC [1], L. DAGNA [1]

[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Scleroderma Unit, UnIRAR, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche, Reumatologia e Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano;
[3]Università Vita-Salute San Raffaele, Unità di Radiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[4]Cardiac Imaging Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano;
[5]Dipartimento di Scienze Biomediche, Cardiac Imaging Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento cardiaco primario (pHI) in sclerosi sistemica (SSc) è frequente ed è associato a prognosi sfavorevole. Il suo trattamento resta non definito. SSc-pHI è storicamente considerato esito di fibrosi miocardica e danno microvascolare; tuttavia, il ruolo dell'infiammazione miocardica è stato recentemente sottolineato e rappresenta un target terapeutico. L'infiammazione miocardica può essere identificata in maniera non invasiva con le nuove metodiche di risonanza magnetica cardiaca (CMR).

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia della terapia immunosoppressiva sulle caratteristiche CMR in pazienti con SSc-pHI diagnosticato con CMR.

Materiali e metodi. Analisi retrospettiva dei dati di pazienti SSc con diagnosi CMR di SSc-pHI che hanno iniziato o modificato la terapia immunosoppressiva come indicazione per SSc-pHI di nuova diagnosi, e che avessero una CMR con mapping di follow-up dopo 6-18 mesi. In tutte le pazienti è stata effettuata una valutazione basale delle carat-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della coorte di pazienti con impegno cardiaco primario in sclerosi sistemica

	Pazienti (35)
Caratteristiche cliniche e demografiche	
Età (anni), mediana [IQR]	59 [46-64]
Donne, n (%)	27 (77.1)
Durata di malatta (mesi) alla CMR basale, mediana [IQR]	17 [7.5-62.5]
Variante cutanea diffusa, n (%)	12 (34.3)
Variante cutanea limitata, n (%)	18 (51.4)
VEDOSS, n (%)	4 (11.4)
mRSS, mediana [IQR]	6 [2.5-8.5]
Anti-topoisomerasi-I positivi, n (%)	17 (48.6)
Anti-centromero positivi, n (%)	9 (25.7)
Anti-RNA polimerasi III positivi, n (%)	2 (5.7)
Anti-PM/Scl positivi, n (%)	3 (8.6)
Miosite, n (%)	7 (20.0)
Storia di ulcere digitali, n (%)	9 (25.7)
Interstiziopatia polmonare*, n (%)	22 (62.8)
Coinvolgimento gastro-intestinale, n (%)	25 (71.4)
Artrite, n (%)	10 (28.6)
Manifestazioni cliniche del pHI al basale	
Dispnea, n (%)	15 (42.8)
Aritmie all'ECG Holter delle 24h, n (%)	12 (34.3)
Dolore toracico, n (%)	4 (11.4)
Edemi declivi, n (%)	3 (8.6)
Sincope, n (%)	1 (2.8)

*pHI = coinvolgimento cardiaco primario; CMR = risonanza magnetica cardiaca; n = numero; VEDOSS= very early diagnosis of systemic sclerosis; *interstiziopatia polmonare definita da TC torace ad alta risoluzione.*

Tabella 2 – Dati clinici, laboratoristici e alla risonanza magnetica cardiaca al basale e dopo terapia immunosoppressiva in 35 pazienti con sclerosi sistemica e impegno cardiaco primario.

	CMR basale	CMR follow-up*	P
Infiammazione miocardica, n (%)§	26 (74.3)	14 (40.0)	0.003
Coinvolgimento miocardico cronico, n (%)§	9 (25.7)	14 (40.0)	0.096
Edema in STIR, n (%)	14 (40.0)	5 (14.3)	0.002
Aree di LGE, n (%)	6 (17.1)	13 (37.1)	0.157
Aumento T2 mapping, n (%)	20 (57.1)	17 (48.6)	0.020
T2 mapping (ms), mediana [IQR]	53.0 [49.0–55.0]	51.0 [50.0–54.0]	<0.001
Aumento T1 mapping, n (%)	23 (65.7)	17 (48.6)	0.005
T1 mapping (ms), mediana [IQR]	1050.0 [1007.0–1084.0]	1039.0 [1020.5–1080.5]	0.022
Aumento ECV, n (%)	23 (65.7)	21 (60.0)	0.257
ECV (%), mediana [IQR]	34.0 [31.0–36.75]	33.0 [29.0–34.25]	0.041
LV-EF <55%, n (%)	6 (17.1)	5 (14.3)	0.317
LV-EF (%), mediana [IQR]	62.0 [57.0-65.0]	62.0 [58.0–65.0]	0.869
RV-EF <55%, n (%)	3 (8.6)	4 (11.4)	0.317
Aumento NT-proBNP, n (%)	15 (42.8)	8 (22.8)	0.008
NT-proBNP (pg/ml), mediana [IQR]	87.0 [44.0–233.0]	78.0 [41.0–125.0]	0.013
Aumento troponina alta sensibilità, n (%)	17 (48.6)	8 (22.8)	0.003
Troponina T (ng/L), mediana [IQR]	40.0 [21.0–76.0]	10.5 [7.0–24.5]	0.006
Aumento CPK, n (%)	13 (37.1)	6 (17.1)	0.035
Proteina C-reattiva (mg/L), mediana [IQR]	1.55 (1.0-7.1)	1.0 (0.1–2.75)	0.010
Alterazioni 24h-ECG Holter, n (%)	25 (71.4)	23 (65.7)	0.999

*CMR= risonanza magnetica cardiaca; *risonanza magnetica cardiaca eseguita al follow up (6-18 mesi dopo terapia immunosoppressiva); n= numero; STIR= short-tau inversion recovery; LGE= late gadolinium enhancement; ECV= extracellular volume; LV-EF= frazione d'eiezione ventricolare sinistra; RV-EF= frazione d'eiezione ventricolare destra; CPK= creatinkinasi. §coinvolgimento miocardico attivo definito dalla presenza di edema in STIR e/o aumento del T2 mapping (>50 ms); coinvolgimento miocardico cronico definito dalla presenza di aree di LGE e/o T1 mapping aumentato (>1045 ms) e/o ECV aumentato (>27%) senza edema in STIR né aumento del T2 mapping.*

INDEX

teristiche di malattia e del coinvolgimento d'organo. Sono stati analizzati i seguenti parametri CMR al basale e durante il follow-up: dimensioni e funzione biventricolare, edema miocardico in STIR, T1-mapping, T2-mapping, extracellular volume (ECV), early (EGE) e late gadoliunum enhancement (LGE).

Risultati. In una coorte di 684 pazienti SSc, sono stati identificati 35 casi (5.1%) con SSc-pHI (donne 77.1%; età mediana 59 [46-64] anni; anti-topoisomerasi-I positivi 48.6%; variante cutanea diffusa 34.3%) (Tabella 1). Nella maggior parte delle pazienti (74.3%) erano presenti segni di infiammazione miocardica attiva (edema in STIR e/o T2-mapping aumentato) alla CMR basale. Il micofenolato mofetil (MMF) è stato iniziato in 15(42.9%) o aumentato in 7(20.0%) casi; 7 pazienti (20.0%) sono state trattate con rituximab, 3(8.6%) con azatioprina e le restanti 3 con ciclofosfamide, tocilizumab e idrossiclorochina (con steroide).

La durata mediana della terapia immunosoppressiva è risultata di 12.0[6.0-15.5] mesi. Alla CMR di follow-up (eseguita dopo un tempo mediano di 12.0[6.5–16.0] mesi), l'aumento del T2-mapping suggestivo di infiammazione miocardica attiva era presente soltanto in 14 pazienti (40%) (p=0.003), e l'edema in STIR solo in 5 casi (14.3%) (p=0.002). È stata osservata una riduzione significativa dei valori di T2-mapping (da 53.0 [49.0–55.0] a 51.0 [50.0–54.0] ms, p<0.001), T1-mapping nativo (da 1050.0 [1007.0-1084.0] a 1039.0 [1020.5–1080.5] ms, p=0.022) e ECV (34.0 [31.0-36.75] a 33.0 [29.0-34.25]%, p=0.041). Il miglioramento dei parametri CMR è stato accompagnato da una significativa riduzione dei valori di NT-proBNP (p=0.008), troponina T (p=0.003) e proteina C-reattiva (p=0.010) (Tabella 2), e da un miglioramento della severità della dispnea (p=0.042). Non sono stati registrati eventi avversi.

Conclusioni. L'immunosoppressione rappresenta una terapia terapeutica efficace nel trattamento di SSc-pHI di nuova diagnosi, riuscendo a migliorare i segni di infiammazione miocardica alla CMR e i valori degli enzimi cardiaci, e conducendo a un miglioramento clinico. Studi randomizzati prospettici su più ampie coorti sono necessari per confermare questi dati.

INDEX

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-REUMAPED – ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: DALLA TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA

Moderatori: G. Lopalco (Bari), *M.C. Maggio* (Palermo)

- FOTOGRAFIA DEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE AL MOMENTO DELLA TRANSIZIONE
  Relatore: *A. Civino* (Lecce)

- ASPETTI RIPRODUTTIVI E AIG
  Relatore: *C.B. Chighizola* (Milano)

- CARICO DI MALATTIA A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI CON AIG
  Relatore: *G. Filocamo* (Milano)

- GESTIONE TERAPEUTICA DELL'AIG IN ETÀ ADULTA: FOCUS SU UVEITE ED INTERESSAMENTO ATM
  Relatore: *M. Frassi* (Brescia)

INDEX

FOTOGRAFIA DEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE AL MOMENTO DELLA TRANSIZIONE

A. CIVINO, G. LOIACONO, F. DIOMEDA, R. GRECO, M. TAURISANO

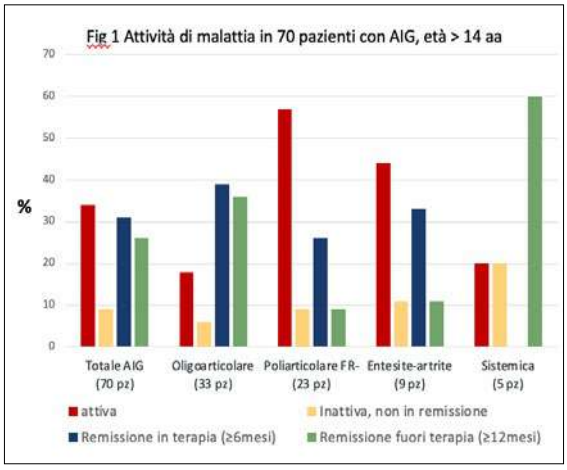
UOSD Reumatologia e Immunologia pediatrica, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

La fase di transizione dall'età pediatrica all'età adulta rappresenta per il paziente con artrite idiopatica giovanile (AIG) un periodo delicato e richiede il massimo sforzo collaborativo tra reumatologo pediatra e dell'adulto al fine di assicurare la continuità assistenziale e ridurre i rischi derivanti dalla perdita di un adeguato follow up e dalla riduzione dell'aderenza alle cure.
L'American Society for Adolescent Medicine definisce una buona transizione come "il passaggio propositivo e pianificato di adolescenti e giovani adulti con patologie croniche da un sistema di assistenza centrato sul bambino ad uno orientato alla gestione adulta della malattia" (1).
Dopo la pubblicazione delle raccomandazioni EULAR/PReS sulla transizione nell'AIG, si è avviato nel 2017 in Italia uno sforzo collaborativo tra reumatologi pediatri e dell'adulto che ha prodotto una consensus survey sulla panoramica della situazione e l'applicabilità delle raccomandazioni (2, 3). Un'iniziativa congiunta della Società Italiana di Reumatologia (SIR) e del Gruppo di studio della Società Italiana di Pediatria (SIP), dal quale è stata costituita nel 2022 la Società Italiana di Reumatologia Pediatrica (ReumaPed), ha elaborato un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la transizione nelle malattie reumatiche in Italia, presentato nel 2020 in una conferenza stampa nazionale.
Le raccomandazioni prevedono di avviare il percorso dopo i 14 anni, adattandolo alle esigenze del singolo paziente e scegliendo il momento giusto in base a diversi fattori, come l'aver ottenuto un controllo stabile della malattia e aver condiviso il percorso con il paziente e la famiglia. Per l'avvio del processo è necessario un periodo di affiancamento del pediatra reumatologo e del reumatologo dell'adulto, attraverso visite congiunte in presenza o attraverso teleconsulto.

CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON AIG IN FASE DI TRANSIZIONE

Per "fotografare" la situazione clinica dei pazienti nella fascia di età di transizione, abbiamo analizzato i dati del Centro di Reumatologia Pediatrica di Lecce. Sono stati raccolti dati demografici e clinici all'ultima visita di follow up del 2024 dei pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di AIG secondo i criteri dell'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e che avevano un'età superiore a 14 anni al momento della visita. In totale sono stati registrati 70 pazienti, 47 di sesso femminile, età mediana alla diagnosi 8 anni (IQR 3-13), età mediana al follow up 19 anni (IQR 17-20). La categoria di AIG più frequente era la forma oligoarticolare (33 pz), seguita dalla poliarticolare FR- (23 pz), entesite artrite (9 pz), sistemica (5 pz). Alla visita di follow up la malattia era attiva nel 34% dei pazienti, nel 9% la malattia era inattiva, nel 31% era in remissione in terapia e nel 26% era in remissione fuori terapia (Fig 1). La maggior parte dei pazienti assumeva terapia sistemica (71%), nella maggior parte dei casi terapia con DMARD biologici (53%).
Nel registro Canadese i dati su 131 pazienti con AIG che avevano superato l'età di 17 anni e si preparavano alla transizione, confermano che in 2/3 dei casi la malattia è inattiva e che la maggior parte dei casi (75%) è in terapia sistemica al momento della transizione (5). Questi risultati si riferiscono a pazienti trattati nell' "era biologica" e testimoniano il progresso rispetto al passato in cui almeno la metà dei pazienti presentava un'artrite attiva nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.
Nonostante i successi terapeutici, l'approccio al giovane adulto con AIG è complesso e richiede un coinvolgimento multidisciplinare poiché sono nu-

INDEX



merose le comorbidità che nell'arco degli anni si presentano in questi pazienti (6).
Il monitoraggio dello stato di attività nella fase di transizione è fondamentale per valutare l'andamento clinico, ma non vi sono dati sufficienti in letteratura per stabilire quale sia la scala clinimetrica utilizzata nell'adulto che meglio correla con il Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS). Il JADAS è lo score composito più utilizzato per la valutazione dell'attività di malattia nell'AIG ed è costituito da 4 diverse componenti che comprendono la "physician's global assessment of disease activity" misurata su scala VAS (dove 0= attività nulla e 10=attività massima), la "parent/patient global assessment of well-being" anch'essa su scala VAS (dove 0=massimo benessere e 10=pessimo benessere), il conteggio delle articolazioni attive e la VES o la PCR normalizzata su una scala da 0 a 10 (7). Nella pratica clinica viene spesso utilizzata la versione del JADAS che non richiede la determinazione degli indici di flogosi (clinical JADAS) (8). Recentemente è stata introdotta la versione del JADAS per l'AIG sistemica, nel quale è presente un altro parametro che valuta i sintomi sistemici (Systemic Manifestation Score da 0 a 10) (9).
Il successo terapeutico raggiunto con i moderni approcci terapeutici, richiede un attento controllo dell'aderenza terapeutica che nell'AIG tende a ridursi in epoca adolescenziale. Le barriere che ostacolano l'aderenza sono numerose e riguardano principalmente la paura degli effetti futuri dei farmaci e della tossicità, il dolore correlato alle somministrazioni sottocutanee e dimenticare di assumere i farmaci (10-13).
La partecipazione attiva e condivisa del paziente nella fase di transizione è molto importante e talvolta sottovalutata. Una survey condotta dall' Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare (APMARR) su più di 300 caregiver di pazienti affetti da patologie reumatiche e 86 pazienti di età maggiore di 16 anni ha evidenziato che i principali ostacoli percepiti nella fase di transizione sono la mancanza di informazioni chiare sul processo, la scarsa comunicazione tra i medici coinvolti, gli aspetti emotivi e psicologici che comportano la sensazione di abbandono e di sentirsi soli (14).
In conclusione l'adolescente con AIG in fase di transizione è spesso in una fase di inattività di malattia, ma con un elevato carico terapeutico. Il percorso di transizione richiede una stretta collaborazione tra reumatologo pediatra e dell'adulto, un approccio multidisciplinare e una particolare attenzione agli aspetti psicologici e al monitoraggio dell'aderenza terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Blum Rw, Garell D, Hodgman Ch et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 1993; 14: 570-576.
2. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases [published correction appears in Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):960. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112corr1]. Ann Rheum Dis. 2017; 76(4): 639-646.
3. Ravelli A, Sinigaglia L, Cimaz R, et al. Transitional care of young people with juvenile idiopathic arthritis in Italy: results of a Delphi consensus survey. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37(6): 1084-1091.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-392.
5. Semalulu T, Berard R, Beattie K, et al. Clinical Characteristics of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis Transitioning to Adult Rheumatology Care in Canada: Results From the CAPRI Registry. J Rheumatol. 2024; 51(4): 403-407.

INDEX

6. Oliveira Ramos F, Zinterl C, Fonseca JE. A lifelong journey: Long-term perspectives on Juvenile Idiopathic Arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024.
7. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 61(5): 658-666.
8. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72(12): 1983-1988.
9. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(11): 3505-3514.
10. Favier LA, Taylor J, Loiselle Rich K, et al. Barriers to Adherence in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Collaborative Experience and Preliminary Results. J Rheumatol. 2018; 45(5): 690-696.
11. Nelson CI, Noel D, Caes L, McCabe KM, Duncan CL. Adherence in young people living with juvenile arthritis: A systematic review. Clin Pract Pediatr Psychol. 2024; 12(3): 253-267.
12. Feldman DE, De Civita M, Dobkin PL, Malleson PN, Meshefedjian G, Duffy CM. Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2007; 57(6): 905-912.
13. Kirchner S, Klotsche J, Liedmann I, et al. Adherence, helpfulness and barriers to treatment in juvenile idiopathic arthritis - data from a German Inception cohort. Pediatr Rheumatol Online J. 2023; 21(1): 31.
14. Celano A, Santopietro M Op0172-Pare The Transition From Pediatric To Adult Healthcare: A Leap Into The Dark? Annals of the Rheumatic Diseases 2024; 83: 196.

INDEX

ASPETTI RIPRODUTTIVI E AIG

C.B. CHIGHIZOLA [1,2]

[1]*Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano;*
[2]*Unità di Clinica Reumatologica Pediatrica, ASST G. Pini - CTO, Milano*

In circa la metà dei pazienti con diagnosi di artrite idiopatica giovanile (AIG), la malattia persiste oltre l'età pediatrica necessitando di un follow-up a lungo termine (1). Questo implica l'emergenza di tematiche tipiche dell'età adulta che il reumatologo deve saper affrontare e gestire.
La tematica di maggior interesse per le pazienti affette da AIG riguarda la salute riproduttiva (2). Effettivamente, l'AIG – come le altre patologie reumatologiche – può influire sui vari stadi della salute riproduttiva femminile, dal concepimento alla gravidanza fino al puerperio (3).
La fertilità femminile viene usualmente studiata tramite outcome surrogati, come il tempo al concepimento, la necessità di avvalersi di tecniche di fecondazione assistita, la valutazione indiretta della riserva ovarica tramite l'ormone anti-muelleriano e la conta follicolare antrale (3). Pochi i dati disponibili a questo riguardo in pazienti con AIG: in un singolo studio su 23 pazienti, i livelli di ormone anti-muelleriano sono risultati inferiori rispetto ai controlli, con un incremento dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'estradiolo (4). Le donne con patologia reumatologica hanno meno figli rispetto alla popolazione generale, soprattutto dopo l'esordio di malattia (3). È però estremamente difficile attribuire alla patologia reumatologica stessa tale riduzione del numero di figli, perché sono tanti i fattori che influenzano tale parametro. Le donne con patologia reumatologica tendono a cercare il concepimento ad un'età più avanzata rispetto alla popolazione generale: spesso il desiderio di maternità viene accantonato per la paura di non poter accudire adeguatamente il neonato, per la paura che la malattia sia trasmissibile, che la gravidanza possa essere complicata, che la malattia materna possano incidere sulla salute del nascituro (3). Inoltre, alcuni farmaci spesso utilizzati nella gestione delle malattie reumatologiche possono influenzare la fertilità femminile. Quando si discute di farmaci e infertilità, il pensiero corre subito alla gonadotossicità della ciclofosfamide, farmaco che non fa parte dell'arsenale terapeutico dell'AIG. È però importante ricordare che anche glucocorticoidi e farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), di più frequente utilizzo in pazienti affetti da AIG, possono influenzare la fertilità. I FANS inibiscono l'enzima cicloossigenasi 1 e soprattutto 2, che esercitano un ruolo critico nella rottura del follicolo ed il seguente rilascio dell'oocita. Un'esposizione cronica ai FANS, soprattutto nel periodo periovulatorio, può portare alla sindrome del follicolo luteinizzato. Importante quindi ricordare alle pazienti con AIG in cerca di una gravidanza di evitare l'assunzione di FANS nel periovulatorio (5).
Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile, non è attualmente raccomandata la sospensione del methotrexate nell'uomo con desiderio di paternità: i dati su più di 1500 esposizioni paterne al methotrexate sono del tutto rassicuranti (6). Permane invariata l'indicazione a sospendere nell'uomo con desiderio di paternità ciclofosfamide e sulfasalazina.
Raccomandazioni circa l'utilizzo dei contraccettivi nelle pazienti con patologie reumatologiche ad esordio pediatrico non sono attualmente disponibili. È possibile traslare a questa specifica popolazione le raccomandazioni formulate dalle società reumatologiche europea (EULAR) ed americana (ACR) per le pazienti adulte con patologie reumatologiche (7, 8), dato che per nessuno dei contraccettivi disponibili – nemmeno la contraccezione d'emergenza – l'età costituisce criterio di esclusione. Dato che gli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) possono risultare positivi nel 30% delle pazienti con AIG, è importante valutare il profilo aPL quando si valuta la scelta contraccettiva. In caso di positività per aPL, va evitata la pillola estroprogestinica e preferire la spirale e la pillola progestinica (7, 8).
Nella tarda età adolescenziale e nella prima età adulta, è fondamentale la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse, soprattutto in soggetti immunodepressi. Pertanto, in queste popolazioni è raccomandato l'uso del preservativo (9). Sono attesi i risultati dello studio multicentrico CONCERT,

INDEX

promosso nell'ambito del Gruppo di Studio Medicina di Genere della Società Italiana di Reumatologia. Tramite due questionari appositamente stilati, CONCERT mira a fotografare come quando e come viene affrontata nella pratica clinica la tematica della contraccezione nelle giovani pazienti con patologia reumatologica ad esordio pediatrico.

Come per tutte le donne affette da patologia reumatologica, la pianificazione della gravidanza è fondamentale anche per l'AIG. Pianificare la gravidanza implica non solo l'ottimizzazione della terapia evitando i farmaci noti teratogeni o i farmaci il cui potenziale teratogeno è ancora ignoto, ma anche la stratificazione del rischio ostetrico in base al profilo autoanticorpale ed all'andamento dell'attività di malattia nei 6 mesi precedenti (3). Oltre ai già citati aPL, alle pazienti desiderose di intraprendere una gravidanza è necessario richiedere gli anticorpi anti-Ro/SSA, riscontrabili in circa il 10-15% delle pazienti con AIG.

I dati disponibili sugli esiti ostetrici e neonatali nella AIG sono ancora scarsi ed eterogenei, probabilmente per l'interesse solo recente verso questo aspetto. Le discrepanze riguardano *in primis* l'andamento dell'attività di malattia durante la gravidanza: studi più datati suggerivano un miglioramento dell'attività della malattia durante la gestazione (10-12), mentre lavori più recenti hanno riportato un alto tasso di flare durante la gestazione (13-17). In particolare, questi ultimi studi hanno dimostrato che l'attività della malattia rimane sostanzialmente stabile nel primo trimestre per poi aumentare significativamente nel secondo trimestre. È opinione condivisa che il controllo ottimale della malattia che generalmente si ottiene prima del concepimento riduca l'impatto del miglioramento dell'attività della malattia indotto dalla gravidanza. Tuttavia, la severità e l'attività di malattia prima del concepimento rimangono i principali determinanti dell'attività della malattia durante la gravidanza, un'osservazione che ulteriormente sottolinea l'importanza fondamentale di un'attenta pianificazione familiare nel contesto della AIG. Secondo i lavori disponibili, l'attività della malattia tende a raggiungere nuovamente il picco nel post-partum (10, 11, 13, 14, 17). Il fatto che la maggior parte dei dati provenga da studi di popolazione pregiudica la possibilità di valutare eventuali differenze nella fluttuazione dell'attività di malattia in base alla categoria di malattia.

La letteratura è sostanzialmente concorde nel riportare il parto pretermine e il basso peso neonatale alla nascita come le principali complicanze ostetriche tra le donne affette da AIG (17-23), mentre i dati sul rischio di pre-eclampsia nelle gravidanze da AIG sono contrastanti (11, 17, 21, 24, 25). È interessante notare che in un recente studio monocentrico italiano la durata del trattamento con farmaco biologico durante la gravidanza ed il numero di biologici pre-concezionali sono stati identificati come predittori significativi di complicanze ostetriche: più a lungo la paziente ha proseguito il trattamento, minore è la probabilità di sperimentare un outcome avverso (17). Il parto cesareo è molto comune tra le donne affette da AIG, probabilmente a causa delle problematiche ostetriche relative allo stress da parto sulle protesi d'anca.

Dopo un'allarmante segnalazione di un tasso del 9% di malformazioni congenite (soprattutto difetti cardiaci e del tubo neurale) nei neonati nati da madri affette da AIG, sono stati raccolti dati successivi rassicuranti, tutti concordi nel negare un aumento di tale rischio (16-19, 24).

Grazie alla progressiva fiducia che i reumatologi stanno acquisendo nella gestione degli aspetti riproduttivi in donne affette da AIG, la consulenza sulla pianificazione familiare dovrebbe essere inclusa nella valutazione di routine delle giovani donne affette da AIG.

BIBLIOGRAFIA

1. Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 257-269.
2. Matsumoto T, Mori M. Questionnaire survey on transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and families. Mod Rheumatol. 2020; 1-6.
3. Andreoli L, Chighizola CB, Iaccarino L, Botta A, Gerosa M, Ramoni V, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. Autoimmun Rev. 2023; 22: 103259.
4. Ferreira GRV, Tomioka RB, Aikawa NE, Leon EP, Maciel GAR, Serafini PC, et al. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients. Mod Rheumatol. 2019; 29: 447-451.
5. Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, Maciel GAR, Serafini PC, Sallum AM, et al. Non-steroi-

INDEX

dal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Rheumatol. 2018; 37: 2869-2873.
6. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, Torp-Pedersen A, Askaa B, Nielsen TK, et al. Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy. Obstet Gynecol. 2017; 129: 707-714.
7. Edens C. Early sexual health and reproductive implications in pediatric rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2022; 48: 91-112.
8. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 529-556.
9. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 476-485.
10. Ostensen M. Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991; 34: 881-887.
11. Musiej-Nowakowska E, Ploski R. Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis. 1999; 58: 475-480.
12. Förger F, Villiger P. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. Nature Rev. 2000; 16: 113-122.
13. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity of juvenile idiopathic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. J Rheumatol. 2018; 45: 257-265.
14. García-Fernández A, Gerardi MC, Crisafulli F, Filippini M, Fredi M, Gorla R, et al. Disease course and obstetric outcomes of pregnancies in juvenile idiopathic arthritis: are there any differences among disease subtypes? A single-centre retrospective study of prospectively followed pregnancies in a dedicated pregnancy clinic. Clin Rheumatol. 2021; 40: 239-244.
15. Andreoli L, Gerardi MC, Fernandes M, Bortoluzzi A, Bellando-Randone S, Brucato A, et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. Autoimmun Rev. 2019; 18: 164-176.
16. Drechsel P, Stüdemann K, Niewerth M, Horneff G, Fischer-Betz R, Seipelt E, et al. Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis-results from a JIA biologic registry. Rheumatology (Oxford). 2020; 59: 603-612.
17. Gerosa M, Chighizola CB, Pregnolato F, Pontikaki I, Luppino AF, Argolini LM, et al. in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease activity. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022; 14: 1759720X221080375.
18. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 1119-1125.
19. Ehrmann Feldman D, Vinet É, Bernatsky S, Duffy C, Hazel B, Meshefedjian G, et al. Birth outcomes in women with a history of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2016; 43: 804-809.
20. Mohamed MA, Goldman C, El-Dib M, Aly H. Maternal juvenile rheumatoid arthritis may be associated with preterm birth but not poor fetal growth. J Perinatol. 2016; 36: 268-271.
21. Remaeus K, Johansson K, Askling J, Stephansson O. Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 809-1814.
22. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, Chambers CD. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and women with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019; 71: 1019-1027.
23. Kolstad KD, Mayo JA, Chung L, Chaichian Y, Kelly VM, Druzin M, Stevenson DK, Shaw GM, Simard JF. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. BJOG. 2020; 127: 70-78.
24. Zhang-Jian SJ, Yang HY, Chiu MJ, Chou IJ, Kuo CF, Huang JL, et al. Pregnancy outcomes and perinatal complications of Asian mothers with juvenile idiopathic arthritis - a case-control registry study. Pediatr Rheumatol Online J. 2020; 18: 19.
25. Feldman DE, Vinet É, Bérard A, Duffy C, Hazel B, Meshefedjian G, et al. Heart disease, hypertension, gestational diabetes mellitus, and pre-eclampsia/eclampsia in mothers with juvenile arthritis: A nested case-control study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69: 306-309.

INDEX

CARICO DI MALATTIA A LUNGO TERMINE NEI PAZIENTI CON AIG

G. FILOCAMO

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Università di Milano

INTRODUZIONE

L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) rappresenta un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dalla presenza di artrite cronica che esordiscono durante l'età evolutiva.
Il carico di malattia a lungo termine è un parametro essenziale per comprendere l'effetto globale della patologia non solo sulla salute fisica, ma anche sul benessere psicologico e sociale dei pazienti. Lo scopo di questa relazione è di esaminare i fattori che contribuiscono al carico di malattia a lungo termine nei pazienti con AIG, con un focus sugli effetti clinici, le implicazioni psicosociali e i costi sanitari associati.

DEFINIZIONE DI CARICO DI MALATTIA

Il concetto di carico di malattia si riferisce all'impatto complessivo che una condizione medica ha sulla vita dei pazienti, includendo aspetti clinici (ad esempio, la persistenza dei sintomi, la necessità di trattamenti a lungo termine), psicosociali (quali disabilità, impatto sulla qualità della vita, problemi scolastici e relazionali) ed economici (spese mediche, riduzione della capacità lavorativa dei genitori). Nei pazienti con AIG, il carico di malattia è correlato all'età d'esordio della malattia, al tipo di malattia e all'andamento clinico negli anni.

ASPETTI CLINICI

I pazienti affetti da AIG la progressione della malattia e, di conseguenza gli esiti invalidanti a lungo termine variano in funzione del tipo di malattia, dell'andamento clinico, dell'inizio di un trattamento biologico rispetto all'esordio della malattia. Il carico clinico di malattia comprende anche le comorbidità, come uveite e osteoporosi (1). Inoltre, i trattamenti a lungo termine, come l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e farmaci di secondo livello, possono comportare effetti collaterali significativi.

IMPLICAZIONI PSICOSOCIALI

Il carico di malattia nei pazienti con AIG si estende oltre gli aspetti fisici. Molti giovani pazienti affrontano difficoltà psicologiche, come ansia e depressione, legate alla percezione del proprio corpo e alle limitazioni che la malattia impone. Gli studi dimostrano che la qualità della vita è spesso compromessa, con un impatto negativo sul rendimento scolastico e sulle interazioni sociali. Le disabilità funzionali possono influire sulla partecipazione ad attività ricreative, contribuendo all'isolamento sociale e allo sviluppo di problemi comportamentali.

COSTI SANITARI E SOCIO-ECONOMICI

Il trattamento a lungo termine dell'AIG impone un notevole carico economico sulle famiglie e sul sistema sanitario. Oltre alle spese mediche dirette per farmaci, ospedalizzazioni e consulti specialistici, esistono costi indiretti, come la perdita di produttività dei genitori. Alcuni studi stimano che i costi associati al trattamento dell'AIG possano rappresentare una porzione significativa delle spese sanitarie complessive per le malattie croniche pediatriche.

CONCLUSIONI

Il carico di malattia a lungo termine nei pazienti con AIG è complesso e multidimensionale, richiedendo una gestione integrata che tenga conto non solo dei sintomi fisici ma anche delle implicazioni psicologiche e sociali. Gli sforzi per migliorare la qualità della vita di questi pazienti devono essere

INDEX

centrati su un approccio terapeutico olistico, che comprenda sia trattamenti farmacologici mirati che supporti psicosociali.

BIBLIOGRAFIA

1. Kearsley-Fleet L, et al. Burden of comorbid conditions in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a collaborative analysis of 3 JIA registries. Rheumatology (Oxford). 2022 May 30; 61(6): 2524-2534.
2. García-Rodríguez F, et al. Economic impact of Juvenile Idiopathic Arthritis: a systematic review. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Oct 9; 19(1): 152.
3. Montag LJ, Horneff G, Hoff P, Klein A, Kallinich T, Foeldvari I, Seipelt E, Tatsis S, Peer Aries MD, Niewerth M, Klotsche J, Minden K. Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: data from a multicentre observational study. RMD Open. 2022 Oct; 8(2): e002520.

INDEX

GESTIONE TERAPEUTICA DELL'AIG IN ETÀ ADULTA: FOCUS SU UVEITE ED INTERESSAMENTO ATM

M. FRASSI

U.O. Reumatologia Immunologia Clinica Spedali Civili di Brescia

La uveite è la complicanza extrarticolare più frequente nell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) con una incidenza variabile a seconda dell'etnia (5% Asia 15% Nord Europa (1). Nell'85% dei casi si tratta di una Uveite anteriore cronica (UAC) tipica delle AIG ANA+ e con durata di malattia inferiore ai 4 aa e che spesso è asintomatica fino allo sviluppo di sequele (1). Nel 15% dei casi si tratta invece di una uveite anteriore acuta (UAA) tipica delle forme ERA o della Psoriasica spesso associate all'HLAB27 ed è la forma di uveite caratterizzata da occhio rosso, dolore e fotofobia. Entrambe le forme possono portare a sviluppo di complicanze: sinechie, cataratta, glaucoma fino ad arrivare alla complicanza più severa che è la perdita dell'acuità visiva (1). In una coorte europea di 434 pazienti con AIG in 86 (20%) si sono verificate uveiti e nel 20% nei primi 8 anni di follow up mentre nel 2% dopo quasi 18 aa di follow up con sviluppo di complicanze in circa il 40% dei pazienti (2) Lo scopo della terapia anche nell'età adulta è pertanto quello di controllare e ridurre le complicanze, preservare l'acuità visiva e ridurre l'utilizzo di terapia steroidea topica e sistemica (3, 4).

Le linee guida nel trattamento delle uveiti nell'adulto sono espresse nel FOCUS (Fundamental Of Care for UveitiS Initiative) del 2017 (5) ma il trattamento dell'uveite nelle AIG si deve avvalere anche delle principali linee guida pediatriche (3, 4, 6, 7) dove accanto alla terapia con csDMARS (methotrexate, micofenolato mofeilte, inibitori della calcineurina, azatioprina) è stata dimostrata l'efficacia degli anti TNFalfa in particolare adalimumab e infliximab ma anche di golimumab e certolizumab . L'etanercept non si è dimostrato efficace mentre il tocilizumab si è dimostrato efficace in studi di fase II. Nelle forme refrattarie rituximab , JAK inibitori ed anche anti Il-17 (secukinumab) si sono rivelati efficaci (3, 7).

L'interessamento delle articolazioni temporomandibolari (ATM) si osserva in percentuali variabili dal 40 al 93% delle AIG. La presenza di dolore, la sua frequenza, unitamente alla rigidità, la presenza di dolore alla masticazione e la riduzione dell'apertura buccale sono dei sintomi che correlano con l'interessamento delle ATM nelle AIG (8). L'infiltrazione locale di steroide può essere considerata una opzione percorribile nell'adulto dove la ossificazione si è completata tuttavia il methotrexate o in alternativa la leflunomide devono essere inserite precocemente ed in caso di mancata risposta i pazienti vanno prontamente tratta con terapia biologica (8, 9). Sia nella gestione dell'uveite che dell'interessamento delle articolazioni temporomandibolari è necessaria una gestione multidisciplinare. È altresì necessario che il reumatologo dell'adulto acquisisca delle competenze in reumatologia pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. van Meerwijk C, Kuiper J, van Straalen J, Ayuso VK, Wennink R, Haasnoot AM, Kouwenberg C, de Boer J. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2023 Dec;31(10):1906-1914. doi: 10.1080/09273948.2023.2278060. Epub 2023 Dec 14. PMID: 37966463.2. Rypdal V, Ophthalmology. 2021 Apr;128(4):598-608. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.024. Epub 2020 Aug 29.
2. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, Bertelsen G, Christoffersen T, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Ekelund M, Peltoniemi S, Toftedal P, Nielsen S, Leinonen S, Bangsgaard R, Nielsen R, Rygg M, Nordal E; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 18-Year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. Ophthalmology. 2021 Apr;128(4):598-608. doi:

INDEX

10.1016/j.ophtha.2020.08.024. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32866542.
3. Maccora I, Simonini G, Guly CM, Ramanan AV. Management of JIA associated uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024 Sep;38(3):101979. doi: 10.1016/j.berh.2024.101979. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39048481.
4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):703-716. doi: 10.1002/acr.23871. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021540; PMCID: PMC6777949.
5. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative. Ophthalmology. 2018 May;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310963.
6. Solebo AL, Rahi JS, Dick AD, Ramanan AV, Ashworth J, Edelsten C; Members of the POIG Uveitis Delphi Group. Areas of agreement in the management of childhood non-infectious chronic anterior uveitis in the UK. Br J Ophthalmol. 2020 Jan;104(1):11-16. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313789. Epub 2019 May 2. PMID: 31048286.
7. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, Gepstein R, Heiligenhaus A, Pilkington CA, Simonini G, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Haasnoot AM, Walscheid K, Pálinkás A, Pattani R, Györgyi Z, Kozma R, Boom V, Ponyi A, Ravelli A, Ramanan AV. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2018 Aug;77(8):1107-1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29592918; PMCID: PMC6059050.
8. Pantoja LLQ, de Toledo IP, Pupo YM, Porporatti AL, De Luca Canto G, Zwir LF, Guerra ENS. Prevalence of degenerative joint disease of the temporomandibular joint: a systematic review. Clin Oral Investig. 2019 May;23(5):2475-2488. doi: 10.1007/s00784-018-2664-y. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311063.
9. Onel KB, 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2022 Apr;74(4):553-569. doi: 10.1002/art.42037. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35233993; PMCID: PMC10161784.

INDEX

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI

Moderatori: G. Guggino (Palermo), *A.A. Padula* (Potenza)

- RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON SPA ASSOCIATA A IBD
  Relatore: *A. Cauli* (Monserrato, CA)

- IL DOLORE RESIDUO NELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA
  Relatore: *M. Manara* (Milano)

- LA GESTIONE DELL'ARTRITE PSORIASICA AL DI LÀ DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
  Relatore: *E. Lubrano* (Campobasso)

- RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY (REMS) E DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) PER LA VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE
  Relatori: *I. Galvagni, F. Pollastri, C. Benini, C. Dartizio, D. Gatti, O. Viapiana, M. Rossini, G. Adami, A. Fassio* (Verona)

- ESPERIENZA DI REAL-LIFE CON UPADACITINIB IN ARTRITE PSORIASICA: EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA AMPIA COORTE MULTICENTRICA NAZIONALE
  Relatori: *G. Lopalco[1], E. Celletti[2], M. Morrone[1], F. Atzeni[3], E. Bruschi[4], A. Carletto[5], A. Cauli[6], M. Cazzato[7], M.S. Chimenti[8], F. Conti[8], A. Corrado[9], R. Foti[10], S. Gentileschi[11], E. Gremese[8], R. Gorla[12], G. Guggino[13], F. Cipollone[2], A. Lo Gullo[10], M.M. Lucchetti[14], C. Montecucco[15], R. Ramonda[16], F. Iannone[1], S. D'Angelo[17], S. Guiducci[18], A. Semeraro[19], F. Salaffi[14], L. Santo[20], M. Sebastiani[21], C.F. Selmi[22], R. Caporali[23]* ([1]Bari, [2]Chieti-Pescara, [3]Messina, [4]Bergamo, [5]Verona, [6]Cagliari, [7]Pisa, [8]Roma, [9]Foggia, [10]Catania, [11]Siena, [12]Brescia, [13]Palermo, [14]Ancona, [15]Pavia, [16]Padova, [17]Potenza, [18]Firenze, [19]Taranto, [20]Barletta, [21]Modena, [22]Rozzano, MI, [23]Milano)

INDEX

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON SPA ASSOCIATA A IBD

A. CAULI

Monserrato, Cagliari

Non pervenuto.

INDEX

IL DOLORE RESIDUO NELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI: DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA

M. MANARA [1], L. INGRAO [1,2], R. CAPORALI [1,2]

[1]UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano

Nella spondiloartrite assiale, il dolore rappresenta il sintomo cardine e il principale fattore che influenza la percezione dello stato di salute da parte del paziente (1). Nei soggetti con manifestazioni assiali isolate, la diagnosi di malattia si basa essenzialmente su tale sintomo, in assenza di segni oggettivi di infiammazione articolare; l'incremento della PCR non è un riscontro costante e le alterazioni all'imaging, se si eccettuano le forme di spondiloartrite assiale radiografica, possono talvolta essere ambigue. In particolare, la presenza di edema alla risonanza magnetica (RMN) delle sacroiliache è stata descritta anche in condizioni non patologiche, come ad esempio in casi di sollecitazione meccanica ripetuta da parte di giovani atleti o nelle donne gravide (2,3). Ancora, il dolore rappresenta il principale parametro di valutazione della risposta al trattamento nei soggetti con spondiloartrite assiale senza manifestazioni periferiche, nei quali non è possibile obiettivare dal punto di vista clinico una risoluzione dell'infiammazione e gli indici infiammatori non sempre hanno una stretta concordanza con il quadro clinico. Inoltre la RMN, sebbene in grado di evidenziare in molti casi una risoluzione dei segni indiretti di infiammazione, ovvero dell'edema osseo, non è applicabile routinariamente nella pratica clinica per gli elevati costi e la ridotta accessibilità. Anche il principale indice clinimetrico utilizzato per valutare lo stato di attività di malattia, ovvero l'ASDAS, al netto dell'inclusione di un criterio oggettivo costituito dagli indici infiammatori, si basa prevalentemente su una valutazione soggettiva da parte del paziente del proprio stato di salute, fortemente influenzata dal dolore.

Fatte queste premesse, risulta evidente che è difficile definire il "dolore residuo" nelle spondiloartriti assiali. Infatti in altre patologie infiammatorie articolari, come ad esempio in artrite reumatoide, è più semplice obiettivare una risoluzione dell'infiammazione sia tramite una valutazione clinica dell'impegno articolare, sia con indici infiammatori ed esami di imaging (come ad esempio l'ecografia osteoarticolare) che possono essere utilizzati con maggior facilità nella pratica clinica per evidenziare un'eventuale infiammazione subclinica; viceversa, nei pazienti con spondiloartrite assiale è più difficile stabilire se il dolore riferito dal paziente sia effettivamente legato a un persistente stato infiammatorio o abbia altra origine. Inoltre, anche tra i pazienti che raggiungono uno stato di malattia inattiva o di bassa attività, il sintomo dolore continua ad essere riferito in una percentuale non trascurabile di casi (4).

Analogamente a quanto proposto per i pazienti con artrite reumatoide, per i quali, nei casi refrattari al trattamento, è possibile distinguere tra soggetti con una "persistent inflammatory refractory rheumatoid arthritis" (PIRRA) e quelli con una "non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis" (NIRRA) (5), anche nei pazienti con spondiloartrite assiale è stato ipotizzato che la persistenza del dolore possa essere legata a una "persistent inflammatory refractory axial spondiloarthritis" (PIRSPA) o a una "non inflammatory refractory axial spondiloarthritis" (NIRSPA) (6). A monte di questa distinzione, è opportuno ricordare che nei pazienti con spondiloartrite assiale refrattaria al trattamento, è sempre fondamentale considerare la possibilità di una errata diagnosi.

Tra le possibili cause di dolore residuo non infiammatorio in spondiloartrite assiale, è innanzitutto fondamentale identificare le possibili sorgenti di dolore "meccanico", sia legato ai danni strutturali di malattia (sindesmofitosi, anchilosi, cifosi) che a possibili patologie concomitanti (spondiloartrosi, discopatie, stenosi del canale spinale). In questo contesto la valutazione deve essere innanzitutto clinica e le caratteristiche dell'inflammatory back pain, sebbene originariamente proposte per favorire il referral del paziente con lombalgia infiammatoria al reumatologo, possono essere di aiuto nell'inquadramento (1).

Occorre inoltre sempre considerare la possibilità di una frattura vertebrale, per l'incrementato ri-

INDEX

schio di fratture da fragilità che caratterizza i pazienti con spondiloartrite assiale; in particolare, fondamentale è l'identificazione di eventuali fratture che coinvolgano anche i segmenti vertebrali posteriori, per l'elevata instabilità che condiziona un possibile rischio di mielopatia (7).
Certamente occorre considerare anche la possibile coesistenza di forme di dolore diffuso di altra origine, considerando che nei pazienti con spondiloartrite assiale radiografica è stata descritta una prevalenza di fibromialgia tra il 4 e il 15%, che può arrivare al 24% nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (8). È importante quindi cercare di distinguere tra le diverse tipologie di dolore (nocicettivo, neuropatico e nociplastico) che possono coesistere nello stesso paziente (8). In questo contesto può essere utile l'utilizzo di questionari appositi: in un recente studio su una coorte di pazienti con spondiloartrite assiale radiografica, l'utilizzo del "widespread pain index" ha permesso di identificare una possibile componente nociplastica di dolore in una percentuale di pazienti superiore al 30%, anche se in fase di bassa attività di malattia (9). La corretta distinzione tra il tipo di dolore prevalente in ogni paziente è fondamentale per poter instaurare un approccio terapeutico mirato, sia di tipo farmacologico che non farmacologico. In conclusione, il concetto di dolore residuo in spondiloartrite assiale è sicuramente di difficile definizione, per la scarsità di segni obiettivi di infiammazione nei pazienti con un coinvolgimento prevalentemente assiale che permettano di distinguere tra un dolore legato a un persistente stato infiammatorio piuttosto che un dolore di altra origine. L'identificazione delle possibili cause di dolore di origine non infiammatoria è fondamentale per impostare un trattamento adeguato ed evitare inutili molteplici switch tra farmaci biologici. Nei pazienti con spondiloartrite assiale con dolore refrattario al trattamento, va inoltre sempre considerata la possibilità di un'errata diagnosi. Infine, la diagnosi e il trattamento precoce continuano a rappresentare le principali armi che consentono di ottenere la remissione clinica e prevenire lo sviluppo di possibili altre cause di dolore, come quello nociplastico o meccanico, secondarie ad un mancato adeguato controllo dell'infiammazione nel tempo, nei pazienti con spondiloartrite assiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Bühring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 102-107.
2. Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jørgensen SH, Rufibach K, Schioldan C, Schmidt-Olsen S. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 2018; 70: 736-745.
3. Renson T, Depicker A, De Craemer AS, Deroo L, Varkas G, de Hooge M, Carron P, Jans L, Herregods N, Dehaene I, Vandenberghe G, Roelens K, Van den Bosch FE, Elewaut D. High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: a prospective analysis in relation to maternal, child and birth characteristics. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 929-934.
4. D'Angelo S, Salvarani C, Marando F, Gualberti G, Novelli L, Curradi G, Tripepi G, Pitino A, Ramonda R, Marchesoni A. Residual Disease in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Post-Hoc Analysis of the QUASAR Study. J Clin Med. 2022; 11: 3553.
5. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17: 17-33.
6. McGonagle D, Ramonda R, Scagnellato L, Scriffignano S, Weddell J, Lubrano E. A strategy towards disentangling treatment refractory from misdiagnosed axial Spondyloarthritis. Autoimmun Rev. 2024; 23: 103405.
7. Campagna R, Pessis E, Feydy A, Guerini H, Thévenin F, Chevrot A, Drapé JL. Fractures of the ankylosed spine: MDCT and MRI with emphasis on individual anatomic spinal structures. AJR Am J Roentgenol 2009; 192: 987-995.
8. Selmi C, Chimenti MS, Novelli L, Parikh BK, Morello F, de Vlam K, Ciccia F. Pain in axial spondyloarthritis: role of the JAK/STAT pathway. Front Immunol. 2024; 15: 1341981.
9. Al Mohamad F, Rios Rodriguez V, Haibel H, Protopopov M, Rademacher J, Sieper J, Torgutalp M, Käding H, Proft F, Poddubnyy D. Association of nociplastic and neuropathic pain components with the presence of residual symptoms in patients with axial spondyloarthritis receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs. RMD Open 2024; 10: e004009.

INDEX

LA GESTIONE DELL'ARTRITE PSORIASICA AL DI LÀ DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

E. LUBRANO

UOC Reumatologia – Ospedale Cardarelli, Campobasso, Università degli Studi del Molise

Psoriatic Arthritis (PsA) is a complex, multiform and chronic inflammatory disease characterized by the association of arthritis and psoriasis combined with other related conditions and comorbidities. Treatment of PsA has rapidly evolved by the introduction of new biologic drugs and small molecules which allow to achieve disease remission or low disease activity in most of the patients. However, unmet treatment needs still persist for those patients with persistent disease activity or symptoms, impaired function, reduced quality of life or comorbidities. In this context, non-pharmacological approaches, including diet modifications, an adequate sleep quality and physical activity could provide additional benefits. In recent years, diet modifications, improvement of sleep quality and physical activity became an area of interest for researchers and some studies showed how a holistic non-pharmacological approach may ameliorate the quality of life of patients with PsA.

The aim of this invited talk was to review the current evidence on the intriguing link and potential effects of diet, sleep and exercise in PsA patients. In particular, I reviewed the literature focusing on the possible benefits of a holistic approach to PsA patients considering lifestyle modifications.

REFERENCES

1. Lubrano E, Scriffignano S, de Vlam K, Ronga M, Perrotta FM, Lories R. Triple jump for the optimal management of psoriatic arthritis: diet, sleep and exercise - a review. RMD Open. 2023 Aug; 9(3): e003339. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003339. PMID: 37648398; PMCID: PMC10471880.

INDEX

RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY (REMS) E DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) PER LA VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE

I. GALVAGNI, F. POLLASTRI, C. BENINI, C. DARTIZIO, D. GATTI, O. VIAPIANA, M. ROSSINI, G. ADAMI, A. FASSIO

UOC di Reumatologia, Università di Verona

Scopo del lavoro. L'osteoporosi e la perdita di massa ossea rappresentano una complicanza significativa nella spondiloartrite assiale (axSpA) (1). La multispettrometria ecografica a radiofrequenza (REMS) è una tecnica innovativa già validata per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) nell'osteoporosi post-menopausale (2). È caratterizzata da un macchinario facilmente fruibile e dall'assenza di radiazioni ionizzanti, oltre a minimizzare gli artefatti che notoriamente influenzano la Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) soprattutto a livello della colonna lombare (LS), includendo calcificazioni aortiche e osteofiti (3). Lo scopo di questo studio cross-sectional real-life è di confrontare la REMS e la DXA nella valutazione della BMD nei pazienti affetti da axSpA.

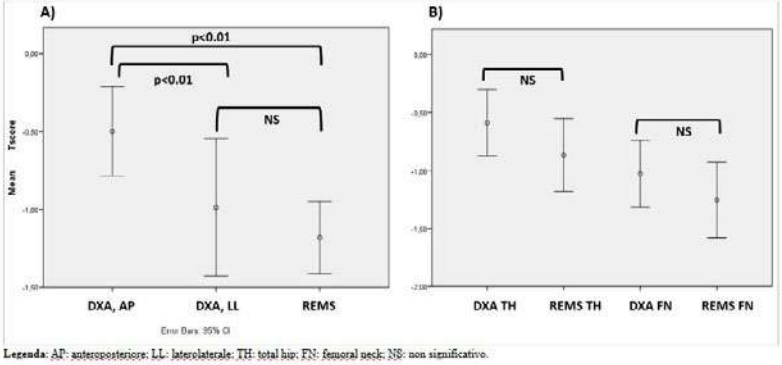
Materiali e metodi. Sono state acquisite scansioni di LS e femore con entrambe le tecniche, includendo le scansioni DXA latero-laterali (LL) della

Tabella 1. caratteristiche del campione

Numero	55
M:F	35:20
Età, media±DS	45.2 ± 13.6
BMI, media±DS	25.1 ± 4.8
Durata di malattia (anni), media±DS	9.5 ± 7.6
r-AxSpA, %	60
HLA B27, %	48

Legenda: M: maschi; F: femmine; BMI: body mass index; r-AxSpA: spondiloartrite assiale radiografica; DS: deviazione standard.

Figura 1. comparazione dei T-scores tra DXA e REMS a livello della colonna lombare (grafico A) e femorale (grafico B).



Legenda: AP: anteroposteriore; LL: laterolaterale; TH: total hip; FN: femoral neck; NS: non significativo.

INDEX

LS. Sono quindi state comparate tramite ANOVA le differenze di T-score a livello della LS anteroposteriore (AP) e LL acquisite tramite DXA e della LS tramite REMS, così come le differenze di T-score a carico di Total Hip (TH) e Femoral Neck (FN) effettuate con le due metodiche. La correlazione tra i T-scores a livello femorale è stata eseguita con l'indice di correlazioni di Pearson.

Risultati. Un totale di 55 pazienti è stato arruolato (Tabella 1). Non sono emerse differenze significative tra i T-scores delle BMD misurati tramite DXA e REMS al femore. Alla colonna lombare il T-score medio AP tramite DXA è risultato significamente più elevato rispetto a quelli ottenuti tramite DXA in scansione LL e tramite REMS. È stata osservata una forte correlazione positiva tra i T-scores ottenuti con le due tecniche, sia al TH ($r=0,80$, $p<0,01$) che al FN ($r=0,77$, $p<0,01$).

Conclusioni. I nostri dati hanno dimostrato una promettente concordanza tra DXA e REMS per la valutazione del T-score nei pazienti con SpA a livello del collo del femore. Nei pazienti con axSpA la REMS potrebbe essere uno strumento più accurato per la valutazione della BMD in particolare a livello della LS, essendo la DXA AP influenzata dai sindesmofiti.

INDEX

ESPERIENZA DI REAL-LIFE CON UPADACITINIB IN ARTRITE PSORIASICA: EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA AMPIA COORTE MULTICENTRICA NAZIONALE

G. LOPALCO [1], E. CELLETTI [2], M. MORRONE [1], F. ATZENI [3], E. BRUSCHI [4], A. CARLETTO [5], A. CAULI [6], M. CAZZATO [7], M.S. CHIMENTI [8], F. CONTI [9], A. CORRADO [10], R. FOTI [11], S. GENTILESCHI [12], E. GREMESE [13], R. GORLA [14], G. GUGGINO [15], F. CIPOLLONE [16], A. LO GULLO [17], M.M. LUCCHETTI [18], C. MONTECUCCO [19], R. RAMONDA [20], F. IANNONE [1], S. D'ANGELO [21], S. GUIDUCCI [22], A. SEMERARO [23], F. SALAFFI [24], L. SANTO [25], M. SEBASTIANI [26], C.F. SELMI [27], R. CAPORALI [28]

[1]Università degli Studi di Bari, Rheumatology Unit Department of Precision and Regenerative Medicine - Jonica Area DiM, Bari; [2]Università di Chieti-Pescara, Medical Clinic, SS. Annunziata Hospital of Chieti; [3]Università di Messina, Rheumatology Unit, Department of Experimental and Internal Medicine, Messina; [4]ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy., Rheumatology, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [5]Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; [6]AOU Cagliari, Rheumatology Unit, University Clinic, AOU Cagliari; University of Pisa, Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa; [8]University of Rome Tor Vergata, Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, Roma; [9]Sapienza Università di Roma, Rheumatology, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovasc, Roma; [10]University of Foggia, Rheumatology Clinic, Department of Medical and Surgical Sciences, Foggia; [11]Vittorio-Emanuele Hospital, Catania; [12]Università degli Studi di Siena, Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [13]Gemelli IRCCS, Rheumatology Unit, Fondazione Policlinico Universitario, Roma; [14]Spedali Civili, Brescia, Rheumatology and Clinical Immunology, Brescia; [15]Università degli Studi di Palermo, Rheumatology Unit, Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal M, Palermo; [16]University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara, Department of Medicine and Aging Sciences, Chieti-Pescara; [17]ARNAS Garibaldi Hospital, Catania, Unit of Rheumatology, Department of Medicine, Catania; [18]Università Politecnica delle Marche, Ancona, Clinica Medica, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Ancona; [19]IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia; [20]Padova University Hospital, Padova, Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, Padova; [21]Rheumatology Department of Lucania, Rheumatology Institute of Lucania (IReL), Potenza; [22]Division of Rheumatology, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence; [23]ASL Taranto, Unità Operativa di Reumatologia; [24]Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona, Rheumatology Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Ancona; [25]U.O.S. Reumatologia ASL BT-DSS 4, Barletta; [26]Rheumatology Unit, Azienda Policlinico di Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [27]IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano; [28]University of Milan and ASST G. Pini-CTO, Milan

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria eterogenea che presenta vari segni clinici influenzando negativamente la qualità della vita dei pazienti. Nonostante upadacitinib (UPA) si sia dimostrato efficace nei diversi domini di malattia con risultati promettenti nei due studi clinici randomizzati, le esperienze di real-life rimangono limitate. Questo studio mira a

Figure 1. Assesment of disease activity scores during the follow-up period and survival analysis in PsA patients treatet with upadacitinib

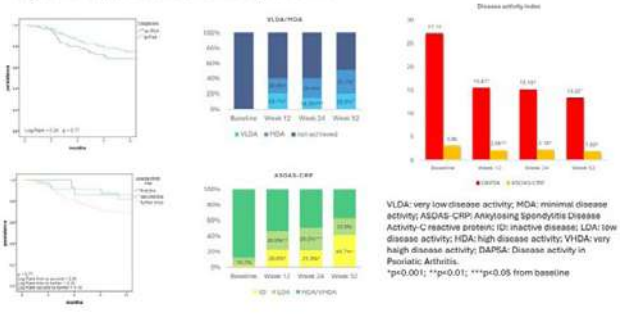


Table 1. Caratteristiche cliniche e demografiche al basale dela coorte dei pazienti con PsA.

		PsA subset	
	PsA (n. 253)	p PsA (n. 161)	ax PsA (n. 92)
Età; media ± SD	55.78 ± (10.92)	55.77 ± (11.31)	55.78 ± (10.26)
Femmine; n (%)	181 (71.5)	110 (68.3)	71 (77.2)
Maschi; n (%)	72 (28.5)	51 (31.7)	21 (22.8)
Fumatori; n (%)	73 (30.8)	45 (29.8)	28 (32.6)
BMI			
sottopeso; n (%)	1 (0.4)	/	1 (1.1)
normopeso; n (%)	92 (39.1)	59 (39.9)	33 (37.9)
sovrappeso; n (%)	101 (43.0)	63 (42.6)	38 (43.7)
obesi; n (%)	41 (17.4)	26 (17.6)	15 (17.2)
Durata malattia (mesi); media ± SD	111.21 ± (102.50)	113.11 ± (108.76)	107.00 ± (90.97)
Psoriasi; n (%)	163 (64.4)	113 (70.2)	50 (54.3)
Familiarità per psoriasi; n (%)	45 (17.8)	23 (14.3)	22 (23.9)
Oligoartrite; n (%)	86 (37.10)	49 (33.56)	37 (43.02)
Poliartrite; n (%)	146 (62.93)	97 (66.44)	49 (56.97)
Impegno assiale; n (%)	92 (36.4)	/	92 (100)
Fibromialgia; n (%)	84 (33.3)	47 (29.2)	37 (40.7)
Comorbidità; mediana (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Corticosteroidi; n (%)	79 (31.2)	47 (29.2)	33 (35.9)
Dose equivalente prednisone; media ± SD	3.93 ± (5.24)	3.96 ± (5.04)	3.90 ± (5.55)
csDMARDs; n (%)	87 (37.2)	59 (39.6)	28 (32.9)
Linea di terapia UPA			
prima linea; n (%)	14 (5.5)	11 (6.8)	3 (3.3)
seconda linea; n (%)	43 (17)	25 (15.5)	18 (19.6)
linee successive; n (%)	196 (77.5)	125 (77.6)	71 (77.2)

INDEX

valutare l'efficacia di UPA in una ampia coorte di pazienti con PsA, esaminandone l'effetto sui principali indici di attività di malattia e valutandone l'efficacia sul coinvolgimento assiale e periferico.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti e analizzati dati di pazienti con diagnosi di PsA classificati in accordo con i criteri CASPAR e con PsA assiale secondo i criteri ASAS provenienti da 28 centri. Sono stati inclusi pazienti bio-naive con fallimento o intolleranza ad almeno un DMARD sintetico convenzionale o con fallimento di almeno un DMARD biologico (bDMARD). Gli score di attività di malattia sono stati valutati al basale e a 12, 24, 36 e 52 settimane. Gli eventi avversi sono stati registrati ad ogni visita. Il test t per campioni appaiati è stato utilizzato per confrontare variabili continue. Il test di McNemar è stato utilizzato per valutare le differenze nelle proporzioni di pazienti che raggiungevano MDA (minimal disease activity) o la malattia inattiva dal punto di vista assiale valutata come ASDAS inactive disease nei vari follow-up. Il tasso di persistenza in terapia è stato stimato con il metodo di Kaplan-Meier.
Risultati. 253 pazienti con diagnosi di PsA, (71.5% donne, 28.5% uomini), hanno ricevuto trattamento con UPA (da Dicembre 2018 a Dicembre 2023). Il 63.6% degli individui manifestava coinvolgimento articolare periferico; 33.6% con un pattern oligoarticolare e 66.4% con un pattern poliarticolare. Il 36.4% dei pazienti presentava coinvolgimento assiale. Il 94.5% dei pazienti era bio-experienced. Abbiamo registrato un tasso di persistenza stimato del 77% (durata media del follow-up di 21.82 mesi) senza differenze statisticamente significative nelle diverse linee di trattamento. Rispetto al basale, si è osservata una significativa diminuzione già a 3 mesi del DAPSA e dell'ASDAS-CRP durante tutto il periodo di osservazione fino a 52 settimane. Il punteggio medio LEI è diminuito da 0.64 al basale a 0.36 a 12 settimane e 0.46 a 52 settimane ($p<0.001$). Inoltre, si è registrato un aumento delle percentuali di pazienti che raggiungono MDA e malattia inattiva secondo ASDAS a 52 settimane rispetto al basale. Sono state registrate 51 sospensioni (10 per inefficacia primaria, 25 per inefficacia secondaria, 4 per eventi avversi e 3 per eventi infettivi).
Conclusioni. Questo studio condotto su una vasta coorte di pazienti con PsA conferma i benefici sostanziali di UPA sul coinvolgimento periferico e assiale della malattia nel lungo termine, sottolineandone la rapidità di azione evidente già nei primi 3 mesi di trattamento.

INDEX

MALATTIE RARE

Moderatori: L. Bogliolo (Pavia), *P. Sarzi Puttini* (Milano)

- SINDROME ANTISINETASICA: NON SOLO MIOSITE
  Relatore: *G. Zanframundo* (Pavia)

- VASCULITI CRIOGLOBULINEMICHE NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI
  Relatore: *P. Marson* (Padova)

- MALATTIE RARE DELL'OSSO: CLASSIFICAZIONE E ASPETTI CLINICI
  Relatore: *D. Gatti* (Verona)

- ASSOCIATION OF IgG4-RELATED DISEASE WITH AN IMMUNOLOGIC RESPONSE TO CANCER
  Relatori: *E. Della Torre, J. Mahajne, L. Keller, M. Lanzillotta, C. Minici* (Milano)

- IgG4-RELATED DISEASE: CASE SERIES MONOCENTRICA ED EFFICACIA DI RITUXIMAB
  Relatori: *M. Pillon[1], D. Berretti[1], L. Picco[2], M. Carbone[1], D. Bertelle[2], A. Perin[2], L. Mariuzzi[1], S. Cacioppo[1], L. Occhipinti[1], S. Sacco[1], I. Giovannini[1], G. De Marchi[1], S. De Vita[1], L. Quartuccio[1]* ([1]Udine, [2]Pordenone)

INDEX

SINDROME ANTISINETASICA: NON SOLO MIOSITE

G. ZANFRAMUNDO [1,2]

[1]*Department of Internal Medicine and Therapeuthics, Università di Pavia;*
[2]*Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

La sindrome antisintetasica (ASSD) è una rara malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi anti-aminoacil-tRNA sintetasi (anti-ARS). Sebbene la miosite sia una caratteristica comune, l'ASSD può interessare vari organi oltre ai muscoli.

L'ASSD è spesso descritta dalla triade classica di miosite, malattia interstiziale polmonare (ILD) e artrite. Tuttavia, l'ASSD presenta un ampio spettro di caratteristiche cliniche, rendendone difficile la diagnosi (1).

Lo specifico anticorpo anti-ARS può influenzare la presentazione clinica e l'andamento della malattia. La ASSD anti-Jo-1 è comunemente associata a una presentazione multi-organo, inclusa miosite e artrite. La ASSD non anti-Jo-1, in particolare se anti-PL7 o anti-PL12 positive, tende a manifestarsi con una malattia prevalentemente polmonare, spesso con ILD come presentazione iniziale (2, 3).

Coinvolgimento muscolare: Il tipo più comune di miosite nei pazienti con ASSD è l'esordio classico, caratterizzato da debolezza muscolare. La miosite correlata all'ASSD può essere caratterizzata da caratteristiche distinte nella biopsia muscolare e nella risonanza magnetica. I risultati della biopsia possono rivelare miosite necrotizzante perifascicolare, frammentazione perimisiale, specifici aggregati di actina nucleare e fibre muscolari MHC-II positive nelle aree perifascicolari. La risonanza magnetica mostra spesso edema muscolare periferico e irregolare, segnali prominenti nel muscolo semitendinoso o nella corrispondente fascia muscolare e risparmio relativo degli adduttori (4).

Malattia Interstiziale Polmonare (ILD): L'ILD è la manifestazione extramuscolare più comune, con una prevalenza che varia dal 67% al 100%. Può essere la manifestazione iniziale di malattia e, in alcuni casi, la manifestazione principale. L'andamento clinico e i modelli di ILD possono differire a seconda dello specifico anticorpo anti-ARS presente. Secondo alcuni studi, gli anticorpi anti-PL7 e anti-PL12 sono associati a ILD più frequenti e gravi rispetto agli anticorpi anti-Jo-1. I pazienti con anticorpi anti-PL7 o anti-PL12 spesso presentano ILD isolata all'esordio della malattia.

La *non specific interstitial pneumonia* (NSIP) è il pattern di ILD più comune osservato nell'ASSD. Sono stati riportati anche *usual interstitial pneumonia* (UIP), *organizing pneumonia* (OP) e pattern misti NSIP-OP. Secondo alcuni studi, il pattern di ILD può variare a seconda dell'anticorpo anti-ARS presente. Ad esempio, l'anti-PL7 è associato sia ai modelli NSIP che UIP, mentre l'anti-PL12 è associato ai modelli NSIP e OP (2, 5, 6).

Coinvolgimento articolare: L'artrite è una caratteristica comune della ASSD, presente in circa il 60-70% dei casi. Il coinvolgimento articolare può variare dall'artralgia alla poliartrite erosiva. In circa il 60% dei casi, il coinvolgimento articolare si manifesta come poliartrite, che interessa principalmente le piccole articolazioni delle mani, in modo simile all'artrite reumatoide (AR) (7, 8). È stata anche riportate la possibile presenza del fattore reumatoide (RF) e degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (ACPA), in circa il 15% delle ASSD con artrite. Inoltre, nei pazienti con anti-Jo1, è stato rilevato che una poliartrite è il sintomo d'esordio della malattia in circa il 25% dei casi (7), e che il pattern simil-reumatoide è più comune quando l'artrite è il sintomo d'esordio di malattia (9). Da questo deriva l'importanza di indagare la presenza di altri segni/sintomi di ASSD anche nei casi in cui una diagnosi di AR sia possibile.

Altre manifestazioni

Oltre alla triade classica, l'ASSD può coinvolgere altri organi e sistemi:

- **Fenomeno di Raynaud:** riportato fino al 60% dei casi di ASSD, spesso associato ad anormalità alla capillaroscopia (10).
- **Febbre:** La febbre, spesso persistente e inspiegabile, è una caratteristica comune dell'ASSD.

INDEX

Uno studio ha rilevato che la febbre può verificarsi fino al 40% dei casi (2).

- **Mani da meccanico/piede dello scalatore:** Ispessimento cutaneo ed ipercheratosi a livello delle dita delle mani (versante radiale) e/o dei talloni, associata a fissurazioni (11, 12). È frequentemente osservato nell'ASSD, e secondo alcuni studi sembra associarsi alla presenza di ILD (13).
- **Manifestazioni cutanee:** Nell'ASSD possono verificarsi vari rash cutanei, tra cui le papule di Gottron ed il rash eliotropo, che sono più tipici della dermatomiosite (14).
- **Coinvolgimento cardiaco:** La miocardite, può verificarsi ma è meno comune (14-16).
- **Anticorpi anti-Ro52:** Sono presenti in circa il 50% dei pazienti con ASSD (17, 18). I dati di letteratura non sono concordi nel riportare una associazione con forme di ILD più gravi o di malattia refrattaria (19-21).

L'eterogeneità all'interno dell'ASSD, influenzata dalla specificità degli anticorpi, enfatizza la necessità di un approccio diagnostico completo che consideri sia i risultati clinici che sierologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanframundo G, Faghihi-Kashani S, Scirè CA, Bonella F, Corte TJ, Doyle TJ, et al. Defining anti-synthetase syndrome: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb; 40(2): 309-19.
2. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. J Clin Med. 2019 Nov 18; 8(11).
3. Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, et al. Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes. Brain Pathol. 2023 Mar 7; 33(4): e13155.
4. Zhang W, Zheng Y, Wang Y, Xiong H, Que C, Zhang X, et al. Thigh MRI in antisynthetase syndrome, and comparisons with dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathy. Rheumatology. 2022 Dec 23; 62(1): 310-20.
5. Barratt SL, Adamali HH, Cotton C, Mulhearn B, Iftikhar H, Pauling JD, et al. Clinicoserological features of antisynthetase syndrome (ASyS)-associated interstitial lung disease presenting to respiratory services: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and ASyS diagnosed in rheumatology services. BMJ Open Respir Res. 2021 Jan; 8(1): e000829.
6. Patel P, Marinock JM, Ajmeri A, Brent LH. A Review of Antisynthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease. Int J Mol Sci. 2024 Apr 18; 25(8): 4453.
7. Cavagna L, Nuno L, Scire CA, Govoni M, Longo FJ, Franceschini F, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Feb; 52(1): 71-80.
8. Bartoloni E, Gonzalez-Gay MA, Scire 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 Mar; 16(3): 253-7.
9. Gonzalez-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Molberg O, Andersson H, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisyntethase syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan; 36(1): 44-9.
10. Sebastiani M, Triantafyllias K, Manfredi A, González-Gay MA, Palmou-Fontana N, Cassone G, et al. Nailfold capillaroscopy in antisynthetase syndrome (NASCAR): Results of a multicenter, international study of the american and European network of antisynthetase syndrome (AENEAS). Ann Rheum Dis. 2018; 77 ((Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G) Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy): 755.
11. Cox JT, Gullotti DM, Mecoli CA, Lahouti AH, Albayda J, Paik J, et al. "Hiker's feet": a novel cutaneous finding in the inflammatory myopathies. Clin Rheumatol. 2017 Jul; 36(7): 1683-1686.
12. Gusdorf L, Morruzzi C, Goetz J, Lipsker D, Sibilia J, Cribier B. Mechanics hands in patients with antisynthetase syndrome: 25 cases. Ann Dermatol Venereol. 2019 Jan; 146(1): 19-25.
13. Sohara E, Saraya T, Sato S, Tsujimoto N, Watanabe T, Takata S, et al. Mechanic's hands revisited: is this sign still useful for diagnosis in patients with lung involvement of collagen vascular diseases? BMC Res Notes. 2014 May 17; 7(1): 303.

INDEX

14. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. J Scleroderma Relat Disord. 2020 Oct; 5(3): 178-91.
15. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLoS One. 2013; 8(4): e60442.
16. L'Angiocola PD, Mattei L, Lardieri G. A misdiagnosed case of antisynthetase syndrome complicated by myocarditis: when the cardiologist deals with rheumatology. Clin Rheumatol. 2019 Aug; 38(8): 2275-80.
17. Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. Clin Exp Immunol. 1997 Jul; 109(1): 32-40.
18. Cavagna L, Nuno L, Scire CA, Govoni M, Longo FJ, Franceschini F, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. Med Baltim. 2015 Aug; 94(32): e1144.
19. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. Semin Arthritis Rheum. 2012 Jun; 41(6): 890-899.
20. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. Autoimmunity. 2006 May; 39(3): 249-253.
21. Bozzalla-Cassione E, Zanframundo G, Biglia A, Bellis E, Bozzini S, Codullo V, et al. Anti-Ro52 antibodies positivity in antisynthetase syndrome: a single centre cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2022 May; 40 (Suppl.) 134(5): 27-31.

INDEX

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

P. MARSON [1,5], R. PADOAN [2], L. QUARTUCCIO [3,5], M. SEBASTIANI [4,5]

[1]UOC Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova;
[2]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedale Università di Padova;
[3]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine, Ospedale Universitario "Santa Maria della Misericordia", Udine;
[4]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma c/o UO Reumatologia AULSS Piacenza;
[5]ALCRI-GISC (Associazione Italiana per la Lotta contro le Crioglobulinemie – Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie)

La crioglobulinemia è presente nel portale delle malattie rare (www.orpha.net/it), classificata come ORPHA:91139. Di fatto, la malattia lì indicata è la "*crioglobulinemia semplice*", ed è opportuno fin da subito chiarire alcuni concetti. La presenza di crioglobuline è essenzialmente un reperto di laboratorio, ovvero la determinazione nel siero di un isotipo di una classe di immunoglobuline (Ig), le quali precipitano reversibilmente ad una temperatura <37°C (1), nell'ambito delle cosiddette "*crioproteine*" (2). Questo rilievo può essere presente in diverse condizioni cliniche, e pure in soggetti che non manifestano segni di malattia. Diversamente, esistono situazioni in cui la presenza di crioglobuline si configura con un quadro clinico ad essa associato, diverso a seconda della tipologia delle crioglobuline circolanti, e in alcuni di questi casi si manifesta la vasculite crioglobulinemica (CryoVas), malattia proteiforme che coinvolge i vasi di piccolo calibro con andamento cronico-recidivante. Come già anticipato, la CryoVas è oggi considerata una malattia rara (meno di 5 casi per 10.000 abitanti), sebbene manchino studi epidemiologici a livello globale.

Al momento attuale, è ancora pienamente valida la classificazione delle crioglobuline proposta nel 1974 da Brouet et al. (3), con le percentuali di prevalenza rilevate in un recente studio francese (4):

a) tipo I (9%): presenza esclusiva di una componente monoclonale (IgM>IgG>IgA);
b) tipo II (47%): presenza di una componente monoclonale (prevalentemente IgMk) più una o più componenti policlonali (prevalentemente IgG);
c) tipo III (44%): presenza esclusiva di componenti policlonali (IgM/IgG/IgA).

Mentre il tipo I è caratteristico delle malattie linfoproliferative di natura oncoematologica (macroglobulinemia di Waldenström, mieloma multiplo) e si manifesta prevalentemente con segni/sintomi d'iperviscosità plasmatica, con i tipi II e III si definisce la cosiddetta "*crioglobulinemia mista*", associata a infezioni croniche (soprattutto HCV e HBV), a malattie del connettivo, a malattie linfoproliferative, oppure in assenza di patologie sottostanti (le forme classificate come "*essenziali*"). Nella crioglobulinemia mista di tipo II la componente monoclonale IgMk ha, nella quasi totalità dei soggetti, attività di fattore reumatoide anti-IgG con conseguente attivazione del complemento, e in questi casi si configura una malattia da immunocomplessi (CryoVas), a documentare di fatto una malattia autoimmune.

Sotto il profilo clinico la CryoVas è caratterizzata dalla cosiddetta "*triade di Meltzer e Franklin*", ovvero porpora palpabile, astenia e artralgie (5); tutti gli organi/apparati possono essere, inoltre, colpiti, e tra questi prevalentemente la cute (ulcere necrotizzanti), il rene (glomerulonefrite) e il sistema nervoso periferico (neuropatia) (6). Lo spettro di presentazione e decorso clinico della malattia è molto variabile, da forme addirittura asintomatiche oppure paucisintomatiche (7) a quelle definibili come "*life-threatening*" (8), ad esempio, seppur raramente, con quadri di alveolite emorragica (9).

Agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso la malattia è stata associata all'infezione da HCV in almeno il 90% dei casi (10), e negli anni successivi si sono meglio definiti i legami tra infezione virale, autoimmunità e linfoproliferazione caratteristici della crioglobulinemia (11). Del resto, è noto che HCV è un agente virale con un evidente linfotropi-

INDEX

smo, il quale può indurre numerose manifestazioni cliniche extra-epatiche, spesso correlate a fenomeni d'autoimmunità (12).
Dal punto di vista terapeutico, stante la prevalente associazione della malattia con HCV, si è nel tempo affermata la terapia antivirale con DAA ("*direct-acting antiviral agents*") (13), anche se l'eradicazione virale non sempre è risultata corrispondere al miglioramento clinico persistente, com'era peraltro prevedibile, una volta innescato il processo immunopatologico sul quale insiste lo sviluppo ed il mantenimento della crioglobulinemia (14). Nei casi di vasculite persistente nonostante l'eradicazione virale e nelle forme di CryoVas non associate ad infezione virale la terapia di prima scelta si basa su steroidi ed immunosoppressori, in particolare i farmaci biologici anti-CD20.
Nel corso degli anni, inoltre, il Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie (GISC), che comprende una serie di specialisti di diverse discipline (Reumatologia, Ematologia, Malattie Infettive, Epatologia, Medicina Interna, Nefrologia, ecc.) accomunati dall'interesse specifico per questa malattia, ha promosso una serie di studi collaborativi che hanno portato alla definizione di raccomandazioni per il trattamento della CryoVas, sia nelle forme HCV correlate (15), che in quelle severe o "*life-threatening*" (16). In queste ultime, l'approccio di scelta è ancora la terapia aferetica, in particolare lo scambio plasmatico, onde ottenere il più rapidamente possibile il "*debulking*" del carico di crioglobuline circolanti (17), in associazione al trattamento immunosoppressivo con steroidi ad alte dosi e rituximab. Ancora, lo scorso anno lo stesso GISC ha messo a punto anche le raccomandazioni per il trattamento attualmente di più razionale utilizzo nella CryoVas, stante il processo linfoproliferativo che promuove lo sviluppo della crioglobulinemia in termini di monoclonalità, ovvero il rituximab (18).
Con la ridotta prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione, correlata alla più bassa circolazione attuale rispetto agli ultimi decenni dello scorso secolo – al di là dei protocolli di eradicazione virale, lo screening anti-HCV sui donatori di sangue/emocomponenti, attivo in Italia dal 1990, ha di fatto annullato l'evenienza di epatite non-A, non-B post-trasfusionale, riducendo un potenziale serbatoio epidemiologico ad evoluzione cronica, un tempo di vaste dimensioni (19) – la prevalenza delle CryoVAS è significativamente diminuita, con un conseguente aumento percentuale delle forme non HCV-correlate, e la maggior parte di queste – rispetto alle forme "*essenziali*", infettive o neoplastiche - è associata a malattie autoimmuni (20), fra le quali prevale la sindrome di Sjögren (SS) (21).
Uno studio collaborativo italo-greco del 2020 ha incluso 1.083 pazienti con SS, 115 dei quali (10,6%) presentava crioglobulinemia, e in 71 di questi (6,5%) i criteri diagnostici per CryoVas venivano soddisfatti. Un terzo di questi pazienti (SS+CryoVas) sviluppava un linfoma B cellulare nei successivi 5 anni, rappresentando un subset clinico particolarmente aggressivo sia come entità delle manifestazioni cliniche (prevalente impegno extraghiandolare con porpora, ulcere cutanee e neuropatia periferica) che come evoluzione sfavorevole (22). L'associazione di SS e crioglobulinemia si è rivelata un fattore prognostico negativo anche in uno studio più recente, condotto su oltre 11.000 pazienti (23). In questo contesto, una strategia terapeutica B-depletiva basata sull'utilizzo precoce e con schema di mantenimento di rituximab può essere utile nel contenere l'evoluzione maligna della linfoproliferazione (24).
Pure nel lupus eritematoso sistemico (LES) sarebbe frequente il rilievo di crioglobulinemia, ma nella maggior parte dei casi in forma asintomatica. Un recente studio francese, nel quale sono stati considerati 213 pazienti con LES, il 66% di questi presentava crioglobuline circolanti, prevalentemente di tipo III (80%). Nei pazienti che poi sviluppavano un quadro di CryoVas, questa coinvolgeva soprattutto articolazioni e cute, con bassa prevalenza di neuropatia, glomerulonefrite e manifestazioni cliniche severe, nonché risposta ottimale al rituximab (25).
Se da un lato del tutto occasionale sarebbe il riscontro di CryoVas nel corso di artrite reumatoide (26), nella sclerosi sistemica (SSc) il dibattito è invece molto aperto: la presenza di crioglobuline è risultata piuttosto modesta in una casistica italiana (27), mentre si attesterebbe sul 45% in una francese, pubblicata in tempi più recenti (28). L'esperienza italiana, proveniente dal gruppo di Modena, è stata recentemente riproposta e confermata (29): la crioglobulinemia nei pazienti con SSc sarebbe un evento non frequente, con titoli molto bassi e a volte fluttuanti, anche associati a criofibrinogenemia (complessi di fibrinogeno e altre proteine che precipitano a basse temperature), in genere non significativo sotto il profilo clinico, anche se, in questo contesto, non sempre è escludibile una componente vasculitica delle ulcere periferiche. La presenza

INDEX

di CryoVas sarebbe prevalentemente associata ad infezione da HCV in fase attiva e si caratterizzerebbe per un fenotipo vascolare severo e prognosi sfavorevole.
In generale, i criteri classificativi della CryoVas, promossi dal GISC a livello internazionale (30), sono validi sia per le forme HCV- che per quelle non HCV-relate, e possono rappresentare un utile ausilio in mano al clinico nei casi più complessi di diagnosi differenziale (31).
I nuovi approcci terapeutici della CryoVas, ossia l'introduzione dei DAA nel 2014 e l'utilizzo più estensivo del rituximab, hanno migliorato (e continuano a farlo) la prognosi ed il carico epidemiologico della malattia. Negli Stati Uniti, infatti, il tasso di mortalità aggiustato per età è diminuito da 0,40 decessi per milione di abitanti nel 1999 a 0,19 nel 2018, con una riduzione più marcata (-8,9%) nel periodo 2014-2018. Ancora, la percentuale di pazienti deceduti per CryoVas HCV-relate ha subito un decremento, dal 39% nel periodo 2009-2013 al 26% nel 2014-2018, mentre nello stesso periodo la percentuale di individui deceduti per forme associate a malattie autoimmuni è aumentata dal 2,6% nel 2009-2013 al 4,2 nel 2014-2018 (32).

BIBLIOGRAFIA

1. Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, Marino M, Basile U. Cryoglobulins: identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. Adv Clin Chem. 2021; 104: 299-340.
2. Natali P, Debbia D, Cucinelli MR, et al. Analysis of cryoproteins with a focus on cryofibrinogen: a study on 103 patients. Clin Chem Lab Med. 2022; 60: 1796-1803.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. 1974; 57: 775-788.
4. Kolopp-Sarda MN, Nombel A, Miossec P. Cryoglobulins today: detection and immunologic characteristics of 1,675 positive samples from 13,439 patients obtained over six years. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 1904-1912.
5. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. Am J Med. 1966: 40:828-36.
6. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. Cryoglobulinaemias: a multicentre study of early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. QJM. 1995; 88: 115-126.
7. Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. Clin Exp Med. 2023; 23: 255-272.
8. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, et al. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical descriptions and outcome of 279 patients. Medicine (Baltimore). 203; 92: 273-284.
9. Hong-Xiao H, Wei S, Xinlun T, Dao-Bin Z, Jian L, Xin-Xin C. Clinical characteristics, radiological features and outcomes in pulmonary involvement of cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis. 2024; 18: 185.
10. Ferri C, Sebastiani M, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. In: Bijisma JWJ (Ed): *EULAR Compendium on rheumatic diseases*. London, BMJ Publishing Group Ltd. 2012; Chapter 42: 1042-1071.
11. Ferri C, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus: a paradigm of a virus-related autoimmune and lymphoproliferative disorder. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39: 1265-1268.
12. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non Hodgkin's lymphoma, and cancer. World J Hepatol. 2015; 7: 327-3243.
13. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. A review on extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection and the impact of direct-acting antiviral therapy. Viruses. 2021; 13: 2249.
14. Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. Hepatology. 2022; 76: 220-232.
15. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. Autoimmun Rev. 2011; 10: 444-454.
16. Galli M, Monti G, Marson P, et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. Autoimmun Rev. 2019; 18: 778-785.
17. Marson P, Monti G, Montani F, et al. Apheresis

INDEX

treatment of cryoglobulinemic vasculitis: a multicentre cohort study of 159 patients. Transfus Apher Sci. 2018; 57: 639-645.
18. Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). Clin Rheumatol. 2023; 42: 359-770.
19. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Update on hepatitis C epidemiology: unaware and untreated infected population could be the key to elimination. SN Compr Clin Med 2020; 2: 2808-2815.
20. Boleto G, Ghillani-Dalbin P, Musset L, et al. Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. Semin Arthritis Rheum. 2020; 50: 695-700.
21. Galli M, Oreni L, Saccardo F, et al. HCV-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis: the results of a prospective observational study by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC). Clin Exp Rheumatol. 2017; 35 (Suppl. 103): 67-76.
22. Argyropoulou OD, Pezoulas V, Chatzis L, et al. Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation, association with lymphoma and comparison with hepatitis C-related disease. Semin Arthritis Rheum. 2020; 50: 846-853.
23. Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, et al. Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. EClinicalMedicine. 2023; 61: 102062.
24. Longhino S, Rizzo MT, Manfrè V, Treppo E, De Vita S, Quartuccio L. Rituximab nella vasculite crioglobulimenica in PSS: a chi, come e perché? XVIII Convegno Nazionale ALCRI-GISC *Crioglobulinemia: malattia ancora misteriosa - Approfondimenti 2023*", Vittorio Veneto (TV), 6 ottobre 2023, abstract p. 6-8.
25. Roubertou Y, Mainbourg S, Hot A, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 213 patients. Arthritis Res Ther. 2022; 24: 167.
26. Thomas D, Homsi Y, Stokar E. Cryoglobulinemic vasculitis in a rheumatoid arthritis patient. Am J Med Sci. 2021; 361: e29-30.
27. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Manzini CU, Antonelli A, Ferri C. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. Autoimmun Rev. 2013; 12: 1058-1063.
28. De Almeida Chaves S, Puissant B, Porel T, et al. Clinical impact and prognosis of cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia in systremic sclerosis. Autoimmun Rev. 2022; 21: 103133.
29. de Pinto M, Amati G, Spinella A, et al. Prevalenza e rilevanza clinica delle crioglobuline in una coorte di pazienti con sclerosi sistemica. XVIII Convegno Nazionale ALCRI-GISC "*Crioglobulinemia: malattia ancora misteriosa - Approfondimenti 2023*", Vittorio Veneto (TV), 6 ottobre 2023, abstract p. 4-5.
30. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1183-1190.
31. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Performance of the preliminary classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis and clinical manifestations in hepatitis C virus-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30 (1 Suppl. 70): S48-52.
32. Guo Q, Gao J, Duan J, et al. Secular trends in cryoglobulinemia mortality in the USA in the era of direct-acting antivirals. Arthritis Res Ther. 2022; 24: 41.

INDEX

MALATTIE RARE DELL'OSSO: CLASSIFICAZIONE E ASPETTI CLINICI

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

UOC Reumatologia Università di Verona

Una malattia rara è una condizione patologica che colpisce un numero limitato di persone rispetto alla popolazione generale. Secondo la definizione adottata nell'Unione Europea, una malattia è considerata rara quando la sua prevalenza è inferiore a 1 su 2.000 individui (1). Negli Stati Uniti, invece, la definizione di malattia rara include condizioni che colpiscono meno di 200.000 persone in totale (2). Le malattie rare sono spesso croniche, progressive, degenerative e spesso letali. Esse possono manifestarsi fin dalla nascita o durante l'infanzia, anche se alcune si presentano solo in età adulta. Le malattie rare rappresentano un gruppo eterogeneo di disturbi, includendo malattie genetiche, tumori rari, malattie autoimmuni, malattie metaboliche, malattie infettive rare e altri tipi di patologie (3). La rarità di queste condizioni pone sfide significative sia per la diagnosi precoce sia per lo sviluppo di trattamenti efficaci.

Tra le malattie rare quelle dell'osso rappresentano un gruppo diversificato di patologie a carico principalmente del tessuto osseo che sono spesso caratterizzate da anomalie genetiche e metaboliche. Possono essere ereditarie o acquisite, e spesso presentano una significativa variabilità clinica anche all'interno della stessa patologia. Questa eterogeneità rende complessa sia la diagnosi che la loro gestione clinica. La comprensione dei meccanismi genetici e molecolari alla base di queste malattie è fondamentale per lo sviluppo di terapie mirate, molte delle quali sono ancora in fase sperimentale (2). Esistono diverse classificazioni ma in genere ci si basa su criteri clinici, radiologici e genetici che permettono di distinguere varie categorie, ciascuna con specifiche caratteristiche cliniche e patologiche.

1. *Osteocondrodisplasie:* vasto gruppo di disordini dello sviluppo scheletrico, caratterizzati da anomalie nella crescita delle ossa e delle cartilagini. Tra queste, l'acondroplasia è la forma più comune, causata da mutazioni nel gene FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3), che porta a una crescita ossea anomala e a una bassa statura (3).
2. *Malattie Metaboliche dell'Osso:* comprendono numerose patologie caratterizzate da alterazioni nel metabolismo minerale e osseo. Un esempio è la malattia di Paget, condizione cronica caratterizzata da un rimodellamento osseo anomalo focale con conseguente deformità e fragilità del segmento osseo coinvolto. Un'altra malattia metabolica rara è l'osteopetrosi, caratterizzata da una densità ossea anormalmente elevata a causa di un difetto nella funzione degli osteoclasti, le cellule responsabili del riassorbimento osseo. Le mutazioni nei geni TCIRG1 e CLCN7 sono comunemente associate alle forme più severe di osteopetrosi (2).

   Una classe particolare è poi quella delle patologie da eccesso di fibroblast growth factor 23 (FGF23), un ormone prodotto principalmente dalle ossa, che regola il metabolismo del fosfato. Un eccesso di FGF23 può causare diverse patologie, caratterizzate in particolare da ipofosfatemia (bassi livelli di fosfato nel sangue) e disordini ossei. Una delle principali patologie legate all'eccesso di FGF23 è il rachitismo ipofosfatemico legato all'X (XLH), una malattia genetica che causa deformità scheletriche, bassa statura e dolore osseo. In questa condizione, la sovrapproduzione di FGF23 riduce l'assorbimento di fosfato nei reni, portando a una mineralizzazione inadeguata delle ossa (rachitismo). Un'altra patologia acquisita è la TIO: tumor induced osteomalacia, condizione rara prodotta da tumori mesenchiamli in genere benigni che secernono FGF23 in eccesso, portando a debolezza muscolare, fratture ossee e dolori diffusi (National Institutes of Health, 2022). In questi casi ovviamente l'identificazione della neopla-

INDEX

sia e la sua rimozione, se possibile, risolve di fatto la patologia anche se sono frequenti casi di recidiva. Il trattamento medico include l'integrazione di fosfato orale e la somministrazione di calcitriolo ma recentemente introduzione dell'uso di anticorpi monoclonali diretti contro FGF23, ha sensibilmente migliorato il controllo dei livelli di fosfato e dei sintomi (3).
Va infine ricordata l'ipofosfatasia rara malattia genetica caratterizzata da un difetto nella mineralizzazione delle ossa (rachitismo) e dei denti, causato da una ridotta attività dell'enzima fosfatasi alcalina non specifico per il tessuto (TNSALP). Questo difetto favorisce l'accumulo di sostanze come il pirofosfato inorganico, che inibiscono la mineralizzazione ossea, causando debolezza scheletrica, fratture frequenti, e perdita prematura dei denti. Esistono diverse forme a differente gravità, dalla forma perinatale letale subito dopo la nascita, a forme più lievi che possono presentarsi in età adulta. I sintomi includono deformità ossee, dolori muscoloscheletrici, e difficoltà motorie. La diagnosi si basa su un insieme di segni clinici, livelli ridotti di fosfatasi alcalina nel sangue, e test genetici che identificano mutazioni nel gene ALPL (3). Il trattamento dell'ipofosfatasia si può avvalerla recentemente di asfotase alfa, una terapia enzimatica sostitutiva che ha dimostrato di migliorare la mineralizzazione ossea e ridurre i sintomi nelle forme gravi della malattia (2).

3. *Malattie da Alterazioni del Collagene:* questa categoria include patologie come la sindrome di Ehlers-Danlos, un gruppo di disordini del tessuto connettivo che influenzano la produzione o la struttura del collagene. Le persone affette possono presentare ipermobilità articolare, pelle elastica e fragilità vascolare. Le mutazioni genetiche nei geni che codificano per il collagene, come COL5A1 e COL5A2, sono spesso responsabili di queste condizioni (3). Un altro esempio è l'osteogenesi imperfetta (OI) malattia genetica rara caratterizzata da fragilità ossea estrema dovuta a difetti nella produzione di collagene di tipo I. Questa condizione può variare in gravità, con forme che vanno da lievi a letali. I sintomi includono fratture ossee frequenti, deformità scheletriche, bassa statura, denti fragili (dentinogenesi imperfetta), e sclere bluastre. Le forme più comuni di OI sono causate da mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2, che codificano per le catene alfa del collagene di tipo I (2, 3).

Altre patologie rientrano nelle Malattie Rare dell'Osso con Componenti Autoimmuni (es la sindrome SAPHO: Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi e Osteite) ed i tumori ossei rari che non affronterò in questa lettura

CONCLUSIONE

La classificazione delle malattie rare dell'osso è complessa e continua a evolversi man mano che si approfondiscono le conoscenze sui meccanismi genetici e molecolari alla base di queste condizioni. Queste patologie, pur essendo rare, richiedono un approccio multidisciplinare per la diagnosi e il trattamento, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti tenendo conto che spesso coinvolgono pazienti in età pediatrica e giovane adulta.

BIBLIOGRAFIA

1. European Commission. (2018). Rare diseases. Retrieved from https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
2. National Institutes of Health (NIH). (2022). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) - Rare Disease Database. Retrieved from https://rarediseases.info.nih.gov/diseases
3. Orphanet. (2023). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Retrieved from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN

INDEX

ASSOCIATION OF IgG4-RELATED DISEASE WITH AN IMMUNOLOGIC RESPONSE TO CANCER

E. DELLA TORRE, J. MAHAJNE, L. KELLER SARMIENTO, M. LANZILLOTTA, C. MINICI

Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Aim. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated disease of unclear etiology. Oligoclonal expansion of plasmablasts and effector memory T cells in blood and tissues of IgG4-RD patients suggests an immune response triggered by still unknown antigen(s). In some patients IgG4-RD is diagnosed in close temporal proximity to a solid or hematologic malignancy raising the possibility that tumor antigens might elicit a paraneoplastic form of IgG4-RD. The relationship between IgG4-RD and cancer remains unclear. In the present work we aimed to gain clues about a possible mechanistic link between IgG4-RD and cancer by comparing the T-cell receptor (TCR) beta chain repertoire of tissue infiltrating T cells from four patients diagnosed with IgG4-RD and cancer in close temporal proximity.

Methods. IgG4-RD patients with a history of cancer and available tissues from both IgG4-RD and tumor affected organs were studied. A third tissue biopsy avaible from organs unaffected by either IgG4-RD or cancer was used as internal control. Genomic DNA was extracted from FFPE tissues of organs affected by IgG4-RD, cancer, and control tissue of the same patient. High-throughput sequencing of the beta chain of the TCR of tissue-infiltrating lymphocytes was performed by Adaptive Biotechnologies (Seattle, USA). CDR3 sequences were analyzed with Adaptive software to identify TCR clones shared by IgG4-RD and cancer tissues; VDJdb database was used to identify TCR sequences with known antigen specificities.

Results. Four patients (3 males and 1 female) were included in this study. Pt1 had pancreatic IgG4-RD and colorectal cancer; Pt2 had lung IgG4-RD and prostate cancer; Pt3 had lung and retroperitoneal IgG4-RD and ovarian cancer; Pt4 had pancreatic IgG4-RD and bladder cancer. IgG4-RD was diagnosed within 3 years before or after tumor development. Up to 8.3% of CDR3 sequences in each patient were shared between IgG4-RD and tumor affected tissues but were not identified in control tissues. CDR3 common to IgG4-RD and cancer tissues showed preferred V-J recombination for each patient. HLA-DRB1*11 and DQB1*03 were shared between the four patients. Only 1.7% to 3.5% of shared TCR in each patient were predicted to recognize known CMV, EBV, Influenza, and SARS-CoV-2 specific antigens. Target antigen of most shared TCR was unknown. The analysis of CDR3 nucleotide sequences identified no common rearrangements across samples from all patients.

Conclusions. The evidence of a TCR CDR3 repertoire shared between IgG4-RD and tumor derived tissues but not control tissues from the same patient strongly supports an immunological response against common antigens occurring in IgG4-RD and cancer. A deeper analyses of clonality on affected tissues will improve our understanding of paraneoplastic IgG4-RD and foster the identification of tumor associated antigens of pathogenic relevance for this disease.

INDEX

IgG4-RELATED DISEASE: CASE SERIES MONOCENTRICA ED EFFICACIA DI RITUXIMAB

M. PILLON [1], D. BERRETTI [2], L. PICCO [3], M. CARBONE [2], D. BERTELLE [3], A. PERIN [3], L. MARIUZZI [4], S. CACIOPPO [1], L. OCCHIPINTI [1], S. SACCO [1], I. GIOVANNINI [1], G. DE MARCHI [1], S. DE VITA [1], L. QUARTUCCIO [1]

[1]Azienda sanitaria Friuli Centrale ASUFC, Reumatologia, Dipartimento di Medicina DMED, Università di Udine;
[2]Azienda sanitaria Friuli Centrale ASUFC, UOC Gastroenterologia, Udine;
[3]Azienda sanitaria Friuli Occidentale ASFO, SSD Reumatologia, Pordenone;
[4]Azienda sanitaria Friuli Centrale ASFC, Istituto di Anatomia Patologica, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere una casistica monocentrica di pazienti affetti da IgG4-RD e le relative strategie terapeutiche.
Risultati. La casistica si compone di 29 casi (8 donne e 21 uomini) con età mediana all'esordio di 61 anni (± DS 11.5) seguiti per una mediana di 48 mesi. In 19/29 (65%) casi la diagnosi è stata posta entro il primo anno dall'esordio; in 6/29 (20%) casi dopo 10 anni dall'esordio. 21 casi (72%) mostravano una singola localizzazione mentre 8 casi (27%) un interessamento multiorgano. In 2 casi la patologia ha esordito con tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, entrando in diagnosi differenziale con la sindrome di Sjögren. In un caso a localizzazione endorbitaria e con dosaggio IgG4 sierico nella norma, la biopsia deponeva in prima ipotesi per linfoma MALT, alla rivalutazione istologica si è posta la diagnosi corretta. Una recente diagnosi è stata posta a seguito di biopsia sinoviale dell'articolazione gleno-omerale in un paziente con tumefazione di spalla destra. In 22/29 casi (76%) le IgG4 sieriche erano elevate al basale. La biopsia è stata eseguita in 28/29 casi ed è risultata diagnostica in 25/28 (89%). 23 pazienti hanno ricevuto terapia d'induzione con steroide ad alte dosi (1 mg/kg/die di prednisone o boli steroidei), con risposta iniziale in 20/23 casi (87%). 9 pazienti (39%) hanno presentato una ricaduta durante il tapering dello steroide. RTX è stato utilizzato in 23/29 casi ed è risultato efficace in 22/23. Un paziente è risultato refrattario al RTX ed è stato trattato con Ciclofosfamide per via endovenosa. Esclusi 2 pazienti con un breve follow-up e un paziente che ha sospeso il mantenimento con RTX per insorgenza di polmonite comunitaria, un paziente è in remissione senza terapia, mentre tutti gli altri proseguono la terapia di mantenimento; tra questi, 13 effettuano ritrattamenti periodici con RTX, 2 assumono RTX on demand, 2 assumono Azatioprina e uno Micofenolato in associazione a Tacrolimus post-trapianto di rene. Da segnalare lo sviluppo di ipogammaglobulinemia post-RTX in due pazienti, di cui una complicata da eventi infettivi severi.
Conclusioni. La casistica conferma la prevalenza della malattia nel sesso maschile e nei soggetti di età avanzata. La sintomatologia d'esordio è varia ed è necessario un approccio multidisciplinare. Le IgG4 sieriche non sempre risultano elevate mentre la biopsia è dirimente. Lo steroide si conferma farmaco di scelta per l'induzione ma vi è un'alta tendenza alla recidiva di malattia durante il decalage. RTX si è dimostrato efficace nella maggior parte dei casi; lo schema di mantenimento va individualizzato in base alla risposta clinica, alle comorbidità del paziente ed al contesto pandemico.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

MISCELLANEA (III)

Moderatori: G. Italiano (Caserta), *M. Varenna* (Milano)

VALUTAZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 425 PAZIENTI AFFETTI DA ALGODISTROFIA (CRPS-1)

C. Crotti, A. Amati, R. Di Taranto, F. Orsini, F. Zucchi, M. Varenna
Milano

3D MODELING OF HIP DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) IN POST-MENOPAUSAL WOMEN TREATED WITH ROMOSOZUMAB

F. Giorgio, M. Rossini, C. Benini, A. Fassio, D. Gatti, O. Viapiana, G. Adami
Verona

OSTEOPOROSI E FRATTURE PATOLOGICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO E CONFRONTO DI QUATTRO DIVERSI ALGORITMI

M. Cadar[1], M. Epifanio[1], D. Mohammad Reza Begi[1], I. Bisconti[1], F.R. Di Ciommo[1], E. Platania[1], J. Landro[1], M. Salerno[1], G. Pellegrino[2], S. Truglia[1], F. Conti[1], V. Riccieri[1]
[1]Roma, [2]Milano

MACHINE LEARNING TO CHARACTERIZED BONE SIGNATURE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

G. Adami, O. Viapiana, A. Fassio, C. Benini, D. Gatti, M. Rossini
Verona

INDEX

VALUTAZIONE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 425 PAZIENTI AFFETTI DA ALGODISTROFIA (CRPS-1)

C. CROTTI [1], A. AMATI [1,2], R. DI TARANTO [1,2], F. ORSINI [1], F. ZUCCHI [1], M. VARENNA [1]

[1]U.O.C. Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso. ASST Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. La sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS-1) è patologia estremamente dolorosa e disabilitante. Per le sue caratteristiche cliniche, la gestione di tale patologia è trasversale rispetto a diversi specialisti. Ciò rende ragione dell'esiguità di indagini epidemiologiche che facciano riferimento a casistiche numericamente adeguate. Scopo di questo studio è valutare le variabili demografiche e cliniche in una coorte di pazienti affetti da CRPS-1 di oltre 400 pazienti.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati i soggetti con diagnosi di CRPS-1, formulata secondo i criteri IASP 2012. Tutti i pazienti hanno compilato un questionario sulle variabili epidemiologiche e cliniche. Il test di Mann-Whitney, è stato utilizzato per il confronto di variabili continue, il test Chi2 è stato utilizzato per il confronto tra variabili categoriche; l'analisi di Spearman per lo studio di correlazioni tra variabili continue.

RISULTATI Nel periodo compreso tra 2/2013 e 5/2024 sono stati arruolati 425 pazienti con dia-

Tabella 1: Caratteristiche della popolazione

Popolazione (n=425)	
Donne, n (%)	298 (70.1)
Età, mediana (IQR)	57 (48-64)
Età alla menopausa, mediana (IQR)	50 (48-52)
Fumo (n=244), n (%)	54 (22.1)
Emicrania, n (%)	42 (9.9)
Pregressa frattura, n (%)	96 (22.6)
VAS dolore, mediana (IQR), 0-100 mm	60 (40-73)
Localizzazione, mano/piede, n (%)	195 (45.9)/230 (54.1)
Residenza, n (%)	Lombardia 272 (64.0) Nord Italia (extraLombardia) 83 (19.5) Centro Italia 15 (3.6) Sud Italia 55 (12.9)
Titolo di studio, n (%)	Elementare 4 (1.7) Media inferiore 42 (17.9) Media Superiore 115 (49.1) Laurea 73 (31.2)
Evento scatenante, n (%)	Frattura: 222 (52.2%) Chirurgia: 49 (11.4%) Trauma: 74 (17.4%) Altro: 80 (19%)
Tempo intercorso tra diagnosi di CRPS-1 e inizio terapia, mediana mesi (IQR)	1 (0-3)
Tempo intercorso tra esordio dei sintomi e inizio terapia per CRPS-1, mediana mesi (IQR)	3 (2-6)
Charlson Comorbidity index, mediana (IQR)	1 (1-2)
Pregressa CRPS-1, n (%)	Mano 25 (5.9%) Piede 5 (1.2%)

INDEX

gnosi di CRPS-1 (età mediana 57 anni, F/M: 298(70.1%)/127(29.9%)). Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione sono riportate in Tabella 1.
La decade con maggiore incidenza di malattia si confermava quella tra 50-60 anni.
La localizzazione al piede era più frequente rispetto alla mano (54.1% vs 45.9%) e si caratterizzava per un più elevato ritardo diagnostico e terapeutico (p<0.001), malgrado un'intensità del dolore sovrapponibile a quella della mano. La pregressa frattura era l'evento clinico predisponente più frequente per la localizzazione alla mano, il trauma distorsivo per il piede. Una storia di pregresse fratture si associava significativamente a un esordio postfratturativo di CRPS-1 (p=0.002).
Le pazienti donne presentavano un'età mediana all'esordio maggiore rispetto ai maschi (57 vs 52 anni, p<0.001). I pazienti maschi riportavano una VAS dolore mediana significativamente più bassa delle donne (49.87 vs 57.96, p=0.007), ricevevano terapia più tardivamente (4 vs 3 mesi, p=0.016) e presentavano più frequentemente una localizzazione al piede rispetto alle donne (p<0.001). Precedenti trattamenti farmacologici (FANS, glucocorticoidi, analgesici e clodronato im) e terapie fisiche (US, magnetoterapia, tecarterapia) non influenzavano l'intensità del dolore al momento della nostra osservazione (VAS e McGill Pain Questionare); il precedente ricorso a terapie fisiche determinava un ritardo terapeutico (4 mesi vs 3 mesi, p<0.001). Il tempo intercorso tra esordio e trattamento, infine, correlava con i valori del McGill (p=0.047).
Conclusioni. La localizzazione al piede ed il sesso maschile sono variabili associate ad un ritardo diagnostico; la localizzazione alla mano è più frequentemente legata ad una frattura e i soggetti con fragilità scheletrica, intesa come anamnesi positiva per precedenti fratturativi, hanno maggior rischio di sviluppare CRPS-1 post-frattura. Precedenti terapie diverse da quella con indicazione AIFA non sembrano modificare la sintomatologia dolorosa associata a CRPS-1. Questi risultati vanno considerati al fine di ottimizzare la gestione diagnostica e terapeutica di questi pazienti.

INDEX

3D MODELING OF HIP DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) IN POST-MENOPAUSAL WOMEN TREATED WITH ROMOSOZUMAB

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

Università di Verona, UOC Reumatologia, Verona

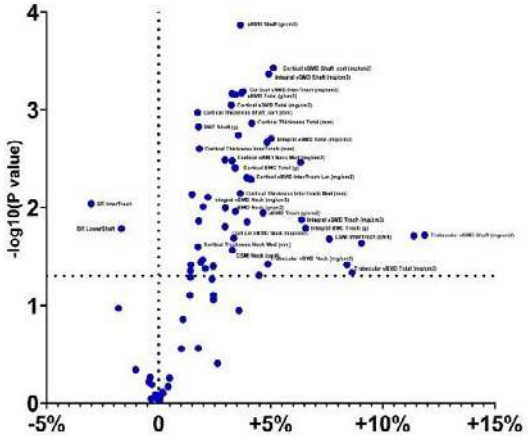
Background. Romosozumab, a sclerostin inhibitor, can increase bone mineral density (BMD) faster and to a higher extent than any other anti-osteoporotic drugs available. However, the precise effects on cortical and trabecular bone are not fully clarified.

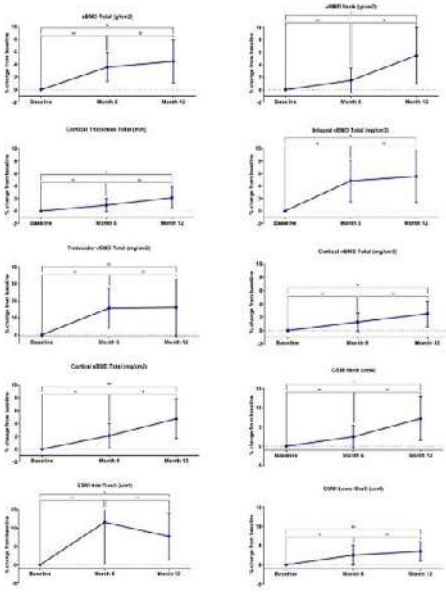
Objectives. To investigate the effect of romosozumab on three-dimensional QTC-like parameters of cortical and trabecular compartments of the proximal femur.

Methods. We conducted a 12-monhts prospective observational study on 41 postmenopausal women treated with romosozumab. Image files of the hip DXA scans at baseline, after 6 and after 12 months of romosozumab were transferred for DXA-based 3D modeling (3D-SHAPER v2.10.1, Galgo Medical, Spain). The software built a QCT-like 3D proximal femur model for each DXA image, based on a database of QCT scans from a reference population. Integral, cortical and trabecular vBMD (mg/cm^3) were extracted.

Other 3D-DXA measurements included: Cortical surface sBMD (mg/cm^2), cortical BMC (g), cortical and trabular volume (cm^3), cortical Thickness (mm), slice area (cm^2), cross-sectional area (CSA, cm^2) and cross-sectional moment of inertia (CSMI, cm4), section modulus (Z, cm^3).

Results. Figure 1 shows the 12-month % variations in 3D-DXA parameters and p-values adjusted with Holm-Šídák method (in X axis the % increase in the parameter and in Y axis the log10 of the p value, the higher the more significant change). The increase in aBMD were paralleled by a significant increase in most trabecular parameters but not cortical parameters. In synthesis: Trabecular vBMD Total (mg/cm^3) increased from





74.82 to 83.56 after 6 months, to 85,98 after 12 months, integral vBMD Total (mg/cm3) increased from 194.7 to 204.4 after 6 months, to 207,4 after 12 months, CSA InterTroch (cm2) increased from 0.97 to 1.03 after 6 months, to 1,06 after 12 months, CSMI InterTroch (cm4) increased from 3.46 to 3.68 after 6 months to 3,78 after 12 months.

Conclusion. ROMO increased most 3D shaper parameters in 6 months, and increased significantly CSMI improving periostal BMD and bone strength that depends on the diameter of bone and not on cortical thickness.

INDEX

OSTEOPOROSI E FRATTURE PATOLOGICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO E CONFRONTO DI QUATTRO DIVERSI ALGORITMI

M. CADAR [1], M. EPIFANIO [1], D. MOHAMMAD REZA BEIGI [1], I. BISCONTI [1], F.R. DI CIOMMO [1], E. PLATANIA [1], J. LANDRO [1], M. SALERNO [1], G. PELLEGRINO [2], S. TRUGLIA [1], F. CONTI [1], V. RICCIERI [1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza, Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milano

La prevalenza dell'osteoporosi nella sclerosi sistemica (ScS) è maggiore rispetto alla popolazione generale (1). I principali algoritmi di stima delle fratture da osteoporosi a dieci anni, ad eccezione del DeFRA, non considerano la ScS ad aumentato rischio. Attualmente non ci sono studi di confronto degli algoritmi per identificare quale sia il migliore da applicare nei pazienti con ScS.

L'obiettivo dello studio è stato confrontare quattro diversi algoritmi di stima di frattura (DeFra, FRAX, Garvan e qFracture) in una coorte monocentrica di pazienti con ScS e analizzare quali caratteristiche cliniche di malattia determinino un aumentato rischio di frattura.

Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati clinici e strumentali di 110 pazienti con ScS che hanno

Tab1.

Algoritmo	Valore (media±DS)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Likelihood ratio	p
FRAX	16,12±11,28	77,42	74,36	3,019	<0,0001
DEFRA	26,34±27,52	93,55	94,87	18,24	<0,0001
Garvan	23,96±16,43	77,42	80,77	4,026	<0,0001
QFracture	13,24±9,725	58,06	52,56	1,224	0,2385

Tab2.

	Rischio >20% (N=47)	Rischio <20% (N=63)	p
Sesso (f/m)	47/0	63/0	ns
Età (anni) (media±DS)	71,62±9,503	66,47±9,747	**0,0067**
Osteoporosi (N,%)	38 (80)	29 (46)	**0,0002**
BMI (media±DS)	22,80±3,18	23,82±4,633	0,2556
Età alla menopausa (anni) (media±DS)	49,58±4,77	49,72±4,05	0,9480
Durata di malattia (anni) (media±DS)	12,00±8,57	11,21±7,78	0,7438
dSSc (N, %)	12 (26)	10 (16)	0,2103
mRSS (media ±SD)	7,04±8,83	5,26±8,34	0,1415
Raynaud (N, %)	45 (96)	60 (95)	0,8996
Puffy fingers (N, %)	24 (51)	33 (52)	0,2603
Sclerodattilia (N, %)	33 (70)	43 (68)	0,8259
Ulcere digitali (N, %)	12 (25)	11 (17)	0,3031
Pitting scars (N, %)	15 (32)	10 (16)	**0,0470**
Calcinosi (N, %)	14 (30)	6 (10)	**0,0064**
Telangiectasia (N, %)	32 (68)	38 (57)	0,4022
Scleroderma pattern (N, %)	42 (89)	51 (81)	0,2274
- Early (N, %)	17 (36)	16 (25)	0,2226
- Active (N, %)	10 (21)	19 (30)	0,2956
- Late (N, %)	15 (32)	16 (25)	0,4522
Ipertensione polmonare (N, %)	6 (13)	4 (6)	0,2468
Interstiziopatia polmonare (N, %)	19 (40)	22 (35)	0,5547
ANA (N, %)	46 (97)	62 (98)	0,8338
- ACA (N, %)	24 (51)	32 (51)	0,9776
- ATA (N, %)	10 (21)	17 (27)	0,4914
- ARNP3 (N, %)	2 (4)	1 (2)	0,3954
Terapia con cortisone (N, %)	14 (30)	13 (21)	0,2699
T score lombare (media ±SD)	-1,94±0,79	-1,30±1,25	**0,0033**
T score femore intero (media ±SD)	-2,14±0,86	-1,29±0,98	**<0.0001**

INDEX

eseguito una MOC DEXA fra il 2021 e il 2023 e per ogni paziente sono stati applicati i quattro algoritmi. Sono stati confrontati i valori dei singoli algoritmi e successivamente è stata effettuata una curva ROC per verificare quale di essi presentava la migliore capacità di identificazione delle fratture presenti. Tutti i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al rischio di frattura con un cutoff di 20% identificato dall'algoritmo con migliore sensibilità e specificità e ne sono stati confrontati i dati clinico-demografici, di laboratorio e strumentali.

Risultati. Dei 110 pazienti esaminati, tutte donne e con un'età media di 68,7±9,9 anni, 67 presentavano una diagnosi di osteoporosi e 31 una storia di frattura da fragilità (FF) per un totale di 50 fratture totali. In Tab1 sono riassunti i risultati degli algoritmi applicati alla coorte in studio. Applicando la curva ROC, l'algoritmo che performava meglio risultava essere il DeFRA ($p<0.0001$, sensibilità 93,6% specificità 94,9%, LR 18.24). La più alta correlazione è stata trovata fra FRAX e Garvan ($r=0.780$, CI 0,69 - 0,84, $p<0.001$) mentre la più bassa fra DeFRA e qFracture ($r=0,257$, CI 0,07 - 0,43, $p=0,007$).

In Tab2 sono riportate le principali caratteristiche cliniche, di laboratorio e strumentali dei due gruppi divisi in base al rischio di frattura >20% (n= 47) e <20% (n=63). I pazienti del primo gruppo presentavano un'età media più avanzata ($p=0,0067$), più frequenti calcinosi ($p=0,0064$) e pitting scars ($p=0,047$).

Discussione. Dal nostro studio emerge come il DeFra risulti il miglior algoritmo utilizzabile per l'identificazione del rischio di frattura nei pazienti con ScS, probabilmente perché è l'unico algoritmo a considerare specificamente la ScS tra gli item. L'età più avanzata, la presenza di calcinosi e di pitting scars potrebbero essere elementi utili per individuare quei pazienti a maggior rischio di frattura per i quali è indicato un trattamento precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Tu X, et al Clin Rheumatol. 2023

INDEX

MACHINE LEARNING TO CHARACTERIZED BONE SIGNATURE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

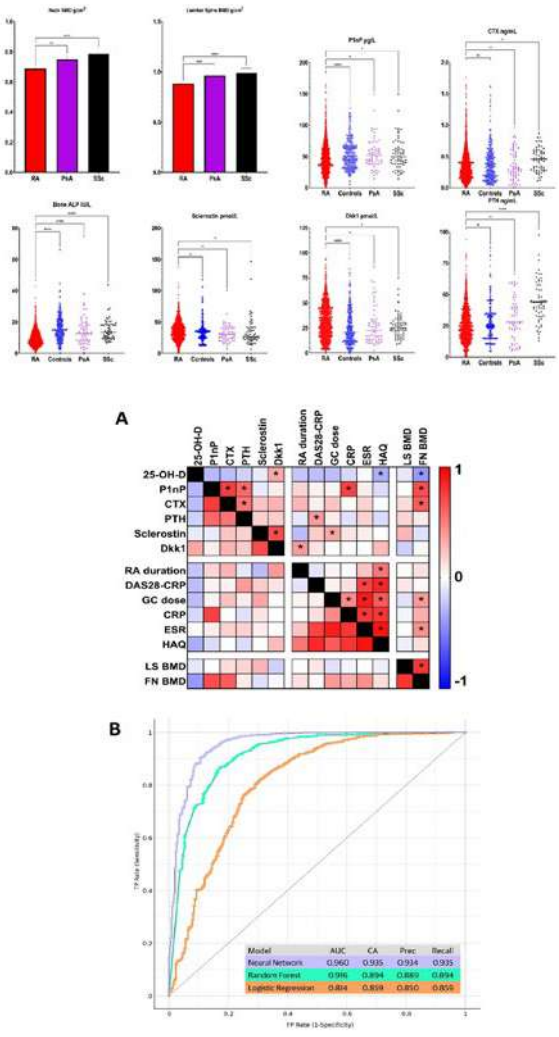
G. ADAMI, O. VIAPIANA, A. FASSIO, C. BENINI, D. GATTI, M. ROSSINI

Università degli Studi di Verona

Background. Bone metabolism is disrupted in rheumatoid arthritis (RA); however, the RA's metabolic signature is poorly known. The objective of the study is to further characterize the RA's bone metabolic profile and compare it to psoriatic arthritis (PsA), systemic sclerosis (SSc), and healthy controls.

Material and methods. We did a cross-sectional case-control study on consecutively enrolled patients and age-matched controls. We collected clinical characteristics, serum biomarkers related to bone metabolism and Bone Mineral Density (BMD). A multiple correlation analysis using Spearman's rank correlation coefficient was conducted within the RA patient group to investigate associations between biomarker levels and clinical variables. Machine learning (ML) models and Principal Component Analysis (PCA) was performed to evaluate the ability of bone biomarker profiles to differentiate RA patients from controls. We ran three different ML models (random forest, neural network, logistic regression) considering the following features in addition to all serum biomarkers tested: cumulative glucocorticoid intake, age, gender, CRP levels, csDMARD and b/tsDMARD use. To assess the performance of these machine learning models, we employed standard evaluation metrics, including classification accuracy (CA), precision, recall, and receiver operating characteristic (ROC) curves with area under the curve (AUC) analysis. We implemented cross-validation (10 folds, stratified) to ensure the robustness of our models and mitigate overfitting.

Results. A total of 1883 participants were included in the analysis, comprising 1462 Rheumatoid Arthritis (RA) patients, 60 Psoriatic Arthritis (PsA) patients, 62 Systemic Sclerosis (SSc) patients, and 359 age-matched healthy controls. We found significantly lower BMD in RA patients compared to PsA, and Systemic Sclerosis SSc groups. RA patients exhibited higher Dkk1, sclerostin and lower P1nP and B-ALP levels than controls. No significant differences in CTX levels were noted. Figure 1 shows the relevant markers. Correlation analysis revealed associations be-



tween bone biomarkers and clinical variables (Figure 2A). PCA and ML highlighted distinct biomarker patterns in RA, which can effectively discriminate bone biomarker profiles in RA from controls (Figure 2B).

Conclusions. Our study helped uncover the distinct bone profile in RA, including changes in bone density and unique biomarker patterns. These findings enhance our comprehension of the intricate links between inflammation, bone dynamics, and RA activity, offering potential insights for diagnostic and therapeutic advancements in managing bone involvement in this challenging condition.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

MISCELLANEA (IV)

Moderatori: E. Gremese (Rozzano, MI), *D. Marotto* (Olbia)

LONG TERM OUTCOMES OF A EUROPEAN COHORT OF IgG4-RD PATIENTS

M. Lanzillotta[1], K. Overbeek[2], J. Poulsen[3], O. Vinge Holmquist[4], P. Macinga[5], M. Lohr[6], L. Dagna[1], E. Della Torre[1]
[1]Milano, [2]Rotterdam – NL, [3]Aalborg – DK, [4]Trondheim - NO, [5]Prague – CZ, [6]Stockholm – SE

UTILITÀ CLINICA DELLA 18F-FDG PET/CT NEL VALUTARE L'ETEROGENEITÀ DEI PAZIENTI CON FUO E IUO. RISULTATI DI UNO STUDIO REAL-LIFE

I. Di Cola[1], S. Bindoli[2], S. Désarnaud[3], P. Ruscitti[1], A. Kas[3], B. Fautrel[3]
[1]L'Aquila, [2]Padova, [3]Paris – FR

EXPLORING THE DTX1 GENE EXPRESSION IN HLA-B27 TRANSGENIC RATS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS

E. Cela[1], M. Lauraine[2], B. Cherqaoui[2], M. Breban[2], L.M. Araujo[2]
[1]Roma, [2]Paris – FR

IMPATTO DEL SESSO FEMMINILE SULLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

L. Scagnellato[1], G. Cozzi[1], M. Lorenzin[1], F. Oliviero[1], C. Montecucco[2], B. Raffeiner[3], S. Farah[4], A. Damasco[1], F. Salaffi[4], R. Ramonda[1]
[1]Padova, [2]Pavia, [3]Bolzano, [4]Jesi, AN

INDEX

LONG TERM OUTCOMES OF A EUROPEAN COHORT OF IgG4-RD PATIENTS

M. LANZILLOTTA [1], K. OVERBEEK [2], J. POULSEN [3], O. VINGE HOLMQUIST [4], P. MACINGA [5], M. LOHR [6], L. DAGNA [1], D.T. EMANUEL [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy, and Rare Diseases, San Raffaele Scientific Institute, Milan;
[2]Gastro Unit, Rotterdam;
[3]Allborg, Unit of Gastroenterology, Aalborg, Denmark;
[4]Trondheim, Unit of Pancreatic Surgery, Trondhiem, Norway;
[5]Unit of Internal Medicine, Prague, Czech Republic; [6]Gastor Center, Stockholm, Sweden

Aims. IgG4-related disease (IgG4-RD) responds well to glucocorticoids, but relapses are common requiring multiple treatment courses and ultimately leading to end-organ damage and treatment-related morbidity. To date, scant reports exist on the long-term outcomes of these patients. Moreover, the role of maintenance treatment in preventing disease relapse is still debated.

Aim and method. We aimed to evaluate the long-term outcomes of a large European cohort of patients with IgG4-RD and to assess the role of maintenance treatment in preventing disease relapse. Patients with IgG4-RD fulfilling available criteria were included in this multicentric retrospective study within the PrescrAIP framework involving 40 European university Hospital. Relapses were defined as new onset of either AIP related symptoms or radiological abnormalities after a successful induction of remission. Patients without either complete or partial remission were excluded. The primary endpoint was time to relapse. Predictors of relapse were identified by multivariable logistic regression. A bootstrapping technique was performed to internally validate the model. Regression coefficients from the multivariable model were employed to develop a score for computing the risk of relapse for each patient. Patients were divided into four categories according to the score, from the lowest to highest risk of relapse.

Results. 477 patients were included in this analysis (325 male, 68%). Mean age at baseline was 59 (IQR 40-68). 60% of the patients presented with jaundice while 7% of the patient with acute pancreatitis. Other organs involvement was present in 238 patients (48%), being biliary involvement the most frequent one (40%). After a mean follow up of 32 months (IQR 13-68), 150 (31%) AIP relapses occurred. After accounting for confounders, biliary tree involvement (OR 1.62 95%CI 1.1-2.2), acute pancreatitis at baseline (OR 2.1 95%CI 1.1-4.2), increased serum IgG4 level (OR 1.2 95%CI 0.9-1.7) were independently associated with relapse, while AIP presenting as a focal mass resulted in a protective factor (OR 0.65 95%CI 0.46-0.92). Notably, any maintenance treatment reduced the relapse rate after correcting for the above-mentioned risk factors (OR 0.51, 95%CI 0.37-0.72). There was no difference in term of relapse free survival between maintenance treatment with any anti-rheumatic drugs (azathioprine, methotrexate, mycophenolate) and low-dose GCs. Maintenance treatment reduced relapse rate only in patients with higher relapse risk.

Conclusion. Several disease features increase the risk of relapse IgG4-RD. Any of the maintenance treatment reduce relapse rate in IgG4-RD. Patients showing multiple risk factors for relapse benefit the most from maintenance treatment. The development of a score predicting disease relapse can lead toward a personalized approach in IgG4-RD management.

INDEX

UTILITÀ CLINICA DELLA 18F-FDG PET/CT NEL VALUTARE L'ETEROGENEITÀ DEI PAZIENTI CON FUO E IUO. RISULTATI DI UNO STUDIO REAL-LIFE

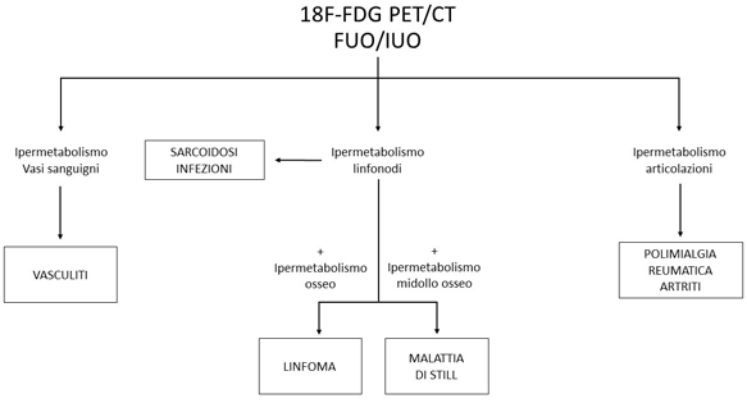
I. DI COLA [1], S. BINDOLI [2], S. DÉSARNAUD [3], P. RUSCITTI [1], A. KAS [3], B. FAUTREL [3]

[1]Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila;
[2]Azienda-Ospedale Università di Padova;
[3]APHP Sorbonne Université, Parigi, France

Scopo del lavoro. La febbre di origine sconosciuta (FUO) è definita come una condizione caratterizzata da febbre (>38,3°C) senza apparente spiegazione, nonostante l'esecuzione di test diagnostici standard minimi in un paziente immunocompetente. L'infiammazione di origine sconosciuta (IUO) è definita come una malattia che dura più di 3 settimane, in cui la temperatura corporea è <38,3°C, i marcatori infiammatori sono elevati e per cui non è stato possibile stabilire una diagnosi, dopo almeno 3 visite ambulatoriali o 3 giorni di indagini in ambito ospedaliero. In questo studio abbiamo voluto valutare l'utilità della 18F-FDG PET/CT nella diagnosi dei pazienti con FUO e IUO.

Materiali e metodi. Abbiamo identificato tutti i pazienti con FUO/IUO sottoposti a 18F-FDG PET/CT presso l'Ospedale Universitario Pitié-Salpêtrière (Parigi-Francia) tra il 2009 e il 2022. I criteri di inclusione erano i. età compresa tra 16 e 70 anni; ii. febbre >38°C in almeno due occasioni o durata della febbre >3 settimane; marcatori infiammatori elevati (CRP>5 mg/dL). I criteri di esclusione erano i. trattamento con prednisone o equivalente ad una dose >10 mg/die; ii. trattamento con DMARD biologici al momento dell'esame o nei 10 giorni precedenti. Le cartelle cliniche dei pazienti sono state esaminate e i risultati della 18F-FDG PET/CT sono stati analizzati dopo la stratificazione in 3 gruppi di malattie: i. pazienti con neoplasie, ii. pazienti con infezioni, iii. pazienti con disturbi infiammatori immuno-mediati (IMID).

Risultati. Di 331 pazienti valutati, 81 sono stati classificati come FUO e 250 come IUO. Tra questi pazienti, 128 (38,7%) presentavano reperti di ipermetabolismo alla 18F-FDG PET/CT in una o più aree. Le diagnosi finali di questi pazienti sono state: 16 neoplasie (principalmente linfomi), 42 infezioni (principalmente sepsi ed infezioni polmonari) e 70 pazienti con IMID. I pazienti con diagnosi di neoplasia erano caratterizzati da una maggiore



INDEX

prevalenza di ipermetabolismo dei linfonodi (p=0,008) e delle ossa (p=0,003), rispetto agli altri gruppi. Nel gruppo delle infezioni, 18 pazienti (42,90%) hanno mostrato ipermetabolismo dei linfonodi. Il gruppo IMID era il più eterogeneo. L'ipermetabolismo linfonodale è stato riscontrato soprattutto nella malattia di Still (83,33%) e nella sarcoidosi (100%). Inoltre, l'ipermetabolismo del midollo osseo è stato descritto in 4 pazienti (6,67%) con malattia di Still. L'ipermetabolismo dei vasi sanguigni è stato descritto in quasi tutti i pazienti (85,71%) con vasculite. L'ipermetabolismo delle articolazioni è stato descritto in pazienti con polimialgia reumatica (100%) e spondiloartrite (100%).

Conclusioni. L'esecuzione di 18F-FDG PET/CT è interessante nei pazienti con FUO/IUO per identificare modelli di ipermetabolismo suggestivi di neoplasia, infezione o IMID. Nel nostro lavoro proponiamo un algoritmo diagnostico pratico che possa aiutare i medici e guidarli verso una diagnosi accurata e tempestiva nella pratica clinica (Fig. 1).

INDEX

EXPLORING THE DTX1 GENE EXPRESSION IN HLA-B27 TRANSGENIC RATS AND SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS

E. CELA [1], M. LAURAINE [2,3], B. CHERQAOUI [2,3], M. BREBAN [2,3,4], L.M. ARAUJO [2,3]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, University of Rome Tor Vergata, Rome;
[2]Infection & Inflammation, UMR 1173, Inserm, UVSQ/Université Paris Saclay, Paris, France;
[3]Laboratoire d'Excellence Inflamex, University Paris-Centre, Paris, France;
[4]Rheumatology Division, Ambroise Paré Hospital, AP-HP, Paris, France

Introduction. Spondyloarthritis (SpA) is a chronic rheumatic disease with an important genetic predisposition due to the HLA-B27. Th17 cells play an important role in SpA development. An overexpression of the Deltex 1 (Dtx1) gene was previously shown through RNAseq transcriptomic analysis in naïve CD4+T cells from HLA-B27 transgenic rats (B27 rats), as compared to non-transgenic (NTG) control rats. This gene plays an important role in the regulation of the Notch signaling and in the differentiation of Th17 cells. To our knowledge, there are currently no studies addressing the role of DTX1, therefore we decided to explore the association of this gene and SpA.

Objectives.

– Confirm by qRT-PCR the expression of DTX1 in a cohort of B27 rats.
– Analyse whether those findings are transposable to SpA patients, in relation with disease activity and treatment.

Methods. The animal cohort included B27 rats (n=10) with established disease and age-matched NTG rats (n=10). Naïve CD4+T-cell population (CD4+CD25-CD62L+) was isolated by flow cytometry from mesenteric lymph nodes cells. The human cohort included 32 axial SpA patients fulfilling the ASAS classification criteria and 25 healthy controls (HC) (Table 1). The SpA group was divided according to the use of targeted DMARDs (tDMARDs) or biological DMARDs (bDMARDs) therapy, both included in ('SpA Bio") and those who were not ('SpA 0'). Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were collected and naïve CD4+ T cells (CD4+CD45RA+

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the SpA and HC groups

	Healthy Controls	SpA Bio	SpA 0
N.	25	19	13
Female (%)	13 (52.1)	13 (68.3)	6 (46.2)
Age (yo)	43.65± 10.3	50.5± 11.1	41.8 ± 12.2
Disease duration	/	24.1± 10.5	16.5 ± 7.4
HLA B27 (%)	0	18 (94.8)	100
bDMARDs (%)	0	18 (94.8)	/
tDMARDs (%)	/	1 (5.2)	/
Anti TNF (%)	/	14 (73.7)	/
Anti IL17 (%)	/	4 (21.1)	/
Anti JAK (%)	/	1 (5.2)	/
BASDAI	/	30.7± 25.1	37.7± 13.3

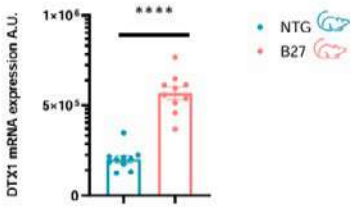


Figure 1. *Dtx1* mRNA expression in HLA-B27 transgenic and NTG rats naïve CD4+ T cells. A significant overexpression of *Dtx1* gene was confirmed in the HLA-B27, as compared to NTG littermates. The results are expressed as mean ± SEM (**** $p < 0.0001$).

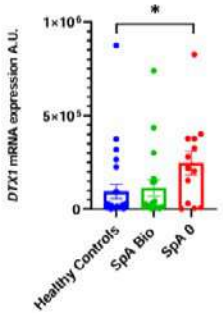


Figure 2. *DTX1* mRNA expression in the human cohort. The mRNA expression was assessed by qRT PCR analysis of cDNA from sorted peripheral blood naïve CD4+ T cells. There was a significant difference in DTX1 expression only in the "SpA 0" patients, as compared to the HC- (* p= 0.03). The results are expressed as mean + SEM.

INDEX

CD45RO-CCR7+) were sorted by flow cytometry. RNA extraction and cDNA synthesis were performed on rat or human naïve CD4+Tcell, followed by qRT-PCR.

Results. We confirmed a significant overexpression of Dtx1 in resting naïve CD4+T cells from B27 as compared to NTG rats ($p<0.0001$) (Figure 1). With regard to the human cohort, almost all SpA patients were HLA-B27 positive (94.8%), while no such case was recorded in the HC Group (Table 1).

– Similar to B27 rats, SpA patients expressed higher levels of DTX1 in their naïve CD4+T cells than HC, that was close to statistical significance ($p=0.051$) (Figure 2).
– Strikingly, patients without tDMARDs/bDMARDs had a higher expression of DTX1, than those treated with tDMARDs/bDMARDs, in whom DTX1 mRNA levels were similar to the HC group. Thus, there was a significant difference in DTX1 expression only in the 'SpA 0' patients, as compared to the HC.(Figure 2; $p=0.03$).
– However, the level of BASDAI was not correlated with DTX1 gene expression, suggesting that its relationship with targeted therapy depended rather on the treatment by itself than on its effect on disease activity.

Conclusions. The DTX1 gene was similarly overexpressed in the naïve CD4+Tcells from B27 rats and SpA patients. However, such overexpression was only observed in patients that did not receive tDMARDs/bDMARDs. Further analysis will be needed to understand the role of DTX1 expression in SpA pathogenesis.

INDEX

IMPATTO DEL SESSO FEMMINILE SULLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

L. SCAGNELLATO [1], G. COZZI [1], M. LORENZIN [1], F. OLIVIERO [1], C. MONTECUCCO [2], B. RAFFEINER [3], S. FARAH [4], A. DAMASCO [1], F. SALAFFI [4], R. RAMONDA [1]

[1]UOC Reumatologia, Università di Padova;
[2]Reumatologia, IRCCS Policlinico San Marco, Pavia;
[3]Servizio di Reumatologia, Ospedale di Bolzano;
[4]Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

Scopo del lavoro. Analizzare l'impatto del sesso femminile sulla presentazione e sulla diagnosi di artrite microcristallina, inclusa la gotta e la malattia da deposizione di pirofosfato di calcio (CPPD) in una coorte italiana multicentrica.

Materiali e metodi. Questo studio prospettico multicentrico italiano presenta i dati preliminari raccolti dal 1° gennaio 2023 al 15 novembre 2024 dai centri aderenti al gruppo di studio SIR delle artropatie microcristalline. Prevede l'arruolamento di tutti i pazienti che si presentano con mono-oligoartrite acuta definita come coinvolgimento infiammatorio di meno di 4 articolazioni sviluppatosi entro 4 settimane. Individui con diagnosi pregressa di altre malattie muscoloscheletriche infiammatorie sono state escluse dallo studio, così come i pazienti con artropatia da deposito di idrossiapatite. Per ciascun soggetto arruolato sono stati indagati indici demografici, abitudini alimentari, abitudine tabagica, farmacoterapie in uso, comorbidità, indagini effettuate per la diagnosi (esami bioumorali da sangue periferico, analisi del liquido sinoviale, radiografie, ecografie, TC, risonanza magnetica, DECT) e patient reported outcomes (VAS dolore, VAS attività di malattia, VAS stato generale di salute). La diagnosi viene indicata da ciascun sperimentatore come: gotta acuta, gotta cronica riacutizzata, CPPD, artropatia microcristallina non definita.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 399 pazienti corrispondenti ai criteri di inclusione, di cui il 34% (136) di sesso femminile. Le pazienti di sesso femminile presentano un'età significativamente maggiore rispetto agli uomini (media 67.1 vs 63.8 anni, p=0.008), un BMI inferiore (media 24.3 vs 27.4 p<0.001) e una quota molto maggiore di comorbidità (60.3% vs. 17.2%, p<0.001). I due gruppi si differenziano inoltre per le abitudini di vita dichiarate e per il coinvolgimento articolare, che nei pazienti di sesso maschile è prevalentemente del piede (55.6%) e del ginocchio (22.6%), mentre nelle donne risulta più eterogeneo (ginocchio 36.7%, mano 21.3%, piede 19.1%, caviglia 9.5%). Le pazienti femmine mostrano inoltre livelli di dolore e di stato di salute significativamente peggiori rispetto ai pazienti maschi. Nonostante le donne siano sottoposte più frequentemente ad artrocentesi per analisi del liquido sinoviale e radiografie rispetto agli uomini, una proporzione decisamente maggiore (37.5% vs 14.4%) ha ottenuto una diagnosi di artropatia microcristallina non definita. La diagnosi predominante nelle pazienti di sesso femminile è CPPD (45.5%), mentre negli uomini la diagnosi principale è gotta acuta (20.3%) o cronica riacutizzata (50.2%). Predittori indipendenti per l'esecuzione di analisi del fluido sinoviale, ecografia e radiografia sono la presenza di comorbidità e il livello di dolore, ma non il sesso.

Conclusioni. In questa coorte multicentrica le pazienti di sesso femminile sono spesso individui anziani con comorbidità e bassa qualità di vita. Nonostante siano sottoposte a diversi tipi di indagini tra cui analisi del liquido sinoviale, ecografie e radiografie, quasi il 40% non raggiungono una diagnosi definitiva.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: E. Bartoloni Bocci (Perugia), *A. Picchianti Diamanti* (Roma)

MEMBRANE ATTACK COMPLEX DEPOSITION DISCRIMINATES DERMATOMYOSITIS MUSCLE BIOPSY FROM ANTI-SYNTHETASE SYNDROME

M. Fornaro, F. Girolamo, L. Coladonato, M. Ruggieri, G. Lopalco, M. Morrone, F. Iannone
Bari

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO SULL'ACCURATEZZA DELL'ECOGRAFIA MUSCOLARE IN B-MODE

C. Galluzzo[1], N. Pipitone[1], N. Possemato[1], F. Crescentini[1], B. Fautrel[2], Y. Allenbach[2], C. Salvarani[1], O. Benveniste[2]
[1]Reggio Emilia, [2]Paris – FR

HARMONIZATION OF DIGITAL IMAGE ANALYSIS OF SALIVARY GLAND HISTOLOGICAL PARAMETERS IN SJÖGREN'S DISEASE

M.T. Rizzo[1], S.C. Liefers[2], G. Cavallaro[3], B. Van Der Vegt[2], S. Colafrancesco[4], A. Zabotti[1], L. Quartuccio[1], A. Pulvirenti[3], A. Tappuni[5], N. Sutcliffe[5], S. De Vita[1], C. Pitzalis[5], F.G. Kroese[2], M. Bombardieri[5], G.M. Verstappen[2], E. Pontarini[5]
[1]Udine, [2]Groningen – NL, [3]Catania, [4]Pieve Emanuele, MI, [5]London – UK

CONFRONTO TRA PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI CON MALATTIA DI SJÖGREN: UNO STUDIO MULTICENTRICO

F. Riccio[1], S. Gandolfo[1], S. Ancona[2], R. Irace[1], A. Marino[3], G. Simonini[4], S. Campus[5], F. Baldo[3], E. Marrani[4], A. Mauro[3], S. D'Elios[6], A. Civino[7], C. Covizzi[8], V. Manfrè[9], R. Naddei[1], R. Loconte[10], V. Ibba[5], F. Alessi[2], M. Gattorno[2], C. Malattia[2], F. Ciccia[1]
[1]Napoli, [2]Genova, [3]Milano, [4]Firenze, [5]Cagliari, [6]Pisa, [7]Lecce, [8]Torino, [9]Udine, [10]Bari

INDEX

MEMBRANE ATTACK COMPLEX DEPOSITION DISCRIMINATES DERMATOMYOSITIS MUSCLE BIOPSY FROM ANTI-SYNTHETASE SYNDROME

M. FORNARO [1], F. GIROLAMO [2], L. COLADONATO [1], M. RUGGIERI [3], G. LOPALCO [1], M. MORRONE [1], F. IANNONE [1]

[1]Unit of Rheumatology, Department of Precision and Regenerative Medicine, Area Jonica (DiMePRe-J), University of Bari;
[2]Unit of Human Anatomy and Histology, Department of Translational Biomedicine and Neuroscience DiBraiN, Bari;
[3]Neurochemistry Lab, Department of Translational Biomedicine and Neuroscience DiBraiN, University of Bari

Objective. The objective of this study was to compare muscle biopsies between patients with Dermatomyositis (DM) and Anti-Synthetase Syndrome (ASS), by analyzing histological, immunohistochemical, and inflammatory aspects.

Materials and methods. Muscle biopsy samples from 31 patients with DM and 10 patients with ASS were analyzed. The evaluated parameters included age, CPK levels, MMT-8 score, and various histological, immunohistochemical, and inflammatory characteristics such as perifascicular atrophy, necrotic fibers, membrane attack complex (MAC) deposition, major histocompatibility complex (MHC-I) increase, and perimysial connective tissue fragmentation. Fisher's exact test and t-test for paired samples were used to assess differences. A ROC curve was built to assess specificity and sensitivity.

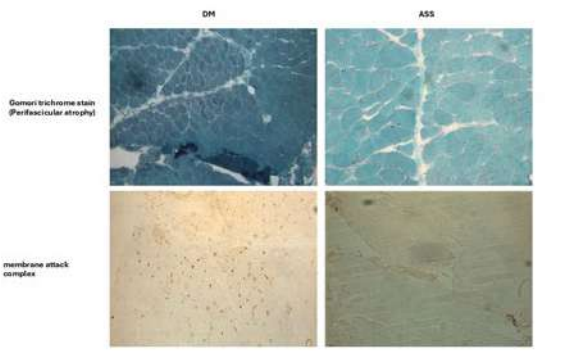
Results. Patients with DM had a mean age of 54 years (SD 18) compared to 57 years (SD 15) for patients with ASS. Median CPK levels were similar between the two groups. Table 1 reports all data found. Perifascicular atrophy was more common in DM patients (80.6% vs 50%), as were necrotic fibers (56.5% vs 33.4%), regenerating fibers (63.3% vs 40%), and MHC-I increase, without reaching statistical significance. Perimysial connective tissue fragmentation was slightly higher in ASS patients (40% vs 35.5%), but no statistical differences were observed. MAC deposition on vessels was significantly higher in DM patients (71% vs 20%, p<0.01). All inflammatory markers,

Table 1. Clinical and muscle biopsy characteristics of Anti-synthetase syndrome and Dermatomyositis patients

	Anti-synthetase syndrome (10 pt)	Dermatomyositis (31 pt)
F/M, n(%)	4 (40) /6(60)	21 (67.7) /10(32.3)
Age, mean (SD)	57 (15)	54 (18)
CPK, median (IQR)	483 (160-1865)	563 (95-1915)
MMT-8, mean (SD)	75 (70-79)	73 (61-78)
Histological Aspects		
Perifascicular atrophy, n. (%)	5 (50)	25 (80.6)
Necrotic fibers, n. (%)	2 (33.4)	13 (56.5)
Perifascicular necrosis, n. (%)	1 (10)	7 (22.6)
Regenerating fibers, n. (%)	4 (40)	19 (63.3)
Perimysial connective tissue fragmentation, n. (%)	4 (40)	11 (35.5)
Immunohistochemical Aspects		
Increased MHC-I, n. (%)	4 (40)	21 (67.7)
Increased MHC-II, n. (%)	1 (10)	5 (16.1)
MAC on fibers, n. (%)	2 (20)	9 (29)
MAC on vessels, n. (%)	2 (20)	22 (71) *
Inflammatory Aspects		
Endomysial inflammatory infiltrates, n. (%)	1 (10)	12 (38.7)
Perimysial inflammatory infiltrates, n. (%)	4 (40)	17 (54.8)
CD68, n. (%)	3 (30)	21 (67.7)
CD4, n. (%)	0 (0)	2 (6.5)
CD8, n. (%)	1 (10)	5 (16.1)
CD20, n. (%)	1 (10)	8 (25.8)

*p<0.01

Figure 1. muscle samples from Dermatomyositis (DM) and Anti-synthetase patients (ASS)



INDEX

including CD68, CD4, CD8, and CD20, as well as endomysial and perimysial inflammatory infiltrates, were more elevated in DM patients, but without statistical significance. According to the ROC curve (AUC 0.755), MAC deposition on capillaries has a sensitivity and specificity of 71% and 80%, respectively, in discriminating DM from ASS.

Conclusions. MAC deposition is significantly higher in the muscles of DM patients compared to those with ASS, characterizing a key difference between the two conditions. This suggests that the pathogenic mechanisms underlying DM may more intensely involve the complement pathway, as evidenced by the greater MAC deposition in muscle tissues. These findings underscore the importance of considering the role of the complement pathway in the pathogenesis of DM, and they may guide the development of targeted therapeutic strategies for patients with this condition.

INDEX

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO SULL'ACCURATEZZA DELL'ECOGRAFIA MUSCOLARE IN B-MODE

C. GALLUZZO [1], N. PIPITONE [1], N. POSSEMATO [1], F. CRESCENTINI [1], B. FAUTREL [2], Y. ALLENBACH [3], C. SALVARANI [1], O. BENVENISTE [3]

[1]Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Unità di Reumatologia, Reggio Emilia;
[2]Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Département de Rhumatologie, Paris, France;
[3]Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Paris, France

Scopo del lavoro. L'obiettivo principale di questo studio era valutare la capacità dell'ecografia (US) di identificare alterazioni in muscoli selezionati in pazienti con IIM e valutare la sua accuratezza diagnostica. Gli obiettivi secondari erano valutare se vi fossero differenze in vari parametri tra pazienti con diversi outcome ecografici e confrontare le prestazioni dell'US con quelle della risonanza magnetica (RM).

Materiali e metodi. Questo studio prospettico, cross-sectional, in singolo cieco ha arruolato pazienti con miopatia infiammatoria sospetta o confermata, da aprile a novembre 2023. Sono state condotte valutazioni ecografiche in B-mode su 16 muscoli bilateralmente, valutando l'ecointensità e l'ecostruttura muscolarecon acquisizione video. I risultati sono stati definiti positivi o negativi basandosi sulla valutazione qualitativa. Sono stati raccolti dati demografici, antropometrici ed indicatori clinici e laboratoristici come i livelli sierici di CK (U/L) e la misurazione della forza muscolare.
Inoltre, sono stati analizzati i dati di RM disponibili per i pazienti arruolati. Valutandone la positività e negatività sulla base dell'intensità del segnale nelle sequenze T1-pesate o STIR.

Risultati. Il gruppo di studio era composto da 40 pazienti, dei quali 26 pazienti affetti da IIM, 8 pazienti affetti da altra miopatia e 6 soggetti sani. I pazienti con miosite a corpi inclusi (IBM) sono stati categorizzati in un gruppo separato rispetto alla categoria IIM a causa delle loro caratteristiche ecografiche distinte. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad US, 31 di essi avevano dati RM disponibili. L'intervallo mediano tra US e RM era di 4 giorni (0-2482). Considerando la diagnosi clinica effettuata dall'esperto come standard diagnostico, nel sottogruppo IIM, l'US ha dimostrato una sensibilità dell'84,6% e una specificità del 35,7%, con un VPP del 71,0% e un VPN del 55,6%. La RM ha mostrato una sensibilità del 68,4%, specificità del 41,7%, VPP del 65,0% e VPN del 45,5%. Il kappa di Cohen indicava un accordo sostanziale tra US e RM (Kappa =0,620, 83% di concordanza, p=0,004), includendo solo i pazienti per i quali l'intervallo tra US e RM era inferiore a 30 giorni. L'analisi statistica ha rivelato differenze significative nella durata della malattia e nella forza muscolare tra positivi e negativi sia per US che per MRI. La regressione logistica binomiale indicava un'associazione significativa tra la durata della malattia e la positività sia dell'US che della MRI.

Conclusioni. l'US muscolare qualitativa ha dimostrato una sensibilità diagnostica comparabile alla RM, presentando i medesimi limiti circa la specificità, ma con una sostanziale concordanza fra le metodiche. Il nostro studio sostiene una più ampia adozione dell'US muscolare nella diagnosi delle IIM. L'accessibilità, il minor costo e le prestazioni diagnostiche dell'US la rendono uno strumento promettente. Tuttavia, questi risultati richiedono ulteriori convalidazioni in studi multicentrici più ampi per confermare l'affidabilità dell'US come strumento diagnostico per le IIM.

INDEX

HARMONIZATION OF DIGITAL IMAGE ANALYSIS OF SALIVARY GLAND HISTOLOGICAL PARAMETERS IN SJÖGREN'S DISEASE

M.T. RIZZO [1], S.C. LIEFERS [2], G. CAVALLARO [3], B. VAN DER VEGT [4], S. COLAFRANCESCO [5], A. ZABOTTI [1], L. QUARTUCCIO [1], A. PULVIRENTI [6], A. TAPPUNI [7,8], N. SUTCLIFFE [7], S. DE VITA [1], C. PITZALIS [7,9], F.G. KROESE [2], M. BOMBARDIERI [7,9], G.M. VERSTAPPEN [2], E. PONTARINI [9]

[1]Rheumatology Clinic, Department of Medicine, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, University of Udine; [2]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; [3]Department of Physics and Astronomy, University of Catania; [4]Department of Pathology and Medical Biology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Groningen, The Netherlands; [5]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [6]Department of Clinical and Experimental Medicine, Bioinformatics Unit, University of Catania; [7]Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom; [8]Oral Immunobiology and Regenerative Medicine, Institute of Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom; [9]Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, United Kingdom

Background. Digital image analysis (DIA) of salivary gland (SG) histopathology in Sjögren's disease (SD) has been increasingly used. DIA evaluation of the area fraction (AF) of the lymphomononuclear cell aggregates overcomes the well-known limitations of the focus score (FS) and reduces the inter-rater and intra-centre variability. DIA use for the quantification of intraepithelial B-lymphocytes is useful in the assessment of lymphoepithelial lesions. DIA is also a precise tool for the longitudinal quantification of histopathology parameters pre/post treatment in randomized clinical trials (RCT). Despite the continuing DIA development and apparent superiority to standard histopathology, its routine use has been hampered by a lack of harmonized protocols for histopathology and DIA parameters.

Objectives. To harmonize the SG histological assessment, by defining i) the standard operating protocols for DIA quantification, and ii) the histological markers and parameters to monitor inflammatory changes. Harmonization is necessary to broadly implement SG histopathology DIA tools for diagnosis and/or follow-up in SD.

TABLE 1.

Staining-marker	Parameter	Images assessed per observer			ICC
		UMCG	QMUL	UD	
H&E	Focus score	21	21	21	0.78
	Foci count	21	21	21	0.70
	Aggregate area fraction	21	21	21	0.98
IHC, CD45	CD45 area fraction	10	10	10	0.91
IHC, CD3	Cell density (cells/mm²)	21	20	21	0.90
	Positive area fraction	21	20	21	0.75
	Percentage of positive cells (%)	21	20	21	0.93
IHC, CD20	Cell density (cells/mm²)	21	20	21	0.72
	Positive area fraction	21	20	21	0.94
	Percentage of positive cells (%)	21	20	21	0.97
IHC, CD21	Aggregate count	21	20	21	0.79
	Positive area fraction	18	19	20	0.51
IHC, CD138	Cell density (cells/mm²)	11	11	/	0.73
	Percentage of positive cells (%)	11	11	/	0.54
IHC, IgA	Cell density (cells/mm²)	10	10	/	0.88
	Percentage of positive cells (%)	10	10	/	0.84
IHC, IgG	Cell density (cells/mm²)	10	10	/	0.95
	Percentage of positive cells (%)	10	10	/	0.93
IgA /IgG	IgA/ IgA+IgG (%)	10	10	/	0.79

INDEX

Methods. Haematoxylin and Eosin (H&E), and immunohistochemistry (IHC) digital slides from 21 SD patients (11 labial, 10 parotid SG) were analysed blindly by 3 independent raters, among 3 centres (UMCG-Groningen, QMUL-London, Rheumatology Clinic-Udine). Sequential sections were stained for H&E and IHC markers (CD45, CD3, CD20, CD21, CD138, IgG and IgA) and the images shared for the analysis. Using the QuPath open-source software, each marker assessment was compared, and collected data used to calculate the interclass correlation coefficient (ICC) to determine the reproducibility of the agreement of the parameters among the raters (Table 1).

Results. The high rate of inter-observer variability of FS assessment was confirmed, which was significantly improved with the use of the aggregate AF on H&E staining. The use of CD45 staining enabled a quicker and easier identification of focal infiltrates compared to H&E staining. While the ICC for CD45 Aggregate Area Fraction was comparable to H&E, CD45 demonstrated a lower coefficient of variation. For the quantitative assessment of CD3 (T-cells) and CD20 (B-cells), the percentage of positive cells (of all nucleated cells) had a higher ICC compared to cell-density and positive AF. For the identification of aggregates with ectopic lymphoid structure development, we demonstrated a higher rate of agreement using the digital count of CD21+ B-cell aggregates compared to the CD21+ AF. Finally, for the quantification of plasma cells, the manually determined IgA/IgG shift was a more reliable tool compared to CD138. For standardization, we propose the quantification of IgG- and IgA-positive plasma cells by DIA to objectively calculate the IgA/IgG shift.

Conclusion. The proposed DIA work-flow is applicable to both labial and parotid SG and improves the standardization of the quantitative assessment of SG histopathology. Histological parameters with high inter-rater agreement across different centres were identified, thus facilitating harmonization between different cohorts/RCT.

INDEX

CONFRONTO TRA PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI CON MALATTIA DI SJÖGREN: UNO STUDIO MULTICENTRICO

F. RICCIO [1], S. GANDOLFO [2], S. ANCONA [3], R. IRACE [1], A. MARINO [4], G. SIMONINI [5], S. CAMPUS [6], F. BALDO [4], E. MARRANI [5], A. MAURO [7], S. D'ELIOS [8], A. CIVINO [9], C. COVIZZI [10], V. MANFRÈ [11], R. NADDEI [12], R. LOCONTE [13], V. IBBA [6], F. ALESSI [3], M. GATTORNO [3], C. MALATTIA [3, 14], F. CICCIA [1]

[1]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Ospedale San Giovanni Bosco e Ospedale del mare, Napoli; [3]IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [4]ASST G. Pini-CTO, Milano; [5]Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; [6]Ospedale Microcitemico Antonio Cao, Cagliari; [7]Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; [8]Ospedale Santa Chiara di Pisa; [9]Ospedale Vito Fazzi, Lecce; [10]Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino; [11]Università di Udine; [12]Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; [13]Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale di Bari; [14]Università di Genova

Scopo del lavoro. L'obiettivo di questo studio è quello di confrontare le caratteristiche cliniche e sierologiche e il management di pazienti pediatrici e adulti affetti da malattia di Sjögren (SjD).

Materiali e metodi. Sono stati reclutati 76 pazienti con diagnosi di SjD ad esordio pediatrico provenienti da 12 centri di reumatologia pediatrica e 115 pazienti adulti con SjD afferenti a un unico centro di reumatologia. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2016. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e laboratoristici al momento della diagnosi e a 1 anno di follow-up.

Risultati. La coorte pediatrica era composta da 76 pazienti, di cui 69 di sesso femminile (90,8%), con un'età media all'insorgenza di 10,83 (0,42-16,75) anni e un tempo medio intercorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi di 18 mesi. La coorte di adulti era composta da 115 pazienti, di cui 107 donne (93%), con un'età media alla diagnosi di 55,33 (21,58-77,58) anni e un tempo medio dall'esordio alla diagnosi di 23 mesi. Al basale, abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra pazienti pediatrici e adulti per quanto riguarda la presenza di xeroftalmia (43,24% vs. 93,9%, p<0,00001), xerostomia (31,08% vs. 86,2%, p<0,00001), mialgie (17,56% vs. 70,69%, p<0,00001), e fatigue (28,37% vs. 66,38%, p<0,00001), che erano i sintomi predominanti nella coorte di adulti. Questi dati sono stati confermati dal test di Schirmer (94,44% vs. 29,3%, p<0,00001) e dalla scialometria (86,48% vs. 56.5%, p=0,005), risultati più frequentemente patologici nei pazienti adulti. La manifestazione clinica più frequente nei bambini era rappresentata dalle tumefazioni parotidee ricorrenti (43,2% vs. 16,37%, p=0,00005). Questa coorte presentava anche una maggiore incidenza di artrite (14,86% vs. 7,74%, p<0,00001), porpora (14,86% vs. 4,31%, p=0,01) e altre manifestazioni cutanee come l'eritema multiforme (4,05% vs. 0,86%, p=0,00005). I livelli sierici di IgG (p<0,0001) e i valori del fattore reumatoide (p=0,001) risultavano significativamente più alti nei bambini. Una maggiore frequenza di positività degli ANA (p=0,001) e degli anticorpi anti-SSA (p<0,00001) e anti-SSB (p=0,0004) è stata invece osservata nella coorte di pazienti adulti. Non sono state invece riscontrate differenze significative nel dosaggio medio di steroidi e nel tipo di DMARDs assunti, mentre sostituti lacrimali e salivari venivano utilizzati più frequentemente dai pazienti adulti (p=0,0002 e p=0,035, rispettivamente).

I valori ESSDAI erano significativamente più alti nel gruppo pediatrico (p<0,00001), mentre i valori ESSPRI erano significativamente più bassi (p<0,00001). A 1 anno di follow-up, sebbene entrambi i punteggi apparissero in miglioramento in entrambi i gruppi, i punteggi ESSDAI rimanevano significativamente più elevati nei bambini (p<0,00001).

Conclusioni. I pazienti pediatrici con SjD presentano un'attività di malattia più elevata, confermata dall'ESSDAI, nonostante un valore di ESSPRI più basso. I nostri risultati supportano la necessità di sviluppare raccomandazioni e misure di outcome specifiche per la gestione della SjD pediatrica.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

VERSO EULAR 2025 (III)

Moderatori: M. Piga (Monserrato, CA), *A. Sulli* (Genova)

CHAPERONE-MEDIATED AUTOPHAGY IN SYNOVITIS DISTINGUISHES PSORIATIC ARTHRITIS FROM RHEUMATOID ARTHRITIS

T. Caferri, V. Venerito, G. Cazzato, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, V. Spedicato, A. Capuano, M. Lavista, S. Del Vescovo, E. Ceglie, F. Girolamo, F. Iannone
Bari

ORBITAL PSEUDOTUMOR IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES FROM A EUROPEAN COLLABORATIVE OBSERVATIONAL STUDY

L. Moroni[1], G. Gallina[1], M. Lanzillotta[1], S. Maggioni[1], G. Benanti[1], A. Cariddi[1], P. Delvino[2], S. Monti[3], A. Milanesi[3], F. Fagni[4], M. Fornaro[5], C. Taille[6], E. Treppo[7], G. Pugnet[8], E. Chiara[9], R. Padoan[10], A. Berti[11], R. Bortolotti[11], S. Moiseev[12], P. Novikov[12], E. Uslu[13], H. Kocaayan[13], V. Yazisiz[13], S. San[13], A. Cefle[13], A.N. Bayindi[13], T. Kasifogl[13], O. Karadag[13], M. Matucci Cerinic[1], L. Dagna[1]
[1]Milano, [2]Monza, [3]Pavia, [4]Erlangen – DE, [5]Bari, [6]Paris – FR, [7]Udine, [8]Toulouse – FR, [9]Firenze, [10]Padova, [11]Trento, [12]Moscow – RU, [13]Ankara – TR

UNDERSTANDING RELAPSE PATTERNS IN ANTI-HMGCR STATIN-INDUCED IMNM: A DETAILED COMPARATIVE STUDY

S. Grazzini[1], A.S. Galindo-Feria[2], B. Frediani[1], I.E. Lundberg[2], M. Dastmalchi[2]
[1]Siena, [2]Stockholm – SE

THREE YEARS IS THE MINIMAL EFFECTIVE DURATION OF SUSTAINED CLINICAL REMISSION ASSOCIATED WITH REDUCED RISK OF IMPAIRED KIDNEY FUNCTION AND OF DAMAGE ACCRUAL IN LUPUS NEPHRITIS

M. Gatto[1], G. Frontini[2], M. Calatroni[2,3], C. Furlan[4], C. Cruciani[4], L. Iaccarino[4], F. Reggiani[2,3], R. Sinico[3], A. Iagnocco[1], G. Moroni[2,3], A. Doria[4]
[1]Torino, [2]Milano, [3]Rozzano, MI, [4]Padova

INTESTINAL NEUROINFLAMMATION IN SPA IS CORRELATED WITH DYSBIOSIS

G. Forte[1], D. Mauro[1], A.S. Bergot[2], A. Cameron[2], A. Ciancio[1], S. Glatigny[4], G. Scalise[3], A. Salzillo[1], I. Pantano[1], I. Panarese[1], G. Vespere[1], G. De Sena[1], V. Napolitano[1], R. Franco[1], V. Provitera[3], M. Breban[4], R. Thomas[2], F. Ciccia[1]
[1]Napoli, [2]Brisbane – AU, [3]Telese, BN, [4]Paris – FR

RADIOMICS TO DISCRIMINATE BETWEEN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND AXIAL PSORIATIC ARTHRITIS AND TO PREDICT TNFI THERAPY PERSISTENCE

S. Del Vescovo, V. Venerito, C. Scioscia, M. Giannotta, A. Cito, T. Caferri, A. Capuano, V. Spedicato, F. Iannone, G. Lopalco
Bari

INDEX

CHAPERONE-MEDIATED AUTOPHAGY IN SYNOVITIS DISTINGUISHES PSORIATIC ARTHRITIS FROM RHEUMATOID ARTHRITIS

T. CAFERRI [1], V. VENERITO [1], G. CAZZATO [1], G. LOPALCO [1], F. CACCIAPAGLIA [1], V. SPEDICATO [1], A. CAPUANO [1], M. LAVISTA [1], S. DEL VESCOVO [1], E. CEGLIE [1], F. GIROLAMO [2], F. IANNONE [1]

[1]Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePRe-J), Bari; [2]Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBraiN), Bari

Background. Recent studies have suggested that autophagy may play different roles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA). Lysosome-associated membrane protein type 2A (LAMP2A) is a key component of the chaperone-mediated autophagy (CMA) machinery (1). LAMP2A may be differently regulated in RA and PsA synovial tissue.

Aim. This study aims to evaluate LAMP2A expression in synovial tissue as a potential biomarker to distinguish PsA from RA.

Materials and methods. We included 29 patients with classified PsA and 11 patients with classified RA who underwent ultrasound-guided synovial biopsy. Synovial specimens were stained with hematoxylin and eosin (H&E) for Krenn's score, and anti-CD3, CD4, CD8, CD20, CD138, and recombinant anti-LAMP2A antibodies (Abcam, ab125068). Positivity for each marker was quantified using ImageJ software on microphotographs. The density of LAMP2A-positive cells (n/mm^2) was counted in the synovial lining layer, synovial stroma, and inflammatory infiltrate, and compared between PsA and RA with t-test, also stratifying by Krenn's synovitis grading. Logistic regression analysis was performed to evaluate the ability of LAMP2A-positive cell density to discriminate between RA and PsA. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated to assess the diagnostic performance.

Results. The study included 29 PsA patients (mean age 50.53±12.02 years) with a mean DAPSA score of 17.25±4.63 at biopsy. Nineteen (65.52%) PsA synovial specimens had high-grade

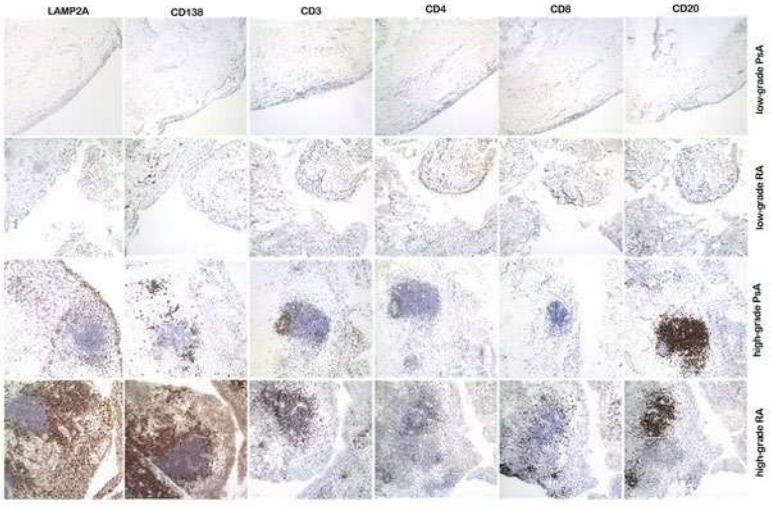


Figure 1

INDEX

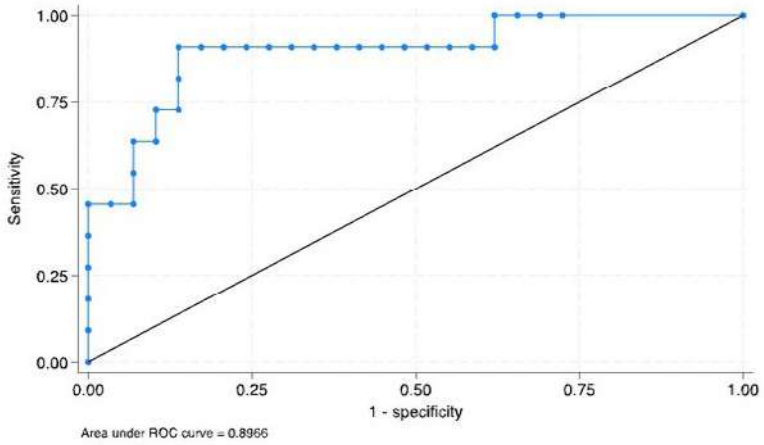


Figure 2

synovitis (Krenn's score ≥ 5). The 11 RA patients (mean age of 53.31±9.31 years) had a mean DAS28 score of 4.36±1.05 at biopsy. Six (54.55%) RA synovial specimens showed high-grade synovitis. LAMP2A-positive cell density in the synovial lining layer was similar between PsA and RA patients (p=0.26), regardless of synovitis grade. In the synovial stroma, LAMP2A-positive cell density trended towards a difference between PsA and RA (p=0.08). In high-grade synovitis, RA specimens had higher LAMP2A-positive cell density than PsA patients (p=0.03).

LAMP2A-positive cell density in the inflammatory infiltrate was significantly different between PsA and RA patients, with RA specimens displaying higher density than PsA (p=0.0001). This difference was also observed in low-grade synovitis (RA vs. PsA, p=0.008, Figure 1). The density of LAMP2A-positive cells in the inflammatory infiltrate could differentiate RA from PsA (OR 1.02 per point increase, 95% CI 1.01-1.03) with an AUROC of 0.89 (Figure 2).

Conclusion. This study demonstrates that LAMP2A expression in the inflammatory infiltrate of synovial tissue is significantly higher in RA compared to PsA, regardless of the synovitis grade.

The density of LAMP2A-positive cells in the inflammatory infiltrate exhibits good diagnostic performance in discriminating RA from PsA, suggesting its potential as a biomarker for differential diagnosis.

REFERENCE

1. Kaushik S, Cuervo AM. The-coming-of-age-of-chaperone-mediated-autophagy. Nat Rev Mol Cell Biol. 19, 365-381 (2018). https://doi.org/10.1038/s41580-018-0001-6.

INDEX

ORBITAL PSEUDOTUMOR IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES FROM A EUROPEAN COLLABORATIVE OBSERVATIONAL STUDY

L. MORONI [1], G.D. GALLINA [1], M. LANZILLOTTA [1], S. MAGGIONI [1], G. BENANTI [1], A. CARIDDI [1], P. DELVINO [2], S. MONTI [3], A. MILANESI [3], F. FAGNI [4], M. FORNARO [5], C. TAILLE [6], E. TREPPO [7], G. PUGNET [8], E. CHIARA [9], R. PADOAN [10], A. BERTI [11], R. BORTOLOTTI [11], S. MOISEEV [12], P. NOVIKOV [12], E. USLU [13], H. KOCAAYAN [13], V. YAZISIZ [13], S. SAN [13], A. CEFLE [13], A. NUR BAYINDI [13], T. KASIFOGLU [13], O. KARADAG [13], M. MATUCCI CERINIC [1], L. DAGNA [1]

[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milano; [2]Rheumatology Unit, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; [3]University of Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Rheumatology, Pavia; [4]Universitätsklinikum Erlangen, Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany; [5]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari; [6]Hôpital Bichat, Service de Pneumologie, Paris, France; [7]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DMED), University of Udine; [8]Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, CHU Toulouse Rangueil, Toulouse, France; [9]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [10]Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova; [11]Santa Chiara Hospital and University of Trento, Unit of Rheumatology, Trento; [12]Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [13]Division of Rheumatology, Hacettepe University School of Medicine - TRVaS Turkish Vasculitis Study Group, Ankara, Turkey

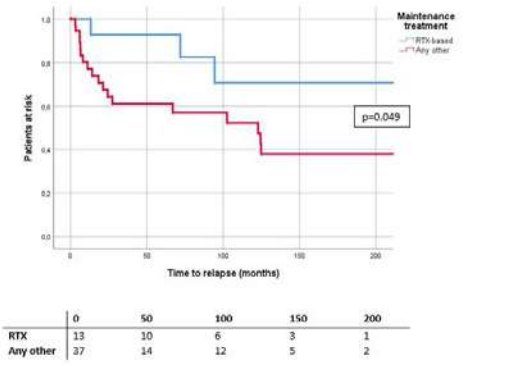
Purpose of the study. Orbital Pseudotumor (OPT) is a rare organ-threatening manifestation of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA), with severe prognosis and historically refractory to most treatments. This is an interim report from the STOP-GPA study, a collaborative European study on difficult-to-treat manifestations of GPA.

Materials and methods. This retrospective, multicentre study included GPA-related OPT patients from 1980 to 2023. OPT relapse was defined as worsening symptoms or dimensional increase of orbital inflammatory tissue at imaging. Chi-square, student's t-test or Mann-Whitney tests were used to compare categorical and continuous

Table 1

	Total	Relapsers	Non-relapsers	p
N (%)	61 (100%)	26 (43%)	35 (57%)	NA
Sex				
Female (%)	34 (56%)	14 (54%)	20 (57%)	0.79
Male (%)	27 (44%)	12 (46%)	15 (43%)	
Age at GPA diagnosis (years – mean ± SD)	42.5 ± 17.2	43.5 ± 15.5	41.8 ± 18.5	0.60
ANCA positivity (%)	44 (72%)	22 (85%)	22 (63%)	0.04
c-ANCA / PR3 (%)	31 (70%)	17 (77%)	14 (64%)	0.06
p-ANCA / MPO (%)	12 (30%)	4 (18%)	8 (36%)	
BVAS at GPA diagnosis (median ± IQR)	10 ± 12	9 ± 7	12 ± 13	0.28
Sight loss	19 (31%)	12 (46%)	7 (20%)	0.03
Induction regimen				
CYC	24 (39%)	12 (50%)	12 (50%)	0.35
RTX	19 (31%)	5 (26%)	14 (74%)	0.08
MTX	10 (16%)	1 (10%)	9 (90%)	0.02
AZA	2 (3%)	2 (100%)	0	0.10
MMF	2 (3%)	2 (100%)	0	0.10
GC pulses	28 (46%)	12 (43%)	16 (57%)	0.97
Maintenance regimen				
RTX	16 (26%)	3 (19%)	13 (81%)	0.03
MTX	17 (28%)	5 (30%)	12 (70%)	0.20
AZA	11 (18%)	8 (72%)	3 (27%)	0.03
MMF	3 (5%)	2 (67%)	1 (33%)	0.39
GC	45 (74%)	21 (47%)	24 (53%)	0.28
AVAC	2 (3%)	1 (50%)	1 (50%)	0.83

Figure 1



Abbreviations. SD: standard deviation; GPA: granulomatosis with polyangiits; ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; PR3: anti-proteinase 3 antibodies; MPO: anti-myeloperoxydase antibodies; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; IQR: interquartile range; CYC: cyclophosphamide; RTX: rituximab; MTX: methotrexate; AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofetil; GC: glucocorticoid; AVAC: avacopan.

INDEX

variables respectively. We compared clinical variables and treatments between relapsing and non-relapsing patients. Time to relapse (TTR) was evaluated by survival analysis and Breslow test.

Results. The study included 61 patients (mean age at GPA diagnosis: 43 years, BVAS: 10), with positive ANCA in 44 (72%). ANCA positivity is associated with relapse (85% vs 63%, p=0.04) with a trend towards a stronger association with anti-PR3 (Table 1). Relapse is also associated with sight loss (46% in relapsers vs. 20% in non-relapsers, p=0.03).

Twenty-eight patients (46%) received glucocorticoid pulses as part of induction treatment with apparently no impact on relapsing behaviour of the disease over time. Metothrexate is the only agent significantly associated with a reduced relapse risk if used in the induction phase (10%, p=0.02), followed by rituximab (26%, p=0.08).

When used as a maintenance drug, RTX is associated with the lowest relapse risk (19%, p=0.03), while azathioprine is associated with the worst disease course (relapse rate 72%, p=0.03).

Moreover, during the maintenance phase with a median follow-up of 87 months (IQR 32-177 months), RTX significantly prolongs the time to relapse as displayed in Figure 1.

Conclusions. This preliminary analysis of the STOP-GPA study demonstrates that relapses in OPT are strongly associated with sight loss. ANCA positivity, and particularly anti-PR3 antibodies may detect patients at risk for relapse. In absence of higher level evidence, and waiting for more detailed and complete results, we suggest that combination treatment with RTX and MTX can be considered for induction and maintenance in patients with GPA-related OPT in order to avoid irreversible organ damage.

INDEX

UNDERSTANDING RELAPSE PATTERNS IN ANTI-HMGCR STATIN-INDUCED IMNM: A DETAILED COMPARATIVE STUDY

S. GRAZZINI [1], A.S. GALINDO-FERIA [2,3], B. FREDIANI [1], I.E. LUNDBERG [2,3], M. DASTMALCHI [2,3]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena;
[2]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;
[3]Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Introduction. Statin-induced immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is a recently recognized subtype of idiopathic inflammatory myopathy (IIM). This condition is marked by the sudden onset of severe and rapidly progressing muscle weakness, accompanied by elevated serum levels of creatine kinase (CK) and of presence of myonecrosis in muscle biopsies. Despite statin discontinuation, immunosuppressive treatment remains essential to prevent muscular damage. Our study aimed to characterize a cohort of patients with IMNM with anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase autoantibodies (HMGCR) and compare the clinical features and outcomes between non-relapsing (R0) and relapsing (R1) patients.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of patients with anti-HMGCR+ IMNM. Our cohort consisted of 48 subjects with history of lipid-lowering therapy, and with comprehensive clinical and serological data. We assessed IMACS core set disease activity measures (CSM) at baseline (t0) and 6-month (t1) follow-up (FU). An increase in CK requiring therapy modification was considered as a relapse. Statistically significant differences between groups were identified using Mann-Whitney U and Student's t-tests. Changes over time were assessed using

PATIENTS = 48		**N, % or mean value ± SD (range)**
Sex		31 M (65%), 17 F (35%)
Age (years)		70,3 ± 8 (48 - 87)
Time on statin (months)		67,8 ± 57,6 (6 - 266)
Comorbidities	***HTA***	35 (73%)
	DM	23 (48%)
	Myocardial infarction	14 (30%)
	Stroke	9 (19%)
	Cancer	9 (19%)
Symptom duration (months)		6,1 ± 6,8
Symptoms	***Weakness***	44 (92%)
	Weight loss	23 (48%)
	Dysphagia	21 (44%)
	Dysphonia/ dysarthria	8 (17%)
	Dyspnea	7 (15%)
Anti-HMGCR (< 20 UI)		208 ± 126 (49 - 550)
CK (0,7-3,5/4,7 µkat/L)		137 ± 99 (5,8 - 448)
LD (< 3,5 µkat/L)		13,2 ± 6,3 (3,1 - 33,6)
MYO (< 73 µg/L)		3341 ± 2892 (164 - 12900)
TROP (< 15 ng/L)		698 ± 804 (91 - 4030)

Table 1. Demographic, clinical and serological data. Abbreviations: CK creatin kinase, F females, LDH lactate dehydrogenase, anti-HMGCR anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase, HTA arterial hypertension, M males, MYO myoglobin, SD standard deviation, TROP troponin.

PATIENTS = 39	**R0 = 26** (mean ± SD)	**R1 = 13** (mean ± SD)	***p***
Sex and age (years)	M 14, 70,4 ± 5,6	M 11, 65,3 ± 10	*0,052*
Symptom duration (months)	8,06 ± 8,7	3,4 ± 2,6	*0,059*
Anti-HMGCR (< 20 UI)	157,5 ± 69,2	274 ± 164,6	***0,019***
CK (0,7-3,5/4,7 µkat/L)	116,8 ± 76,6	193,7 ± 130,9	0,065
LD (< 3,5 µkat/L)	11,6 ± 4,9	15,6 ± 8,2	0,209
MYO (< 73 µg/L)	2598,4 ± 2243,1	4865,6 ± 3803,9	***0,035***
TROP (< 15 ng/L)	432,8 ± 216,2	1053,6 ± 1268,5	0,157

Table 2. Comparison between non-relapsing (R0) vs relapsing (R1) patients at baseline. Abbreviations: CK creatin kinase, LD lactate dehydrogenase, anti-HMGCR anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase, M males, MYO myoglobin, SD standard deviation, TROP troponin.

INDEX

Friedman or Wilcoxon signed-rank tests: p values <0.05 was considered as significant.

Results. Data at t0 are reported in Table I. Anti-HMGCR autoantibody levels correlated significantly with serum levels of CK (r 0,537), myoglobin (r 0,577), troponin (r 0,710), physician global assessment (PhGA, r 0,432) and manual muscle test (MMT8, r -0,473). Symptom's duration correlated with serum levels of myoglobin (r -0,570), troponin (r -0,600) and anti-HMGCR levels (r -0,359). Moreover, MMT8 correlated with serum levels of anti-HMGCR (r -0,473), lactate dehydrogenase (r -0,587), myoglobin (r -0,535), troponin (r -0,750), PhGA (r 0,667) and CK (r -0,303).

Thirty-nine patients with t1 FU were categorized based on relapse occurrence: the comparison of t0 demographic, clinical, and laboratory data is presented in Table 2. Thirteen subjects experienced at least 1 relapse: at t0, we found a statistically significant difference in anti-HMGCR levels and myoglobin. Age, symptoms duration and CK showed a trend towards significance. Interestingly, statin therapy duration and mean daily dosage did not appear to differ significantly between the groups (p=0,158, p=1).

CK and anti-HMGCR antibody levels decreased significantly during FU (p<,001), independently of induction therapy or relapse status, but at t1 values remained higher in R1, compared to R0 (p=,004, p<,001). No differences were found in terms of total improvement score.

Conclusions. In statin-induced IMNM, relapses are more common in patients with severe disease, as demonstrated by high serum levels of anti-HMGCR antibodies and myoglobin. Additionally, higher CK, younger age, and shorter duration of symptoms might be associated with an increased risk of flares. Our findings suggest that statin dosage or therapy duration do not significantly influence the occurrence of relapses.

INDEX

THREE YEARS IS THE MINIMAL EFFECTIVE DURATION OF SUSTAINED CLINICAL REMISSION ASSOCIATED WITH REDUCED RISK OF IMPAIRED KIDNEY FUNCTION AND OF DAMAGE ACCRUAL IN LUPUS NEPHRITIS

M. GATTO [1], G. FRONTINI [2], M. CALATRONI [3,4], C. FURLAN [5], C. CRUCIANI [6], L. IACCARINO [6], F. REGGIANI [3,4], R. SINICO [3], A. IAGNOCCO [1], G. MORONI [3,4], A. DORIA [6]

[1]Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, AO Mauriziano, Torino;
[2]Nephrology and Dialysis Unit, San Paolo Hospital, Milan;
[3]Nephrology and Dialysis Division IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano;
[4]Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Milan;
[5]Department of Statistical Sciences, University of Padova;
[6]Unit of Rheumatology, Dept. of Medicine, University of Padova

Objectives. To assess the minimum effective duration of clinical remission capable of protecting against damage accrual and development of impaired kidney function (IKF) in lupus nephritis (LN)

Methods. Patients with biopsy-proven LN and at least 5 years follow-up were enrolled in this study. Sustained Clinical remission (sCR) (henceforth: remission) was defined as eGFR>60 ml/min/1.73m2, proteinuria <0.5g/24h and clinical SLE-disease activity index (cSLEDAI)=0 lasting for at least one year. The duration of remission to prevent IKF (eGFR <60 ml/min per 1.73 m2 (32) for at least 3 months) was estimated through Kaplan-Meier curves and compared by log-rank. Spearman correlation analysis was performed to assess the potential correlation between the yearly increase in SLICC damage index (SD) and the percentage of follow-up spent in remission.

Results. 303 LN patients were included (median follow-up: 14.8 (9.8-22) years) of whom 84.8% achieved sCR lasting 8.6±6.9 years. At the last observation, the increase in SDI from baseline was significantly higher in patients who never achieved vs. those who achieved remission (median: 2 (1-3) vs. 1 (0-1), p=0.003). Consistently, the higher the percentage of follow-up spent in remission, the lower the yearly SDI increase (r=-0.3285,

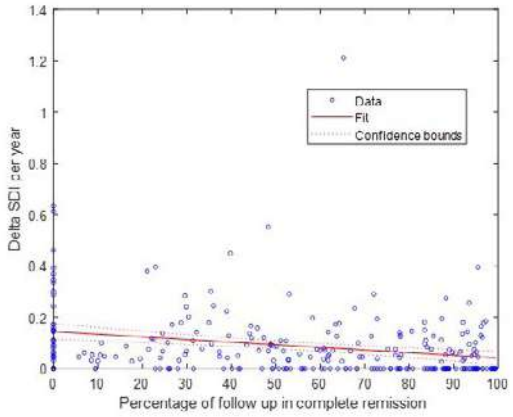


Figure 1. *Spearman correlation between yearly SDI values and the percent of follow-up in clinical remission for each patient*

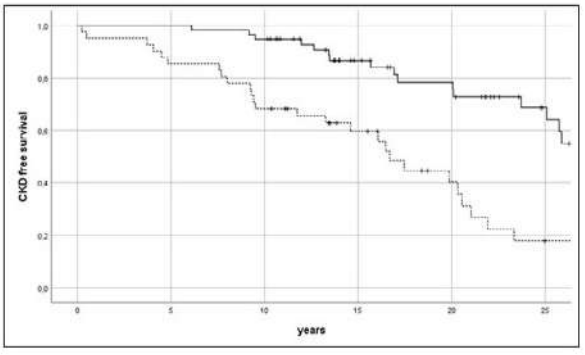


Figure 2. *CKD free survival curves in patients with at least 3 years of clinical remission and in those with less than 3 years of complete remission*

INDEX

p<0.00001), Figure 1. Two-hundred-twenty-five patients had >=10 years of observation. Among them, 127 were in remission at last observation. Of the remaining 98 patients, 49 (50%) developed IKF. We found that at least 3 years of remission significantly differentiated patients who developed IKF from those who did not: the IKF-free survival at 10 and at 20 years were 93% and 79% in patients with at least 3 years remission in comparison to 67% and 40% in those with less than 3 years of remission (p<0.0001), Figure 2.

Conclusions. Three years was the minimum duration of sustained remission capable of protecting against development of IKF in patients with LN. Remission protects from overall damage, and the longer the remission the lower the SDI increase.

INDEX

INTESTINAL NEUROINFLAMMATION IN SPA IS CORRELATED WITH DYSBIOSIS

G. FORTE [1], D. MAURO [1], A.-S. BERGOT [2], A. CAMERON [2], A. CIANCIO [1], S. GLATIGNY [7], G. SCALISE [6], A. SALZILLO [1], I. PANTANO [1], I. PANARESE [3], G. VESPERE [4], G. DE SENA [5], V. NAPOLITANO [5], R. FRANCO [3], V. PROVITERA [6], M. BREBAN [7], R. THOMAS [2], F. CICCIA [1]

[1]Università della Campania L. Vanvitelli, Department of Precision Medicine, Napoli;
[2]University of Queensland, Brisbane, Australia;
[3]Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli;
[4]Department of Gastroenterology, Ospedale del Mare, ASL NA1 Centro, Napoli;
[5]Department of Translational Medical Sciences, University of Campania L. Vanvitelli, Napoli;
[6]Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Skin biopsy lab, Neurological Rehabilitation Unit of Telese Terme Institute, Telese;
[7]Infection & Inflammation, UMR 1173, Inserm, UVSQ/Université Paris Saclay, Montigny-le-Bretonneux, Paris, France

Objective. Spondyloarthritis (SpA) is associated with subclinical gut inflammation and dysbiosis. However, the exact relationship between them remains unclear. VIPergic enteric innervation plays a key role in maintaining gut homeostasis by regulating immune responses and the expression of fucosyltransferase (FUT) enzymes, crucial for fucosylation and microbiota balance. In axial SpA, HLA-B27-restricted T cells may be autoreactive to Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 1 (VIP1R) and other neuron-related antigens. The main goal of this study is to identify the presence and degree of neuroinflammation in axial Spondyloarthritis (axSpA) and to explore its connection to dysbiosis and gut inflammation in SpA patients.
Methods. We analyzed the expression of key neurotransmitters and neuron-associated molecules, including GDNF, GFRA1, NRTN, VIP, and VIPR, in ileal tissues from treatment-naïve SpA patients (axSpA) and healthy controls (HC), with 10 individuals in each group. FUT2 gene expression and the UEA-1 marker were used to evaluate the fu-

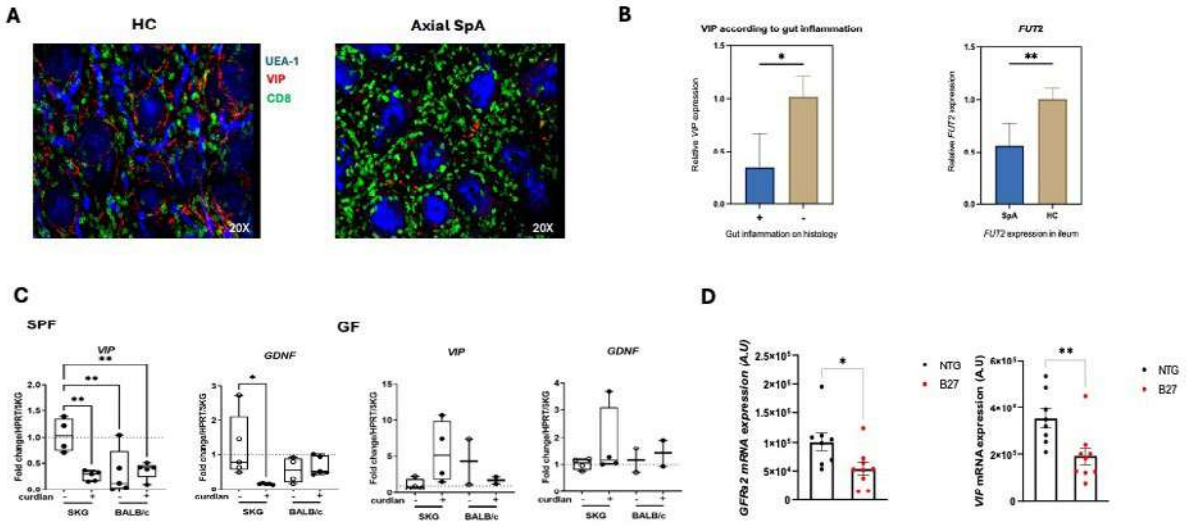


Figure Legend: in **A** Representative Immunofluorescence (IF) picture of human ileum stained for VIP (red), UEA-1 (blue) e CD8 (green) showing depletion of intestinal VIPergic nerve fibers around ileal glands in axSpA patients versus healthy controls; **B** RT-PCR results showing downregulation of *VIP* and *FUT2* expression in axSpA patients with histological signs of subclinical gut inflammation ; **C** RT-PCR results showing downregulation of *Vip* and *Gdnf* gene expression in SKG mice after curdlan administration and impact of microbiota on their expression. **D** RT-PCR results showing downregulation of *Vip* and *Gfra2* gene expression in HLA-B27 TG rats compared to control non-TG rats. HC: healthy control; SPF: specific pathogen – free; GF: germ-free;

INDEX

cosylation mechanism. Quantitative RT-PCR, immunohistochemistry, and immunofluorescence were employed to measure expression levels. Neuroinflammatory markers were also examined in SKG mice treated with curdlan (n=8) and in HLA-B27 transgenic rats compared to non-transgenic rats. Additionally, the influence of microbiota on neuroinflammatory mediators was assessed in germ-free SKG mice.

Results. In the ileum of axSpA patients, GDNF, NRTN, VIP, and VIPR2 expression was significantly lower compared to controls (all $p<0.05$), with greater reduction in males and in those with subclinical gut inflammation ($r=-0.82$, $p<0.02$). Immunofluorescence showed depleted VIPergic nerve fibers, especially around ileal glands. Untreated SKG mice had higher ileal expression of Vip and Vipr2 than control BALB/c mice, but these levels significantly decreased seven days post-curdlan treatment, which induces ileal permeability, arthritis, and ileitis, while remaining unchanged in BALB/c mice. This reduction was microbiota-dependent, as germ-free SKG mice showed no difference from BALB/c mice. In HLA-B27 transgenic rats, Vip and Gfra2 levels were reduced compared to non-transgenic rats. We assessed Fut2 and intestinal fucosylation and found diminished fucosylation in SpA patients, indicated by lower Fut2 expression ($p<0.005$).

Conclusions. This study identifies significant depletion of intestinal nerve fibers and neurotrophic factors in axSpA patients, with reduced expression of neuro mediators in SpA animal models. VIP fiber depletion is linked to intestinal inflammation. Additionally, a microbiota-dependent disruption of VIP, GDNF, Piezo, and NRTR regulation was noted in ileitis-prone SKG mice, suggesting gut microbiota influence neuroinflammatory marker expression. Reduced fucosylation was observed in the ileum of axSpA patients, possibly due to decreased VIPergic transmission. These findings provide new insights into the functional consequences of autoreactivity against neuronal markers and VIP receptors in SpA.

INDEX

RADIOMICS TO DISCRIMINATE BETWEEN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND AXIAL PSORIATIC ARTHRITIS AND TO PREDICT TNFI THERAPY PERSISTENCE

S. DEL VESCOVO, V. VENERITO, C. SCIOSCIA, M. GIANNOTTA, A. CITO, T. CAFERRI, A. CAPUANO, V. SPEDICATO, F. IANNONE, G. LOPALCO

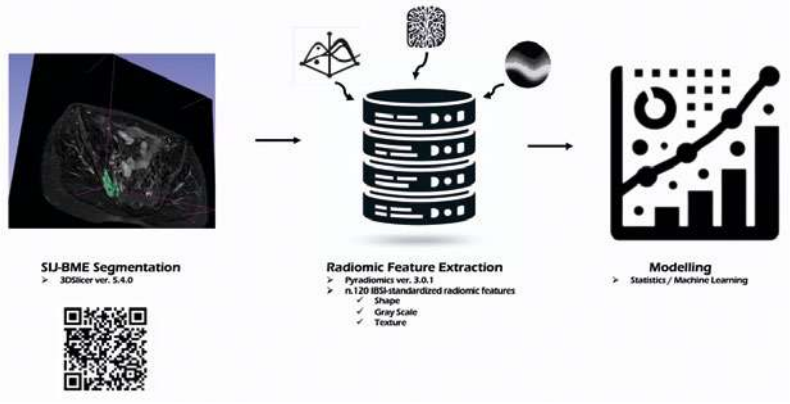
UOC Reumatologia Policlinico di Bari - DiMePre-J, Bari

Aim. To explore whether radiomic features of sacroiliac joints bone marrow edema (BME) can discriminate between axial-spondyloarthritis (axSpA) and axial-psoriatic arthritis (axPsA); as secondary endpoint we investigated radiomics potential in predicting persistence on TNF inhibitor (TNFi) therapy in axSpA patients.

Materials and methods. We included patients with classified axSpA and axPsA who underwent MRI with a magnetic field >1 Tesla. BME was manually segmented by an expert radiologist on axial scans in a short tau inversion recovery (STIR) sequence using 3D Slicer 5.2.1. 121 standardized radiomic features were extracted in a Python 3.9 environment using the Pyradiomics API (version 3.01) and normalized, with redundant features removed based on autocorrelation. An extreme gradient boosting tree algorithm (XGBoost) was then trained on the retained features with 5-fold cross-validation to predict the diagnosis of axSpA vs axPsA. Moreover, to predict TNFi persistence univariate Cox regression analysis was performed to discover potential predictors of therapy discontinuation ($p<0.20$); a multivariate Cox regression model was built through backward selection ($p<0.05$) (Fig. 1).

Results. 66 patients were enrolled, 41 (62.1%) with axSpA and 25 (27.9%) with axPsA. AxSpA patients included 28 female (68.3%), with a mean age of 41.1±15.3 years. Mean ASDAS-CRP was 2.69±0.97. AxPsA patients included 14 female (56%) with a mean age of 45.1±11.7 years and a mean ASDAS-CRP of 2.78±0.80. After checking for autocorrelation 39 features were retained. XGBoost could forecast the correct diagnosis with an accuracy of 0.80±0.07, precision of 0.86±0.10, recall of 0.86±0.10, and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.77±0.09 (Fig. 2). The most important radiomic features for prediction were the texture, the shape and the gray-level intensity of BME.

In a separate analysis, we explored the relationship between radiomic features and TNFi therapy persistence in 32 patients. Univariate analysis unveiled that 7 radiomic features had a significant association with TNFi discontinuation. After



INDEX

Fig.1

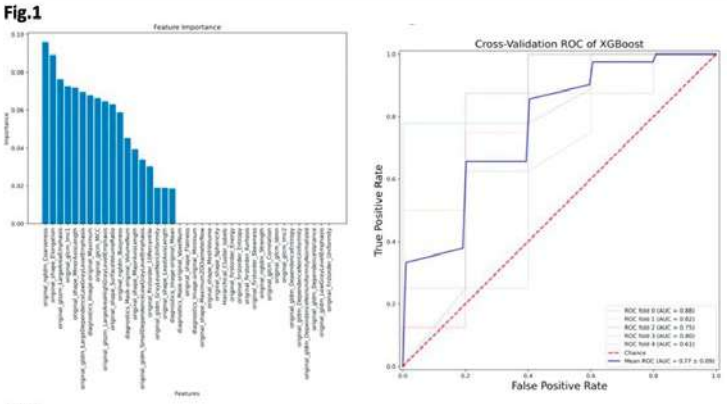


Fig.2

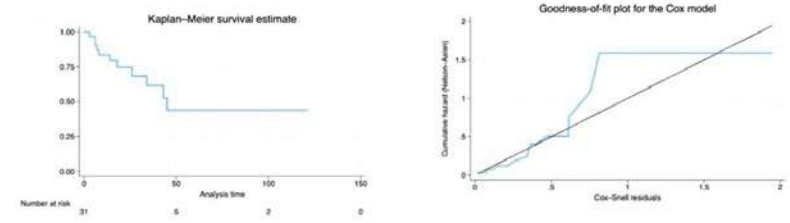


Fig.3

backward selection process the model retained two features as radiomic predictors: Original_shape_Sphericity (HR 2.10, 95%CI 1.09-4.05) and Original_shape_Elongation (HR 0.50, 95%CI 0.25-0.99), both reflecting BME extension. Cox-Snell vs Nelson-Aalen plot showed that the hazard function followed the 45-degree line very closely except for huge values of time (Fig. 3).

Conclusion. Our findings suggest that radiomic features of BME can discriminate between axSpA and axPsA. Because the texture and grey level of zones of BME are so crucial for the forecast, one may speculate that the osteitis itself may differ between the two diseases. Furthermore, radiomics may actually predict persistence on TNFi therapy in axSpA patients; 2 radiomic features were identified as predictors: sphericity and elongation, both related to BME extent, which is known to be associated with response to TNFi therapy.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

SCLERODERMIA

Moderatori: S.L. Bosello (Roma), *R. Foti* (Catania)

EFFETTI DELLA INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI-4 IN COLTURE PRIMARIE DI FIBROBLASTI CUTANEI E CELLULE EPITELIALI POLMONARI ATTIVATE DA TGFBETA1

S. Soldano[1], P. Montagna[1], E. Gotelli[1], R. Campitiello[1], E. Hysa[1], F. Lalli[1], A. Sulli[1], V. Smith[2], M. Cutolo[1]
[1]Genova, [2]Ghent – BE

MACITENTAN FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP (EUSTAR) DATABASE

M.G. Lazzaroni[1], C. Campochiaro[2], D. Huscher[3], M.E. Truchetet[4], T. Santiago[5], M. Hughes[6], F. Del Galdo[7], M. Vonk[8]
[1]Brescia, [2]Milano, [3]Berlin – DE, [4]Bordeaux – FR, [5]Coimbra – PT, [6]Manchester – UK, [7]Leeds – UK, [8]Nijmegen – NL

CHARACTERIZATION AND ANALYSIS OF PLASMA EXTRACELLULAR VESCICLES IN SYSTEMIC SCLEROSIS' PATIENTS

S. Tonello, M. Perazzi, S. Mora, M. Bellan, D. Sola, D. Colangelo, D. D'Onghia, P.P. Sainaghi
Novara

RECOMMENDATIONS FOR THE LOCAL MANAGEMENT OF DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A REPORT FROM THE WORLD SCLERODERMA FOUNDATION (WSF) "AD HOC COMMITTEE"

C. Campochiaro[1], Y.A. Suliman[2], D. Giuggioli[3], P. Moinzadeh[4], A. Alunno[5], J.W. Schoones[6], M. Baron[7], L. Chung[8], L. Ross[9], N. Maltez[10], B. Alcacer-Pitarch[11], Y. Allanore[12], F. Del Galdo[11], C.P. Denton[13], O. Distler[14], T. Frech[15], D.E. Furst[16], D. Khanna[17], T. Krieg[4], M. Kuwana[18], M. Matucci Cerinic[1], J. Pope[19], M. Hughes[20]
[1]Milano, [2]Assiut – EG, [3]Modena, [4]Cologne – DE, [5]L'Aquila, [6]Leiden – NL, [7]Montreal - CA, [8]Palo Alto – US, [9]Melbourne – AU, [10]Ottawa – CA, [11]Leeds – UK, [12]Paris – FR, [13]London – UK, [14]Zürich – CH, [15]Salt Lake City – US, [16]Los Angeles – US, [17]Ann Arbor – US, [18]Tokyo – JP, [19]London – CA, [20]Manchester – UK

RUOLO DI CCL18 NELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON L'ECOGRAFIA POLMONARE E LA TC QUANTITATIVA AUTOMATIZZATA

D. Muhammad Reza Beigi[1], G. Pellegrino[2], G. Ocone[1], N. Landini[1], M.E. Diana[1], I. Bisconti[1], M. Cadar[1], F.R. Di Ciommo[1], E. Platania[1], J. Landro[1], S. Truglia[1], V. Panebianco[1], F. Conti[1], V. Riccieri[1]
[1]Roma, [2]Milano

HYBRID (TLR4+M2) MONOCYTES/MACROPHAGES IN LUNG SAMPLES AND IN PERIPHERAL BLOOD OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

E. Gotelli[1], S. Soldano[1], C. Feghali-Bostwick[2], M. Mora[1], R. Campitiello[1], P. Montagna[1], E. Hysa[1], A. Sulli[1], C. Pizzorni[1], S. Paolino[1], V. Smith[3], M. Cutolo[1]
[1]Genova, [2]Charleston – US, [3]Ghent – BE

INDEX

EFFETTI DELLA INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI-4 IN COLTURE PRIMARIE DI FIBROBLASTI CUTANEI E CELLULE EPITELIALI POLMONARI ATTIVATE DA TGFBETA1

S. SOLDANO [1], P. MONTAGNA [1], E. GOTELLI [1], R. CAMPITIELLO [1,2], E. HYSA [1], F. LALLI [1,2], A. SULLI [1,2], V. SMITH [3,4,5], M. CUTOLO [1,2]

[1]Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e Clinica Reumatologica, Dept. Medicina Interna, Università di Genova;
[2]IRCCS, Ospedale Policlinico San Martino, Genova;
[3]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium;
[4]Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium;
[5]Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent, Belgium

Scopo dello studio. TGFβ1 sembra indurre la transizione di fibroblasti (Fbs) e cellule epiteliali (ECs) a miofibroblasti tramite i processi di Fbs-to-myofibroblast ed epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), coinvolgendo l'attivazione della fosfodiesterasi-4 (PDE4). In questi processi, Fbs ed ECs over-esprimono marcatori del fenotipo miofibroblasta, quali α-actina del muscolo liscio (αSMA), e molecole della matrice extracellulare, come collagene di tipo I (COL1) e fibronectina (FN), contribuendo alla fibrosi degli organi in diverse patologie, tra cui la sclerosi sistemica e la fibrosi polmonare. Nell'EMT, le ECs riducono l'espressione di marcatori epiteliali (E-caderina; Ecad).
Scopo dello studio è stato quello di definire se apremilast, un inibitore della PDE4 utilizzato nel trattamento della psoriasi e artrite psoriasica, potesse bloccare i meccanismi di segnalazione intracellulari responsabili della transizione Fbs-miofibroblasti ed EMT indotti dal TGFβ1 in colture di Fbs cutanei ed ECs polmonari umane.
Materiali e metodi. Fbs sono stati isolati da 7 soggetti sani dopo firma del consenso informato e approvazione del comitato etico; le cellule sono state stimolate con solo TGFβ1 (10ng/ml), con TGFβ1 in presenza di apremilast (1 e 10 μM), con TGFβ1 e dopo transizione a miofibroblasti trattati con apremilast per 4, 16 e 24 ore.
Le ECs (linea cellulare umana A549) sono state stimolate con TGFβ1 da solo o in presenza di apremilast per 3 e 5 giorni. Fbs e ECs non sottoposti a stimolazione e trattamento sono stati utilizzati come cellule non stimolate.
L'espressione genica e la sintesi proteica di αSMA, COL1, FN, ed Ecad sono state valutate mediate qRT-PCR e Western blotting (WB). L'attivazione di SMAD2/3 e delle mitogen activated protein kinases (MAPKs), coinvolte nel mediare gli effetti profibrotici del TGFβ1, sono state valutate mediante WB. L'analisi statistica è stata effettuata mediante Wilcoxon test.
Risultati. Nelle colture di Fbs, TGFβ1 ha significativamente aumentato l'espressione genica di αSMA, COL1, FN dopo 4-16-24 ore e della loro sintesi proteica dopo 24 ore di stimolazione ($p<0.05$ vs. cellule non stimolate).
Nelle colture di ECs, TGFβ1 ha aumentato significativamente l'espressione genica e la sintesi proteica di αSMA, COL1, FN, riducendo quella di Ecad dopo 5 giorni di stimolazione ($p<0.05$ vs. cellule non stimolate).
In entrambe i tipi cellulari, tali effetti erano mediati dall'attivazione di SMAD2/3 e MAPKs.
Apremilast ha significativamente ridotto l'espressione genica e la sintesi proteica indotta da TGFβ1 di αSMA, COL1 e FN nei Fbs anche dopo la loro transizione a miofibrobalsti, e nelle ECs ($p<0.05$ vs. cellule stimolate con TGFβ1), inibendo l'attivazione di SMAD2/3 e MAPKs.
Conclusioni. L'inibizione di PDE4 tramite apremilast sembra bloccare la transizione a miofibroblasti e l'attività profibrotica di Fbs cutanei e ECs polmonari indotta dal TGFβ1, indicandola come un possibile meccanismo per ridurre la presenza di miofibroblasti a livello del tessuto fibrotico, come cute e polmoni.

INDEX

MACITENTAN FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP (EUSTAR) DATABASE

M.G. LAZZARONI [1], C. CAMPOCHIARO [2], D. HUSCHER [3], M.E. TRUCHETET [4], T. SANTIAGO [5], M. HUGHES [6], F. DEL GALDO [7], M. VONK [8]

[1]Asst Spedali Civili Of Brescia, University of Brescia; EUSTAR Board, Brescia;
[2]San Raffaele Hospital Vita-Salute San Raffaele University; EUSTAR Board, Milano;
[3]University of Berlin, Germany; [4]University of Bordeaux; EUSTAR Board, Bordeaux, France;
[5]Centro Hospitalar E Universitário De Coimbra; EUSTAR Board, Coimbra, Portugal;
[6]University of Manchester; EUSTAR Board, Manchester, United Kingdom,
[7]University of Leeds; EUSTAR Board, Leeds, United Kingdom;
[8]Radboud University Medical Center; EUSTAR Board, Nijmegen, The Netherlands

Aim of the study. Pulmonary arterial hypertension (PAH) remains one of the main causes of mortality in Systemic Sclerosis (SSc) patients (1). Macitentan (MAC), an orally active dual endothelin receptor antagonist, has been demonstrated to improve morbidity and mortality in PAH, including SSc associated PAH (SSc-PAH) (2). Nevertheless, real-world data on SSc-PAH patients treated with MAC are limited (3). This study aims to investigate the real-world effectiveness and safety of MAC in SSc-PAH patients.

Methods. Adult SSc patients diagnosed according to 2013 ACR/EULAR criteria, with available information on therapy and registered in the EUSTAR database up to April 2023 were reviewed. Those treated with MAC were included in the study cohort. Baseline demographic, hemodynamic and disease features were analyzed.

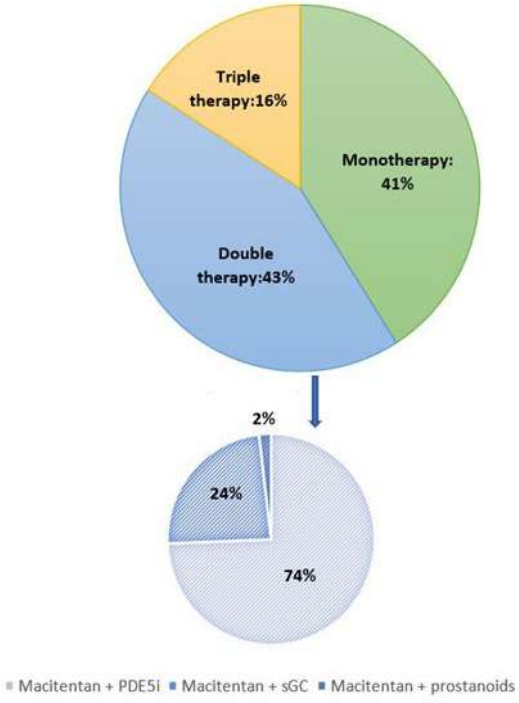
Results. Among 22,357 SSc patients, 368 (1.6%) were on MAC, all because of PAH (319 females (86.7%), mean age 64.1+-11.5 years, 84.0% white) were included (Table I). Treatment was started at baseline visit in 74 (20.1%) patients, while previously in 116 (31.5%) with a median interval of 0.7 (0.3-2.1) years. MAC was used as monotherapy in 152 (41.3%); in double in 160 (43.5%) and triple combination in 56 (15.2%) patients, see Figure 1. In 102 (27.7%) patients MAC was introduced as second line after PDE5i (14.4%) and prostanoids (13.3%). Regarding echocardiography features at baseline, pericardial effusion was

Cutaneous subset	
- Diffuse	93 (39.3)
- Limited	121 (51.0)
Disease duration (years)	11.2 ± 9.4
Age at disease onset (years)	52.3 ± 14.0
Gastro intestinal involvement	
- Esophageal	228/357 (63.9)
- Stomach	73/349 (20.9)
- Intestinal	86/350 (24.6)
Systemic Hypertension	132/351 (37.3)
Scleroderma Renal Crisis	10/350 (2.9)
Interstitial lung disease extension on HRCT	171/278 (59.6)
- <20%	34/75 (45.3)
- Indeterminate	10/75 (13.3)
- >20%	31/75 (41.3)
NYHA stage	312
- III	116 (37.2)
- IV	18 (5.8)
Current Digital Ulcers	46/308 (14.9)
Previous Digital Ulcers	116/308 (37.7)
Telangiectasias	239/308 (77.6)
Joint synovitis	29/338 (8.6)
Autoantibody	
- Anti-centromere	174/330 (52.7)
- Anti-Scl 70	91/333 (27.3)
- Anti- RNA Pol 3	26/277 (9.4)
Lung Function Tests	
- %pFVC	84.7 ± 22.6
- %pFVC<70	67/271 (24.7)
- %pDLCO	46.4 ± 19.4
- %pDLCO<70	218/252 (86.5)
- %pTLC	85.7 ± 23.9
6-Minutes Walking Test	150
- Distance (m), median	340 (250-450)
- Worst sO2%, median	88 (83-93)
Immunosuppressive therapy	216 (58.7)
Other vasoactive drugs	
- Calcium Channel Blockers	119 (32.3)
- ACE-Inhibitors	36 (9.8)
- Angiotensin Receptor Blockers	21 (5.7)
Anti-coagulant therapy	62 (16.8)
Anti-platelet therapy	119 (32.3)
Oxygen supply	81 (22.0)

Table 1. Demographic baseline features of 368 SSc-PAH patients on MAC treatment. Results are presented as n (%) for categorical variables or as mean (standard deviation) for continuous variables, except otherwise indicated.

INDEX

Figure 1. Macitentan combination therapy in the EUSTAR cohort.



detected in 30/277 (10.8%) and diastolic dysfunction in 101/256 (39.5%); median %EF was 60.0 (55.0-65.0) and median PAPs was 45.0 (35.0-58.0). Data of right heart catheterization were available in 124 patients: median mPAP was 33 mmHg (25- 43), median PVR 4.15 WU (1.8-6.5), median wedge pressure 11.0 mmHg (8.0-13.0), and median cardiac index 2.8 (2.3- 3.4) L/min/m_2.

Conclusion. EUSTAR database offers a unique opportunity to evaluate real-life data on MAC treatment patterns in SSc-PAH patients in a large multicentre international cohort.

The subsequent phases of the study will provide data on long-term clinical effectiveness, persistency, and impact of lung and cardiac comorbidities.

Funding. This scientific project was funded by Janssen International in collaboration with EUSTAR Scientific Board.

REFERENCES

1. Bruni C, et al. Eur J Intern Med. 2020.
2. Pulido T, et al. N Engl J Med. 2013.
3. Jenssen-Bjorkekjae H, Poster. 0550, ACR 2021.

INDEX

CHARACTERIZATION AND ANALYSIS OF PLASMA EXTRACELLULAR VESCICLES IN SYSTEMIC SCLEROSIS' PATIENTS

S. TONELLO [1], M. PERAZZI [1], S. MORA [1], M. BELLAN [2], D. SOLA [1], D. COLANGELO [1], D. D'ONGHIA [1], P.P. SAINAGHI [2]

[1]Università del Piemonte Orientale Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara;
[2]Università del Piemonte Orientale CAAD Centro per le malattie allergiche ed autoimmuni, Novara;
[3]Università del Piemonte Orientale Dipartimento di Scienze della Salute, Novara

Aim of the work. Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease. Cardiopulmonary involvement is the most common cause of mortality in SSc. Extracellular vesicles (EVs) expression is altered in autoimmune diseases and merit evaluation in the pathogenesis of SSc. The aim of the study was to characterize the molecular profile of EVs in SSc by comparing EVs expression between a cohort of patients and healthy controls and between disease subgroups.

Materials and methods. We conducted a prospective observational cohort study on 58 female SSc patients who attended the Rheumatology Clinics in Novara and 11 female controls (CT). The patients were divided into 3 subgroups: PAH (Pulmonary arterial Hypertension), ILD (Interstitial Lung Diseases) and patients without complications (SSc-NoPAH-NoILD).
The MACSPLEX kit was chosen to analyze the expression of 37 epitopes on plasma EVs.

Results. At univariate analysis, CD146, CD42a and CD29 EVs were more expressed in patients ($p<0,05$). At multivariate analysis including age only CD42a was correlated with the disease ($p<0,05$). Comparing disease groups, CD3, CD56 and CD25 EVs were more expressed in PAH ($p<0,0001$) vs other groups while HLA-DR in SSc-NoPAH-NoILD vs other groups ($p<0,05$). At multivariate analysis including demographics and clinical variables only CD3 was correlated to PAH.

Conclusions. CD42a, a marker of platelet activation, was more detectable in SSc patients than controls and may have a role in SSc pathogenesis. CD3 and CD56 (which displayed the same distribution) were found to be related to PAH-SSc and may be relevant in the pathogenesis of this complication.

INDEX

RECOMMENDATIONS FOR THE LOCAL MANAGEMENT OF DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A REPORT FROM THE WORLD SCLERODERMA FOUNDATION (WSF) "AD HOC COMMITTEE"

C. CAMPOCHIARO [1], Y.A. SULIMAN [2], D. GIUGGIOLI [3], P. MOINZADEH [4], A. ALUNNO [5], J.W. SCHOONES [6], M. BARON [7], L. CHUNG [8], L. ROSS [9], N. MALTEZ [10], B. ALCACER-PITARCH [11], Y. ALLANORE [12], F. DEL GALDO [11], C.P. DENTON [13], O. DISTLER [14], T. FRECH [15], D.E. FURST [16], D. KHANNA [17], T. KRIEG [4], M. KUWANA [18], M. MATUCCI CERINIC [1], J. POPE [19], M. HUGHES [20]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital; Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Assiut University Hospital, Assiut, Egypt; [3]University of Modena and Reggio Emilia, Department of Medical and Surgical Sciences for Children and Adults, Modena; [4]University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; [5]Department of Life, Health & Environmental Sciences, University of L'Aquila and Internal Medicine and Nephrology Unit, L'Aquila; [6]Directorate of Research Policy (Formerly Walaeus Library), Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [7]Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Montreal, Canada; [8]Stanford University School of Medicine and Palo Alto VA Health Care System, Palo Alto, Palo Alto, USA; [9]The University of Melbourne, Melbourne, Australia; [10]University of Ottawa, Ottawa, Ottawa, Canada; [11]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; [12]Paris Descartes University, Paris, France; [13]University College London, United Kingdom; [14]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich University of Zurich, Switzerland; [15]University of Utah, Veterans Affairs Medical Center, Salt Lake City, USA; [16]University of California, Los Angeles, USA; [17]University of Michigan, Ann Arbor, USA; [18]Nippon Medical School, Tokyo, JAPAN; [19]Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Canada; [20]Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, The University of Manchester, Manchester Academic Health Sc, Manchester, United Kingdom

Introduction. Digital ulcers (DUs) stand out as one of most prevalent and clinically meaningful manifestations of systemic sclerosis (SSc) and are associated with significant morbidity. While systemic pharmacological) therapy is currently established as the 'standard of care,' effective local ulcer management remains crucial for all cases of DUs. This is particularly true for patients who cannot tolerate systemic treatments or in the case of refractory SSc-DUs. On this background, there is a pressing demand for the formulation of evidence-based guidelines to assist clinicians and pa-

Table 1: Overarching principles for the local management of DU in SSc

Local surgical and non-surgical treatments of digital ulcers in systemic sclerosis: Recommendations	
Overarching treatment principles	
Recommendation	Level of Evidence
All SSc wounds, including DUs, should be actively managed, and frequently clinically assessed. In particular, the choice of dressing/s and superficial ('autolytic' method) or deep tissue debridement (by 'scalpel') is of paramount importance in the management procedure.	Expert opinion
The TIME (Tissue management, infection and inflammation, moisture balance, and wound edge and epidermal advancement) paradigm must be always used to approach a wound, including DUs.	Expert opinion
Wounds and DU should be managed by an expert multidisciplinary team including health care professionals and other clinicians (rheumatologists, dermatologists, orthopaedic, plastic and vascular surgeons) who are expert in wound care	Expert opinion
Large vessel (proximal) disease needs to be promptly diagnosed to better tailor the treatment and to avoid further complications (e.g., gangrene, osteomyelitis, sepsis)	Expert opinion
Pain assessment and management are of paramount importance to understand the cause of pain, and therefore, to manage it efficaciously	Expert opinion
In refractory and/or complicated wounds and DU, surgical intervention may be required to manage severe conditions like gangrene or osteomyelitis, that may sometimes require amputation	Expert opinion

Table 2: Recommendations for the local surgical and non-surgical treatments of DU in SS

Local surgical and non-surgical treatments of digital ulcers in systemic sclerosis: Recommendations	
Local non-surgical treatments	
Recommendation	Level of Evidence
Botulin toxin might be beneficial in DU healing	3,4
Vitamin E gel might be beneficial in SSc DU healing in addition to the standard of care	2, Expert opinion
There is insufficient evidence to recommend topical membrane treatment, photobiomodulation (low-level light therapy), growth factors, hydrodissection with corticosteroid injection and extracorporeal shock wave	Expert opinion
The number of other local compounds suggested to have benefit in DU is numerous but current evidence in SSc is still very limited and does not strongly support any other specific local treatment	Expert opinion
There is insufficient evidence to suggest whether a topical treatment could be superior or equivalent to a systemic one due to the lack of comparative studies	Expert opinion
Surgical and other approaches to be used locally	
Recommendation	Level of Evidence
Autologous adipose tissue grafting might be beneficial in SSc skin ulcers and DU healing when combined with background systemic treatments	3
Sympathectomy might be considered for refractory DU	Expert opinion
There is insufficient evidence concerning direct microsurgical revascularization and limited microsurgical arteriolysis	3,4

INDEX

tients in navigating the local treatment options for DUs.

Methods. A steering committee of international experts was established by the World Scleroderma Foundation Digital Ulcer ad hoc committee. Two systematic literature reviews on local non-surgical and surgical treatments for the management of SSc-DUs were performed to inform the development of local treatment recommendations for SSc-DUs. Consensus methodology was used to develop the final treatment recommendations.

Results. Six overarching treatment principles and eight local treatment recommendations (five non-surgical and three surgical) were agreed upon for the management of SSc-DU (see Table I and Table II). Among topical non-surgical options, botulin toxin can be conditionally recommended for refractory and/or severe DUs. Among surgical treatments, autologous adipose tissue grafting might be recommended for DU healing when combined with background systemic treatments.

Conclusion. These recommendations are specifically tailored to guide treatment decisions concerning both local, non-pharmacological approaches to managing SSc-related DUs. Our work has highlighted a notable quality gap in comparison to systemic treatments, underscoring the scarcity of high-quality studies concerning this topic.

INDEX

RUOLO DI CCL18 NELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON L'ECOGRAFIA POLMONARE E LA TC QUANTITATIVA AUTOMATIZZATA

D. MOHAMMAD REZA BEIGI [1], G. PELLEGRINO [2], G. OCONE [3], N. LANDINI [4], M.E. DIANA [4], I. BISCONTI [1], M. CADAR [1], F.R. DI CIOMMO [1], E. PLATANIA [1], J. LANDRO [1], S. TRUGLIA [1], V. PANEBIANCO [4], F. CONTI [1], V. RICCIERI [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;
[2]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant Ambrogio, Milano;
[3]Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma;
[4]Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma

La ricerca di biomarcatori specifici e affidabili per la diagnosi di interstiziopatia polmonare secondaria a sclerosi sistemica (SSc-ILD) risulta una sfida cruciale. Recentemente, elevati livelli sierici di CCL18 (CC-chemokine ligand 18) prodotto dai macrofagi alveolari M2, sono risultati associati con la presenza e la severità di SSc-ILD (Györfi AH. 2023; Hoffmann-Vold AM. 2020). Parallelamente, l'ecografia polmonare (EP), tecnica non invasiva e in corso di standardizzazione, e la tomografia computerizzata quantitativa automatizzata del torace (qTC), che valuta dettagliatamente le alterazioni strutturali polmonari, stanno emergendo come nuove metodiche di diagnosi e monitoraggio di SSc-ILD.

Scopo del lavoro. Ricercare eventuali associazioni dei valori sierici di CCL18 con gli score di EP e con le alterazioni alla qCT.

Materiali e metodi. Nel periodo 2021-2023, pazienti consecutivi affetti da SSc sono stati sottoposti nello stesso giorno a prelievo ematico, EP e TC. I dosaggi sierici di CCL-18 sono stati eseguiti tramite test ELISA commerciale. L'EP è stata eseguita da due operatori in cieco, valutando 14 spazi intercostali, sommando il numero di linee B e applicando lo score di alterazione della linea pleurica (APL) recentemente proposto (Mohammad Reza Beigi D. 2023). Le immagini TC sono state valutate da due radiologici toracici in accordo per determinare la presenza di SSc-ILD>=10% e suc-

Tabella 1 Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione in studio.

Femmine/maschi, N° (%)	72/10 (86.2/13.8)
Età (anni), mediana (IQR)	63 (53;72)
Durata di malattia (anni), mediana (IQR)	7.5 (3;14)
Malattia cutanea diffusa, N° (%)	38 (46)
Positività anticorpi anti-topoisomerasi I/anti-centromero, N° (%)	33/24 (40.2/29.2)
Presenza di ulcere digitali, N° (%)	23 (28)
Terapia immunosoppressiva, N° (%)	45 (54.8)
FVC%, mediana (IQR)	96 (77;110)
DLCO%, mediana (IQR)	72 (58;84)
Interstiziopatia polmonare (ILD), N° (%)	36 (44)
Score di Goh esteso, N° (%)	21 (25)
Durata ILD (anni), mediana (IQR)	3 (1;8)
Volume polmone sano, mediana (IQR), cm^3	3494 (2264;4233)
Volume di *ground-glass*, mediana (IQR), cm^3	53 (5.1;180)
Volume di reticolazioni, mediana (IQR), cm^3	45 (21;111)

INDEX

cessivamente analizzate tramite software di texture analysis automatizzato, quantificando i volumi di ILD totale, ground-glass (GG) e reticolazioni.
Risultati. Sono stati arruolati 82 pazienti con SSc, di cui 36 (44%) presentavano ILD. I livelli sierici mediani di CCL18 erano di 406 pg/mL (IQR 140;760). Il volume mediano di ILD alla qCT era di 232 cm3 (57;478). Il numero di LB era 17 (6.3;45) e il valore dello score di APL 22 (5;20) (Tabella I). CCL-18 è risultato associato alla presenza di ILD alla TC (p 0.0364) e alla forma estesa di ILD secondo Goh (p 0.0227) alla regressione logistica. CCL18 ha mostrato una correlazione positiva con lo score di APL alla EP (r 0.3, p 0.01), ma non con il numero di linee B. Alla qCT, CCL18 è risultato correlare positivamente con il volume di ILD (r 0.35, p 0.0059) e di GG (r 0.35, p 0.0046) e negativamente con il volume di polmone sano (r -0.29, p 0.021).
Conclusioni. Il presente studio conferma il ruolo di CCL18 come potenziale biomarcatore di SSc-ILD. CCL18 si è mostrato associato con lo score APL recentemente proposto, rafforzandone la sua utilità nella diagnosi di SSc-ILD. Inoltre, l'associazione di CCL18 con il volume di GG alla qCT ne suggerisce un possibile ruolo come indicatore di infiammazione polmonare. Tali risultati sottolineano l'importanza di ottimizzare la diagnosi di SSc-ILD, integrando efficacemente dati di imaging e di laboratorio al fine di ottenere una gestione più mirata e personalizzata dei pazienti.

INDEX

HYBRID (TLR4+M2) MONOCYTES/MACROPHAGES IN LUNG SAMPLES AND IN PERIPHERAL BLOOD OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

E. GOTELLI [1], S. SOLDANO [1], C. FEGHALI-BOSTWICK [2], M. MORA [3], R. CAMPITIELLO [1,3], P. MONTAGNA [1], E. HYSA [1], A. SULLI [1,3], C. PIZZORNI [1,3], S. PAOLINO [1,3], V. SMITH [4,5,6], M. CUTOLO [1,3]

[1]University of Genova; [2]Medical University of South Carolina, Charleston, USA; [3]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [4]University of Ghent, Ghent, Belgium; [5]Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [6]Flemish Institute for Biotechnology, Inflammation Research Center, Ghent, Belgium

Aim of the study. Interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of death in systemic sclerosis (SSc) patients [1]. SSc-PMo express a hybrid population of surface markers (both M1, pro-inflammatory, and M2, pro-fibrotic) that correlates with clinical SSc-ILD, but no studies focused on the same population in SSc-ILD lung samples (SSc-ILD-LS) [2,3]. So, the first aim was to characterize macrophage surface markers (M1, M1/M2 or M2) in SSc-ILD-LS by single immunohistochemistry, comparing them with normal lung controls (NLC). The second aim was to compare prevalent surface markers of SSc-ILD-LS macrophages with those of PMo of a different cohort of SSc-ILD patients.

Materials and methods. SSc-ILD-LS were obtained from SSc patients that underwent lung transplantation. Healthy areas of NLC samples were obtained from non SSc-patients that underwent lung biopsy for diagnostic purposes (pneumothorax, early lung cancer). PMo were obtained from a second cohort of SSc-ILD patients and compared with SSc patients without ILD and healthy controls (HCs).

Masson's trichrome staining and single immunostaining with primary antibodies (CD68 - pan specific macrophages marker, CD80-M1, CD86-M1, TLR4-M1, CD163-M2, CD204-M2, CD206-M2) were performed in every lung sample and cells positive for surface markers analyzed were quantified by Leica Image Scope 12.3 Software.

Primary antibodies used for flow cytometry analysis were CD45, CD14 and CD16 for monocyte lineage, CD80 and TLR4 for M1, CD163, CD204, CD206 for M2, CD1c for dendritic cell lineage. Flow cytometry analysis was performed using Navios Flow Cytometer and Kaluza analysis software.

Results. SSc-ILD-LS were obtained from 9 patients (50±9 yo, mean forced vital capacity-FVC % 39.6±12.3) and compared with 5 non-SSc patients (58±23 yo). CD68+ cells were significantly more frequent in SSc-ILD than NLC ($p<0.001$), as well as M1 and M2 markers analyzed (CD80 $p<0.05$, CD86 $p<0.01$, $p<0.0001$ for TLR4, CD163, CD204 and CD206). In CD68 positive areas of SSc-ILD-LS, TLR4, CD163, CD204, CD206 cell surface markers were significantly more expressed than CD80 and CD86 ($p<0.001$ in both cases), suggesting the presence of a hybrid TLR4+M2 macrophages population (CD68+CD80-CD86-TLR4+ CD163+CD204+ CD206+ cells).

Flow cytometry analysis was performed in a second cohort of 26 SSc-ILD patients (63±14 yo, mean FVC % 84±29), 14 SSc patients without ILD (63±19 yo, mean FVC % 102±21) and 15 HCs. TLR4+M2 monocytes (CD1c-CD80-TLR4+ CD163+CD204+CD206+ cells) were significantly higher in SSc-ILD patients than SSc-ILD negative patients and HCs ($p<0.05$).

Conclusions. Hybrid TLR4+M2 macrophages (CD68+CD80-CD86-TLR4+CD163+CD204+ CD206+ cells) and Hybrid TLR4+M2 PMo (CD1c-CD80-TLR4+CD163+CD204+CD206+ cells) seem to characterize SSc-ILD patients with different severity of lung involvement. Multiple immunohistochemical tissue analyses are ongoing to confirm these preliminary results.

REFERENCES

1. Cutolo M, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15: 753-764.
2. Soldano S, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1842-1845.
3. Trombetta AC, et al. Respir Res. 2018; 19: 186.

INDEX

COMUNICAZIONI ORALI:

VASCULITI SISTEMICHE

Moderatori: C. Perricone (Perugia), *N. Pipitone* (Reggio Emilia)

TRATTAMENTO DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE CON TOCILZUMAB IN MONOTERAPIA: ESTENSIONE DEL TOPAZIO

C. Marvisi[1], F. Muratore[1], G. Cassone[2], C. Ricordi[1], L. Boiardi[1], P. Mancuso[1], G. Besutti[1], L. Spaggiari[1], M. Casali[3], S. Croci[1], R. Durmo[1], A. Versari[1], G. Di Tommaso[1], M.G. Catanoso[1], P.G. Rossi[1], C. Salvarani[1]
[1]Reggio Emilia, [2]Modena, [3]Piacenza

A GERMLINE GENETIC BIOMARKER PREDICTS TREATMENT RESPONSE TO TOCILIZUMAB IN GIANT CELL ARTERITIS

A. Tomelleri[1], C. Campochiaro[1], C. Redmond[2], R. Zorc[2], J. Park[2], M. Sylvester[2], R. Kuan[2], M. MacLean[2], K. Wells[2], L. Dai[2], J. Buckner[3], J. O'Shea[2], C. Rankin[2], K. Quinn[2], M. Gadina[2], L. Dagna[1], P. Grayson[2]
[1]Milano, [2]Bethesda – US, [3]Seattle – US

OSPEDALIZZAZIONE E MORTALITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE: ANALISI DI UNA COORTE RETROSPETTIVA MONOCENTRICA

J. Mora, F. Regola, F. Franceschini, P. Toniati
Brescia

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL OUTCOMES OF SUBGLOTTIC STENOSIS IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM RESULTS OF AN INTERNATIONAL MULTICENTRE STUDY

G.D. Gallina[1], L. Moroni[1], M. Lanzillotta[1], S. Maggioni[1], G. Benanti[1], A. Cariddi[1], A. Berti[2], R. Bortolotti[2], E. Brunetta[1], A. Cefle[3], E. Conticini[4], V. Cottin[5], P. Delvino[6], F. Fagni[7], K. Ahmad[5], O. Karadag[3], T. Kasifoglu[3], H. Kocaayan[3], G. Moroni[1], S. Moiseev[8], S. Monti[9], A. Milanesi[9], P. Nivockov[8], A.N. Bayindir[3], R. Padoan[10], F. Peyronel[11], S. San[3], E. Treppo[12], M. Matucci Cerinic[1], L. Dagna[1]
[1]Milano, [2]Trento, [3]Ankara – TR, [4]Siena, [5]Lyon – FR, [6]Monza, [7]Erlangen – DE, [8]Moscow –RU, [9]Pavia, [10]Padova, [11]Firenze, [12]Udine

ABNORMALITIES IN CIRCULATING POLYMORPHONUCLEAR CELLS IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

L. Iorio, C. Baggio, F. Davanzo, M. Codirenzi, E. Fiorin, V. Davanzo, F. Oliviero, R. Padoan, A. Doria
Padova

COMPARATIVE EFFICACY OF MEPOLIZUMAB 100 MG, MEPOLIZUMAB 300 MG AND BENRALIZUMAB 30 MG IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

F. Davanzo[1], R. Padoan[1], L. Iorio[1], M. Codirenzi[1], F. Chieco Bianchi[1], G. Guarnieri[1], M.R. Marchi[2], E. Fiorin[1], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Cittadella, PD

INDEX

TRATTAMENTO DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE CON TOCILZUMAB IN MONOTERAPIA: ESTENSIONE DEL TOPAZIO

C. MARVISI [1], F. MURATORE [1], G. CASSONE [2], C. RICORDI [1], L. BOIARDI [1], P. MANCUSO [3], G. BESUTTI [4], L. SPAGGIARI [4], M. CASALI [5], S. CROCI [6], R. DURMO [7], A. VERSARI [7], D.T. GABRIELLA [1], M.G. CATANOSO [1], P. GIORGI ROSSI [3], C. SALVARANI [1]

[1]Reumatologia, IRCCS Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia; [2]Reumatologia, Policlinico di Modena; [3]Epidemiologia, IRCCS Reggio Emilia; [4]Radiologia, IRCCS Reggio Emilia; [5]Medicina Nucleare, Policlinico di Piacenza; [6]Unità di Clinical Immunology, Allergy and Advanced Biotechnologies, IRCCS Reggio Emilia; [7]Medicina Nucleare, IRCCS Reggio Emilia

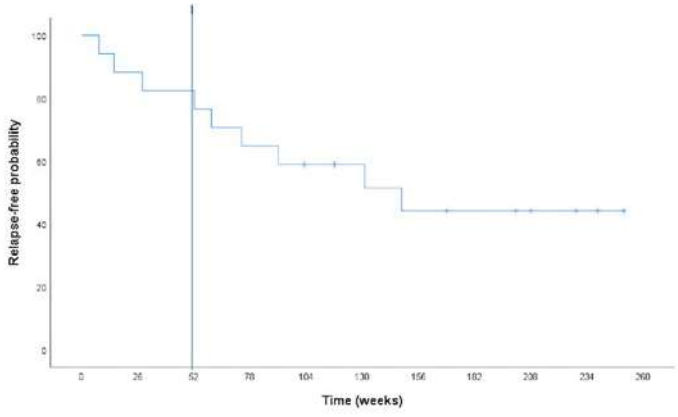
L'obiettivo dello studio era quello di valutare il mantenimento dell'efficacia di un anno di Tocilizumab (TCZ) in monoterapia dopo sei mesi dalla sospensione in pazienti con arterite gigantocellulare (GCA e coinvolgimento dei grandi vasi (LV-GCA).

17 pazienti con LV-GCA attiva venivano trattato con 3 boli di metilprednisolone endovena e successivamente TCZ sottocute in monoterapia settimanalmente per 52 settimane. I pazienti in remissione clinica libera da recidiva alla settimana 52 sospendevano il TCZ e venivano arrouolati nella

Tabella 1. Outcome clinici

Outcome	Week 78
PETVAS vs baseline, media (95%CI)	-6.6 (-9.5 a -3.7)
p	-0.004
PETVAS vs settimana 52, media (95%CI)	4.6 (0.7 a 8.5)
p	0.016
Proporzione di pazienti in remissione clinica libera da recidiva, n (%, 95%CI)	85% (95% CI 55-98)
Proporzione di pazienti con nuova dilatazione aortica n (%, 95%CI)	1/11 (9, 0-41)

Figura 1. Kaplan Meyer che mostra la probabilità di recidiva.



INDEX

seconda parte dello studio che era un periodo di osservazione di 26 settimane. Alla fine del periodo di osservazione (settimana 78) tutti i pazienti effettuavano una PET/TC. Gli endpoints comprendevano: la variazione del PET Vascular Activity Score (PETVAS) alla settimana 78 in comparazione al basale e alla settimana 52, la proporzione di pazienti in remissione clinica libera da recidiva alla settimana 78 e alla fine del follow-up e la porporzione di pazienti con nuova dilatazione aortica alla settimana 78.

Rispetto al basale, si osservava una significativa riduzione del PETVAS alla settimana 78, media (95% CI) riduzione di -6.6 (-9.5 a -3.7). Al contrario, rispetto alla settimana 52, vi era un significativo incremento, media (95% CI) di 4.6 (0.7 to 8.5) (Tabella 1). La proporzione di pazienti in remissione libera da recidiva alla settimana 78 e alla fine del follow-up (mediana di 148 settimane dalla sospensione del TCZ) erano rispettivamente 11/17 (65%, 95% CI 38-86) e 8/17 (47%, 95% CI 23-72) (Figura 1). L'hazard ratio per successive recidive aggiustato per età e sesso (95% CI) per ogni incremento unitario del PETVAS era 1.36 (0.92-2.00). Un solo paziente presentava una nuova dilatazione aortica, due pazienti con dilatazione aortica alla settimana 52 venivano sottoposti a intervento cardiovascolare e in un caso vi era evidenza all'istologico di aortite.

Un anno di TCZ in monoterapia risultava efficace nel mantenere la remissione clinica libera da recidiva anche dopo la sospensione nella LV-GCA. Variazioni del PETVAS dopo la sospensione del TCZ potrebbero essere indicative di future recidive.

INDEX

A GERMLINE GENETIC BIOMARKER PREDICTS TREATMENT RESPONSE TO TOCILIZUMAB IN GIANT CELL ARTERITIS

A. TOMELLERI [1], C. CAMPOCHIARO [1], C. REDMOND [2], R. ZORC [2], J. PARK [2], M. SYLVESTER [2], R. KUAN [2], M. MACLEAN [2], K. WELLS [2], L. DAI [2], J. BUCKNER [3], J. O'SHEA [2], C. RANKIN [2], K. QUINN [2], M. GADINA [2], L. DAGNA [1], P. GRAYSON [2]

[1]Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]National Institutes of Health, Bethesda, USA;
[3]Benaroya Research Institute, Seattle, USA

Background/Objectives. Biomarkers that predict treatment response to tocilizumab (TCZ) in patients with giant cell arteritis (GCA) have not been identified. A common single-nucleotide polymorphism in the IL-6 receptor (Asp358Ala, rs2228145) increases solubilization of membrane bound IL-6R. The study objective was to determine if Asp358Ala predicted treatment response to TCZ and to understand the impact of this variant on IL-6 signalling in leukocytes from patients with GCA.

Methods. Samples and clinical data were obtained from two independent cohorts. Genetic sequencing was performed to identify GCA patients with the Asp358Ala variant. Clinical symptoms, laboratory values, and response to TCZ was compared by variant status. Serum was used to quantify soluble IL-6R (sIL-6R) levels by ELISA. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients and controls were evaluated for expression of the IL-6R and its co-receptor, gp130, using flow cytometry. The same PBMC were stimulated ex vivo with IL-6 and evaluated for downstream targets of IL-6, STAT3 phosphorylation (pSTAT3), and IL-17A expression. P<0.05 defined statistical significance.

Results. 100 patients with GCA were included in the study (58 patients in cohort #1 and 42 patients in cohort #2). Clinical response rates to TCZ were 76% and 81% in each cohort respectively. No clinical factor was significantly associated with treatment response to TCZ. In contrast, the Asp358Ala variant predicted treatment response in each cohort. In cohort #1, a gene dose-dependent response was observed with a 36% response rate in the homozygous GCA patients and a response rate of 91% in patients without the variant (p=0.003). In cohort #2, TCZ response rates were 50% for homozygotes and 85% for patients without the variant (p=0.04). Time to TCZ failure differed significantly by variant (p<0.0001). sIL-6R levels were significantly increased in homozygotes. CD4 and CD8 T cells from patients with GCA had signifcantly higher membrane expression of IL-6R and gp130 than healthy controls. pSTAT3 levels were significantly increased in response to IL-6 stimulation in a gene dose-dependent manner in CD4 T cells from patients with GCA, but not in PBMC from healthy controls or patients with other forms of vasculitis. Response to IL-6 correlated with gp130 expression. Moreover, IL-17 producing CD4 T cells were significantly increased in a gene dose-dependent response (p<0.01).

Conclusions. The Asp358Ala IL-6R variant is associated with decreased treatment response to TCZ in GCA by enhancing IL-6 signalling in CD4 T cells. Future trials should investigate whether GCA patients with this variant respond more favourably to JAK inhibition or targeting of the IL-17 pathway.

INDEX

OSPEDALIZZAZIONE E MORTALITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTERITE GIGANTOCELLULARE: ANALISI DI UNA COORTE RETROSPETTIVA MONOCENTRICA

J. MORA [1], F. REGOLA [1,2], F. FRANCESCHINI [1,2], P. TONIATI [1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia;
[2]Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. I pazienti con arterite gigantocellulare (GCA) sono ad alto rischio di ospedalizzazione, secondaria a complicanze di malattia, comorbidità ed effetti collaterali associati alla terapia. Questo studio ha l'obiettivo di analizzare la prevalenza e le cause di ospedalizzazione e mortalità in pazienti con GCA nei primi 5 anni dalla diagnosi.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 150 pazienti con diagnosi di GCA, posta tra il 2003 e il 2021 presso la nostra Unità Operativa, classificabili secondo i criteri ACR/EULAR 2022 e con un follow-up di almeno 6 mesi. Sono stati esclusi l'ospedalizzazione alla diagnosi e i ricoveri in day hospital.

Risultati. Sono stati arruolati 150 pazienti [F 69%; M 31%; età mediana alla diagnosi 73 (IQR 67-78) anni]. Settantaquattro (49%) pazienti sono stati ospedalizzati almeno una volta, di cui 43 una volta [tempo mediano dalla diagnosi 18 mesi (95% CI: 12-18)] (Figura 1, grafico A) e 31 due o più volte, per un totale di 135 ospedalizzazioni, con una media di circa 2 ospedalizzazioni per paziente e una durata media di degenza di 11 giorni. I pazienti ospedalizzati durante il follow-up avevano punteggi più alti di modified rheumatic disease comorbidity index (mRDCI) e Charlson comorbidity index (CCI) alla diagnosi [mRDCI 1 (IQR 1-2); CCI 4 (IQR 4-5)] rispetto ai pazienti non ospedalizzati [mRDCI 1 (IQR 0-1); CCI 4 (IQR 3-5)] (p mRDCI: 0,0043; p CCI: 0,0365).

Sei ospedalizzazioni sono state causate da recidive di GCA, dopo un tempo mediano dalla diagnosi di 18 (IQR 12-42) mesi. Negli altri 129 casi, le principali cause di ospedalizzazione sono state infezioni (29%, di cui 36% del tratto respiratorio, 19% del tratto urinario e 14% sepsi), malattie cardiovascolari (25%) e chirurgia (13%, di cui 9% in regime di emergenza). I pazienti sono stati ricoverati prevalentemente nei reparti di Medicina Interna (29%) e Cardiologia (18%). Sono stati ricoverati in Unità di Terapia Intensiva 10 (8%) pazienti.

Durante il follow-up sono deceduti 17 (11%) pazienti [età mediana 83 (IQR 80-88) anni; tempo mediano dalla diagnosi 30 (IQR 18-42) mesi], 2

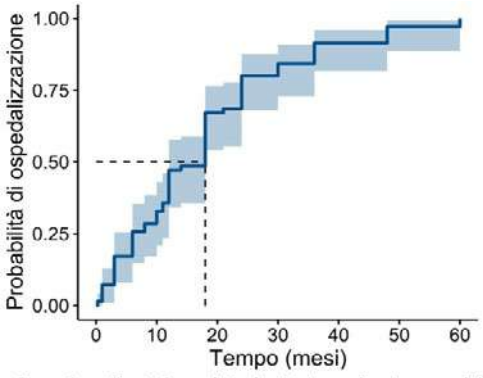


Figura 1, grafico A. Curva di Kaplan-Meier per la prima ospedalizzazione.

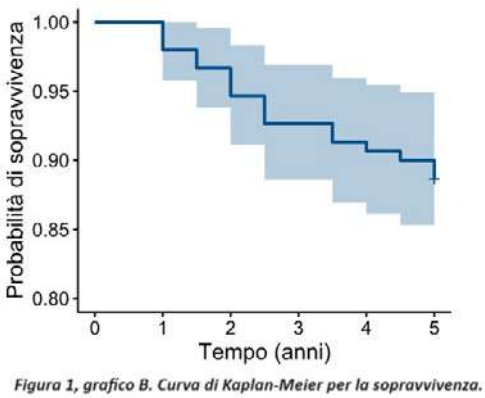


Figura 1, grafico B. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza.

INDEX

dei quali in corso di ospedalizzazione: 8 (47%) per infezioni, di cui 7 polmoniti e 1 peritonite, 7 (41%) per neoplasie maligne, 1 per arresto cardiaco e 1 indeterminato. La probabilità di sopravvivenza è stata dell'89% (95% CI: 84-94) a 5 anni (Figura 1, grafico B).

Conclusioni. I pazienti affetti GCA hanno un alto rischio di ospedalizzazione, avvenuto in circa il 50% dei casi durante il follow-up. Le principali cause di ospedalizzazione sono state infezioni e malattie cardiovascolari. Nella nostra coorte nessun paziente è deceduto direttamente a causa della vasculite, ma la terapia immunosoppressiva potrebbe aver avuto un ruolo preponderante, dato che le principali cause di morte sono state malattie infettive e neoplasie maligne.

INDEX

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL OUTCOMES OF SUBGLOTTIC STENOSIS IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS. INTERIM RESULTS OF AN INTERNATIONAL MULTICENTRE STUDY

G.D. GALLINA [1], L. MORONI [1,2], M. LANZILLOTTA [1,2], S. MAGGIONI [2], G. BENANTI [1,2], A. CARIDDI [1,2], A. BERTI [3], R. BORTOLOTTI [3], E. BRUNETTA [4,5], A. CEFLE [6], E. CONTICINI [7], V. COTTIN [8], P. DELVINO [9], F. FAGNI [10], K. AHMAD [8], O. KARADAG [6], T. KASIFOGLU [6], H. KOCAAYAN [6], G. MORONI [11], S. MOISEEV [12], S. MONTI [13], A. MILANESI [13], P. NIVOCKOV [12], A.N. BAYINDIR [6], R. PADOAN [14], F. PEYRONEL [15], S. SAN [6], E. TREPPO [16], M. MATUCCI CERINIC [1,2], L. DAGNA [1,2]

[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milano; [2]Vita-Salute San Raffaele University, Milano; [3]Santa Chiara Hospital and University of Trento; [4]IRCCS Humanitas Research Hospital, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Milano; [5]Humanitas University, Milano; [6]TRVaS Turkish Vasculitis Study Group, Ankara, Turkey; [7]Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Rheumatology Unit, Siena; [8]Department of respiratory medicine, Louis Pradel Hospital, University Lyon 1, Lione, FRANCE, [9] Rheumatology Unit, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; [10]Universitätsklinikum Erlangen, Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany; [11]IRCCS Humanitas Research Hospital, Nephrology and Dialysis Division, Milano; [12]Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, Mosca, Russia; [13]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [14]Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova; [15]IRCCS Meyer Children's University Hospital, Nephrology and Dialysis Unit, Firenze; [16]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DMED), University of Udine

Purpose of the study. Subglottic Stenosis (SGS) represents a rare complication of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA), with significant burden of morbidity. This report presents interim findings from the STOP-GPA study.

Materials and methods. This retrospective, multicentre study included GPA-related SGS patients. SGS relapse was defined by the need for endoscopic dilation or new dyspnea with confirmed airway narrowing. Chi-square and Mann-Whitney tests wereused to compare categorical and continuous variables. We assessed treatment efficacy between relapsing and non-relapsing patients and compared relapse rate and time-to-relapse (TTR) by survival analysis.

Results. The study included 89 patients (median age at GPA diagnosis: 34, IQR: 27-45; BVAS: 10, IQR: 6-15), with positive ANCA in 61 (69%); 43 patients (48%) had SGS at GPA diagnosis (Table 1).

Seventy-four patients (83%) received induction treatment with at least one immunosuppressant (IS) for the first SGS episode: cyclophosphamide (CYC) or rituximab (RTX) were used in 37 (42%) and 20 (23%) patients, respectively, with four cases treated combining CYC and RTX. Other DMARDs were used in 21 (24%) and only GCs in 2 patients. Forty-one patients (46%) experienced at least one SGS relapse (median: 2, IQR: 1-4) and seventeen (19%) more than one SGS relapse (median TTR: 40 months, IQR: 12-101). No significant differences in relapse occurrence were observed based on age, sex, or ANCA status. Regarding medical therapy, patients treated with steroid-based induction regimens had a lower risk of relapse (p=0.04).

Importantly, patients who received induction with RTX or CYC compared to GCs or other DMARDs, and those whose maintenance therapy included RTX or DMARDs compared to GCs alone, had a longer TTR (p=0.04), but there was no difference between each ISs. Patients treated with RTX exhibited earlier relapses (within two years from the first SGS) but maintained a trend toward prolonged remission afterwards (Figures 1, Figure 2).

When comparing patients with no or 1 relapse (LR) to those with 2 or more relapses (MR), MRs were significantly younger at GPA onset (30 vs.

INDEX

Table1. Clinical and demographic data in relapsing vs non relapsing patients and MR vs LR

	Total	Relapsers	Non-Relapsers	p	≥2 Relapse	≤1 Relapses	p
N (%)	89	41 (46)	48 (54)	NA	17 (19)	72 (81)	NA
Sex							
Female (%)	60 (67)	28 (68)	34 (71)	0.82	11 (65)	51 (71)	0.78
Male (%)	27 (33)	13 (32)	14 (29)		6 (35)	21 (29)	
Age at GPA diagnosis (years, median - IQR)	34 (27-45)	34 (22-44)	35 (27-46)	0.38	29 (18-38)	35 (28-47)	**0.03**
ANCA positivity (%)	61 (69)	30 (73)	31 (65)		11 (65)	50 (69)	
PR3 (%)	37 (42)	20 (49)	17 (35)	0.81	8 (47)	29 (40)	0.76
MPO (%)	24 (27)	10 (24)	14 (29)		3 (18)	21 (29)	
BVAS at GPA diagnosis (median - IQR)	10 (6-15)	10 (6-17)	10 (6-13)	0.79	8 (6-15)	11 (6-15)	0.34
First GPA manifestation (%)	43 ((48)	18 (44)	25 (52)	0.39	4 (24)	39 (54)	**0.03**
Induction regimen							
CYC (%)	37 (42)	19 (51)	18 (49)	0.67	5 (14)	32 (86)	0.41
RTX (%)	20 (23)	6 (30)	14 (70)	0.13	2 (10)	18 (90)	0.34
Only DMARDs (%)	21 (24)	7 (33)	14 (67)	0.22	5 (24)	16 (76)	0.54
Only GCs (%)	2 (2)	2 (100)	0 (0)	0.21	2 (100)	0 (0)	1
GCs in induction regimen (%)	45 (51)	17 (38)	28 (62)	**0.04**	4 (9)	41 (91)	**0.03**
Only local intervention	10 (11)	4 (40)	6 (60)	0.72	3 (30)	7 (70)	1
Maintenance regimen							
RTX (%)	27 (30)	11 (41)	16 (59)	0.64	3 (11)	24 (89)	0.26
Only DMARDs (%)	36 (40)	16 (44)	20 (56)	0.29	6 (17)	30 (83)	0.59
Only GCs (%)	7 (8)	6 (86)	1 (14)	**0.01**	2 (29)	5 (71)	0.32
GCs in maintenance regimen (%)	50 (56)	20 (40)	30 (60)	0.21	7 (14)	44 (86)	0.25

Abbreviazioni. IQR: interquartile-range; GPA: granulomatosis with polyangiitis; ANCA: anti neutrophil-citoplasm antibodies; PR3: anti-proteinase 3 antibodies; MPO: anti-myeloperoxidases antibodies; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CYC: cyclophosphamide; RTX: rituximab; DMARDs: disease-modifying-anti-rheumatic-drugs; GC: glucocorticoid; MR: major relapsers (≥2); LR: low-relapsers (≤1); SGS: subglottic stenosis.

Figure 1. SGS relapse risk based on induction therapy of the first episode

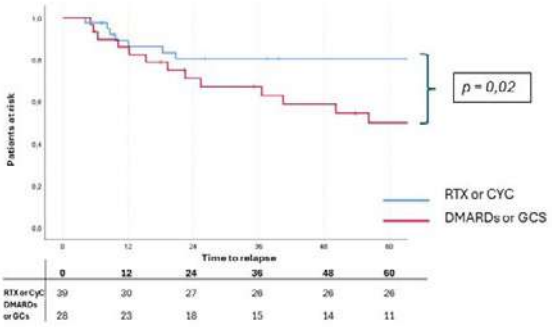
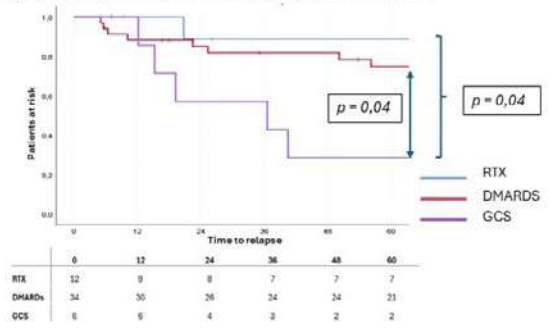


Figure 2. SGS relapse risk based on maintenance therapy of the first episode



45, p=0.03) and had more frequently SGS as their first GPA manifestation (24% vs. 54%, p=0.03).

Conclusions. Preliminary data from the STOP-GPA study demonstrate that younger GPA patients and those who develop SGS early are at higher risk of multiple SGS relapses and thus require closer follow-up. Glucorticoids may help preventing SGS relapses when used as part of induction therapy. However, GCs alone is inferior to ISs in maintenance therapy, with RTX showing greater efficacy in sustaining prolonged remission. Furthermore, induction with CYC or RTX regimens, results in a longer TTR compared to other ISs.

These findings suggest that aggressive therapy (GCs + CYC and/or RTX for induction and RTX for maintenance) may improve long-term outcomes in patients with GPA-associated SGS.

INDEX

ABNORMALITIES IN CIRCULATING POLYMORPHONUCLEAR CELLS IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

L. IORIO [1], C. BAGGIO [1], F. DAVANZO [1], M. CODIRENZI [1], E. FIORIN [1], V. DAVANZO [2], F. OLIVIERO [1], R. PADOAN [1], A. DORIA [1]

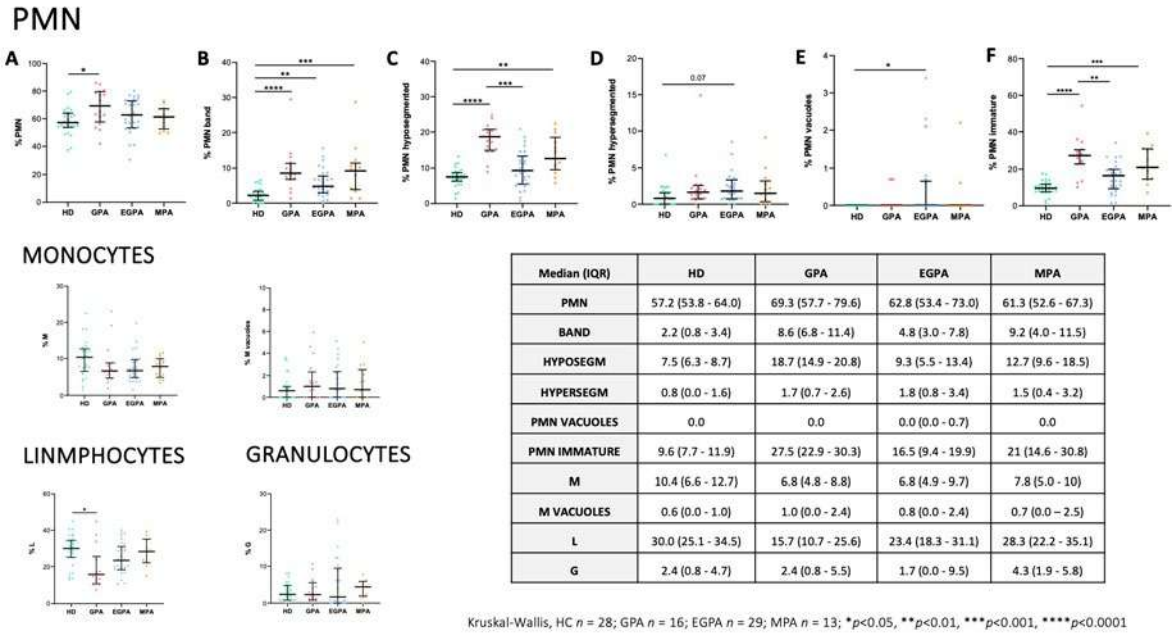
[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova;
[2]Laboratory Medicine Unit, Biomedical Sciences Department-DSB, University of Padova

Objectives. In the pathogenesis of ANCA associated vasculitis (AAV), neutrophils play a crucial role, fostering the inflammatory process. Autoimmune diseases can lead to abnormalities in leukocytes, particularly in polymorphonuclear cells (PMN), with neutrophils comprising the majority. Abnormal PMN morphologies may encompass hypo- and hyper-segmentation as well as immature forms. The aim of this study is to investigate and characterize the morphologies of circulating PMN cells, in remitted patients affected with granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Methods. We collected blood samples from adult patients affected with GPA, MPA and EGPA, classified according to the 2022 EULAR/ACR criteria, who attended our Vasculitis Center. All included patients achieved sustained remission (BVAS=0) and discontinued glucocorticoids before sampling. Age- and sex-matched healthy controls (HC) were enrolled, as reference. May-Grunwald Giemsa (MGG) staining of peripheral blood smears was used for assessing cellular morphology.

Results. Between May 2023 and November 2023, we included 58 subjects (N=16 GPA, 13 MPA and 29 EGPA) and 28 HC.

No differences were observed among the three groups with respect to female sex (p=0.969), age at sampling (median and IQR, GPA=54 [40-67], MPA=67 [52-78], EGPA=62 [55-71], p=0.172), disease duration at sampling (median and IQR, GPA=58 [43-143], MPA=90 [61-108], EGPA=78 [36-124], p=0.818), time from steroid discontinu-



Median (IQR)	HD	GPA	EGPA	MPA
PMN	57.2 (53.8 - 64.0)	69.3 (57.7 - 79.6)	62.8 (53.4 - 73.0)	61.3 (52.6 - 67.3)
BAND	2.2 (0.8 - 3.4)	8.6 (6.8 - 11.4)	4.8 (3.0 - 7.8)	9.2 (4.0 - 11.5)
HYPOSEGM	7.5 (6.3 - 8.7)	18.7 (14.9 - 20.8)	9.3 (5.5 - 13.4)	12.7 (9.6 - 18.5)
HYPERSEGM	0.8 (0.0 - 1.6)	1.7 (0.7 - 2.6)	1.8 (0.8 - 3.4)	1.5 (0.4 - 3.2)
PMN VACUOLES	0.0	0.0	0.0 (0.0 - 0.7)	0.0
PMN IMMATURE	9.6 (7.7 - 11.9)	27.5 (22.9 - 30.3)	16.5 (9.4 - 19.9)	21 (14.6 - 30.8)
M	10.4 (6.6 - 12.7)	6.8 (4.8 - 8.8)	6.8 (4.9 - 9.7)	7.8 (5.0 - 10)
M VACUOLES	0.6 (0.0 - 1.0)	1.0 (0.0 - 2.4)	0.8 (0.0 - 2.4)	0.7 (0.0 – 2.5)
L	30.0 (25.1 - 34.5)	15.7 (10.7 - 25.6)	23.4 (18.3 - 31.1)	28.3 (22.2 - 35.1)
G	2.4 (0.8 - 4.7)	2.4 (0.8 - 5.5)	1.7 (0.0 - 9.5)	4.3 (1.9 - 5.8)

Kruskal-Wallis, HC n = 28; GPA n = 16; EGPA n = 29; MPA n = 13; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001

INDEX

ation (median and IQR, GPA=36 [6-52], MPA=38 [14-53], EGPA=18 [9-48], p=0.567), and ongoing immunosuppressive therapy at sampling (n and %, GPA=12 [75], MPA=9 [69], EGPA=18 [64], p=0.7611).

A significant increase in total PMN numbers was observed only in GPA patients (HC 57.2 (53.8-64.0) GPA 69.3 (57.7-79.6) EGPA 62.8 (53.4 - 73.0) MPA 61.3 (52.6-67.3), p<0.05).

There was a significant increase in PMN band in AAV patients compared to healthy control (BAND: HC 2.2 (0.8 - 3.4), GPA 8.6 (6.8-11.4), EGPA 4.8 (3.0-7.8), MPA 9.2 (4.0-11.5)).

There was a significant increase in the number of hypo-segmented neutrophils in AAV patients (PMN: HC 7.5 [6.3-8.7], GPA 18.7 [14.9-20.8], MPA 12.7 [9.6-18.5], and EGPA 9.2 [5.5-13.0], p<0.01), with the GPA demonstrating the highest frequency of such abnormalities (p<0.0001). GPA and MPA groups showed higher number of immature PMN compared to HC, p<0.001.

Number of hyper-segmented PMNs was similar between groups. Percentages of circulating monocytes (M), granulocytes (G), and lymphocytes (L) were similar.

No differences were observed in EGPA ANCA-positive when compared to EGPA ANCA-negative. Higher rate of cell death was found in EGPA and MPA patients, when compared to HDs (p<0.05).

Conlusions. Remitted AAV patients exhibit a significant increase count of hypo-segmented PMNs and immature PMN. A deeper knowledge of different abnormal cell subsets and their function could lead to a better understanding of the underlying mechanisms of inflammation

INDEX

COMPARATIVE EFFICACY OF MEPOLIZUMAB 100 mg, MEPOLIZUMAB 300 mg AND BENRALIZUMAB 30 mg IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

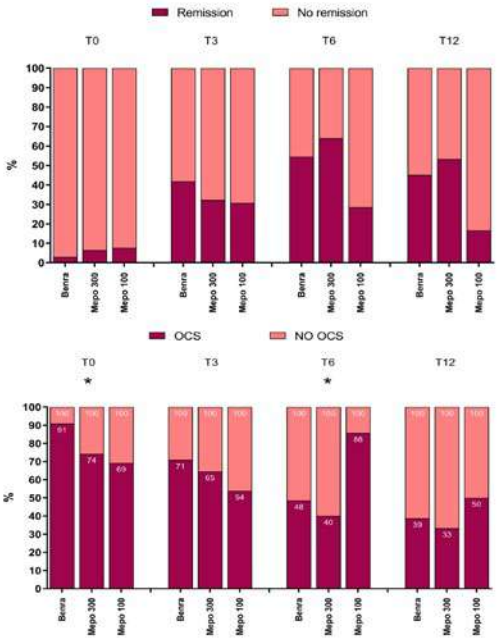
F. DAVANZO [1], R. PADOAN [1], L. IORIO [1], M. CODIRENZI [1], F. CHIECO BIANCHI [2], G. GUARNIERI [2], M.R. MARCHI [3], E. FIORIN [1], A. DORIA [1]

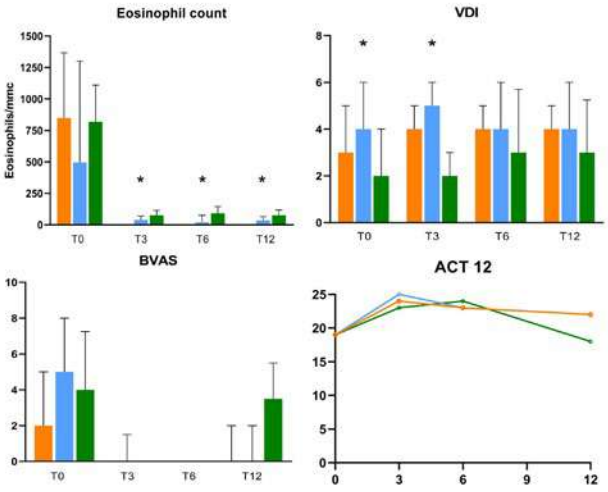
[1]UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova;
[2]UOC di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, Università degli studi di Padova;
[3]UOC di Pneumologia, Ospedale di Cittadella

Objectives. Monoclonal antibodies targeting interleukin 5 (IL-5) (mepolizumab) and IL-5alfa receptor (benralizumab) have shown to be effective in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) prolonging remission and granting steroid-sparing properties.
The aim of this study was to assess and compare the effectiveness and safety of mepolizumab and benralizumab in a monocentric cohort of EGPA patients.
Methods. We included adult patients with EGPA (2022 ACR/EULAR criteria) treated with benralizumab 30 mg/8weeks or mepolizumab 100 mg/4weeks or mepolizumab 300 mg/4weeks. Treatment indications were severe asthma or CRSwNP for mepolizumab 100 and benralizumab, and eosinophilic and systemic manifestations for mepolizumab 300. Clinical, functional and biological data were compared at each evaluation. Remission was defined as Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) of 0 and prednisone (PDN) dose ≤4 mg/day.
Results. We included 61 patients (female 50.8%, age 52 [41-59] years, disease duration 28 [8-102] months) exposed to 77 treatment lines (n=33 benralizumab, n=31 mepolizumab 300mg, n=13 mepolizumab 100mg). Demographic and clinical characteristics were comparable between groups, except for a higher Vasculitis Damage Index (VDI) score in mepolizumab 300mg patients (p=0.010), and higher rate of severe asthma in benralizumab and mepolizumab 100mg patients (p<0.001).
Remission rates increased over time, with mepolizumab 100mg showing the numerically lowest rate (at 12 months, benralizumab: 45%; mepolizumab 300mg: 53%, 1 mepolizumab 100mg: 17%; p=0.124). At 12 months BVAS significantly decreased in benralizumab (p<0.001) and mepolizumab 300mg (p=0.022) groups but remained stable after an initial improvement in mepolizumab 100mg.
Eosinophil counts reduced at 3 months and throughout follow-up, with benralizumab as the most depleting agent (p<0.001). At 12 months benralizumab patients showed significant FEV1 and FeNO improvement (p=0.012 and p<0.001). Mepolizumab 300mg patients showed significant improvement in quality of life (p<0.001), measured by AAV-PRO questionnaire.
PDN intake reduced significantly during follow-up for mepolizumab 300mg and benralizumab (PDN discontinuation at 6 months; mepolizumab 300mg:56%; benralizumab:46%). Mepolizumab 300mg led to shorter time to PDN discontinuation (log-rank p=0.006) and to higher retention rate at 24 months (benralizumab: 72.7%; mepolizumab 300mg: 93.5%; mepolizumab 100mg: 61.5%; log-rank p=0.271).
53.8% of mepolizumab 100mg patients switched to other biologics. No serious adverse events leading to drug discontinuation occurred. The main reason for discontinuation was secondary failure, mainly due to persistent ENT symptoms in the benralizumab group (p=0.001).

INDEX

	Benralizumab 30 mg/8w (n = 33)	Mepolizumab 300 mg/4w (n = 31)	Mepolizumab 100 mg/4w (n = 13)	p-value
Male, n (%)	17 (51.5)	16 (51.6)	7 (53.8)	0.989
Age, y, median (IQR)	56 (47-62)	58 (51-62)	46 (39-58)	0.259
Disease duration (m), median (IQR)	31 (16-94)	26 (5-103)	16 (0-105)	0.660
Disease duration < 6 months, n (%)	6 (18.2)	10 (32.3)	6 (46.2)	0.141
BVAS, median (IQR)	0 (0-4)	0 (0-6)	0 (0-2)	0.948
VDI, median (IQR)	3 (2-5)	4 (3-6)	2 (0-4)	**0.010**
Eosinophils/mmc, median (IQR)	850 (515-1368)	496 (95-1300)	810 (200-1110)	0.302
ANCA-MPO positivity, n (%)	2 (6.1)	7 (22.6)	1 (9.1)	0.112
CRP mg/L, median (IQR)	2.9 (1.5-3.8)	2.9 (0.9-4.6)	3.2 (1.3-6.9)	0.846
FEV1, %, median (IQR)	82 (65-95.5)	94 (69-108)	78 (73.5-88.5)	0.392
FeNO, ppb, median (IQR)	44.00 (21.30-61.73)	29.78 (19.48-48.5)	53.5 (33.72-63.91)	0.577
ACT, median (IQR)	19 (15.5-22.5)	19 (18-25)	19 (15-22)	0.554
Active manifestations at biologics initiation, n (%)				
General symptoms	6 (18.2)	7 (22.6)	1 (7.7)	0.505
Pulmonary infiltration	2 (6.1)	3 (9.7)	0 (0)	0.475
Severe asthma	29 (87.9)	15 (48.4)	12 (92.3)	**0.0004**
ENT involvement	22 (66.7)	20 (64.5)	9 (64.3)	0.953
Sinusitis	17 (51.5)	19 (61.3)	8 (61.5)	0.688
Cutaneous involvement	2 (6.1)	2 (6.5)	1 (7.7)	0.979
Cardiac involvement	0 (0)	2 (6.5)	1 (7.1)	0.304
Gastrointestinal involvement	0 (0)	2 (6.5)	0 (0)	0.218
Renal involvement	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0.471
Peripheral neuropathy	5 (15.2)	10 (32.3)	2 (15.4)	0.210
Treatments at the time of biologics initiation, n (%)				
Patients on OCS, n (%)	30 (90.9)	23 (74.2)	9 (69.2)	0.128
OCS, mg/day, median (IQR)	7.5 (5-12.5)	5 (0.62-12.5)	5 (0-10)	0.291
Patients on OCS ≥ 7.5 mg/day, n (%)	18 (54.5)	4 (30.8)	13 (41.9)	0.303
Immunosuppressant, n (%)	6 (7.8)	11 (35.5)	4 (5.2)	0.285
Previous anti-IL-5/Rα biologic, n (%)	8 (24.2)	9 (29.0)	0 (0)	0.229





	Benralizumab 30 mg/8w	Mepolizumab 300 mg/4w	Mepolizumab 100 mg/4w	P value
Discontinuation, n, %	**13 (39.4)**	**3 (9.7)**	**7 (53.8)**	**< 0.001**
Reason for treatment discontinuation:				
Primary failure, n %	2 (15.8)	1 (33.3)	2 (28.6)	0.390
Secondary failure, n%	10 (76.9)	2 (66.7)	5 (71.4)	0.684
Uncontrolled ENT	**10 (100)**	**0 (0)**	**3 (60)**	**0.001**
Uncontrolled asthma	**2 (20)**	**2 (100)**	**4 (80)**	**0.007**
Vasculitis flare, n %	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0.370
Other, n %	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0.370
Adverse events, n %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Remission, n %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Shift to other biologics, n (%)	**12 (36.4)**	**3 (9.7)**	**7 (53.8)**	**0.001**
Benralizumab, n (%)	-	3 (9.7)	4 (30.8)	0.081
Mepolizumab 100, n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0.298
Mepolizumab 300, n (%)	7 (21.2)	-	3 (23.1)	0.890
Dupilumab, n (%)	5 (15.1)	0 (0)	0 (0)	0.028

Conclusions. Mepolizumab 300mg demonstrated superior drug survival, faster PDN discontinuation and improvement in quality of life. Anti-IL-5/Ra biologics effectively improved respiratory symptoms, reduced PDN intake and eosinophils, with benralizumab being the most effective eosinophil depleting agent. Persistent ENT symptoms were the main reason for treatment discontinuation, particularly in benralizumab-treated patients.

INDEX

LETTURA SIR

Moderatore: P. Cipriani (L'Aquila)

- TELEMEDICINA IN REUMATOLOGIA E MODALITÀ DI APPLICAZIONE DEL MODELLO DIGITALE: IL PROGETTO *i*ARPlus
  Relatore: *F. Salaffi* (Jesi, AN)

INDEX

TELEMEDICINA IN REUMATOLOGIA E MODALITÀ DI APPLICAZIONE DEL MODELLO DIGITALE: IL PROGETTO *i*ARPlus

F. SALAFFI

Membro del Gruppo Tecnico dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Regionali di Telemedicina in Reumatologia. Direttore Clinica Reumatologica e Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari DISCLIMO, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani di Jesi (AN)

Negli ultimi anni, l'evidente accelerazione sulla sanità digitale e sulla telemedicina ha generato una maggiore attenzione e azioni fattive per la realizzazione dell'innovazione digitale in Reumatologia con l'obiettivo di riorganizzare i processi di assistenza e l'erogazione dei servizi (1).
Gli atti normativi legati all'evoluzione del Fascicolo Sanitario Elettronico, alla pubblicazione delle nuove Linee guida sulla Telemedicina, all'abilitazione delle piattaforme digitali per la televisita ed il teleconsulto e le indicazioni sull'utilizzo delle soluzioni della Telemedicina e sugli standard per l'assistenza domiciliare, indicano una volontà di coordinamento per l'edificazione dell'ecosistema digitale della Sanità per una SSN che sia più equo e universale.
Un corretto processo di transizione della Reumatologia verso l'innovazione digitale richiede, tuttavia, l'apporto collaborativo di tutti gli attori che operano in Sanità, dei reumatologi in particolare e delle società scientifiche di riferimento, nello sforzo comune di avviare processi che promuovano stili cognitivi e di lavoro di natura interdisciplinare, indirizzati a migliorare la capacità di governo e di cura in ambiente digitale.
La Società Italiana di Reumatologia (SIR) rappresenta, in questo contesto, una risorsa importante e di valore per sostenere il processo di innovazione digitale, perché in possesso di competenze maturate negli anni sulla base di attività sperimentali di progetto di piattaforme di Telemedicina, quali *i*ARPlus, già avviate in diverse Regioni d'Italia (2).
Un patrimonio considerevole, sostenuto anche da riconosciute pubblicazioni scientifiche (3-5), che rappresenta, oggi, un serbatoio di riferimento analitico e critico per orientare al meglio il disegno di innovazione digitale in campo reumatologico.
In questo senso, è necessario che vi sia da parte delle istituzioni Nazionali e Regionali un maggiore coinvolgimento delle società scientifiche, e dei reumatologi in particolare, nei processi di innovazione, anche attraverso la creazione di gruppi di lavoro fondati sullo stile collaborativo e co-progettuale (2).
È importante avviare, in stretta collaborazione con il management apicale delle aziende sanitarie, un processo di revisione e di reingegnerizzazione dei servizi reumatologici (2), più calibrati dunque rispetto ai contesti specifici dei territori e coerenti con i relativi bisogni di salute, di assistenza e presa in carico. Processo necessariamente sostenuto dall'innovazione digitale, per la sua complessità.
Perchè il progetto unitario di innovazione digitale in sanità raggiunga risultati duraturi nel tempo, è necessario agire concretamente sul *modello organizzativo* di implementazione (carichi di lavoro richiesti, erogazione, del protocollo di gestione, tariffazione, aspetti di rischio legali e di tutela della privacy), sul *modello tecnologico* (integrazione e interoperabilità dell'ecosistema digitale) e sul *modello dell'acquisizione* (logiche di gestione e di governo dei processi di acquisto da parte delle aziende sanitarie) (1, 2).
Ineludibile, in questa situazione per accompagnare la crescita generale di sistema, l'avvio di attività di formazione in campo reumatologico indirizzata alla conoscenza delle modalità del management dell'innovazione tecnologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto del Ministero dell'economia e delle finanze del 4 agosto 2017 "Modalità tecniche e servizi telematici resi disponibili dall'infra-

INDEX

struttura nazionale per l'interoperabilità del Fascicolo sanitario elettronico (FSE) di cui all'art. 12, comma 15-ter del decreto-legge 18 ottobre 2012, n. 179, convertito, con modificazioni, dalla legge 17 dicembre 2012, n. 221".
2. Salaffi F, Sinigaglia L, Iannone F, Galeazzi M, Sebastiani GD, Farah S, Roberto Gerli R. Telemedicina in Reumatologia e modalità di applicazione del modello digitale: una realtà anche italiana. *www.rheumalab.it.*
3. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A, et al. Effectiveness of a telemonitoring intensive strategy in early rheumatoid arthritis: comparison with the conventional management approach. BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17: 146.
4. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Baroni M. Web/Internet-based telemonitoring of a randomized controlled trial evaluating the time-integrated effects of a 24-week multicomponent intervention on key health outcomes in patients with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33 (1 Suppl. 88): S93-S101.
5. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M, Sinigaglia L, Galeazzi M, Gerli R, Sonnati M, Giorgi V, Sarzi-Puttini P, Masullo M, Italian Society of Rheumatology (SIR) and Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Roma, Italy. The Italian Fibromyalgia Registry: a new way of using routine real-world data concerning patientreported disease status in healthcare research and clinical practice. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jan-Feb; 38 (Suppl. 123) (1): 65-71.

INDEX

VASCULITI

Moderatori: R. Bortolotti (Trento), *L. Dagna* (Milano)

- LE VASCULITI ISOLATE DEL SNC: UNA SFIDA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA
  Relatore: *C. Salvarani* (Reggio Emilia)

- POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE GIGANTOCELLULARE:
  NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE
  Relatore: *D. Camellino* (Arenzano, GE)

- ASSESSMENT E FOLLOW UP CLINICO STRUMENTALE
  NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE
  Relatore: *A. Berti* (Trento)

INDEX

LE VASCULITI ISOLATE DEL SNC: UNA SFIDA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA

C. SALVARANI, R.D. BROWN, C. GIANNINI, F. MURATORE, C. MARVISI, G.G. HUNDER

Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emili; Mayo Clinic, Rochester, USA

INTRODUZIONE

La vasculite primaria del sistema nervoso centrale (PCNSV) è una forma rara e poco compresa di vasculite, limitata al cervello e al midollo spinale (1-5). La PCNSV rappresenta la forma di vasculite più frequente che coinvolge il sistema nervoso centrale (SNC) (6). Le manifestazioni neurologiche sono varie e aspecifiche. I marcatori sierologici di infiammazione sono generalmente normali. Il liquido cerebrospinale (CSF) risulta anormale in circa l'80-90% dei casi. La diagnosi è improbabile in presenza di una risonanza magnetica cerebrale normale. La biopsia del tessuto del SNC che mostra segni di vasculite è l'unico test definitivo; tuttavia, l'angiografia è spesso utilizzata per confermare la diagnosi.

Il riconoscimento precoce è importante perché il trattamento con glucocorticoidi (GC), con o senza farmaci citotossici, può prevenire esiti gravi o addirittura letali. La diagnosi differenziale è ampia e include la sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), vasculite cerebrale secondaria, neoplasie e infezioni. Il riconoscimento moderno della PCNSV come entità separata risale generalmente alla metà degli anni '50, quando Cravioto e Feigin (7) descrissero diversi casi di "angiite granulomatosa non infettiva" con predilezione per il sistema nervoso.

Il termine "angiite granulomatosa del sistema nervoso" fu utilizzato a causa dei reperti istopatologici osservati nelle arterie dei casi iniziali. Da allora, la PCNSV è stata indicata come angiite granulomatosa del SNC o, più specificamente, angiite granulomatosa non infettiva o idiopatica del SNC, arterite a cellule giganti del SNC, angiite isolata del SNC, angiite primaria del SNC e angiopatia benigna del SNC (1,8). Nei primi rapporti, l'esito era frequentemente fatale e la diagnosi veniva spesso fatta post mortem (1, 2, 4). Al contrario, in studi successivi gli esiti erano più favorevoli e per la diagnosi venivano utilizzate biopsia e/o angiografia (9-11). Recentemente, sono stati compiuti importanti progressi nel campo della PCNSV. Studi su un numero maggiore di casi hanno rivelato un quadro infiammatorio istopatologico più vario e un'associazione con l'angiopatia cerebrale amiloide (12-16). È stato inoltre riconosciuto che la PCNSV è più eterogenea di quanto si pensasse in precedenza, comprendendo sottogruppi clinici che differiscono per prognosi e terapia (17-23). Infine, negli ultimi anni, la PCNSV infantile (cPCNSV) è stata riconosciuta come una possibile causa di ictus vascolare nei bambini (24). Questa revisione ha l'obiettivo di fornire un aggiornamento sui principali progressi compiuti nella PCNSV degli adulti.

DIAGNOSI E CRITERI DIAGNOSTICI

I criteri diagnostici per la PCNSV sono stati proposti da Calabrese e Mallek (10) nel 1988 sulla base della loro esperienza clinica e delle evidenze pubblicate (Tabella I). Questi criteri includevano cambiamenti angiografici indicativi di un'alta probabilità di vasculite, cioè aree di restringimento della parete vascolare liscie o occlusioni alternate a dilatazioni delle arterie cerebrali con coinvolgimento di più arterie cerebrali, in assenza di aterosclerosi dei vasi prossimali o di altre anomalie riconosciute. Una singola anomalia in più arterie o più anomalie in un singolo vaso non sono consistenti con una diagnosi di PCNSV (1, 3). A causa della natura più invasiva della biopsia del SNC, l'angiografia è diventata il metodo più utilizzato per confermare la diagnosi nei pazienti con aspetti clinici suggestivi. Tuttavia, le alterazioni angiografiche tipiche della vasculite possono essere osservate anche in condizioni non vasculitiche come vasospasmo, infezioni del SNC, linfomi, emboli arteriosi cerebra-

INDEX

Tabella I - Criteri diagnostici per la vasculite primaria del sistema nervoso centrale (PCNSV) nell'adulto.

Criteri diagnostici per PCNSV proposti da Calabrese e Mallek (10):
Storia clinica: Presenza di un deficit neurologico acquisito che rimane inspiegato dopo una valutazione iniziale completa.
Evidenza angiografica o istopatologica: Caratteristiche angiografiche classiche o segni istopatologici di vasculite all'interno del sistema nervoso centrale.
Esclusione di altre condizioni: Nessuna evidenza di vasculite sistemica o di altre condizioni che potrebbero spiegare le caratteristiche angiografiche o istopatologiche.
La diagnosi di vasculite primaria del sistema nervoso centrale è confermata se tutti i criteri sopra indicati sono soddisfatti.
Criteri diagnostici per PCNSV proposti da Birnbaum e Hellmann (29):
Diagnosi certa: Conferma della vasculite mediante analisi di un campione di biopsia tissutale.
Diagnosi probabile: In assenza di conferma tissutale, si considera probabile la diagnosi se vi sono risultati di alta probabilità all'angiografia, associati a reperti anormali alla risonanza magnetica (MRI) e un profilo del liquido cerebrospinale (CSF) coerente con la PCNSV.

li e aterosclerosi intracranica (1, 2). Inoltre, tra i casi documentati patologicamente, l'angiografia cerebrale può risultare normale, riflettendo un coinvolgimento vascolare dei piccoli vasi al di sotto della risoluzione dell'angiografia (17). Complessivamente, la sensibilità dell'angiografia varia tra il 40% e il 90%, mentre la sua specificità è bassa, intorno al 30% (1, 25-27). L'angiorisonanza magnetica (MRA) cerebrale è un approccio iniziale ragionevole per indagare i pazienti con sospetta PCNSV. Tuttavia, la MRA è meno sensibile rispetto all›angiografia convenzionale nel rilevare lesioni strutturali che coinvolgono la circolazione posteriore e i vasi distali (1, 28). Pertanto, se il sospetto clinico è elevato ma la MRA è normale, è necessaria un'angiografia cerebrale convenzionale. È importante sottolineare che la diagnosi di PCNSV non dovrebbe essere basata solo sui risultati di un›angiografia positiva, e che i risultati angiografici devono sempre essere interpretati in concomitanza con i risultati clinici, di laboratorio e della risonanza magnetica. Recentemente, per prevenire errori diagnostici, in particolare con la RCVS, Birnbaum e Hellman (29) hanno proposto nuovi criteri basati sui livelli di certezza della diagnosi (Tabella I). Questi criteri possono meglio identificare i pazienti con RCVS. Tuttavia, non sono in grado di categorizzare con precisione i pazienti con risultati angiografici ad alta probabilità per vasculite ma con analisi del CSF normale, che potrebbero avere sia la RCVS che la PCNSV. La presenza di fattori precipitanti, il tipo di esordio e i reperti neurologici possono essere utili caratteristiche distintive. Un esordio nel periodo postpartum o dopo esposizione a sostanze vasoattive orientano verso la RCVS (30). La RCVS ha un esordio acuto seguito da un decorso monofasico, solitamente senza nuove complicazioni dopo 4 settimane, mentre nella PCNSV, l'esordio è più insidioso e il decorso è progressivo con frequente comparsa di infarti cerebrali. Il mal di testa è di tipo "thunderclap" nella RCVS, mentre è subacuto e progressivo nella PCNSV. La risonanza magnetica è spesso normale nella RCVS, mentre la PCNSV è estremamente improbabile in presenza di una risonanza magnetica normale. Diversi studi hanno infatti riportato una sensibilità della risonanza magnetica per la PCNSV vicina al 100% (1, 2, 26). I reperti anomali alla risonanza magnetica sono aspecifici e includono infarti corticali e sottocorticali, "enhancement" parenchimale e leptomeningeo, emorragia intracranica, lesioni simili a masse tumorali e aree aspecifiche di intensità del segnale aumentata su immagini pesate in T2. I progressi nelle tecniche di neuroimaging che visualizzano la parete dei vasi sanguigni intracranici potrebbero in futuro migliorare la capacità di distinguere lesioni infiammatorie da quelle non infiammatorie (31). L'ispessimento della parete vascolare e la presenza di "enhancement" intramurale sono reperti piuttosto specifici nei pazienti con vasculite cerebrale attiva che colpisce le grandi/medie arterie. Occasionalmente, l'"enhancement" può essere marcato ed estendersi nel tessuto leptomeningeo adiacente ("enhancement" perivascolare) (32-34). La risonanza magnetica ad alta risoluzione 3T con contrasto può essere in grado di differenziare i pattern di "enhancement" delle placche aterosclerotiche intracraniche (eccentriche), dell'infiammazione (concentriche) e di altre patologie della parete. Tuttavia, la sensibilità e la specificità della risonanza magnetica in questo ambito devono ancora essere determinate (35).

La biopsia cerebrale e meningea rimane il gold standard per la diagnosi di PCNSV (1, 9, 12, 15). La procedura, in mani esperte, è ben tollerata. Gli

INDEX

ematomi intraparenchimali di piccole dimensioni nel sito di biopsia sono la complicazione più frequente (4,9%); tuttavia, le sequele neurologiche permanenti sono rare (solo circa l'1% dei casi) (36, 37). Una biopsia positiva conferma la diagnosi vasculite ed esclude i suoi "mimickers". Una biopsia ottimale dovrebbe includere campioni di dura madre, leptomeningi, corteccia e sostanza bianca. Le caratteristiche istopatologiche diagnostiche includono infiammazione vascolare transmurale che interessa i vasi arteriosi leptomeningei e parenchimali di piccole e medie dimensioni. La vasculite è caratterizzata da lesioni vascolari a salto e segmentarie. Pertanto, a causa di un possible errore di campionamento, una biopsia negativa non esclude completamente la diagnosi di vasculite. In effetti, ci sono evidenze che la biopsia abbia una sensibilità del 53-63% nella diagnosi di PCNSV (12, 26). La biopsia di un'area radiograficamente anormale è preferibile al campionamento casuale del lobo frontale non dominante. Miller et al. (12) hanno mostrato che il 78% delle biopsie mirate erano diagnostiche, mentre nessuna delle biopsie alla cieca ha dimostrato la vasculite. L'inclusione delle leptomeningi può aumentare il rendimento diagnostico quando si sospetta la PCNSV. La guida stereotassica può essere utilizzata per lesioni più profonde, ma di solito non è necessaria per lesioni più superficiali.

ISTOPATOLOGIA

Sono osservati tre principali pattern istopatologici nella PCNSV (12, 15). La vasculite granulomatosa è il pattern più comune (circa il 60% dei casi). È caratterizzata da infiammazione mononucleare vasculocentrica associata a granulomi ben formati e cellule multinucleate. La deposizione di β-amiloide nella parete dei vasi cerebrali è presente in quasi il 50% di questi pazienti. L'angiopatia cerebrale amiloide è solitamente associata alla vasculite granulomatosa e, occasionalmente, alla vasculite necrotizzante. La risposta infiammatoria all'amiloide vascolare osservata in un modello murino transgenico che sviluppa una prominente angiopatia amiloide cerebrale (CAA) e la presenza di autoanticorpi anti-amiloide β (Aβ) nella fase acuta dell'infiammazione correlata alla CAA (CAA-ri) supportano il ruolo della deposizione di amiloide nell'innescare l'infiammazione vascolare (38, 39).
La vasculite linfocitica è il secondo pattern più predominante (circa il 25% dei casi). È caratterizzata da un'infiammazione prevalentemente linfocitaria con occasionali plasmacellule che si estendono attraverso la parete del vaso, accompagnata da distorsione e distruzione vascolare. La vasculite linfocitica è una forma più benigna di vasculite rispetto alla vasculite granulomatosa e necrotizzante, con una minore mortalità e disabilità (40).
La vasculite necrotizzante è il pattern meno frequente (14% dei casi). È caratterizzata da vasculite necrotizzante acuta simile alla poliarterite nodosa con necrosi fibrinoide transmurale. La vasculite necrotizzante è significativamente associata all'emorragia intracranica (20). Il processo vasculitico distruttivo con necrosi fibrinoide può causare un grave indebolimento della parete vascolare, predisponendo alla rottura dei vasi sanguigni e alla formazione di aneurismi. Questo meccanismo potrebbe spiegare l'associazione tra vasculite necrotizzante ed emorragia intracranica.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E RISULTATI DI LABORATORIO

Le manifestazioni cliniche alla diagnosi sono aspecifiche, e spesso sono presenti vari sintomi (3, 41). L'esordio della malattia può essere acuto, ma più frequentemente è insidioso e lentamente progressivo. La diagnosi viene fatta nel 75% dei pazienti entro 6 mesi dall'inizio dei sintomi. Il mal di testa, il sintomo più comune, può essere generalizzato o localizzato, peggiora spesso lentamente, e varia in gravità. Anche il deterioramento cognitivo è spesso di esordio insidioso ed è la seconda manifestazione più frequente. Manifestazioni neurologiche focali, con o senza un distinto infarto cerebrale, sono presenti in molti pazienti. Altri sintomi come atassia, crisi epilettiche ed emorragia intracerebrale sono meno frequenti. A differenza di altre vasculiti sistemiche, i sintomi costituzionali come febbre e perdita di peso sono rari.
I risultati degli esami del sangue nei pazienti con PCNSV sono solitamente normali e includono i reattanti di fase acuta, anticorpi antinucleo, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili e anticorpi antifosfolipidi (1-3). L'analisi del CSF è anormale nell'80-90% dei pazienti (3, 41). Le alterazioni consistono in un lieve aumento del numero di leucociti e della concentrazione totale di proteine. I pazienti con PCNSV negativi all'angiografia spesso presentano concentrazioni proteiche notevolmente elevate (17). L'analisi del CSF dovrebbe includere colorazioni appropriate, colture, test sie-

INDEX

rologici e molecolari e studi di citometria a flusso per escludere infezioni o neoplasie.

SOTTOGRUPPI DELLA PCNSV

Sono stati identificati diversi sottogruppi di PCNSV, che differiscono per esito e gestione terapeutica.

- **Coinvolgimento del midollo spinale**: Documentato nel 5% dei pazienti, è raramente l'unica manifestazione (5). La maggior parte dei pazienti presenta un coinvolgimento cerebrale concomitante o successivo durante il decorso della malattia. È colpito prevalentemente il midollo toracico. È necessaria un'attenta valutazione medica per confermare la diagnosi di PCNSV ed escludere altre condizioni associate alla mielite trasversa acuta o subacuta.
- **PCNSV negativa all'angiografia**: È caratterizzata da angiogrammi normali ma biopsie cerebrali positive per vasculite (17). Questi risultati suggeriscono che la vasculite sia limitata a piccoli vasi al di sotto della risoluzione dell'angiografia convenzionale. I pazienti presentano spesso disfunzioni cognitive, elevata concentrazione proteica nel CSF, lesioni con "enhancement" meningee o parenchimali evidenziate dalla risonanza magnetica, buona risposta alla terapia e prognosi favorevole.
- **Prominente "enhancement" leptomeningeo alla risonanza magnetica**: Identifica un sottogruppo con insorgenza clinica acuta, frequenti disfunzioni cognitive alla presentazione e angiografia/MRA cerebrale negativa. Le biopsie del SNC mostrano infiammazione granulomatosa vascolare, spesso associata a angiopatia amiloide vascolare. Quasi tutti i pazienti rispondono bene alla terapia con corticosteroidi, da sola o combinata con immunosoppressori, con risoluzione dell'"enhancement" alla risonanza magnetica e decorso complessivamente favorevole.
- **Angiite associata alla β-amiloide (ABRA)**: L'angiopatia amiloide cerebrale è presente in circa un quarto dei pazienti PCNSV positivi alla biopsia, e la metà di quelli con vasculite granulomatosa mostrano evidenze di CAA (12, 15, 34). Le biopsie cerebrali evidenziano vasculite granulomatosa e depositi vascolari di amiloide-β. I pazienti con PCNSV e CAA sono più anziani rispetto a quelli con sola PCNSV, ma più giovani rispetto ai pazienti con CAA senza infiammazione (14, 16). Presentano spesso disfunzioni cognitive e lesioni meningee con "enhancement" alla risonanza magnetica. I sintomi correlati alla componente vasculitica rispondono bene al trattamento immunosoppressivo, ma nel lungo termine prevalgono le manifestazioni correlate alla CAA, con aumento della disabilità e mortalità.
- **PCNSV rapidamente progressiva**: Rappresenta l'estremo peggiore dello spettro clinico della vasculite (19). I pazienti hanno un decorso rapido con esito spesso fatale. Presentano lesioni bilaterali, multiple e di grandi vasi cerebrali all'angiografia e infarti cerebrali multipli e bilaterali alla risonanza magnetica. Il pattern istopatologico predominante è la vasculite granulomatosa e/o necrotizzante. La risposta al trattamento immunosoppressivo tradizionale è scarsa, richiedendo un approccio terapeutico aggressivo fin dall'inizio.
- **Lesione tumorale solitaria simile a massa**: È un sottogruppo poco riconosciuto della PCNSV, riscontrato in circa il 7% dei pazienti (23). È stata osservata un'associazione con CAA e vasculite granulomatosa. L'escissione della lesione può essere curativa; tuttavia, in alcuni pazienti, il trattamento immunosoppressivo aggressivo ha portato a un esito favorevole evitando la necessità di intervento chirurgico.
- **Emorragia intracranica**: È una presentazione non infrequente della PCNSV, riportata nell'11-12% dei pazienti (4,20). L'emorragia intracerebrale è la presentazione più comune, seguita dall'emorragia subaracnoidea. Questi pazienti presentano meno frequentemente disfunzione cognitiva, deficit neurologico persistente o ictus, così come evidenze di infarti cerebrali alla risonanza magnetica. La vasculite necrotizzante è il pattern istopatologico predominante.
- **Associazione con linfoma**: Il linfoma si verifica in pazienti con PCNSV con una frequenza di circa il 6% (43). Le due condizioni si manifestano e vengono diagnosticate solitamente simultaneamente, suggerendo un meccanismo paraneoplastico immunologico. La PCNSV è prevalentemente associata al linfoma di Hodgkin. Il pattern istopatologico predominante è la vasculite granulomatosa e può essere associata all'angiopatia amiloide cerebrale. I pazienti con linfoma sono più frequentemente maschi e presentano più spesso "enhancement" leptomeningeo alla diagnosi, oltre a una forma

INDEX

più grave di vasculite cerebrale con maggiore disabilità e mortalità.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La PCNSV deve essere distinta da altri disturbi simili per evitare errori terapeutici e prognostici (1, 2). Il più comune "mimicker" della PCNSV è la RCVS (30). Altre cause comuni di vasculite del SNC secondaria sono infezioni, vasculiti sistemiche, malattie del tessuto connettivo.

TRATTAMENTO

Non esistono studi clinici randomizzati sulla gestione medica della PCNSV.
I trattamenti sono stati simili a quelli usati per altre vasculiti. Nel 1983, Cupps et al. (11) hanno osservato che la ciclofosfamide (CYC) in combinazione con corticosteroidi era efficace anche nella PCNSV. Due studi recenti (40, 44) hanno descritto il trattamento e gli esiti nei pazienti con PCNSV. Anche se limitati dalla natura retrospettiva e dal basso numero di pazienti con diagnosi confermata tramite biopsia cerebrale, questi studi rappresentano le due maggiori casistiche riportate in pazienti adulti con PCNSV.

Coorte di pazienti con PCNSV della Mayo Clinic
Nella serie della Mayo Clinic, la maggior parte dei pazienti trattati con prednisone, da solo o in combinazione con CYC, ha mostrato una risposta favorevole (40). I tassi di risposta erano simili (circa 83%) in entrambi i gruppi con miglioramento della disabilità nel tempo. Il 72% dei pazienti ha raggiunto una risposta terapeutica sostenuta (senza recidive) durante il follow-up. La durata mediana di tutta la terapia era di circa 11 mesi per entrambi i gruppi. Non sono state osservate differenze negli esiti (disabilità e mortalità) tra i due gruppi. I pazienti con recidive necessitavano di una terapia più prolungata rispetto a quelli senza recidive, ma le recidive non erano associate a una maggiore mortalità o a una disabilità peggiore al follow-up finale.
Lo studio ha anche valutato le caratteristiche cliniche associate alla risposta al trattamento, alle recidive e all'incapacità di interrompere il trattamento al follow-up. Il coinvolgimento dei grandi vasi e gli infarti cerebrali alla risonanza magnetica alla diagnosi erano significativamente associati a una scarsa risposta al trattamento, mentre lesioni cerebrali o meningee con "enhancement" al gadolinio alla risonanza magnetica erano associate a una terapia di più lunga durata. Alcuni pazienti trattati inizialmente con un immunosoppressore diverso da CYC (principalmente azatioprina e micofenolato mofetile) hanno mostrato una risposta favorevole, suggerendo l'uso di alternative meno tossiche al CYC in alcuni pazienti per l'induzione della remissione.

Prognosi e sopravvivenza
Punteggi di disabilità elevati al follow-up finale e una mortalità maggiore erano associati a un'età avanzata e alla presenza di infarti cerebrali alla risonanza magnetica. I pazienti con lesioni meningee o cerebrali con "enhancement" al gadolinio avevano una disabilità inferiore e un minor rischio di morte. I pazienti con angiopatia cerebrale amiloide avevano una minore disabilità al follow-up, mentre la diagnosi mediante angiografia e il coinvolgimento di grandi vasi erano associati a una mortalità aumentata.

Sottogruppi clinici e trattamento proposto
I pazienti con infiammazione limitata a piccoli vasi corticali e leptomeningei presentano un decorso più benigno; per loro è raccomandato il solo prednisone come terapia iniziale (1 mg/kg/die). Nei pazienti con malattia più grave dei grandi vasi o con un decorso rapidamente progressivo, il metilprednisolone endovenoso ad alte dosi (1000 mg al giorno per 3-5 giorni) e la CYC possono essere usati per indurre la remissione. Non vi è sufficiente esperienza per suggerire la sostituzione della CYC con azatioprina (AZA) o micofenolato mofetile (MMF) per l'induzione della remissione, anche se questi due immunosoppressori sembrano essere efficaci per il mantenimento della remissione. Sono stati riportati casi di successo terapeutico con l'uso di anti-TNF (48) e rituximab che possono essere utilizzati nei pazienti intolleranti o con scarsa risposta al CYC (49).

Coorte francese di pazienti con PCNSV
Nella coorte francese (44), la maggior parte dei pazienti ha ricevuto GCs e CYC, con il 61,5% che ha risposto al trattamento migliorando i punteggi della scala di Rankin modificata che valuta la disabilità neurologica e il 27% che ha avuto malattia recidivante. Successivamente, in uno studio a lungo termine, è stato valutato il ruolo della terapia di mantenimento con un immunosoppressore combinato con GCs con miglioramento della sopravvivenza e della disabilità (45, 46). Si è riscontrato

INDEX

che la terapia di mantenimento è associata a migliori risultati funzionali, tassi di recidiva più bassi e remissioni più prolungate. L'azatioprina è stata il farmaco più utilizzato per la terapia di mantenimento dopo l'induzione della remissione con CYC e GCs.

Monitoraggio della malattia

La risonanza magnetica e l'angiografia ripetute (ogni 3-4 mesi nel primo anno, quindi a frequenza annuale, o quando si presentano nuovi sintomi neurologici) e esami neurologici regolari sono utili per monitorare il decorso della malattia.

In pazienti con imaging stabile ma sintomi clinici in peggioramento, può essere necessaria la ripetizione dell'esame del liquido spinale e dell'angiografia. Una biopsia cerebrale dovrebbe essere considerata nei pazienti senza conferma iniziale e con sintomi peggiorativi nonostante la terapia immunosoppressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Salvarani C, Hunder GG, Brown RD Jr. Adult primary central nervous system vasculitis. N Engl J Med. 2024; 391: 1028-1037.
2. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet. 2012; 380: 767-777.
3. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol. 2007; 62: 442-451.
4. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1189-1201.
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. Neurology. 2008; 70: 2394-2400.
6. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: involvement of intracranial arteries. Arthritis Rheum. 2006; 55: 985-989.
7. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. Neurology. 1959; 9: 599-609.
8. Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defi ned primary angiitis of the central nervous system. J Rheumatol. 1993; 20: 2046-2050.
9. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the centralnervous system. Neurology. 1989; 39: 167-173.
10. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine (Baltimore). 1988; 67: 20-39.
11. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system: prospective diagnostic and therapeutic experience. Am J Med. 1983; 74: 97-105.
12. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. Am J Surg Pathol. 2009; 33: 35-43.
13. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. Brain. 2005; 128: 500-515.
14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 1671-1677.
15. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol. 2012; 123: 759-772.
16. Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, et al. Aβ-related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. Neurology. 2013; 81: 1596-1603.
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. Medicine (Baltimore). 2008; 87: 264-271.
18. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome. Arthritis Rheum. 2008; 58: 595-603.
19. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2010; 50: 349-358.
20. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3598-3606.
21. Salvarani C, Brown RD Jr, Morris JM, et al. Catastrophic primary centralnervous system vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32 (Suppl. 82): S3.

INDEX

22. Hunder GG, Salvarani C, Brown RD Jr. Primary central nervous system vasculitis: is it a single disease? Ann Neurol. 2010; 68: 573-574.
23. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJH, et al. Primary central nervous system vasculitis mimicking brain tumor: Comprehensive analysis of 13 cases from a single institutional cohort of 191 cases. J Autoimmun. 2019; 97: 22-28.
24. Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 590-597.
25. Vollmer] TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV. Petroff OAF: idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. Arch Neurol. 1993; 50: 925-930.
26. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. J Rheumatol 1995; 22: 662-667.
27. Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, et al. Diagnosing intracranial vasculitis: theroles of MR and angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 1994; 15: 317-330.
28. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. Dev Med Child Neurol. 2010; 52: 863-867.
29. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. Arch Neurol. 2009; 66: 704-709.
30. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Pract Neurol. 2009; 9: 256-267.
31. Zuccoli G, Pipitone N, Haldipur A, et al. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (Suppl. 64): S104-S109.
32. Kűker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: adiagnostic sign of cerebral vasculitis. Cerebrovasc Dis. 2008; 26: 23-29.
33. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston J 3rd, Hunder GG. Prominent perivascular enhancement in primary central nervous system vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26 (3 Supp. 49): S111.
34. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, Aβ-Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e3613.
35. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. Neurology. 2009; 72: 627-634.
36. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. Neurology. 1999; 53: 858-860.
37. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. Semin Neurol. 1994; 14: 341-348.
38. Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. J Neurosci. 2001; 21: 1619-1627.
39. Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. Ann Neurol. 2013; 73: 449-458.
40. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 1637-1645.
41. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. Medicine (Baltimore). 2015; 94(21): e738.
42. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. JAMA Neurol. 2016; 73: 197-202.
43. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJH, et al. Primary central nervous system vasculitis associated with lymphoma. Neurology. 2018; 90: e847-e855.
44. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al. French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1315-1326.
45. de Boysson H, Arquizan C, Touzé E, et al. Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. Stroke. 2018; 49: 1946-1952.
46. de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, et al. Maintenance therapy is associated with bet-

INDEX

ter long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 1684-1693.
47. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al. Mycophenolate mofetil in primary central nervous system vasculitis. Semin Arthritis Rheum. 2015; 45: 55-59.
48. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. Arthritis Rheum. 2008; 59: 291-296.
49. Salvarani C, Brown RD Jr, Muratore F, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: a 6 patient experience and review of the literature. Autoimmun Rev. 2019; 18: 399-405.

INDEX

POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE GIGANTOCELLULARE: NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

D. CAMELLINO

S.C. Reumatologia, Azienda Sociosanitaria Ligure 3, Genova

La polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria caratterizzata da dolore e rigidità a carico dei cingoli scapolare e pelvico, che colpisce soggetti di età superiore ai 50 anni (1). L'arterite a cellule giganti (ACG) è la forma più frequente di vasculite dei grossi vasi e può presentarsi con un fenotipo prevalentemente cranico, caratterizzato da manifestazioni quali cefalea, claudicatio masticatoria e disturbi del visus, o con fenotipo prevalentemente legato all'infiammazione dell'aorta e delle sue diramazioni (2). La PMR e l'ACG sono condizioni strettamente collegate e spesso sovrapposte: circa 1/3 dei pazienti con PMR mostrano concomitante presenza di vasculite (3) e circa metà dei pazienti con ACG presentano sintomi polimialgici (4).

I glucocorticoidi (GC) rimangono ancora oggi il trattamento di prima linea per entrambe queste condizioni (5, 6), ma sono gravati da numerosi effetti collaterali, anche a lungo termine(7). Le attuali raccomandazioni ACR/EULAR prevedono l'aggiunta del methotrexate (MTX) nei pazienti con PMR che presentino o siano a rischio di eventi avversi GC-correlati (5). Per i pazienti con ACG, la Società Italiana di Reumatologia ha formulato una simile raccomandazione per quanto riguardo l'utilizzo di MTX e tocilizumab (TCZ) (6), prevedendone l'impiego nei pazienti con malattia refrattaria o con ricadute, così come in coloro che sono a rischio di eventi avversi GC-correlati.

Restano comunque molti bisogni insoddisfatti nei pazienti con PMR/GCA, sia perché non tutti tollerano i trattamenti attualmente disponibili, sia perché la loro efficacia non è completa in tutti i casi. Per i pazienti con PMR, i farmaci attualmente in studio sono MTX (al dosaggio, ben più alto di quanto precedentemente testato, di 25 mg/settimana), leflunomide, secukinumab, rituximab, baricitinib e tofacitinib. TCZ ha mostrato risultati positivi nel trattamento della PMR in tre studi di fase II, uno studio di fase II/III e uno studio di fase III. Sarilumab, anch'esso antagonista del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) come TCZ, ha ricevuto l'approvazione da parte della FDA per il trattamento dei pazienti con PMR refrattaria o che non tollerino la riduzione dei GC, sulla base di uno studio di fase III (8).

TCZ è già approvato e rimborsato per il trattamento dei pazienti con ACG (9). Sono attualmente in studio diversi DMARD biologici e sintetici mirati: secukinumab, ustekinumab, guselkumab, anakinra, abatacept, rituximab, baracitinib e upadacitinib. I dati preliminari relativi a quest'ultimo JAK-inibitore, sono stati presentati durante l'ultimo congresso EULAR e appaiono incoraggianti (10).

Dopo decenni durante i quali i GC hanno rappresentato l'unico approccio terapeutico possibile per i pazienti affetti da PMR e ACG, finalmente diversi nuovi trattamenti sono in fase di studio e potrebbero rappresentare nuove risorse per il risparmio, e si spera in futuro anche per la sostituzione, dei GC.

BIBLIOGRAFIA

1. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. Drugs Aging [Internet]. 2019; 36(11): 1015-26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31493201.
2. Boiardi L, Galli E, Macchioni P, Muratore F, Klinowski G, Hunder GG, et al. Takayasu arteritis and large-vessel giant cell arteritis in Italian population. Comprehensive analysis from a single institutional cohort of 184 cases. Semin Arthritis Rheum. 2023 Apr; 59: 152173.

INDEX

3. Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica A systematic review and meta-analysis of individual patient data. Semin Arthritis Rheum. 2022 Aug; 55: 152017.
4. Cantini F, Niccoli L, Storri L, Nannini C, Olivieri I, Padula A, et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? Semin Arthritis Rheum. 2004 Apr; 33(5): 294-301.
5. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis [Internet]. 2015 Oct; 74(10): 1799-807. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359488.
6. Ughi N, Padoan R, Crotti C, Sciascia S, Carrara G, Zanetti A, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of large vessel vasculitis. Reumatismo. 2022 Feb 7; 73(4).
7. Camellino D, Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C. Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2020 Sep 5; 16(9): 481-495. Available from: http://www.nature.com/articles/s41584-020-0458-5.
8. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. New England Journal of Medicine. 2023 Oct 5; 389(14): 1263-1272.
9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. New England Journal of Medicine. 2017; 377(4): 317-328.
10. Blockmans D, Penn SK, Setty A, Schmidt W, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. LBA0001 Efficacy and safety of upadacitinib in patients with giant cell arteritis (SELECT-GCA): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. In: Scientific Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism. 2024; 232233.

INDEX

ASSESSMENT E FOLLOW UP CLINICO STRUMENTALE NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

A. BERTI

Center for Medical Sciences (CISMed) and Department of Cellular, Computational and Integrative Biology (CIBIO), University of Trento, and Unit of Rheumatology, Santa Chiara Regional Hospital, APSS, Trento

Le vasculiti ANCA-associate (AAV, dall'inglese ANCA-Associated vasculitis) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni caratterizzate dall'infiammazione dei piccoli vasi sanguigni e dalla presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). Le principali entità cliniche comprese in questo gruppo sono la granulomatosi con poliangioite (GPA), la poliangioite microscopica (MPA) e la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). Queste patologie possono coinvolgere vari organi, come il rene, il polmone, il sistema nervoso centrale e periferico, la cute, e l'apparato muscoloscheletrico, rendendo l'approccio diagnostico e terapeutico una sfida complessa. La diagnosi precoce e il monitoraggio regolare sono fondamentali per migliorare la prognosi e ridurre la morbilità e mortalità correlate alla malattia e alle sue complicanze.

1. VALUTAZIONE INIZIALE

La diagnosi delle AAV si basa su una combinazione di fattori clinici, sierologici e strumentali. Un'accurata valutazione iniziale è essenziale per confermare la diagnosi e determinare l'estensione e la gravità della malattia. Sin dalla loro scoperta, gli anticorpi ANCA rivestono un ruolo cruciale nel favorire la diagnosi di AAV: nella GPA e MPA, si osservano tipicamente ANCA con specificità per la mieloperossidasi (MPO) o la proteinasi 3 (PR3) in percentuali comprese tra il 70 e il 90% dei pazienti, mentre nell'EGPA gli ANCA sono presenti dal 10 al 40% dei pazienti, generalmente diretti contro MPO.
L'assessment iniziale deve includere una dettagliata anamnesi e un esame obiettivo approfondito, integrato con indagini di laboratorio per valutare la funzionalità renale (creatinina sierica, GFR), l'infiammazione sistemica (VES, PCR), e la presenza di ematuria o proteinuria. Oltre agli esami di laboratorio, è fondamentale l'impiego di tecniche di imaging per valutare l'interessamento respiratorio oltre ad altri distretti. La tomografia computerizzata (TC) torace e l'ecografia renale possono evidenziare segni di coinvolgimento polmonare, come noduli polmonari o infiltrati, e dare informazioni sulla cronicità' del danno renale, mentre la biopsia dei tessuti interessati (più frequentemente renale, cutanea, del nervo surale, polmonare o dei seni paranasali) resta il *gold standard* per la conferma diagnostica, in quanto può evidenziare la presenza di necrosi fibrinoide, di infiltrati infiammatori caratteristici in assenza di deposizione di Immunoglobuline e complemento (vasculite "paucimmune").

2. CRITERI CLASSIFICATIVI

Nel 2022, l'EULAR (European League Against Rheumatism) e l'ACR (American College of Rheumatology) hanno aggiornato i criteri per la classificazione delle vasculiti ANCA-associate (AAV), con l'obiettivo di migliorare la classificazione di malattia. I nuovi criteri classificativi (ed è importante ricordare, non diagnostici) si basano su un sistema a punti che tiene conto di caratteristiche cliniche, sierologiche e/o istologiche per ogni forma di vasculite. Nell'EGPA, il nuovo sistema enfatizza la presenza di eosinofilia e la presenza di ostruzione bronchiale, oltre all'assenza di PR3-ANCA circolanti. Un aspetto chiave per MPA e GPA è il peso dato alla presenza degli anticorpi ANCA e alla specificità degli stessi, rispetto alle precedenti classificazioni ACR per GPA ed EGPA che non consideravano la presenza degli autoanticorpi come criterio. Questo permette di classificare molto bene i pazienti Europei ed Americani, che normalmente hanno una grossa concordanza tra forma clinica e autoanticorpo. In altre parole, i pa-

INDEX

zienti occidentali con GPA sono per la maggior parte PR3-ANCA positivi, mentre quelli con MPA sono prevalentemente MPO-ANCA positivi, permettendo un adeguata classificazione. Tuttavia, study *real life* che testano la validità dei nuovi criteri ACR/EULAR 2022 su popolazioni giapponesi (con alta prevalenza di MPO-ANCA positività), hanno dimostrato che i pazienti precedentemente diagnosticati con GPA - MPO-ANCA positiva sono riclassificati come MPA utilizzando i nuovi criteri EULAR/ACR, anche in presenza di biopsie che documentano la presenza di infiammazione granulomatosa. Un possibile limite dei nuovi criteri potrebbe essere pertanto la generalizzabilità di questi criteri su popolazioni non occidentali, diverse dalle popolazioni studiate nei criteri ACR/EULAR.
Dopo la diagnosi e classificazione, è fondamentale valutare la severità di malattia, che da raccomandazioni EULAR 2022 è divisa in life/organ threatening vs. non-life/non-organ threatening. Questa iniziale stratificazione permette la scelta di approcci più o meno intensivi circa la terapia di induzione di remissione.

3. NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Come è noto, la terapia delle vasculiti ANCA-associate (AAV) si divide in due fasi principali: induzione della remissione e mantenimento della remissione. Nella fase di induzione, l'obiettivo è controllare rapidamente l'infiammazione e prevenire danni d'organo. I farmaci principali sono immunosoppressori associati a corticosteroidi ad alte dosi, quali la ciclofosfamide o il rituximab per via endovenosa. Al rituximab viene riconosciuto maggior spazio nelle ultime raccomandazioni EULAR 2022 rispetto alle precedenti, delineandosi come trattamento di prima linea nelle forme recidivanti.
Una volta ottenuta la remissione, si passa alla fase di mantenimento, con l'obiettivo di prevenire le ricadute e minimizzare la tossicità dei farmaci. In questa fase si utilizzano agenti immunosoppressori meno tossici della ciclofosfamide, come azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetile, in combinazione con basse dosi di corticosteroidi. Rituximab (a dosi inferiori rispetto all'induzione) è il trattamento di scelta per il mantenimento, a prescindere da quale farmaco sia stato usato per l'induzione di remissione.
È oramai pratica clinica l'utilizzo di schemi ridotti di corticosteroidi per l'induzione di remissione a seguito dei risultati del trial PEXIVAS, come recepito dalle raccomandazioni EULAR. Inoltre, iniziano ad accumularsi le prime evidenze *real life* sull'efficacia di schemi ridotti di corticosteroidi, che confermano i risultati del trial. In aggiunta, sebbene non ancora pubblicati in forma estesa, sono stati resi noti i dati del trial TAPIR, che dimostrano che stoppare il prednisolone in pazienti con GPA in remissione rispetto a continuarlo a basse dosi (5 mg al di), si associa a ricaduta di malattia, sebbene la maggior parte siano ricadute di lieve entità.
Infine, l'inibitore del recettore C5 del complemento (avacopan) è stato approvato da AIFA nel 2024, permettendo le prime esperienze cliniche *in-label* in Italia. Complessivamente, l'efficacia del farmaco provata nel trial ADOVCATE è stata corroborata da numerose esperienze cliniche e *post hoc* analisi che iniziano ad essere pubblicate, dimostrando una riduzione del dosaggio e - in un'ampia quota di pazienti - una discontinuazione dei corticosteroidi nella maggior parte dei pazienti, migliorando la funzione renale, e mostrando un buon profilo di sicurezza.
È attualmente in agenda di ricerca la terapia per le forme di AAV refrattarie a terapia convenzionale, che devono comunque essere trattate in collaborazione con centri con expertise su vasculti, per i quali nuovi farmaci sono attualmente testati, tra i quali l'obinutuzumab (anti-CD20).
Per quanto riguarda l'EGPA, nel 2024 è stato pubblicato il trial MANDARA, trial di fase III testa a testa che dimostra la non inferiorità di benralizumab 30mg settimana sottocute vs. mepolizumab 300 mg mese sottocute per il trattamento dell'EGPA refrattaria o recidivante, incrementando così l'armamentario terapeutico per il trattamento dell'EGPA.

4. FOLLOW-UP CLINICO E STRUMENTALE PER VALUTARE ATTIVITÀ, DANNO E RISPOSTA ALLA TERAPIA

Il monitoraggio continuo e l'adeguamento della terapia in base all'attività della malattia sono fondamentali per ridurre il rischio di recidive e gestire gli effetti collaterali a lungo termine.
A questo proposito, sono in corso di studio dei criteri EULAR/ACR di risposta alla terapia, ovvero uno score composito per misurare gli outcome di trattamento e il cambiamento della attività di ma-

INDEX

lattia per GPA/MPA. Questo tentativo è stato perseguito per uniformare l'eterogeneità delle definizioni utilizzate ad oggi per remissione/relapse per le AAV. Presentati i risultati preliminari ad un recente meeting a Barcellona (*Vasculitis Workshop 2024*), è attesa la pubblicazione entro i prossimi mesi.
Durante il follow-up, è essenziale valutare sia l'attività di malattia che il danno d'organo correlato, distinguendo tra malattia attiva e danno irreversibile causato da precedenti episodi infiammatori o dalla terapia. Diversi strumenti clinici possono essere utilizzati per questa valutazione, tra cui il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), che consente di monitorare l'attività di malattia, e il Vasculitis Damage Index (VDI), che quantifica il danno d'organo accumulato nel tempo.
La frequenza delle visite di follow-up non è strutturata, dipende dallo stadio della malattia e dal tipo di terapia in atto. Nelle fasi iniziali o durante le riacutizzazioni, i pazienti devono essere monitorati strettamente, per esempio con visite ogni 1-3 mesi. Quando la malattia è in remissione stabile, le visite possono essere meno frequenti, ma dovrebbero comunque avvenire ogni 6 mesi. La valutazione multidisciplinare coinvolgendo lo specialista d'organo (es. nefrologo, otorinolaringoiatra, pneumologo, etc.) è consigliata anche dalle raccomandazioni EULAR, al fine di migliorare il management del paziente.
Il monitoraggio strumentale regolare è un aspetto critico del follow-up nelle AAV, poiché le riacutizzazioni di malattia possono non essere sempre accompagnate da evidenti sintomi clinici. Questo dipende dagli organi coinvolti inizialmente e da eventuali sintomi clinici di nuovo riscontro durante il follow up. Gli esami di laboratorio regolari, inclusi i marker infiammatori (VES, PCR), i livelli di creatinina sierica e gli ANCA, sono utili per individuare precocemente un'eventuale ripresa dell'attività di malattia. Tuttavia, il livello degli ANCA circolanti è solo debolmente correlato con l'attività di malattia, per cui tale dato deve essere interpretato nel contesto clinico del paziente.
Gli esami strumentali, in particolare quelli di imaging, giocano un ruolo cruciale nel monitoraggio della malattia. Nei pazienti con coinvolgimento polmonare o dei seni paranasali, per esempio, la TC del torace e/o del massiccio facciale sono utili anche durante il follow up, per valutare la presenza di nuove lesioni o la progressione di quelle esistenti. È motivo di dibattito nella comunità scientifica se la biopsia renale periodica possa aiutare a monitorare la funzionalità renale e permettere il *fine tuning* della terapia immunosoppressiva, incrementandola o riducendola a seconda dei reperti; non è tuttavia attualmente pratica clinica.
Per i pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso periferico o centrale, la risonanza magnetica (RM) cerebrale e le indagini elettromiografiche possono essere utili per monitorare la progressione del danno neurologico. Non esistono tuttavia raccomandazioni in tal senso ed in genere la scelta di implementarle è guidata dall'andamento clinico.

5. PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE A LUNGO TERMINE

Il monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci, in particolare delle complicanze legate agli steroidi e agli immunosoppressori, è cruciale. Gli steroidi possono causare osteoporosi, diabete e infezioni, mentre i farmaci immunosoppressori aumentano il rischio di neoplasie (in particolare non-melanoma skin cancer, linfomi e tumori vescicali) e infezioni opportunistiche. La profilassi con sulfametoxazolo/trimetoprim è fondamentale durante l'induzione di remissione. Il gruppo di studio SIR vasculiti ha recentemente riportato che le infezioni sono la prima causa di ospedalizzazione durante il follow up nei pazienti con AAV. Inoltre, il rischio cardiovascolare è aumentato a causa dell'infiammazione sistemica e dell'uso di corticosteroide. Per questo motivo, la gestione a lungo termine dei pazienti con AAV richiede un bilanciamento tra il controllo della malattia e la minimizzazione degli effetti collaterali della terapia.

6. NUOVI BIOMARKER DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

Al fine di monitorare l'attività di malattia, diversi biomarcatori sono in corso di studio. Si stanno investigando nuovi marcatori come CD163, una proteina rilasciata dai macrofagi attivati, associata all'attività infiammatoria, in particolare rilevabile nelle urine di pazienti con nefrite nel contesto di AAV. Interleukina-6 e BAFF (B-cell activating factor) sono anch'essi in studio visto il loro ruolo nell'attivazione immunitaria. Inoltre, la calprotectina e alcuni microRNA sembrano poter avere un ruolo per monitorare la risposta alla terapia e predire recidive, migliorando la gestione delle AAV in maniera più personalizzata.

INDEX

Il sistema del complemento e le cellule autoreattive sono attualmente oggetto di studio come possibili biomarcatori, ma non sono ancora considerati biomarcatori consolidati di malattia. La frazione C5a, ad esempio, gioca un ruolo importante nell'infiammazione, ma C5a non è attualmente utilizzato come biomarcatore specifico per monitorare l'attività di malattia.
Per quanto riguarda le cellule autoreattive come i linfociti B, il loro ruolo nella patogenesi è ben documentato. Tuttavia, la misurazione diretta di queste cellule non è ancora utilizzata clinicamente come biomarcatore per valutare l'attività di malattia o il rischio di recidiva.
Al momento, gli anticorpi ANCA rimangono i biomarcatori principali per la diagnosi e, con il dosaggio dei linfociti CD19 circolanti, sono utili per il monitoraggio della malattia/dell'efficacia della terapia, sebbene da soli non possano essere presi in considerazione per guidare la terapia.

CONCLUSIONI

L'assessment e il follow-up delle vasculiti ANCA-associate rappresentano una sfida multidisciplinare che richiede un approccio personalizzato basato sull'attività della malattia, il coinvolgimento d'organo e la risposta alla terapia. La gestione a lungo termine di questi pazienti, attraverso un follow-up regolare e l'utilizzo di strumenti clinici, strumentali e di laboratorio appropriati, è essenziale per migliorare gli esiti clinici e ridurre il rischio di recidive e complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2; 83(1): 30-47.
2. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2023 May 2; 62(5): 1787-1803.
3. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022 Mar; 81(3): 315-320.
4. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022 Mar; 81(3): 309-314.
5. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022 Mar; 81(3): 321-326.
6. Imai Y, Ota Y, Matsumoto K, Akiyama M, Suzuki K, Kaneko Y. Performance of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria in Comparison With the European Medicines Agency Algorithm in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. J Rheumatol. 2024 Sep 15: jrheum.2024-0335.
7. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al.; MANDARA Study Group. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2024. PMID: 38393328 Clinical Trial.
8. Morris AD, Rowbottom AW, Martin FL, Woywodt A, Dhaygude AP. Biomarkers in ANCA-Associated Vasculitis: Potential Pitfalls and Future Prospects. Kidney 360. 2021 Mar 25; 2(3): 586–597.

INDEX

SESSIONE SIRYOUNG

Moderatori: S. Alivernini (Roma), *C.B. Chighizola* (Milano)

- PRESENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ SIRYOUNG
  Relatore: *M. Fornaro* (Bari)

- IL LES A INTERESSAMENTO MULTISISTEMICO SEVERO:
  UN CASO DI COLLABORAZIONE TRA REUMATOLOGI E NEFROLOGI
  Relatori: *F. Congiu, M.T. Paladino, A. Pace, P. Garau, E. Chessa, N. Lepori, A. Pani, A. Cauli, M. Piga* (Cagliari)

- L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DELLA NEFRITE LUPICA: UN CASO CLINICO
  Relatori: *M. Morrone, L. Coladonato, S. Stano, D. Sabella, A. Capuano, G. Lopalco, F. Iannone* (Bari)

- TAVOLA ROTONDA GIOVANI REUMATOLOGI, GIOVANI NEFROLOGI
  E RAPPRESENTANTI ASSOCIAZIONI PAZIENTI
  Relatori: *F. Brunini* (Varese), *E. Chessa* (Cagliari), *S. Pianeda* (Parma)

INDEX

IL LES A INTERESSAMENTO MULTISISTEMICO SEVERO: UN CASO DI COLLABORAZIONE TRA REUMATOLOGI E NEFROLOGI

F. CONGIU [1], M.T. PALADINO [1], A. PACE [1], P. GARAU [2], E. CHESSA [2], N. LEPORI [1,3], A. PANI [1,3], A. CAULI [1,2], M. PIGA [1,2]

[1]Università degli Studi di Cagliari;
[2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari;
[3]S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianti, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

Introduzione. La glomerulonefrite (GN) è una delle manifestazioni più severe del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), associata ad accumulo di danno d'organo e aumento della mortalità, che interessa circa il 40% dei pazienti affetti da LES.
Caso clinico. Uomo, 29 anni, esordio della sintomatologia a Gennaio 2024 con ricorrenti episodi di dispnea per sforzi moderati e cardiopalmo, alopecia, aftosi orale, linfoadenopatie diffuse, poliartralgie infiammatorie.
Ricovero in Reumatologia a febbraio per poliartrite, dolore toracico acuto, edemi improntabili degli arti inferiori, ipertensione arteriosa (140/100). Esegue ecocardiogramma e angio-TC in urgenza con riscontro di versamento pericardico. Agli esami di laboratorio si rileva Hb 9 g/dl, creatinina 2.01 mg/dl, eGFR 44 ml/min, albumina 2,2 g, VES 102 mm, ANA 1:1280 omogeneo, anti-dsDNA (666 UI/ml), anti-Sm (68 UI/ml), LAC e anti-B2-glicoproteina-I IgG e IgM positivi, grave ipocomplementemia. All'esame urine riscontro di proteinuria (>300 mg/dl) e sedimento attivo; proteinuria 24h 5,4g (SLEDAI 24).
Viene posta diagnosi di LES con insufficienza renale acuta e sindrome nefritica/nefrosica, artrite, sierosite, anemia multifattoriale.
Inizialmente esegue una trasfusione di 1 UI di emazie concentrate, 3 boli di Metilprednisolone (MPRE) 500 mg ev ripetuti per 2 cicli, e viene impostata terapia di fondo con Idrossiclorochina (5 mg/kg), MPRE 40 mg/die con riduzione programmata, e terapia antiipertensiva con Ramipril 10 mg, Amlodipina 10 mg, Furosemide 100 mg/die.
Esegue biopsia renale presso il reparto di Nefrologia con riscontro di GN lupica diffusa globale (classe IV ISN/RPS) con NIH-AI (9/24) e NIH-CI (0/12).
Il caso è stato discusso davanti alla proiezione delle sezioni istologiche della biopsia renale insieme ai colleghi nefrologi e anatomopatologi: particolare enfasi è stata posta sull'entità dei crescents cellulari, della proliferazione endocapillare e dei depositi ialini, a fronte di segni di carioressi e necrosi fibrinoide di minore entità come verosimile conseguenza dei boli di MPRE. Considerata l'aggressività del quadro clinico, l'elevato indice di attività nonostante la terapia corticosteroidea ad alte dosi e la giovane età del paziente, viene concordata collegialmente una terapia B cellulare-depletiva di induzione secondo il seguente schema:
– Rituximab 375 mg/m^2 ogni settimana per 4 settimane.
– Ciclofosfamide 500 mg: una infusione al basale e dopo due settimane.

Due mesi dopo si è osservata una riduzione della proteinuria fino a 2 g/24 h e un miglioramento della funzionalità renale con eGFR 84 ml/min, oltre alla scomparsa delle manifestazioni articolari e cutanee (SLEDAI 10). Viene impostata terapia di mantenimento con MPRE 16 mg/die a scalare, Micofenolato Mofetile 2 g/die, Idrossiclorochina (5 mg/kg) ed è prevista l'aggiunta del Belimumab dopo un'ulteriore infusione di Rituximab 375mg/m^2 di consolidamento.
Conclusioni. Una stretta collaborazione tra reumatologo e nefrologo è essenziale nella gestione del paziente con GN lupica, in particolare per la personalizzazione del trattamento sulla base delle manifestazioni sistemiche e delle manifestazioni renali, incluse le specifiche istopatologiche.

INDEX

L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DELLA NEFRITE LUPICA: UN CASO CLINICO

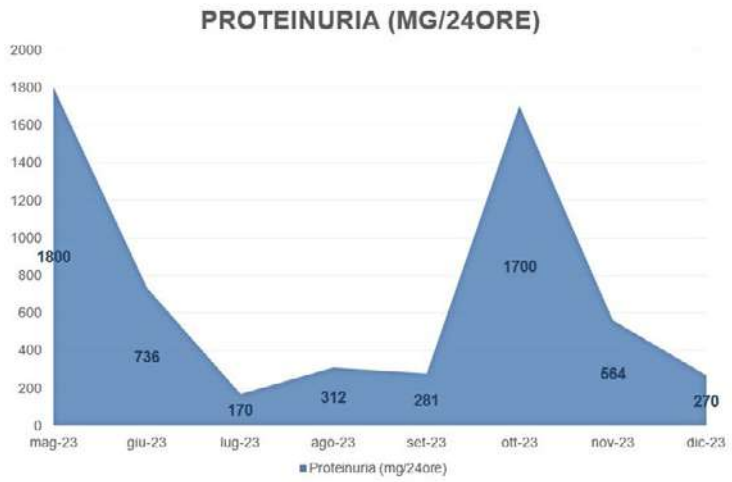
M. MORRONE, L. COLADONATO, S. STANO, D.V. SABELLA, A. CAPUANO, G. LOPALCO, F. IANNONE

Policlinico Reumatologia universitaria, DiMePReJ, Bari

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una complessa malattia reumatologica autoimmune che richiede spesso un approccio terapeutico multidisciplinare. Questo case report evidenzia l'importanza di tale approccio nella gestione dell'impegno renale in corso di LES.

Materiali e metodi. Donna di 26 anni con diagnosi di LES nel 2018, esordito con artrite, astenia, alopecia e febbricola. Gli esami di laboratorio mostravano ANA 1/320 pattern speckled, anti dsDNA positivi, anti SSA e anti SSB positivi, ipocomplementemia. Pregresse terapie con metotrexato (MTX) 10 mg/sett sospeso per intolleranza gastrointestinale, azatioprina (AZA) 100 mg/die sospesa per leucopenia, ciclosporina (CsA) a dosaggio imprecisato sospesa per cefalea e ipertensione e micofenolato mofetile (MMF) 1gr/die sospeso per malessere generale. Nel 2020 è stato avviato Belimumab (BEL) in associazione a steroide ad alte dosi e idrossiclorochina (HCQ) 200 mg/die, sospesa poi per cefalea e malessere generale.

Nel febbraio 2023, la paziente è giunta alla nostra attenzione per astenia, febbre, calo ponderale, leucopenia severa (GB 2400/uL) e anemia (Hb 7.6 g/dL). Ad aprile, comparsa di effluvium del capillizio, rash malare e ulcere orali. Il peggioramento della funzione renale (proteinuria 1845 mg/24 h) e la comparsa di crisi ipertensive hanno reso necessario il ricovero ospedaliero. Durante la degenza per persistenza di scarso controllo pressorio è stata avviata terapia con ace-inibitori e calcio-antagonisti su indicazione nefrologica. Alla biopsia renale riscontro di nefrite lupica di classe IV (AI: 9/24, CI 6/12), per cui è stata impostata terapia con boli di steroidi (500 mg/die per 3 giorni) e MMF 1 gr/die, successivo avvio di ciclofosfamide (CyC) secondo lo schema Eurolupus (preceduto da valutazione ginecologica con indicazione a terapia con leuprorelina). Durante la terapia con CyC, la paziente ha continuato a presentare scarso controllo



INDEX

pressorio, richiedendo frequente rimodulazione della terapia antipertensiva da Parte di specialista nefrologo. Ad Ottobre 2023, è stato introdotto MMF con progressivo incremento della dose fino a 2 g/die e modificata la terapia antipertensiva in concomitanza di nuovo peggioramento della funzione renale con proteinuria 1700 mg/24 ore. A novembre 2023 sono stati reintrodotti in terapia BEL e HCQ con progressivo miglioramento del quadro clinico e laboratoristico (ultima proteinuria 270 mg/24 h).

Risultati. L'approccio multidisciplinare, che ha coinvolto nefrologi, reumatologi e ginecologi, ha consentito una gestione ottimale della paziente consentendo di ottenere una riduzione dell'attività di malattia (SLEDAI ridotto da 12 a 5), facilitando il percorso di cura della paziente. In particolare, dal punto di vista renale vi è stata una riduzione significativa della proteinuria a 8 mesi e recupero della funzione renale.

Conclusioni. Questo caso clinico sottolinea l'importanza dell'approccio multidisciplinare nella gestione della nefrite lupica. La collaborazione tra specialisti ha permesso di ottimizzare il trattamento, migliorando significativamente la qualità della vita della paziente.

INDEX

SABATO 30 NOVEMBRE 2024

INDEX

REVIEW COURSE

Moderatori: F. Atzeni (Messina), *R. Gerli* (Perugia)

- LE SINDROMI IPERFERRITINEMICHE
  Relatore: *M. Gattorno* (Genova)

- LE ARTRITI VIRALI
  Relatore: *R. Caporali* (Milano)

- TERAPIA CON CAR-T CELLS: I NUOVI APPROCCI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI
  Relatore: *F. De Benedetti* (Roma)

- LE AMILOIDOSI: QUANDO SOSPETTARLE E COME CURARLE
  Relatore: *L. Obici* (Pavia)

INDEX

LE SINDROMI IPERFERRITINEMICHE

M. GATTORNO

UOC Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

INTRODUZIONE

Le sindromi iperferritinemiche sono caratterizzate da una esagerata risposta immune, con rilascio aberrante di citochine e rischio di severo interessamento multisistemico. Lo scopo di questa relazione è quello di presentare una descrizione aggiornata delle caratteristiche cliniche e dell'approccio terapeutico delle principali sindromi iperinfiammatorie pediatriche che comprendono la la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e le altre linfoistiocitosi emofagocitiche (HLH).

Linfoistiocitosi emofagocitica e sindrome da attivazione macrofagica

Le sindromi emofagocitiche comprendono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da abnorme iperproduzione di citochine pro-infiammatorie che si presentano con un quadro clinico severo, connotato da febbre continua, epatosplenomegalia, insufficienza epatica progressiva, coagulopatia, pancitopenia, iperferritinemia e frequente coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Se questa costellazione di manifestazioni cliniche non viene riconosciuta precocemente e non viene istituito con tempestività un trattamento efficace, il processo patologico progredisce inevitabilmente verso l'insufficienza multiorgano e può avere esito fatale.

La principale patologia inclusa nel novero delle sindromi emofagocitiche è rappresentata dalla linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), a sua volta suddivisa nella forma primaria (o familiare) e nella forma secondaria (o acquisita o reattiva). L'HLH primaria è associata a mutazioni di particolari geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria citotossica, mentre la forma secondaria è correlata a infezioni, neoplasie, malattie metaboliche o reumatologiche. L'identificazione di mutazioni genetiche in un numero crescente di forme secondarie rende questa distinzione meno definita. L'HLH che insorge nel contesto di una patologia reumatica viene abitualmente etichettata con il termine sindrome da attivazione macrofagica (MAS).

1. HLH primaria (o familiare) (pHLH)

La pHLH comprende un gruppo di rare patologie classificate nell'ambito degli errori congeniti dell'immunità, nella categoria delle malattie da immuno-disregolazione secondo la classificazione dell'International Union of Immunological Societies Expert Committee aggiornata nel 2022 (1).

La base fisiopatologica della malattia risiede in un'alterazione dei meccanismi immunitari, con risposta infiammatoria progressiva e ipersecrezione di citochine, in particolare di IFN-gamma, TNF-alfa IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 e sIL-2r (sCD25) (cosiddetta "tempesta citochinica"), responsabili del danno tissutale e delle manifestazioni cliniche.

I principali difetti genetici sottostanti alle forme familiari di HLH correlano con il meccanismo di citotossicità granulo-dipendente e interferiscono con i processi di trasporto, fusione ed esocitosi dei granuli, o con la formazione della perforina (2).

L'incidenza di queste forme è stimata è di 1 su 50.000 neonati vivi con storia familiare negativa, nella maggior parte dei casi per trasmissione autosomica recessiva. L'esordio avviene per il 70%-80% dei casi entro il primo anno di vita, di cui solo il 10% dei casi in età neonatale, spesso innescato da un trigger infettivo (3).

In base al difetto genetico si distinguono 5 diverse forme primarie (FHL 1-5), in cui la linfoistiocitosi emofagocitica rappresenta l'unica e primitiva manifestazione clinica e risulta fatale nei casi non trattati con una mediana di sopravvivenza inferiore a due mesi.

Oltre a queste forme, nel gruppo delle malattie da immuno-disregolazione sono compresi altri disordini genetici in cui la linfoistiocitosi emofagocitica non è una caratteristica clinica costante e può essere osservata all'esordio o durante il de-

INDEX

corso della malattia. Queste forme comprendono le HLH con ipopigmentazione, le forme con HLH associata all'EBV e altre malattie monogeniche con immuno-disregolazione, tra cui l'intolleranza alle proteine con lisinuria (LPI).
Per facilitare l'identificazione dell'HLH, l'Histiocyte Society ha proposto dei criteri diagnostici, messi a punto nel 1991 e successivamente revisionati e inseriti nel protocollo HLH-2004, attualmente vigente (4).
Lo standard di trattamento si basa su una combinazione di farmaci chemioterapici e immunosoppressori, che targettano i linfociti T e gli istiociti iperattivati, cui segue il trapianto di cellule staminali emopoietiche, che è considerata la terapia definitiva nei pazienti con HLH genetica, refrattaria o recidivata. La combinazione di etoposide e desametasone è stata stabilita come "standard of care" nel trattamento dell'HLH sulla base dei risultati del trial clinico HLH-94 condotto dalla Histiocyte Society (5). In uno studio successivo è stata sperimentata l'aggiunta della ciclosporina nelle prime 8 settimane di trattamento, che non ha migliorato significativamente i risultati ottenuti con il protocollo HLH-94. Approcci alternativi sono incentrati sull'utilizzo di anticorpi capaci di inibire direttamente le cellule T o le citochine da esse secrete. A questo gruppo di farmaci appartengono la globulina anti-timociti (ATG), l'alemtuzumab e l'anticorpo monoclonale anti-interferone (IFN)-gamma emapalumab. Quest'ultimo farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per i pazienti adulti e in età pediatrica con pHLH resistente o intollerante alla terapia convenzionale. Negli ultimi anni sono emersi dati incoraggianti sull'efficacia nell' HLH di ruxolitinib e altri Jak inibitori che svolgono un ruolo inibitorio su diverse citochine pro-infiammatorie incluso IFN-gamma (6).

2. HLH e infezioni

Tra i casi di HLH associati a infezioni virali, sono stati identificati prevalentemente virus appartenenti al gruppo degli herpesvirus, in particolare l'EBV, il cytomegalovirus, il virus dell'herpes simplex e gli herpesvirus umani 6 e 8. È, tuttavia, spesso difficile comprovare il ruolo causale dell'agente patogeno, particolarmente alla luce della nota propensione degli herpesvirus latenti a riattivarsi in corso di stress sistemici, in particolare durante una HLH conclamata.
Modelli murini suggeriscono che possibili meccanismi alla base dell'abnorme attivazione immunitaria siano rappresentati dalla eccessiva e cronica stimolazione dei Toll-like receptors (TLR), dalla capacità degli herpesvirus di interferire con l'attività delle cellule T citotossiche o NK oppure dal mimetismo molecolare di componenti antigeniche degli stessi virus con particolari citochine o circuiti di segnale tra le cellule immunitarie.
Le manifestazioni cliniche delle HLH virus-indotte sono complesse e variabili, non vi sono caratteristiche specifiche e la diagnosi, come per le altre forme di HLH, è spesso difficile. La dimostrazione dell'infezione virale non consente di distinguere tra una forma primaria o secondaria di HLH, in quanto la forma primaria può essere scatenata da una infezione da herpesvirus, soprattutto in età infantile.
L'identificazione di un trigger virale è, comunque, importante per stabilire il trattamento ottimale dell'HLH. Nei casi in cui l'eziologia infettiva sia accertata, viene raccomandata l'esecuzione di un trattamento antivirale, ove disponibile. La terapia non deve, tuttavia, essere limitata alla cura dell'infezione, che tipicamente non risolve il processo patologico, ma deve essere accompagnata dallo stesso trattamento immunomodulante e di supporto attuato per le altre forme di HLH. Sono stati recentemente riportati risultati incoraggianti in seguito alla somministrazione di Ig ev.
Nell'ambito dei numerosi altri patogeni che possono innescare una sindrome emofagocitica, un ruolo importante viene svolto dalla Leishmania, sia per la frequenza elevata dell'infezione causata da questo parassita in Italia che per il carattere frequentemente elusivo del processo infettivo. La corretta diagnosi è fondamentale in quanto il trattamento dell'infezione risolve la sindrome emofagocitica.
La diagnosi di HLH/MAS secondaria a leishmaniosi viscerale può essere particolarmente difficile nel lupus eritematoso sistemico (LES), sia perché è noto che una sindrome emofagocitica possa essere indotta all'attività della malattia autoimmune sistemica, sia perché alcuni sintomi delle due condizioni, ad esempio la febbre e la citopenia, sono sovrapponibili. La diagnostica differenziale tra una HLH/MAS dovuta al processo lupico e una HLH/MAS da Leishmania è, tuttavia, cruciale, in quanto il trattamento di una HLH/MAS indotta dalla Leishmania con dosi elevate di corticosteroidi e immunosoppressori, nel caso in cui la complicanza venga erroneamente attribuita a una

INDEX

riaccensione del LES, può precipitare la situazione clinica.
Non esiste un gold standard diagnostico per la leishmaniosi viscerale ed è ragionevole usufruire di più metodologie. Devono essere prelevati campioni di tessuto su cui effettuare esame istologico, colturale e/o molecolare. Oltre all'aspirato midollare, altre potenziali sedi includono fegato, linfonodi e sangue periferico. Le metodiche di diagnostica molecolare sono le più sensibili e la Polymerase Chain Reaction su sangue periferico si è dimostrata valida nella diagnosi e nel follow-up ai fini di una valutazione della guarigione. I test sierologici hanno sensibilità e specificità variabili e in setting con accesso a tecniche di laboratorio avanzate vengono utilizzati principalmente per i pazienti sospetti che hanno risultati negativi o inconcludenti ai test istopatologici, colturali e molecolari (7).

3. HLH, emopatie maligne e tumori solidi

L'HLH può insorgere nel contesto di una patologia maligna in due situazioni differenti.
Nel primo caso, l'HLH è indotta direttamente dal processo neoplastico. In questa eventualità, la sintomatologia compare in genere all'esordio o in occasione di una ricaduta della condizione maligna. È noto come alcune linee cellulari di linfoma secernano citochine pro-infiammatorie, come l'IFN-gamma e l'IL-6, che sono fortemente implicate nella patogenesi delle sindromi emofagocitiche. Inoltre, alcuni marker bio-umorali, come l'elevazione dell'sCD25 sono comuni ai linfomi e all'HLH. In effetti, i linfomi (soprattutto le forme a cellule T, NK e B e, meno frequentemente, i linfomi di Hodgkin), rappresentano il 75-80% di tutte le forme maligne associate all'HLH. I tumori solidi sono molto più rari (3% di tutti i casi).
Nella seconda evenienza, l'HLH è innescata dalla profonda immunosoppressione prodotta dal trattamento citostatico della neoplasia. Questa situazione aumenta il rischio di riattivazione o di nuova insorgenza di processi infettivi, che possono a loro volta provocare una HLH. A differenza del contesto precedente, in questi casi l'HLH tende a manifestarsi dopo alcuni mesi di trattamento, a volte quando è stata raggiunta la remissione della patologia neoplastica (8).
Sebbene nelle forme direttamente correlate alla neoplasia non sia chiaro se sia più efficace il trattamento diretto primariamente all'HLH oppure quello della patologia di base, vi è un'ampia sovrapposizione tra i farmaci utilizzati nelle due condizioni (ad esempio, i corticosteroidi e l'etoposide trovano indicazione in entrambe) e, quindi, le scelte terapeutiche devono essere decise caso per caso.

4. La Sindrome di attivazione Macrofagica (MAS)

La MAS è una complicanza seria e potenzialmente fatale delle malattie reumatiche infantili, che viene osservata più comunemente nell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) e dello Still dell'adulto (AOSD), in cui si osserva nel 10-30% dei casi, ma è descritta con frequenza crescente anche in altri disordini reumatologici, in particolare nel LES e nella MK. Sebbene l'eziopatogenesi della MAS sia sconosciuta, si ipotizza un'anomalia funzionale del sistema immunitario in parte genetica e in parte acquisita che innesca una risposta immunitaria iper-stimolata, con attivazione massiva del sistema monocito-macrofagico e dei linfociti T e importante rilascio di citochine pro-infiammatorie (9). L' EULAR e l' ACR hanno elaborato nel 2022 le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento precoce dei pazienti con sospetta HLH/MAS (10). Gli elementi che devono portare a un rapido sospetto, soprattutto se combinati nell'ambito di quadri clinici severi, sono: febbre persistente, valori di ferritina o di altri marker di infiammazione/danno (PCR; LDH) elevati o in aumento, tendenza alla riduzione di emoglobina, globuli bianchi o piastrine, disfunzione epatica (aumento transaminasi, bilirubina), coagulopatia (ipofibrinogenemia, aumento PT/INR, aumento d-dimeri), splenomegalia, alterazioni neurologiche. Altri biomarker sierici [IL-2Rα (CD25), CD163, IL-18, CXCL9] o linfocitari (CD38+high/HLADR+, previo gate su CD3+CD8+) aumentano in maniera significativa, ma sono utilizzati prevalentemente in ambito specialistico.
La riduzione del fibrinogeno può determinare una riduzione della velocità di eritrosedimentazione (VES), che diverge dall'aumento della PCR e contrasta con il carattere iper-infiammatorio del processo patologico. Un valido indicatore clinico per la diagnosi di MAS in corso di AIGs e AOSD è il cambiamento del pattern della febbre, che è tipicamente intermittente nell'AIGs e AOSD in fase attiva, ma diviene continua nel momento dell'insorgenza della MAS. È, inoltre, più utile considerare la variazione dei test di laboratorio nel tempo piuttosto che la loro salita o la discesa al di sopra

INDEX

o al di sotto di un particolare livello soglia. L'esame dell'aspirato midollare può evidenziare segni di emofagocitosi macrofagica, che però non hanno valore diagnostico specifico e possono essere assenti, soprattutto nelle fasi iniziali della sindrome. Per aiutare i clinici nell'identificazione della sindrome e favorire l'inclusione di pazienti con una diagnosi corretta negli studi clinici sono stati messi a punto linee guida diagnostiche e criteri classificativi, inoltre è stato elaborato uno score diagnostico, denominato MH score, con l'obbiettivo di facilitare la distinzione tra la MAS associata all'AIGs/AOSD e la HLH familiare (11, 12).
Il cardine della terapia della MAS è rappresentato dalla somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi ev. La maggior parte dei reumatologi pediatri utilizza i boli di metilprednisolone alla dose di 30 mg/kg/die (massimo 1 gr) per 3-5 giorni consecutivi. La ciclosporina è risultata efficace nella terapia della MAS nei pazienti con AIGs/AOSD, anche in casi resistenti o con risposta parziale ai corticosteroidi (13). Tra i farmaci biologici l'anakinra è efficace nel trattamento della MAS, a dosaggi più elevati di quelli che sono sufficienti a controllare l'AIGs e l'AOSD in fase attiva e con via di somministrazione preferenziale endovenosa, soprattutto nei pazienti in condizioni critiche (14, 15). Le Ig ev ad alte dosi possono essere di ausilio, in virtù del loro effetto immunomodulante, considerando la necessità di frazionare le dosi nei casi a rischio di sovraccarico circolatorio.
Le possibili armi terapeutiche si sono arricchite negli ultimi anni grazie ai risultati promettenti di nuovi farmaci anti-citochine. In particolare l'anticorpo anti-IFN-gamma emapalumab si è dimostrato efficace nella MAS refrattaria al trattamento standard (16).
Anche l'IL-18, che agisce a monte dell'anti-IFN-gamma, rappresenta un target terapeutico promettente. In casi di MAS secondari a mutazioni del gene NLRC4 è stata riscontrata un'aumentata produzione di IL-18 e la terapia bloccante di questa citochina con proteina legante ricombinante è stata seguita da risoluzione della MAS (17).

5. Ipercitochinemia e insufficienza multiorgano nella sepsi

In corso di sepsi può infine manifestarsi una condizione severa, denominata insufficienza multiorgano sepsi-indotta e associata a MAS o sindrome MAS-like (MALS). Questa sindrome è connotata da differenze significative rispetto alla pHLH e alla MAS e si caratterizza per una massiva ipersecrezione di citochine pro-infiammatorie, con livelli elevati di IL-6 e IL-10 circolanti e ridotta capacità dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche di produrre TNF-alfa o IFN-gamma in risposta alle endotossine batteriche. Questi pazienti possono sviluppare una condizione nota come "immunoparalisi", contrassegnata dalla incapacità di produrre IFN-gamma, di guarire l'infezione e di sopravvivere alla sepsi.
Il trattamento prevede la somministrazione di metilprednisolone a dosaggio elevato, Ig ev, plasmaferesi e farmaci anti-IL-1. È importante sottolineare che poiché nella sepsi non vi è iperproduzione di IFN-gamma da parte dei T linfociti, non hanno ruolo terapeutico né l'etoposide, che è diretta contro le cellule T CD8 positive, né l'inibizione di IFN-gamma. Entrambi i farmaci possono, in effetti, nuocere ai pazienti con sepsi, che necessitano del ripristino del numero delle cellule T e NK necessario a riattivare la secrezione di IFN-gamma, a sua volta utile per ridurre la carica batterica e risolvere l'infezione (18).

BIBLIOGRAFIA

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
2. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. Br J Haematol. 2013 Jun;161(5):609-622.
3. Berliner N, Rollins BJ, editors. Congenital and acquired disorders of macrophages and histiocytes. Hematology/Oncology Clinics of North America. Elsevier Inc. 2015, volume 29, number 5.
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31.
5. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al; Histocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2367-73.

INDEX

6. Ge J, Zhang Q, Ma H, Wang D, Zhao Y, Zhu T, et al. Ruxolitinib-based regimen in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. Epub 2023 Jul 20.
7. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis. 2016 Dec 15;63(12):e202-e264.
8. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. Lancet Haematol. 2022 Mar;9(3):e217-e227.
9. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. Genes Immun 2012;13:289-98.
10. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al; HLH/MAS task force. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). Ann Rheum Dis. 2023 Oct;82(10):1271-1285.
11. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):481-9.
12. Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmberg K, Shenoi S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. J Pediatr. 2017 Oct;189:72-78.e3.
13. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):3160-9.
14. Charlesworth JEG, Kavirayani A. Intravenous anakinra for the treatment of haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: A systematic review. Eur J Haematol. 2023;111(3):458-476
15. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. Crit Care Med. 2022 May 1;50(5):860-872.
16. De Benedetti F, Grom AA, Brogan PA, Bracaglia C, Pardeo M, Marucci G, et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. Ann Rheum Dis. 2023 Jun;82(6):857-865.
17. Canna SW, Girard C, Malle L, de Jesus A, Romberg N, Kelsen J, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. J Allergy Clin Immunol. 2017 May;139(5):1698-1701.
18. Fan Z, Kernan KF, Qin Y, Canna S, Berg RA, Wessel D, et al. Hyperferritinemic sepsis, macrophage activation syndrome, and mortality in a pediatric research network: a causal inference analysis. Crit Care. 2023 Sep 6;27(1):347.

INDEX

LE ARTRITI VIRALI

R. CAPORALI

Milano

Non pervenuto.

TERAPIA CON CAR-T CELLS: I NUOVI APPROCCI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

F. DE BENEDETTI

UOC Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

INTRODUZIONE

Le cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR) sono altamente efficaci nell' eliminare le cellule della linea B. La terapia con cellule CAR-T è diventata un trattamento standard per i pazienti con tumori maligni a cellule B recidivati o refrattari. Si tratta di cellule con recettore chimerico in grado di riconoscere la molecola CD19 o la molecola di maturazione delle cellule B (BCMA). Diversi dati nei modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione di cellule T geneticamente modificate con la capacità di eliminare le cellule B e/o le plasmacellule ha un potenziale terapeutico nelle malattie autoimmuni. Negli ultimi due anni, le terapie con cellule T CAR basate sul CD19 o sull'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) sono state applicate a diverse malattie autoimmuni mediate dalle cellule B, tra cui il lupus eritematoso sistemico (LES), le miopatie infiammatorie idiopatiche, la sclerosi sistemica, i disturbi dello spettro della neuromielite ottica, la miastenia grave e la sclerosi multipla. Attualmente, la maggior parte delle informazioni sul trattamento della malattia autoimmune con cellule CAR-T deriva dal trattamento di pazienti con cellule T CAR autologhe con target CD19. Il razionale scientifico alla base di questo approccio è che la deplezione profonda delle cellule B, realizzabile solo con CAR-T, e, apparentemente, non con anticorpi monoclonali, possa determinare, in prima istanza, una eliminazione completa dei cloni di cellule B autoreattive, ma anche potenzialmente ripristinare la normale funzione immunitaria della linea B, cosiddetto *reset immunitario*.

In questo articolo riassumeremo la risposta clinica nei pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule CART e discuteremo brevemente le modalità di preparazione, somministrazione e gestione della terapia con queste cellule.

EFFICACIA DELLA DEPLEZIONE DI LINFOCITI B IN MALATTIE AUTOIMMUNI

Sono disponibili in letteratura segnalazioni circa la efficacia clinica del trattamento con cellule CAR-T anti-linfociti B di una trentina di pazienti. Si tratta di una serie di 15 casi e di singoli *case reports*. Sebbene i risultati debbano essere per ora considerati con cautela (i trial clinici formali sono iniziati da pochi mesi), il livello di risposta clinica è certamente sorprendente e, con un termine anglosassone, *unprecedented*. In totale sono stati riportati poco più di una ventina di pazienti trattati con CAR-T anti CD19 e una quindicina con CAR-T anti-BCMA. Si tratta di pazienti con storia di malattia lunga non-responsivi a multiple linee di trattamento. La maggior parte dei pazienti aveva il LES, ma sono descritti anche casi con miosite infiammatorie e malattie neurologiche autoimmuni. Nella totalità dei casi è stata osservata una remissione di malattia, un rapido calo e poi scomparsa degli autoanticorpi e la normalizzazione delle alterazioni di laboratorio. In tuti i pazienti, tranne un paio, la terapia immunosoppressiva è stata sospesa e i pazienti hanno mantenuto risposta la remissione clinica in assenza di terapia, con un follow-up che varia da qualche mese a più di due anni.

LA PREPARAZIONE DELLE CELLULE CAR-T

Il CAR (*chimeric antigen receptor*) è un recettore transmembrana artificiale che viene inserito nelle cellule T, attraverso l'ingegneria genetica, tipicamente realizzata con vettori virali. Il CAR comprende una regione extracellulare, costituita da una singola catena variabile di un'immunoglobulina per il legame con l'antigene (in questo caso CD19), e una regione intracellulare che attiva le cellule ef-

INDEX

fettrici. Nei costrutti di cellule T CAR di seconda generazione, questa attivazione è mediata da un dominio di co-stimolazione (di solito CD28 o 4-1BB) insieme alla catena CD3ζ. I programmi più avanzati di terapia con cellule T CAR nelle malattie autoimmuni ad oggi utilizzano cellule T autologhe, in cui il CAR viene introdotta tramite un vettore lentivirale.
Le cellule CAR-T autologhe vengono prodotto in vitro. Il primo step prevede una leucaferesi. Le cellule mononucleate fresche o congelate vengono processate per arricchire le cellule T attraverso la stimolazione specifica della cellula (e/o strategie di selezione positiva o negativa. Poiché è richiesto un numero considerevole di cellule T come materiale di partenza, la presenza di un numero sufficiente di cellule T nella circolazione del paziente è necessaria per garantire il successo della produzione di cellule CAR-T. Le cellule CAR-T sono generate trasferendo l'informazione genetica della CAR nelle cellule attivate, mediante. Questa fase viene solitamente eseguita utilizzando un vettore lentivirale che codifica la CAR e consente l'espressione stabile a lungo termine del transgene nelle cellule T. L'efficacia della trasduzione delle cellule T varia tra il 20% e l'80%, a seconda del vettore utilizzato e della procedura applicata. Le cellule T, comprese quelle CAR di nuova concezione, vengono espanse utilizzando cocktail di citochine, come IL-2, IL-7 e IL-15. Queste cellule vengono poi trasportate, fresche o congelate, al sito di trattamento per essere infuse nel paziente.

IL MECCANISMO DI AZIONE DELLE CELLULE CAR-T

Dopo l'infusione, le cellule CAR-T si legano rapidamente e uccidono le loro cellule bersaglio e si espandono rapidamente nelle fasi iniziali. Una singola cellula CAR-T può legare ed uccidere in sequenza a cellule bersaglio consecutive tanto da meritare il soprannome di *serial killer*. L'elevata capacità migratoria intrinseca delle cellule T ne aumenta l'efficacia e consente una profonda deplezione dei linfociti B in molteplici tessuti bersaglio, compresi gli organi dotati di una barriera stretta, come i testicoli o il cervello, che in genere bloccano l'ingresso di numerosi farmaci e degli anticorpi. La maggiore efficacia delle cellule CAR-T nel trattamento delle malattie autoimmuni è attribuita principalmente alla loro capacità di depletare profondamente le cellule B all'interno dei tessuti. La deplezione profonda delle cellule B nei tessuti non solo facilita l'eliminazione dei plasmablasti produttori di autoanticorpi, ma modula anche la composizione tissutale locale, abrogando la funzione di presentazione dell'antigene e la produzione di citochine delle cellule B. In questo modo, l'obiettivo della terapia con cellule CAR-T è anche quello di diminuire l'attivazione delle cellule T del ricevente.
Diversi anni di follow-up di pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule T CAR hanno rivelato che la ricostituzione delle cellule B avviene dopo un certo periodo, in coincidenza con la scomparsa delle cellule T CAR dal sangue periferico. Questo dato suggerisce una persistenza limitata delle cellule T CAR nei pazienti con malattie autoimmuni, un risultato in netto contrasto con le osservazioni sui tumori maligni a cellule B, dove le cellule T CAR possono sopravvivere per molti anni e la deplezione delle cellule B può persistere più a lungo in alcuni pazienti. Inaspettatamente, nonostante la ricrescita della popolazione di cellule B, gli autoanticorpi e i segni o i sintomi della malattia autoimmune non sembrano ripresentarsi nei pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule T CAR12. Questa apparente incongruenza tra la ricomparsa delle cellule B e la continua assenza di malattia è stata spiegata dal carattere ingenuo delle cellule B che si ricostituiscono, probabilmente prive di cloni di cellule B autoreattive13. L'analisi del repertorio delle catene leggere e pesanti delle immunoglobuline dei pazienti ha rivelato che le nuove cellule B emergenti mostrano un'ampia gamma di utilizzo delle catene leggere e pesanti, simile a quella degli individui sani. Questo dato suggerisce un ripristino, o addirittura un "reset", dell'omeostasi delle cellule B nei pazienti con malattie autoimmuni esposti al trattamento con cellule T CAR anti-CD19, aprendo così la strada a una remissione a lungo termine.
A differenza di quanto accade nei tumori maligni a cellule B, dove le cellule CAR T possono sopravvivere per molti anni e la deplezione delle cellule B può persistere molto a lungo, nei pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule T CAR una persistenza limitata delle cellule T CAR nei pazienti con malattie autoimmuni, le cellule CAR T tendono a scomparire rapidamente (poche settimane) e i linfociti B a ricomparire abbastanza rapidamente (3-5 mesi). Nonostante la ricomprasa della popolazione di cellule B, gli au-

INDEX

toanticorpi e i segni o i sintomi della malattia autoimmune non sembrano ripresentarsi nei pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule CAR T. Questa apparente incongruenza è stata spiegata dalla ricostituzione con cellule *naive* probabilmente prive di cloni di cellule B autoreattive: le nuove cellule B emergenti mostrano un'ampia gamma di utilizzo delle catene leggere e pesanti, simile a quella degli individui sani. Questo dato suggerisce un *reset* dell'omeostasi delle cellule B nei pazienti con malattie autoimmuni esposti al trattamento con cellule CAR-T anti-CD19, aprendo potenzialmente così la strada a una remissione a lungo termine.

IL TRATTAMENTO CON CELLULE CAR-T: LINFODEPLEZIONE PRE-CELLULE CAR-T

Prima dell'infusione delle cellule CAR T, si esegue la linfodeplezione per creare l'ambiente ottimale per il funzionamento, la crescita e l'espansione delle cellule CAR T. La terapia linfodepletiva, solitamente utilizzata prevede un trattamento combinato con ciclofosfamide (0,75-1,5 g/m^2) e fludarabina (75-90 mg/m^2). La linfodeplezione è considerata una componente critica per il successo della terapia con cellule CAR-T. La riduzione dei linfociti endogeni limita la competizione delle cellule CAR T per le citochine e consente a un piccolo numero di cellule CAR-T trasferite adottivamente di espandersi. Un accesso ai tessuti linfatici, un numero e/o una funzionalità insufficienti delle cellule CAR T impedirebbero il raggiungimento dell'obiettivo.
La linfodeplezione potrebbe contribuire parzialmente all'efficacia della terapia con cellule T CAR nelle prime fasi del trattamento delle malattie autoimmuni, ma è improbabile che questo approccio contribuisca alla remissione a lungo termine *off therapy*.
Le cellule T si riprendono rapidamente entro le prime 2 settimane dopo la linfodeplezione, senza alcuna evidenza di un effetto duraturo di questo regime sulle cellule T.
Inoltre, per i pazienti che hanno ricevuto la ciclofosfamide con successo, le dosi terapeutiche sono 7-10 volte superiori a quelle della linfodeplezione. Infine, la fludarabina è inefficace nel trattamento della miopatia infiammatoria idiopatica e presentano scarso beneficio terapeutico, associato ad elevata tossicità in LES.

IL TRATTAMENTO CON CELLULE CAR-T: IMMUNOSOPPRESSIONE PRE- E POST- CELLULE CAR T

La ciclofosfamide, il micofenolato mofetile e gli inibitori della calcineurina sono un pilastro del trattamento delle malattie autoimmuni. Inoltre, i pazienti ricevono spesso glucocorticoidi per periodi prolungati, soprattutto quando la malattia rimane scarsamente controllata. Questi farmaci influenzano il numero e la funzione delle cellule T, compromettendo potenzialmente l'appropriata produzione o la qualità del prodotto di cellule CAR T. Gli agenti immunosoppressivi vengono di solito sospesi e i glucocorticoidi vengono ridotti a dosaggio sostitutivo durante il periodo in cui vengono recuperati i linfociti autologhi per la produzione di cellule T CAR. Per evitare le ricadute, potrebbe essere necessario un trattamento ponte con glucocorticoidi (ma non con immunosoppressori) tra l'aferesi e la somministrazione delle cellule. La terapia immunosoppressiva è stata interrotta in quasi tutti i pazienti con malattie autoimmuni che hanno ricevuto cellule CAR-T. Il trattamento concomitante con farmaci che influenzano anche la funzione delle cellule T, come il micofenolato mofetile, gli inibitori della calcineurina e gli inibitori di JAK, va evitato, almeno fino a quando il compartimento delle cellule B non si ristabilisce completamente. Inoltre, questi farmaci possono interferire con la funzione delle cellule T CAR infuse. Idealmente, tutti questi farmaci dovrebbero essere sospesi prima della leucaferesi. l'idrocortisone potrebbe essere necessario per gestire l'insufficienza surrenalica acquisita derivante dall'assunzione continua di glucocorticoidi. Spesso dopo la terapia con cellule T CAR, si somministra una profilassi antivirale con aciclovir e una profilassi antibatterica con trimetoprim-sulfametossazolo.

IL TRATTAMENTO CON CELLULE CAR-T: MONITORAGGIO

L'FDA raccomanda il monitoraggio a vita di tutti i pazienti sottoposti a terapia cellulare, compresa la sorveglianza della sindrome da rilascio di citochine, delle tossicità neurologiche e del midollo osseo e delle neoplasie secondarie. Il monitoraggio comprende la conta delle cellule B e delle cellule T CAR e dei livelli di altre linee ematologiche (compresi neutrofili, monociti e linfociti). Un primo indicatore della funzionalità in situ delle cellule T

INDEX

CAR è la loro espansione. L'espansione delle cellule T CAR può essere valutata mediante citometria a flusso o mediante PCR in tempo reale specifica per il costrutto CAR. L'espansione massima delle cellule T CAR viene solitamente raggiunta tra 1 e 2 settimane dopo l'infusione, mentre le cellule B sono di solito completamente esaurite dalla circolazione tra 3 e 7 giorni dopo il trattamento. Il recupero delle cellule B è normalmente rapido una volta che le cellule T CAR scompaiono. L'aplasia delle cellule B dopo la terapia CAR T anti-CD19 nelle malattie autoimmuni dura in genere circa 3 mesi. A differenza dei pazienti affetti da tumore, nei pazienti con malattie autoimmuni le cellule CAR T scompaiono solitamente qualche settimana dopo l'infusione.
I dati sulla terapia con cellule CAR T in pazienti con malattie autoimmuni mostrano che, nella maggior parte dei casi, il numero di cellule T helper CD4 si recupera rapidamente dopo la terapia di condizionamento, raggiungendo i livelli precedenti al trattamento entro 4 settimane, con un rischio infettivo evidentemente modesto. I livelli di immunoglobuline sieriche devono essere misurati per guidare la sostituzione delle immunoglobuline, se indicato. È interessante notare che l'effetto delle cellule CAR T anti-CD19 sui livelli di immunoglobuline e sui titoli di vaccinazione nei pazienti con malattie autoimmuni è inferiore a quanto previsto. FDA ed EMA consigliano 15 anni di follow-up e raccomandano un monitoraggio a vita per i pazienti sottoposti a trattamento con cellule somatiche geneticamente modificate, compresa la terapia con cellule CAR-T. Considerando il potenziale rischio di tumori maligni secondari, il follow-up a lungo termine di eventi rari dovrebbe far parte della valutazione di routine. Attualmente, non sono disponibili prove che indichino che i pazienti con malattie autoimmuni trattati con cellule T CAR siano ad alto rischio di sviluppare tumori maligni secondari.

COMPLICANZE POST-CELLULE CAR-T

La sindrome da rilascio di citochine, la complicanza più nota della terapia con CAR T, è di solito lieve nei pazienti con malattia autoimmune, ma potrebbe richiedere farmaci antipiretici o tocilizumab. Tocilizumab non sembra interferire con l'effetto citotossico delle cellule CAR-T. La neurotossicità è assolutamente rara, ma richiede un trattamento con desametasone se si verifica. Si ipotizza che la ragione principale della differenza di tossicità osservata con la terapia con cellule T CAR nei pazienti con malattie autoimmuni e in quelli con tumori maligni a cellule B sia la minore carica di cellule B nelle malattie autoimmuni.
Una mielotossicità transitoria, conseguenza del trattamento linfodepletante, e frequente, ma raramente grave. Una mielotossicità prolungata o tardiva appare essere molto rara e beneficia di un trattamento con un fattore di crescita appropriato (per esempio, il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti).

PROSPETTIVE FUTURE

I dati finora disponibili dimostrano che il trattamento con cellule CAR T sembra poter indurre una remissione a lungo termine senza farmaci in diverse forme di malattie autoimmuni. Gli attuali approcci terapeutici con cellule CAR T si concentrano sul bersaglio delle cellule B, affrontando così malattie autoanticorpo-mediate. La efficacia andrà dimostrata in un setting clinico controllato e la durata della risposta a lungo termine (mantenimento della remissione *off-therapy*) deve ancora essere definita. Sarà necessario anche definire la tipologia dei pazienti candidabili a questo trattamento: per esempio, un trattamento precoce in pazienti ad alto rischio potrebbe anche prevenire danni irreversibili agli organi. La ottimizzazione del trattamento per la linfodeplezione potrebbe attenuare le tossicità a lungo termine, compreso il rischio di neoplasie secondarie. In conclusione, l'approccio con cellule CAR T anti linfociti B offre delle prospettive straordinarie: ci sono tutte le premesse per un reale cambio di passo nella gestione dei pazienti con malattie autoimmuni, simile a quello rappresentato dall'introduzione dei biologici nelle artriti croniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. N Engl J Med. 2024 Feb 22; 390(8): 687-700.
2. Schett G, Müller F, Taubmann J, Mackensen A, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol. 2024 Sep; 20(9): 531-544.
3. Nicolai R, Merli P, Moran Alvarez P, et al. Autologous CD19-Targeting CAR T Cells in a Patient With Refractory Juvenile Dermatomyosi-

INDEX

tis. Arthritis Rheumatol. 2024 Oct; 76(10): 1560-1565. doi: 10.1002/art.42933. Epub 2024 Jul 31.
4. Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2024 Sep 30; 83(10): 1304-1314.
5. De Benedetti F, Diomedi-Camassei F, Locatelli F. CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease. N Engl J Med. 2024 May 2; 390(17): 1629.
6. Müller F, Boeltz S, Knitza J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. Lancet. 2023 Mar 11; 401(10379): 815-818.

INDEX

LE AMILOIDOSI: QUANDO SOSPETTARLE E COME CURARLE

L. OBICI

Pavia

Non pervenuto.

RISULTATI DELLA RICERCA SIR: IL CENTRO STUDI

Moderatori: A. Doria (Padova), *G.D. Sebastiani* (Roma)

- IL CENTRO STUDI: OPPORTUNITÀ DI RICERCA CLINICA PER I SOCI SIR
  Relatore: C.A. Scirè (Monza)

- LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA SIR IN REUMATOLOGIA
  Relatore: N. Ughi (Milano)

INDEX

IL CENTRO STUDI: OPPORTUNITÀ DI RICERCA CLINICA PER I SOCI SIR

C.A. SCIRÈ [1,2]

[1]*Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano;*
[2]*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano*

Il Centro Studi SIR è stato istituito nel 2011 come progetto pilota per valutare la fattibilità di sviluppare studi multicentrici gestiti dalla SIR e promuovere la ricerca epidemiologica e la medicina basata sull'evidenza nel contesto della Società. Nei primi anni, sono stati sviluppati studi osservazionali multicentrici, studi di epidemiologia descrittiva e di farmacoepidemiologia di popolazione, oltre alla formulazione di alcune linee guida SIR.
Nel 2015, il Consiglio Direttivo ha formalizzato un piano strategico di sviluppo del Centro Studi, mirato ad aumentare progressivamente il volume dei progetti, diversificarne la tipologia e coprire più ampiamente i temi di interesse strategico di SIR.
Negli ultimi anni, il Centro Studi ha assistito a un'espansione sia nella tipologia di professionalità coinvolte (metodologi clinici, biostatistici, data manager e coordinatori di studio) sia nel numero e nella varietà dei progetti seguiti, consolidando collaborazioni con *principal investigators* di nuova generazione e rispondendo alle esigenze strategiche del Consiglio Direttivo.
La missione del Centro Studi è promuovere la ricerca scientifica di qualità in reumatologia, proponendo, supportando, eseguendo e diffondendo progetti di interesse nazionale e internazionale.
Gli obiettivi strategici del Centro Studi, indicati dal Consiglio Direttivo, includono:

- Sviluppare sistemi di sorveglianza delle malattie reumatologiche a livello nazionale;
- Creare una piattaforma interna per la gestione di trial clinici e studi multicentrici *no profit*;
- Formare una nuova generazione di *principal investigators*;
- Produrre linee guida di pratica clinica aggiornate e di alto livello.

L'organizzazione del Centro Studi si basa sull'integrazione di diverse figure professionali, volta alla realizzazione di progetti di ricerca clinica. La collaborazione tra i vari membri del Centro Studi si fonda su una comprensione comune dei processi alla base dello sviluppo e della conduzione dei progetti, accompagnata da competenze specifiche e da responsabilità condivise. Questo approccio mira a ottimizzare il flusso di informazioni derivanti dai quesiti di ricerca clinica, adattando i metodi alle peculiarità della disciplina reumatologica (Figura 1).
Per perseguire i propri obiettivi strategici, il Centro Studi svolge le seguenti attività:

- Sviluppo di protocolli di ricerca clinica in collaborazione con i *principal investigators*;
- Sottomissione centralizzata dei protocolli dei progetti strategici (con SIR come promotore) ai comitati etici;
- Sviluppo di sistemi elettronici per la raccolta

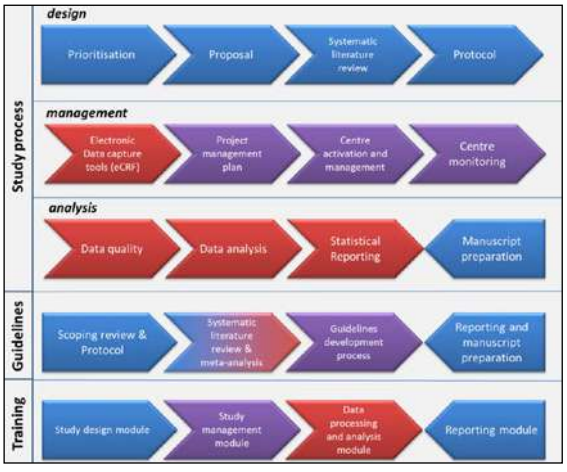


Figura 1 - *Organizzazione funzionale del Centro Studi SIR*. Le attività sono rappresentate in base alle principali responsabilità dei vari membri del Centro Studi (blu: principal investigator; rosso: statistici; viola: data manager e coordinatori di studio).

INDEX

dati e il monitoraggio da remoto;
- Analisi statistiche;
- Elaborazione di survey;
- Sviluppo di linee guida;
- Consulenza e supporto ai Soci e ai gruppi di studio SIR;
- Formazione in metodologia della ricerca.

La programmazione delle attività si basa su una pianificazione annuale, definita in accordo con le priorità stabilite dal Consiglio Direttivo e tenendo conto della *Research Agenda* della SIR.

Questo approccio ha portato allo sviluppo di numerose iniziative, le principali delle quali sono riportate in Figura 2.

Tra le nuove iniziative più rilevanti figurano la creazione di una piattaforma per lo sviluppo di trial

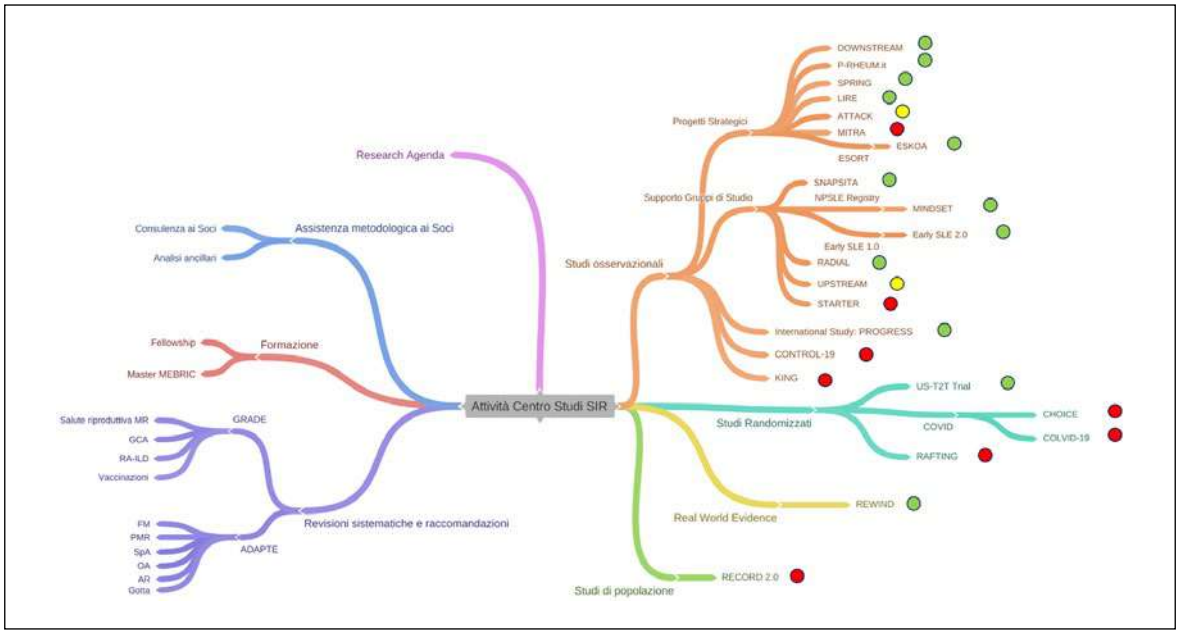


Figura 2 - Progetti seguiti dal Centro Studi SIR, raggruppati per tipologia di studio.

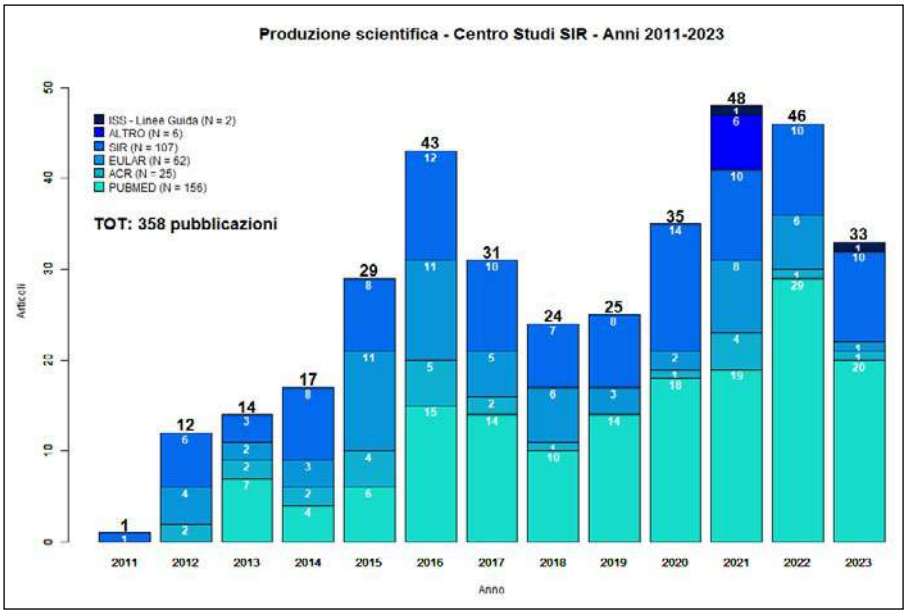


Figura 3
Grafico delle pubblicazioni del Centro Studi SIR. Le pubblicazioni sono riportate separatamente per tipologia (articoli su rivista, contributi a congressi).

INDEX

clinici no profit di strategia di trattamento (non farmacologici o farmacologici) e lo sviluppo di un sistema di sorveglianza epidemiologico basato sull'utilizzo secondario dei dati derivanti dal normale processo assistenziale dei pazienti a livello ospedaliero.
Il centro studi ha inoltre iniziato a sviluppare studi in *co-sponsorship* con aziende farmaceutica sulla base si un percorso trasparente e regolamentato, finalizzato allo sviluppo reciproco e al miglioramento della collaborazione.
La collaborazione con i Soci SIR ha premesso nell'arco degli ultimi anni di contribuire alla crescita della produzione scientifica in ambito reumatologico (Figura 3).

Il Centro Studi rappresenta una struttura sempre più aperta alla collaborazione in tema di ricerca clinica per tutti i Soci SIR (https://www.reumatologia.it/centro-studi-collaborazioni)
In particolare, i Soci possono presentare al Consiglio Direttivo proposte di studio sia direttamente, sia attraverso i Gruppi di Studio. Inoltre, tutti i Soci possono sottoporre proposte di analisi ancillari su dati derivanti da studi SIR, e anche consulenze metodologiche su studi promossi indipendentemente dai Soci. Infine, il Centro Studi SIR promuove la formazione in ambito di metodologia della ricerca in collaborazione con SIR Young e attraverso periodi di stage nell'ambito di attività di formazione post-laurea finanziate da SIR.

INDEX

LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA SIR IN REUMATOLOGIA

N. UGHI

Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Una tra le definizioni più diffuse descrive le linee guida di pratica clinica come "raccomandazioni di comportamento clinico che, attraverso una valutazione critica e sistematica delle evidenze, offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative" (1). La Società Italiana di Reumatologia (SIR) è impegnata da anni nello sviluppo di raccomandazioni utili al miglioramento della pratica clinica in reumatologia in merito a diagnosi, trattamento, monitoraggio e/o prevenzione di una condizione sospetta o conclamata di malattia e oltre 25 linee guida basate sull'evidenza scientifica sono ad oggi accessibili pubblicamente (2).

La produzione SIR di linee guida per la pratica clinica si svolge dal 2017 in modo centralizzato e sistematico con il coinvolgimento del Centro Studi il quale fornisce supporto metodologico non solo per lo sviluppo di studi clinici ma anche di progetti che abbiano l'obiettivo di produrre nuove raccomandazioni.

I primi progetti ("ADAPTE-SIR") hanno portato alla finalizzazione nel triennio 2019-2021 di linee guida su artrite reumatoide, osteoartrosi, gotta, polimialgia reumatica, spondiloartropatie e fibromialgia, con lo scopo di aggiornare raccomandazioni SIR esistenti e di affrontare aree tematiche ancora non coperte. Per la produzione di queste linee guida è stata applicata la metodologia *ADAPTE process* (3) promossa dall'*Adaptation Working Group* del *The Guidelines International Network* (4). Questa metodologia permetteva di produrre nuove linee guida tramite l'adattamento di linee guida internazionali aggiornate esistenti.

A marzo 2017 è stata pubblicata su Gazzetta Ufficiale la Legge n. 24 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" e con decreto del Ministro della Salute del 27 febbraio 2018 è stato riorganizzato ufficialmente il Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG). Da allora, il processo di produzione di linee guida pubblicabili su SNLG ha subito un importante aggiornamento come illustrato nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica a cura del Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità (5). In particolare è stato identificato un processo omogeneo di sviluppo basato sulla metodologia internazionale *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (6) e sue successive estensioni per l'adattamento di linee guida esistenti (GRADE-ADOLOPMENT) (7). Con determina del 18 marzo 2019 del Ministero della Salute e successivi aggiornamenti (ultimo 8 gennaio 2024), SIR è iscritta nell'elenco delle società scientifiche riconosciute per la pubblicazione di linee guida su SNLG e con il supporto metodologico del Centro Studi vengono sviluppati i progetti "ADOLOP-SIR" per la realizzazione di raccomandazioni conformi ai requisiti dell'Istituto Superiore di Sanità.

Pertanto, dal 2019 con il ruolo strategico del Consiglio Direttivo SIR, il coordinamento del Centro Studi SIR, la collaborazione di esperti clinici, operatori sanitari e rappresentanti dei malati, nonché il coinvolgimento degli stakeholder, sono stati sviluppati ad oggi 4 progetti dai quali sono state pubblicate nel SNLG con l'approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità 3 linee guida su diagnosi e trattamento delle vasculiti dei grossi vasi il 5 agosto 2021, sulla salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche il 27 settembre 2023 e sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche il 12 giugno 2024 (8). Un ulteriore progetto sul trattamento dell'artrite reumatoide con interstiziopatia polmonare è in attesa di completamento nel 2024, mentre una nuova progettualità di linea guida e di formazione di sviluppatori di linee guida sono in fase di realizzazione.

INDEX

Inoltre, nel biennio 2023-2024 SIR con il supporto del Centro Studi e unitamente alla Società Italiana di Telemedicina (SIT) e all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) ha contribuito allo sviluppo di Linee d'indirizzo nazionali per i Servizi di Telemedicina in ambito Reumatologico al fine definire uno standard per l'approccio all'uso della telemedicina nelle sue varie declinazioni in campo reumatologico e di definire gli aspetti di informazione e formazione dei pazienti e caregivers, dei Medici di ruolo unico di Assistenza Primaria e di altri operatori sanitari.
In conclusione, SIR produce linee guida per la pratica clinica quali strumenti volti al miglioramento della cura delle malattie reumatologiche e il Centro Studi SIR svolge un ruolo di coordinamento nella realizzazione centralizzata e sistematica delle raccomandazioni garantendo i più recenti aggiornamenti scientifici e metodologici e in conformità ai requisiti di legge.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
2. Società Italiana di Reumatologia, Linee Guida e Raccomandazioni SIR, https://www.reumatologia.it/linee-guida-sir.asp, accesso in data 15 ottobre 2023.
3. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, Harrison MB, Latreille J, Mlika-Cabane N, Paquet L, Zitzelsberger L, Burnand B; ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. BMJ Qual Saf. 2011; 20(3): 228-236.
4. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. http://www.g-i-n.net, accesso 15 ottobre 2023.
5. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica a cura del Centro Nazionale di Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità, v. 1.3.3 marzo 2023, https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422. Accesso 15 ottobre 2023.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4): 383-94.
7. Schünemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017; 81: 101-110.
8. Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, https://www.iss.it/snlg-consultazione. Accesso 31 luglio 2023.

INDEX

QUESTION TIME

Moderatori: C. Lomater (Torino), *E. Tirri* (Napoli)

- ARTERITE A CELLULE GIGANTI: BIOPSIA DELL'ARTERIA TEMPORALE O IMAGING?
  Relatore: *F. Muratore* (Reggio Emilia)

- È POSSIBILE UN TREAT TO TARGET NELLA MALATTIA DI STILL?
  Relatore: *P. Ruscitti* (L'Aquila)

- È SEMPRE NECESSARIA LA BIOPSIA RENALE NELLA NEFRITE LUPICA?
  Relatore: *M. Gatto* (Torino)

- NEURO-SJÖGREN: MITO O REALTÀ?
  Relatore: *S. Gandolfo* (Napoli)

- È SEMPRE POSSIBILE IL TREAT TO TARGET NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE?
  Relatore: *S. Monti* (Pavia)

INDEX

ARTERITE A CELLULE GIGANTI: BIOPSIA DELL'ARTERIA TEMPORALE O IMAGING?

F. MURATORE

Reggio Emilia

Non pervenuto.

INDEX

È POSSIBILE UN TREAT TO TARGET NELLA MALATTIA DI STILL?

P. RUSCITTI

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

Attualmente, la gestione terapeutica della malattia di Still, una rara malattia infiammatoria, è mirata a colpire i sintomi e i segni infiammatori dei pazienti[1]. Il trattamento varia dai glucocorticoidi ai "disease modifying antirheumatic drugs" (DMARDs), sia sintetici convenzionali che biologici (bDMARD). Di solito, nei pazienti refrattari, vengono somministrati i bDMARD. Tra i bDMARD, gli inibitori di IL-1 e IL-6 sono frequentemente utilizzati, come riportato dai dati sia da studi clinici che da esperienze "real-life" (1). Di recente, strategie terapeutiche innovative hanno suggerito una somministrazione precoce di bDMARD per aumentare il tasso di risposta clinica e la remissione senza farmaci[2]. Sono stati proposti anche alcuni nuovi target che bersagliano l'IL-18, IFN-γ e la pathway JAK/STAT, che potrebbero essere applicati alla malattia di Still (2). In questo contesto, molte linee di evidenza hanno migliorato la conoscenza sulla gestione terapeutica della malattia di Still con i bDMARD suggerendo l'importanza del "treat to target" nella malattia di Still mirata ad ottimizzare il raggiungimento ed il mantenimento della risposta clinica (3). Tuttavia, molti "unmet need" sono ancora evidenziabili in questo contesto e che potrebbero fornire la base per organizzare ulteriori ricerche specifiche per aumentare il tasso di risposta clinica. Infatti, la malattia di Still rimane una malattia altamente eterogenea che suggerisce possibili diversi meccanismi patogenetici sottostanti, almeno in parte, e conseguenti diverse strategie terapeutiche (4). Una migliore stratificazione dei pazienti potrebbe aiutare a organizzare studi specifici per ottimizzare la gestione dei pazienti con la malattia di Still e la loro evoluzione a lungo termine (1-4).

BIBLIOGRAFIA

1. Di Cola I, Ruscitti P. The latest advances in the use of biological DMARDs to treat Still's disease. Expert Opin Biol Ther. 2024; 24: 63-75.
2. Ruscitti P, Cantarini L, Nigrovic PA, McGonagle D, Giacomelli R. Recent advances and evolving concepts in Still's disease. Nat Rev Rheumatol. 2024; 20: 116-132.
3. Giacomelli R, Caporali R, Ciccia F, Colafrancesco S, Dagna L, Govoni M, Iannone F, Leccese P, Montecucco C, Pappagallo G, Pistone G, Priori R, Ruscitti P, Sfriso P, Cantarini L; Expert Panel. Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission. Autoimmun Rev. 2023; 22: 103400.
4. Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Cipriani P. The clinical heterogeneity of adult onset Still's disease may underlie different pathogenic mechanisms. Implications for a personalised therapeutic management of these patients. Semin Immunol. 2021; 58: 101632.

INDEX

È SEMPRE NECESSARIA LA BIOPSIA RENALE NELLA NEFRITE LUPICA?

M. GATTO

SSDDU Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

La biopsia renale è indicata come gold standard nella diagnostica della nefrite lupica. Questo dipende dal fatto che non esistono, a oggi, biomarker validati che fedelmente possano rispecchiare il grado e l'estensione dell'attività e del danno istologici alla luce di una nefrite clinicamente attiva; è noto, inoltre, che non vi sia corrispondenza biunivoca tra i quadri clinici di presentazione e l'istologia sottostante. Questo premesso, è opportuno contestualizzare il dato istologico e ultrastruttuale alla luce delle acquisizioni più recenti.

– Importanza della index biopsy nella diagnosi corretta: i pazienti con LES e impegno renale possono presentare quadri diversi dalla nefrite lupica full-house, incluso glomerulopatie pauciimmuni, podocitopatia, quadri di nefrotossicità da farmaci, post-infettivi, microangiopatici. In tutti questi casi, la biopsia aiuta a chiarire quale quadro guidi l'espressione clinica e quindi ad adottare la terapia opportuna;
– Utilità e valore prognostico dell'istologia alla index biopsy: le lesioni proliferative e il danno sono fattori riconosciuti di severità della LN. Tuttavia, dati convergenti indicano che la sola istologia della biopsia indice non predica in maniera affidabile lo sviluppo futuro di ESKD. D'altra parte, oggi l'endpoint che noi vogliamo essere in grado di predire ed evitare non è il danno terminale, ma il declino inziale della funzionalità renale, ossia l'IKF (impaired kidney function), partendo dal presupposto che tutti i pazienti con nefrite attiva albergano una intrinseca insufficienza d'organo data dalla perdita irreparabile di nefroni. Ci sono pochi dati attualmente rispetto alla capacità delle lesioni attive e croniche di predire IKF: lo studio dei pattern di lesioni glomerulari e tubulari della biopsia indice sarà importante nel definire se sia possibile individuare un indice composito predittivo che anticipi la disfunzione clinicamente evidente;
– Tipizzazione molecolare della biopsia diagnostica: dati recenti soprattutto dell'AMP (Accelerate Medicine Partnership) hanno evidenziato che le forme di nefrite proliferativa esibiscono un pattern di distribuzione cellulare peculiare, con una predominanza di un infiltrato mieloide a distribuzione glomerulare circondato da una corona di linfociti (CD20 e CD3). Questa traccia distingue le classi proliferative dalle membranose, e si riflette anche, e questo è molto interessante, su marcatori urinari solubili. Altri gruppi hanno evidenziato l'importanza della signature interferonica tubulointerstiziale nella nefrite in fase attiva, significativamente più espressa in soggetti poi classificati come non-responder.

Studi recenti di proteomica urinaria hanno documentato una signature mieloide maggiormente rappresentata nelle classi proliferative in fase attiva; d'altra parte gli stessi dati hanno evidenziato come tale firma sia possibile anche in una piccola percentuale di classi istologicamente definibili come membranose confermando, da un lato, i forti limiti nosologici della classificazione corrente e, dall'altro, il fatto che l'istologia da sola non è in grado di definire con precisione i pathway immunologici sottostanti a quadri istologici apparentemente simili.

Alla luce di queste osservazioni si può concludere che sì, la biopsia diagnostica serve ancora nella nefrite lupica, ma ne vanno sfruttate la potenzialità, in particolare attraverso la tipizzazione molecolare e lo studio patologico più dettagliato delle lesioni TI e vasculopatiche/vasculitiche, per migliorarne il valore prognostico e conoscitivo sul reale fenotipo del paziente.

Una questione distinta è quella della re-biopsia, in

INDEX

particolare della biopsia protocollare. Non è oggetto precisamente della domanda, tuttavia ne faccio menzione in quanto rappresenta un tema scottante. La necessità di una rebiopsia protocollare è stata proposta sulla base dei limiti, sempre più conosciuti, dell'utilizzo della proteinuria come marker di risposta e di monitoraggio clinico, dato che più di un terzo dei pazienti che raggiungono la remissione clinica possono mostrare segni di attività istologica e, viceversa, la persistenza di una proteinuria alterata può essere frutto di un danno irreversibile piuttosto che di attività istologica suscettibile di terapia.

Da un lato, i sostenitori dell'applicabilità clinica di tale approccio suggeriscono che la ripetizione, a intervalli regolari, della biopsia renale possa fornire una più fedele informazione rispetto alla effettiva risposta o severità della malattia a livello istologico, indipendentemente dalla risposta clinica. Al contrario, le perplessità di un utilizzo routinario della biopsia protocollare risiedono in molte variabili, non ultima la compliance e la tollerabilità della manovra; ma, più di tutto, i punti non risolti che emergono dai pochi studi prospettici che hanno valutato l'efficacia della biopsia protocollare sono i seguenti:

– Quando è opportuno ripeterla? Precocemente dopo la terapia iniziale o dopo almeno un anno di trattamento?
– Come interpretare una eventuale attività residua?
– Esiste e qual è eventualmente una soglia di attività non pregiudizievole, che non necessita quindi intensificazione terapeutica?

A fianco di tali questioni si affaccia l'emergenza di nuovi biomarcatori solubili, spesso urinari, che potrebbero costituire una valida alternativa non solo alla proteinuria ma, soprattutto, alla necessità di una rivalutazione istologica e ultrastrutturale di routine. In tale ambito, molecole come il CD163 e il CD206, espressione di firma macrofagico-interferonica, sembrano papabili di una prossima applicazione traslazionale. Queste molecole sono infatti particolarmente elevate nelle classi proliferative in fase attiva, mentre decrescono prontamente in seguito a risposta terapeutica (<3 mesi), preludendo a una risposta clinica successiva e duratura nel tempo.

La risposta quindi alla necessità di effettuare una biopsia protocollare nella pratica clinica è probabilmente auspicare che non debba servire o, almeno, che rientri nell'ambito di un approccio al paziente nella sua interezza, venendo proposta per alcuni casi specifici e selezionati.

Diversa è l'utilità di tale approccio a fini di ricerca e di insight patogenetico longitudinale nel rene nefritico.

BIBLIOGRAFIA

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2; 83(1): 15-29.

Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: is it still relevant? Rheum Dis Clin North Am. 2014 Aug; 40(3): 537-52,

Gatto M, Radice F, Saccon F, et al. Clinical and histological findings at second but not at first kidney biopsy predict end-stage kidney disease in a large multicentric cohort of patients with active lupus nephritis. Lupus Sci Med. 2022 May; 9(1): e000689

Fava A, Buyon J, Magder L, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis. JCI Insight. 2024 Jan 23; 9(2): e172569.

Arazi A, Rao DA, Berthier CC, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. Nat Immunol. 2019 Jul; 20(7): 902-914.

Parodis I, Adamichou C, Aydin S, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. Rheumatology (Oxford). 2020 Nov 1; 59(11): 3424-3434Zickert A et al. Lupus Sci Med. 2014.

Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. Arthritis Rheumatol. 2015 May; 67(5): 1305-13.

Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? Lupus Sci Med. 2017 Jun 12; 4(1): e000213.

Anders HJ. Re-biopsy in lupus nephritis. Ann Transl Med 2018; 6 (Suppl. 1): S41. doi: 10.21037/atm.2018.09.47.

Malvar A, Pirruccio P, Alberton et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus

INDEX

nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2017 Aug 1; 32(8): 1338-1344.

De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. Kidney Int. 2018 Oct; 94(4): 788-794.

Fava A, Rao DA, Mohan C, et al. Urine Proteomics and Renal Single-Cell Transcriptomics Implicate Interleukin-16 in Lupus Nephritis. Arthritis Rheumatol. 2022 May; 74(5): 829-839.

INDEX

NEURO-SJÖGREN: MITO O REALTÀ?

S. GANDOLFO

Unità di Reumatologia, Ospedale del Mare, Napoli

La malattia di Sjögren (SjD) è una patologia sistemica autoimmune cronica che colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto di circa 9:1 rispetto agli uomini, e si manifesta principalmente nella fascia di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Caratterizzata dall'infiammazione cronica delle ghiandole esocrine, la SjD provoca in particolar modo secchezza delle mucose (xerostomia e xeroftalmia), sintomi fortemente impattanti sulla qualità della vita dei pazienti, e fino a un terzo di questi presenta anche manifestazioni sistemiche extra-ghiandolari che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo e apparato (1, 2). Tra queste, dopo essere stato a lungo considerato raro, il coinvolgimento neurologico sta emergendo sempre più come significativo e prevalente in corso di SjD (3-5).

Il neuro-SjD rappresenta un'importante sfida diagnostica, poiché le sue manifestazioni possono precedere di anni la diagnosi clinica della SjD e, di conseguenza, possono essere attribuite ad altre patologie o essere classificate come "idiopatiche" anche per molto tempo (4, 6). Ciò accade anche perché vi è, tra i pazienti con neuro-SjD, alta prevalenza di sieronegatività per anticorpi anti-SSA e/o anti-SSB, rendendo ancora più complessa la diagnosi di SjD specie in setting non reumatologici. Questo aspetto, e il ritardo diagnostico che ne deriva, solleva inoltre importanti domande circa le implicazioni per la qualità della vita dei pazienti. Oltre alle manifestazioni neurologiche francamente più evidenti, infatti, il sintomo dolore e le parestesie, altamente prevalenti tra i pazienti con SjD, possono essere spia di un coinvolgimento neurologico che per molto tempo resta non diagnosticato, accompagnando tuttavia il paziente quotidianamente e compromettendone l'autonomia e la qualità della vita (6).

Studi epidemiologici hanno riportato una prevalenza del neuro-SjD che varia dal 10% al 60%, riflettendo una variabilità legata alla metodologia degli studi e alla disponibilità di strumenti diagnostici avanzati, quali ad esempio le indagini bioptiche volte ad accertare la diagnosi di neuropatia delle piccole fibre, non ancora standardizzate e non uniformemente distribuite, test neurofisiologici e imaging avanzato del sistema nervoso centrale (risonanza magnetica con contrasto e tecniche di diffusione) (4-7). Un ulteriore ostacolo è rappresentato dalla sovrapposizione dei sintomi neurologici con altre condizioni autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico e la sclerosi multipla, o la diagnosi differenziale con la fibromialgia (8).

Le manifestazioni neurologiche del neuro-SjD possono essere suddivise in tre categorie principali: coinvolgimento del sistema nervoso periferico (PNS), coinvolgimento del sistema nervoso centrale (CNS) e disfunzioni del sistema nervoso autonomo (ANS) (5-7).

Di recente, la Sjögren's Foundation ha promosso (9) la creazione di un Topic Review Group, comprendente sia reumatologi che neurologi, per la stesura di linee guida per la diagnosi, management e trattamento del coinvolgimento del PNS e ANS in corso di SjD. L'importanza di una iniziativa comune neurologica e reumatologica nasce dalla necessità di dare risposta a molteplici unmet needs, primo tra tutti, l'assenza di una nomenclatura condivisa che assicuri un allineamento tra queste Specialità al fine di garantire una migliore comunicazione tra Specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da SjD, lo sviluppo di misure di outcome ad hoc e, nel futuro, di terapie mirate (9).

Il TRG per il PNS e ANS in SjD ha individuato 7 categorie e 12 termini, che sono stati accuratamente definiti nello specifico, anche includendo sinonimi comunemente utilizzati (9). Sono state elaborate chiare definizioni per ogni categoria e dettagli circa la simmetria, presentazione, eziologia, diagnosi differenziale, fisiopatologie e valutazione di ognuna. Le categorie individuate sono: mononeuropatia, neuropatia delle grandi fibre,

INDEX

neuropatia delle piccole fibre, neuropatia vasculitica, ganglionopatia, poliradiculoneuropatia demielinizzante, e ANS (9). Uno studio analogo verrà effettuato anche per la definizione delle manifestazioni del CNS.

Pur essendo stato considerato per molti anni una rara e mal definita manifestazione di malattia, con l'affinamento delle metodiche diagnostiche in ambito neurologico da una parte, e una migliore e più diffusa conoscenza della SjD dall'altra, il coinvolgimento neurologico in corso di SjD si è rivelato essere più frequente di quanto fino ad ora ritenuto (4-6).

La ricerca in tale ambito e le iniziative in corso promuovono una collaborazione tra Reumatologi e Neurologi, alleanza indispensabile per la definizione adeguata e la gestione del neuro-SjD e per lo sviluppo nel futuro di nuove misure di outcome, trial clinici e terapie mirate per questo gruppo di pazienti (9). Anche le iniziative volte a sensibilizzare altre Specialità mediche verso la SjD sono di particolare importanza per ridurre il ritardo diagnostico e indirizzare i pazienti al più presto verso un percorso reumatologico.

Seppur orfana di terapie specifiche approvate, infine, il successo terapeutico registrato dai più recenti trial clinici sembra aprire nuove opportunità di riuscire a trattare la SjD nell'immediato futuro (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Mariette X, Criswell LA Primary Sjögren's Syndrome. N Engl J Med. 2018 Mar 8; 378(10): 931-939
2. Gandolfo S, Bombardieri M, Pers JO, Mariette X, Ciccia F. Precision medicine in Sjögren's disease. Lancet Rheumatol. 2024 Sep; 6(9): e636-e647
3. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol. 1990 Feb; 29(1): 21-23.
4. McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017 Dec; 3(4): 275-288.
5. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, Gottenberg JE, Dernis E, Dubost JJ, Trouvin AP, Hachulla E, Larroche C, Le Guern V, Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. RMD Open. 2016 Apr 20; 2(1): e000179.
6. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. Neurologist. 2010 Sep; 16(5): 287-297.
7. Fan W, Par-Young J, Li K, Zhang Y, Xiao P, Hua L, Leng L, Chen X, Bucala R. Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2023 Feb; 42(2): 443-445.
8. Gau SY, Leong PY, Lin CL, Tsou HK, Wei JC. Higher Risk for Sjögren's Syndrome in Patients With Fibromyalgia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Front Immunol. 2021 Apr 12; 12: 640618.
9. Fox R, Deboo A, Baker M, Danielides S, de Sousa E, Frantsve Hawley J, Goodman B, Hammitt K, King J, Makara M, Mandel S, Noaiseh G, Pavlakis P, Sarka G, Varadhachary A, Wallace D, Scofield R, Carteron N, Carsons S. Evidence-Based Guidelines for Sjögren's Disease Peripheral Nervous System Manifestations [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2024; 76 (suppl 9). https://acrabstracts.org/abstract/evidence-based-guidelines-for-sjogrens-disease-peripheral-nervous-system-manifestations/.

INDEX

È SEMPRE POSSIBILE IL TREAT TO TARGET NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE?

S. MONTI

IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Il target terapeutico nelle vasculiti ANCA-associate (AAV) è complesso in quanto deve necessariamente essere raggiunto a più livelli nell'ambito di patologie sistemiche ad elevata complessità.
Negli ultimi anni il target ha subito un cambiamento radicale grazie all'introduzione di terapie sempre più efficaci. Gli obiettivi terapeutici si sono quindi modificati passando dalla mera sopravvivenza del paziente ad obiettivi più ambiziosi come il mantenimento di un buon controllo dell'attività di malattia associata contestualmente al tentativo di minimizzare il danno cronico e le comorbidità mirando sempre più ad un miglioramento della qualità della vita.
Nel tentativo di raggiungere il target terapeutico a più livelli, ancora molto si può fare per migliorare la gestione di queste patologie. Vi è poi la necessità di una maggiore standardizzazione delle definizioni di remissione e risposta alla terapia (1).
La sopravvivenza è radicalmente migliorata, tuttavia, questi pazienti sono ancora soggetti ad un eccesso di mortalità che raggiunge il 30% a 15 anni dalla diagnosi e che è principalmente legata al rischio infettivo e cardiovascolare più che alla vasculite stessa (2).
Il mantenimento della remissione è oggi ottimizzato dal proseguimento della terapia di mantenimento con rituximab, tuttavia ancora oggi il 36% dei pazienti non raggiunge la remissione durante la fase di induzione e il 16% presenta recidive nel corso del follow-up nonostante l'utilizzo delle terapie ad oggi più efficaci per il controllo delle AAV (3).
Lo sviluppo precoce di significativo danno irreversibile con potenziale impatto sulla prognosi dei pazienti rappresenta ancora oggi un sfida importante nella possibilità di ottimizzare il treat to target (4).
Numerosi sforzi sono stati effettuati recentemente con sviluppo di nuove evidenze volte a minimizzare la dose cumulativa iniziale di glucocorticoidi nei pazienti con AAV nel tentativo di ridurre le comorbidità associate. L'utilizzo di nuovi farmaci come Avacopan potrebbe in futuro introdurre ulteriori obiettivi terapeutici come la remissione senza l'utilizzo di glucocorticoidi (5). Oggi la qualità di vita dei pazienti con AAV è migliorata notevolmente, tuttavia, una maggiore integrazione della prospettiva del paziente deve ancora avvenire nella gestione secondo i principi del treat to target in queste patologie (6).

BIBLIOGRAFIA

1. Monti, S. et al. Use and reporting of outcome measures in randomized trials for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic literature review. Semin. Arthritis Rheum. 50, 1314-1325 (2020).
2. Sánchez Álamo, B. et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc. 38, 1655-1665 (2023).
3. Delestre, F. et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. Ann. Rheum. Dis. 83, 233-241 (2024).
4. Robson, J. et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann. Rheum. Dis. 74, 177-184 (2015).
5. Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Schall, T. J., Bekker, P., & ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N. Engl. J. Med. 384, 599-609 (2021).
6. Monti, S. et al. Factors influencing patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: correlates of the Patient Global Assessment. Semin. Arthritis Rheum. 56, 152048 (2022).

INDEX

PO:01:001 - PO:01:020 SESSIONE POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (I)

INDEX

PO:01:001

CAN SYNOVIUM OF PATIENTS WITH PSORIASIS INFORM THE TRANSITION TO ARTHRITIS?

L. Agra Coletto [1], D. Bruno [2,3,4], D. Somma [1], C. Di Mario [3], B. Tolusso [3], S. Perniola [3,4], M. Gessi [5], R. Benvenuto [5], L. Bui [5], L. Petricca [6], M.R. Gigante [6], A. Elmesmari [1], L. Macdonald [1], T. Simakou [1], G. Peluso [6], N. Millar [1], M.A. D'Agostino [6], E. Gremese [3,4], M. Kurowska Stolarska [1], S. Alivernini [1,3,6]

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

Purpose. The mechanisms and biomarkers of the transition from Psoriasis (PsO) to Psoriatic arthritis (PsA) are unknown. Identification of these mechanisms will help to develop therapeutic strategies to prevent PsA development. The aim of the current study is to identify the potential pathogenic cellular and molecular mechanisms in synovial tissue (ST) that might contribute to the transition.

Methods. N=10 ultrasound-guided ST biopsies were analysed: n=3 PsO at higher risk of developing PsA and n=7 active naïve-to-treatment PsA, according to EULAR task-force criteria (1). Live cells were sorted, and single-cell RNA sequencing was conducted with 10x Genomics. Healthy ST samples (n=4) collected from individuals who underwent a cruciate ligament repair surgery were included as a comparison group. Processing and integration of the data were performed with SeuratPackage and HarmonyPackage. Cell-Clusters were both manually annotated according to the differentially expressed genes, previously identified with MAST (adjusted $P<0.05$ by Bonferroni correction) and automatically annotated with Clustify using a published Myeloid dataset of Rheumatoid Arthritis (RA) (2).

Results. 97004 ST-derived cells were sequenced. Compared to healthy individuals, synovium of PsO at higher risk of PsA was enriched with fibroblast-like-synoviocytes, while synovium of active naive PsA was enriched with immune cells. Detailed investigation of the myeloid compartment (8584 cells sub-setted according to the expression of myeloid markers) revealed 10 clusters: 3 lining and 7 sublining clusters. Compared to healthy ST, PsO at higher risk of PsA were enriched with DC1, sublining infiltrating S100A12posST macrophages (STM) and sublining tissue-resident LYVE1posELMO1posSTMs, while active naïve PsA were characterized by the expansion of sublining ELMO1posAPOElow STMs and the population of CD11cposPDE4BposDCs, especially in patients with high-grade synovitis. Comparison of this dataset with the RA Myeloid dataset revealed 3 clusters (CD11cposPDE4BposDCs, ELMO1posAPOElowSTMs and CCL5posIL7Rpos) as unique for PsO/PsA, reflecting distinct immunopathogenesis of PsA and RA.

Conclusions. This study shows that synovium of PsO at higher risk of PsA contains immune clusters that are shared with inflamed PsA synovium as well as unique changes that might be responsible for the formation of inflammation permissive niche likely leading to PsA onset.

REFERENCES

1. Zabotti, et al. ARD. 2023.
2. Alivernini, et al. Nat Med. 2020.

INDEX

PO:01:002

PREVALENZA DI ALTERAZIONI SOSPETTE PER INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ALL'ECOGRAFIA POLMONARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

F. Salaris, M. Congia, A. Floris, E. Chessa, G. Rizzo, M. Piga, A. Cauli
Unità di Reumatologia, AOU e Università di Cagliari, Monserrato

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (APS) è una patologia sistemica complessa che frequentemente si associa a manifestazioni extra-articolari cutanee, gastrointestinali, oculari. Differentemente da altre artriti croniche, il coinvolgimento interstiziale polmonare (ILD) è poco frequente e i dati in letteratura sono limitati.
Tra le varie metodiche di screening per l'ILD, l'ecografia polmonare eseguita per la ricerca di B-lines ha mostrato alti livelli di concordanza con la TC ad alta risoluzione (HRTC) e un'ottima riproducibilità inter-operatore. Lo scopo del presente lavoro è valutare la presenza di alterazioni polmonari sospette per ILD all'ecografia polmonare in una coorte monocentrica di pazienti con APS.
Materiali e metodi. Sono stati valutati pazienti consecutivi affetti da artrite psoriasica provenienti da una coorte monocentrica che sono stati sottoposti a esame di screening con ecografia polmonare per la ricerca di B-lines. Sono state valutate 11 proiezioni per emitorace tramite sonda Convex 1-8 MHz. L'esame è stato considerato positivo per la presenza di 3 B-lines in almeno 2 proiezioni o 5 B-lines in un'unica proiezione. Sono state raccolte anche le seguenti variabili: presenza di tosse cronica, crepitii all'auscultazione polmonare o dispnea non attribuibile ad altre cause, abitudine al fumo, età e durata di malattia, sesso, terapia praticata e altre manifestazioni extrarticolari. I pazienti positivi all'esame ecografico hanno eseguito HRTC del torace. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con infezioni delle vie respiratorie in corso o recenti.
Risultati. Sono stati arruolati 159 pazienti affetti da APs. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in tabella. Sei sono risultati positivi per la ricerca di B-lines (B-lines+). Questi pazienti presentavano un'età mediana più elevata rispetto ai pazienti negativi (67 (64-71) vs 60 (50-67); p<0,001), più frequentemente avevano crepitii all'auscultazione polmonare (33% vs 2%; p 0,01) e più frequentemente presentavano tosse, anche se non in maniera statisticamente significativa (33% vs 7%; p=0,06). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative relative al sesso, la terapia praticata, l'abitudine al fumo di sigaretta, la durata di malattia e la presenza di altre manifestazioni extra-articolari. Quattro pazienti B-lines+ hanno eseguito HRTC con riscontro di alterazioni polmonari nel 100% dei pazienti. Di questi, 2 pazienti presentavano un quadro di NSIP, 1 paziente alterazioni di tipo fibrotico, 1 paziente alterazioni fibrotiche con aspetto pseudonodulare.
Conclusioni. L'ecografia polmonare risulta un metodo rapido, sicuro e sensibile nell'identificazione di alterazioni dell'interstizio polmonare. I risultati che emergono dal nostro studio, sebbene preliminari, evidenziano una possibile, seppur rara, correlazione tra artrite psoriasica e ILD e pongono le basi per ulteriori indagini.

	Coorte APs n=159	B-lines pos n=6	B-lines neg n=153
Sesso (Femmine)	85 (53%)	4 (66%)	81 (53%)
Età (anni)	61 (51-68)	67 (64-71)	60 (50-67)
Durata di malattia (anni)	8	14	8
Uveite n(%)	2 (1%)	0	2 (1%)
IBD n(%)	6 (4%)	1 (16%)	5 (3%)
Psoriasi n(%)	129 (81%)	5 (83%)	124 (81%)
Fumo n(%)	24 (15%)	2 (33%)	22 (14%)
Tosse n(%)	12 (8%)	2 (33%)	10 (7%)
Crepitii n(%)	5 (3%)	2 (33%)	3 (2%)
Dispnea n(%)	5 (3%)	0	5 (3%)
Terapia			
TNFi n(%)	78 (49%)	3 (50%)	75 (49%)
iIL17 n(%)	25 (16%)	2 (33%)	23 (15%)
IIL12-23/23 n(%)	8 (5%)	0	8 (5%)
JAKi n(%)	4 (3%)	0	4 (3%)

INDEX

PO:01:003

EFFICACIA DI IXEKIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA: DATI DI REAL LIFE DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO ITALIANO

S. Gentileschi [1], C. Gaggiano [1], E. Fiorentini [2], L. Cometi [2], F.M. Perrotta [3], S. Scriffignano [3], L. Di Cato [4], A. Panaccione [4], R. Terribili [1], L. Niccoli [5], F. Cantini [5], M. Benucci [6], F. Li Gobbi [6], A. Delle Sedie [7], L. Cantarini [1], M. Mosca [7], E. Lubrano [3], B. Frediani [1], S. Guiducci [2]

[1]Università di Siena, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Siena; [2]Università di Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e clinica, SOD di Reumatologia, Firenze; [3]Università degli Studi del Molise, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Unità di Reumatologia, Campobasso; [4]SSD Reumatologia, Azienda ospedaliera S. Maria, Terni; [5]Unità di Reumatologia, ospedale di Prato Santo Stefano, Prato; [6]Sezione di Reumatologia, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; [7]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Questo studio si proponeva di valutare l'efficacia clinica di ixekizumab (IXE) nel trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) in una coorte multicentrica di real-life. Obiettivo secondario era stimare la retention rate a 24 mesi ed eventuali fattori in grado di influenzarla.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente i pazienti adulti affetti da PsA trattati con IXE in 7 centri reumatologici italiani per i quali fossero disponibili informazioni relative a un follow-up minimo di 3 mesi. I dati demografici, clinici e di laboratorio sono stati raccolti al baseline, a 3 e 6 mesi, quindi ogni 6 mesi fino a 24.

Risultati. Sono stati inclusi 132 pazienti (78 F / 54 M) con età media±(DS) di 59.06±11.98 anni. Quarantotto pazienti (36.6%%) presentavano coinvolgimento assiale. Risultavano affetti da psoriasi 104 pazienti (78.79%). Settantasei pazienti (57.6%) erano stati precedentemente trattati con almeno un b/tsDMARD. IXE era somministrato in monoterapia in 101 casi (76.5%) e la durata mediana (IQR) del follow-up era di 18.0 (18.0) mesi [range 3-24].

Al baseline, la mediana (IQR) dell'attività di malattia era 16.2 (7.7) secondo l'indice DAPSA, e la VAS-dolore mediana (IQR) era 6.5 (3.0). Nei pazienti con impegno assiale i valori mediani (IQR) di ASDAS-PCR e BASDAI erano rispettivamente di 3.4(1.3) e 5.0(1.5).

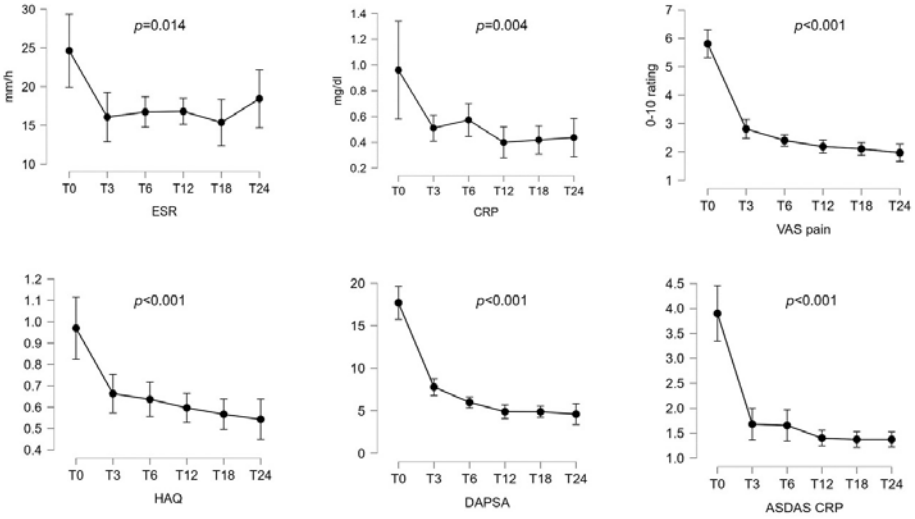
Si osservava un miglioramento statisticamente significativo nel corso della terapia dei valori di VES (p=0.014), PCR (p=0.004), VAS dolore (p<0.001), HAQ (p<0.001) e DAPSA (p<0.001) (cfr. grafici allegati). Nei soggetti con impegno assiale, il valore dell'ASDAS-PCR (p<0.001) e del BASDAI (p<0.001) si riducevano a partire dal terzo mese di terapia.

La VLDA e la MDA erano raggiunte rispettivamente dal 6.7% e 18.3% dei pazienti al T3 (p=0.02 e p<0.001), dal 11.1% e 27.9% al T6 (p<0.001), dal 10.2% e 28.4% al T12 (p=0.003 e p<0.001) e dal 16.0% e 34.0% al T24 (p=0.008 e p<0.001).

La remissione e LDA secondo il DAPSA erano raggiunti rispettivamente dal 20.8% e 66.3% dei pazienti al T3 (p=0.06 e p<0.001), dal 29.8% e 79.8% al T6 (p<0.001), dal 32.9% e 82.3% al T12 (p=0.003 e p<0.001) e dal 46.7% e 93.3% al T24 (p=0.07 e p=0.53).

Al termine dell'osservazione 29 pazienti (22%) avevano abbandonato il trattamento con IXE. La retention rate (RR) stimata a 12, 18 e 24 mesi era di 82.1%, 76.3% e 73.3%. Stratificando per sesso, le donne mostravano una RR inferiore agli uomini (p=0.036). Non si osservavano differenze stratificando per la presenza di impegno assiale (p=0.84) esposizione precedente a b/tsDMARDs (p=0.68) o appartenenza a diverse classi di BMI (p=0.48).

Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano l'efficacia di IXE nel controllare la globalità delle manifestazioni della PsA con un alto tasso di sopravvivenza in terapia a 24 mesi, indipendentemente dalla linea terapeutica e dal BMI del paziente.



PO:01:005

INVESTIGATING THE UTERINE-GUT AXIS: A NOVEL DIMENSION IN FEMALE SPONDYLOARTHRITIS PATHOGENESIS

D. Mauro [1], M. Vecellio [2], E. Schmid [3,4], A.-S. Bergot [5], G. Forte [1], A. Stingo [1], A. Salzillo [1], A. Pastore [6], P. Aretini [6], F. Di Lorenzo [6], A. Ciancio [1], I. Pantano [1], G. Saccone [7], F. Zullo [8], C. Montecucco [9], A.G. Rizzo [10], G. Schett [3], R. Thomas [5], M. Zaiss [3], F. Ciccia [3]
[1]Università della Campania L. Vanvitelli, Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli; [2]Fondazione Pisana per la Scienza ONLUS, Centro Ricerche Fondazione Italiana Ricerca sull'Artrite FIRA, Pisa; [3]Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU), Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany; [4]Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Erlangen, Germany; [5]University of Queensland, Brisbane, Australia; [6]Fondazione Pisana per la Scienza Onlus, Pisa; [7]Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Napoli; [8]Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro, Catanzaro; [9]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Rheumatology Department, Pavia; [10]Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, Palermo

Objectives. Spondyloarthritis (SpA) exhibits sex-specific differences, with females often experiencing delayed diagnosis and higher functional burden compared to males. This underscores the need to explore sex-specific factors in SpA pathogenesis. This study investigates this novel dimension of SpA pathogenesis, which may have specific implications for female patients.
This study aims to investigate whether a uterine-gut axis contributes to the pathogenesis of SpA in female patients.
Methods. Vaginal, cervical, and uterine swabs were collected from 25 premenopausal, newly diagnosed SpA patients and 25 age-matched healthy controls (HC). Participants with recent antibiotic usage, known gynecological diseases, or contraceptive medication use were excluded. The microbial composition of these swabs was analyzed using 16S rRNA sequencing. The SKG preclinical model of SpA, with synchronized menstrual cycles via progesterone administration, was used to study genital inflammation. Fifteen SKG mice were assessed at baseline and at 1 and 2 weeks post-curdlan intraperitoneal administration. Uterine samples from SKG mice were histologically scored for inflammation and analyzed with bulk RNA sequencing. Additionally, 10X Genomics technology was used for an in-depth genomic and molecular characterization of uterine resident immune cells in SpA and HC (n=2 each), using single-cell transcriptomics for precise cellular profiling performed on menstrual blood.

Results. Significant dysbiosis was observed in the genital tract of newly diagnosed female SpA patients, characterized by reduced lactobacilli and increased Gardnerella in 83% of SpA samples, compared to 16% in controls ($p<0.001$). In the SKG mouse model, genital inflammation was more pronounced 1-week post-curdlan, with inflammatory infiltrates, microabscesses, epithelial apoptosis, and squamous metaplasia (histological score median 1, 3, 2 at baseline, 1 week, and 2 weeks post-curdlan, respectively; $p<0.001$). Bulk RNA sequencing identified four gene subclusters, with one distinctly differentiating curdlan-treated mice from controls.
Single-cell transcriptomics performed on uterine cells obtained by menstrual blood collection. identified eight immune cell populations with decreased monocytes and IL7R+ cells, likely innate lymphoid cells, in SpA versus HC.
Conclusion. This study suggests that the uterine barrier may play a role in female SpA pathogenesis. Findings of significant genital tract dysbiosis and distinct immune cell profiles in female SpA patients underscore the importance of sex-specific factors in SpA. Utilizing preclinical models, metagenomics, transcriptomics, and immunohistochemistry, this research begins to unravel the relationship between the cervicovaginal immune landscape and SpA. These insights highlight potential pathways contributing to sexual dimorphism in the disease and set the stage for future investigations into targeted therapies addressing these sex-specific differences in SpA.

INDEX

PO:01:006

PATIENT GLOBAL ASSESSMENT VS. PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS: AN ANALYSIS OF THEIR DISCORDANCE IN A MONOCENTRIC COHORT

L. Li Volsi [1], E. Chessa [2], A. Floris [1,2], M. Congia [2], J. Sorgia [1], M.T. Paladino [1], R. Origa [1], I. Marchesini [1], M. Piga [1,2], A. Cauli [1,2]
[1]Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari; [2]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, Monserrato

Objectives. Patient Global Assessment (PtGA) and Physician Global Assessment (PGA) are visual analogue scores (VAS) used in clinical practice and research to feasibly assess disease activity and the effectiveness of treatment. This study evaluates the prevalence and potential determinants of discordance between the PtGA and PGA in Psoriatic Arthritis (PsA).
Methods. A retrospective study was conducted in a monocentric cohort of PsA patients, classified according to the CASPAR criteria. We collected demographic (age, gender, smoking status), clinical (BMI, tender joint count TJC, swollen joint count SJC) clinimetrics (VAS disease, VAS pain, HAQ, DAPSA) and therapeutic data (steroid use, csDMARDS, b/tsDMARDs). PtGA was assessed by answering the question "How active was the PsA during the last week?". PtGA and PGA were scored in a visual analogic scale (VAS) (range 0-100, 0=no disease activity – 100=highest disease activity). Discordance (Delta GA) was calculated by subtracting the PGA from the PtGA and defined as positive (PtGA greater than PGA) and negative (PtGA less than PGA) discordance using a +/- 20 mm cut off on the VAS. Uni-multivariate analysis was performed to identify the determinants of positive discordance.
Results. In total, 475 PsA patients were included, 242 (50.9%) males, median age (IQR) 59 (48.5-66) years (see table). The median (IQR) PtGA, PGA and Delta GA were respectively 40 (10-60), 10 (0-20), 20 (5-50). Concordance was found in 242 (51.1%) of cases, positive discordance in 221 (46.6%) and negative discordance in 11 (2.3%). Female gender (56.1% VS 42.9%, P=0.004), fibromyalgia (42.5% VS 11.4%, P<0.001), age (p=0.003), TJC (p=0.001), VAS pain (p<0.001), DAPSA (p<0.001) and HAQ (p<0.001) were significantly associated with positive discordance. At the multivariate analysis the significance was confirmed for female gender (OR 0.511 95%CI 0.282-0.923, p=0.026), TJC (OR 0.765 95% CI 0659-0,888, p<0.001), fibromyalgia (OR 2.262 95% CI 1.118-4.576, p=0.023), DAPSA (OR 1.116 95% CI 1.034-1.206, p=0.005), VAS pain (OR 1.046 95% CI 1.028-1.063, p<0.001).
Conclusions. A discordance between PtGA and PGA was found in about half of our PsA cohort, with patients evaluating higher disease activity than physicians in most of cases. Female gender, the presence of fibromyalgia, a higher number of tender joints, VAS pain and DAPSA were factors independently associated with a positive discordance. Further studies are needed in order to properly evaluate how specific demographic factors, comorbidities and objective medical examination influence ptGA and PGA.

Image 1. Discordance between ptGA and PGA in the PsA cohort

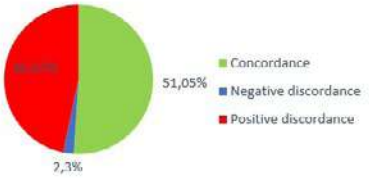


Table 1. Univariate analysis confronting the positive discordance group VS no positive discordance group

	POSITIVE DISCORDANCE (DELTA>20) N= 221 (46.6%)	NO POSITIVE DISCORDANCE N= 253 (53.4%)	P-VALUES
FEMALE GENDER, N. (%)	124 (56.1%)	109 (42.9%)	**0.004**
FIBROMYALGIA, N. (%)	94 (42.5%)	29 (11.4%)	**<0.001**
PERIPHERAL INVOLVEMENT, N. (%)	176 (98.5%)	202 (95.2%)	0.095
B/TSDMARDS N. (%)	180 (81.4 %)	202 (79.5 %)	0.599
CSDMARDS N. (%)	158 (71.4 %)	162 (63.7 %)	0.074
STEROIDS, N. (%)	20 (9%)	14 (5.5%)	0.136
AGE, MEDIAN (IQR)	60 (52-69)	57.5 (46-65)	**0.003**
BMI, MEDIAN (IQR)	25.7 (22.6-28.4)	25.1 (22.7-27.9)	0.328
TJC, MEDIAN (IQR)	0 (0-1)	0 (0)	**0.001**
SJC, MEDIAN (IQR)	0 (0)	0 (0)	0.120
VAS PAIN, MEDIAN (IQR)	60 (50-80)	15 (5-40)	**<0.001**
DAPSA MEDIAN (IQR)	13.9 (10-17)	4 (1-8.2)	**<0.001**
HAQ, MEDIAN (IQR)	1.12 (0.62 -1.62)	0.25 (0-0.75)	**<0.001**

INDEX

PO:01:007

PREVALENZA DI MULTIPLI SWITCH TERAPEUTICI CON FARMACI bdMARDS/ TSDMARDS DI DIVERSA CLASSE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE (axSPA)

N. Melis [1], E. Salustro [1], V. Fornero [1], M. Congia [2], A. Floris [1,2], E. Chessa [2], M. Piga [1,2], A. Cauli [1,2]
[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia, AOU di Cagliari

Scopo dello studio. Recenti studi in pazienti affetti da Artrite reumatoide (AR) hanno dimostrato la presenza di pazienti resistenti a diversi farmaci biologici con diversi meccanismi d'azione (multidrug resistant), che configurano uno degli aspetti essenziali della difficult-to-treat(DTT) AR . Nella Spondiloartrite assiale (axSpA), il concetto di DDT non è ancora definito, e il fallimento del trattamento con più b/ts-DMARDs è un evento che si riscontra in rari casi e che può avvenire per inefficacia primaria/secondaria o per intolleranza del farmaco. L'obbiettivo di questo studio è quello di valutare la presenza di pazienti multidrug resistant in soggetti affetti da axSpa e in terapia con b/ts-DMARDs.
Materiali e metodi. Su una coorte di 360 soggetti affetti da axSpa classificati secondo i criteri ASAS del 2009, sono stati valutati in maniera retrospettiva i dati clinici di pazienti che avevano eseguito almeno due trattamenti con b/ts-DMARDs con diverso meccanismo d'azione (MOA). Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, fumo, comorbidità, diagnosi di r/nr-axSpa, HLA-B27, durata di malattia/ trattamento. Per ogni switch/swap terapeutico sono stati valutati: motivi del cambiamento e il valore di ASDAS-PCR al momento dello switch. I pazienti sono stati definiti come multidrug resistant quando hanno fallito almeno due farmaci con due differenti MOA.
Risultati. Su 360 pazienti, 312(87%) hanno praticato terapia con b/ts-DMARDs, di cui 21(6%) avevano praticato terapia con farmaci di almeno 2 diverse classi terapeutiche. Tre pazienti presentavano uveite (14%), 7 IBD (33%), 6 psoriasi (29%), 4 fibromialgia (19%). Undici erano positivi al B27 (52%). Le principali caratteristiche sono riportate in tabella. L'età d'esordio era 37 (29-44) anni. Al momento dell'introduzione della prima terapia biologica la durata della malattia era 1,1 (0,4-8,7) anni. La durata della malattia e il valore di ASDAS-PCR al momento del primo swap erano: 13 (4-19) anni e 2,55 (2,1-2,8).
Tra questi pazienti, l'inefficacia ad almeno 2 classi di farmaci è stata rilevata in 4 (1,11%) pazienti (3F/1M). Di questi pazienti, uno ha dovuto sospendere terapia con anti-TNF per successiva diagnosi di Sclerosi Multipla e interrompere terapia con anti-IL17 per inefficacia secondaria, mentre l'altro ha dovuto effettuare un primo swap per reazione avversa e un secondo swap per il non controllo della malattia associata (IBD). I soggetti che presentavano un fallimento terapeutico a tutte le linee farmacologiche sono stati solo 2(0,55%) rispetto al totale, uno dei 2 presentava la Fibromialgia in associazione mentre l'altro non aveva nessuna comorbidità associata.
Conclusioni. Nei pazienti con diagnosi di AxSpa in terapia con b/ts-DMARDs, la presenza di multidrug resistant si riscontra in una bassa percentuale di casi, e non è sempre collegata a una effettiva inefficacia del farmaco, ma anche alla comparsa di eventi avversi o controindicazioni insorte durante il trattamento.

	Pazienti che hanno praticato due classi differenti di farmaci (n=21)	→ Pazienti failure a due classi differenti di farmaci (n=4)
Sesso M/F	14/7	1/3
Età di esordio malattia (anni)	37 (29-44)	40 (34-42)
Durata di malattia al I biologico (anni)	1,1 (0,4-8,7)	0,4 (0,3-2,5)
HLA B27	11 (52%)	1 (25%)
Fumo	6 (29%)	0
r/nr-axSpa	16/5 (76%/24%)	3/1 (75%/25%)
IBD n (%)	7 (33)	2 (50%)
Uveite n (%)	3 (14%)	1 (25%)
Psoriasi n (%)	6 (29%)	0
Fibromialgia n (%)	4 (19%)	2 (50%)
Durata malattia primo failure (anni)	13 (4-19)	8 (2-14)
Durata malattia secondo failure (anni)		11 (8-16)
Inefficacia primaria/secondaria		2
Controindicazioni		1 (Sclerosi Multipla)
Reazioni avverse		1

INDEX

PO:01:008

IMPACT OF BIMEKIZUMAB ON MRI INFLAMMATORY AND STRUCTURAL LESIONS IN THE SACROILIAC JOINTS OF PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 52-WEEK RESULTS AND POST HOC ANALYSES FROM THE BE MOBILE 1 AND 2 PHASE 3 STUDIES

W.P. Maksymowych [1], S. Ramiro [2,3], D. Poddubnyy [4,5], X. Baraliakos [6], R.G. Lambert [7], U. Massow [8], C. Fleurinck [9], T. Vaux [10], C. Prajapati [10], A. Marten [8], N. de Peyrecave [9], P. Marsico [11], M. Østergaard [12,13]

[1]University of Alberta, Department of Medicine, Edmonton, Alberta, Canada; [2]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [3]Zuyderland Medical Center, Heerlen, The Netherlands; [4]Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Berlin, Germany; [5]German Rheumatism Research Centre, Department of Epidemiology, Berlin, Germany; [6]Ruhr-University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Germany; [7]University of Alberta, Department of Radiology & Diagnostic Imaging, Edmonton, Alberta, Canada; [8]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [9]UCB Pharma, Brussels, Belgium; [10]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [11]UCB Pharma, Milan; [12]Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [13]Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark

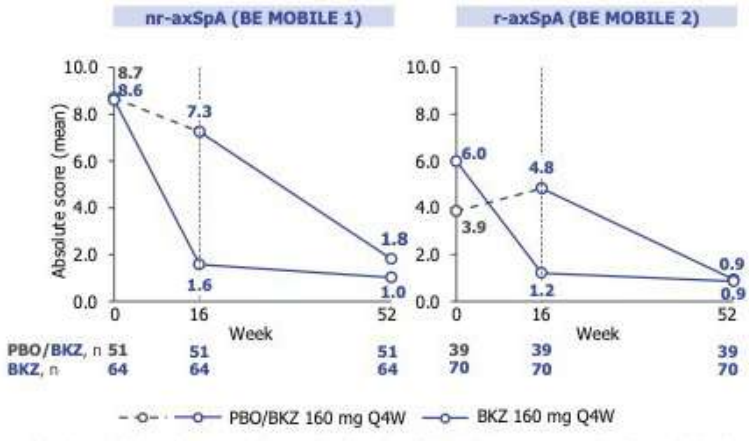
Purpose of the work. Bimekizumab (BKZ) is a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A. In the phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies, BKZ demonstrated rapid improvements in efficacy outcomes that were sustained to Week (Wk)52 and consistent across the full disease spectrum of axial spondyloarthritis (axSpA; non radiographic/radiographic [nr-/r-]axSpA[1,2]). [3] Here, we evaluate the impact of BKZ on MRI inflammatory and structural lesions in the sacroiliac joints (SIJ) of patients (pts) with axSpA to Wk52 in BE MOBILE 1 and 2.

Materials and methods. In BE MOBILE 1 (nr-axSpA; NCT03928704) and 2 (r-axSpA; NCT03928743), pts were randomised (1:1 and 2:1, respectively) to subcutaneous BKZ 160mg every 4wks (Q4W) or placebo (PBO). From Wk16, all pts received BKZ 160 mg Q4W. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) SIJ inflammation scores and SPARCC SIJ Structural Score (SSS) were assessed at baseline/Wk16/Wk52 in pts in the MRI sub-studies by two independent expert readers and an adjudicator for disagreements. Inflammatory and structural lesions were assessed independently. All readers were blinded; structural lesions were analysed post hoc. Observed case data are reported.

Results. 60% (152/254) and 42% (139/332) of pts with nr-/r-axSpA were enrolled in the MRI sub-studies. 76% (115/152) and 78% (109/139) had valid SPARCC inflammation assessments at all timepoints, respectively.

Mean SPARCC inflammation scores were largely comparable between BKZ- and PBO-randomised pts at baseline in nr-axSpA and r axSpA pts (Figure 1). Reductions from baseline in mean absolute SPARCC inflammation observed at Wk16 were maintained to Wk52 for continuous BKZ pts; pts who switched from PBO to BKZ at Wk16 (PBO switchers) reached similar levels of improvement as continuous BKZ pts at Wk52 (Figure 1).

For SPARCC SSS, 97% (148/152) of nr-axSpA pts and all r-axSpA pts in the MRI sub-studies had assessments at baseline; 84% (128/152) and 83% (116/139) pts had valid SPARCC SSS assessments at all 3 timepoints, respectively.



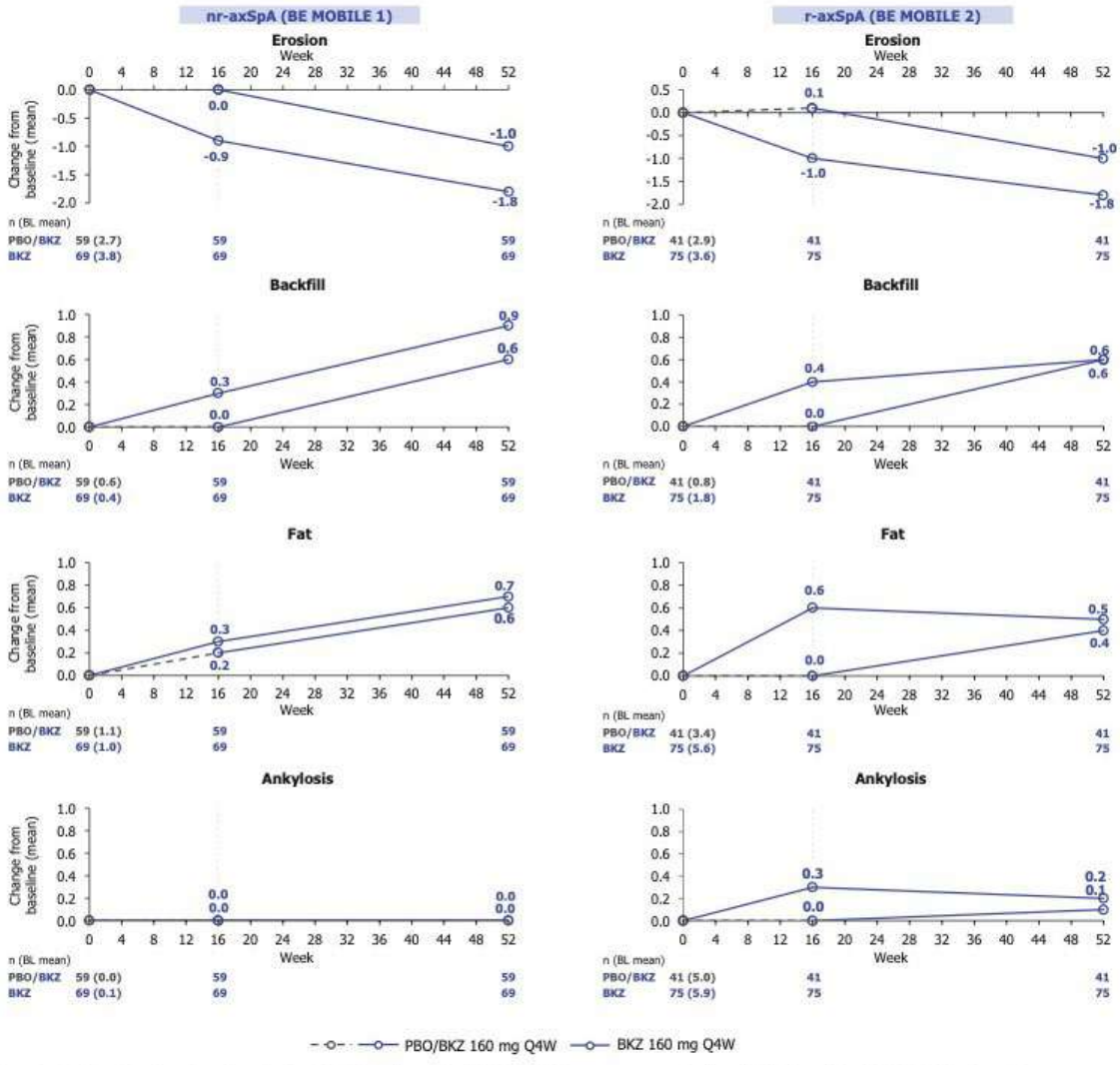
Randomised set. Includes only patients in the MRI sub-studies with valid SPARCC SIJ assessments at baseline, Week 16 and Week 52. SPARCC SIJ scores range from 0–72, with lower scores indicating less inflammation. BKZ: bimekizumab; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W; every 4 weeks; r-axSpA: radiographic spondyloarthritis; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SIJ: sacroiliac joints.

Figure 1. Mean MRI SPARCC SIJ inflammation scores up to Week 52 [OC]

INDEX

Reductions from baseline in SPARCC SSS for erosions and increases from baseline in backfill and fat were observed with BKZ versus PBO at Wk16, with further reductions and increases, respectively, to Wk52 in the continuous BKZ group; similar changes were observed in PBO-switchers (Figure 2). No change in SPARCC SSS for ankylosis was observed following treatment with BKZ in nr-axSpA pts to Wk52 (Figure 2).

Conclusions. Results demonstrated the impact of BKZ on SIJ inflammation and structural lesions across axSpA to Wk52. BKZ treatment over 52wks substantially improved MRI inflammation, reduced erosions and increased backfill and fat in the SIJ of patients with nr-axSpA and r-axSpA, which may suggest evidence of tissue repair.



Randomised set. Includes only patients in the MRI sub-studies with valid SPARCC SSS assessments at baseline, Week 16 and Week 52. BKZ: bimekizumab; BL: baseline; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA; radiographic axial spondyloarthritis; SIJ: sacroiliac joints; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SSS: SIJ Structural Score.

References: 1. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–9; **2.** van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2023; ard-2023-225185; **3.** Baraliakos X. Ann Rheum Dis 2023; ard-2023-224803.
Acknowledgements: Funded by UCB Pharma. Editorial support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Figure 2. Change from baseline in structural lesions up to Week 52 [OC]

INDEX

PO:01:009

EARLY-PSA NELLA POPOLAZIONE ITALIANA: LO STUDIO INCOPSA (THE INCEPTION COHORT EARLY PsA)

G. Cozzi [1], L. Idolazzi [2], M.M. Luchetti Gentiloni [3], R. Scrivo [4], E. Lubrano [5], M.S. Chimenti [6], A. Lo Gullo [7], N. Girolimetto [8], C. Selmi [9], C. Salvarani [10], S. Bellando Randone [11], S. D'Angelo [12], A. Cauli [13], A. Marchesoni [9], R. Ramonda [1]

[1]University of Padova; [2]University of Verona; [3]Marche Polytechnic University & Department of Internal Medicine, Ancona; [4]Sapienza University of Rome; [5]Università Degli Studi del Molise, Campobasso; [6]University of RomeTor Vergata, Rome; [7]ARNAS Garibaldi Hospital, Catania; [8]Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna; [9]Humanitas Clinical and Research Center, IRCCS, Rozzano, (Milano); [10]Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia; [11]University of Florence, Firenze; [12]San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Potenza; [13]Azienda Ospedaliero-Universitaria e Università di Cagliari, Monserrato

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una patologia eterogenea che può determinare manifestazioni muscoloscheletriche periferiche ed assiali. La prevalenza delle diverse manifestazioni nelle fasi precoci di malattia è solo parzialmente nota. L'obbiettivo principale dello studio è quello di indagare le manifestazioni cliniche della PsA in una popolazione italiana in fase iniziale di malattia (early-PsA), sia per tipologia che per frequenza. Gli scopi secondari sono:

1) valutare l'evoluzione dei primi anni di malattia;
2) individuare i sintomi in fase pre-diagnostica.

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico, multicentrico del Gruppo di Studio SIR Spondiloartriti e Artropatia Psoriasica su una coorte di pazienti consecutivi affetti da early-PsA. Venivano arruolati tutti i pazienti di origine italiana di età >18 anni con diagnosi di PsA secondo i criteri CASPAR da non più di 12 mesi. Per ogni paziente, a 0, 6, 12 e 24 mesi, venivano raccolti i dati sui principali indici e patient's reported outcomes validati in PsA. Veniva inoltre raccolta l'anamnesi completa, con particolare attenzione ai sintomi in fase pre-diagnostica, manifestazioni extra-articolari e comorbidità.

Risultati. Questo è un lavoro preliminare di analisi dei dati della valutazione basale dei primi 189 pazienti arruolati (Fig. 1). L'età media era di 51,6 anni (±14,3). Il sintomo di esordio più frequente era oligoartrite nel 40,7% dei casi, seguita da poliartralgie (22,2%) e poliartrite (14,3%) (Fig. 2). La PsA esordiva nel 7,9% con entesite, nel 5,8% con dattilite, e meno frequentemente con un quadro simil-polimialgico (2,1%) o assiale (4,2%).

Alla diagnosi, il subset di malattia che si delineava era oligoarticolare nel 47,1%, poliarticolare nel 25,4% e monoarticolare nel 5,3% della coorte. Il subset entesitico si evidenziava nel 14,3% dei casi, quello spondilitico nel 6,9%.

La malattia risultava impattare sulla qualità di vita con uno PsAID medio di 5,19 (±2,5) ed un HAQ di 0,61 (±0,701). L'attività di malattia media era moderata con un DAPSA di 18,83 (±10,9). Nel 15,9% dei casi la psoriasi era assente, mentre nella maggioranza dei pazienti risultava di lieve entità con un BSA medio di 3,16 (±5,1). Nel 18,5 % dei pazienti l'impegno cutaneo risultava moderato/grave, tale da richiedere terapia sistemica o fototerapia. Solo nel 5,8% dei pazienti si associava una diagnosi di fibromialgia.

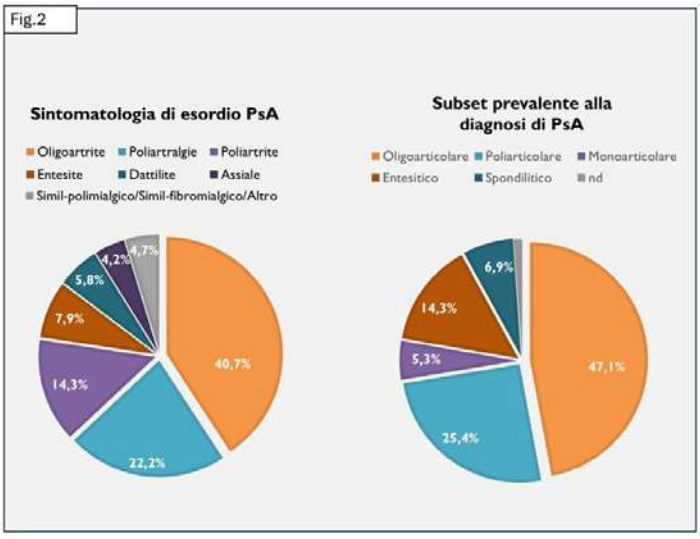
Conclusioni. Nella coorte italiana di early-PsA il quadro oligoarticolare risultava il più frequente sia come sintomatologia d'esordio che come subset di malattia alla diagnosi. Circa un quarto dei pazienti presentava un quadro poliarticolare sin dall'esordio. In una percentuale rilevante si delineava un subset entesitico. La fibromialgia non è risultata essere una comorbidità rilevante per frequenza all'esordio della PsA, mentre in letteratura risulta più frequente nella malattia di più lunga durata. Il riconoscimento precoce della PsA è fondamentale a causa del rilevante impatto sulla qualità di vita.

Fig.1

189 Pazienti
CARATTERISTICHE BASALI

CARATTERISTICHE CLINICHE/DEMOGRAFICHE	
Età in anni, media (SD)	51,63 (14,3)
Genere femminile, n (%)	106 (56,1%)
BMI, media (SD)	26,1 (5,5)
- Ex-fumatori n (%) - Fumatori n (%)	29 (15,3%) 36 (19%)
Onicopatia, n (%)	72 (38,1%)
Manifestazioni extra-articolari, n (%) - Uveiti - IBD	 3 (1,6%) 2 (1%)
ATTIVITÀ DI MALATTIA	
TJC 68, media (SD)	4,79 (6,2)
SJC 66, media (SD)	2,15 (3,68)
LEI, media (SD)	0,65 (1,19)
VAS pain, media (SD)	6,38 (2,26)
PGA, media (SD)	6,4 (2,03)
DAPSA, media (SD)	18,83 (10,86)
HAQ, media (SD)	0,61 (0,71)
PsAID, media (SD)	5,19 (2,49)
BSA, media (SD)	3,17 (5,12)
PCR, media (SD)	10,75 (23,3)

Fig.2



INDEX

PO:01:010

RETENTION RATE DI IXEKIZUMAB NELL'ARTRITE PSORIASICA: DATI MULTICENTRICI DI REAL-LIFE

E. Bellis [1], P. Ruscitti [2], D. Donzella [1], G. Crepaldi [1], V. Data [1], M. Gammino [1], M. Gatto [1], V. Guardo [1], C. Lomater [1], E.M. Marucco [1], M. Saracco [1], A. Iagnocco [1]

[1]Centro Universitario di Reumatologia, AO Mauriziano, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino;
[2]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila

Scopo del lavoro. Analizzare la drug retention rate (DRR) di ixekizumab in una coorte monocentrica di real-life di pazienti con artrite psoriasica (AP) e valutare i possibili predittori di sospensione del farmaco.

Materiali e metodi. I pazienti consecutivi affetti da AP che hanno avviato ixekizumab da ottobre 2019 a febbraio 2023 sono stati arruolati in questo studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico. La DRR è stata calcolata come tempo di interruzione del farmaco e valutata attraverso le curve di Kaplan-Meier. Le caratteristiche basali predittive dell'interruzione di ixekizumab sono state analizzate attraverso modelli di regressione logistica.

Risultati. Sono stati inclusi 80 pazienti consecutivi con AP, con un follow-up mediano di 12 mesi (IQR 23,2). L'età media era di 50,1±11,8 anni e la durata mediana della malattia di 4 anni (IQR 9). Il 70,0% erano donne e tutti presentavano interessamento articolare periferico, l'85,0% cutaneo, il 23,8% onicopatia, il 31,3% coinvolgimento assiale e il 43,8% entesitico.

Le comorbilità includevano ipertensione arteriosa (45,0%), obesità (33,8%), steatosi epatica (21,3%), diabete (21,3%), malattie cardiovascolari (20,0%) e iperlipidemia (15,0%).

L'81,3% dei pazienti aveva precedentemente assunto un csDMARDs, prevalentemente methotrexate (76,3%), il 57,5% almeno un inibitore del TNF, il 5,0% un inibitore dell'interleuchine 12/23, l'11,3% un tsDMARDs e il 15% era già stato trattato con un inibitore dell'interleuchina 17. Tra i pazienti trattati in precedenza con secukinumab, il 41,7% ha interrotto ixekizumab durante il follow-up, dei quali il 25,0% per inefficacia. Il 70,1% ha avuto prima di ixekizumab un fallimento terapeutico ad almeno un bDMARD/tsDMARD e l'11,3% a tre o più di essi.

Ixekizumab è stato somministrato per una mediana di 12,0 mesi (IQR 23,2). La DRR cumulativa a 38 mesi è stata del 43,8%, considerando l'interruzione sia per inefficacia che per gli eventi avversi, e del 62,6% considerando solo l'inefficacia. (Figura 1).

La DRR non è stata influenzata da comorbidità, obesità e fumo. Nonostante un trend positivo nei pazienti con una durata di malattia ≤di 2 anni (p=0,071), la DRR non sembrava essere significativamente influenzata dalla durata della malattia. Inoltre, non differiva significativamente (p=0,062) tra i pazienti con coinvolgimento assiale e periferico, nonostante una percentuale numericamente maggiore di pazienti con manifestazioni periferiche abbia mantenuto il trattamento a lungo termine. Il coinvolgimento cutaneo non ha influenzato la DRR di ixekizumab. Le terapie precedenti, inclusi csDMARDs e bDMARDs, nonché il loro numero, non sembrano influenzare la DRR.

Nelle analisi multivariate, le caratteristiche cliniche dei pazienti (comorbilità, obesità, malattia assiale, coinvolgimento cutaneo e positività dell'HLA B27), così come le precedenti terapie con csDMARDs e bDMARDs, non sono risultate predittori dell'interruzione di ixekizumab.

Conclusioni. Nel nostro studio di real-life, ixekizumab ha mostrato una buona DRR. Le comorbidità, la durata della malattia e le terapie precedenti non hanno influito sulla DRR di ixekizumab.

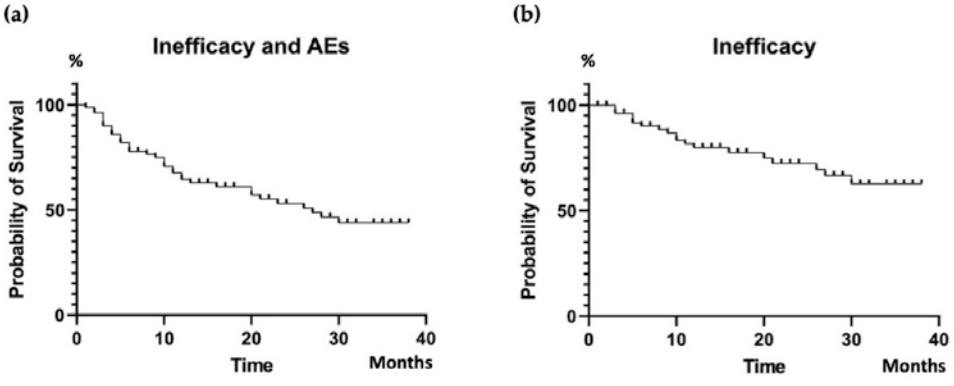


Figura 1. DRR cumulativa di ixekizumab. DRR, drug retention rate; AEs, eventi avversi

INDEX

PO:01:011

PHARMACOGENETICS OF TNFI RESPONSE IN PSORIATIC ARTHRITIS TOWARDS PERSONALIZED MEDICINE (3PMEDICINE)

M.M. Angioni [1], E. Loi [2], A. Floris [1], M.G. Catanoso [3], C. Giuliani [4], A. Belvedere [3], L. Rotunno [5], R. Scrivo [6], F.M. Perrotta [7], M. Lorenzin [8], V. Picerno [9], F. Conti [6], R. Ramonda [8], S. D'Angelo [10], A. Marchesoni [11], P. Garagnani [12], P. Zavattari [2], C. Salvarani [3], A. Cauli [1]

[1]Rheumatology Unit, Dept of Medicine and Public Health, AOU and University of Cagliari; [2]Molecular Biology, Genomics and Epigenomics Lab, Dept of Biomed Sc Bioch, Biology and Genetics, University of Cagliari; [3]Rheumatology Unit, Azienda USL-IRCCS and University of Reggio Emilia; [4]Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali, Università di Bologna; [5]ASST-Brianza, Monza Brianza, Milano; [6]Rheumatology Unit, Dept of Clinical Internal, Anaesthesiological and Cardiovascular Sc, Sapienza University of Rome; [7]Sapienza University of Rome (past) and University of Molise (present), Roma/Campobasso; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University of Padova; [9]Dipartimento di Reumatolgia - AOR San Carlo di Potenza; [10]Università della Basilicata, Dipartimento di Reumatolgia - AOR San Carlo di Potenza; [11]Humanitas San Pio X, Reumatologia, Milano; [12]Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna

Aim. Genome-wide association studies (GWAS) identify risk variants and its integration with patients' characterization may enable the application of a personalized medicine approach. The treatment armamentarium for Psoriatic Arthritis (PsA) is greatly increased and the response is unpredictable: detection of predictive biomarkers would have immediate implications to precisely assign drugs to patients.

The aim is to improve the comprehension on genetic basis of PsA heterogeneity in response to treatments, analyzing the pharmacogenetic profile of PsA patients to identify Single Nucleotide Polymorphism (SNP) variants as predictive biomarkers of treatments response on patients presenting a primary response/non response to anti TNF-alpha (TNFi).

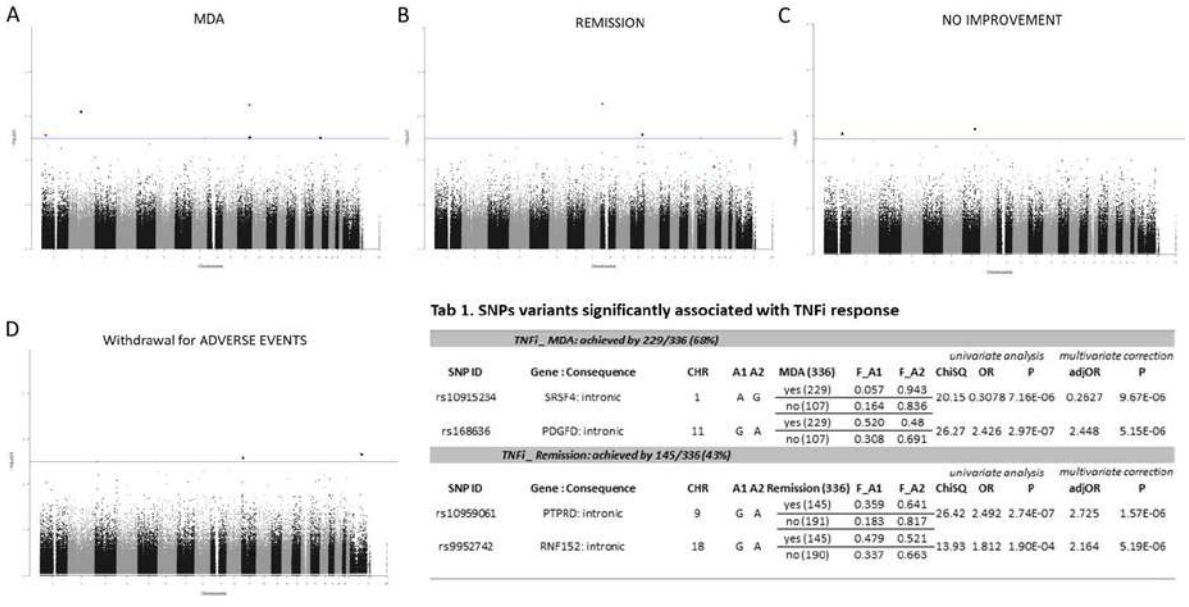
Methods. An Italian Multicentric Cohort of 835 PsA patients was studied following these steps:

1) DNA sampling and retrospective analysis of prospectively collected data including treatment response at 6 months from starting therapy;
2) GWAS to find associations (basic association cutoff p1E-5) with the pharmacological response as defined by achievements of validated outcomes as Minimal Disease Activity (MDA) and Remission state;
3) GWAS to find SNPs associations with non-response as defined by "No Improvement" and drug withdrawal for adverse events (wAEs);
4) statistical significance and the effect size (adjOD), were calculated with a logistic regression model and Concerned Snps Examined By Common Database And Literature For Related Functions And Genes.

Results.

1) DNAs and clinical data of PsA patients were collected obtaining clinical characterization with a focus on treatment response at 6 months for 724 individuals. MDA was achieved by 68% (229/336), Remission 43% (145/336), No Improvement 9% (31/336), wAEs 3% (9/341).

2, 3) GWAS: basic association test coupled with multivariate



Tab 1. SNPs variants significantly associated with TNFi response

TNFi_ MDA: achieved by 229/336 (68%)													
								univariate analysis			*multivariate correction*	
SNP ID	Gene : Consequence	CHR	A1	A2	MDA (336)	F_A1	F_A2	ChiSQ	OR	P	adjOR	P
rs10915234	SRSF4: intronic	1	A	G	yes (229)	0.057	0.943	20.15	0.3078	7.16E-06	0.2627	9.67E-06
					no (107)	0.164	0.836					
rs168636	PDGFD: intronic	11	G	A	yes (229)	0.520	0.48	26.27	2.426	2.97E-07	2.448	5.15E-06
					no (107)	0.308	0.691					
TNFi_ Remission: achieved by 145/336 (43%)												
								univariate analysis			*multivariate correction*	
SNP ID	Gene : Consequence	CHR	A1	A2	Remission (336)	F_A1	F_A2	ChiSQ	OR	P	adjOR	P
rs10959061	PTPRD: intronic	9	G	A	yes (145)	0.359	0.641	26.42	2.492	2.74E-07	2.725	1.57E-06
					no (191)	0.183	0.817					
rs9952742	RNF152: intronic	18	G	A	yes (145)	0.479	0.521	13.93	1.812	1.90E-04	2.164	5.19E-06
					no (190)	0.337	0.663					

INDEX

analysis of SNPs showed some variants significantly associated with drug response (plots and Tab) and no genetic association with the No Improvement outcome or drug withdrawal for AEs.

4) Predictive SNPs were never described on similar studies and annotated genes are involved on pleiotropic functions as: rs10915234 (intronic) fall in the SRSF4 gene, a negative regulator of mRNA splicing; rs168636 (intronic) fall in the PDGFD that encode for a growth factor, rs10959061 (intronic) fall in PTPRD coding for signaling molecules, rs9952742 (intronic) fall in RNF152, encoding for a protein involved in several processes, including protein polyubiquitination.

Conclusion. To improve the comprehension on genetic basis of PsA heterogeneity in response to treatments, we describe new possible predictive biomarkers of TNFi response. A massive scan of the genome with an hypothesis-free approach was applied on PsA patients and treatment response measured with validated reference outcomes (MDA, Remission). Interestingly, none genetic associations appear to be correlated whit non-response to TNFi, vice versa, a TNFi response correlates with SNPs located in genomic regions involved on a plethora of actions as mRNA splicing regulation, ubiquitination, cell proliferation, differentiation, migration and immunological signaling pathways.

INDEX

PO:01:012

ENTHESITIS AT ONSET AND DURING FOLLOW-UP CHARACTERIZES ENTEROPATHIC ARTHRITIS INITIALLY MANIFESTING WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

B. D'Onofrio [1], N. Luciano [1], L. Loi [2], G.M. Guidelli [1], D. Renna [1], E. Barone [1], A. Ceribelli [1], M. De Santis [1], A. Armuzzi [2], C. Selmi [1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan; [2]Inflammatory Bowel Disease Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan

Background. Spondylarthritis (SpA) and inflammatory bowel diseases (IBD) may coexist in enteropathic arthritis (SpA-IBD). Since the immune mechanisms of IBD and SpA are largely shared, clinic differences between patients presenting first with either IBD or SpA may hold pathogenetic significance. We aimed to address this issue in a real-life multidisciplinary clinic.
Methods. We retrospectively collected data from patients with SpA-IBD that were seen by both gastroenterologists and rheumatologists between March 2022 and March 2024. The demographical, clinical, laboratory and therapeutic characteristics were compared between patients presenting first with SpA manifestations (further arrayed as isolated peripheral joint involvement, isolated axial involvement, and combined phenotype) and those manifesting with IBD first.
Results. Sixty-seven patients were included in the analysis and IBD was the first manifestation (IBD>SpA) in 47 (70%) while the remaining 30% had SpA diagnosed first (SpA>IBD) (Table 1). Enthesitis was significantly more common in patients with IBD>SpA, both at onset (38% vs. 10% in SpA>IBD; p=0.021) and during follow-up (53% vs. 25% in SpA>IBD; p=0.034). No differences were observed between patients with IBD>SpA or SpA>IBD in the frequency of axial (65% vs. 64%) or peripheral (60% vs. 66%) involvement, age of onset, laboratory features and treatment allocations. In the whole cohort, patients with SpA axial involvement were less likely to achieve IBD remission (31% vs. 57-67% in other SpA phenotypes; p=0.039). Finally, when analysing the subgroup of SpA-IBD patients with psoriasis, we found an increased frequency of multi-drug failures, compared to patients without psoriasis (57% vs. 26%; p=0.012).
Conclusions. We report for the first time that enthesitis is more frequently the initial manifestation in patients with IBD-SpA in which IBD predates SpA and that the axial involvement reduces the frequency of IBD remission. While prospective studies are awaited, these findings suggest the existence of a time consequentiality of pathogenetic factors that may cause individual differences in patients with enteropathic arthritis.

Table 1. Characteristics of the study population according to type of onset.

	SpA>IBD n=20	IBD>SPA n=47	p
Age, years, mean (SD)	5.8 (12.3)	48.8 (11.8)	0.081
Male, n (%)	11 (55)	18 (38.3)	0.207
HLA-B27, n (%)	3/6 (50)	1/16 (6.3)	**0.018**
axSpA at onset, n (%)	13 (65)	30 (63.8)	0.927
perSpA at onset, n (%)	12 (60)	31 (66)	0.642
axperSpA at onset, n (%)	5 (25)	14 (29.8)	0.691
Enthesitis at onset, n (%)	2 (10)	18 (38.3)	**0.021**
Enthesitis ever, n (%)	5 (25)	25 (53.2)	**0.034**
Glucocorticoids, n (%)	6 (30)	10 (21.7)	0.472
NSAIDs, n (%)	7 (35)	13 (28.3)	0.584
MTX, n (%)	5 (25)	7 (14.9)	0.324
TNFi, n (%)	8 (40)	21 (44.7)	0.723
IL-12/23i, n (%)	5 (25)	10 (21.7)	0.738
tsDMARDs, n (%)	1 (5)	6 (12.8)	0.342

INDEX

PO:01:013

SYNOVIAL TISSUE MYELOID HETEROGENEITY AS A FEASIBLE FACTOR DETERMINING THE WORSE COURSE OF PSORIATIC DISEASE IN FEMALES

D. Bruno [1], B. Tolusso [2], D. Somma [3], L.A. Coletto [3], C. Di Mario [2], D. Campobasso [2], S. Perniola [4], A. Paglionico [4], V. Varriano [4], G. Peluso [5], M.A. D'Agostino [5], M. Kurowska Stolarska [3], E. Gremese [6], S. Alivernini [5]

[1]Università di Verona; [2]Gemelli Science and Technology Park (G-STeP), Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [3]University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; [4]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [5]UOC di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [6]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Objectives. Psoriatic Disease (PsD) is not classified as a sex-related disease, but several studies support the concept that the burden of the disease is higher in females compared to males. The doubt remains of whether this observation in females is more linked to differences in inflammation or pain perception. The aim of the study was to carry out a multi-modal assessment of synovial tissues (ST) heterogeneity obtained from naïve to treatment PsD patients for exploring any gender-related tissue differences.

Methods. 273 patients (168 females, 105 males) fulfilling the CASPAR criteria underwent US-guided ST biopsy. At baseline, all patients were naive to cs and/or b-DMARDs. At study entry, demographic and clinical parameters were recorded. All ST specimens were processed for H&E-based semiquantitative synovitis quantification (KSS), implemented with the analysis of ST qualitative composition as well as pathotype assessment.

Each naive to treatment PsD was treated according to the EULAR/GRAPPA recommendations and DAPSA6 Rem/LDA rate at 6 months was recorded.

In addition, ST from 12 patients (7 females, 5 males) was digested and alive cells were sorted using FACS-ARIA III and single-cell RNA sequencing (scRNAseq) conducted using 10x Genomics (Chemistry 3 v3.1, Illumina HiSeq 4000, with depth of 20,000 reads/cell).

Results. At baseline, KSS directly correlated with disease activity in terms of DAPSA ($p<0.001$) regardless of gender. Evaluation of cellular ST composition showed comparable plasma cells infiltrate rate between females and males suffering from PsD. Similarly, no significant differences in terms of pathotype distribution were detected based on gender.

Among naive PsA patients, KSS was significantly higher in those with concomitant dactylitis ($p<0.001$) and skin ($p=0.04$) and nail disease ($p<0.001$) regardless of gender.

Considering clinical variables, DAPSA was not significantly different between female and male patients at baseline ($p=0.31$). Interestingly, when evaluating each DAPSA domain based on gender, TJC were significantly higher in females, despite SJC and CRP values were not different between the two groups. Age and BMI were used as a control factors. Evaluating LDA/Rem achievement rate at 6-month follow-up in the whole cohort, patients who achieved Rem/LDA at 6 months showed, at baseline, significantly lower KSS compared to those not achieving this clinical outcome ($p<0.001$) regardless of gender. Moreover, no differences were detected among patients achieving Rem/LDA status in terms of pathotype distribution. Interestingly, at single cell ST analysis, when comparing females and males achieving LDA/REM status, ST of female patients was enriched with MerTKpos LYVE1high FOLR2high ICAM1pos STMs and showed a lower abundance of MerTKpos TREM2highTIMD4highAPOEhigh STMs as compared to male with same disease state and comparable baseline KSS.

Conclusion. Baseline female STMs enrichment exhibit a higher basal inflammatory burden potentially contributing to gender-related dimorphism over the disease course in PsD.

INDEX

PO:01:014

PHARMACOGENETICS OF METHOTREXATE RESPONSE IN PSORIATIC ARTHRITIS TOWARDS PERSONALIZED MEDICINE (3PMEDICINE)

M.M. Angioni [1], E. Loi [2], A. Floris [1], M.G. Catanoso [3], C. Giuliani [4], A. Belvedere [3], L. Rotunno [5], R. Scrivo [6], F.M. Perrotta [7], M. Lorenzin [8], V. Picerno [9], F. Conti [6], R. Ramonda [8], S. D'Angelo [10], A. Marchesoni [11], P. Garagnani [12], P. Zavattari [2], C. Salvarani [3], A. Cauli [1]

[1]Rheumatology Unit, Dept of Medicine and Public Health, AOU and University of Cagliari; [2]Molecular Biology, Genomics and Epigenomics Lab, Dept of Biomed Sc Bioch, Biology and Genetics, University of Cagliari; [3]Rheumatology Unit, Azienda USL-IRCCS and University of Reggio Emilia; [4]Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali, Università di Bologna; [5]ASST-Brianza, Monza Brianza, Milano; [6]Rheumatology Unit, Department of Clinical Internal, Anaesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza University, Roma; [7]Sapienza University of Rome (past) and University of Molise (present), Roma/Campobasso; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University of Padova; [9]Dipartimento di Reumatolgia - AOR San Carlo di Potenza; [10]Università della Basilicata, Dipartimento di Reumatolgia - AOR San Carlo di Potenza; [11]Humanitas San Pio X, Reumatologia, Milano; [12]Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna

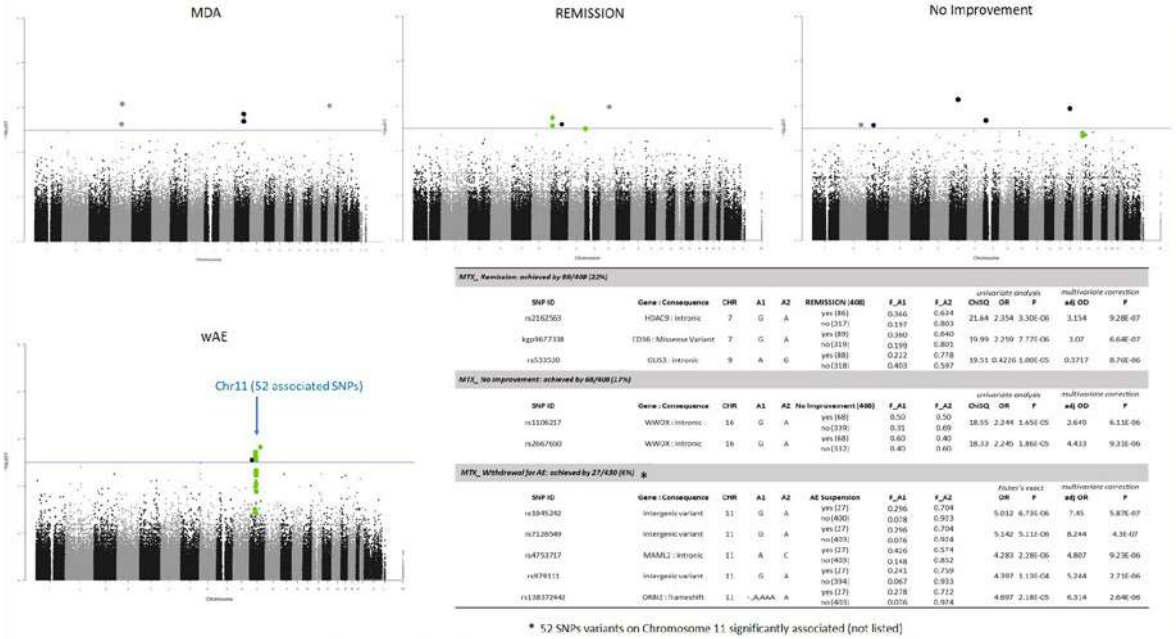
Aim. The treatment armamentarium for Psoriatic Arthritis (PsA) is greatly increased and the response is variable and still unpredictable. Detection of predictive biomarkers would have immediate implications to precisely assign drugs to patients. Genome-wide association studies (GWAS) efficiently identify risk variants and its integration with patients' characterization, may enable the application of a precision medicine approach. Our aim is to improve the comprehension on genetic basis of PsA heterogeneity in response to treatments, analyzing the pharmacogenetic profile to identify Single Nucleotide Polymorphism (SNP) variants as predictive biomarkers on patients presenting a primary response/non response to methotrexate (MTX) as first line of treatment.

Patients and methods. An Italian Multicentric Cohort of 835 PsA patients was studied following these steps:

1) first, DNA sampling and retrospective analysis of prospectively collected data including treatment response at 6 months from starting therapy;
2) GWAS to find associations (basic association cutoff p1E-5) with the pharmacological response as defined by achievements of validated outcomes as Minimal Disease Activity (MDA) and Remission state;
3) GWAS to find SNPs associations with non-response as defined by No Improvement and drug withdrawal for adverse events (wAE);
4) statistical significance and the effect size (adjOD) were calculated with a logistic regression model and concerned SNPs were examined by common database and literature for related functions and genes.

Results.

1) DNAs and clinical data for all PsA patients were collected obtaining clinical characterization with a focus on treatment response at 6 months for 724 individuals. MDA was achieved by 43% (169/392), Remission 22% (89/408), No Improvement 17% (68/408), wAE 6% (27/430).



* 52 SNPs variants on Chromosome 11 significantly associated (not listed)

INDEX

2, 3) GWAS: basic association test coupled with multivariate analysis of SNPs showed a list of variants significantly associated with drug response (Manhattan plots and Tab). Notably, a big cluster of 52 SNPs on chromosome 11 was found associated with MTX withdrawal for AE.

4) Generally, founded SNPs were never described on similar studies and belonging genes are involved on pleiotropic functions. The cluster of 52 SNPs associated with MTX wAE belongs to Olfactory Region 1 (Chr 11), coding for the large family of olfactory receptors involved in odors perception and smell.

Conclusion. In this study, a massive scan of the genome with an 'hypothesis-free' approach was applied on well-characterized PsA patients and treatment response measured with validated reference outcomes (MDA, Remission).

To improve the comprehension on genetic basis of PsA heterogeneity in response to treatments, we suggest undescribed possible predictive biomarkers of MTX response, useful in PsA management for a better personalized medicine. Interestingly, we found a strong association with MTX withdrawal for AE with a cluster of SNPs in a genomic region possibly involved on the most referred side effects as general malaise, vomiting and nausea.

INDEX

PO:01:015

L'ERS-PsA: UNO STRUMENTO INNOVATIVO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

G. Trignani [1,2], L. Ingrao [1,2], G. Cincinelli [1,2], M. Ferrito [1,2], M. Pandolfi [1,2], S. Casari [1], M. Cornalba [1], F. Desiati [1], C. Crotti [1,3], M. Manara [1,2], M. Biggioggero [1,2], E.G. Favalli [1,2], R. Caporali [1,2]

[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo. Applicare l'Expanded Cardiovascular Risk Score (ERS), sviluppato per identificare i pazienti con artrite reumatoide ad alto rischio cardiovascolare (ERS-RA) (1, 2), su pazienti con artrite psoriasica (PsA) e determinarne l'effetto sull'eleggibilità al trattamento con JAKi secondo le recenti raccomandazioni EMA.

Materiali e metodi. Studio monocentrico cross-sectional di una coorte italiana con PsA trattata con terapie targeted tra settembre 2022 e giugno 2023. I pazienti sono stati considerati non eleggibili per JAKi se soddisfacevano i criteri EMA (età >65 anni, storia di fumo, rischio aumentato di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) o fattori di rischio per malignità). Il rischio di MACE è stato definito secondo i criteri di inclusione dello studio ORAL Surveillance (ORALSURV) o come >10% in 10 anni in base al punteggio ERS (ERS-PsA). Il Clinical/Simple Disease Activity Index (CDAI/SDAI) presente nell'ERS-RA è stato sostituito con Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA).

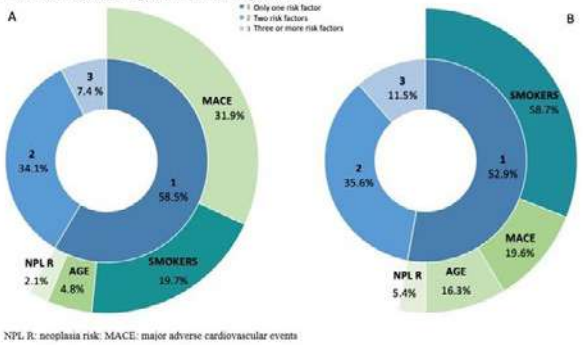
Risultati. Dei 369 pazienti con PsA, 163 sono stati identificati come a rischio cardiovascolare (CV) aumentato in base ai criteri ORALSURV e 98 secondo ERS-PsA. Utilizzando queste definizioni di rischio, 229 pazienti non sarebbero stati eleggibili per la terapia con JAKi secondo EMA-ORALSURV e 174 secondo EMA-ERS-PsA. Tra questi 174 pazienti, la maggior parte (n=92, 52,9%) non era eleggibile per un solo fattore di rischio, mentre una minoranza per 2 (n=62, 35,6%) o 3 o più (n=20, 11,5%) fattori di rischio. Valutando i pazienti con un solo fattore di rischio, 54 (58,7%) erano fumatori, 18 (19,6%) avevano un rischio CV aumentato, 15 (16,3%) avevano più di 65 anni e 5 (5,4%) avevano una storia di malignità. Utilizzando i criteri EMA-ORALSURV, i pazienti non eleggibili ai JAKi per un solo fattore di rischio erano 134 (58,5%), e tra questi 73 (31,9%) solo per il rischio CV. Al momento della nostra analisi, 9 pazienti erano in terapia con JAKi, di cui uno come prima linea e 5 refrattari a più di due meccanismi d'azione. 5 pazienti non erano eleggibili alla terapia con JAKi secondo PRAC-ORALSURV e 4 secondo PRAC-ERS-PSA (Figura 1, Tabella 1).

Conclusioni. Nella nostra coorte, solo una piccola percentuale di pazienti era in trattamento con terapia JAKi al momento dell'arruolamento, indipendentemente dal rischio cardiovascolare. Ciò può essere attribuito alla recente approvazione dell'uso di JAKi nell'artrite psoriasica e all'impatto delle raccomandazioni EMA sulla prescrizione del farmaco nel febbraio 2022. Tuttavia, quando si applicano i criteri ERS-PsA per calcolare il rischio CV, la percentuale dei non eleggibili ai JAKi diminuisce. Ciò potrebbe essere spiegato dai criteri più severi di questi ultimi. Considerando l'assenza di un punteggio CV designato per la PsA, l'ERS-PSA potrebbe essere un'opzione che necessita di validazione e implementazione in ambito clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Salaffi F, et al. Swiss Med Wkly. 2018.
2. Favalli EG, et al. Front Immunol. 2023.

Figura 1
Fattori che contribuiscono all'ineleggibilità alla terapia con JAKi secondo EMA-ORALSURV (A) e EMA-ERS-PSA (B) in pazienti con artrite psoriasica.



NPL R: neoplasia risk; MACE: major adverse cardiovascular events

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione

Variabili	Popolazione complessiva (N=396)	EMA-ORALSURV (N=229)	EMA-ERS-PsA (N=174)
Anni (media ± SD)	53.3 ± 11.9	57.5 ± 11.5	57.9 ± 12.9
Sesso maschile, n (%)	191 (51.8%)	125 (54.6%)	94 (54.0%)
IMC, (media ± SD)	25.5 ± 4.3	25.8 ± 4.5	25.5± 4.6
Sovrappeso (IMC > 25), n (%)	76 (48.4%)	116 (50.7%)	82 (47.1%)
Obesi (BMI >30), n (%)	47 (12.9%)	35 (15.3%)	23 (13.2%)
Fumatori, n (%)	97 (26.2%)	97 (42.4%)	97 (55.7%)
Ipertensione arteriosa, n (%)	101 (27.4%)	70 (30.6%)	62 (35.6%)
CAD, n (%)	12 (3.3%)	12 (5.2%)	10 (5.7%)
Dislipidemia, n (%)	113 (30.6%)	104 (45.4%)	68 (39.1%)
Diabete mellito, n (%)	26 (7.0%)	26 (11.4%)	24 (13.8%)
Malignità, n (%)	20 (5.4%)	20 (8.7%)	20 (11.5%)
Durata della malattia, anni (media ± SD)	14.4 ± 9.5	13.89 ± 10.3	14.4 ± 10.3
Utilizzatori di corticosteroidi, n (%)	49 (13.3%)	27 (11.8%)	28 (16.1%)
Consumatori di FANS, n (%)	158 (42.8%)	95 (41.5%)	73 (42.0%)
JAKi, n (%)	9 (2.4%)		
JAKi come terapia mirata di prima linea, n (%)	1 (0.3%)		
JAKi in pazienti refrattari a ≥2 MoA, n (%)	5 (1.4%)		
bDMARDs come terapia di prima linea, n (%)	217 (58.8%)		
bDMARDs in pazienti resistenti a ≥2 MoA, n (%)	69 (18,7%)		

IMC: Indice di Massa Corporea, JAKi: Janus-Kinase Inhibitor, CAD: Coronary Artery Disease, FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei, bDMARD: Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, MoA: Mechanism of Action.

INDEX

PO:01:016

L'IMPATTO DELLA SINDROME METABOLICA SUL PAIN CATASTROPHIZING NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA PSORIASICA

F. Saracino [1], D. Currado [1,2], L. Kun [1], F. Trunfio [1], A. Marino [1,2], E. Corberi [1], L. Lamberti [1], A. Biaggi [1], M. Pietramale [1], M. Vomero [1], O. Berardicurti [1,2], R. Giacomelli [1,2], L. Navarini [1,2]
[1]Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è un'artropatia infiammatoria cronica associata a evidenza clinica o storia familiare di psoriasi (PsO) e caratterizzata da una presentazione clinica eterogenea. Un gran numero di comorbilità si associa a PsA e, in particolare, spicca per prevalenza la Sindrome Metabolica (MetS). Studi precedenti su PsA hanno mostrato come la catastrofizzazione del dolore (PC), così come le sue tre singole componenti (helplessness, ruminatiion, magnification), possa influire negativamente sulle misure di attività di malattia, impattando il raggiungimento della remissione o della bassa attività di malattia, nonché sulla interruzione di terapia. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il ruolo della MetS sulla PC in pazienti affetti da PsA.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio monocentrico, cross-sectional, osservazionale, su pazienti affetti da PsA, arruolati da novembre 2023 a giugno 2024. Le variabili continue sono state riportate come mediana (25-75° percentile), mentre quelle categoriche come percentuale. Le differenze tra le variabili sono state analizzate con test di Mann-Whitney e test di Kruskal-Wallis, mentre le tabelle di contingenza sono state indagate con test del chi². Sono state utilizzate regressioni logistiche uni- e multivariate per valutare il ruolo di un set di variabili (tra cui la MetS) sulla PCS e i suoi domini.
Risultati. Sono stati reclutati 170 pazienti affetti da PsA, con un'età mediana di 58 (53-64) anni e attività di malattia DAPSA mediana di 12.5 (4.07-22.00). In accordo ai criteri NCEP-ACT III, il 42.94% dei pazienti risultava affetto da MetS; tali pazienti mostravano una maggiore prevalenza di fibromialgia e valori di attività di malattia DAPSA più elevati rispetto a pazienti senza MetS, livelli maggiori di PC Scale (PCS) e di tutti i suoi domini, helplessness, rumination e magnification (Tabella 1). L'analisi univariata ha dimostrato che elevati livelli di PCS sono associati positivamente a sesso femminile, fibromialgia comorbida, maggiore attività di malattia DAPSA, MetS comorbida. Nel modello multivariato, corretto per per età, sesso, fibromialgia e DAPSA, si è confermata la relazione statisticamente significativa tra alti livelli di PCS e MetS (b=8.84, 95% CI 4.66-13.02, p<0.0001), la quale risulta essere predittore di incremento dei domini helplessness, rumination e magnification (Tabella 2).
Conclusioni. In questo studio abbiamo messo in luce la relazione tra MetS e PCS in pazienti affetti da PSA. In particolare, abbiamo dimostrato come la sindrome metabolica si associ a livelli maggiori di PCS e ne sia un fattore predittore. Tali risultati possono essere utili per identificare gruppi di pazienti a maggiore rischio di catastrofizzare il dolore, al fine idealmente di modificare le abitudini di vita che, contribuendo allo sviluppo della sindrome metabolica, possono influenzare l'attività di malattia della PSA, nonché la percezione del dolore associato ad essa.

Tab.1 Caratteristiche della popolazione

variabili	PsA Tot 170	PsA senza SM 97 (57.06%)	PsA con SM 73 (42.94%)	P value
Età (mediana 25°-75° percentile)	58 (53-64)	56 (51-63)	60 (54-65)	0.005
Sesso femminile n(%)	113 (66.4%)	59 (60.8%)	54 (63.9%)	0.007
Durata di malattia (mediana 25°-75° percentile)	72 (25 132)	61 (24.5 120)	79 (27 150)	0.2
BMI (mediana 25°-75° percentile)	27 (24.5 30)	26 (23.5 28.4)	29.1 (26.6 32.82)	<0.0001
Fibromialgia (n%)	63 (37.5%)	23 (23.71%)	40 (56.34%)	<0.0001
Fumo (n%)	61 (35.8)	28 (28.87)	33 (45.21)	0.02
Periferico (n%) Oligoarticolare poliarticolare	128 (77.11%) 25 (15.06%)	73 (76.04%) 14 (14.58%)	55 (78.57%) 11 (15.71%)	0.6
Entesite (n%)	68 (40%)	41 (42.27%)	27 (36.99%)	0.4
Psoriasi (n%)	103 (61.3%)	64 (65.9%)	39 (54.9)	0.1
Onicopsoriasi (n%)	33 (19.6%)	17 (17.53)	16 (22.54)	0.4
PCR mg/dL (mediana 25°-75° percentile)	0.26 (0.1-0.45)	0.26 (0.1-0.44)	0.3 (0.1-0.48)	0.7
VES (mediana 25°-75° percentile)	14 (7-21)	13 (7-19)	16 (8-28)	0.04
HAQ (mediana 25°-75° percentile)	1 (0.1-1.63)	0.5 (0-1.25)	1.63 (0.75-2)	<0.0001
DAPSA	12.5 (4.07-22)	8.4 (3.3-17.3)	19.25 (10.1-23.1)	0.0001
BASDAI	5.1 (2.4-7.1)	3.8 (1.8-6.8)	6.35 (4.3-7.9)	0.0002
MDA	62 (37.50%)	48 (50.53%)	14 (20%)	<0.0001
VLDA	29 (17.37%)	25 (26.04%)	4 (5.63)	0.001
PCS	18 (6-32)	9 (5-20)	30 (18-40)	<0.0001
Helplessness	7 (2-14)	4 (1-9)	12 (7-16)	<0.0001
Rumination	7 (2-13.5)	5 (1-10)	13 (7-16)	<0.0001
Magnification	3 (1 5)	1 (0 4)	5 (2 7)	<0.0001
HADS ansia	6 (3 10)	5 (2 8)	9 (3 13)	0.001
HADS depressione	5 (2 8)	4 (1 7)	6 (4 10)	0.0006
AAQ-II	15 (9 25.5)	12 (8 20)	23 (11 32)	0.001
Trait Hope Scale	25 (21-27)	25 (22-28)	24 (21-26)	0.06

Tab.2 Analisi multivariata

PCS	Coef.b	95% IC	p
Età	-0.14	- 0.3 to 0.03	0.099
Sesso	1.11	- 3.19 to 5.40	0.611
SM	**8.84**	**4.66 to 13.02**	**0.000**
Fibromialgia	3.60	1.07 to 8.27	0.130
DAPSA	**0.56**	**0.34 to 0.77**	**0.000**
Helplessness	**Coef.b**	**95% IC**	**p**
Età	-0.06	-0.13 to 0.010	0.092
Sesso	0.17	-1.7 to 2.03	0.862
SM	**3.67**	**1.85 to 5.49**	**0.000**
Fibromialgia	2.0	-0.04 to 4.03	0.054
DAPSA	**0.25**	**0.16 to 0.35**	**0.000**
Rumination	**Coef. b**	**95% IC**	**p**
Età	-0.07	-0.14 to 0.003	0.06
Sesso	0.29	-1.61 to 2.21	0.76
SM	**3.93**	**2.07 to 5.79**	**0.000**
Fibromialgia	0.59	-1.49 to 2.67	0.58
DAPSA	**0.25**	**0.16 to 0.35**	**0.000**
Magnification	**Coef. b**	**95% IC**	**p**
Età	-0.01	-0.05 to 0.03	0.62
Sesso	0.54	-0.41 to 1.49	0.27
SM	**1.42**	**0.5 to 2.35**	**0.003**
Fibromialgia	**1.07**	**0.04 to 2.1**	**0.04**
DAPSA	0.05	-0.0009 to 0.09	0.06

INDEX

PO:01:017

LOMBALGIA INFIAMMATORIA IN PAZIENTI CON PSORIASI E NON-CLASSIFICABILI SECONDO I CRITERI CLASSIFICATIVI ASAS: RISULTATI DI UNO STUDIO ANCILLARE DELL'ATTRACT-STUDY. INSIGHTS VERSO UNA CLASSIFICAZIONE SPECIFICA PER LE ARTRITI PSORIASICHE ASSIALI (axPsA)?

A. Agostinelli [1], V. Paci [1], I. Cimaroli [1], R. Sordillo [1], F. Fiorini [1], M. Carotti [3], F. Sessa [4], M. Giannoni [2], A. Campanati [2], A.M. Offidani [2], A. Giovagnoni [3], G. Polonara [4], D. Benfaremo [1], F. Proft [6], D. Poddubnyy [6], G. Moroncini [1], E. Lubrano [5], M.M. Luchetti Gentiloni [1]

[1]Medical Clinic, Department of Clinical and Molecular Sciences, Internal Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona; [2]Dermatology Clinic, Department of Clinical and Molecular Sciences, Internal Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona; [3]Radiology Clinic, Department of Radiological Sciences, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona; [4]Neuroradiology Clinic, Department of Radiological Sciences, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona; [5]Rheumatology and Internal Medicine Department, Molise University, Campobass; [6]Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Charité-Universitätsmedizi, Berlin, Germany

Scopo del lavoro. Le manifestazioni dell'Artrite Psoriasica Assiale (axPsA) sono caratterizzate dal Back Pain Infiammatorio (IBP) e la classificazione è comunemente basata sui criteri classificativi ASAS per la spondiloartrite assiale (axSpA). Il nostro obiettivo è stato identificare proporzione e caratteristiche cliniche dei pazienti con psoriasi e infiammazione assiale che non soddisfino i criteri di ingresso ASAS (i. dolore alla schiena della durata maggiore di 3 mesi e ii. esordito prima dei 45 anni).

Materiali e metodi. Dai dati dello studio ATTRACT (1) abbiamo identificato i pazienti che riportavano nello screening basato sul DCS (Dermatologist-Centered Screening tool) (2):

1) insorgenza del Back Pain dopo i 45 anni ("Late-onset Back Pain", LoBP) e
2 Back Pain della durata <3 mesi (Non-chronic Back Pain, NcBP). Questo gruppo di pazienti, definito Non-ASAS Back Pain (non-ASAS/BP), è stato sottoposto ad una valutazione reumatologica completa ed è stato confrontato con il gruppo di pazienti ATTRACT che soddisfacevano i criteri di ingresso ASAS (ASAS/BP).

Risultati. Nel gruppo non-ASAS/BP sono stati identificati 50/265 (18,8%) pazienti di cui: 34/50 (68%) con LoBP e 16/50 (32%) con NcBP . L'axPsA è stata diagnosticata in 6/50 (12%) pazienti (5/6 nel sottogruppo LoBP e 1/6 nel sottogruppo NcBP). Quindi, nel gruppo non-ASAS/BP l'axPsA è risultata presente ma con una prevalenza significativamente inferiore rispetto al gruppo ASAS/BP (29%). Inoltre, una diagnosi di PsA periferica senza coinvolgimento assiale è stata fatta in 5/50 (10%) pazienti del gruppo non-ASAS/BP (Fig. 1A, Tab. 1).

L'età media ed il numero di pazienti di genere maschile sono risultati significativamente più elevati nel gruppo non-ASAS/BP rispetto al gruppo ASAS/BP. Inoltre, la prevalenza di IBP nel gruppo non-ASAS/BP è risultata significativamente inferiore rispetto al gruppo ASAS/BP (Tab. 1).

L'attività clinica della malattia nei pazienti con PsA (valutata con DAPSA, ASDAS-CRP e BASDAI) è risultata simile tra il gruppo non-ASAS/ vs ASAS/BP, ma i livelli sierici di PCR sono risultati significativamente più alti nel gruppo non-ASAS/BP rispetto al gruppo ASAS/BP e nel gruppo NcBP rispetto al LoBP (Tab. 1).

Pazienti, Numero totale	ASAS/BP n.124	Non-ASAS/BP n.50	p*	Gruppo Non-ASAS/BP (n 50)		
				LoBP n.34	NcBP n.16	p§
Genere (F/M), n (%)	75 (60.5) / 49 (39.5)	21 (42.0) / 29 (58.0)	0.027	16 (47.1) / 18 (52.9)	5 (31.3) / 11 (68.8)	0.291
Età, anni ± SD	49.2±15.5	58.7±18.6	<0.001	68.2±12.7	42.9±19.4	<0.001
Caratteristiche del Back Pain	-	-		-	-	
Back Pain presente allo screening, n. (%)	124 (100)	50 (100)	/	34 (100)	16 (100)	/
Intensità del Back Pain (0 to 10), media ± SD	5.08±2.94	4.28±2.09	0.102	4.56±2.10	3.78±2.11	0.190
Back Pain a esordio insidioso senza trauma precedente, n. (%)	110 (88.7)	42 (84.0)	0.398	29 (85.3)	13 (81.3)	0.716
Rigidità mattutina alla schiena per più di 30 minuti, n. (%)	89 (71.8)	16 (32.0)	<0.001	11 (32.4)	5 (31.3)	0.938
Miglioramento del Back Pain con il movimento o l'esercizio fisico, n. (%)	102 (82.9)	31 (62.0)	0.003	21 (61.8)	10 (62.5)	0.960
Risveglio notturno a causa del Back Pain, n. (%)	44 (36.7)	8 (16.0)	0.008	7 (20.6)	1 (6.3)	0.197
Irradiazione sciatica del Back Pain, n. (%)	63 (52.5)	14 (28.0)	0.003	9 (26.5)	5 (31.3)	0.726
Miglioramento del Back Pain con l'assunzione di FANS, n. (%)	56 (46.3)	16 (32.0)	0.085	11 (32.4)	5 (31.3)	0.938
Back Pain Infiammatorio, criteri ASAS, n. (%)	95 (76.6)	11 (22.0)	<0.001	4 (11.8)	7 (43.7)	0.011
Back Pain Infiammatorio, criteri di Berlino, n. (%)	98 (79.0)	20 (40.0)	<0.001	14 (41.2)	6 (37.5)	0.804
Durata del Back Pain, mesi mediana (IQR)	128 (222)	101 (139)	0.418	89 (102)	124 (177)	0.442
Altre Caratteristiche	-	-		-	-	
Dolore all'inserzione dei tendini sull'osso (entesi) (riferita), n. (%)	90 (72.6)	25 (50.0)	0.001	15 (44.1)	10 (62.5)	0.225
Artrite (riferita), n. (%)	74 (59.7)	18 (32.0)	0.007	10 (34.5)	6 (42.9)	0.594
Dattilite (riferita), n. (%)	23 (18.6)	6 (12.0)	0.458	4 (13.8)	2 (14.3)	0.955
IBD (riferita), n. (%)	4 (3.2)	1 (2.0)	0.645	1 (2.9)	0 (0)	0.488
Uveite (riferita), n. (%)	1 (0.8)	1 (2.0)	0.529	1 (2.9)	0 (0)	0.488
Visita Reumatologica, n. (%)	102 (82.3)	41 (82.0)	/	28 (82.3)	13 (81.3)	/
DAPSA, media ± SD	14.5±13.3	12.8±9.2	0.301	12.5±10.7	13.4±3.78	0.432
ASDAS-CRP, media ± SD	1.72±0.87	1.64±0.76	0.369	1.61±0.81	1.74±0.69	0.376
BASDAI, media ± SD	4.18±2.37	3.54±2.07	0.116	3.81±2.21	3.07±1.81	0.201
PCR (mg/L), media ± SD	0.33±0.32	0.59±0.87	0.012	0.35±0.40	1.19±1.44	0.033
axPsA diagnosi, n. (%)	36 (29.0)	6 (12.0)	0.018	5 (17.9)	1 (7.7)	0.391
pPsA diagnosi (senza coinvolgimento assiale), n. (%)	21 (16.9)	5 (10.0)	0.246	4 (14.3)	1 (7.7)	0.544

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei gruppi di pazienti che soddisfano (ASAS/BP) o non soddisfano (non-ASAS/BP) i parametri d'ingresso per i criteri classificativi ASAS per le spondiloartriti assiali. Abbreviazioni: BP: Back Pain; LoBP: Late-onset back pain; NcBP: Non-chronic back pain; DCS: Dermatologist Centered Screening tool; FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; IBD: inflammatory bowel diseases; PCR: Proteina C Reattiva; DAPSA: disease activity index for Psoriatic Arthritis; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis disease activity score with CRP; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index; axPsA & pPsA: Artrite Psoriasica con coinvolgimento assiale o periferico, rispettivamente; SD: deviazione standard; IQR: interquartile range. Il valori della significatività statistica (p) sono mostrati in grassetto se statisticamente significativi (p<0.05). Le analisi statistiche sono state condotte mediante i test Chi-quadro di Pearson e T-test di Student. *p del paragone tra ASAS/BP vs Non-ASAS/BP. § p del paragone tra LoBP vs NcBP.

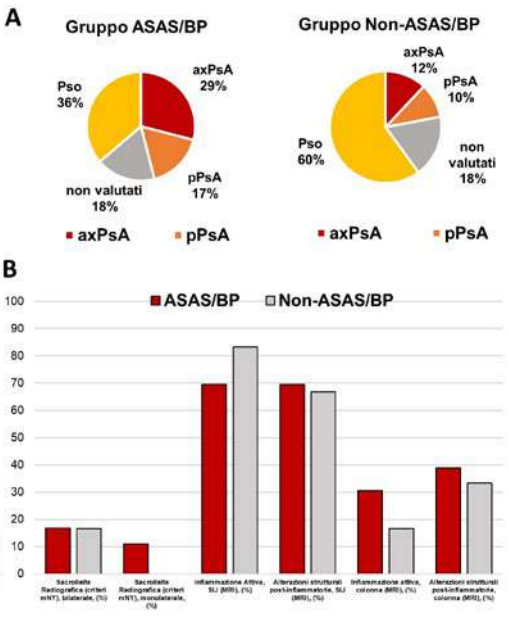


Figura 1. A. Prevalenza di artrite psoriasica (PsA) tra i pazienti che soddisfano (ASAS/BP) o non soddisfano (non-ASAS/BP) i parametri d'ingresso per i criteri classificativi ASAS per le spondiloartriti assiali. **B.** Reperti radiografici (RX) o di risonanza magnetica (MRI) nei pazienti con diagnosi di axPsA appartenti al gruppo ASAS/BP (in rosso), a paragone con i pazienti axPsA appartenenti al gruppo non-ASAS/BP (in grigio). **Abbreviazioni:** BP: Back Pain; axPsA & pPsA: Artrite Psoriasica con coinvolgimento assiale o periferico, rispettivamente; Pso: psoriasis senza diagnosi di PsA; mNY: criteri di New York modificati per la sacroileite radiografica; MRI: risonanza magnetica; SIJ: articolazione sacroiliaca.

INDEX

Tra i pazienti con axPsA del gruppo non-ASAS/BP, la sacroileite radiografica è stata rilevata in 1/6 (16,7%) pazienti, mentre alterazioni infiammatorie attive e strutturali post-infiammatorie alla RMN sono state rilevate rispettivamente in 5/6 (83,3%) e 4/6 (66,7%) pazienti per le articolazioni sacroiliache ed in 1/6 (16,7%) e 2/6 (33,3%) pazienti per la colonna vertebrale (Fig. 1B).

Conclusioni. Questo studio dimostra che una considerevole proporzione di pazienti con psoriasi e lombalgia, ad insorgenza oltre i 45 anni o acuta, può presentare infiammazione assiale attiva e quindi essere affetto da axPsA, evidenziando la necessità di criteri classificativi specifici che considerino le peculiari caratteristiche cliniche rispetto ai pazienti con axSpA.

BIBLIOGRAFIA

1. Luchetti Gentiloni MM, et al. Rheumatology. 2023: kead566.
2. Proft F. et al. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 1534-40.

INDEX

MINIMAL SPINAL RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN PATIENTS WITH RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS OVER 2 YEARS OF BIMEKIZUMAB TREATMENT: RESULTS FROM A PHASE 3 OPEN-LABEL EXTENSION STUDY

X. Baraliakos [1], S. Ramiro [2,3], W.P. Maksymowych [4], M. Østergaard [5,6], U. Massow [7], C. Fleurinck [8], T. Vaux [9], C. Prajapati [9], A. Marten [7], N. de Peyrecave [8], S. Cagnetti [10], D. Poddubnyy [11,12]

[1]Ruhr-University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Bochum, Germany; [2]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [3]Zuyderland Medical Center, Heerlen, The Netherlands; [4]University of Alberta, Department of Medicine, Edmonton, Alberta, Canada; [5]Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [6]Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark; [7]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany, [8]UCB Pharma, Brussels, Belgium; [9]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [10]UCB Pharma, Milan; [11]Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Berlin, Germany; [12]German Rheumatism Research Centre, Department of Epidemiology, Berlin, Germany

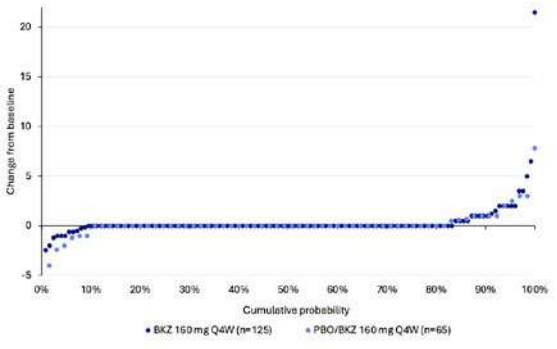
Purpose of the work. Pre-clinical data suggest that dual inhibition of interleukin (IL)-17A and IL-17F may have stronger inhibitory effects on new bone formation in axial spondyloarthritis (axSpA) versus IL-17A inhibition alone (1). We evaluate the impact of bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL-17A, on the 2-year spinal radiographic progression of patients (pts) with radiographic (r-)axSpA up to 5 years (2).

Materials and methods. At Week (Wk)52 of BE MOBILE 2 (NCT03928743) (3), eligible pts could enter an ongoing open-label extension (OLE; NCT04436640), where all pts received subcutaneous BKZ 160mg every 4 wks. Baseline and Wk104 spinal radiographs were assessed using modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). At both timepoints, 2 central readers were used, with an adjudicator if change scores differed by ≥5 mSASSS points; all readers were blinded to timepoint. The average of change scores across readers was determined; if 3 readers were used, an average of the 2 closest scores was calculated. We report mean and cumulative probability of change from baseline (CfB) in mSASSS at Wk104 and the proportion of non progressors, using definitions mSASSS CfB ≤0.5 and mSASSS CfB <2. Potential predictive factors for spinal radiographic progression (mSASSS CfB ≥2), namely baseline mSASSS, age, sex, BMI (<30 versus ≥30), ethnicity, smoking status, baseline ASDAS (≤2.1 versus >2.1), baseline hs-CRP (≤5 versus >5 mg/L), prior tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) use, and ASDAS and ASAS40 response at Wk104, were assessed using logistic regression models.

Results. Of 332 pts with r-axSpA randomised in BE MOBILE 2, 286 (86.1%) entered the OLE and 267 (80.4%) completed Wk104. Of these, 71.9% (192/267) of pts were male and 16.1% (43/267) were TNFi-inadequate responders. At Wk104, 71.2% (190/267) of pts with r-axSpA had an mSASSS available. In these pts, the mean (SD) mSASSS score at baseline was 7.3 (13.8) and CfB at Wk104 was 0.3 (1.9). 157/190 pts had no spinal radiographic progression at Wk104 with BKZ (Figure). Proportion of non progressors at Wk104, defined as mSASSS CfB ≤0.5, was 85.3% (162/190). The proportion of non progressors at Wk104, defined as mSASSS CfB <2, was 92.1% (175/190), which included 83.1% (69/83) of the pts who had existing structural damage (mSASSS ≥2) at baseline. No potential predictive factors were associated with a significantly increased likelihood of spinal radiographic progression (all p>0.05).

Conclusions. Minimal spinal radiographic progression and a high proportion of non-progressors, including in those with baseline spinal damage, was demonstrated at 2 years of treatment with BKZ in pts with r-axSpA.

Figure. Cumulative probability of mSASSS CfB at Week 104 (OC)



Randomised set. Includes patients in the X-ray sub-study with valid X-ray assessments at baseline and Week 104 (N=190). Patients were randomised to receive subcutaneous BKZ 160 mg Q4W or placebo to Week 16; all patients received subcutaneous BKZ 160 mg Q4W from Week 16. mSASSS scores range from 0–72, with lower scores indicating less structural damage. BKZ: bimekizumab; CfB: change from baseline; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W; every 4 weeks.

References: 1. Shah M. RMD Open 2020;6:e001306; **2.** Deodhar A. Arthritis Rheumatol 2023;75(suppl 9); **3.** van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2023;82(4):515–26.

Acknowledgements: Funded by UCB Pharma. Editorial support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

INDEX

PO:01:020

THE CHALLENGE OF IBD-RELATED ARTHRITIS SCREENING QUESTIONNAIRES IN EARLY AND MAINLY ENTHESITIC PHENOTYPES

N. Cabas [1], S. Cacioppo [1], I. Govannini [1], C. Zoratti [2], D. Berretti [3], M.M. Lucchetti Gentiloni [4], G. Terrosu [5], M. Marino [3], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1], A. Zabotti [1]

[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DMED), University of Udine, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Cen, Udine; [2]Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste; [3]Department of Gastroenterology, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, University Hospital S. Maria della Mise, Udine; [4]Clinica Medica, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari-Università Politecnica delle Marche, and Diparimento Mecicina, Ancona; [5]General Surgery and Transplantation Unit, Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine

Introduzione. Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono patologie sistemiche che interessano tratto gastroenterico. Circa il 50% di questi pazienti può presentare delle manifestazioni extraintestinali di malattia (EIMs), fra queste, la più frequente è l'artrite IBD-relata (1). Nonostante questa nota associazione, rimane ad oggi un ritardo diagnostico fino a 5-10 anni. Recentemente, sono stati proposti 2 questionari dai nomi DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL) e IBd Identification of Spondyloarthritis Questionnaire (IBIS-q), con lo scopo di facilitare un rapido riconoscimento dell'artrite IBD-relata (2, 3).

Scopo del lavoro.

1) Determinare la prevalenza ed il fenotipo delle forme di artrite IBD-relata non diagnosticate in una coorte di pazienti affetti da IBD.
2) Verificare e confrontare la performance dei 2 questionari DETAIL e IBIS-q.

Materiali e metodi. Da aprile a ottobre 2023 sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da malattia di Crohn (CD) o Rettocolite Ulcerosa (UC), afferenti presso l'ambulatorio IBD dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine. I pazienti hanno compilato i questionari DETAIL e IBIS-q e successivamente hanno eseguito una valutazione reumatologica in cieco entro 2 settimane dalla compilazione dei questionari. Sono stati esclusi i pazienti di età inferiore 18 anni o con precedente diagnosi di artrite IBD-relata.

Risultati. Sono stati arruolati 203 pazienti, 26 esclusi perché già affetti da artrite IBD-relata. Dei rimanenti 177, 10/177 (5.6%) ha ricevuto una nuova diagnosi di artrite IBD-relata (Figura 1). La durata mediana dei sintomi prima della diagnosi di artrite è stata di 4 (IQR, 1.8-10.5) mesi. Il pattern esclusivamente entesitico con conferma ecografica (definizione OMERACT (4)) è stato il fenotipo più frequente (8/10 pazienti), seguito da quello assiale non radiografico (1/10) e articolare periferico (1/10). Lo SPARCC mediano di questi pazienti era 2 (IQR, 1-3) e i siti entesici più frequentemente coinvolti sono stati l'epicondilo, il tendine d'Achille e il tendine quadricipite (Figura 2). Il DETAIL ha dimostrato maggior specificità ma minor sensibilità rispetto al IBIS-q con una sensibilità del 40.0% (12.2-73.8) e una specificità del 84.4% (78.0-89.6) vs una sensibilità del 70.0% (34.8-93.3) e specificità del 74.3% (66.9-80.7).

Conclusioni. Questo studio riporta una significativa prevalenza di artriti IBD-relate non diagnosticate nella nostra coorte di pazienti IBD (5.6%). Il pattern esclusivamente entesico è risultato il più frequente nella nostra coorte di pazienti, probabilmente da correlarsi al recente esordio dei sintomi. Questo studio supporta l'importanza dell'entesi come sito di interessamento precoce di malattia nell'artrite IBD-relata e suggerisce di porre maggior attenzione sul dominio entesitico nei questionari di screening.

BIBLIOGRAFIA

1. Harbord M., et al. J Crohns Colitis. 2016 mar.
2. Benfaremo D., et al. J Rheumatol., 2021 feb.
3. Variola A., et al. J Crohns Colitis. 2020 dec.
4. Balint PV., et al. Ann Rheum Dis. 2018 dec.

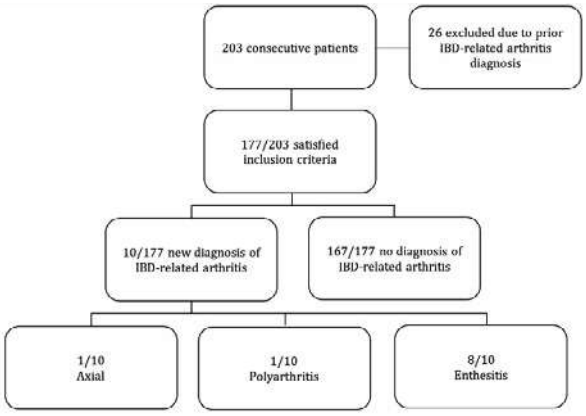


Figure 1. Flowchart of patients enrolled in the study.

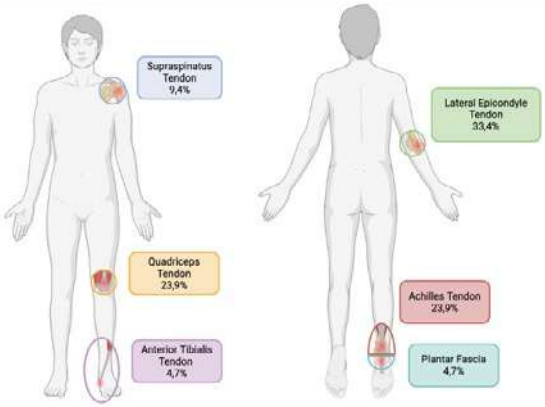


Figure 2. Sites of ultrasound confirmed enthesitis at the diagnosis of IBD-related arthritis.

INDEX

PO:02:021 - PO:02:040 SESSIONE POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (II)

INDEX

PO:02:021

TASSO DI PERSISTENZA DEL GUSELKUMAB IN UNA COORTE ITALIANA MULTICENTRICA (PROGETTO DI BIRRA)

A. Lo Gullo [1], S. Parisi [2], A. Becciolini [3], M. Paroli [4], E. Bravi [5], R. Andracco [6], V. Nucera [7], F. Ometto [8], F. Lumetti [9], A. Farina [10], P. Del Medico [11], V. Ravagnani [12], P. Scolieri [13], M. Larosa [14], M. Priora [15], O. Addimanda [16], R. Vitetta [17], A. Volpe [18], R. Foti [19], D. Giuggioli [9], C. Salvarani [9], A. Bezzi [20], F. Molica Colella [1], A. Marchesoni [19], A. Ariani [3]

[1]Rheumatology Unit Ao PApardo, Messina; [2] Rheumatology Department Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [3]Internal Medicine and Rheumatology Unit University Hospital of Parma; [4]Sapienza University of Rome; [5]Rheumatology Unit Guglielmo da Saliceto Hospital, Piacenza; [6]Internal Medicine Unit Imperia Hospital, Imperia; [7]Rheumatology Unit ASL Novara; [8]Rheumatology Unit Azienda ULSS 6 Euganea, Padova; [9]Rheumatology Unit Azienda USL of Modena and AOU Policlinico of Modena; [10]Internal Medicine Unit Augusto Murri Hospital, Fermo; [11]Internal Medicine Unit Civitanova Marche Hospital, Civitanova Marche; [12]Rheumatology Unit Santa Chiara Hospital, Trento; [13]Rheumatology Unit Nuovo Regina Margherita Hospital, Roma; [14]Division of Rheumatology Azienda Sanitaria Locale 3 Genovese, Genova; [15]Rheumatology Unit ASL CN1, Cuneo; [16]Rheumatology Unit AUSL of Bologna; [17]Unit of Rheumatology ASL VC SantAndrea Hospital, Vercelli; [18]Unit of Rheumatology IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; [19]Gaetano Pini, Milano; [20]Unit of Rheumatology San Marco Hospital, Catania

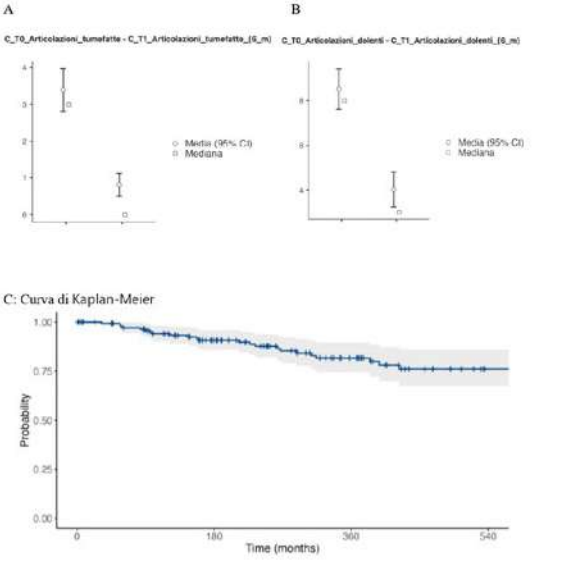
Scopo. Guselkumab è un inibitore dell'interleuchina 23 approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica. L'obiettivo dello studio è di valutare il tasso di mantenimento (DRR) di guselkumab a 6 and 12 mesi in una coorte italiana di pazienti con artrite psoriasica (PsA).

Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con PsA da 26 centri italiani. I dati raccolti sono stati: anamnesi generale (età, sesso, durata di malattia, tipo di interessamento) e farmacologica e l'attività di malattia (DAPSA, BASDAI). La curva di Kaplan-Meier è stata utilizzata per valutare la DRR.

Risultati. Sono stati inclusi 174 pazienti con una età di 56.2±12.3, uomini il 31%; Il BMI medio era 26.24±5.41; 72% erano non fumatori, la durata di malattia media era di 96.33±77.29 mesi. La maggior parte dei pazienti aveva un interessamento periferico 89.9% mentre 58 (34.3%) dei pazienti presentavano anche un interessamento assiale. La linea mediana di trattamento era 3 (IQR 2-4); 24 pazienti erano in prima linea, 56 in seconda linea e 94 erano in terza o più linee; 58 pazienti erano trattati contemporaneamente con csDMARDS. Ai mesi 6, e 12 la DRR era rispettivamente di 90.7% (95% CI, 85.9-95.9%), 81.6% (95% CI, 74.5-89.5%), rispettivamente. Dopo 6 e 12 mesi si assisteva ad una significativa riduzione del DAPSA Fig. 2.

Conclusioni. Guselkumab ha dimostrato una buona DRR a 6 e 12 mesi in pazienti con insufficiente risposta ad una o più linee di trattamento e con una riduzione dell'attività di malattia evidenziabile già a 6 mesi.

Figura 1: A: articolazioni tumefatte T 0 e 6 mesi; B: articolazioni dolenti T0 e 6 mesi; C: Proteina C-reattiva a T0 e 6 mesi, D: DAPSA a T 0 e 6 mesi. C: Curva di Kaplan-Meier



INDEX

PO:02:022

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA COMBINATA CON DUE bDMARDs NELL'ARTOPATIA PSORIASICA: UNA SERIE MONOCENTRICA

C. Di Giorgi, E. Bozzalla Cassione, J. Dichiara, D. Sorace, L. De Stefano, C. Montecucco, S. Bugatti
Dipartimento di Medicina Interna - Divisione di Reumatologia, Università di Pavia

Scopo del lavoro. Sebbene siano state identificate numerose citochine comuni implicate nella patogenesi sia di psoriasi (PSO) che di artrite psoriasica (PsA), tutte ad oggi target di farmaci biotecnologici (bDMARD), una quota di pazienti affetti da PsA manca il raggiungimento di un soddisfacente controllo articolare o cutaneo andando ad agire su una singola via citochinica. L'utilizzo di una terapia combinata tra bDMARDs si presenta come una possibile soluzione efficace in questi pazienti, tuttavia non è ad oggi pratica clinica in quanto poco studiata e con un atteso aumento del rischio infettivo. Questa case-series indaga efficacia e sicurezza della terapia combinata real-life in corso di PsA.

Materiali e metodi. Quattro pazienti affetti PsA ed avviati a trattamento combinato con due bDMARDs sono stati seguiti prospetticamente per almeno 6 mesi e 3 visite. Ad ogni visita è stata raccolta una clinimetria articolare completa, una valutazione dell'interessamento cutaneo e sono stati registrati eventuali effetti collaterali clinici o ematochimici ed infezioni intercorrenti. La remissione cutanea è stata definita come Body Surface Area (BSA) <1%, quella articolare a seconda dell'interessamento assile o periferico con ASDAS<1.3 o DAPSA≤4, rispettivamente.

Risultati. Dei 4 pazienti avviati a terapia combinata 2 hanno ricevuto indicazione per uno scarso controllo cutaneo e 2 per uno scarso controllo articolare in corso di terapia con bDMARD. Tutti i pazienti hanno ricevuto un anti-TNFalfa che in 3 casi è stato associato a un anti-IL23, e nel restante caso a un anti-IL17. I 2 pazienti con indicazione articolare avevano fallito ognuno 7 bDMARDs/small molecules, mentre i 2 pazienti con indicazione cutanea avevano fallito 1 e 2 bDMARDs. In questi ultimi la scelta della terapia combinata è stata dettata dalle manifestazioni extra-articolari, in particolare la concomitante presenza di Rettocolite Ulcerosa e di uveite. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, cosi come gli outcome sono riportati in Tabella 1. Il follow up mediano (range) dall'avvio di terapia combinata è stato di 195 (120-370) giorni. Tutti i pazienti (4/4) hanno avuto un miglioramento dello stato clinico dall'avvio della terapia, tuttavia 1 paziente ha avuto un flare cutaneo a 12 mesi. I 2 pazienti con indicazione cutanea hanno raggiunto la prima remissione a 120 e 150 giorni. Dei 2 pazienti con indicazione articolare uno soltanto ha raggiunto la remissione a 55 giorni. All'ultimo follow-up 2/4 pazienti erano in remissione per l'indicazione d'avvio della terapia combinata. Un singolo paziente (1/4) ha riportato un evento infettivo non grave (bronchite afebbrile) e nessun paziente (0/4) ha avuto esperienza di effetti collaterali clinici o ematochimici.

Conclusioni. La terapia combinata con bDMARD potrebbe essere una soluzione efficace in alcuni pazienti selezionati affetti da artropatia psoriasica senza comportare immancabilmente un aumento del rischio infettivo o degli effetti collaterali.

Tabella 1

Soggetto	1	2	3	4
Età/sesso	30 anni- M	54 anni - F	66 anni - F	35 anni - F
Body Mass Index	31 Kg/m2	32 Kg/m2	38.9 Kg/m2	28 Kg/m2
Tabagismo (packs/year)	Attivo (7)	Mai	Mai	Attivo (20)
Comorbidità	- Asma allergico; - Varicocele; - Ernia mediana-paramediana L5-S1	- LH 2001 (guarita); - Diverticolite; - Osteoporosi; - Fibromialgia secondaria	- Obesità; - Artrosi polidistrettuale; - TVP arto inferiore dx nel 2021; - OSAS; - STC trattate chirurgicamente; - Diverticolosi; - GERD.	- Ipertensione arteriosa;
Diagnosi PsA*/PsO^	11 anni/ 5 anni	3 anni/2 anni	13 anni/ 2.5 anni	3 anni/6 anni
Coinvolgimento articolare	Assile	Assile e periferico	Periferico	Assile
Coinvolgimento cutaneo	Psoriasi palmo-plantare pustolosa	Psoriasi volgare	Psoriasi ungueale	Psoriasi palmo-plantare pustolosa
Manifestazioni extra articolari - anni	RCU[A] - 6 anni	Uveite – 3 anni	Nulla	Nulla
Terapia fallite (bDAMRDS[†]) n°	2	1	7	7
Terapia fallite (bDAMRDS)	MTX[W], ADA[#], IFX[$]-mono	ADA[#]-mono	MTX[W], ETA[&], ABA[#], SARI[β], BARI[£], GOL[ø], ADA[#],SECU[ł]-mono	MTX[W], IXE[ł], ADA[#], USTEK[ł], CZP[¢], UPA[§], IFX[$], GUSE[¥]-mono
Indicazione alla terapia combinata	Buon controllo RCU[A] e assile ma con resistenza della PsO^	Buon controllo articolare ed oculare ma resistenza della PsO^	Scarso controllo articolare in multipli failure	Buon controllo articolare ma progressiva perdita del controllo sulla PsO^
Dominio di malattia non controllato	Cutaneo	Cutaneo	Articolare	Articolare
Combination Therapy	IFX[$] 120 mg e2w + GUSE[¥] sc 100 mg e8w	ADA[#] sc 40 mg e2w + RISA[ø] 150 sx e12w	SECU[ł] 300 mg e4w + ETA[&] 50mg ew	GUSE[¥] sc 100 mg e8w + IFX[$] ss 120 mg e2w +
Risposta clinica	Miglioramento - flare al T12	Miglioramento	Miglioramento	Miglioramento
Giorni per prima remissione cutanea/articolare	110	150	Non ancora raggiunta	55
Giorni di terapia combinata	370	240	120	150
Ultima visita	- PsO*: BSA[§] 2% - PsA^: ASDAS[§] 0.92	- PsO*: BSA[§] <1% - PsA^: ASDAS[§] 2.25 (concomita fibromialgia)	- PsA^: DAPSA[£]34.04; - PsO*: stabile coinvolgimento ungueale	- PsA^: ASDAS[§] 1.04 - PsO*: BSA[§] 2%
Eventi avversi	Nulla	Nulla	Nulla	Nulla
Infezioni	Singolo episodio bronchitico a 120 giorni	Mai	Mai	Mai

*Pso: psoriasi cutanea; ^PsA: artropatia psoriasica; †bDMARDs: biological disease modifying anti-rheumatic drugs; ARCU: rettocolite ulcerosa; WMTX: metotressato; #ADA: Adalimuamb; $IFN: Infliximab; ¥ GUSE: Guselkuamb; &ETA: Etanercept; #ABA: Abatacept; β SARI: Sarilumab; £BARI: Baricitinib; øRISA: Risankizumab; øGOL: Golimuamb; łSECU: Secukinumab; łIXE: Ixekizumab; łUSTEK: Ustekinumab; ¢CZP: Certolizumab; §UPA: Upadacitinib; $ BSA: Body Surface Area; § ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; £ DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

INDEX

PO:02:023

DIVERSO PROFILO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON IL17I, IL23I E JAKi: RISULTATI DI UN CENTRO DI TERZO LIVELLO

F. Cristiano, G. Peluso, A. Capacci, P. Rubortone, G. Calabrese, E. De Lorenzis, G. Natalello, M.A. D'Agostino, A. Ortolan
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Scopo dello studio. La scelta del trattamento nell'artrite psoriasica (PsA) tra antagonisti dell'IL23, IL17 e JAK (IL23i, IL17i, JAKi) rappresenta oggi una sfida e le evidenze a supporto della selezione di un farmaco rispetto agli altri sono limitate. È quindi importante capire le motivazioni cliniche che guidano la scelta terapeutica, e come i dati derivanti dai trial randomizzati siano traslati alla pratica clinica. L'obiettivo dello studio è stato dunque confrontare le caratteristiche cliniche e demografiche di pazienti che iniziavano IL17i, IL23i o JAKi.

Materiali e metodi. Questo studio retrospettivo ha arruolato pazienti affetti da PsA (criteri CASPAR) che iniziavano IL17i, IL23i o JAKi nel periodo tra Gennaio 2022-Aprile 2024. Dati demografici e antropometrici sono stati raccolti all'inizio del trattamento (T0) e dopo sei mesi di follow up (T1). Le comorbidità dei pazienti sono state raccolte secondo il Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI). Sono stati raccolti gli indici clinimetrici compreso l'indice di attività di malattia nell'artrite psoriasica (DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis), il coinvolgimento entesitico (LEI, Leeds Enthesitis Index) e cutaneo (BSA, Body Surface Area). È stato calcolato il deltaDAPSA (differenza tra il DAPSA tra il T0 e il T1). Le variabili continue sono state confrontate nei gruppi con l'ANOVA e le variabili categoriali attraverso il Test del Chi-Quadrato. Valori P <0.05 sono stati considerati significativi.

Risultati. Sono stati arruolati 145 pazienti con età media di 56.1±12.64 e durata media di malattia di 8.14±8.8: 75 iniziavano IL17i, 40 IL23i e 30 JAKi e rispettivamente il 40%, 51% e 47% erano maschi. I pazienti che iniziavano JAKi erano più giovani (Tabella). Al T0 si rilevavano differenze statisticamente significative per: numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, VAS dolore e VAS attività di malattia, VAS attività di malattia secondo l'esaminatore e i punteggi DAPSA. Tutti questi indici erano più alti in pazienti che iniziavano JAK>IL17>Il23. I pazienti che iniziavano IL23i presentavano un coinvolgimento cutaneo più severo. Al T1, 7 pazienti hanno interrotto IL17i (3 per inefficacia, 4 per infezioni), 3 con IL23i (1 per inefficacia, 1 per infezioni e 1 per neoplasia), 5 con JAKi (4 per inefficacia, 1 per la lesioni mucocutanee). Il deltaDAPSA a 6 mesi era di 8.5±9.1 nel gruppo IL17i vs 3.9±8.1 nel gruppo IL23i vs 13.0±11.6 nel gruppo JAK.

Conclusioni. I pazienti che iniziavano JAKi e IL17i erano più giovani e con più alta attività di malattia, mentre i pazienti con IL23i erano meno giovani e con coinvolgimento cutaneo più esteso. Nella scelta di un particolare meccanismo d'azione farmacologico, le caratteristiche cliniche del paziente sono un fattore che va considerato quando si confrontano negli studi osservazionali pazienti in trattamenti diversi. Studi longitudinali prospettici sono necessari per determinare la miglior scelta di trattamento per ciascun paziente.

Tabella. Caratteristiche dei pazienti che iniziavano farmaci biotecnologici IL17i, IL23i e JAKi

VARIABILI	IL17i N=75	IL23i N=40	JAKi N=30	p
ETA' (anni), media ± DS	56.7±10.8	63.5±11.9	50.1±12.9	<0.0001
SESSO MASCHILE, n° (%)	30 (40.0%)	20 (51.2%)	14 (46.7%)	0.49
FUMATORE ATTIVO, n° (%)	17 (22.1%)	13 (33.3%)	8 (26.7%)	0.60
NAIVE, n° (%)	28 (37.3)	12 (30.8)	9 (30.0)	0.68
BMI, media ± DS	27.7±5.6	26.7±6.9	26.9±5.2	0.65
RDCI, mean ± DS	1.6±1.8	1.6±1.7	1.1±1.3	0.40
FIBROMIALGIA, n° (%)	19 (25.3%)	6 (15.0%)	7 (23.3%)	0.44
DURATA DI MALATTIA (anni), media ± DS	8.4±7.9	8.7±8.5	8.1±8.5	0.96
COINVOLGIMENTO ASSIALE, n° (%)	18 (23.4%)	3 (8.8%)	7 (21.2%)	0.18
COINVOLGIMENTO PERIFERICO, n° (%)	70 (93.3%)	38 (95.0%)	29 (96.7%)	0.78
ENTESITE, n° (%)	36 (48%)	22 (56.4%)	14 (46.7%)	0.64
DATTILITE, n° (%)	16 (21.3%)	9 (22.5%)	10 (33.3%)	0.41
PSORIASI, n° (%)	69 (92.2%)	38 (95.0%)	25 (83.3%)	0.22
ONICOPATIA, n° (%)	16 (21.3%)	6 (22.5%)	3 (10.0%)	0.34
PSA MUTILANTE, n° (%)	1 (1.3%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0.68
UVEITE, n° (%)	2 (2.8%)	2 (5.0%)	1 (3.3%)	0.81
ARTICOLAZIONI DOLENTI (66/68), media ± DS	4.2±4.1	3.0±4.3	7.4±7.4	0.001
ARTICOLAZIONI TUMEFATTE (66/68), media ± DS	1.9±2.8	1.5±3.6	3.5±2.9	0.02
VAS DOLORE (PAZIENTE) (0-10), media ± DS	6.5±1.7	5.4±2.7	7.7±1.0	<0.0001
VAS ATTIVITA' DI MALATTIA (PAZIENTE) (0-10), media ± DS	6.4±1.8	5.4±2.7	7.6±1.1	0.0001
PCR mg/L, media ± DS	4.0±4.3	9.2±21.5	10.0±11.3	0.03
VAS DOLORE (MEDICO), media ± DS	4.9±1.7	2.9±2	5.4±1.2	<0.0001
BSA (0-100%), media ± DS	5.4±10.1	13.8±14.7	1.1±1.3	<0.0001
LEI (0-6), media ± DS	0.4±0.9	0.3±0.9	0.5±1.1	0.58
DAPSA, media ± DS	19.4±8.0	16.3±12.6	27.1±9.7	0.0001
FANS concomitanti, n° (%)	35 (48.6%)	13 (29.0%)	20 (67.9%)	0.12
Glucocorticoidi concomitanti. n° (%)	2 (2.9)	3 (8.1%)	9 (31.0%)	<0.0001
MTX concomitanti, n° (%)	16 (20.5)	7 (21.2)	6 (21.7)	0.77
SSZ concomitanti, n° (%)	1 (1.4)	0 (0)	2 (6.9)	
LFN concomitanti, n° (%)	4 (5.5)	2 (6.1)	2 (6.9)	

Legenda. *PSA= Artrite Psoriasica; BMI= Body Mass Index; RDCI= Rheumatic disease comorbidity index; VAS= Visual Analogue Scale; PCR= Proteina C Reattiva, BSA= Body Surface Area, LEI= Leeds Enthesitis Index, DAPSA= Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, FANS=Anti-infiammatori non steroidei; DMARDs=Disease modifying antirheumatic drugs; MTX= Methotrexate; SSZ= Salazopirina; LFN= Leflunomide. I dati sono espressi come frequenza (percentuale) o media ± deviazione standard.*

INDEX

PO:02:025

GUSELKUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO ULTRASONOGRAFICO MULTICENTRICO ESPLORATIVO

N. Boffini [1], A. Adinolfi [2], A. Batticciotto [3], N. Ughi [2], A. Cappelli [3], O.M. Epis [2], L. Dagna [1]
[1]UnIRAR Ospedale San Raffaele, Milano; [2]SC Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;
[3]S.S.D. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Circolo Varese, ASST dei Sette Laghi, Varese

Scopo del lavoro. Valutare L'andamento delle principali lesioni ecografiche della PsA in una coorte di pz che iniziavano trattamento con Guselkumab (GUSE).
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pz afferenti alle UO di Reumatologia degli ospedali Niguarda, Varese e San Raffaele nel periodo da aprile a dicembre 2023 a cui è stata prescritto, secondo pratica clinica, GUSE. Sono stati raccolti i dati anamnestici, clinici ed ultrasonografici al basale (T0), dopo 2(T1), 4 (T2) e 6 mesi (T3). All'US, è stata valutata la presenza di ipertrofia sinoviale (GS) e power Doppler (PD) a livello di I-V MCF, I-V IFP, polsi, ginocchia e I-V MTF bilateralmente. Sono stati studiati i compartimenti estensori del polso, il flessore comune/i flessori propri delle dita e gli estensori delle dita della mano, rispettivamente per la ricerca di tenosinovite e peritendinite. Infine, sono state valutate le entesi dell'epicondilo laterale, del quadricipite, l'inserzione prossimale e distale del tendine rotuleo e l'entesi achillea bilateralmente in accordo con score e definizioni OMERACT (2). I dati sono stati analizzati con STATA (versione 15) e sono state effettuate analisi uni e multivariate, aggiustando per confondenti prestabiliti (età, sesso, psoriasi, DAS28, DAPSA).
Risultati. Abbiamo arruolato 26 pz, di cui il 48% donne, con età media pari a 57.87 anni (SD±12.94) e concomitante psoriasi nell'88% dei casi. Al T0, il DAS28 medio era di 3.09 (SD±1.08) e il DAPSA di 15.23 (SD±8.78). Alla valutazione ecografica basale, si è osservata una mediana di 4 articolazioni GS+ (range 0-17), un PD+ mediano pari 0.5 (range 0-11) e variabile coinvolgimento tendineo e delle entesi [entesiti (range 0-5, mediana 0), peritendiniti (range 0-5, mediana 0) e tenosinoviti (range 0-3, mediana 0)]. Le analisi uni e multivariate hanno evidenziato una significativa riduzione ($p<0.05$) del numero di peri tendiniti a T1 e T2, del numero di entesite a T2 e un trend di costante riduzione del numero di articolazioni GS+ e PD+ che tuttavia non raggiunge la significatività statistica.
Conclusioni. I risultati di questo studio esplorativo evidenziano già a due mesi un miglioramento per la maggior parte delle lesioni ecografiche valutate nei pz con PsA in trattamento con GUSE, ma andranno ulteriormente confermati incrementando la numerosità campionaria e prolungando il tempo di follow up.

BIBLIOGRAFIA

1. Coates LC, Hodgson R, Conaghan PG, et al. "MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis". Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012; 26: 805-22.
2. Bruyn GAW, Siddle HJ, Hanova P, et al. Ultrasound of Subtalar Joint Synovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of an OMERACT Reliability Exercise Using Consensual Definitions. J Rheumatol. 2019 Apr; 46(4): 351-9.

INDEX

PO:02:026

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE CON GUSELKUMAB E TOFACITINIB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA: UN CASE REPORT

G. Benanti [1], A. Tomelleri [2], E. Baldissera [2], A. Cariddi [2], N. Boffini [2], S.L. Calvisi [2], N. Farina [2], M. Matucci Cerinic [1,2], L. Dagna [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]IRCCS San Raffaele, Unità Immunologia Reumatologia Allergologia e Malattie Rare, Milano

Il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) refrattaria agli immunosoppressori tradizionali (csDMARD) prevede l'impiego di farmaci biologici o target (b/tDMARD). La combinazione di due diversi b/tDMARD è stata proposta come opzione terapeutica eccezionale in pazienti con PsA aggressiva e polirefrattaria. In letteratura esistono dati riguardo alla combinazione di due bDMARD, ma non esistono dati in merito alla combinazione di farmaci inibitori dell'IL-23 e JAK inibitori (JAKi), approccio invece sperimentato in ambito gastroenterologico.

Qui presentiamo il caso di una paziente affetta da PsA trattata con terapia di combinazione con tofacitinib e guselkumab.

La paziente è una donna di 33 anni, affetta da psoriasi cutanea sin dall'infanzia, e con sovrapposta diagnosi dal 2010 di PsA articolare erosiva, trattata negli anni con numerose linee di b/tDMARD (adalimumab, etanercept, ustekinumab, infliximab, secukinumab, golimumab, ixekizumab, upadacitinib), in monoterapia o in associazione a csDMARD (metotrexate, leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina). Tali linee terapeutiche hanno portato in tutti i casi a un controllo inadeguato di uno o entrambi i domini di malattia, con necessità di mantenere terapia steroidea cronica maggiore a 5mg/giorno di prednisone.

A giugno 2023, in terapia con etanercept 50mg/7 giorni, methotrexate (MTX) 15mg/7 giorni e prednisone 10 mg/giorno, la paziente presentava sia artrite (DAPSA=45) che psoriasi cutanea (PASI=7.5) attive. Si avviava quindi tofacitinib 5mg x 2/giorno in sostituzione di etanercept. Dopo 6 mesi di terapia, si assisteva a una completa remissione dell'artrite (DAPSA=4); la psoriasi cutanea invece peggiorava (PASI=12.6). Data la refrattarietà a numerose linee terapeutiche, previa acquisizione di consenso informato, si potenziava la terapia aggiungendo guselkumab 100 mg/8settimane (dopo induzione) a tofacitinib, e sospendendo MTX. Già dopo un mese di terapia, la psoriasi cutanea andava incontro a netta regressione (PASI=3.7). In occasione dell'ultima valutazione, dopo 6 mesi di terapia combinata, tale remissione si manteneva e riguardava entrambi i domini di malattia (DAPSA=4, PASI=1.4), consentendo di ridurre prednisone a 2.5 mg/giorno. Per tutto il corso della terapia non sono stati osservati eventi avversi, in particolare di tipo infettivo.

Quadri complessi di PsA rappresentano una sfida per il reumatologo, in quanto in questi pazienti le terapie più adatte ad un dominio spesso non permettono il pieno controllo degli altri. I JAKi bloccano numerose citochine, tuttavia presentano limitata attività su IL12/23, citochine centrali nella fisiopatologia della psoriasi cutanea. Nel nostro caso, ciò ci ha portato a ipotizzare che il potenziamento della terapia con l'aggiunta di guselkumab potesse aggiungere un beneficio addizionale. Tale scelta è stata motiva anche dall'ottimo profilo di sicurezza di guselkumab, soprattutto in termini di rischio infettivo. Il dato qui presentato, seppure ristretto a una singola paziente e con una durata di follow-up limitato, suggerisce che la strategia di combinazione di JAKi e inibitori di IL-23 possa rappresentare un'opzione terapeutica nei casi di PsA più aggressivi.

INDEX

PO:02:027

GUSELKUMAB REAL-WORLD DATA: EFFICACY AND SAFETY IN A COHORT OF 242 PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS – PRELIMINARY RESULTS AT WEEK 24 FROM AN ITALIAN MULTICENTER RHEUMATOLOGICAL STUDY GROUP

R. Foti [1], V. Paci [2], A. D'antonio [3], I. Pantano [4], G.F. Miceli [5], P. Leccese [6], A. Di Matteo [7], A. Carletto [8], E. Celletti [9], G. Amato [1], I. Cangemi [10], I. De Andres [11], U. Massafra [12], S. Montalbano [13], L. Navarini [14], A. Panaccione [15], A. Parisi [16], A. Picchianti Diamanti [17], I. Puca [18], S. Corrao [10], V. Venerito [19], M. Rossini [7], F. Ciccia [3], E. Filippucci [7], G. Lopalco [19], M.S. Chimenti [3], R. Foti [1], M.M. Lucchetti Gentiloni [2]

[1]Division of Rheumatology, A.O.U. Policlinico-San Marco, Catania; [2]Clinical Medicine and Internal Medicine Residency Program, Department of Clinical and Molecular Sciences, AOU Marche, Ancona; [3]Rheumatology, allergology and Clinical Iimmunology, University of Rome Tor Vergata, Roma; [4]Rheumatology Unit, University of Campania L. Vanvitelli, Caserta; [5]Rheumatology, G. Martino Hospital, Messina; [6]Rheumatology, San Carlo Hospital, Potenza; [7]Rheumatology, Università Politecnica delle Marce, Jesi; [8]Rheumatology, Università degli Studi di Verona; [9]Rheumatology, SS Annunziata Hospital, Chieti; [10]Clinical Medicine II, ARNAS Ospedale Civico, Palermo; [11]Rheumatology, ARNAS Garibaldi Hospital, Catania; [12]Rheumatology, S. Pietro Fatebenefratelli Hospital, Roma; [13]Rheumatology, Ospedale San Giovanni Bosco e Ospedale del Mare, Napoli; [14]Rheumatology and Clinical Immunology, University of Rome Campus Bio-Medico, Roma; [15]Clinica Medica e Reumatologia, Santa Maria Hospital, Terni; [16]Rheumatology, AORN Cardarelli, Napoli; [17]Internal Medicine, Sant Andrea Hospital, Sapienza University, Roma; [18]Rheumatology, S.G. Moscati Hospital, Avellino; [19]Rheumatology Unit, University of Bari

Aim of the study. Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory spondyloarthropathy characterized by heterogeneous manifestations, including arthritis with peripheral/axial involvement that may be associated with extra-articular manifestations such psoriasis, uveitis and inflammatory bowel diseases. Guselkumab (GUS) is a selective IL-23 inhibitor, specifically targeting interleukin IL-23p19. In Italy, it received approval for treating PsA in December 2021. Although the efficacy of Guselkumab for psoriatic arthritis has been validated in three trials (DISCOVER-1 & 2 - phase III and COSMOS phase IIIb), there is limited real-world data available. This study aims to evaluate the efficacy and safety of Guselkumab in patients with moderate to severe psoriatic arthritis in a real-world setting, as investigated by an Italian multicenter rheumatological study group.

Methods. A retrospective, multicenter observational study has been initiated, with an estimated enrollment of over 350 PsA patients with or without peripheral arthritis, axial arthritis (sacroiliitis and/or spondylitis), enthesitis, dactylitis, and skin/nail psoriasis. Efficacy has been evaluated through clinical assessment, including swollen/painful joint counts for oligoarthritis/polyarthritis, and X-Ray/MRI for axial PsA. Additionally, specific score indices, such as DAPSA, ASDAS, VAS PAIN, BSA, and PASI, have been used for comprehensive evaluation. Clinical responses were evaluated at weeks 12 and 24. Preliminary results at week 24 are based on a cohort of 242 PsA patients.

Results. Results at 24 weeks are reported for a cohort of 242 patients, comprising 91 males and 151 females. Comorbidities

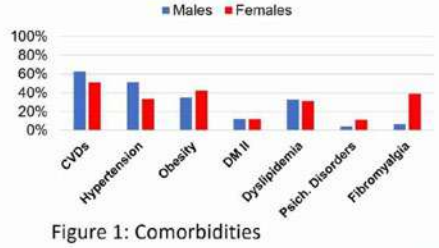


Figure 1: Comorbidities

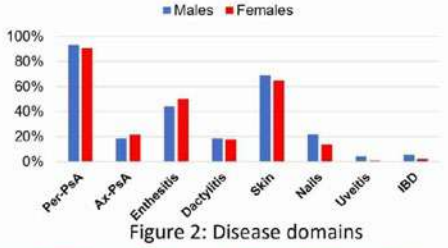


Figure 2: Disease domains

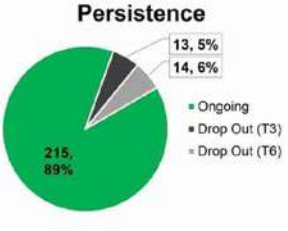


Figure 3: Therapy persistence

	Baseline	w12	p*	w24	p*
Nr. of patients (%)	242 (100.0)	242 (100.0)	/	229 (52.4)	/
Disease-Clinimetric Indexes					
Tender Joint Count, mean ± SD	6.7 ± 4.6	4.0 ± 3.5	<0.0001	2.7 ± 2.9	<0.001
Swollen Joint Count, mean ± SD	2.4 ± 2.3	1.3 ± 1.6	<0.0001	0.7 ± 1.0	<0.001
Leeds Enthesitis Index, mean ± SD	1.8 ± 1.6	1.3 ± 1.5	<0.0001	1.0 ± 1.3	0.028
Dactylitis, n. pts (%)	33 (13.6)	11 (4.5)	/	5 (2.2)	/
BSA-Pso, mean ± SD	2.4 ± 2.3	1.4 ± 1.6	<0.0001	0.7 ± 0.9	<0.0001
PASI, mean ± SD	2.4 ± 2.8	1.2 ± 1.6	<0.01	0.4 ± 0.6	<0.001
PhGA (scale 0-10) mean ± SD	6.5 ± 3.1	4.3 ± 2.2	<0.01	3.3 ± 2.0	<0.01
VAS pain (scale 0-10) mean ± SD	8.1 ± 2.5	5.4 ± 2.0	<0.0001	4.3 ± 1.9	<0.0001
CRP above u.l.n., n. (%)	94 (38.8)	56 (23.1)	/	54 (23.6)	/
Composite Scores & PROs					
DAPSA, mean ± SD	24.3 ± 8.5	17.8 ± 8.0	<0.0001	13.9 ± 6.9	<0.0001
ASDAS-CRP, mean ± SD	3.0 ± 1.0	2.2 ± 1.1	<0.0001	2.1 ± 0.8	<0.0001
PSAID, mean ± SD	4.6 ± 2.7	4.3 ± 2.2	<0.0001	2.3 ±1.5	<0.001

Table 1: Clinical parameters, clinimetric tests and clinical response to therapy in the study cohort

INDEX

and disease domains are summarized in Fig. 1 & 2. The mean age was 55.0 years, with a mean disease duration of 8.5 years. Among them, 85/242 (35.1%) had oligoarthritis, 157/242 (64.8%) had polyarthritis, 116/242 (48.0%) exhibited enthesitis, 44/242 (18.2%) exhibited dactylitis, 50/242 (20.7%) had prevalent axial involvement, and 161/242 (66.5%) had cutaneous involvement. Additionally, 32/242 (13.2%) were biologic-naïve and 210/242 (86.8%) were biologic-experienced, of which 137/242 (56.6%) were classified as multifailure.

Regarding joint efficacy, as illustrated in Table 1, significant improvement in the considered indices was observed at the 24 th week. Specifically, there was a reduction of 42.8% in DAPSA, 63.33% in ASDAS, and 46.91% in the VAS pain ($p<0.0001$). The swollen/painful joint count decreased in patients with oligoarthritis/polyarthritis.

Regarding skin efficacy, a significant 70.83% reduction in BSA compared to the baseline was evident at week 24 ($p<0.0001$).

No safety concerns were reported in this population, and only 14 patients (6%) dropped out (Fig. 3).

Conclusion. This data indicates that Guselkumab is effective and safe for treating moderate to severe psoriatic arthritis, with significant improvements in both joint symptoms and psoriatic skin lesions, including in patients with prior treatment experience. Notably, 86.8% of patients had previously tried other therapies, highlighting the significance of these findings.

INDEX

PO:02:030

SEX DIFFERENCES IN PSORIATIC ARTHRITIS: COMORBIDITIES AND CLINICAL PHENOTYPE IN A MONOCENTRIC COHORT

B. Monosi, I. Cristiano, E. Capparelli, P. Conigliaro, E. Greco, E. Cela, M. Fatica, M. Ferraioli, A. Bergamini, M.S. Chimenti
Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, University of Tor Vergata, Rome

Objectives. Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease affecting males and females equally. However, sex-specific differences in clinical presentation, disease activity, and comorbidities vary widely according to studies. This study aims at collating evidence on sex-related differences in a monocentric cohort of patients affected by PsA.
Methods. We performed a cross-sectional observational study including patients affected by PsA referring to our Rheumatology Unit. Demographic, clinical data and concomitant comorbidities were collected. Statistical analysis included mean and standard deviation for normally distributed variables. Continuous variables were compared by using unpaired T-test. Categorical variables were compared using Chi-squared test or Fisher's exact-test, as appropriate. P value <0.05 was considered significant.
Results. 415 patients were evaluated with a female-to-male ratio of 1.8. Mean age was similar between males (57.2 years old) and females (56.9 years old) as well as median age at PsA diagnosis (47 years old for both). A higher prevalence of smokers was observed among males with respect to females (53.3% males and 38.2% females, p=0.007). The prevalence of onychopathy, dactylitis, and enthesitis did not show any differences between the sexes, while the prevalence and the extension of psoriasis, measured through psoriasis activity and severity index score (PASI), were higher in males (p=0.0005 and p=0.01, respectively). The oligoarticular involvement was more frequent in males with a statistically significant difference (49.3% males vs 36.8% females, p=0.01). On the other hand, females showed a higher articular disease activity than males: disease activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA; median 16 in females vs 11 in males, p=0.03), tender joint count (median 6 in females vs 4 in males, p=0.0001), VAS activity (median 60 in females vs 50 in males, p<0.00001), and VAS pain (median 60 in females vs 60 in males, p=0.02) were all higher in female than male patients. Regarding comorbidities, cardiovascular diseases, dyslipidemia, and diabetes were more prevalent among male patients, but the difference with female patients was not statistically significant. On the contrary, hyperuricemia was significantly more prevalent in males than in females (31.5% males vs 12.7% females, p<0.0001). There was no sex difference in the rate of obesity (23.3% males vs 29.3% females). Lastly, chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed in 25 females (9.3%) and in 14 males (9.5%) and interstitial lung disease in 19 females (7%) and 8 males (5.4%) without a statistically significant difference.
Conclusions. This study highlights, from real-world data, that relevant differences exist between males and females. However, even if we are still far from understanding which are the molecular mechanisms behind the different phenotypic spectrum between the sexes, personalized medicine evaluating the impact of comorbidities related to sex in treatment management should be considered.

Table 1. Sex-differences in clinical manifestations and comorbidities in a cohort of PsA patients. SD: Standard Deviation; PsA: Psoriatic Arthritis; IQR: Interquartile Range; PsO: Psoriasis; TJC: Tender Joint Count; SJC: Swollen Joint Count; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; VAS: Visual Analogue Scale; PASI: Psoriasis Activity and Severity Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; CVDs: Cardiovascular Diseases; BMI: Body Mass Index.

	PsA cohort			
	n=415	Male (n=147)	Female (n=268)	P value
Age (years), *mean ± SD*	57 ± 13.2	57.2 ± 12.9	56.9 ± 13.4	0.8
Age (years) at PsA diagnosis, *median (IQR)*	47 (17)	47 (15)	47 (19)	0.7
Smoke, *n (%)*	144 (43.8)	65 (53.3)	79 (38.2)	**0.007**
Disease domains				
PsO, *n (%)*	328 (80.4)	130 (89.6)	198 (75.3)	**0.0005**
Onychopathy, *n (%)*	141 (34.6)	54 (37.5)	87 (33.1)	0.4
Dactylitis, *n (%)*	98 (24.2)	38 (26.4)	60 (22.9)	0.4
Enthesitis, *n (%)*	165 (40.4)	63 (43.7)	102 (38.6)	0.3
Peripheral joint disease, *n (%)*	323 (79)	123 (84.2)	200 (76)	0.05
Oligoarticular, *n (%)*	169 (52.3)	72 (49.3)	97 (36.8)	**0.01**
Polyarticular, *n (%)*	154 (47.7)	51 (34.9)	103 (39.2)	0.4
Axial disease, *n (%)*	86 (21)	23 (15.7)	63 (23.9)	0.05
Disease activity				
TJC, *median (IQR)*	5 (7)	4 (5)	6 (8)	**0.0001**
SJC, *median (IQR)*	1 (3)	0 (3)	1 (3)	-
DAPSA, *median (IQR)*	14 (26)	11 (22.5)	16 (28)	**0.03**
VAS pain, *median (IQR)*	60 (40)	60 (30)	60 (30)	**0.02**
VAS activity, *median (IQR)*	50 (50)	50 (60)	60 (40)	**<0.00001**
PASI >10, *n (%)*	81 (34.9)	37 (45.1)	44 (29.3)	**0.01**
Lung disease				
COPD, *n (%)*	39 (9.4)	14 (9.5)	25 (9.3)	0.9
ILD, *n (%)*	27 (6.5)	8 (5.4)	19 (7)	0.5
Other comorbidities				
CVDs, *n (%)*	178 (44.4)	69 (48.6)	109 (42.1)	0.2
Dyslipidemia, *n (%)*	168 (44.9)	66 (47.5)	102 (43.4)	0.4
Hyperuricemia, *n (%)*	70 (19.6)	41 (31.5)	29 (12.7)	**<0.0001**
Diabetes, *n (%)*	54 (13.5)	23 (16.2)	31 (12.1)	0.2
BMI ≥30, *n (%)*	82 (27)	27 (23.3)	55 (29.3)	0.2

INDEX

PO:02:031

VALUTAZIONE DELLA RETENTION RATE DI IXEKIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: UNO STUDIO MONOCENTRICO REAL-LIFE

M. Mellone, M. Raimondi, I. Pantano, F. Ciccia
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

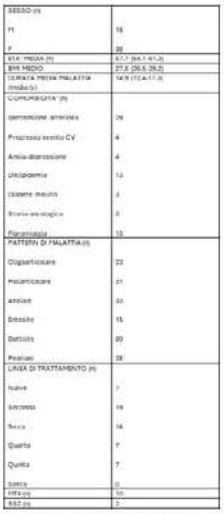
Scopo del lavoro. Ixekizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 anti-IL17A, approvato per il trattamento dei pazienti con Artrite Psoriasica (AP) e Psoriasi a placche moderata-severa. Ad oggi le informazioni sulla sua efficacia e sicurezza provengono principalmente da studi clinici randomizzati, mentre i dati sulla Retention Rate in real-life sono relativamente scarsi. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la Retention Rate in pazienti affetti da Artrite Psoriasica in terapia con Ixekizumab in un setting di real life.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 56 pazienti (38 donne e 18 uomini) affetti da AP soddisfacenti i criteri CASPAR, con coinvolgimento articolare assiale e/o periferico seguiti presso il nostro centro. Tutti i pazienti presentavano una moderata attività di malattia. Sette pazienti erano naive, più del 50% hanno ricevuto Ixekizumab come seconda/terza linea di trattamento. In accordo al tight control, i pazienti sono stati valutati al baseline e dopo 3, 6 e 12 mesi di terapia con Ixekizumab. La sopravvivenza in trattamento è stata valutata con una Kaplan-Meier.

Risultati. La Tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati nel nostro studio. Al baseline, tutti i pazienti presentavano una malattia articolare assiale e/o periferica attiva (DAPSA medio 20.34 (17.44-23.24) e BASDAI medio 4.5 (3.6-5.3)). Dopo 3 mesi di trattamento, tutti i pazienti mostravano un miglioramento significativo del DAPSA raggiungendo la bassa attività di malattia (Fig. 1), dato mantenuto fino a 12 mesi (Fig. 2). La risposta al trattamento con Ixekizumab non era influenzata dalla linea di trattamento (Fig. 3 e 4). Inoltre, abbiamo registrato una persistenza in terapia a 12 mesi del 73%. (Fig. 5). Non ci sono stati eventi avversi tali da determinare la sospensione del trattamento.

Conclusioni. Pochi sono i dati di real life che hanno esplorato la Retention rate di Ixekizumab a 12 mesi di trattamento. Uno studio spagnolo ha mostrato una persistenza in trattamento pari al 65%, mentre il PerfIL-17 ha evidenziato risultati anche maggiori (RR ad 1 anno 81%). I nostri risultati sono in linea con quanto già pubblicato. Lo studio spagnolo, inoltre, evidenziava che la Retention Rate non era influenzata dalle caratteristiche demografiche dei pazienti né da quelle di malattia. Queste analisi non sono state effettuate nel nostro studio a causa della limitata coorte di pazienti presa in esame. Il nostro studio ha dimostrato, in particolare, che nei pazienti refrattari alla terapia con più csDMARDs e bDMARDs, Ixekizumab è efficace nel controllo della malattia, garantendo un'ottima Retention Rate a 12 mesi.

I risultati sottolineano la necessità di ulteriori studi real-life per confermare questi dati sulla persistenza del trattamento a più lungo termine.



Tab. 1 Caratteristiche demografiche dei pazienti

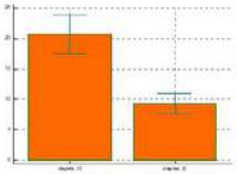


Fig. 1 DAPSA al baseline e dopo 3 mesi di terapia con Ixekizumab

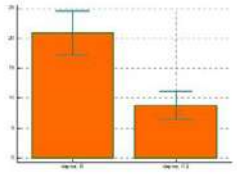


Fig. 2 DAPSA al baseline e dopo 12 mesi di terapia con Ixekizumab

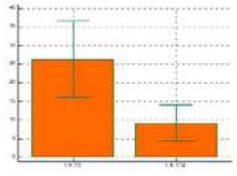


Fig. 3 DAPSA al baseline e dopo 12 mesi di terapia con Ixekizumab come I/II linea

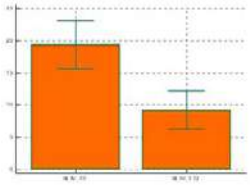


Fig. 4 DAPSA al baseline e dopo 12 mesi di terapia con Ixekizumab come III/IV linea

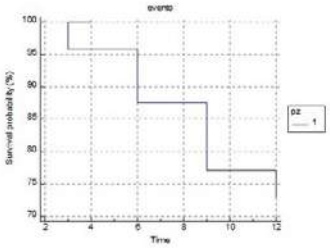


Fig.5 Retention Rate a 12 mesi di trattamento

INDEX

PO:02:033

OLIGOARTHRITIS IS THE PREDOMINANT PATTERN IN NEWLY ONSET PSORIATIC ARTHRITIS

I. Giovannini [1], F. Fagni [2], E. Errichetti [3], S. Cacioppo [1], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1], D. Simon [2], A. Zabotti [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Rheumatology and Immunology, University of Erlangen, Erlangen, Germany; [3]Clinica di Dermatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università di Udine

Introduction. Limited and controversial information concerning the progression from psoriasis (PsO) to psoriatic arthritis (PsA) are available. Recently, a EULAR task force has proposed a nomenclature representing a continuum of psoriatic disease (1).
Aim of our study is to explore the features and differences in PsA diagnosis among a prospective PsO to PsA cohort and new PsA diagnosis in the early arthritis clinic setting.
Methods. Between January 2015 and 31 December 2022, we selected patients diagnosed with incident PsA in a prognostic European PsO to PsA cohort, where the patients underwent best practice dermatological and rheumatological evaluation, and new PsA diagnosis in the Early Arthritis Clinic in the Italian center. The diagnosis was made upon CASPAR criteria fulfillment and clinical judgement. Clinical and laboratory features at PsA diagnosis were collected, including age, gender, body mass index (BMI), swollen (SJC) and tender joint count (TJC), Leeds enthesitis index (LEI), and inflammatory symptoms onset before the diagnosis.
Results. We included 144 patients in the analysis. 56 patients were incident PsA cases from the 'PsO to PsA prospective cohort (2), here defined as a unique "PsO to PsA cohort", whereas 88 patients were patients with a new diagnosis of PsA from an Early Arthritis Clinic, here defined as "EAC cohort".
The clinical features of the patients among the two cohorts were significantly different. Among the clinical examination, the mean SJC in the 'PsO to PsA cohort' was 1.4 (SD 1.1), whereas in the 'EAC cohort' was 3.5 (SD 3.2), showing a statistically significant difference ($p<0.001$). The same applies to the TJC, which were 3.0 (SD 3.6) in the 'PsO to PsA cohort' and 6.6 (SD 5.8) in the 'EAC cohort', demonstrating a statistically significant difference ($p>0.001$).
VAS pain and DAPSA were statistically significantly higher (<0.03) in the 'EAC cohort', with values of 57.5 (SD 15.8) and 22.8 (SD 9.4) respectively, compared to the 'PsO to PsA cohort', which had values of 47.6 (SD 25.0) and 15.3 (SD 7.9), respectively.
Furthermore, the mean inflammatory symptoms onset was 10 months before the PsA diagnosis in the 'EAC cohort', whereas was 2 months in the 'PsO to PsA cohort', showing a statistically significant difference ($p<0.001$). Complete features are reported in Table 1.

Conclusion: Our study provides new insights into the very early phases of clinical PsA, confirming oligarthritis as the commonest PsA presentation. In PsA, polyarthritis is likely an evolution from an oligoarticular form. A shared dermatological-rheumatological approach can greatly enhance our ability to identify PsA at an early stage and facilitate the prompt diagnosis and interception of oligoarticular patients.

REFERENCES

1. Zabotti, et al. Ann Rheum Dis. 2023 Sep.
2. Zabotti, et a. RMD Open. 2024 Apr 10.

Table 1. Features at PsA onset

N=144	PsO to PsA cohort (n=56)	EAC cohort (n=88)	P value
Male, n (%)	34 (60.1%)	41 (46.6%)	0.099
Age (years), mean (SD)	50.2 (13.1)	51.2 (10.9)	0.852
BMI, mean (SD)	29.3 (7.3)	26.5 (4.5)	**0.020**
Inflammatory symptoms before diagnosis (months), mean (SD)	2.1 months (3.1)	10.0 months (9.5)	**<0.001**
SJC, mean (SD)	1.4 (1.1)	3.5 (3.2)	**<0.001**
TJC, mean (SD)	3.0 (3.8)	6.6 (5.8)	**<0.001**
LEI, mean (SD)	0.4 (0.9)	0.7 (1.0)	0.124
C-reactive protein (mg/dL), mean (SD)	0.8 (1.4)	1.1 (2.5)	0.443
VAS pain, mean (SD)	47.6 (25.0)	57.5 (15.8)	**0.03**
DAPSA score	15.3 (7.9)	22.8 (9.4)	**<0.001**
PsA onset pattern:			
Joint pattern	46 (82.1%)	75 (85.2%)	0.624
Entheseal pattern	7 (12.5%)	12 (13.7%)	0.845
Dactylitic pattern	1 (1.8%)	1 (1.1%)	0.746
Axial pattern	2 (3.6%)	0	0.075

Legend: BMI: body mass index; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; LEI: Leeds enthesitis index; VAS: visual analogue scale; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis score.

INDEX

PO:02:034

I PATTERN DI TRATTAMENTO REAL-WORLD RIFLETTONO LE RACCOMANDAZIONI PER LA PsA: RISULTATI DELLO STUDIO PRO-SPIRIT

W. Tillett [1], M. Nisar [2], V. Chandran [3], K. Jing Ng [4], M. Ngantcha [4], C. Laederman [4], S. Moyano [4], R. Alten [5], L.E. Kristensen [6], D. McGonagle [7], A. Scarlini [8]

[1]University of Bath, United Kingdom; [2]Luton and Dunstable University Hospital, Luton, United Kingdom; [3]University of Toronto, Canada; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; [5]Schlosspark-Klinik, Berlin, Germany; [6]The Parker Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [7]Leeds University, Leeds, United Kingdom; [8]Eli Lilly Italia S.p.A., Sesto Fiorentino, Firenze

Scopo del lavoro. Il "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)" e l'"European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)" (2) hanno sviluppato raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) (3). In questo abstract vengono descritti i pattern di trattamento real-world che riflettono le raccomandazioni mediante i risultati dello studio PRO-SPIRIT, il primo studio osservazionale, multinazionale, prospettico ad ampia casistica.

Materiali e metodi. Adulti con PsA (2019-2022) che avevano iniziato o erano passati a un farmaco antireumatico modificante la malattia biologico o sintetico mirato (b/tsDMARD) approvato; TNFi, IL-17Ai, IL-12/23i, IL-23i, Janus chinasi (JAKi), e fosfodiesterasi-4 (PDE4i). Il meccanismo di azione (MoA) era a discrezione del medico. Le caratteristiche demografiche dei pazienti, l'attività di malattia, le caratteristiche del trattamento e gli esiti clinici e gli esiti riportati dai pazienti sono stati raccolti al basale (BL). Sono presentati i risultati descrittivi. I dati mancanti al basale sono stati imputati.

Risultati. L'analisi ha incluso 1.192 pazienti con PsA trattati con diversi MoA (Tabella 1). I pazienti con artrite (definita mediante conta delle articolazioni tumefatte [SJC] e dolenti [TJC] ≥5) erano distribuiti equamente tra le classi di trattamento, tranne che per una percentuale più bassa di PDE4i. I pazienti trattati con IL-17Ai avevano in genere un interessamento articolare, cutaneo e ungueale. I pazienti con un maggiore interessamento cutaneo (superficie corporea [BSA] ≥3%) e ungueale sono stati più frequentemente trattati con IL-17Ai e IL-23i piuttosto che con JAKi. I pazienti trattati con JAKi avevano un maggiore interessamento articolare e assiale, e un minore interessamento cutaneo. Dopo gli IL-23i, i pazienti trattati con PDE4i avevano la seconda maggiore percentuale di pazienti con interessamento ungueale. I pazienti trattati con PDE4i erano pochi e in generale hanno riportato un minore interessamento dei vari domini esaminati. I risultati delle linee di terapia hanno mostrato un numero maggiore di pazienti trattati con IL-12/23i, JAKi e IL-17Ai dopo un trattamento precedente con b/tsDMARDs.

Conclusioni. In generale, i pazienti avevano una malattia poliarticolare al basale. I pazienti con interessamento cutaneo e ungueale sono stati trattati più frequentemente con IL-17Ai e IL-23i rispetto a TNFi e JAKi. I pazienti con manifestazioni assiali sono stati più frequentemente trattati con IL-17Ai e JAKi rispetto a IL-12/23i e IL-23i. I risultati integrano l'evidenza sui pattern di trattamento real-world della PsA e le serie di raccomandazioni per guidare un trattamento individualizzato per la PsA.

Tabella1: Caratteristiche al basale dei pazienti con PsA

	Totale*	TNFi	IL-17Ai	IL-12/23i	IL-23i	JAKi	PDE4i
	N=1192	*N=436*	*N=507*	*N=35*	*N=56*	*N=124*	*N=32*
Interessamento cutaneo BSA ≥3%	454 (38.1)	149 (34.2)	207 (40.8)	17 (48.6)	31 (55.4)	34 (27.4)	16 (50.0)
Interessamento articolare SJC ≥5	454 (38.1)	172 (39.4)	196 (38.7)	12 (34.3)	16 (28.6)	50 (40.3)	7 (21.9)
TJC ≥5	795 (66.7)	289 (66.3)	341 (67.3)	22 (62.9)	35 (62.5)	90 (72.6)	17 (53.1)
Psoriasi ungueale	454 (38.1)	160 (36.7)	196 (38.7)	10 (28.6)	28 (50.0)	44 (35.5)	15 (46.9)
Entesite	495 (41.5)	180 (41.3)	205 (40.4)	9 (25.7)	32 (57.1)	56 (45.2)	12 (37.5)
Dattilite	236 (19.8)	83 (19.0)	104 (20.5)	6 (17.1)	13 (23.2)	25 (20.2)	5 (15.6)
Manifestazioni assiali	428 (35.9)	161 (36.9)	189 (37.3)	10 (28.6)	11 (19.6)	49 (39.5)	7 (21.9)
Precedenti b/tsDMARD	653 (54.8)	136 (31.2)	350 (69.0)	26 (74.3)	43 (76.8)	90 (72.6)	7 (21.9)

I dati sono riportati come n (%)

*La colonna 'Totale' comprende i dati dei pazienti nei gruppi di trattamento che non sono presentati

Abbreviazioni: N=Numero di pazienti; BSA=Superficie corporea; SJC=Conta delle articolazioni tumefatte; TJC=Conta dele articolazioni dolenti

I farmaci nei gruppi di trattamento comprendono: TNFi (adalimumab, etanercept, infliximab o biosimilari), IL-17Ai (ixekizumab, secukinumab), IL-12/23i (ustekinumab), IL-23i (guselkumab), JAKi (tofacitinib r upadacitinib) e PDE4i (apremilast)

INDEX

PO:02:036

IMPACT OF EDUCATIONAL LEVEL ON ACHIEVING TREATMENT GOALS IN PSORIATIC ARTHRITIS: A SINGLE-CENTER PERSPECTIVE

E. Capparelli, M. Iacovantuono, I. Cristiano, A. D'Antonio, E. Greco, P. Conigliaro, A. Bergamini, M.S. Chimenti
Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma

Objectives. Psoriatic arthritis (PsA) is a multidomain inflammatory disease, often leading to significant joint pain and disability. It is well-established that various extra-articular factors play a crucial role in achieving a favorable prognosis. However, limited research has explored the influence of socio-cultural background on attaining disease remission or minimal disease activity. This study aims to assess the relationship between educational status, disease activity, and treatment response rates in patients with PsA who have undergone at least one line of bDMARDs therapy.
Methods. A cross-sectional observational study was conducted on 94 patients meeting the 2006 CASPAR criteria for PsA diagnosis. The enrollment period spanned from May '23 to May '24. Demographic, anthropometric, comorbidity, and disease-related data were extracted from clinical records. Additionally, all patients provided information regarding their educational and occupational status at the time of enrollment. Disease activity, laboratory findings, patient-reported outcomes, quality of life (measured by SF-36), and depression levels (measured by Beck's Depression Inventory-BDI) were assessed at the final follow-up. Chi-square and ANOVA tests for statistical analyses were performed using Graph Pad Prism 8.0.2, with a p-value <.05 considered statistically significant.

	Total N=94	Compulsory (Group 1) N=26	Diploma (Group 2) N=45	Degree (Group3) N=23	p-Value
Women (N;%)		17 (65.4)	24 (53.3)	12 (52.2)	
Age (N±SD)		57.6 ± 7.5	52.9 ± 12.3	48.2 ± 10.9	*
Age At Diagnosis (N±SD)		**48.6 ± 10.8**	**41.4 ± 15.2**	**40.3 ± 11.0**	*
Disease Duration (N±SD)		10.4 ± 8.7	11.7 ± 10.0	8.45 ± 6.7	-
Diagnostic Delay (N±SD)		64.2 ± 96.7	19.4 ± 22.6	40.1 ± 15.9	-
Years For Referral (N±SD)		4.4 ± 7.2	3.8 ± 7.4	2.9 ± 4.6	-
Diagnosis Made at Referral Centre (N;%)		12 (46.2)	24 (53.3)	22 (95.7)	-
Time Before Starting bDMARDs Therapy (N±SD)		11.2 ± 14.9	35.5 ± 16.4	40.1 ± 37.7	-
Body Mass Index (N±SD)		**28.9 ± 5.7**	**26.4 ± 5.0**	**25.4 ± 4.6**	*
Smoking Habits (N;%)		6 (23.1)	14 (31.1)	9 (34.6)	-
Alcohol Consumption (N;%)		**2 (7.7)**	**3 (6.7)**	**6 (26.1)**	*
OCCUPATIONAL STATUS					
Retired/Unemployed (N;%)		19 (73.1)	14 (31.1)	1 (4.3)	***
Manual Workers (N;%)		6 (23.1)	11 (24.4)	22 (95.7)	-
Desk Workers (N;%)		1 (3.8)	20 (44.4)	19 (82.6)	***
DISEASE DOMAIN DISTRIBUTION					
Psoriasis (N;%)		18 (84.4)	29 (64.4)	13 (56.5)	-
Onychopathy (N;%)		**10 (38.5)**	**8 (17.8)**	**1 (4.3)**	*
Dactylitis (N;%)		1 (3.8)	9 (20)	5 (21.7)	-
Enthesitis (N;%)		10 (38.5)	16 (35.6)	10 (38.5)	-
Axial Involvement(N;%)		5 (19.2)	9 (20)	8 (34.8)	-
Uveitis (N;%)		0	3 (6.7)	3 (11.5)	-
IBD (N,%)		6 (23.1)	2 (4.4)	2 (8.7)	-
COMORBIDITIES					
Cardiovascular Diseases (N;%)		10 (38.5)	16 (35.5)	8 (34.8)	-
Diabetes (N,%)		6 (23.1)	3 (6.7)	1 (4.3)	-
Dyslipidemia (N,%)		9 (34.6)	12 (26.7)	5 (21.7)	-
Neoplasm (N;%)		**4 (8.9)**	**1 (2.2)**	**1 (4.3)**	*
Beck's Depression Inventory (N±SD)		**11.0 ± 8.3**	**7.1 ± 6.6**	**6.7 ± 4.6**	*
Short-form 36					
Physical Function (N±SD)		50.8 ± 23.2	63.3 ± 27.5	65.5 ± 22.3	-
Physical Health (N±SD)		**23.9 ± 30.4**	**50.6 ± 45.1**	**51.1 ± 41.2**	*
Energy And Fatigue (N±SD)		48.0 ± 18.6	50.6 ± 19.4	53.4 ± 42.8	-
Mental Health (N±SD)		47.0 ± 45.6	62.2 ± 43.0	53.4 ± 42.8	-
Total Wellbeing (N±SD)		58.4 ± 19.3	63.2 ± 15.5	63.1 ± 16.7	-
Social Function (N±SD)		58.8 ± 22.8	60.2 ± 23.1	58.0 ± 18.3	-
Bodily Pain (N±SD)		45.1 ± 25.3	49.0 ± 25.6	53.9 ± 19.6	-
General Health (N±SD)		**32.5 ± 19.6**	**43.7 ± 25.6**	**44.4 ± 18.7**	*
Health Change (N±SD)		**57.1 ± 25.0**	**53.6 ± 24.9**	**40.7 ± 20.4**	*
DAPSA					
Remission or LDA (N;%)		**19 (73.1)**	**25 (55.6)**	**13 (56.5**	*
MDA (N;%)		6 (23.1)	18 (40)	8 (34.3)	-
HDA (N;%)		1 (3.8)	2 (4.4)	1 (4.3)	-
bDMARDs Line of therapy					
1st line (N;%)		10 (38.5)	24 (53.3)	14 (60.9)	-
2nd line (N;%)		4 (15.4)	10 (22.2)	5 (21.7)	-
3rd line (N;%)		12 (46.2)	11 (24.4)	3 (11.5)	*
csDMARDs usage (N;%)		**26 (100)**	**43 (95.5)**	**17 (73.9)**	***

Table 1.

Main Findings (N=Number; %=Percentage; SD= Standard Deviation; bDMARDs= biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; IBD=Inflammatory Bowel Disease; LDA= Low Disease Activity; MDA=Moderate Disease Activity; HAD=High Disease Activity; csDMARDs= conventional synthetic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs:*=p<0.05; **=p<0.001; ***=p<0.0001).

INDEX

Results. A total of 94 patients (56.4% women) were evaluated. Regarding educational status, patients were divided into three groups: Compulsory School (Group 1, n=26), Diploma (Group 2, n=45), and Degree (Group 3, n=23). Statistical differences among groups were observed for age at enrollment and age at PsA diagnosis ($p<0.05$), with an older median age in the compulsory education group (Table 1). A trend towards significance was noted for the time before initiating the first bDMARDs therapy, which was longer in the degree group. Statistical analysis revealed a higher BMI in Group 1 ($p<.05$), and alcohol consumption was more frequent in Group 3 ($p<.05$). Group 1 had a lower occupational rate, with a higher proportion of patients being unemployed or retired, whereas Group 3 had a higher proportion of desk workers. Neoplasms and onychopathy were more frequent in Group 1 ($p<.05$ for both). The BDI showed a significantly higher prevalence of depression in Group 1, which also had lower scores for general health and physical health on the SF-36 questionnaire, although health change scores were higher in this group. At the time of enrollment, the DAPSA score indicating remission or low disease activity was more frequently achieved in the compulsory education group ($p<.05$), despite a higher number of bDMARDs switches and csDMARDs usage ($p<.05$ and $p<0.00001$, respectively).

Conclusion. Our findings suggest evidence of the influence of sociocultural background on treatment response and disease impact in psoriatic arthritis. Patients with a lower level of educational attainment report a greater impact of chronic disease on disability, psychological well-being, and employability. However, a tailored treatment approach can be more effective in reducing disease activity and achieving treatment goals in this group.

INDEX

PO:02:037

SECUKINUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE: DATI A LUNGO TERMINE DI REAL-LIFE PROVENIENTI DAI CENTRI DI RIFERIMENTO DELLA TOSCANA

C. Cannistrà [1], S. Gentileschi [2], A. Damiani [1], L. Cometi [1], M. Benucci [4], A. Vitale [2], F. Cantini [5], L. Niccoli [6], C. Gaggiano [2], L. Carli [3], C. Baldi [2], A. Delle Sedie [3], M. Mosca [3], B. Frediani [2], S. Guiducci [1]

[1]Dipartimento di Clinica Medica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Firenze; [2]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Università di Siena; [3]Dipartimento di Clinica Medica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Università di Pisa; [4]Unità di Reumatologia, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; [5]Attività Privata, Prato; [6]Unità di Reumatologia, Ospedale S. Stefano, Prato

Obiettivi. Valutare l'efficacia e il tasso di ritenzione del farmaco secukinumab (SCK) sulla spondiloartrite assiale (ax-SpA) in una coorte multicentrica di real-life.

Materiali e metodi. I dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti con diagnosi di ax-SpA e trattati consecutivamente con SCK in cinque centri italiani sono stati raccolti in maniera retrospettiva. I pazienti con diagnosi di artrite psoriasica (secondo i criteri CASPAR) sono stati esclusi dallo studio. Gli esami di laboratorio e le valutazioni cliniche, tra cui l'eventuale concomitante diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 2016, sono state eseguite al basale e a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi. Gli esami di laboratorio includevano la proteina C-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione degli eritrociti (VES). L'attività della malattia è stata valutata utilizzando il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) e l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-(ASDAS-)CRP.

Risultati. Settantuno pazienti affetti da ax-SpA sono stati arruolati, 41 soggetti erano di sesso femminile (Tab. 1). Il BASDAI (media±DS) al basale era 6,2±1,4. L'ASDAS-CRP (media±DS) al basale era 2.9±1.3. Il BASDAI (media±DS) tutti i valori di p sono da intendersi confrontati al T0 come riportato in Tab. 2. La durata (media±DS) del follow-up era di 20.46±13.46 mesi. Alla fine del follow-up, 21 pazienti (29.5%) avevano sospeso il trattamento con SCK. La retention rate a due anni è stata 0.72 (IC 95% 0.59 – 0.82). Il rischio di abbandono del trattamento si è dimostrato significativamente più alto nei pazienti affetti da fibromialgia, con un hazard-ratio di 2.896 (IC 95% 1.136 -7.385, p=0.026). Non sono state osservate differenze di retention rate in base a sesso (p=0.54), età (p=0.08), presenza di entesite (p=0.77), malattia radiografica (r-ax-SpA) (p=0.27), trattamento combinato con cDMARDs (p=0.89), dosaggio di SCK (p=0.125) o precedente esposizione a uno o più altri bDMARDs (p=0.16). L'analisi bivariata mostrava che i valori di ASDAS-CRP alla fine dello studio erano significativamente inferiori nei pazienti non affetti da fibromialgia (1.4 rispetto a 2.5, p<0.001).

Conclusioni. In un contesto di real-life, SCK si è dimostrato rapido e con un'efficacia duratura sui sintomi della ax-SpA, con un buon tasso di retention rate. I nostri risultati indicano che la presenza di fibromialgia potrebbe inficiare la sopravvivenza del trattamento nei pazienti in terapia con SCK e la persistenza in malattia.

Caratteristiche demografiche	media±SD
Età (Anni)	53.86±12.67
Durata di malattia	20.46±13.46
Caratteristiche cliniche	N. patients (%)
HLA-B27	27 (38)
Coinvolgimento Gastrointestinale	1 (1.4)
Coinvolgimento Oculare	1 (1.4)
Coinvolgimento Periferico	46 (64.8)
r-ax-SpA	29 (40.8)
Dattilite	2 (2.9)
Entesite	36 (52.9)
Fibromialgia	24 (33.8)

Tab.1

	BASDAI		ASDAS-PCR	
T0	6,2 ±1,4		2,9 ±1,3	
T3	5,1 ±2	(p<0.001)	2,2 ±1,4	(p=0.04)
T6	4,3 ±1,8	(p<0.001)	2,5 ±3,6	(p=0.628)
T12	4 ±1,9	(p<0.001)	2,4 ±1,4	(p=0.11)
T18	3,3 ±1,5	(p<0.001)	2 ±1	(p=0.007)
T24	3,5 ±1,9	(p<0.0001)	1,7 ±0,9	(p<0.0001)

Tab. 2: Media±SD di BASDAI e ASDAS-PCR nelle diverse misurazioni, confrontate con T0

INDEX

PO:02:038

SOTTOPOPOLAZIONI B CELLULARI IN CORSO DI MALATTIA PSORIASICA: RUOLO NELLA TRANSIZIONE DAL COINVOLGIMENTO CUTANEO AD ARTICOLARE E LORO CORRELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA

D. Campobasso [1], D. Bruno [2], C. Di Mario [1], L.A. Coletto [3], S. Perniola [4], A. Paglionico [4], V. Varriano [4], G. Peluso [5], B. Tolusso [1], M.A. D'Agostino [5], S. Alivernini [5], E. Gremese [6]

[1]Gemelli Science and Technology Park (G-STeP), Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [2]Università di Verona; [3]University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; [4]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [5]UOC di Reumatologia, Roma; [6]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Sebbene il ruolo centrale delle cellule T nella patogenesi della malattia psoriasica (PsD) sia ampiamente riconosciuto, negli ultimi anni la ricerca scientifica si è focalizzata sul possibile ruolo patogenetico delle cellule B. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare la distribuzione di diverse sottopopolazioni B cellulari a livello del sangue periferico (SP) in diverse fasi della malattia, valutando la loro correlazione con il burden infiammatorio sistemico e sinoviale.

238 pazienti affetti da PsD sono stati arruolati nello studio e stratificati in base alla fase di malattia, come segue: 106 (44.5%) naive al trattamento farmacologico, 60 (25.2%) pazienti no responder ai cs-DMARDs, 45 (18.9%) pazienti no responder ai b-DMARDs e 27 (11.3%) pazienti in bassa attività di malattia/remissione (LDA/REM) secondo il DAPSA. Sono inoltre stati arruolati 35 pazienti con psoriasi (PsO) cutanea e concomitanti artralgie a carattere infiammatorio (PsO at risk) e 42 soggetti sani come controllo. Tutti i pazienti con malattia psoriasica in fase attiva e con PsO at risk sono stati sottoposti a biopsia eco-guidata della membrana sinoviale e il grado di sinovite è stato valutato mediante il Krenn Score (KSS) e l'entità dell'infiltrato linfocitario e plasmacellulare. L'immunofenotipo B-cellulare dei pazienti arruolati nello studio è stato valutato attraverso la citofluorimetria a flusso, utilizzando la classificazione IgD/CD27 e il loro profilo trascrittomico mediante metodica di Bulk RNA-Sequencing utilizzando nCounter.

Nella coorte arruolata, i pazienti con PsD presentavano una distribuzione omogenea di cellule B circolanti tra le varie fasi di malattia, mentre si caratterizzavano per una percentuale di cellule B circolanti significativamente minore rispetto ai soggetti sani ($p<0.05$) e ai pazienti con PsO at risk ($p=0.04$).

Analizzando le diverse sottopopolazioni B cellulari circolanti, nei pazienti naive, le cellule B late memory (CD27neg IgDneg) correlavano positivamente sia con l'attività clinica di malattia in termini di DAPSA ($p=0.03$) che con il grado di infiltrato infiammatorio linfocitario sinoviale ($p=0.01$); in aggiunta, esse risultavano maggiormente presenti nei pazienti con concomitante entesite e/o uveite ($p=0.04$). In aggiunta, i pazienti con malattia in fase di LDA/Rem si caratterizzavano per una minore percentuale di plasmacellule circolanti rispetto ai pazienti no responder ai b-DMARDs ($p=0.04$), mentre non sussistevano differenze significative rispetto ai pazienti con PsO at risk. Infine, dall'analisi trascrittomica delle cellule B circolanti nelle varie fasi di malattia, è emersa una up-regolazione di CXCR4 e SOCS1 nei pazienti naive al trattamento rispetto ai pazienti con PsO at risk. Tali geni risultano implicati rispettivamente nell'omeostasi e nell'attivazione umorale dei linfociti B e nella regolazione del pathway JAK-STAT.

Questo studio multiparametrico e multifunzionale rappresenta uno stimolante punto di partenza nell'analisi delle popolazioni B cellulari in malattia psoriasica, con l'obiettivo futuro di valutare il loro ruolo come biomarcatori prognostici e predittivi di risposta terapeutica.

INDEX

PO:02:040

EFFICACY, SAFETY AND RADIOGRAPHIC OUTCOMES FROM THE PHASE 3 SELECT-AXIS 2 STUDY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO BIOLOGIC DMARD THERAPY: 2-YEAR DATA

E. Marchetta [1], X. Baraliakos [2], D. van der Heijde [3], J. Sieper [4], R.D. Inman [5], H. Kameda [6], W.P. Maksymowych [7], A. Shmagel [8], I. Lagunes-Galindo [8], X. Bu [8], P. Wung [8], A. Deodhar [9]

[1]Medical Department AbbVie, Rome; [2]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Germany; [3]Rheumatology,Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [4]Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [5]Schroeder Arthritis Institute, University Health Network, and University of Toronto, Canada; [6]Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan; [7]Department of Medicine, University of Alberta, Alberta, Canada; [8]Immunology, AbbVie Inc., North Chicago, USA; [9]Division of Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, USA

Objectives. To assess the 2-year efficacy, safety, and radiographic outcomes following treatment with UPA15 mg once daily (QD) in bDMARD-IR AS patients from SELECT-AXIS 2.

Methods. The SELECT-AXIS 2 AS study design has been described previously.1,2 Efficacy was evaluated over 104wks in patients who received continuous UPA, and those who switched from PBO to UPA at wk14. Efficacy endpoints included ASAS40, ASAS partial remission (ASAS PR), ASDAS low disease activity (LDA; <2.1), and ASDAS inactive disease (ID; <1.3); and mean change from baseline (BL) in ASDAS, total back pain, BASFI, and ASAS health index (HI) scores. Imaging outcomes included SPARCC MRI inflammation scores (AO-MMRM) and mSASSS (AO-ANCOVA). Safety was assessed through wk104 in all patients who received ≥1 UPA dose. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are presented as exposure-adjusted event rates (events/100 patient-years [E/100 PY]).

Results. Of 420 randomized patients (continuous UPA: n=211; PBO to UPA: n=209), 331 (78.8%) completed 104 wks of treatment (n=163 and n=168, respectively). Response rates for disease activity were maintained or improved from wk14 to wk104 in the continuous UPA group and at wk104 similar responses were achieved in the PBO to UPA group. Response rates at wk104 were comparable for the continuous UPA vs PBO to UPA groups, including ASAS40 (AO-NRI; 64.9% and 61.7%, respectively), ASAS PR (34.1% and 37.8%), ASDAS LDA (55.9% and 55.0%), and ASDAS ID (29.9% and 34.4%) (Figure 1a). Mean change from BL was similar for continuous UPA vs PBO to UPA for ASDAS (-2.08 vs -2.04, respectively), total back pain (-4.86 vs -4.60), BASFI (-3.77 vs -3.73), and ASAS HI (-4.95 vs -4.55). Mean change from BL in MRI SPARCC spine scores were -3.80 (BL mean: 9.97) and -4.55 (BL: 7.71) in the continuous UPA and PBO to UPA group, respectively; SI-joints scores were -3.11 (BL: 5.98) and -3.96 (BL: 5.91). Most patients showed no radiographic progression (mean change from BL in mSASSS <2 continuous UPA: 94.9%; PBO to UPA: 93.8%). The least squares mean change from BL to wk104 in mSASSS scores was 0.12 for continuous UPA and 0.20 PBO to UPA. Safety was reported in 414 patients (687.2 PY). TEAEs, serious TEAEs, and discontinuation of study drug rates were 165.2, 8.7, and 3.6 E/100 PY, respectively; one death (polytrauma) occurred before wk52 (0.1 E/100 PY).1 Rates of major adverse cardiovascular events, venous thromboembolic events, and malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) occurred at 0.3 E/100 PY (Figure 1b).

Conclusions. Efficacy was maintained or improved with UPA 15mg to wk104 in bDMARD-IR patients with active AS and was similar in patients receiving continuous UPA compared with PBO to UPA. Inflammatory activity on MRI and rates of radiographic progression at wk104 were low in both groups. No new safety signals were identified.

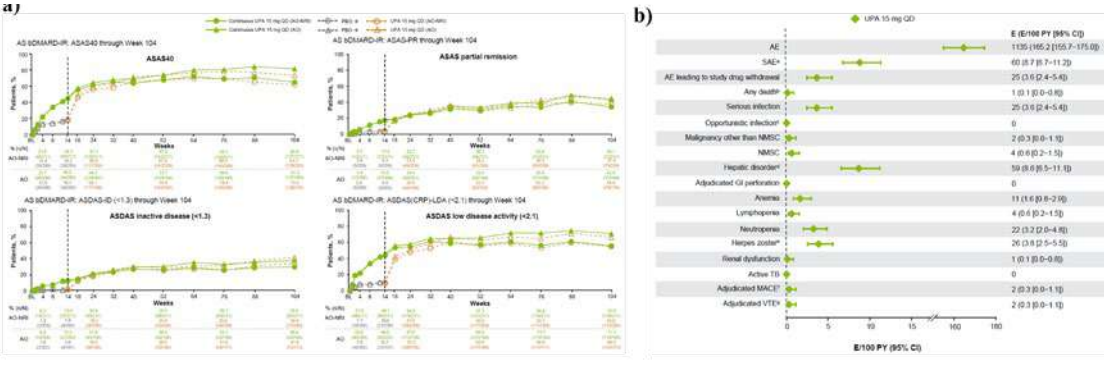


Figure 1. Efficacy over 104 weeks (AO and AO-NRI). Patients initially randomized to receive double-blind PBO switched to open-label UPA at week 14. In AO-NRI analysis, all observed data are used in the analysis and missing data are imputed as non-responders. AO, as observed; AO-NRI, AO with non-responder imputation for missing data; PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib; W, week, **a)**. TEAEs of special interest. a, The most common SAEs were COVID-19 pneumonia (10 events) and COVID-19 (four events). b, One patient died due to polytrauma. c, Excluding TB and herpes zoster. d, Most hepatic disorder events were non-serious liver enzyme elevations. e, One serious event of herpes zoster. f, Defined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism, and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. gIncluded deep vein thrombosis and pulmonary embolism (fatal and non-fatal). AE, adverse event; CI, confidence interval; E, event; GI, gastrointestinal; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; QD, once daily; SAE, serious AE; TB, tuberculosis; UPA, upadacitinib, **b)**.

INDEX

PO:03:041 - PO:03:059 SESSIONE POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (III)

INDEX

PO:03:041

IMPACT OF AGE AT ONSET ON SPONDYLOARTHRITIS: A MONOCENTRIC COHORT ANALYSIS

F. Fattorini [1], L. Carli [2], L. Esti [1], C. Cigolini [1], M. Di Battista [1], M. Mosca [1], A. Delle Sedie [2]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Background. Spondyloarthritis (SpA) usually occur before the age of 40. SpA late-onset is described and, given the longer life expectancy, could be more common in the future.
Objective. The aim of our work was to evaluate if the age at onset could influence the clinical picture of SpA.
Methods. Clinical, demographic, clinimetric and imaging parameters were compared among the groups with early (<40 years) [group 1], intermediate (>40 and < 60 years) [group 2] and late onset (>60 years) [group 3] at a cross-sectional level. A statistical analysis was performed using logistic regressions and p values <0.05 were considered significant.
Results. We enrolled 281 patients, 156 (55.5%) males (mean age of 58.3±13.8 years); 196 (69.7%) had a diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) while 85 (30.3%) of axSpA.
An early onset of the disease was present in 122 (43.4%) patients, while intermediate and late were in 130 (46.3%) and 29 (10.3%) of them.
Significant differences between groups were shown for the weight of family history for SpA and psoriasis (more significant in late-onset SpA; p=0.05 vs groups 1 and 2), swollen joints at the onset (more prevalent in group 3; p<0.01 vs groups 1 and 2), inflammatory back pain (more common in group 1; p=0.02 vs group 3). Evaluating comorbidities (CM), their number was significantly higher in group 3 (p<0.005, vs groups 1 and 2) as reported: osteoporosis (p=0.005 vs group 1), osteoarthritis (OA) (p<=0.002 vs groups 1 and 2) and cardiovascular (CV) risk factors as hypertension (p=0.03 vs group 1), hyperuricemia (HU) (p<=0.004 vs groups 1 and 2) and diabetes (p<=0.004 vs groups 1 and 2).
PsA group was the larger and its sub-analysis showed a higher frequency for thyroid diseases (TD) and fibromyalgia (FM) in group 1 (p=0.01 vs group 2 for both). Group 3 patients were significantly more affected by OA (<0.01 vs group 1), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (p=0.05 vs group 2), HU (p=0.01 vs group 2) and diabetes (p<=0.02 vs groups 1 and 2). Joint swelling at the onset of the disease was more frequent in group 3 (p=0.01 vs group 1 and, <0.01 vs group 2).
Conclusion. The age at the onset could influence SpA phenotypes, both for clinical presentation and for CM. Axial involvement was more frequent in group 1 while peripheral arthritis in group 3. As expected, patients in group 3 showed a higher risk of CM (mostly CV risk factors); however, TD and FM were both more frequent in group 1. These results suggest to focus on the screening for TD and FM in the youngers, and on the burden of CM in the older patients, aiming at improving their quality of care.

INDEX

PO:03:042

UNLOCKING NEUROPATHIC PAIN IN SPONDYLOARTHRITIS: INNOVATIVE STRATEGIES FOR CLINICAL MANAGEMENT

A. Cito [1], S. Del Vescovo [1], M.G. Anelli [1], C. Scioscia [1], G.G. Dipietrangelo [1], M. Morrone [1], M. Fornaro [1], E. Capparelli [2], E. Cela [2], M.S. Chimenti [2], F. Iannone [1], G. Lopalco [1]

[1]Rheumatology Unit of University Hospital Consortium Corporation Polyclinic of Bari; [2]Rheumatology Unit of the Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma

Purpose. Neuropathic pain represents a significant comorbidity in patients with spondyloarthritis (SpA). This cross-sectional study aims to evaluate the prevalence, qualitative features, and impact of neuropathic pain in patients with different SpA subtypes, including axial SpA (axSpA), psoriatic arthritis (PsA), and undifferentiated peripheral SpA (p-SpA).

Materials. We performed a cross-sectional study involving patients diagnosed with SpA at two tertiary rheumatology centers (Bari and Rome). Diagnoses were established according to different SpA subtypes (ASAS criteria for axial SpA and peripheral SpA), (CASPAR criteria for PsA). Demographic and clinical data and laboratory findings were collected, along with comorbidities such as diabetes, discopathies of the spine. Fibromyalgia was assessed through Widespread Pain Index (WPI) and Symptom Severity Scale (SSS) according to ACR 2016 criteria. Additional information on ongoing therapy, including the use of biologics and concomitant immunosuppressive treatments were recorded. Disease activity was assessed with DAPSA for peripheral forms, ASDAS-CRP and BASDAI for both axSpA and axPsA. Neuropathic pain was measured using two validated questionnaires: PainDETECT (PD-Q) and Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).

Results. One hundred-seventy-seven patients on biologic therapy (49 adalimumab, 42 infliximab, 26 etanercept, 16 golimumab, 7 certolizumab pegol) were included in our study. Demographic and clinical characteristics are reported in Table 1. 22.2% of patients exhibited a high likelihood of neuropathic pain components according to the PD-Q, while an additional 12.9% demonstrated an intermediate likelihood. Subgroup analyses revealed significantly higher neuropathic pain scores in PsA and p-SpA patients who were female (total NPSI 29.7±26.4 vs 20.5±22, p<0.05), obese (p<0.01), and those with concomitant fibromyalgia (p<0.001). Similar findings were observed in the ax-SpA subgroup, where a higher neuropathic pain score was linked to female gender (PD-Q scores 15±10 vs 8±8.3, p<0.01), obesity (36.5±26 vs 20.6±21, p<0.05) and a diagnosis of fibromyalgia (p<0.05). Moderate positive correlations were observed between neuropathic pain scores and clinical disease activity indices, including DAPSA, ASDAS and BASDAI, as shown in Table 2. Furthermore, multiple linear regression analyses identified the NPSI total intensity score as an independent positive predictor of DAPSA in the PsA subgroup (p=0.022, coefficient 0.095) and ASDAS in the axSpA subgroup (p<0.01, coefficient 0.02), after adjusting for potential confounders.

Conclusions. Our findings underscore the substantial prevalence of neuropathic pain in SpA and its potential impact on the assessment of clinical disease activity. This highlights the need for a more accurate identification and targeted management of neuropathic pain, aimed at improving disease activity assessment and optimizing of therapeutic strategies in SpA.

TABLE 1 Clinical findings of recruited SpA patients at the time of neuropathic pain evaluation

Females, *n (%)*	88 (49.7)
Age, *mean (SD)*	55.3 (11.4)
BMI, *mean (SD)*	26.7 (4.5)
▪ Non-obese (BMI < 30), *n (%)*	145 (81.9)
▪ Obese (BMI ≥ 30), *n (%)*	32 (19.1)
Diabetes mellitus, *n (%)*	15 (8.5)
Disc disease, *n (%)*	52 (29.4)
Fibromyalgia, according to ACR 2016, *n (%)*	23 (13)
Diagnosis	
Ax-SpA, *n (%)*	66 (37.3)
Peripheral arthritis, *n (%)*	111 (62.7)
PsA, *n (%)*	91 (51.4)
p-SpA, *n (%)*	20 (11.3)
Disease duration (months), *mean (SD)*	154.1 (103.1)
bDMARD treatment	
1st line, *n (%)*	110 (62.2)
2nd or superior, *n (%)*	57 (32.2)
TNF-inhibitor, *n (%)*	140 (79.1)
Etanercept, *n (%)*	26 (18.6)
Adalimumab, *n (%)*	49 (35)
Infliximab, *n (%)*	42 (30)
Golimumab, *n (%)*	16 (11.4)
Certolizumab pegol, *n (%)*	7 (5)
IL-17A-inhibitor, n (%)	37 (20.9)
Secukinumab, *n (%)*	33 (89.2)
Ixekizumab, *n (%)*	4 (10.8)
Disease activity	
Peripheral arthritis	
DAPSA, *mean (SD)*	8.79 (9)
LEI, *mean (SD)*	0.13 (0.7)
Dactilitys count, *mean (SD)*	0.06 (0.5)
Axial SpA	
ASDAS-CRP, *mean (SD)*	1.6 (1.1)
BASDAI, *mean (SD)*	2.4 (2.5)

Abbreviations: SD standard deviation; BMI, Body Mass Index; ACR, American College of Rheumatology, bDMARD biological Disease Modifying anti-Rheumatic Drugs, TNF, Tumor Necrosis Factor; DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, LEI, Leeds Enthesitis Index, ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C Reactive Protein; BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

TABLE 5 Correlation analysis between clinical disease activity measures and neuropathic pain scores

r	PD-Q	NPSI burning spontaneous pain	NPSI pressing deep spontaneous pain	NPSI paroxysmal pain	NPSI evoked pain	NPSI parhestesia/dysesthesia	NPSI total intensity score
Ax-SpA							
ASDAS-CRP	0.47***	0.31*	0.44**	0.34*	0.32*	0.26	0.42**
BASDAI	0.39**	0.23	0.3*	0.21	0.15	0.29*	0.29*
PsA							
DAPSA	0.53***	0.27*	0.4***	0.43***	0.55***	0.24*	0.46***
Peripheral SpA							
DAPSA	0.56***	0.3**	0.38***	0.41***	0.57***	0.29**	0.48***

*Abbreviations: PD-Q, Pain Detect-Questionnaire, NPSI, Neuropathic Pain Simptoms Inventory. * p<0.5; **p<0.01; ***p<0.001.*

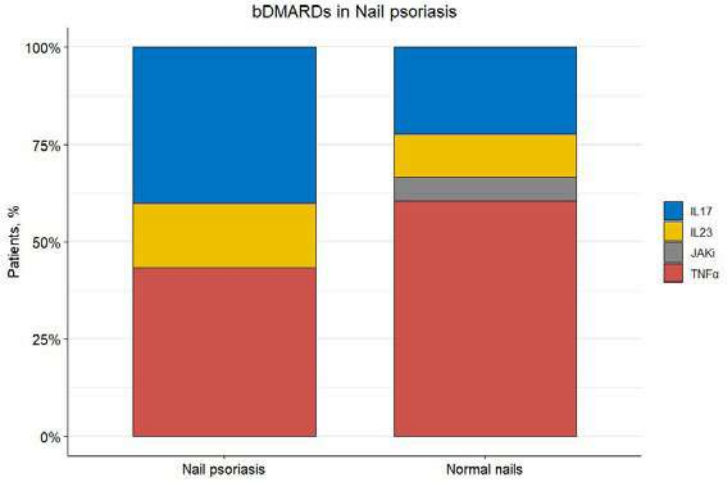
INDEX

PO:03:043

DOES PSORIASIS MODIFY PHENOTYPE IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS?

C. Cigolini, L. Carli, M. Di Battista, L. Esti, F. Fattorini, M. Mosca, A. Delle Sedie
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Aim of the work. Psoriasis (PsO) is a skin disease with a wide spectrum of different phenotypes. About 30% of PsO patients develop Psoriatic arthritis (PsA), in particular in association with scalp, nail or inverse PsO; however, PsA may also affect patients with a family history of PsO without any skin/nails manifestation. Data on possible effects of PsO presentation on the clinical picture of PsA patients are scarce, therefore, we investigated if both the presence and the different subtypes of PsO might influence the clinical picture of PsA patients.
Materials and methods. We made a cross-sectional analysis of patients referring to our spondyloarthritis outpatient clinic with a diagnosis of PsA. All of them were also classified as PsA according to the ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR). We made a comparison between patients with and without PsO and, in those presenting PsO, among different PsO subtypes, evaluating epidemiological and clinical factors, number of previous treatments and the drugs they have assumed, imaging findings and number and types of comorbidities (CM). The following PsO subtypes were considered: plaque PsO, nail, inverse, scalp, guttate and palmoplantar.
Results. We enrolled 204 patients (114 males and 90 females) with a mean age of 59.8 years. PsO was present in 156 (76.5%) of them, with plaque PsO resulting the most frequent subtype. Patients with PsO were more frequently male and older, presented a higher number of CM, with a significantly higher prevalence of hyperuricemia and blood hypertension, that represent cardiovascular (CV) risk factors. In PsA patients with PsO, Methotrexate, Leflunomide and Cyclosporine were more used while Janus Kinase inhibitors were less frequently prescribed. PsA patients with plaque PsO had a higher BMI and presented more frequently a sacroiliitis (SI). Nail PsO was associated with a worse Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA) score, sonographic tenosynovitis and a more frequent use of IL-17 inhibitors. Palmoplantar PsO was also positively associated with the use of IL-17 inhibitors. Finally, patients with guttate PsO presented significantly lower DAPSA scores and a higher prevalence of smoking habit. No relevant associations were found in inverse or scalp PsO patients.
Conclusions. Our results show that male and older patients with PsA are more likely to present PsO, which seems to complicate their clinical picture and positively associate with a higher number of CV risk factors. Interestingly, plaque PsO seems to be associated with a higher risk of an axial involvement, while nail PsO with a peripheral one, also confirmed from ultrasound. On the contrary, guttate PsO could be associated with a milder clinical involvement. These data are preliminary but may help physicians to optimize the routinary assessment of PsA patients and to tailor the diagnostic and therapeutic choices.



INDEX

PO:03:044

OCCHIO SECCO E SPONDILOARTRITE: UNA PATOLOGIA AGGIUNTIVA NELLO SPETTRO DELLE CONDIZIONI INFIAMMATORIE SISTEMICHE ASSOCIATE ALLA PATOLOGIA DELLA SUPERFICIE OCULARE

A. Vitale [1], V. Caggiano [1], E. Martín-Nares [2], N. Di Meglio [3], R. Lopez [1], J. Sbalchiero [1], J. Sota [1], S. Gentileschi [1], G.M. Tosi [4], M.A. Mazzei [3], B. Frediani [1], L. Cantarini [1], C. Fabiani [4]

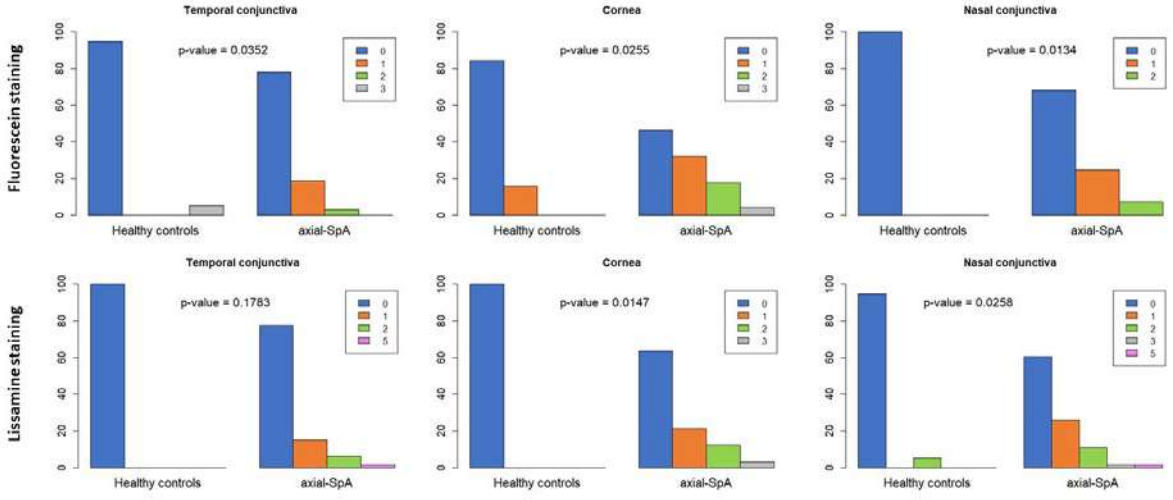
[1]Università di Siena, Unità di Reumatologia, Siena; [2]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Città del Messico, Mexico; [3]Università di Siena, Unità di Diagnostica per Immagini, Siena; [4]Università di Siena, Unità di Oftalmologia, Siena

Obiettivo. La secchezza oculare è un sintomo comune potenzialmente associato a molteplici condizioni cliniche sistemiche. La spondiloartrite assiale (axial-SpA) potrebbe rappresentare una nuova entità associata ai sintomi della secchezza oculare. Pertanto, lo scopo di questo studio è valutare la secchezza dell'occhio secco nei pazienti con axial-SpA attraverso l'impiego del test di Schirmer e il break-up time lacrimale (BUT), nonché indagare l'eventuale associazione tra occhio secco e danno della superficie oculare nei pazienti con axial-SpA e identificare eventuali variabili cliniche e terapeutiche associate all'occhio secco.

Metodi. Sono stati arruolati 71 pazienti con axial-SpA che soddisfacevano i criteri classificativi dell'Assessment of SpondyloArthritis international Society e 19 controlli sani. Sia i pazienti che i controlli sono stati sottoposti a un esame oculare completo volto a valutare la superficie oculare, incluso il test di Schirmer, il BUT, la colorazione con fluoresceina e verde di lissamina; il questionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) è stato somministrato a tutti i pazienti e ai controlli sani.

Risultati. Una sintomatologia compatibile con occhio secco è stata riferita da 46 (64.8%) pazienti e 3 (15.8%) controlli sani (p=0.0004). L'OR tra diagnosi di axial-SpA e presenza di sintomi connessi alla secchezza oculare era pari a 9.2 (95% C.I. 2.72-42.52, p=0.001). Valori del test di Schirmer <6 mm/5 minuti sono stati osservati in 31 (43.7%) pazienti con axial-SpA e in 2 (10.5%) controlli sani (p=0.013); un BUT <5 secondi è stato osservato in 34 (47.9%) pazienti con axial-SpA e in 6 (31.6%) controlli sani. Il punteggio mediano dell'OSDI risultava di 22.9 (IQR=29.35) tra i pazienti con axial-SpA e 0.0 (IQR=4.69) tra i controlli sani (p=0.009). La colorazione con fluoresceina e verde di lissamina indicava un Oxford score significativamente più elevato a livello della cornea e della congiuntiva nei pazienti con axial-SpA rispetto ai controlli sani, come si evince dalla figura allegata.

Conclusioni. I pazienti con axial-SpA spesso lamentano occhio secco, che può essere quantificato mediante il questionario auto-somministrato OSDI e valutato obiettivamente attraverso i test comunemente utilizzati per la diagnosi dell'occhio secco. Domande relative alla presenza di sintomi indicatori di occhio secco dovrebbero essere regolarmente poste anche ai pazienti con sospetta axial-SpA e i pazienti con diagnosi di axial-SpA dovrebbero essere valutati in ambito oculistico per potenziali danni dell'epitelio corneale e congiuntivale.



INDEX

PO:03:045

IXEKIZUMAB vs ADALIMUMAB NELLA REAL-LIFE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO BASATO SUL PROPENSITY-SCORE MATCHING

V. Paci [1], E. Celletti [2], R. Di Zio [1], A. Zabotti [4], R. Foti [3], E. Visalli [3], M. Di Penta [2], R. Sordillo [1], F.M. Perrotta [5], D. Benfaremo [1], G. Moroncini [1], E. Lubrano [5], R. Foti [3], M.M. Luchetti Gentiloni [1]

[1]Clinical Medicine, Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University, Ancona; [2]Department of Medicine and Science of Aging, Medical Clinic, SS. Annunziata Hospital of Chieti, G. D'Annunzio, Chieti; [3]Rheumatology Unit, A.O.U. Policlinico S. Marco, Catania; [4]Rheumatology Institute, Department of Medicine, University of Udine, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [5]Rheumatology and Internal Medicine Department, Molise University, Campobasso

Scopo del lavoro. Adalimumab (ADA) e Ixekizumab (IXE) sono risultati efficaci nel trattamento di diversi domini dell'Artrite Psoriasica (PsA) sia in studi controllati randomizzati (RCT) che in setting real-world.
In questo studio multicentrico, l'obiettivo principale è stato confrontare l'efficacia real-world di ADA vs. IXE, utilizzando un propensity score-matching per equilibrare gli outcomes di efficacia sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti.
Materiali e metodi. I dati dei pazienti (caratteristiche cliniche, comorbidità, punteggi di attività di malattia ed eventi avversi) sono stati raccolti retrospettivamente ed analizzati al baseline, ed a 3, 6 e 12 mesi. Gli outcome principali erano:
1) la proporzione di pazienti in MDA e VLDA, oltre che in remissione (REM) e bassa attività di malattia (LDA), utilizzando il DAPSA;
2) l'effetto medio del trattamento (ATE) sulla coorte di studio stimato con analisi di regressione dopo propensity-score matching.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 278 pazienti (68,3% ADA, 31,7% IXE). Al basale, i gruppi di pazienti ADA e IXE differivano significativamente (Tab. 1), soprattutto nelle comorbidità (più rappresentate nel gruppo IXE), nel precedente utilizzo di bDMARD (39,2% vs 56,7% rispettivamente), nell'attività di malattia secondo DAPSA (24,2±8,1 vs 30,0±11,5 rispettivamente), ASDAS-CRP (2,75±0,91 vs 3,01±0,49 rispettivamente) e PCR elevata (33,5% vs 67,5% rispettivamente).
Sia ADA che IXE sono risultati efficaci nel migliorare l'attività di malattia a livello articolare, cutaneo e funzionale ad 1 anno (δ DAPSA: -12,8 e -14,9 rispettivamente p<0,0001; δ PASI: -0,43 e -0,89 rispettivamente p<0,01; δ HAQ: -0,34 e -0,49 rispettivamente p<0,0001).
La MDA è stata raggiunta nel 46% e 22% dei pazienti nei gruppi ADA e IXE, la VLDA nel 10% e 6%, la DAPSA LDA nel 53% e 44%, e la DAPSA REM nel 20% e 10% rispettivamente. Le retention-rates di entrambi i farmaci sono risultate simili.
Quando aggiustato in base alle caratteristiche basali dei pazienti, l'ATE stimato per IXE ha mostrato un rischio relativo per il raggiungimento di MDA a 1 anno di 0,577 (p<0,001) indicando che i pazienti IXE avevano una minore probabilità di raggiungere MDA rispetto a ADA. Tuttavia, nessuna differenza tra i due trattamenti è stata osservata per quanto riguarda l'efficacia clinica valutata da DAPSA e PASI.
Conclusioni. Questo studio riporta dati clinici rilevanti nel confronto dell'efficacia clinica di ADA vs. IXE nella real-life, e sia ADA che IXE hanno dimostrato un'efficacia simile nel migliorare attività di malattia e stato funzionale dei pazienti affetti da PsA. ADA è risultato più efficace nel raggiungimento dell'MDA, ma è necessaria una più ampia numerosità campionaria per rendere maggiormente affidabile il metodo statistico di matching ed ottenere una valutazione comparata più bilanciata nella composizione dei gruppi di trattamento.

A

Pazienti PsA; n(%)	Totali 278 (100)	ADA 158 (68,3)	IXE 120 (31,7)	P
Genere, femminile; n(%)	197 (70.9)	111 (70.2)	86 (71.7)	0.797
Genere, maschile; n(%)	81 (29.1)	47 (29.8)	34 (28.3)	0.797
Età, anni ± SD	58.4±13.9	57.4±14.4	59.7±11.5	0.179
Fumatore, attivo; n(%)	42 (15.1)	28 (17.7)	14 (11.7)	0.373
Fumatore, progresso; n(%)	58 (20.9)	32 (20.2)	26 (21.7)	0.377
Non Fumatore; n(%)	178 (64.0)	98 (62.0)	80 (66.7)	0.377
BMI, valore ± SD	28.2±5.9	28.0±5.8	28.5±5.9	0.655
CVD; n(%)	117 (42.1)	63 (39.9)	54 (45.0)	0.391
Ipertensione; n(%)	108 (38.8)	70 (31.6)	58 (48.3)	**0.007**
Malattie Metaboliche; n(%)	116 (41.7)	61 (38.6)	55 (45.8)	0.226
Obesità; n(%)	57 (20.5)	22 (13.9)	35 (29.2)	**0.001**
Diabete tipo II; n(%)	35 (12.6)	16 (10.1)	19 (15.8)	0.216
Depressione/Ansia; n(%)	30 (14.0)	11 (7.0)	19 (23.1)	**<0.001**
Malattie Infettive (croniche); n(%)	21 (7.5)	5 (3.2)	16 (13.3)	**0.001**
Malattie Neoplastiche (anamnestiche); n(%)	20 (7.2)	9 (5.7)	11 (9.2)	0.295
Fibromialgia; n(%)	32 (11.5)	12 (7.6)	20 (16.7)	**0.011**
PsA periferica; n(%)	236 (92.1)	142 (99.9)	114 (95.0)	0.179
PsA assiale; n(%)	161 (57.9)	96 (60.8)	65 (54.2)	0.327
Entesite; n(%)	121 (43.5)	62 (39.2)	59 (49.2)	0.127
Dattilite; n(%)	45 (16.2)	24 (15.2)	21 (17.5)	0.724
Malattia Cutanea; n(%)	163 (58.6)	87 (55.1)	76 (63.3)	0.206
Malattia Ungueale; n(%)	114 (41.0)	72 (45.6)	42 (35.0)	0.099
Uveite; n(%)	13 (4.7)	6 (3.8)	7 (5.8)	0.610
IBD; n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bio-Naive; n(%)	148 (53.2)	96 (60.8)	52 (43.3)	**0.006**
Bio-Experienced: 1 bio; n(%)	80 (28.8)	44 (27.8)	36 (30.0)	0.695
Bio-Experienced: ≥ 2 bio; n(%)	50 (18.0)	18 (11.4)	32 (26.7)	**0.001**
PCR, mean ± SD	1.02±1.63	0.67±1.00	1.23±1.70	0.069
PCR > 0.5 mg/dl; n(%)	134 (48.2)	53 (33.5)	81 (67.5)	**<0.001**
PASI, mean ± SD	1.09±2.22	0.85±1.94	1.35±2.52	0.050
DAPSA, mean ± SD	26.7±10.1	24.2±8.1	30.0±11.5	**<0.001**
ASDAS-CRP (dominio assiale), mean ± SD	2.86±0.78	2.75±0.91	3.01±0.49	**0.016**
HAQ, mean ± SD	0.04±0.48	0.85±0.49	1.06±0.44	0.195
Durata dei sintomi, mesi mediana (IQR)	95 (47-158)	95 (47-146)	96 (42-164)	0.904
Durata della psoriasi, mesi mediana (IQR)	171 (30-297)	119 (23-296)	153 (44-300)	0.284
csDMARD concomitanti; n(%)	56 (20.1)	30 (19.0)	26 (21.7)	0.681

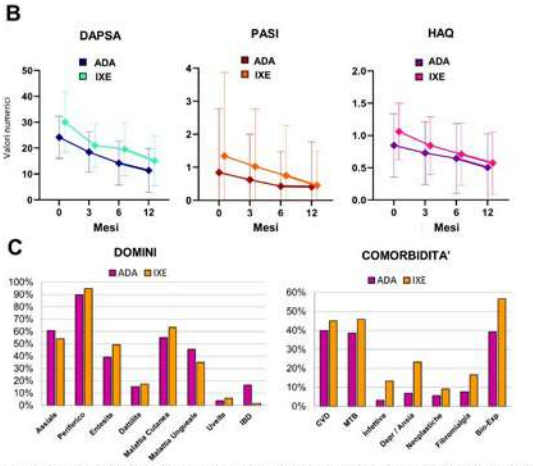


Figura 1. A. Caratteristiche della popolazione di studio al basale. **B.** Efficacia clinica valutata mediante DAPSA, PASI e HAQ (da sinistra a destra) dal baseline a 12 mesi per ADA e IXE a confronto (confronto solo visuale, non statisticamente aggiustato e quindi non statisticamente significativo). **C.** Distribuzione dei domini di PsA e delle comorbilità rilevamenti nei gruppi ADA ed IXE a confronto.
Abbreviations. ADA: Adalimumab; IXE: Ixekizumab; PsA: Artrite Psoriasica; PsO: Psoriasi; BMI: Body Mass Index; CVD: Malattie Cardiovascolari; MTB: Malattie Metaboliche; Ax: PsA assiale; Per: PsA periferica; IBD: Inflammatory Bowel Disease; PCR: Proteina C Reattiva; PASI: Psoriasis Area Severity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with the C-reactive protein; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SD: Deviazione Standard; IQR: Range Interquartile. Analisi statistiche condotte mediante software "Stata" – test Chi-quadro per valori nominali, T-test di Student "two-tailed" per e test di Mann-Wjitney U per valori a distribuzione normale e dati numerici non parametrici, rispettivamente. P significative (in grassetto) se <0.05.

INDEX

PO:03:047

BIMEKIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS SHOWED SUSTAINED REDUCTIONS IN DISEASE IMPACT ASSESSED BY THE PSORIATIC ARTHRITIS IMPACT OF DISEASE (PSAID)-12 QUESTIONNAIRE: UP TO 2 YEAR RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES

L. Gossec [1], D.D. Gladman [2], L.C. Coates [3], M. de Wit [4], B. Ink [5], R. Bajracharya [5], J. Coarse [6], J. Lambert [7], I. Spadafora [8], A.M. Orbai [9]

[1]Sorbonne Universite and Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France; [2]Schroeder Arthritis Institute, Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; [3]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, United Kingdom; [4]Patient Research Partner, Stichting Tools, Amsterdam, The Netherlands; [5]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [6]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, deer; [7]UCB Pharma, Colombes, France; [8]UCB Pharma, Milan; [9]Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, deer

Purpose of the work. Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL-17A, has demonstrated sustained reductions in disease impact of PsA, assessed by the PsA Impact of Disease 12 (PsAID-12) questionnaire, up to 1 year (yr) in two phase 3 studies (1, 2). Here, we report the efficacy of BKZ treatment using the PsAID-12 questionnaire up to 2yrs in pts with active PsA who were biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD)-naïve or had prior inadequate response/intolerance to tumor necrosis factor inhibitors (TNFi-IR).

Materials and methods. BE OPTIMAL (NCT03895203; bDMARD-naïve pts) and BE COMPLETE (NCT03896581; TNFi-IR pts) assessed BKZ 160mg every 4 weeks (wks; Q4W) in pts with PsA; both were placebo (PBO)-controlled to Wk16 (1). At Wk16, PBO pts switched to BKZ (PBO/BKZ). BE OPTIMAL included a reference arm (adalimumab [ADA] 40mg Q2W); pts switched to BKZ at Wk52 (ADA/BKZ) with no washout. BE OPTIMAL Wk52 and BE COMPLETE Wk16 completers were eligible for BE VITAL (open-label extension).

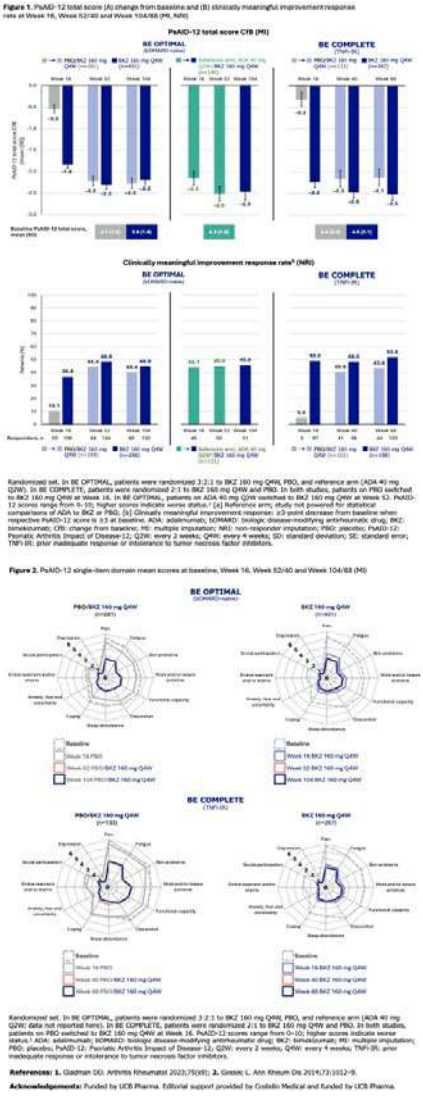
The PsAID-12 questionnaire was administered to Wk104/88 in BE OPTIMAL/BE COMPLETE. Change from baseline (BL; CfB) and clinically meaningful improvement response rates (a decrease ≥3 points from BL when respective PsAID-12 score is ≥3 at BL) were assessed. Missing data were imputed using multiple (MI; continuous) or non-responder imputation (NRI; binary).

Results. At the time of data cut, 710/852 (83.3%) and 330/400 (82.5%) pts had completed Wk104/88 of BE OPTIMAL/BE COMPLETE.

BKZ demonstrated sustained improvements in PsAID-12 total score, with a mean CfB (standard error) of -2.3 (0.1) at Wk52 and -2.2 (0.1) at Wk104 in bDMARD-naïve pts, and -2.5 (0.1) at both Wk40 and Wk88 in TNFi-IR pts. PBO/BKZ and ADA/BKZ pts demonstrated similar sustained reductions in PsAID-12 scores at Wk 104/88 (Figure 1). Achievement of clinically meaningful improvement response in PsAID-12 total score was sustained to Wk104/88 in bDMARD-naïve (40.4% PBO/BKZ, 44.9% BKZ, 45.9% ADA/BKZ) and TNFi-IR pts (43.6% PBO/BKZ, 52.0% BKZ; Figure 1).

Improvements from BL across all PsAID-12 single item domain mean scores observed at Wk52/40 were sustained or improved to Wk104/88 on BKZ (Figure 2). ADA/BKZ pts sustained improvements across domains from Wk52–104 after switching to BKZ, with further reductions in impact of skin problems. In both studies, the domains with the greatest disease impact at BL (pain, functional capacity, fatigue, skin problems) were sustained to Wk104/88. Clinically meaningful improvement responses were achieved by around half of BKZ-treated patients across most single-item domains at Wk104/88.

Conclusions. BKZ treatment demonstrated sustained reduction in disease impact to 2yrs in pts with PsA who were bDMARD-naïve or TNFi-IR. Pts who switched from ADA to BKZ at Wk52 showed sustained reduction in disease impact to 2yrs.



INDEX

PO:03:049

BIMEKIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS SHOWED SUSTAINED ACHIEVEMENT OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY AND REMISSION: UP TO 2-YEAR RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES

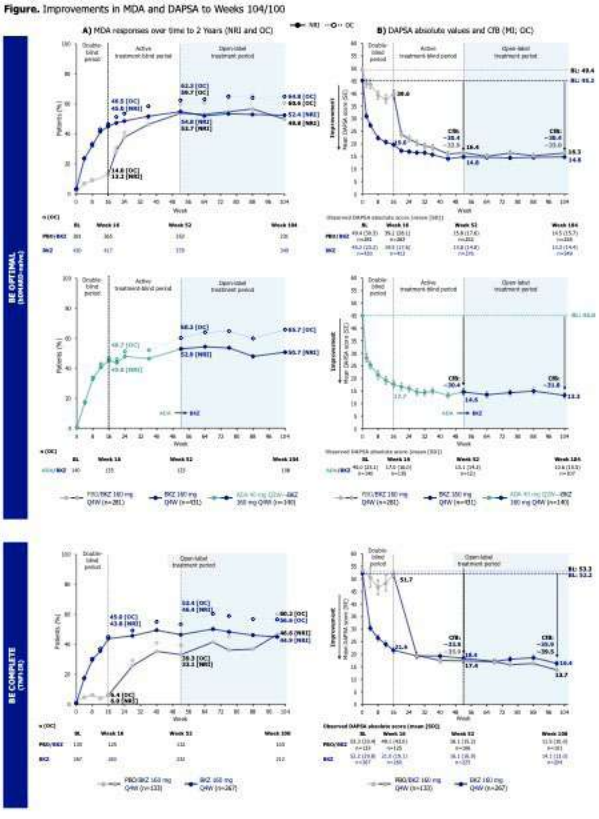
L.C. Coates [1,2], L.E. Kristensen [3], A. Ogdie [4], W. Tillett [5,6], B. Ink [7], N. Goldammer [8], R. Bajracharya [7], J. Coarse [9], P. Marsico [10], A.M. Orbai [11]

[1]Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, United Kingdom; [2]Oxford University Hospitals NHS Trust, University of Oxford and Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom; [3]Copenhagen University Hospital, The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg, Copenhagen, Denmark; [4]University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, deer; [5]Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, Bath, United Kingdom; [6]University of Bath, Centre for Therapeutic Innovation, Department of Life Sciences, Bath, United Kingdom; [7]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [8]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [9]UCB Pharma, Morrisville, deer; [10]UCB Pharma, Milan; [11]Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Rheumatology, Baltimore, deer

Purpose of the work. Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A, has demonstrated clinically meaningful, sustained joint and skin efficacy responses at Week (Wk)52, in patients with psoriatic arthritis (PsA) (1, 2). PsA is a clinically heterogenous inflammatory disease characterised by multiple domains, including skin and joint disease (3). Treatment efficacy can therefore be comprehensively evaluated using composite outcome measures that assess disease activity across the multiple affected domains (3). Minimal disease activity (MDA) and remission have been recommended as key treatment targets (4).

Materials and methods. The phase 3 BE OPTIMAL (NCT03895203) and BE COMPLETE (NCT03896581) trials, both placebo (PBO)-controlled to Wk16, assessed BKZ 160 mg every 4 wks (Q4W) in patients with PsA who were biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD)-naïve or had inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi-IR), respectively. BE OPTIMAL included a reference arm (adalimumab [ADA] 40 mg Q2W). PBO pa-

Figure. Improvements in MDA and DAPSA to Weeks 104/100



Randomised set. BE OPTIMAL reference arm; study not powered for statistical comparison of ADA with BKZ or PBO. MDA response defined as achievement of ≥5 of the following 7 criteria: TJC ≤1, SJC ≤1, PASI ≤1 or BSA ≤3%, PtAAP ≤15 mm, PGA-PsA 20 mm, HAQ-DI ≤0.5, and tender entheseal points ≤1. ADA: adalimumab; bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BL: baseline; BSA: body surface area; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; MDA: minimal disease activity; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; PGA PsA: Patient's Global Assessment in Psoriatic Arthritis; SD: standard deviation; SE: standard error; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; TNFi-IR: tumour necrosis factor inhibitor inadequate response/intolerance.

INDEX

Table. Composite endpoints and MDA components at baseline and Week 104/100

Endpoint, n (%)	BE OPTIMAL (bDMARD-naive)						BE COMPLETE (TNFi-IR)			
	Baseline			Week 104			Baseline		Week 100	
	PBO n=281	BKZ 160 mg Q4W n=431	ADA 40 mg Q2W n=140	PBO/BKZ 160 mg Q4W n=281	BKZ 160 mg Q4W n=431	ADA 40 mg Q2W/BKZ 160 mg Q4W n=140	PBO n=133	BKZ 160 mg Q4W n=267	PBO/BKZ 160 mg Q4W n=133	BKZ 160 mg Q4W n=267
VLDA [NRI]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	73 (26.0)	132 (30.6)	41 (29.3)	0 (0)	0 (0)	23 (17.3)	64 (24.0)
DAPSA REM [WCI]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	56 (19.9)	102 (23.7)	39 (27.9)	0 (0)	0 (0)	22 (16.5)	42 (15.7)
DAPSA REM+LDA [WCI]	6 (2.1)	12 (2.8)	3 (2.1)	141 (50.2)	228 (52.9)	77 (55.0)	5 (3.8)	1 (0.4)	71 (53.4)	123 (46.1)
MDA components [NRI]										
SJC ≤1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	182 (64.8)	292 (67.7)	93 (66.4)	0 (0)	0 (0)	88 (66.2)	157 (58.8)
TJC ≤1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	119 (42.3)	200 (46.4)	68 (48.6)	0 (0)	0 (0)	48 (36.1)	102 (38.2)
LEI ≤1[a]	226 (80.4)	321 (74.5)	119 (85.0)	214 (76.2)	322 (74.7)	100 (71.4)	102 (76.7)	191 (71.5)	94 (70.7)	195 (73.0)
PASI ≤1[b]/ BSA ≤3%	152 (54.1)	233 (54.1)	76 (54.3)	258 (91.8)	385 (89.3)	124 (88.6)	48 (36.1)	104 (39.0)	111 (83.5)	234 (87.6)
PtAAP ≤15	15 (5.3)	41 (9.5)	11 (7.9)	122 (43.4)	197 (45.7)	62 (44.3)	10 (7.5)	13 (4.9)	49 (36.8)	112 (41.9)
PGA-PsA ≤20	24 (8.5)	47 (10.9)	13 (9.3)	139 (49.5)	220 (51.0)	64 (45.7)	8 (6.0)	22 (8.2)	64 (48.1)	127 (47.6)
HAQ-DI ≤0.5	91 (32.4)	158 (36.7)	44 (31.4)	154 (54.8)	233 (54.1)	75 (53.6)	39 (29.3)	77 (28.8)	54 (40.6)	135 (50.6)

Randomised set. ADA is included as a reference arm only; BE OPTIMAL was not statistically powered for comparison of ADA with BKZ or PBO. [a] Patients with LEI=0 at baseline of BE OPTIMAL or BE COMPLETE did not have LEI collected during BE VITAL; missing values due to the lack of collection of LEI while the patient is ongoing in BE VITAL are imputed to LEI=0. [b] For subjects with PSO involving at least 3% of BSA at baseline. ADA: adalimumab; bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BSA: body surface area; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: minimal disease activity; NRI: non-responder imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; PGA-PsA: Patient's Global Assessment in Psoriatic Arthritis; REM+LDA: remission plus low disease activity; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; PtAAP: Patient's assessment of Arthritis Pain; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; TNFi-IR: tumour necrosis factor inhibitor inadequate response/intolerance; VAS: visual analogue scale; VLDA: very low disease activity; WCI: worst-category imputation.

References: 1. Ritchlin CT. Ann Rheum Dis 2023;82:1404–14. 2. Coates LC. Ann Rheum Dis 2023;82:346–347. 3. Coates LC. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:699–710; 4. Coates LC. Nat Rev Rheumatol 2022;18:465–79

Acknowledgements: Funded by UCB Pharma. Editorial support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

tients switched to BKZ (PBO/BKZ) at Wk16. BE OPTIMAL Wk52 and BE COMPLETE Wk16 completers were eligible to enter BE VITAL (open-label extension; NCT04009499), in which all patients received BKZ. Patient populations are hereafter referred to by the name of their starting study.

Endpoints include minimal and very low disease activity (MDA, VLDA) responses/components, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) remission or low disease activity (REM <=4; REM+LDA <=14) responses and DAPSA change from baseline (CfB). Data reported to BE OPTIMAL Wk104/BE COMPLETE Wk100. Missing data were imputed using non-responder imputation or worst-category imputation.

Results. 710/852 (83.3%) and 322/400 (80.5%) patients completed Wk104 of BE OPTIMAL and Wk100 of BE COMPLETE respectively. Baseline MDA components were generally comparable between treatment groups within trials (Table).

In BKZ-randomised patients, achievement of MDA by Wk52 (bDMARD-naïve 54.8%; TNFi-IR 46.4%) was sustained to Wk104/100 in both trial populations (bDMARD-naïve 52.4%; TNFi-IR 44.9%; Figure A). In PBO/BKZ patients, MDA achievement was sustained from 53.7% at Wk52 to 49.8% at Wk104 in bDMARD-naïve patients, and from 33.1% at Wk52 to 46.6% at Wk100 in TNFi-IR patients. In bDMARD-naïve ADA/BKZ patients, MDA achievement was sustained from 52.9% at Wk52 to 50.7% at Wk104. Trends were similar at Wk104/100 for achievement of VLDA and DAPSA REM+LDA (Table), and improvements in DAPSA scores to Wk104/100 (Figure B).

BKZ treatment led to substantial improvements to Wk104/100 in most MDA components across all treatment arms in both trial populations (Table), including in objective clinical measures (swollen and tender joint count; skin improvements) and patient-reported components (pain; physical function).

Conclusions. BKZ treatment led to sustained MDA and DAPSA REM+LDA responses up to 2 years, regardless of prior bDMARD use. We saw improvements across all patient-reported and most clinical MDA components, especially in joint/skin outcomes.

INDEX

PO:03:052

PERSISTENZA DELLA TERAPIA CON INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA 17 A 5 ANNI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

L. Ingrao [1,2], M. Ferrito [1,2], G. Cincinelli [1,2], G. Trignani [1,2], M. Biggioggero [1,2], M. Pandolfi [1,2], M. Manara [1,2], E.G. Favalli [1,2], R. Caporali [1,2]

[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Università, Milano

Scopo del lavoro. I due anticorpi monoclonali anti-interleuchina-17 (IL-17i) attualmente in commercio per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) sono secukinumab (SEC) e ixekizumab (IXE), la cui efficacia e sicurezza è ben documentata da dati derivanti da trial clinici randomizzati. Tuttavia, l'esperienza real-life è ancora limitata. In questo studio monocentrico, esaminiamo la retention rate di SEC e IXE in una coorte di pazienti con PsA, in un periodo di 5 anni, analizzando i fattori associati alla persistenza della terapia nel tempo.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su una coorte monocentrica di pazienti affetti da PsA, trattati con IL-17i (SEC e IXE) da maggio 2016 ad aprile 2024. Sono stati utilizzati chi-quadro per le variabili indipendenti dicotomiche e i test di Student e Mann-Whitney per variabili indipendenti continue a seconda della distribuzione, per identificare le variabili associate al fallimento della terapia. Abbiamo confrontato la persistenza in terapia con SEC e IXE a 60 mesi tramite curve di sopravvivenza. Mediante regressione di Cox abbiamo individuato le variabili indipendentemente associate a un maggior rischio di fallimento.

Risultati. Abbiamo analizzato 142 linee terapeutiche (103 SEC e 39 IXE) Il 45.1% dei pazienti era di sesso maschile con età media all'introduzione della terapia di 54.86 anni (±11.47). La durata mediana di malattia era 76.5 (IQR 36-208) mesi. IL-17i erano stati prescritti come prima linea targeted nel 32.39% dei casi. Nel periodo in esame, l'interruzione della terapia è stata registrata in 60 casi (42.2%). L'analisi bivariata ha identificato un utilizzo di steroidi significativamente maggiore nei pazienti che hanno fallito la terapia con IL-17i (36.67% vs 12.20%; p=0.001), mentre l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è risultato protettivo rispetto al fallimento terapeutico (39.02% vs 18.33%; p 0.06). La persistenza in terapia a 5 anni nella popolazione totale (Figura 1) è risultata pari a 57,7%. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra SEC e IXE (56.3% vs 61.5%; p=0.964), mentre la retention rate è risultata più elevata nei pazienti che avevano fallito una precedente terapia targeted rispetto a quelli trattati con IL17i come prima linea biologica (60.41% vs 52.17%, p=0.59). La regressione di Cox (Figura 2) ha individuato la psoriasi palmo plantare (HR 8.120, 1.746 - 37.779; p<0.008), l'onicopatia (HR 5.116, 1.421 - 18.419; p=0.012) e l'utilizzo di steroidi (HR 2.344, 0.889 - 6.190; p<0.085) come predittori indipendenti di fallimento terapeutico e l'utilizzo di FANS come fattore protettivo (HR 0.234, 0.077 - 0.710; p<0.010).

Conclusioni. Questo studio mostra un elevato tasso di persistenza in terapia a 5 anni degli IL17i, senza apparenti differenze tra SEC e IXE. La psoriasi palmo-plantare, l'onicopatia e l'uso di steroidi sono i maggiori predittori di fallimento della terapia, mentre l'uso di FANS sembra essere un fattore protettivo.

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier - retention rate di sekukinumab ed ixekizumab

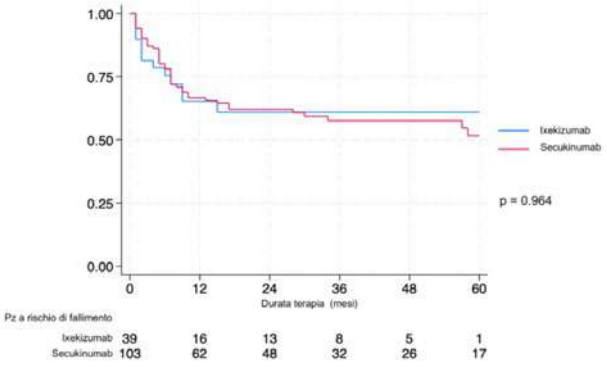


Figura 2. Regressione di COX - predittori di interruzione della terapia con IL-17i

	HR	Err. Std.	CI 95%	p-value
Sesso maschile	0.789	0.339	0.340 – 1.830	0.581
Secukinumab (vs Ixekizumab)	2.126	1.703	0.442 – 10.222	0.346
Durata di malattia	1.001	0.003	0.997 – 1.007	0.526
Prima linea	1.042	0.554	0.368 – 2.955	0.938
Variante assiale	0.438	0.261	0.136 – 1.409	0.166
Variante entesitica	0.378	0.309	0.076 – 1.876	0.234
Psoriasi palmo-plantare	8.120	6.370	1.746 – 37.779	0.008
Onicopsoriasi	5.116	3.344	1.421 – 18.419	0.012
Fumo	0.768	0.392	0.283 – 2.086	0.605
FANS	0.234	0.133	0.077 – 0.710	0.010
Steroidi	2.344	1.161	0.889 – 6.190	0.085
cDMARDs	1.618	0.775	0.633 – 4.139	0.315
BMI	0.952	0.040	0.876 – 1.034	0.245

HR, hazard ratio, Err. Std., Errore Standard; CI, Intervallo di Confidenza.

INDEX

PO:03:053

COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARI E METABOLICHE ED EFFICACIA TERAPEUTICA DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI E SINTETICI TARGET NELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA TRASVERSALE

F. Ghellere [1], F.D. Cassone [2], S. Parisi [1], M.C. Ditto [1], C. Lopez [3], S. Panaro [1], F. Piccione [1-4], G. Tanti [1], E. Fusaro [1]

[1]S.C. Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; [3]SC Endocrinologia, diabete e metabolismo U, Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino, A.O.U. Città della Sal, Torino; [4]Fondazione Ricerca Molinette, Torino

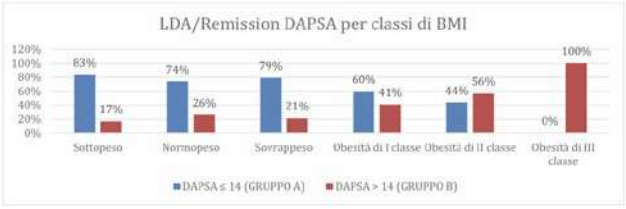
Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) è associata a maggior incidenza e prevalenza di patologie cardiometaboliche ed eventi cardiovascolari (CV) rispetto alla popolazione generale, anche superiori ad altre artriti infiammatorie. Le comorbidità cardiometaboliche nell'AP, inoltre, sarebbero associate ad una maggior attività di malattia e a minor risposta alla terapia. Allo stato attuale in Letteratura esistono dati limitati sulle interazioni tra terapie innovative reumatologiche e le comorbidità CV in tali pazienti. L'obiettivo di questo studio cross-sectional è approfondire su pazienti con AP il rischio cardiovascolare, le alterazioni metaboliche, e di valutarne l'associazione con alcuni parametri specifici di malattia, quali subset clinico, l'attività di malattia e l'efficacia della linea terapeutica in corso.
Materiali e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente i dati clinici di 276 pazienti con diagnosi di AP in terapia con bDMARDS (antiTNF-alfa e anti IL) e tsDMARDS (Apremilast e JAK-i), in follow-up presso Centro specialistico reumatologico di 3° livello. È stata calcolata l'attività di malattia DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) per valutare l'efficacia terapeutica, oltre al rischio cardiovascolare tramite SCORE2-ESC. La popolazione è stata divisa in due gruppi sulla base del raggiungimento (gruppo A) o meno (gruppo B) dell'obiettivo di remissione o bassa attività di malattia (Low Disease Activity, LDA), cioè con DAPSA≤14.
Risultati. Nella popolazione esaminata è stato riscontrato un significativo effetto del BMI sul raggiungimento di LDA/remissione DAPSA. Tra i soggetti del gruppo A si osservano valori medi più bassi di BMI, di rischio CV SCORE2-ESC, minor presenza di sindrome metabolica oltre a una migliore funzionalità renale stimata (CKD-EPI). Risultano predittori negativi del raggiungimento dell'obiettivo la presenza di fibrillazione atriale, cardiopatia ipertensiva ed elevati valori di uricemia; è risultato ai limiti di significatività un maggior score di comorbidità di Charlson. Risulta predittore positivo di raggiungimento dell'obiettivo il sesso maschile. Stratificando in base al BMI si osservano minori livelli di efficacia per farmaci antiTNF-alfa in soggetti obesi (coefficiente di correlazione -0,267, p-value 0,000*). È stata rilevata inoltre una correlazione positiva tra DAPSA e SCORE2-ESC.
Conclusioni. I risultati preliminari indicano che obesità e sindrome metabolica sono associate ad una minore probabilità di raggiungere LDA o remissione in particolare in corso di terapia antiTNF-alfa. Elevati valori di DAPSA risultano inoltre correlati con SCORE2-ESC, sottolineando quanto siano legati l'attività di malattia reumatica ed il rischio cardiovascolare.
Lo studio ha evidenziato quanto l'elevata prevalenza di fattori di rischio CV tra i pazienti AP, oltre a limitare l'armamentario terapeutico specialistico, possa condizionare negativamente l'efficacia dei trattamenti farmacologici reumatologici. Risultano doverosi quindi da un lato un miglior screening delle complicanze cardiovascolari e dall'altro una adeguata impostazione di terapia, non solo di carattere reumatologico, in tali soggetti.

DESCRIZIONE POPOLAZIONE
276 PZ AFFETTI DA AP

	Media ± DS
Età	58,03 ± 12,66
BMI	26,89 ± 5,75
Durata malattia (anni)	12,67 ± 10,36
Durata farmaco attuale (mesi)	49,07 ± 52,44
DAPSA	11,37 ± 9,37
SCORE2-ESC	2,41 ± 2,29

PREDITTORI DI RAGGIUNGIMENTO DAPSA ≤ 14

	Coefficiente di correlazione	p-value
BMI	-0,241	0,000*
Fibrillazione atriale	-0,55	0,017*
Cardiopatia ipertensiva	-0,54	0,046*
Indice di Charlson	-0,52	0,057
Acido urico elevato	-0,44	0,014
Sesso maschile	0,39	0,000*



CARATTERISTICHE PAZIENTI SUDDIVISI SULLA BASE DI LDA/REMISSION DAPSA

		DAPSA ≤ 14 (GRUPPO A) 194 pz Media ± DS	DAPSA > 14 (GRUPPO B) 82 pz Media ± DS	p-value
BMI		25.89 ± 4,33	29.27 ± 7,71	0,000*
Score2-ESC		2.16 ± 2,07	3.01 ± 2,65	0,004*
eGFR (CKD-EPI)		91.49 ± 17,01	85.08 ± 19,25	0,006*
		n. (%)	n. (%)	p-value
Sesso	Femminile	82 (42,3%)	60 (73.2%)	0,000*
	Maschile	112 (57,7%)	22 (26.8%)	
Sindrome Metabolica	Assente	154 (79,3%)	46 (56.1%)	0,000*
	Presente	40 (20,7%)	36 (43.9%)	

AP: Artrite Psoriasica ~ LDA: Low Disease Activity ~ DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis

INDEX

PO:03:054

LOW DISEASE ACTIVITY IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI SPONDILOARTRITE ASSIALE: UN OBIETTIVO RAGGIUNGIBILE?

S. Di Murro [1], C. Tur [2], V. Boni [1], P. Rubortone [2], A. Capacci [2], G. Calabrese [2], G. Natalello [2], E. De Lorenzis [2], G. Peluso [2], M.A. D'Agostino [1,2], A. Ortolan [2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. La remissione o la bassa attività di malattia (low disease activity, LDA) sono obiettivi raccomandati nel trattamento della spondiloartrite assiale (axSpA). Tuttavia, la frequenza di LDA nella pratica clinica e le barriere al raggiungimento della stessa sono poco studiate. Il nostro obiettivo è stato quello di valutare la frequenza di LDA in una popolazione affetta da spondiloartrite assiale che iniziava un trattamento con farmaco biotecnologico.
Materiale e metodi. Sono stati arruolati, e poi seguiti a 6 e a 12 mesi, pazienti con diagnosi di axSpA effettuata da parte di un reumatologo, in cura presso il nostro ambulatorio e che hanno iniziato un farmaco biotecnologico tra il 10/2021 e il 10/2023. Sono state confrontate le caratteristiche basali dei pazienti e della malattia, gli indici di attività di malattia incluso l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) e l'aderenza alla terapia tramite il Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) tra i pazienti che hanno raggiunto i criteri di bassa attività di malattia (ASDAS <2,1) sia a 6 che a 12 mesi (LDA sostenuta) e quelli che non l'hanno raggiunto utilizzando i test Chi-quadro e Mann-Whitney. Sono stati costruiti modelli multivariati tramite equazioni di stima generalizzate (GEE), semplici e autoregressivi, aventi l'LDA come outcome, e i fattori potenzialmente in grado di influenzare il raggiungimento della LDA (in accordo con la letteratura e le nostre ipotesi) come variabili indipendenti. I risultati sono stati espressi come coefficiente beta (intervallo di confidenza del 95%).
Risultati. Sono stati arruolati 97 pazienti, il 54% maschi, età media 50,7±13,9, durata della malattia 7,9±8,7 anni. Oltre al coinvolgimento assiale, il 42% aveva un coinvolgimento periferico, il 27% psoriasi, l'11% IBD e il 12% uveite. Solo il 50% era HLA-B27+ e il 58% era naïve ai bDMARD. A 6 e 12 mesi rispettivamente il 51 e il 46% ha raggiunto i criteri ASDAS per bassa attività di malattia. I pazienti che hanno raggiunto una bassa attività di malattia sostenuta erano più frequentemente di sesso maschile (71% vs 43%, p=0,02), con istruzione superiore (84% vs 53%, p=0,043), axSpA radiografica (64% vs 33%, p=0,009), presentavano meno frequentemente entesite o artrite periferica (14% e 32% vs 35% e 56%, p=0,04) e fibromialgia (10% vs 58%, p<0,0001), nonostante simili valori ASDAS al basale (3,04±0,76 vs 3,09±0,55) e CRQ5 a 12 mesi (18,3±2,6 vs 17,8±2,5). Nel modello autoregressivo GEE, solo il sesso e la fibromialgia rimanevano associati in modo dipendente alla bassa attività di malattia (Tabella).
Conclusioni. l'ASDAS-LDA rappresenta un obiettivo raggiungibile nella pratica clinica, anche se alcuni fattori legati al paziente e alla malattia potrebbero ostacolare questo traguardo. Sono necessari ulteriori studi per comprendere come poter ottimizzare questo obiettivo.

	Modello semplice	Modello autoregressivo
	Beta (95%CI)	Beta (95%CI)
Sesso	0.09 (-0.02, 0.20)	**0.18 (0.02, 0.34)**
Età	**-0.004 (-0.008, -0.003)**	-0.003 (-0.01, 0.001)
Istruzione scolastica superiore	0.05 (-0.07, 0.17)	0.12 (-0.05, 0.31)
AxSpA radiografica	0.11 (-0.01, 0.23)	0.12 (-0.05, 0.30)
Entesite	-0.04 (-0.17, 0.10)	-0.11 (-0.31, 0.08)
Artrite periferica	-0.04 (-0.15, 0.07)	-0.04 (-0.02, 0.12)
BMI	-0.006 (-0.02, 0.01)	-0.01 (-0.02, 0.01)
Fibromialgia	**-0.23 (-0.35, -0.10)**	**-0.28 (-0.46, -0.11)**
bDMARD-naive	0.05 (-0.07, 0 .17)	0.07 (-0.10, 0.25)

INDEX

PO:03:055

ALIMENTAZIONE E ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

C. Bonini [1], A. Damiani [2], J.W. Schoones [3], M.S. Chimenti [1], S. Bellando Randone [2], A. Alunno [4]
[1]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Scleroderma Unit, Divisione di Reumatologia, Università di Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Firenze; [3]Leiden University Medical Center, Directorate of Research Policy, Leiden, The Netherlands; [4]Divisione di Medicina Interna e Nefrologia, Università dell'Aquila

Scopo del lavoro. Crescenti evidenze suggeriscono che la modifica delle abitudini alimentari possa avere un effetto adiuvante sul miglioramento della risposta clinica alla terapia farmacologica nei pazienti con malattie infiammatorie croniche. Ciò può essere particolarmente rilevante nell'artrite psoriasica (PsA), poiché è fortemente gravata da comorbidità metaboliche che notoriamente non solo influenzano la risposta clinica al trattamento farmacologico, ma sono anche responsabili di un aumento del rischio cardiovascolare. Lo scopo del nostro lavoro è stato valutare la letteratura disponibile relativamente all'utilizzo di diversi piani alimentari in pazienti affetti da PsA.
Materiali e metodi. Abbiamo condotta una ricerca sistematica della letteratura in cinque database con il supporto di un bibliotecario esperto (JS) seguendo lo schema PICO. Due co-autori hanno esaminato indipendentemente gli abstract e i titoli e gli articoli potenzialmente rilevanti sono stati letti per intero. Abbiamo incluso lavori originali che avessero arruolato pazienti adulti con PsA (P), sottoposti a modifiche delle abitudini alimentari in aggiunta alla terapia farmacologica standard (I) rispetto a nessun intervento dietetico (C) e che applicavano outcomes validati di efficacia sull'attività della malattia (O).
Risultati. Dei 410 articoli ottenuti dalla revisione sistematica della letteratura, sei studi sono stati considerati idonei per l'inclusione. Questi studi hanno reclutato un totale di 524 pazienti (di cui 316 assegnati all'intervento dietetico). Tre studi hanno valutato la restrizione calorica, uno studio ha valutato una strategia di digiuno intermittente, e due hanno valutato la supplementazione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) con o senza dieta ipocalorica. Cinque dei sei studi hanno esplorato gli effetti sulle misure di attività della malattia (Figura 1). Tre studi, due dei quali senza gruppo di controllo, hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto al basale fino a 24 mesi di follow-up. Il raggiungimento dell'attività minima di malattia (MDA) era più facilmente ottenibile nei pazienti che seguivano una dieta ipocalorica rispetto a quelli con una dieta libera a 6 mesi. Anche il digiuno intermittente sembrava migliorare l'attività della malattia nel breve termine. La supplementazione di PUFA nei pazienti che seguivano una dieta ipocalorica non forniva fornito alcun beneficio aggiuntivo. Tuttavia, potrebbe essere in grado di migliorare gli outcome cardiovascolari.
Conclusioni. I pazienti con PsA possano beneficiare di un intervento dietetico in aggiunta al trattamento farmacologico per ottenere una migliore risposta clinica. Molti degli studi disponibili presentano limiti metodologici come la mancanza di un gruppo di controllo e di una randomizzazione, pertanto i risultati sebbene incoraggianti dovranno essere confermati in ulteriori studi randomizzati e controllati.

Autore, Anno di pubblicazione	Criteri di inclusione	Terapia PsA all'arruolamento, N (%)	Intervento dietetico, N	Popolazione di confronto, N	Outcome, N (%)
Di Minno, 2014	- PsA (CASPAR) - bDMARD naïve - iniziano TNF-alpha - sovrappeso o obesi	MTX HD: 16 (25) FD: 21 (33)	HD = <1500 kcal/die, ↓ grassi al 30-35% dell'assorbimento totale di energia giornaliero, no acidi grassi trans, fino a 30g/die di fibre, no mono o disaccaridi liquidi N=63	FD = Free Diet, autogestita N=63	6 mesi HD vs FD -MDA: 27 (42.9) HD e 22 (34.9) FD (HR=1.85, 95% CI 1.019 - 3.345) - Per categorie crescenti di perdita di peso (<5%, 5-10%, >10%), MDA raggiunta dal 23.1%, 44.8%, 59.5%, rispettivamente
Klingberg, 2019 Klingberg, 2020	-PsA CASPAR -BMI ≥ 33 kg/m2 - Età 25-75 anni	-FANS, 27 (66) -TNFi 15 (37) (4 mono; 11 combo) -UST 1 (2) -csDMARD 19 (46)	Very Low Energy Diet (VLED) = 640 kcal/die per 12-16 settimane, seguita da dieta con restrizione energetica N=39	nessuna	12 e 24 mesi vs BL - Significativa ↓ di Tj68, Sj68, LEI, HAQm DAS28-CRP, DAPSA - Significativamente più pazienti in MDA in confronto al BL
Adawi, 2019	- PsA (CASPAR) - PsA stabile nelle ultime 2 visite - PsA in fase di mantenimento	-MTX 3 (8) -TNFi 28 (76) - anti IL-17 6 (16)	Digiuno intermittente N=40	nessuna	1 mese vs BL - Significativa ↓ DAPSA, BASDAI, PASI, LEI, DSS
Leite, 2022 (RCT)	- PsA CASPAR - Età 18-80 anni	- FANS: Diet Fish 5 (16); Diet PBO 2 (6); PBO 5 (15) - csDMARDs: Diet Fish 23 (72); Diet PBO 23 (72); PBO 18 (54) -TNFi: Diet Fish 12 (37) [8 combo], Diet PBO 9 (28) [6 combo]; PBO 15 (45) [7 combo]	(1) Dieta ipocalorica + 3 g/die PUFA [Diet Fish] (2) Dieta ipocalorica + placebo [Diet PBO] N=73	(3) Dieta libera + Placebo [PBO] N=72	12 settimane -Significativa ↓ DAS28-PCR e BASDAI, più in (2) che (1)

Figura 1: Sommario degli studi inclusi con relative misure di outcome specifiche di malattia. Uno studio incluso non è mostrato in tabella, in quanto valutava solo outcome cardiovascolari.

INDEX

PO:03:056

ABBIAMO BISOGNO DELL'ECOGRAFIA PER VALUTARE L'EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI NELL'ENTESITE?

M. Oliva [1], A. Rai [1,2], C. Galluzzo [1], P. Macchioni [1], C. Salvarani [1,2], N. Girolimetto [3], N. Possemato [1,2]
[1]Rheumatology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia; [2]University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [3]Rheumatology Unit, Azienda Unitaria Sanitaria Locale of Bologna

Scopo del lavoro. l'infiammazione dell'entesi rappresenta un cardine nella patogenesi dell'artrite psoriasica (PsA). Oggi sappiamo come la valutazione clinica (basata sul dolore evocato) sia poco specifica per la diagnosi. Per tale motivo l'ecografia articolare ha assunto un ruolo sempre più importante nel processo diagnostico; resta da chiarire il suo ruolo nel follow-up. Un recente studio dimostra che la presenza di segnale Power Doppler (PD) all'entesi è una lesione discriminante nella PsA.
Obiettivo del lavoro è il confronto tra risposta clinica ed ecografica in pazienti affetti da PsA ed entesite attiva che iniziano una terapia con anti-Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) o anti interleuchina-17 (IL-17).
Materiali e metodi. Questo studio retrospettivo, monocentrico, condotto tra gennaio '19 e dicembre '23, ha arruolato 39 pazienti (23F/16M) affetti da PsA, per un totale di 82 entesiti attive, diagnosticate clinicamente (approccio palpatorio standard, applicando una pressione di circa 4 Kg/cm^2) ed ecograficamente (definizione OMERACT). La valutazione clinica ed ecografica è stata eseguita in cieco. L'esame ecografico è stato condotto con sonda lineare 6-18 MHz; le impostazioni del PD regolate su una frequenza di 0.5 MHz, ottimizzando il guadagno per garantire l'assenza di artefatti.
Risultati. 39 pazienti affetti da PsA (età 54,56+/-11.4SD, BMI 25.98+/-6.18SD kg/m2) iniziavano un trattamento con un farmaco biologico per una moderata attività di malattia [DAPSA medio 18.98 (+/-7.76SD)] e la presenza di un'entesite con segni di attività clinica ed ecografica. Il 61.5 % (n=24) dei pazienti riceveva un trattamento con anti-TNF, il 38.5 % (n=15) una terapia con anti IL-17. Il 66.7% (n=26) presentava una psoriasi cutanea. Nel 76.9% (n=30) dei casi si associava artrite periferica, nel 23.1% (n=9) dattilite. Il risultato dell'analisi statistica, condotta tramite test binomiale, ha mostrato una risposta clinica significativa al T12. La percentuale dei pazienti con entesite clinica attiva a 12 mesi si riduceva al 14.3% per l'intera coorte, all'8.8% nei trattati con anti-TNF e al 19.4% nei trattati con anti IL-17 ($p<0.001$ per tutti). L'attività ecografica si riduceva al 7.1% nell'intera coorte, al 2.9% per il gruppo anti-TNF e 11.1% per il gruppo anti IL-17($p<0.001$ per tutti). La interrater reliability indicava un agreement moderato tra dato clinico ed ecografico; al T12 l'accordo tra le due metodiche era del 90%, con un K di Cohen di 0.484 ($p<0.001$).
Conclusioni. I farmaci anti-TNF ed anti-IL-17 si confermano efficaci nel ridurre l'entesite attiva nei pazienti con PsA. Per quanto l'ecografia abbia un ruolo fondamentale nella diagnosi di entesite, le due valutazioni, clinica ed ecografica, tendono a convergere a 12 mesi. Nel nostro studio inoltre, la risposta ecografica appare mediamente più lenta, rafforzando il ruolo della valutazione clinica nella gestione del paziente.

INDEX

PO:03:058

EFFICACIA CLINICA DEI FARMACI INIBITORI DELL' IL-23 (GUSELKUMAB) E IL-17 (IXEKIZUMAB) SUL BURDEN DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

F.M. Perrotta, E. Lubrano
Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. Il miglioramento della funzione e della qualità della vita e la riduzione dell'impatto della malattia sui pazienti rappresentano outcomes fondamentali nel trattamento dell'Artrite Psoriasica (AP). Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il miglioramento a breve termine del burden di malattia nei pazienti affetti da AP trattati con i nuovi farmaci biologici mirati all'inibizione dell'IL-17A e dell'IL-23. Sono stati inoltre valutati, come obiettivo secondario, i fattori clinico-demografici associati alla riduzione del burden di malattia.
Pazienti e metodi. Pazienti affetti da AP classificati con i criteri CASPAR in attesa di iniziare il trattamento con i farmaci anti-IL-23 (Guselkumab) e anti-IL-17A (Ixekizumab) sono stati arruolati e seguiti prospetticamente 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 della body surface area (BSA), intensità del dolore su visual analogue scale – VASd (0-10), attività di malattia percepita dal paziente – PtGA (0-10), funzione articolare e impatto della malattia attraverso l'Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI) e lo Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID).
Risultati. 64 pazienti (M/F: 41/23), età media (SD): 51.1 (11.4) anni; durata media di malattia (SD): 6.2 (4) anni] trattati con ixekizumab (n=43) e guselkumab (n=21) sono stati ammessi allo studio. Dopo 6 mesi, 10 pazienti (15.6%) hanno interrotto il trattamento per inefficacia primaria o perdita al follow-up. Cinquantaquattro pazienti hanno raggiunto il follow-up a 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento è stata evidenziata una variazione significativa negli outcomes considerati: il miglioramento (mediana/IQR) della VASd, PtGA, HAQ e PsAID rispetto al basale era rispettivamente -4 (-6/-2), -3.5 (-5.5/-1), -0.25 (-0.57/0.08) e -2 (-4.15/0). Dei 54 pazienti, 25 (46.2%) e 29 (53.7%) hanno raggiunto rispettivamente un'HAQ-DI ≤0.5 ed uno PsAID ≤4. Nessuna associazione tra il miglioramento dell'HAQ e dello PsAID e le variabili cliniche sesso, età, durata di malattia, BMI e pattern di impegno articolare è stata riscontrata. Una tendenza ad un maggiore miglioramento nei valori di PsAID è stata riscontrata nei soggetti con maggiore estensione della psoriasi al basale (Spearman rho: 0.24 p=0.07)
Conclusioni. Nel nostro studio osservazionale prospettico, basato sulla pratica clinica, i farmaci inibitori dell'IL-23 (Guselkumab) e IL-17A (Ixekizumab) hanno dimostrato efficacia a breve termine nel ridurre il burden di malattia nei pazienti affetti da AP. Tali risultati confermano i dati provenienti dagli studi clinici randomizzati

INDEX

PO:03:059

LA GESTIONE INTEGRATA GASTRO-REUMATOLOGICA DEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE E MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (SpA-MICI): RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE A 4 ANNI NELLA COORTE SPIB (SPONDYLOARTHRITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)

G. Marchionni [1], V. Paci [1], A. Zabotti [2], L. Perini [1], A. Agostinelli [1], I. Cimaroli [1], R. Sordillo [1], F. Fiorini [1], R. Di Zio [1], E. Bendia [3], A. Benedetti [3], D. Benfaremo [1], M.M. Luchetti Gentiloni [1], G. Moroncini [1]

[1]Clinical Medicine, Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University, Ancona; [2]Rheumatology Institute, Department of Medicine, University of Udine, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [3]IBD Unit, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Le spondiloartriti associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali (SpA-MICI) sono patologie immuno-mediate caratterizzate dall'associazione di infiammazione articolare e intestinale. L'obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti con SpA-MICI e valutare l'efficacia "real-life" a lungo termine delle strategie terapeutiche utilizzate in un ambulatorio integrato gastro-reumatologico.

Materiali e metodi. I pazienti affetti da MICI (Malattia di Crohn o Colite Ulcerosa) sono stati sottoposti a screening, valutati presso il nostro ambulatorio reumatologico e, se diagnosticati con SpA-MICI, arruolati nella Coorte SPIB (SPondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease) (Fig.1A) (1, 2). La coorte è stata valutata dal punto di vista gastro-reumatologico al basale, a 3, 6 e ogni 12 mesi per 4 anni, raccogliendo dati clinici e scelte terapeutiche (Fig. 1).

Risultati. Da ottobre 2016, 159 pazienti (età media 49,1±13,6 anni, 59% donne, durata media della malattia 11,8±11,2 anni) sono stati diagnosticati con SpA-MICI, il 56,0% con coinvolgimento assiale (axSpA-MICI) e il 44,0% con coinvolgimento periferico (pSpA-MICI); il 58.8% era affetto da Malattia di Crohn mentre il 41,5% da Colite Ulcerosa (Fig. 1A).

I pazienti affetti da pSpA-MICI presentavano una proporzione significativamente maggiore di pazienti di genere femminile, di eritema nodoso, ed una durata inferiore dei sintomi muscolo-scheletrici, rispetto ai pazienti con axSpA-MICI.

Al basale, tutti i pazienti presentavano un'elevata attività di malattia in tutti i domini; il 23,3% dei pazienti assumeva corticosteroidi sistemici e il 66,7% csDMARDs. Il 37,7% era già in trattamento con b/tsDMARDs: il 93,3% con TNFi e il 6,7% con Vedolizumab. A seguito della valutazione integrata, il trattamento con b/tsDMARDs è aumentato dal 37,7% al 66,7%, per un totale di 106 pazienti trattati con: TNFi (90,6%), anti-IL-12/23 (1,9%), JAKi (3,8%) e Vedolizumab (3,8%). La terapia con corticosteroidi è diminuita significativamente, mentre l'utilizzo di csDMARDs è rimasto simile (Fig. 1B). Conseguentemente, l'attività di malattia, valutata dai test clinimetrici, è migliorata sensibilmente (Fig. 1A). Nel follow-up a lungo termine, i b/tsDMARDs sono stati prescritti nel 75,5% dei pazienti come segue: 91,9% TNFi, 2,7% anti-IL-12/23, 2,7% JAKi, 2,7% Vedolizumab. Queste proporzioni sono state mantenute fino a 48 mesi, eccetto che per gli anti-IL-12/23 (aumentati dal 2,7% al 8,9%) (Fig. 1B).

Conclusioni. La coorte SPIB rappresenta una delle rare coorti di pazienti affetti da SpA-MICI ed è caratterizzata da un lungo follow-up clinico e dalla gestione integrata gastro-reumatologica. Il nostro studio fornisce un importante approfondimento clinico di un'entità clinica ancora poco studiata e dimostra che una stretta collaborazione tra reumatologi e gastroenterologi permette lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate efficaci, con un importante ricaduta sull'efficacia terapeutica e benessere dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Benfaremo D, et al. J Rheumatol. 2021; 48: 179-87.
2. Luchetti MM, et al. Eur J Intern Med. 2019; 64: 76-84.

A

Pazienti n. (%)	Tutti 159 (100)	axSpA-IBD 89 (56)	peSpA-IBD 70 (44)	p
Genere: (F/M), n. (%)	94(59.1)/65(40.9)	46(51.7)/43(48.3)	48(68.6)/22(31.4)	**0.032**
Età, anni ± SD	49.1±13.6	48.4±13.7	50.0±13.7	0.529
Fumatore, attivo, n. (%)	28 (26.5)	12 (13.5)	16 (22.9)	0.622
Durata IBD, anni ± SD	11.8±11.2	13.1±11.6	10.3±10.6	0.065
Durata dolore articolare, anni ± SD	5.5±4.5	4.4±4.9	2.4±3.7	**0.004**
Tipo IBD (CD/UC), n. (%)	93(58.5)/66(41.5)	70(78.7)/19(21.3)	43(61.4)/27(38.6)	0.305
Tipo SpA (ax/per), n. (%)	89(56.0)/70(44.0)	100(100)/0(0)	0(0)/100(100)	-
HLA-B27, n. (%)	33 (9.2)	12 (13.5)	1 (1.4)	**0.006**
Comorbidità, n. (%)	76 (47.8)	41 (46.1)	35 (50.0)	-
CVD*, n. (%)	43 (27.0)	26 (29.2)	17 (24.3)	0.278
MFD*, n. (%)	18 (11.3)	10 (11.2)	8 (11.4)	0.945
Malattie Neoplastiche (anamnestiche)*, n. (%)	17 (10.7)	9 (10.1)	8 (11.4)	0.886
Chirurgia per IBD (anamnestica), n. (%)	45 (28.3)	24 (27.0)	21 (30.0)	0.673
Domini di Malattia				
≥ axSpA, n. (%)	70 (73.6)	70 (77.7)	0 (0)	**<0.001**
≥ peSpA, n. (%)	69 (43.4)	69 (77.5)	0 (0)	**<0.001**
Artrite Periferica, n. (%)	126 (79.2)	56 (62.9)	70 (100)	**<0.001**
Entesite, n. (%)	82 (51.6)	50 (56.2)	32 (45.7)	0.190
Dattilite, n. (%)	7 (4.4)	4 (4.5)	3 (4.3)	0.949
Psoriasi, n. (%)	32 (20.1)	19 (21.3)	13 (18.6)	0.667
Uveite, n. (%)	14 (8.8)	9 (10.1)	5 (7.1)	0.517
Idroadenite Suppurativa, n. (%)	3 (1.9)	1 (1.1)	2 (2.9)	0.427
Eritema Nodoso, n. (%)	9 (5.7)	2 (2.2)	7 (10.0)	**0.026**
Pioderma Gangrenoso, n. (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.4)	0.279
Attività di Malattia, baseline				
EIC, media ± SD	5.3±4.2	5.4±5.9	5.2±4.4	0.800
SJC, media ± SD	1.0±1.5	1.0±1.5	1.1±1.5	0.740
LEI, media ± SD	0.85±1.13	0.72±0.99	1.06±1.32	0.092
MASES, media ± SD	1.60±1.38	1.60±1.31	1.59±1.50	0.492
ASDAS-CRP, media ± SD	2.63±0.81	2.61±0.82	-	-
BASDAI, media ± SD	3.40±1.88	3.40±1.88	-	-
CDAI, media ± SD	170.8±69.2	143.1±70.9	157.9±67.1	0.133
pMAYO, media ± SD	1.77±3.33	1.72±1.41	1.83±1.70	0.364
HAQ, media ± SD	1.50±0.57	1.51±0.58	1.49±0.56	0.450
IBDQ, media ± SD	154.4±39.5	157.1±38.6	151.1±40.6	0.170
SF-36 PCS, media ± SD	40.3±6.6	40.1±6.9	40.5±6.4	0.328
SF-36 MCS, media ± SD	39.7±9.9	40.7±9.2	38.5±8.4	0.062
PCR (mg/dl), media ± SD	1.13±1.90	1.18±1.55	1.08±1.87	0.366
Calprotectina, media ± SD	243.3±242.6	180.5±162.2	331.8±433.1	0.059
Terapia, baseline				
FANS, n. (%)	9 (5.7)	6 (6.7)	3 (4.3)	0.506
Corticosteroidi (orali), n. (%)	37 (23.3)	17 (19.1)	20 (28.6)	0.161
csDMARDS*, n. (%)	106 (66.7)	57 (64.0)	49 (70.0)	0.429
Anti-TNF e TNFi, n. (%)	56 (35.2)	32 (36.0)	24 (34.3)	0.827
Anti IL-12/23 e IL-23, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
JAKi, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Vedolizumab, n. (%)	3 (1.9)	1 (1.1)	2 (2.9)	0.423
Apremilast, n. (%)	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0)	0.258

B

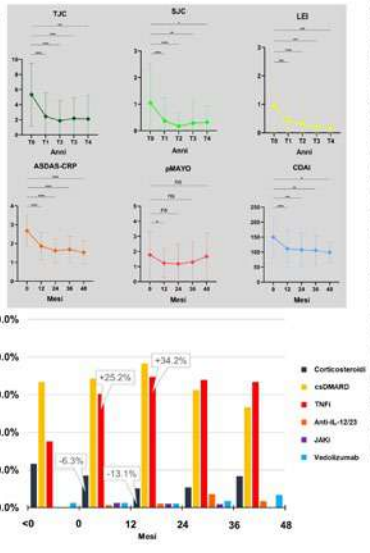


Figura 1. Caratteristiche ee efficacia clinica della terapia nei pazienti nella coorte SPIB (SPondyloarthritis IBD-associated). **A.** Caratteristiche cliniche e farmaci in uso al basale nella coorte SPIB. **B.** In alto: efficacia clinica valutata dalla clinimetria sia reumatologica che gastroenterologica dal basale (T0) e da 1 a 4 anni (T1-4) di follow up. In basso: trend delle prescrizioni terapeutiche con farmaci steoridei, csDMARD e b/tsDMARD durante il follow up gastro-reumatologico. +/-...%: aumento (+) o diminuzione (-) della proporzione del farmaco corrispondente a confront con il baseline.

Significatività statistica (p) **** = <0.0001; *** = <0.001; ** = <0.01; * = <0.05; **ns** = >0.05.

Abbreviazioni: DAPSA=Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; ASDAS-CRP=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-Reactive Protein; CDAI=Crohn's Disease Activity Index; TNFi=Inhibitors of Tumor Necrosis Factor α; IL-12/23=Interleukin 12/23; JAKi=Janus Kinase Inhibitors.

INDEX

PO:04:060 - PO:04:077 SESSIONE POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (IV)

INDEX

PO:04:060

EFFICACIA DI GUSELKUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA DIFFICULT TO TREAT PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON ANTI-IL17

M. Longo, S. Marrone, D. Mauro, I. Pantano, F. Ciccia
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Guselkumab è un anticorpo monoclonale che blocca la subunità p19 dell'interleuchina 23 utilizzato nel trattamento dell'artrite psoriasica (AP). La definizione di difficult to treat AP prevede il fallimento di più bDMARD, trattandosi di fatto, di pazienti che hanno già fallito varie linee di trattamento. Il trial DISCOVER 1 e lo studio COSMOS hanno dimostrato che guselkumab è efficace anche dopo fallimento di uno o due anti-TNF nel controllare tutti i domini della malattia psoriasica. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di valutare l'efficacia di guselkumab dopo il fallimento di anti-IL17 nella real life.
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati clinici di pazienti affetti da AP diagnosticata secondo i criteri CASPAR in terapia con guselkumab che avessero già fallito una terapia con anti-IL-17. In accordo alla pratica clinica, i pazienti sono stati valutati al baseline e dopo 6 e 12 mesi di terapia con guselkumab e sono stati sottoposti ad attenta valutazione clinica. L'attività di malattia periferica è stata valutata utilizzando il DAPSA, mentre l'impegno assiale è stato valutato con il BASDAI. L'analisi statistica è stata ottenuta utilizzando il test t di student.
Risultati. Sono stati arruolati 30 pazienti (57% M e 43% F) con una età media di 55.33 (50.9-59.7) anni e una lunga durata di malattia 15.1 anni (11.9-18.2). Tab. 1 mostra che i pazienti arruolati erano quasi nella totalità difficult to treat, evidenziando quindi che si trattava di pazienti complicati. Al baseline tutti presentavano una malattia attiva dal punto di vista periferico o assiale (DAPSA medio 20.34 (15.58-25.11) e BASDAI medio 5.8 (4.8-6.9)). Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con almeno un farmaco anti-IL17 (secukinumab o ixekizumab), sospesi per inefficacia o intolleranza. Sei pazienti avevano già fallito terapia con entrambi i farmaci anti-IL17. I nostri dati dimostrano che Guselkumab è in grado di ridurre in maniera statisticamente significativa il DAPSA e il BASDAI già dal sesto mese di terapia e questi risultati sono stati mantenuti fino a 12 mesi di trattamento (Fig. 1 e 2).
Conclusione. I pazienti affetti da AP difficult to treat rappresentano ad oggi una sfida terapeutica in quanto pazienti di difficile gestione clinica. I trials DISCOVER 1 e COSMOS hanno dimostrato che guselkumab è efficace anche dopo il fallimento di anti-TNF ma non hanno incluso pazienti oltre la terza linea terapeutica. Il nostro lavoro è il primo che valuta l'efficacia di guselkumab in pazienti difficult to treat anche dopo il fallimento di anti-IL17. Il limite maggiore del nostro lavoro è dato dalla numerosità campionaria per cui è' necessario riconfermare tale dato anche in coorti di pazienti più ampie.

PZ 30	M 17 F 13
Età media anni	55.33 (50.9-59.7)
BMI medio	29.3 (27.2-31.3)
Durata malattia media	15.1 (11.9-18.2)
Caratteristiche di malattia	
Oligoarticolare	17
Poliarticolare	13
Assiale	10
Entesite	12
Dattilite	6
Psoriasi	28
IBD	0
uveite	1
Linea di trattamento	
Seconda	2 (6%)
Terza	8 (27%)
Quarta	9 (30%)
Quinta	6 (20%)
Sesta e più	5 (17%)

Tab1. Caratteristiche demografiche pazienti

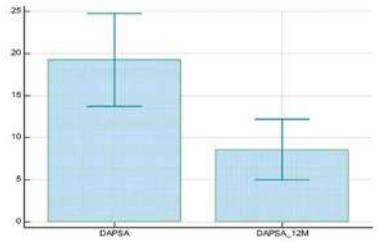


Fig.1 DAPSA T0 e T12 P=0.0018

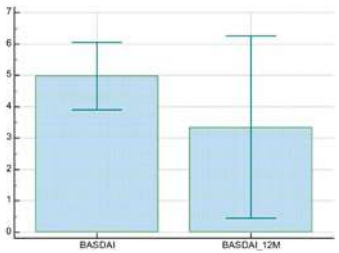


Fig.2 BASDAI T0 e T12 P=0.23

INDEX

PO:04:062

RAGGIUNGIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON FARMACI BIOTECNOLOGICI CHE AGISCONO SULL'ASSE INTERLEUCHINA 23/17 DOPO IL FALLIMENTO DEGLI ANTI-TNF: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

L. Di Sanzo, C. Castellani, G. Sciarra, G. Bevignani, I. Franch, G. Tripodi, R. Scrivo, F. Conti
Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il raggiungimento della remissione nei pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) trattati con farmaci biotecnologici (bDMARDS) che agiscono sull'asse interleuchina (IL)-23/17 dopo il fallimento degli anti-TNF.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo in pazienti affetti da AP classificata secondo i criteri CASPAR trattati con ustekinumab, ixekizumab, secukinumab e guselkumab dopo il fallimento della terapia con anti-TNF. In ciascun gruppo di trattamento sono stati confrontati il raggiungimento della remissione clinica secondo il DAPSA e l'attività minima di malattia (MDA) al basale (T0) e dopo 12 mesi di trattamento (T12). Inoltre, nei diversi gruppi di trattamento sono stati confrontati al T12 il raggiungimento della remissione clinica secondo il DAPSA, l'MDA, i livelli di VES e PCR e la scala analogica visiva (VAS) del dolore e dell'attività di malattia secondo il paziente (PtGA).

Risultati. Sono stati arruolati 89 pazienti consecutivi (M/F 29/60), di cui 15 (18%) trattati con ustekinumab [età mediana 62 anni (IQR 10), durata mediana di malattia 126 mesi (IQR 169)], 32 (36%) con ixekizumab [età mediana 59,5 anni (IQR 13,25), durata mediana di malattia 108 mesi (IQR 96)], 30 (33%) con secukinumab [età mediana 59,5 anni (IQR 92.5), durata mediana di malattia 120 mesi (IQR 108)] e 12 (13%) con guselkumab [età mediana 55 anni (IQR 16,25), durata mediana di malattia 84 mesi (IQR 80)]. I pazienti in terapia con ustekinumab avevano ricevuto un precedente trattamento con anti-TNF della durata mediana di 24 mesi (IQR 80), quelli trattati con ixekizumab di 8 mesi (IQR 35), quelli trattati con secukinumab di 12 mesi (IQR 44) e quelli trattati con guselkumab di 24 mesi (IQR 44). Alcuni pazienti assumevano anche DMARDs convenzionali (csDMARDs): 6 (40%) nel gruppo ustekinumab, 6 (19%) nel gruppo ixekizumab, 16 (53%) nel gruppo secukinumab e 3 (25%) nel gruppo guselkumab. I dati relativi al raggiungimento della remissione secondo il DAPSA e dell'MDA al T0 e al T12 per ciascun farmaco sono riportati nella Tabella 1. Tra i pazienti in terapia con ixekizumab che raggiungevano la remissione DAPSA al T12, soltanto uno assumeva un csDMARDs in associazione (sulfasalazina), mentre uno solo tra i pazienti in terapia con secukinumab assumeva methotrexate. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei diversi gruppi di trattamento al T12.

Conclusioni. Nella nostra casistica di pazienti trattati con bDMARDs che agiscono sull'asse IL 23/17 che avevano già fallito il trattamento con farmaci anti-TNF, la remissione si è rivelata un obiettivo difficilmente raggiungibile dopo 12 mesi di terapia.

bDMARDs		DAPSA		MDA	
T0	T12	T0	T12	T0	T12
Ustekinumab (n=15)	Ustekinumab (n=14/93%)	1/7%	2/14%	1/7%	3/21%
Ixekizumab (n=32)	Ixekizumab (n=26/81%)	0	4/15%	0	6/23%
Secukinumab (n=30)	Secukinumab (n=27/90%)	2/7%	7/26%	2/7%	5/18%
Guselkumab (n=12)	Guselkumab (n=12/100%)	0	0	0	2/17%

Tabella 1. Numerosità dei pazienti in terapia con ustekinumab, ixekizumab, secukinumab e guselkumab che raggiungevano la remissione DAPSA e la MDA al T0 ed al T12.

INDEX

PO:04:063

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ARTRITE PSORIASICA DIFFICULT-TO-TREAT: RUOLO DELLA SINDROME METABOLICA

F. Trunfio [1], D. Currado [1,2], F. Saracino [1], L. Kun [1], A. Marino [1], E. Corberi [1], L. Lamberti [1], A. Biaggi [1], M. Pietramale [1], M. Vomero [1,2], R. Giacomelli [1,2], L. Navarini [1,2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Rome;
[2]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology Fondazione Policlinico Campus Biomedico, Rome

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni, le recenti acquisizioni patogenetiche e farmacologiche hanno permesso di migliorare gestione e prognosi dei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (PsA), malattia infiammatoria spesso associata a comorbilità quali la sindrome metabolica (MetS).
Nonostante tali progressi, alcuni pazienti mostrano una persistente elevata attività di malattia e necessità di frequenti cambiamenti terapeutici; tale subset di pazienti è stato identificato, grazie alla definizione EULAR per Artrite Reumatoide, riadattata per PsA, come difficult-to-treat (D2T). Il nostro studio si propone di valutare, per la prima volta in letteratura, il ruolo della MetS sullo sviluppo di un fenotipo di malattia D2T.
Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale monocentrico su pazienti con PsA arruolati consecutivamente tra novembre 2023 e giugno 2024.
Per definire la PsA D2T, sono stati utilizzati i criteri EULAR primariamente identificati per l'AR, successivamente riadattati in letteratura per PsA.
Le variabili continue sono state descritte come mediana (25-75° percentile), le categoriali come percentuali. Il $\chi 2$ è stato utilizzato per l'analisi delle tabelle di contingenza, mentre i test di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis sono stati usati per confrontare i ranghi. L'analisi statistica è stata eseguita con Stata v.14.
Risultati. Sono stati arruolati 182 pazienti caucasici [135 (74.18%) non D2T e 47 (25.82%) D2T], prevalentemente donne (65,38%), con un'età mediana di 58,5 (53-65) anni e durata della malattia di 72 (25-132) mesi.
Abbiamo osservato un valore mediano di BMI di 27 (24,5-30,2) e, secondo criteri NCEP-ACT III, 73 (42,94%) pazienti sono stati classificati come affetti da MetS. Abbiamo descritto una differenza significativa in i. sesso; ii.durata della malattia; iii.prevalenza di ipertensione; iv. fibromialgia; v. prevalenza della MetS; vi. coinvolgimento oligoarticolare; vii. dattilite; viii. psoriasi; ix. uso di bDMARD; x. HAQ; xi. DAPSA e i suoi domini TJ, SJ, PtGA e PP; xii. BASDAI; xiii. MDA e VLDA tra i partecipanti con PsA D2T e non D2T. (Tabella I).
Per valutare ulteriormente la relazione tra MetS e PsA D2T, sono state effettuate analisi di regressione logistica univariata e multivariata, i cui risultati sono riportati rispettivamente nelle Tabelle II e III. Il modello multivariata (aggiustata per età, sesso, fibromialgia e attività della malattia DAPSA) ha mostrato una relazione significativa tra D2T e MetS (coeff. 7,56, IC 95% 2,53-22,56, p<0,0001), come riportato nella Tabella III.
Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato che la MetS (e non unicamente l'obesità, come già dimostrato da altri studi) è correlata con un fenotipo di malattia D2T. In attesa di una definizione univoca da parte dell'EULAR per la PsA D2T, questo studio identifica caratteristiche utili per individuare precocemente i pazienti D2T e adottare un approccio treat-to-target. Questi risultati, inoltre, suggeriscono che l'infiammazione immuno-metabolica amplifica il meccanismo autoimmune-infiammatorio della PsA, rendendo il paziente con MetS difficile da trattare.

Tabella I: principali caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione in studio.

Variabile	*PsA tot* 182	*PsA non D2T* 135 (74.18%)	*PsA D2T* 47 (25.82%)	*p-value*
Età	58.5 (53-65)	58 (52-65)	59 (53-65)	0.6
Sesso	119 (65.38%)	81 (60%)	38 (80.85%)	0.007
Durata di malattia	72 (25-132)	60 (23-120)	96 (47-150)	0.01
BMI	27 (24.5-30.2)	26.6 (24.2-30.2)	27.9 (25.6-30.4)	0.2
SM	73 (42.94%)	37 (29.37%)	36 (81.82%)	<0.0001
Fibromialgia	66 (37.08%)	40 (30.08%)	26 (57.78%)	<0.0001
Interessamento articolare periferico Oligoarticolare Poliarticolare	 137 (77.4%) 26 (14.69%)	 98 (75.38%) 18 (13.85%)	 39 (82.98%) 8 (17.02%)	 0.04
Interessamento assiale	87 (50.88%)	61 (48.8%)	26 (56.52%)	0.2
Entesite	72 (39.56%)	55 (40.74%)	17 (36.17%)	0.3
dattilite	23 (13.14%)	13 (10.08%)	10 (21.74%)	0.04
Psoriasi	113 (63.13%)	90 (68.18%)	23 (48.94)	0.01
onicopsoriasi	34 (19.1%)	22 (16.79%)	12 (25.53%)	0.1
Uveite	4 (2.2%)	4 (3.01%)	0	0.3
IBD	10 (5.6 %)	7 (5.3%)	3 (6.38%)	0.5
cDMARDs	78 (42.86%)	60 (44.44%)	18 (38.3%)	0.2
bDMARDs	130 (71.43%)	88 (65.19%)	42 (89.36%)	0.001
CCS	29 (15.93%)	19 (14.07%)	10 (21.28%)	0.1
FANS	53 (29.28%)	39 (29.1%)	14 (29.79%)	0.5
TJ	1 (0-5)	0 (0- 4)	5 (2 – 9)	<0.0001
SJ	0 (0-1)	0 (0-0)	1 (0-2)	0.0001
PP	5 (3-8)	4 (1-7)	7 (6-8)	<0.0001
PtGA	5 (2-7)	4(1-7)	7(6-8)	<0.0001
PCR	0.26 (0.1-0.48)	0.26 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.45)	0.8
VES	15 (7-23)	15.5 (8-21)	12 (6-32)	0.9
HAQ	1 (0.13-1.63)	0.63 (0-1.38)	1.63(1.25-2)	<0.0001
PASI	0 (0-0.4)	0 (0-0.6)	0 (0-0)	0.3
DAPSA	12.3 (4.23-22)	9.2 (3.35-16.1)	22 (19.25-23.12)	<0.0001
BASDAI	5.15 (2.6-7.15)	4.15 (1.9-7)	6.625 (5.8-7.9)	<0.0001
MDA	64 (36.16%)	63 (48.09%)	1 (2.17%)	<0.0001
VLDA	30 (16.76%)	30 (22.73%)	0	<0.0001

Tabella II: Regressione univariata (D2T come variabile dipendente)

	Ods ratio	95% IC	p
Sesso	2.81	1.26 to 6.29	0.01
Ipertrigliceridemia o terapia ipocolesterolemizzante	5.5	2.27 to 13.32	<0.0001
Ipertensione o terapia antipertensiva	4.13	1.87 to 9.07	<0.0001
Glicemia	1.03	1 to 1.05	0.005
SM	10.82	4.6 to 25.5	<0.0001
Fibromialgia	3.18	1.6 to 6.4	0.001
Dattilite	2.47	1 to 6.13	0.04
Psoriasi	0.45	0.23 to 0.88	0.02
TJ	1.2	1.1 to 1.3	<0.0001
SJ	1.5	1.15 to 1.94	0.003
PP	1.46	1.24 to 1.72	<0.0001
PtGA	1.4	1.2 to 1.62	<0.0001
HAQ	3.55	2.1 to 6	<0.0001
DAPSA	1.12	1 to 1.2	<0.0001
BASDAI	1.46	1.22 to 1.75	<0.0001

Tabella III: Regressione multivariata, D2T come variabile dipendente; modello corretto per età, sesso, fibromialgia, DAPSA.

D2T	Odds Ratio	Std. Err.	95% IC	P value
Età	0.98	0.02	0.93 to 1.02	0.29
Sesso	0.97	0.60	0.29 to 3.28	0.97
Fibromialgia	0.73	0.41	0.24 to 2.21	0.58
DAPSA	1.13	0.03	1.06 to 1.2	0.000
SM	7.56	4.22	2.53 to 22.56	0.000

INDEX

PO:04:064

BIMEKIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS SHOWED SUSTAINED IMPROVEMENTS IN PAIN AND FATIGUE: UP TO 2-YEAR RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES

P.J. Mease [1], W. Tillett [2,3], M. de Wit [4], L. Gossec [5], M.E. Husni [6], F. Proft [7], B. Ink [8], R. Bajracharya [8], J. Coarse [9], J. Lambert [10], S. Cagnetti [11], L.C. Coates [12], A.B. Gottlieb [13]

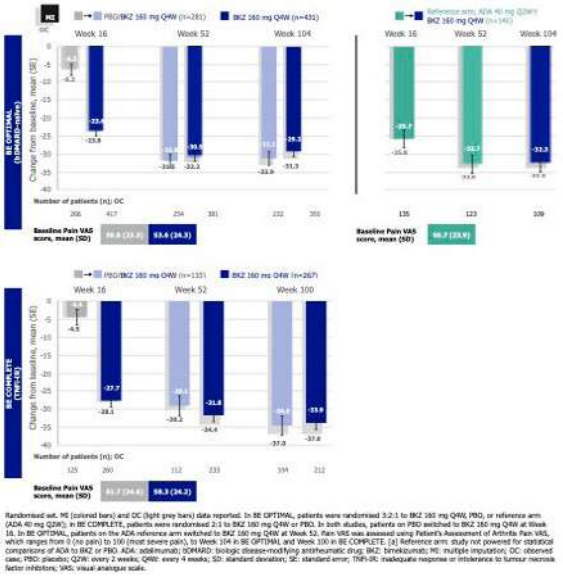
[1]Department of Rheumatology, Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, Washington, USA; [2]Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, Bath, United Kingdom; [3]Department of Life Sciences, Center for Therapeutic Innovation, University of Bath, Bath, United Kingdom; [4]Stichting Tools, Patient Research Partner, Amsterdam, The Netherlands; [5]Sorbonne Universite and Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France; [6]Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; [7]Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [8]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [9]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, USA; [10]UCB Pharma, Colombes, France; [11]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, United Kingdom; [12]UCB Pharma, Milan; [13]Department of Dermatology, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA

Purpose of the work. Psoriatic arthritis (PsA) significantly impacts patients' quality of life through pain, functional limitations, and fatigue.[1] Sustained relief from pain and fatigue are therefore important aims of treatment for patients with PsA. Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL-17A, has demonstrated sustained improvements in pain and fatigue to 1 year in patients with active PsA.[2] We report assessments of patient reported pain and fatigue up to 2 years in BKZ-treated patients with PsA.

Materials and methods. The BE OPTIMAL (NCT03895203) and BE COMPLETE (NCT03896581) phase 3 studies assessed subcutaneous BKZ 160mg every 4 weeks (wks) in patients with PsA who were biologic DMARD (bDMARD)-naïve or had inadequate response or intolerance to TNF inhibitors (TNFi-IR). Both had a 16-wk double-blind, placebo (PBO) controlled period; BE OPTIMAL included a reference arm (adalimumab [ADA] 40mg every 2 wks). Patients who completed Wk52/Wk16 of BE OPTIMAL/BE COMPLETE were eligible for the open-label extension, BE VITAL (NCT04009499); all patients received BKZ. There was no washout period for patients who switched from ADA to BKZ (ADA/BKZ).

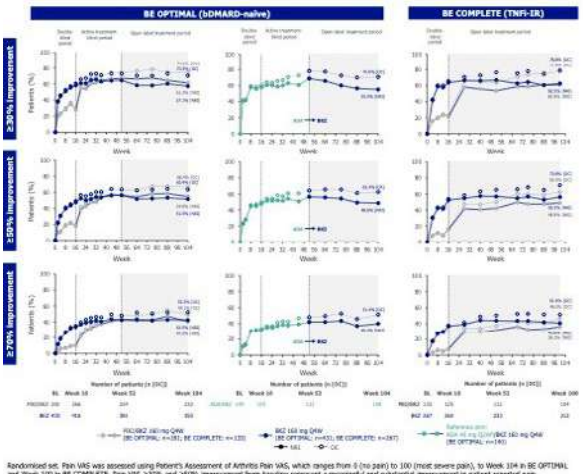
Arthritis pain was assessed using Patient's Assessment of Arthritis Pain Visual Analogue Scale (Pain VAS; 0 [no pain] to 100 [most severe pain]) to Wk104 in BE OPTIMAL and Wk100 in BE COMPLETE. Fatigue was assessed using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) subscale (0 [worst] to 52 [best]) to Wk104 in BE OPTIMAL and Wk88 in BE COMPLETE. Pain VAS change from baseline (BL; CfB) and clinically important improvements from baseline (>=30/50/70%)[3] and FACIT Fatigue CfB and minimal clinically important difference responder rates (MCID; ≥4-point improvement from BL in patients with FACIT Fatigue ≤48 at BL) are reported here. Data reported as observed and using non responder imputation (binary) or multiple imputation (continuous).

Figure 1. Pain VAS change from baseline at Weeks 16, 52 and 104/100 (MI; OC)



Randomised set. MI (colored bars) and OC (light grey bars) data reported. In BE OPTIMAL, patients were randomised 3:2:1 to BKZ 160 mg Q4W, PBO, or reference arm (ADA 40 mg Q2W); in BE COMPLETE, patients were randomised 2:1 to BKZ 160 mg Q4W or PBO. In both studies, patients on PBO switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16. In BE OPTIMAL, patients on the ADA reference arm switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 52. Pain VAS was assessed using Patient's Assessment of Arthritis Pain VAS, which ranges from 0 (no pain) to 100 (most severe pain), to Week 104 in BE OPTIMAL and Week 100 in BE COMPLETE. [a] Reference arm: study not powered for statistical comparisons of ADA to BKZ or PBO. ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; MI: multiple imputation; OC: observed case; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SD: standard deviation; SE: standard error; TNFi-IR: inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors; VAS: visual analogue scale.

Figure 2. Pain VAS improvement to Week 104/100 (NRI; OC)



Randomised set. Pain VAS was assessed using Patient's Assessment of Arthritis Pain VAS, which ranges from 0 (no pain) to 100 (most severe pain), to Week 104 in BE OPTIMAL and Week 100 in BE COMPLETE. Pain VAS ≥30% and ≥50% improvement from baseline represent a meaningful and substantial improvement in patient reported pain, respectively.[3] [a] Reference arm: study not powered for statistical comparisons of ADA to BKZ or PBO. ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; TNFi-IR: inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors; VAS: visual analogue scale.

INDEX

Table. Improvements in patient-reported fatigue up to 2 years (MI; NRI)

	BE OPTIMAL (bDMARD-naïve)			BE COMPLETE (TNFi-IR)	
	PBO → BKZ 160 mg Q4W n=281	BKZ 160 mg Q4W n=431	ADA 40 mg Q2W[a] → BKZ 160 mg Q4W n=140	PBO → BKZ 160 mg Q4W n=133	BKZ 160 mg Q4W n=267
FACIT-Fatigue score absolute value, mean (SE) [MI]					
Baseline	36.0 (0.6)	37.7 (0.5)	36.4 (0.7)	36.3 (0.9)	35.3 (0.6)
Week 16	37.6 (0.6)	41.6 (0.4)	41.3 (0.7)	36.3 (1.0)	40.7 (0.6)
Week 52/40[c]	41.5 (0.5)	43.0 (0.4)	41.9 (0.7)	40.6 (0.9)	41.2 (0.5)
Week 104/88[b]	41.1 (0.6)	42.4 (0.4)	41.5 (0.8)	40.9 (0.8)	41.0 (0.6)
FACIT-Fatigue score change from baseline, mean (SE) [MI]					
Week 16	1.6 (0.5)	3.9 (0.4)	5.0 (0.7)	0.0 (0.7)	5.5 (0.6)
Week 52/40[c]	5.5 (0.5)	5.3 (0.4)	5.5 (0.8)	4.4 (0.8)	6.0 (0.6)
Week 104/88[b]	5.0 (0.6)	4.7 (0.4)	5.1 (0.8)	4.7 (0.8)	5.8 (0.6)
FACIT-Fatigue MCID,[c] n (%) [NRI]					
Week 16	96 (37.1)	197 (51.3)	71 (53.8)	42 (34.7)	138 (55.2)
Week 52/40[c]	139 (53.7)	207 (53.9)	62 (47.0)	54 (44.6)	146 (58.4)
Week 104/88[b]	127 (49.0)	192 (50.0)	56 (42.4)	55 (45.5)	131 (52.4)

Randomised set. [a] Reference arm: study not powered for statistical comparisons of ADA to BKZ or PBO; [b] Data collected at Week 40 and Week 88 in BE COMPLETE; [c] FACIT-Fatigue MCID defined as ≥4-point increase from baseline in patients with FACIT Fatigue ≤48 at baseline (BE OPTIMAL: PBO/BKZ n=259, BKZ n=384, ADA/BKZ n=132; BE COMPLETE: PBO/BKZ n=121, BKZ n=250). ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; MCID: minimal clinically important difference; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SE: standard error; TNFi-IR: inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors.

References: 1. Ogdie A. RMD Open 2020;6(3):e001321; **2.** Husni ME. ACR 2023 (Poster 0527); **3.** Dworkin RH. J Pain 2008;9:105–21.

Acknowledgements: Funded by UCB Pharma. Editorial support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Results. 710/852 (83.3%) and 322/400 (80.5%) patients completed Wk104/100 of BE OPTIMAL/BE COMPLETE. Improvements in pain achieved at 1 year were sustained up to 2 years in PBO/BKZ and BKZ-randomised patients (Figure 1, 2). Approximately half of patients in all treatment groups achieved a ≥50% reduction in Pain VAS at Wk104/100. Similarly, improvements in fatigue outcomes achieved at 1 year were sustained up to 2 years in PBO/BKZ and BKZ-randomised patients (Table). For patients who switched from ADA to BKZ at Wk52, pain and fatigue responses were sustained up to 2 years (Figure 1, 2; Table).

Conclusions. BKZ treatment demonstrated sustained improvements to 2 years in patient reported pain and fatigue symptoms that are associated with active PsA. Similar improvements were observed irrespective of prior bDMARD treatment. Patients who switched from ADA to BKZ at Wk52 showed sustained improvements in pain and fatigue up to 2 years.

INDEX

PO:04:065

BIMEKIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS SHOWED SUSTAINED IMPROVEMENTS IN HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, PHYSICAL FUNCTION AND WORK PRODUCTIVITY: UP TO 2 YEAR RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES

L. Gossec [1], P.J. Mease [2], P. Nash [3], L.E. Kristensen [4], W. Tillett [5,6], B. Ink [7], R. Bajracharya [7], J. Coarse [8], J. Lambert [9], N. Lyris [7], I. Spadafora [10], D.D. Gladman [11]

[1]Sorbonne Université and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; [2]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Department of Rheumatology, Seattle, USA; [3]Griffith University, School of Medicine, Brisbane, Australia; [4]Copenhagen University Hospital, The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg, Copenhagen, Denmark; [5]Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, Bath, United Kingdom; [6]University of Bath, Department of Life Sciences, Centre for Therapeutic Innovation, Bath, United Kingdom; [7]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [8]UCB Pharma, Morrisville, USA; [9]UCB Pharma, Colombes, France; [10]UCB Pharma, Milan; [11]University of Toronto, Schroeder Arthritis Institute, Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, Canada

Purpose of the work. Bimekizumab (BKZ) has demonstrated clinically relevant improvements in health related quality of life (HRQoL) and work productivity to 1 year (yr) in patients (pts) with psoriatic arthritis (PsA) (1, 2). Here we assess the evolution of HRQoL and work productivity with BKZ treatment to 2 yrs in pts with active PsA.

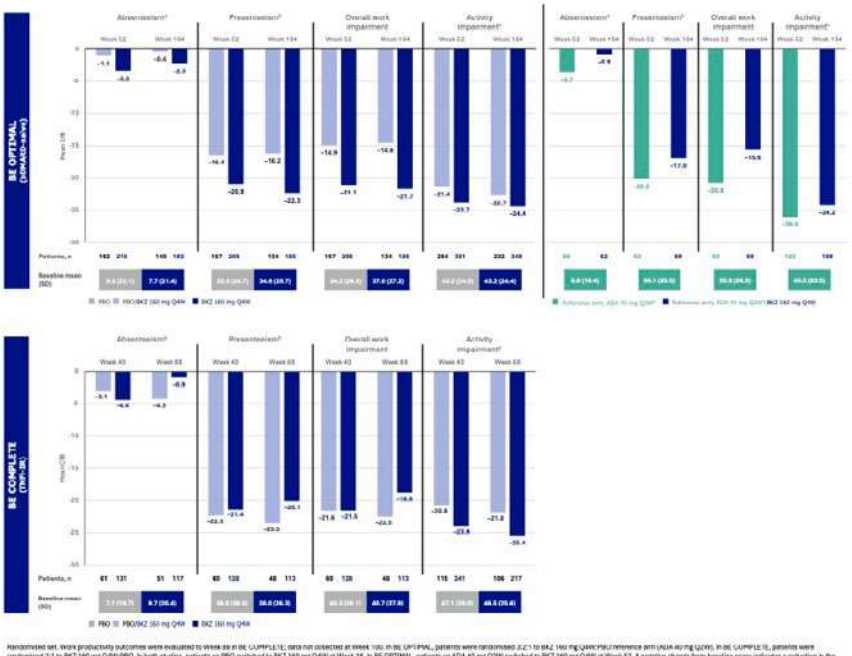
Materials and methods. BE OPTIMAL (biologic disease-modifying antirheumatic drug [bDMARD]-naïve pts) and BE COMPLETE (prior inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors [TNFi-IR] pts) assessed BKZ 160mg every 4 weeks (Q4W) in pts with PsA; both were placebo (PBO)-controlled to Week (Wk) 16, then PBO pts switched to BKZ (PBO/BKZ). BE OPTIMAL included a reference arm (adalimumab [ADA] 40mg Q2W); pts switched to BKZ at Wk52 with no washout between treatments (ADA/BKZ). Pts who completed BE OPTIMAL Wk52 or BE COMPLETE Wk16 were eligible for BE VITAL (open-label extension). Pt populations are hereafter referred to by the name of their starting study.

Changes from baseline (BL; CfB) in Short-Form 36-Item Health Survey Physical (SF-36 PCS) are reported. Responder rates were assessed for PsA Impact of Disease 12 item (PsAID-12) total score (decrease from BL ≥3) and Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI); minimal clinically important difference: decrease from BL ≥0.35, and normative state ≤0.5. Pt work productivity was derived from the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem v2.0 (WPAI:SHP), adapted for PsA.[3,4] Mean WPAI:SHP score CfB reported for work time missed (absenteeism)/impairment while working (presenteeism)/overall work impairment/activity impairment. Data reported to Wk104 in BE OPTIMAL and Wk100/88 in BE COMPLETE. Missing data were imputed using non-responder (binary) or multiple (continuous) imputation.

Results. At data cut, 710/852 (83.3%) and 322/400 (80.5%) pts had completed Wk104/100 of BE OPTIMAL/BE COMPLETE.

In both studies, Wk52/40 improvements in HRQoL, health

Figure. Mean CfB in work productivity for bDMARD-naive patients at Week 52 and Week 104 (BE OPTIMAL), and TNFi-IR patients at Week 40 and Week 88 (BE COMPLETE) (OC)



Randomised set. Work productivity outcomes were evaluated to Week 88 in BE COMPLETE; data not collected at Week 100 in BE OPTIMAL; patients were randomised 2:2:1 to BKZ 160 mg Q4W:PBO/reference arm (ADA 40 mg Q2W). In BE COMPLETE, patients were randomised 2:1 to BKZ 160 mg Q4W:PBO. In both studies, patients on PBO switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16. In BE OPTIMAL, patients on ADA 40 mg Q2W switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 52. A negative change from baseline score indicates a reduction in the stress and therefore an improvement for the patient. [a]Work time missed due to PsA; [b] Impairment while working due to PsA; [c] Ability to undertake regular, non-work-related activities (e.g., childcare).* [d] Reference arm; study not powered for statistical comparisons of ADA to BKZ or PBO. ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; CfB: change from baseline; OC: observed case; PBO: placebo; PsA: psoriatic arthritis; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SD: standard deviation; TNFi-IR: inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors.

INDEX

Table. Health-related quality of life, physical function and health status measures at baseline, Week 52 and Week 104/100/88 (MI, NRI)

	BE OPTIMAL (bDMARD-naïve)						BE COMPLETE (TNFi-IR)			
	PBO/BKZ 160 mg Q4W n=281		BKZ 160 mg Q4W n=431		ADA 40 mg Q2W[a]/ BKZ 160 mg Q4W n=140		PBO/BKZ 160 mg Q4W n=133		BKZ 160 mg Q4W n=267	
	Week 52	Week 104	Week 52	Week 104	Week 52	Week 104	Week 40	Week 88[b]	Week 40	Week 88[b]
SF-36 PCS [MI] at baseline, mean (SE)	38.0 (0.6)		38.1 (0.5)		37.6 (0.7)		35.9 (0.9)		36.4 (0.5)	
SF-36 PCS CfB [MI], mean (SE)	+8.4 (0.6)	+8.8 (0.6)	+8.1 (0.5)	+8.4 (0.5)	+9.2 (0.9)	+9.3 (0.9)	+7.4 (0.9)	+8.3 (0.9)	+8.4 (0.6)	+8.9 (0.6)
PsAID-12 total score responders (decrease from baseline ≥3) [NRI],[c] % (n/N)	44.4 (88/198)	40.4 (80/198)	48.6 (144/296)	44.9 (133/296)	45.0 (50/111)	45.9 (51/111)	40.6 (41/101)	43.6 (44/101)	48.5 (96/198)	52.0 (103/198)
	Week 52	Week 104	Week 52	Week 104	Week 52	Week 104	Week 52	Week 100	Week 52	Week 100
HAQ-DI MCID [NRI],[d] % (n/N)	56.6 (125/221)	53.4 (118/221)	56.9 (181/318)	52.5 (167/318)	59.1 (68/115)	50.4 (58/115)	50.0 (55/110)	51.8 (57/110)	55.0 (127/231)	52.4 (121/231)
HAQ-DI normative state at baseline [NRI],[e] % (n/N)	32.4 (91/281)		36.7 (158/431)		31.4 (44/140)		29.3 (39/133)		28.8 (77/267)	
HAQ-DI normative state [NRI],[e] % (n/N)	57.7 (162/281)	56.8 (159/281)	57.1 (246/431)	54.1 (233/431)	60.0 (84/140)	53.6 (75/140)	42.9 (57/133)	40.6 (54/133)	52.8 (141/267)	50.6 (135/267)

Randomised set. In BE OPTIMAL, patients were randomised 3:2:1 to BKZ 160 mg Q4W:PBO reference arm (ADA 40 mg Q2W). In BE COMPLETE, patients were randomised 2:1 to BKZ 160 mg Q4W:PBO. In both studies, patients on PBO switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16. In BE OPTIMAL, patients on ADA 40 mg Q2W switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 52. [a] Reference arm; study not powered for statistical comparisons of ADA to BKZ or PBO. [b] Evaluated to Week 88 in BE COMPLETE; data not collected at Week 100. [c] PsAID-12 total score decrease of ≥3 from baseline in patients with PsAID-12 total score ≥3 at baseline; [d] HAQ-DI decrease from baseline ≥0.35 in patients with HAQ-DI ≥0.35 at baseline; [e] HAQ-DI ≤0.5. ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; CfB: change from baseline; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCID: minimal clinically important difference; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; PCS: Physical Component Summary; PsA: psoriatic arthritis; PsAID-12: PsA Impact of Disease-12 item; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SE: standard error; SF-36: Short-Form 36 Item Health Survey; TNFi-IR: inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors.

References: 1. Gladman DD. Arthritis Rheumatol 2023;75(suppl9); **2.** Please PJ. Arthritis Rheumatol 2023;75(suppl9); **3.** Tillett W. Rheumatol Ther 2019;6:379–91; **4.** Reilly Associates. WPAI:SHP V2.0 (updated 18/03/2010). Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_SHP.html

Acknowledgements: Funded by UCB Pharma. Editorial support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

status and physical function were sustained to 2yrs on BKZ. PBO/BKZ pts achieved comparable improvements to BKZ randomised pts by Wk52/40, which were sustained to 2yrs, including PsAID-12 total score response, HAQ-DI minimal clinically important difference and HAQ-DI normative state (Table). ADA/BKZ pts generally demonstrated sustained improvements from Wk52–104.

BL WPAI:SHP scores indicated impaired work productivity: mean overall work impairment was 34.2%-40.7% across studies and treatment arms. Work productivity improvements observed at 1yr were sustained to Wk104/88 in BKZ and PBO/BKZ pts. In BE OPTIMAL, Wk52 responses remained stable to Wk104 in ADA/BKZ pts. Trends were comparable for presenteeism and activity impairment in both studies (Figure).

Conclusions. Clinically meaningful improvements in measures of HRQoL/health status/physical function/presenteeism/overall work impairment/activity impairment (3) were sustained to 2yrs with BKZ treatment, irrespective of prior bDMARD use. After the switch to BKZ, ADA/BKZ pts showed sustained improvements to 2yrs.

INDEX

PO:04:069

CONSAPEVOLEZZA E PIANIFICAZIONE FAMILIARE NELLE DONNE CON ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE

G. Plevi, V. Fiorilli, C. Garufi, F.R. Spinelli, F. Conti
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è stato indagare la consapevolezza riguardo le problematiche legate alla gravidanza e alla pianificazione familiare in un gruppo di donne affette da Artrite Psoriasica (AP) e Spondilite Anchilosante (SA). Considerando l'alta prevalenza di malattie reumatologiche nelle donne in età fertile, è cruciale integrare il benessere riproduttivo nella gestione della strategia terapeutica.
Materiali e metodi. Abbiamo proposto a 185 pazienti tra i 18 e i 55 anni selezionate dal database del nostro ambulatorio un questionario che comprendeva dati demografici, il Disease Knowledge Index (DKI) (questionario che indaga la consapevolezza sulla salute riproduttiva nelle donne con spondiloartriti), informazioni sulla pianificazione familiare e sulla terapia in corso e passata. I dati sono stati analizzati utilizzando il test di Mann-Whitney, il Chi quadro (χ^2), la correlazione lineare di Spearman e l'analisi logistica univariata, Valori <0.05 sono stati considerati significativi.
Risultati. Delle 185 donne identificate (età media alla diagnosi 32,98±10,29 anni, età media attuale 42,97±8,32 anni, 155 affette da AP e 30 da SA) hanno completato il questionario 125 donne (tasso di risposta 79.6%). L'80% seguiva un regolare follow-up ginecologico; il 61.6% aveva ricevuto consulenza contraccettiva e il 59,2% aveva praticato contraccezione. Il 30.4% aveva discusso il desiderio di gravidanza con il reumatologo, ma solo nel 15.9% dei casi il medico aveva introdotto l'argomento. Delle 36 pazienti che avevano effettuato una consulenza pregravidica, il 72.2% ha riportato un effetto positivo. Il DKI medio era 0.49±0.21 (0.5±0.21 nelle donne con AP e 0.43±0.17 nelle donne con SA, p=ns). L'età alla diagnosi correlava inversamente con il DKI (p<0.001=β-0.007). La consulenza pregravidica e la discussione con il reumatologo influenzavano significativamente il DKI (p=0.0006 e p=0.02). Il 27.2% delle pazienti ha riferito che la malattia aveva influenzato la pianificazione familiare, mentre il 40% ha riportato che la malattia aveva ridotto il loro desiderio si avere figli per paura di non potersene prendere cura o trasmettere la patologia, per timore dell'effetto dei farmaci sul nascituro e per l'impatto negativo di aver avuto un genitore affetto dalla stessa patologia
Conclusioni. L'analisi della coorte arruolata ha confermato il bisogno delle donne in età fertile affette da spondiloartriti di ricevere adeguata informazione non solo da parte del ginecologo ma anche del proprio reumatologo circa salute riproduttiva e family planning.

INDEX

PO:04:070

RUOLO DELL'ECOGRAFIA MUSCOLOSCHELETRICA NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEL RAGGIUNGIMENTO DELLA MINIMAL DISEASE ACTIVITY (MDA) NELL'ARTRITE PSORIASICA: SUB-ANALISI DELLO STUDIO UPSTREAM DEL GRUPPO DI STUDIO SIR ECOGRAFIA MUSCOLOSCHELETRICA REUMATOLOGICA

C. Di Nicola [1], M. Piga [2], A. Zabotti [3], M. Canzoni [4], C.A. Scirè [1,5], D. Rozza [1,5], G. Carrara [1], A. Iagnocco [6], Gruppo UPSTREAM [7]
[1]Centro Studi SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [2]Unità di Reumatologia, AOU e Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Monserrato; [3]Università di Udine, Clinica della Reumatologia, Santa Maria della Misericordia, Dip. Scienze Mediche e Biologiche, Udine; [4]ASL Roma-1, Roma-4 e Viterbo, Specialista Reumatologo Ambulatoriale, Roma; [5]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza; [6]Centro Universitario Reumatologia AO Mauriziano di Torino Dip. Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino; [7]Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è caratterizzata da un'alta eterogeneità clinica e prognostica. Lo studio UPSTREAM indaga l'uso dell'ecografia muscoloscheletrica (MSUS) nella stratificazione prognostica di pazienti con PsA. L'obiettivo dello studio è valutare se la MSUS, attraverso l'applicazione di uno score di attività, possa integrare le variabili cliniche nel predire la MDA a 6 mesi.

Materiali e metodi. Lo studio ha arruolato pazienti con PsA secondo i criteri CASPAR e con malattia attiva a livello periferico, in procinto di iniziare una nuova terapia. L'esame MSUS è stato effettuato su 42 articolazioni, 36 tendini, 12 entesi e 2 borse.

Per la costruzione dello score di attività le lesioni ecografiche considerate sono state: sinovite, tenosinovite, paratenonite, borsite, entesite, valutate tramite MSUS in Grey Scale e power Doppler.

Lo score di attività è stato generato tramite Factor Analysis (FA), una tecnica statistica che sintetizza variabili in fattori. Ad ogni fattore, normalizzato in una scala da 0 a 10, è stato attribuito un peso per il calcolo dello score finale.

Per valutare il ruolo predittivo dello score di attività sulla

Score attività = *[n(paratenonite_GS + paratenonite_PD + sinovite PD)*1.88] + [n(tenosinovite_GS + tenosinovite_PD+ sinovite PD)*1.72] + [n(borsite_GS + borsite_PD)*1.61] + [n(sinovite_GS+sinovite_PD) *1.46] + [n(entesite_attiva)*1.00]*

Termine di interazione	Odds Ratio *(95% CI)*	p-value
Score attività*N. articolazioni dolenti	**1.04 *(1.01-1.06)***	**< 0.01**
Score attività*VAS paziente	0.99 *(0.98-1.00)*	0.07
Score attività*PSAID	1.00 *(0.99-1.00)*	0.88
Score attività*HAQ score	1.03 *(0.77-1.36)*	0.83
Score attività*LEI	**1.44 *(1.01-2.06)***	**0.04**
Score attività*VAS dolore	0.99 *(0.99-1.00)*	0.80
Score attività*Dattilite	1.08 *(0.70-1.66)*	0.71
Score attività*N. articolazioni tumefatte	1.02 (0.97 – 1.06)	0.59

Figura 1 – Equazione finale per lo score di attività (sinistra) - Odds ratio risultanti dall'interazione tra lo score attività e i diversi predittori (destra)

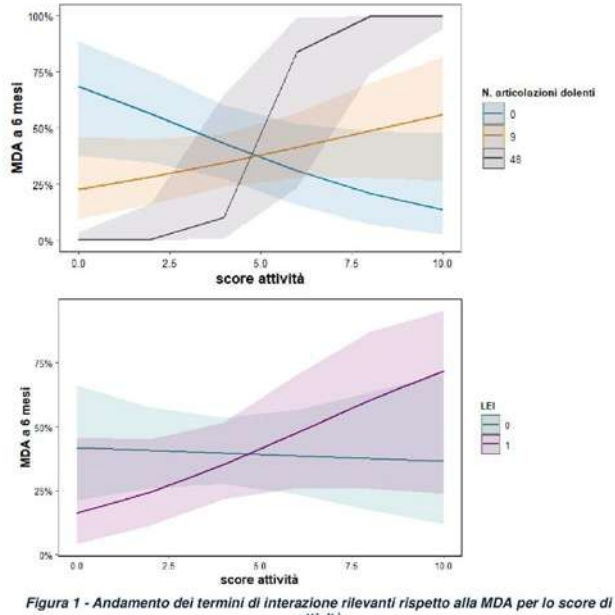


Figura 1 - Andamento dei termini di interazione rilevanti rispetto alla MDA per lo score di attività

(modello aggiustato per: sesso, bmi, vas_paziente, vas_medico, onset dei sintomi, numero articolazioni dolenti, numero articolazioni tumefatte, psaid, bsa, dattilite, pcr, basdai, HAQ score, LEI)

INDEX

MDA, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariabile, ipotizzando l'esistenza di un effetto di interazione tra lo score ecografico e le caratteristiche cliniche. È stato testato il ruolo dell'ecografia nell'individuare sottocategorie di pazienti più complessi, aventi profilo discrepante tra clinica ed ecografia sull'andamento della malattia a 6 mesi.

Risultati. Sono stati reclutati con arruolamento multicentrico prospettico, 312 pazienti con PsA, di età media di 52.8 (SD=13.4). Il numero mediano [RIQ] di articolazioni dolenti e tumefatte era pari rispettivamente a 6 [3–13] e 2 [1–5]; il 25% dei pazienti ha raggiunto la MDA a 6 mesi. Il 16% dei soggetti non era in trattamento con DMARDs, il 50% assumeva csDMARDs, il 34% bDMARDs.

Nonostante punteggi più elevati dello score ecografico non influenzino direttamente il raggiungimento della MDA (score attività: OR=1.10 [0.90-1.34], p-value=0.34), considerare l'effetto sinergico tra le variabili cliniche e lo score ecografico, modellato attraverso termini di interazione, rivela un ruolo predittivo significativo.

Nei pazienti con un'articolazione dolente in più, la probabilità di raggiungere la MDA aumenta del 4% ad ogni incremento unitario di score (OR=1.04 [1.01-1.07], p-value <0.01); nei pazienti con LEI ≥1, ad ogni incremento unitario di score, c'è un aumento della probabilità di raggiungere la MDA (OR=1.44 [1.01-2.06]). La Figura 1 riporta i il calcolo dello score e i risultati delle interazioni testate e la Figura 2 i loro andamenti.

Conclusioni. Lo studio UPSTREAM dimostra che l'interazione tra variabili cliniche ed ecografiche può essere uno strumento efficace per predire la MDA. Un aumento delle articolazioni o delle entesi dolenti, accompagnato da evidenza ecografica di infiammazione sinovio-entesica, incrementa significativamente la probabilità di MDA nel paziente affetto da PsA attiva periferica.

INDEX

PO:04:071

RETENTION RATE DEL SECUKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE: DATI DI REAL-LIFE DI UNA COORTE MONOCENTRICA

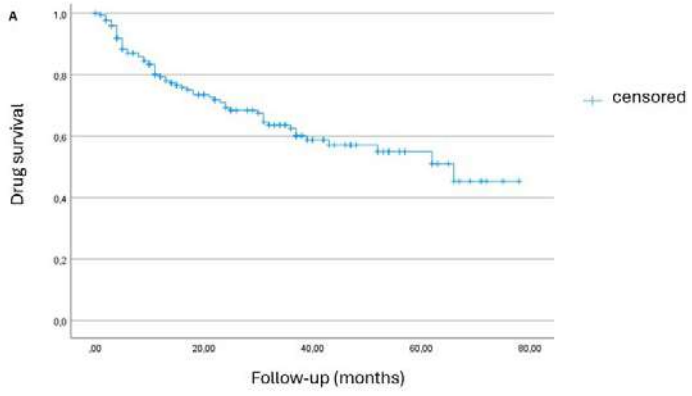
F. Agugliaro, E. Bellis, M. Gatto, D. Donzella, G. Crepaldi, V. Data, S. Di Gregorio, G. Liperoti, C. Lomater, M. Saracco, V. Guardo, M. Gammino, E.M. Marucco, S. Perrone, A. Iagnocco
[1]*Centro Universitario di Reumatologia, AO Mauriziano di Torino - Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Torino*

Scopo del lavoro. Valutare retrospettivamente la drug retention rate (DRR) del Secukinumab in una coorte monocentrica di pazienti affetti da spondiloartrite.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio pazienti consecutivi con diagnosi di spondiloartrite, trattati con Secukinumab, afferenti al nostro Centro da Gennaio 2017 a Febbraio 2023. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche e le comorbidità. La DRR è stata valutata utilizzando il metodo Kaplan-Meier, invece il tempo ed i fattori predittivi di drug discontinuation con modello di regressione di Cox, dopo aggiustamento dei fattori confondenti al baseline.
Risultati. 178 pazienti sono stati inclusi nello studio, con una mediana di follow-up di 20.5 mesi (IQR 10-39). Tra questi, il 64.6% dei pazienti erano di sesso femminile, il 9.7% erano HLA-B27 positivi. Il 69.7% dei pazienti presentava coinvolgimento periferico, il 52.2% assiale, il 40.4% entesitico e il 52% aveva psoriasi cutanea. La presenza di comorbidità è stata riscontrata nel 65.2% dei pazienti, le più comuni sono risultate essere l'ipertensione arteriosa (34.8%), le malattie cardiovascolari (18.5%), la steatosi epatica (22.5%), il diabete (11.8%), la dislipidemia (23%), la malattia renale (6.2%) e la storia di neoplasia (10.1%). Dall'analisi multivariata si sono evidenziati come predittori indipendenti di drug discontinuation: il numero di precedenti targeted synthetic o biologics DMARDs (ts/b DMARDs) (HR 1.44, 95% CI 1.01-2.06), l'ipertensione arteriosa (HR 2.56, 95% CI 1.08-6.11) ed il valore di Body mass index (BMI) (HR 1.08, 95% CI 1.01-1.17). L'età avanzata alla diagnosi è risultata essere associata ad un più basso rischio di drug discontinuation (HR 0.96, 95% CI 0.92-0.99) (Tabella 1). La drug retention rate a 12, 24 e 48 mesi è stata rispettivamente del 79.4%, 69.3%, 55% (Figura 1, A-B).
Conclusioni. Nella nostra coorte, il Secukinumab ha mostrato avere una buona DRR. L'età avanzata al momento della diagnosi sembra avere un ruolo protettivo verso la drug discontinuation, invece il numero di precedenti ts/b DMARDs, la presenza di ipertensione arteriosa al baseline e il BMI sono stati identificati come predittori indipendenti di drug discontinuation.

Tabella 1. Predittori di sospensione del Secukinumab (regressione di Cox)

Variabili	HR (95%CI)	P value
Numero di precedenti ts/b DMARDs	1.44 (1.01-2.06)	0.045
Ipertensione arteriosa	2.56 (1.08-6.11)	0.033
BMI	1.08 (1.01-1.17)	0.036
Età alla diagnosi	0.96 (0.92-0.99)	0.038

Figura 1. Secukinumab retention rate



B

T0 n, DRR (%)	T6	T12	T18	T24	T36	T48
178	143 (87.1)	119 (79.4)	94 (73.5)	81 (69.3)	54 (62.5)	48 (55)

INDEX

PO:04:072

TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA CON INFLIXIMAB PER VIA SOTTOCUTANEA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MALATTIE IMMUNOMEDIATE

F. Placido [1], C. Gaggiano [1], V. Caggiano [1], C. Baldi [1], M. Bardelli [1], J. Sota [1], A. Vitale [1], C. Fabiani [2], L. Cantarini [1], B. Frediani [1], S. Gentileschi [1]

[1]Università di Siena, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Reumatologia, Siena;
[2]Università di Siena, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Oftalmologia, Siena

Scopo del lavoro. Questo studio si propone di valutare la persistenza in terapia con infliximab somministrato per via sottocutanea (IFXsc) nelle malattie immunomediate e identificare eventuali fattori predittivi del mantenimento della terapia.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente i pazienti adulti affetti da malattie immunomediate trattati presso un centro reumatologico italiano con IFXsc per almeno 6 mesi. La persistenza in terapia è stata valutata tramite la Drug Retention Rate (DRR) a 6, 12 e 18 mesi. I fattori influenzanti la DRR sono stati identificati con il Log-Rank test e la loro capacità predittiva del mantenimento di IFXsc all'ultimo follow-up è stata valutata mediante regressione logistica multivariata.

Risultati. Sono stati inclusi 46 pazienti [34 donne (73.9%), età media 49.2±14.8 anni], affetti da spondiloartrite assiale (AxSpA) (23; 50%), artrite psoriasica (PsA) (10; 21.7%), artrite reumatoide (AR) (4; 8.7%) e malattia di Behçet (MB) (9; 19.6%), trattati con IFXsc per una durata media di 18.0 mesi (IQR 10.6). Tra questi, 39 (86.7%) erano stati trattati precedentemente con b/tsDMARDs, e 38 di loro con almeno un inibitore del TNF (TNFi). Tre pazienti (7.7%) erano in terapia con IFX prima del passaggio a IFXsc. IFXsc era somministrato in prima linea in 7 pazienti (15.2%), in seconda linea in 30 (65.2%) e in terza o ulteriore linea in 9 (19.6%). Il regime terapeutico prevedeva un'induzione in 36 pazienti (78.3%), di cui 25 (54.3%) per via SC e 11 (23.9%) per via EV. Al baseline, IFXsc era somministrato in combinazione con un cDMARD in 15 pazienti (51.7%).

La DRR di IFXsc era 84.8% a 6 mesi, 67.3% a 12 mesi e 61.7% a 18 mesi. La DRR non differiva in base al sesso (p=0.97), al livello di attività di malattia al baseline (remissione, lieve, moderata, severa) (p=0.33), all'uso di cDMARDs al baseline (p=0.54) e alla modalità di induzione (SC, EV o nessuna) (p=0.07). La DRR differiva significativamente in base alla diagnosi (MB>AxSpA>AR>PsA) (p=0.04), alla linea terapeutica (linee successive>naïve) (p=0.004) e al motivo della sospensione della precedente terapia con TNFi (inefficacia secondaria>evento avverso>inefficacia primaria>naïve). Nella regressione logistica che includeva la linea terapeutica, l'uso dell'induzione e la diagnosi del paziente, la linea terapeutica successiva alla prima (OR 24.7 [CI 0.5-5.8], p=0.02) e l'uso dell'induzione (OR 12.6 [CI 0.3-4.8], p=0.03) rappresentavano fattori predittivi indipendenti di continuazione della terapia con IFXsc all'ultimo follow-up (p<0.001), mentre la diagnosi non influenzava significativamente la continuazione della terapia.

Conclusioni. I risultati dello studio suggeriscono che IFXsc offre un'efficacia sostenuta nel tempo per il trattamento delle malattie immunomediate. L'impiego di una dose di induzione sembra predire il mantenimento della terapia nel tempo.

INDEX

PO:04:074

PREVALENZA E FATTORI PREDITTIVI DELL'EVITAMENTO DELL'ATTIVITÀ FISICA NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

M. Minerba [1], D. Currado [1,2], A. Marino [2], F. Saracino [1], L. Kun [1], E. Corberi [1], F. Trunfio [1], C. Salvolini [1], L. Lamberti [1], G. Lanaia [1], A. Orlando [1], M. Vomero [1], P. Bearzi [1], O. Berardicurti [1,2], L. Navarini [1,2], R. Giacomelli [1,2]

[1]Università Campus Bio-Medico di Roma, U.O.C. di Immunoreumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, U.O.C. di Immunoreumatologia, Roma

L'artrite psoriasica (PsA) è una delle artriti infiammatorie più comuni. Secondo le raccomandazioni EULAR, l'attività fisica regolare è fortemente raccomandata nei pazienti con artrite infiammatoria, per mantenere un adeguato movimento articolare e ridurre il rischio cardiovascolare, che è aumentato nella PsA. Tuttavia, la presenza di dolore e deformità articolare potrebbe limitare la capacità di fare esercizio fisico dei pazienti affetti da PsA. Inoltre, i fattori psicosociali sono importanti determinanti dell'esperienza del dolore nei pazienti con artrite infiammatoria. Il Fear Avoidance Model è ampiamente utilizzato per spiegare come i fattori psicologici influenzino l'esperienza del dolore e lo sviluppo di dolore cronico e disabilità.

Sono stati sviluppati molti questionari per identificare le credenze di paura-evitamento. Tra questi, il Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) è un questionario composto da 16 item che valuta le convinzioni di paura-evitamento riguardo l'attività fisica e il lavoro. Il nostro studio mira a valutare la prevalenza dell'evitamento dell'attività fisica nei pazienti con PsA e le variabili demografiche, correlate alla patologia e psicometriche associate indipendentemente all'evitamento dell'attività fisica.

È stato condotto uno studio osservazionale monocentrico, trasversale, su 97 pazienti consecutivi con diagnosi di PsA secondo i criteri CASPAR. L'evitamento dell'attività fisica ed i domini psicologici potenzialmente associati sono stati valutati con questionari validati. In particolare, il FABQ (Fear Avoidance Beliefs Questionnaire) è stato utilizzato per valutare come la paura del dolore potesse contribuire ad evitare l'attività fisica. Inoltre, regressioni lineari uni- e multivariate sono state eseguite per valutare le variabili potenzialmente correlate all'evitamento dell'attività fisica. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando Stata v.14.

Le principali caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione in studio sono riportate nella Tabella 1. In particolare, i pazienti avevano un'età media di 56 anni, con prevalenza di sesso femminile (66%), attività di malattia -DAPSA- pari a 13.82 e BASDAI 5.47 (valori medi). I pazienti con FABQ PA≥15 (cut-off che indica alti livelli di credenze di paura-evitamento legate all'attività fisica) rappresentano il 33 % della popolazione. Il 39,18% dei partecipanti è affetto da fibromialgia. Abbiamo osservato che la percentuale di pazienti con fibromialgia tra quelli con FABQ PA≥15 era del 62,5%. Il valore medio della PCS (Pain Catastrophising Scale) era 21,49 e quello del FABQ PA 11,85. Inoltre, i pazienti con FABQ ≥15 presentavano DAPSA, BASDAI e PCS più elevati rispetto ai pazienti con FABQ PA<15 (p 0.018, 0.000 e 0.002, rispettivamente). Come mostrato nella regressione lineare multivariata in Tabella 2, i predittori indipendenti dell'evitamento dell'attività fisica erano l'attività della malattia (DAPSA, p 0.049) e la fibromialgia concomitante (p 0.004).

Questo studio suggerisce che l'evitamento dell'attività fisica nei pazienti affetti da PsA potrebbe dipendere dall'attività di malattia e dalla comorbidità con la fibromialgia.

Tabella 1

	Popolazione (n: 97)	FABQ PA <15 (n: 65)	FABQ PA ≥15 (n: 32)	P
Età, anni	56 (32 – 74)	56 (33 – 74)	56 (40 - 69)	0.830
Sesso (F/M)	66/34 %	60/40 %	78/22 %	0.076
Durata malattia (mesi)	79 (4 - 264)	84 (6 - 228)	71 (8 - 144)	0.634
BMI	27 (19 - 35)	27 (21 - 34)	28 (22 - 33)	0.564
CCI	1.46 (0 - 4)	1.57 (0 - 4)	1.25 (0 - 3)	0.255
Fibromialgia (Criteri ACR 2016)	39.18 %	27.69 %	62.5 %	**0.001**
Miorilassanti	22.68 %	12.31 %	43.75 %	**0.001**
TJ68	3.05 (0 - 12)	3 (0 - 10)	3.16 (0 - 10)	0.962
SJ68	0.69 (0 - 5)	0.51 (0 - 3)	1.06 (0 - 4)	0.226
PP	4.86 (0 - 10)	4.31 (0 - 8)	5.97 (2 - 9)	**0.009**
PtGA	4.93 (0 - 10)	4.28 (0 - 8)	6.25 (2 - 10)	**0.0018**
LEI	0.20 (0 - 2)	0.26 (0 - 2)	0.06 (0 - 0)	0.079
PCR (mg/dL)	0.26 (0 - 0.92)	0.27 (0 - 0.9)	0.25 (0 - 0.6)	0.892
VES (mm/h)	13.57 (0 -37)	13.46 (0 - 36)	13.78 (0 - 29)	0.767
DAPSA	13.82 (1.09 - 36)	12.36 (1.47 - 26)	16.78 (6.34 - 27.06)	**0.0177**
BASDAI	5.47 (1 - 9.2)	4.7 (1 - 8.1)	7.03 (4.35 - 9.05)	**0.0000**
FABQ	43.31 (1 - 94)	30.97 (1 - 61)	68.38 (33 - 94)	**0.0000**
FABQ PA	11.85 (0 - 24)	7.72 (0 - 14)	20.22 (16 - 24)	**0.0000**
FABQ Work	18.29 (0 - 41)	13.31 (0 - 34)	28.44 (3 - 41)	**0.0000**
HAQ	0.97 (0 - 2.38)	0.79 (0 - 2.25)	1.34 (0.38 - 2.25)	**0.0006**
HADS Fear	8.61 (2 - 17)	7.85 (2 - 15)	10.16 (6 -16)	**0.0095**
HADS Depression	7.69 (1 - 14)	6.82 (1 - 14)	9.47 (6 - 13)	**0.0009**
PCS	21.49 (1 - 47)	18.52 (1 - 40)	27.53 (11 - 40)	**0.0017**
PCS Rumination	7.36 (0 - 16)	6.26 (0 - 15)	9.59 (1 - 15)	**0.0038**
PCS Magnification	5.10 (0 - 11)	4.58 (0 - 9)	6.16 (1 - 10)	**0.0128**
PCS Helplessness	9.03 (0 - 20)	7.68 (0 - 18)	11.78 (2 - 19)	**0.0025**
Pittsburgh	8.78 (2 - 16)	8.14 (2 - 16)	10.09 (5 - 15)	**0.0277**
SF36 PCS	34 (27.5 - 43.9)	37.8 (29.7 - 48.6)	30.3 (24.3 - 33.7)	**0.0003**
SF36 MCS	43.9 (35.2 - 51.4)	44.8 (35.2 - 52.7)	39.4 (34.4 - 50.1)	0.17

Tabella 2

FABQ variabile dipendente	Analisi univariata				Analisi multivariata			
Variabili indipendenti	b	95% C.I.		p	b	95% C.I.		p
Età	0.085	-0.042	0.213	0.187	0.036	-0.081	0.152	0.546
Sesso	3.072	0.068	6.077	0.045	-0.097	-3.283	3.088	0.952
Durata di malattia	0.006	-0.024	0.012	0.520				
BMI	0.256	-0.068	0.581	0.120				
CCI	0.223	-1.032	1.477	0.725				
Fibromialgia ACR 2016	5.143	2.355	7.931	**0.000**	3.186	0.018	6.353	**0.049**
CCS	5.122	0.831	9.413	**0.020**	2.975	-1.090	7.039	0.149
FANS	1.757	-2.051	5.564	0.362				
Antidepressivi	2.588	-0.967	6.143	0.152				
Miorilassanti	5.550	2.267	8.833	**0.001**				
TJ68	0.354	0.007	0.700	**0.046**				
SJ68	1.286	0.420	2.151	**0.004**				
PP	1.002	0.546	1.459	**0.000**				
PtGA	1.057	0.598	1.516	**0.000**				
LEI	-0.625	-3.033	1.782	0.607				
PCR (mg/dL)	-0.520	-4.926	3.884	0.815				
VES	0.041	-0.087	0.168	0.529				
PASI	0.490	-1.582	2.563	0.640				
DAPSA	0.323	0.177	0.469	**0.000**	0.233	0.076	0.391	**0.004**
BASDAI	1.623	1.135	2.111	**0.000**				
HAQ	4.898	3.230	6.566	**0.000**				
HADS Fear	0.550	0.239	0.862	**0.001**				
HADS Depression	0.789	0.458	1.120	**0.000**				
PCS rumination	0.523	0.261	0.785	**0.000**				
PCS magnification	0.703	0.254	1.152	**0.002**				
PCS helplessness	0.454	0.237	0.672	**0.000**				
PCS	0.125	0.114	0.315	**0.000**				
PSQI	0.501	0.180	0.822	**0.003**				
SF36 PCS	-0.314	-0.428	-0.200	**0.000**				
SF36 MCS	-0.145	-0.271	-0.019	**0.025**				

Legenda

CCI: Charlson Comorbidity Index; TJ: Tender Joints; SJ: Swollen Joints; PP: Patient Pain, PtGA: Patient Global Assessment; CRP: c-reactive protein; PASI: Psoriasis Area Severity Index, DAPSA. Disease Activity in PSoriatic Arthritis, BASDAI. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, mFABQ. modified Fear-Avoidance Belief Questionnaire; FABQ PA: FABQ Physical Activity; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PCS: Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SF36 PCS: Short Form Health Survey 36, Physical Component Summary; SF36 MCS: Short Form Health Survey 36, Mental Component Summary

INDEX

PO:04:075

THE BURDEN OF METABOLIC DYSFUNCTION–ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS AT ONSET AND THE ROLE OF COEXISTING PSORIASIS

E. Di Ruscio, G. Baldini, F. Bellisario, F. Santilli, P. Altieri, C. Ferri, F. Carubbi, A. Alunno
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Objective. In 2023 a Delphi consensus statement of three large pan-national liver associations renamed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) (1). MASLD is primarily a metabolic disease, namely the liver's manifestation of the metabolic syndrome. Based on the relevance of metabolic comorbidities in patients with inflammatory arthritis, we aimed to explore the burden of MASLD at disease onset in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA).
Methods. Patients with SpA or RA fulfilling the respective classification criteria were eligible for inclusion provided that abdomen ultrasonography (US) scan, hepatitis B and C virus serological markers, complete data on alcohol intake and on previous/concurrent treatments were available at the time of RA/SpA diagnosis. We also calculated the fibrosis (FIB)-4 score that can be applied to patients with MASLD aged between 35 and 65 years (FIB-4 score <1.3 no advanced fibrosis; 1.3-2.6 the patient requires further testing; >2.67 advanced fibrosis) (2).
Results. 125 patients fulfilled the inclusion criteria, 42 (34%) had evidence of hepatic steatosis on imaging and 38 (90%) fulfilled the criteria for MASLD (Figure 1). Females had an increased risk of having MASLD (unadjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) =3.3; 1.2-9.3) and this was independent on age and on being diagnosed with RA or SpA (adjusted OR=3.4 95% CI=1.1-10.9). MASLD was equally frequent in obese and non-obese patients and the prevalence of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and AH was similar in patients with or without MASLD. SpA patients with MASLD mainly fulfilled peripheral ASAS criteria and <20% showed the HLA-B*27. Psoriasis was twice more frequent in SpA patients with MASLD, compared to those without MASLD (OR=4.16; 95% CI 1.3-13.6). The association between female sex and MASLD was no longer significant when adjusting for the presence of psoriasis.
None of the patients with MASLD aged 35-65 years showed a FIB-4 score >2.67, however, the score was between 1.3 and 2.67 in 13% of patients warranting additional investigations.
Conclusion. MASLD can be detected in up to one third of patients with inflammatory arthritis at disease onset and in a small but relevant proportion of patients it may already be progressing towards fibrosis. Patients with psoriasis should be carefully assessed for MASLD even before the development of musculoskeletal manifestations.

REFERENCES

1. Rinella ME, et al. Hepatology. 2023; 78(6): 1966-86.
2. Alkouri N, et al. Gastroenterol Hepatol (NY). 2012; 8(10): 661-8.

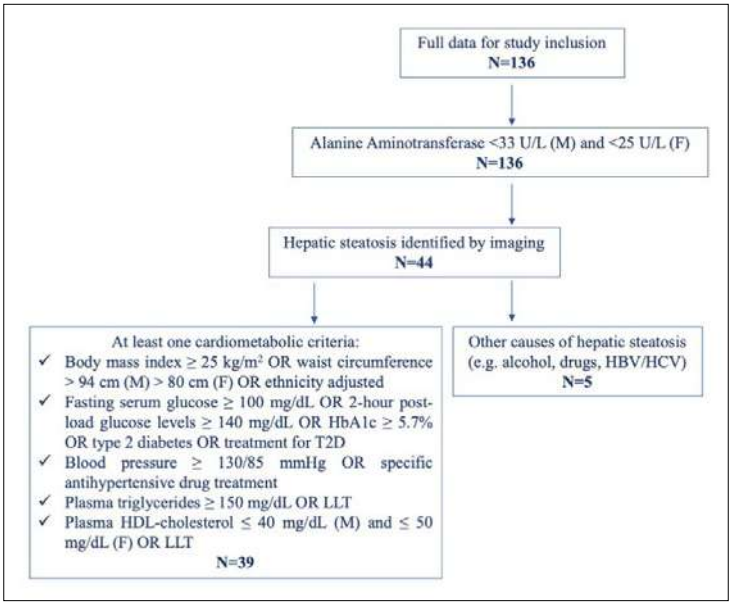


Figure 1 - Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) decision tree in our cohort.

INDEX

PO:04:076

L'USO DEGLI ALGORITMI FRAX E DeFRA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI ASSIALI (AxSpA) E ARTRITE PSORIASICA AD IMPEGNO ASSIALE (AxSpA): UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL

M. Iacovantuono, E. Capparelli, P. Conigliaro, L. Fiannacca, E. Greco, A. D'Antonio, A. Bergamini, M.S. Chimenti
Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

SpA e PsA sono cause di osteoporosi secondaria. La DEXA è il gold standard per la diagnosi, ma i risultati possono essere falsati da lesioni osteoproduttive vertebrali. FRAX e DeFRA non considerano le Spondiloartiti nella stima del rischio fratturativo a 10 anni, conducendo ad una possibile sottostima.
Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare il valore predittivo di FRAX e DeFRA nei pazienti con SpA e PsA e il rischio di frattura in quelli affetti anche da osteoporosi.
Sono stati inclusi pazienti (Tabella I) con forme radiografiche, che avevano eseguito almeno una DEXA dalla diagnosi. L'analisi condotta con GraphPad Prism v9.5.1 e il Wilcoxon signed rank test utilizzato nel confronto tra gruppi.
La popolazione in studio mostra valori di FRAX major e DeFRA maggiori quando calcolati senza BMD rispetto a quelli con BMD: 14 (2.2-66) vs 11 (1-52); p<.0001 e 14 (3-50) vs 13 (2.7-50);p<.0001.
FRAX all'anca è maggiore con BMD rispetto a FRAX senza BMD, rispettivamente 2.4 (0-44) vs 2.2 (0.1-60); p<.0001.
FRAX major e DeFRA senza BMD sono più alti in axPsA rispetto ad axSpA: 17 (2.2-51) vs 13 (3.4-66); p<.0001 e 14 (3-50) vs 7.3 (3.6-50); p<.0001.
FRAX major, FRAX all'anca e DeFRA con BMD sono maggiori in axPsA, rispettivamente 13 (2.1-52) vs 9.8 (1-45); p<.0001 e 3 (0-44) vs 1.6 (0-37); p<.0001 e 14 (2.7-50) vs 7.4 (3.4-50); p<.0001.
In entrambi i gruppi di pazienti osteoporotici alla colonna lombare FRAX major, FRAX all'anca e DeFRA sono più alti senza BMD: 21 (3.5-53) vs 17 (1-45); p<.0001 e 3.3 (0.1-44) vs 3.3 (0.8-37); p<.0001 e 18 (14.5-50) vs 15 (4.6-50); p<.001.
Nei pazienti osteoporotici al collo femorale, FRAX major, FRAX all'anca e DeFRA con BMD sono più alti rispetto a quelli senza BMD: 27 (6.6-52) vs 21 (3.5-66); p<.004 e 10 (3-44) vs 9.8 (0.3-60); p<.004 e 35 (11-50) vs 28 (6.6-50); p<.016.
FRAX major e DEFRA senza BMD in axSpA, axPsA e nei pazienti con osteoporosi lombare sono più alti rispetto a quelli con BMD. Questo conferma che la DEXA può sottostimare il rischio di frattura a causa della produzione di sindesmofiti, anche nei pazienti già affetti da osteoporosi.
Come atteso, in axPsA i valori di DeFRA sono più alti – sia con che senza BMD – rispetto ad axSpA, data l'esclusione di questa comorbidità nell'algoritmo di calcolo. Vale la pena notare, tuttavia, che anche FRAX major e FRAX anca, con e senza BMD, sono più alti in axPsA, suggerendo un aumento del rischio fratturativo, come confermato da un numero maggiore di fratture documentate nei pazienti axPsA (29 vs 20). Nei pazienti osteoporotici al collo femorale, DeFRA e FRAX sono più alti includendo la BMD nel calcolo, probabilmente per l'assenza di lesioni osteoproduttive a questo livello.

Tabella I – caratteristiche della popolazione in studio
axSpA: Spondiloartrite assiale; axPsA: Artrite Psoriasica assiale

n	Tot 59	axPsA 33	axSpA 26
sesso (n/%)			
femmine	43 (72.9)	28 (84.8)	15 (57.7)
età (media ± DS)	62.3 ± 10.4	62.9 ± 11.1	61.5 ± 9.8
IMC (n/%)			
sottopeso	1 (1.7)	0	1 (3.8)
normopeso	26 (44.1)	15 (45.5)	11 (42.3)
sovrappeso	27 (45.7)	15 (45.5)	12 (46.2)
obeso	5 (8.5)	3 (9)	2 (7.7)
fumo (n/%)	23 (39)	10 (30.3)	13 (50)
alcol (n/%)	9 (15.3)	3 (9)	6 (23.1)
età menopausa (media ± DS)	48.7 ± 4.67	49.3 ± 4.2	60.8 ± 11
durata di malattia in anni (media ± DS)	12.6 ± 9.2	13.4 ± 10.5	11.7 ± 7.3
pazienti con pregresse fratture femorali/vertebrali (n/%)	18 (30.5)	10 (30.3)	8 (30.1)
numero totale di fratture femorali/vertebrali	39	22	17
pazienti con pregresse fratture non femorali/non vertebrali (n/%)	13 (22)	7 (21.3)	5 (19.2)
numero totale di fratture non femorali/non vertebrali	11	7	4
storia familiare di fratture femorali/vertebrali (n/%)	24 (40.7)	15 (45,5)	9 (34.6)
terapia steroidea (n/%)	10 (16.9)	6 (18.2)	4 (15.4)
osteoporosi lombare (n/%)	15 (25.4)	9 (27.3)	6 (23.1)
osteoporosi femorale (n/%)	9 (15.3)	6 (18.2)	3 (11.5)
terapie per osteoporosi (n/%)	32 (54.2)	20 (60.6)	12 (46.2)
motivi del trattamento per osteoporosi (n/%)			
prevenzione primaria	15 (25.4)	11 (33.3)	4 (15.4)
prevenzione secondaria	17 (28.8)	9 (27.3)	8 (30.1)
età all'inizio del trattamento per osteoporosi (media ± DS)	59.21 ± 11.9	59.5 ± 12.5	58.8 ± 11.3
farmaci			
bisfosfonati	19 (32.2)	12 (36.4)	8 (30.1)
denosumab	8 (13.6)	7 (21.2)	1 (3.8)
teriparatide	3 (5.1)	1 (3)	2 (7.6)
altri	1 (1.7)	0 (0)	1 (3.8)

INDEX

PO:04:077

BIMEKIZUMAB IN BIOLOGICS-REFRACTORY PSORIATIC ARTHRITIS: A REAL-LIFE ANALYSIS FROM A COMBINED DERMATOLOGY-RHEUMATOLOGY CLINIC

N. Cabas [1], S. Guella [1], I. Giovannini [1], L. Cereser [2], C. Zuiani [2], G. Stinco [3], E. Errichetti [3], L. Quartuccio [1], A. Zabotti [1]
[1]Department of Medical and Biological Sciences, Rheumatology Institute, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Department of Medicine, Institute of Radiology, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [3]Department of Medical and Biological Sciences, Dermatology Institute, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Introduzione. L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica multi-dominio che spesso pone difficoltà nella gestione terapeutica dei pazienti, i quali possono essere refrattari a varie linee di terapia b/tsDMARDs (1). Bimekizumab (BKZ) è un anticorpo IgG1 monoclonale che inibisce selettivamente l'IL-17A ed IL-17F recentemente approvato per PsA ma su cui non ci sono dati di real-life.
Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia di Bimekizumab in un gruppo di pazienti affetti da PsA refrattari ad almeno 2 b/tsDMARDs.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da PsA afferenti all'ambulatorio condiviso di dermatologia-reumatologia, refrattari ad almeno 2 b/tsDMARDs e contestuale indicazione dermatologica all'avvio di Bimekizumab. I pazienti inclusi nello studio hanno eseguito una valutazione reumatologica al tempo 0 (w0), 12 settimane (w12) e 24 settimane (w24) dall'avvio di Bimekizumab. Ogni visita prevedeva la valutazione di DAPSA, PASI, PROs, SJC, TJC, LEI e SPARCC; veniva successivamente integrata con una valutazione ecografica (48 articolazioni, 36 tendini e 12 entesi) eseguita in cieco nel giorno stesso della visita.
Risultati. 7 pazienti (età media 54±15, 4/7 maschi) sono stati arruolati. Al baseline avevano un PASI medio di 8.5±5.1 e un DAPSA di 35.9±20. 5/7 (71.4%) era classificabile come difficult to treat (D2T) PsA (definito come fallimento di almeno 2 meccanismi d'azione + attività almeno moderata di malattia) (2). Al w12, 5/7 (71.4%) hanno raggiunto la Low disease activity (LDA) (delta DAPSA 22.1) e PASI100 (delta PASI 5.3). Questi risultati sono stati mantenuti anche al w24 (Figura 1). 6/7 (85.7%) aveva un'attività di malattia fortemente influenzata dai PROs (PtGA medio 6.33 ± 2.7 e VAS pain medio 6.2±2.5) e dal TJC (medio 11.3±15.8) a fronte però di scarsi riscontri clinici/imaging/laboratoristici di attività (SJC medio 0.67 ± 0.81, siti attivi medi all'ecografia 0.83±0.75 e PCR media 0.21 ± 0.1 mg/dl). Riferendoci a questo sottogruppo di pazienti, BKZ ha portato ad una riduzione del 40% delle TJC (delta 4.5; p=0.26) ed una riduzione significativa del PtGA e VAS pain (p=0.045 and p=0.037, rispettivamente) (Figura 2). Non si sono registrati eventi avversi durante il follow-up.
Conclusioni. Questo studio real-life supporta l'efficacia e la sicurezza di BKZ in pazienti affetti da PsA refrattari ad almeno 2 b/tsDMARDs. In particolare, BKZ ha dimostrato di essere una valida opzione terapeutica in un sottogruppo di pazienti nei quali l'attività di malattia era dipendete primariamente dai PROs e dalle TJC, a fronte di scarsi riscontri obiettivi/imaging di infiammazione attiva. La duale inibizione dell'IL-17A ed IL-17F mediato da BKZ potrebbe essere responsabile di questo effetto sul controllo del dolore. Serviranno ulteriori studi per confermare questi riscontri preliminari.

BIBLIOGRAFIA
1. Glintborg B, et al. 2023.
2. Perrotta F, et al. 2022.

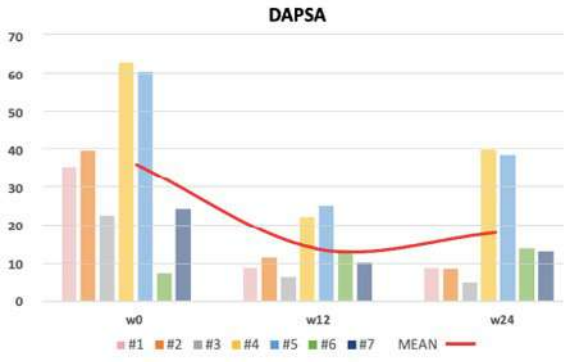


Figure 1. *Trend of DAPSA. DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis.*

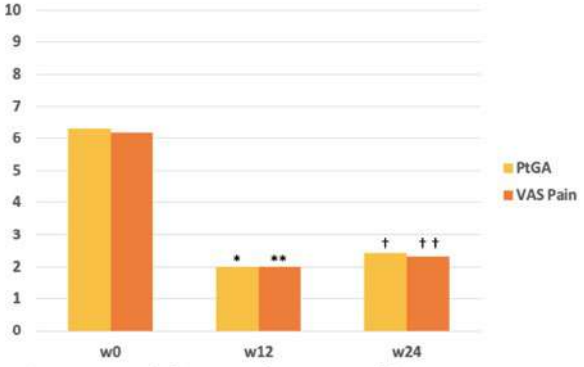


Figure 2. *Trend of PtGA and VAS pain of the six patients without the traditional objective signs of clinical and imaging inflammation during the follow-up.*
*PtGA, Patient Global Assessment; VAS Pain, Visual Analogue Scale. * p= 0.025; ** p= 0.025; † p= 0.045; †† p= 0.037*

INDEX

PO:05:079 - PO:05:097 SESSIONE POSTER

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI (V)

INDEX

PO:05:079

SEGNI RADIOLOGICI DI SPONDILOARTRITE ASSIALE IN PAZIENTI CON SINDROMI FEBBRILI RICORRENTI: DATI PRELIMINARI

C. Sica [1], C. Piscitello [1], N. Di Meglio [1], P. Broda [2], V. Caggiano [3], A. Vitale [3], L. Cantarini [3], M.A. Mazzei [1]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuro Scienze, Università di Siena; [2]UOC Radiologia, Azienda USL Toscana Sud Est, Ospedale Valdarno, La Gruccia, Montevarchi; [3]UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuro Scienze, Università di Siena

Scopo dello studio. Le sindromi febbrili ricorrenti rappresentano la manifestazione clinica di un ampio gruppo di patologie autoimmuni e necessitano di un'accurata diagnosi differenziale con condizioni infettive, neoplastiche ed infiammatorie, comprese le patologie artritiche, in cui la febbre può rappresentare una delle manifestazioni iniziali. Lo scopo dello studio è quello di valutare la frequenza dei segni di spondiloartrite, alla risonanza magnetica (RM) del bacino, in pazienti con sindromi febbrili ricorrenti ad eziologia sconosciuta, lombalgia cronica e poliartralgie periferiche.
Materiali e metodi. Sono state valutate retrospettivamente le indagini RM del bacino di 58 pazienti (39 F, 19 M) con età media di 42 anni, eseguite tra giugno 2016 e agosto 2023. La valutazione radiologica è stata incentrata sulla ricerca dei segni di coinvolgimento infiammatorio e di danno strutturale a livello delle articolazioni sacroiliache (AS) e del rachide lombare compreso nel FOV di acquisizione, insieme alla valutazione dei segni di coinvolgimento entesitico del bacino e degli elementi posteriori del rachide. Un'analisi statistica descrittiva è stata utilizzata per valutare la distribuzione delle lesioni riscontrate.
Risultati. Dei 58 pazienti inclusi nello studio, 44 (75%) hanno mostrato la presenza di edema osseo subcondrale sacroiliaco, 38 (65%) di entesite sacroiliaca, 34 (58%) di capsulite sacroiliaca e 11 (18.9%) di iperintensità dello spazio articolare nelle sequenze fluido-sensibili. Tra le lesioni strutturali a carico delle AS, la sclerosi ossea subcondrale era presente in 19 pazienti (32.7%), le erosioni articolari in 30 pazienti (51.7%), la metaplasia adiposa subcondrale in 41 pazienti (70.7%), il backfill nelle erosioni articolari in 8 pazienti (13.8%) ed il bone bud in otto pazienti (13.8%). In 43 pazienti (74.1%) era presente entesite del bacino. A livello del rachide lombare, è stata individuata la presenza di edema degli spigoli somatici in 7 pazienti (12%) e di spondilodiscite asettica in 7 pazienti (12%). In 37 pazienti (63.8%) è stata individuata capsulite delle articolazioni interapofisarie ed in 42 pazienti (72.4%) entesite interspinosa.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con sindromi febbrili ricorrenti, lo studio dimostra l'elevata frequenza di riscontro di alterazioni infiammatorie/croniche delle AS, del coinvolgimento entesitico del bacino e del rachide lombare. Tale dato, per quanto limitato dalla natura retrospettiva dello studio e dal numero dei pazienti analizzati, sottolinea, l'importanza di includere tra le diagnosi differenziali nelle sindromi febbrili ricorrenti, il sospetto di SpA assiale, al fine di ridurre il ritardo diagnostico ed impostare una corretta terapia.

INDEX

PO:05:080

ARTRITE PSORIASICA AD INTERESSAMENTO ASSIALE E SPONDILOENTESOARTRITI ASSIALI: CONFRONTO DELL'EFFICACIA CLINICA DEI FARMACI BIOLOGICI E DELLE PICCOLE MOLECOLE

D. Marchesini, A. Becciolini, E. Di Donato, G. Adorni, D. Santilli, G. Lucchini, A. Ariani
Università degli Studi di Parma

Scopo del lavoro. L'obiettivo principale di questo studio monocentrico è confrontare l'efficacia clinica delle terapie avanzate (bDMARDs e tsDMARDs) nelle spondiloentesoartriti assiali (AxSpA) ed artrite psoriasica ad interessamento assiale (AxPsA). Secondariamente, sono stati identificati i fattori influenzanti la persistenza in trattamento.

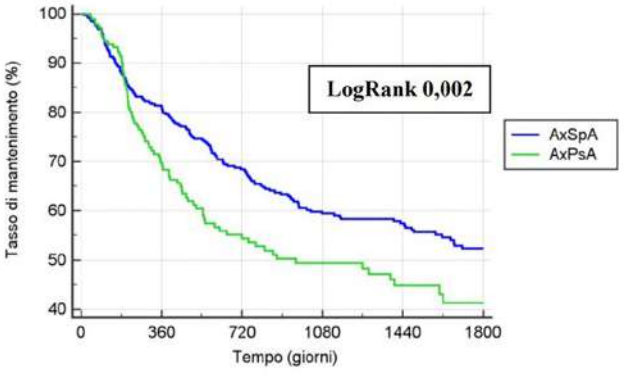
Materiali e metodi. Tutti i soggetti con diagnosi di AxPsA e AxSpA in trattamento avanzato e seguiti presso gli Ambulatori di Reumatologia sono stati presi in considerazione. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati anamnesi farmacologica, attività di malattia e la storia farmacologica (in particolare il periodo di assunzione dei singoli farmaci e dei motivi che hanno condotto alla eventuale sospensione).

L'efficacia clinica è stata valutata tramite il tasso di mantenimento. Le curve di Kaplan Meier e l'analisi di Cox sono state impiegate per confrontare il tasso di mantenimento ed i fattori potenzialmente influenzanti (età, sesso, durata di malattia, BASDAI, csDMARD associati, anno di prescrizione della terapia, linea di terapia, diagnosi di AxSpA o AxPsA).

Risultati. Sono stati arruolati 246 pazienti con interessamento assiale (173 AxSpA e 73 AxPsa), che hanno ricevuto un totale di 572 prescrizioni. Di queste, il 31% sono state fatte in pazienti con AxPsA. Il tasso di mantenimento a 36 mesi osservato in AxSpA è risultato superiore a quello delle forme AxPsA (59,5% vs 49,4% p=0,002). I fattori influenzanti la persistenza del trattamento avanzato sono risultati il BASDAI (HR 1,13 IC95% 1,04-1,22, p=0,003), l'anno della prescrizione (HR 1,07 IC95% 1,02-1,13, p=0.009) e la diagnosi di AxPsA (HR 1,46 IC95% 1,05-2,05, p=0,03).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da AxPsA si osserva un minor tasso di persistenza dei trattamenti avanzati. Oltre alla attività di malattia a livello assiale e l'anno di prescrizione, la diagnosi di AxPsA è associata ad un maggior del rischio di sospendere il trattamento avanzato. È ragionevole supporre che tale diversa risposta alla terapia avanzata nel contesto delle spondiloentesoartriti prevalentemente assiali sottenda un diverso (almeno parzialmente) meccanismo patogenetico.

		AxSpA	*AxPsA*	*P Value*
Sesso, % Donne		40%	51%	0,02
Età, mediana (IQR), Anni		46 [37, 57]	52 [43, 59]	0,0002
Durata malattia, Mediana (IQR), Mesi		67 [11, 161]	60 [20, 125]	-
Linea terapeutica, Mediana (IQR)		2 [1, 3]	2 [1,3]	-
ASDAS, Mediana (IQR), Valore		3,0 [2,4 , 3,6]	3,1 [2,6 , 3,5]	-
BASDAI, Mediana (IQR), Valore		5,8 [4, 7]	6,4 [5, 7]	-
PCR, Mediana (IQR), mg/dl		0,42 [0,14 , 0,90]	0,27 [0,11 , 0,91]	-
Presenza terapia di associazione, %		20%	37%	< 0,0001
Classe del biologico utilizzato, %	*TNFi*	90%	79%	0,0003
	IL-17i	9%	17%	
	IL-12/23i	0%	2%	
	IL-23i	0%	1%	
	JAKi	1%	1%	
Presenza di HLA-B27, %		50%	17%	< 0,0001
Anno di inizio, %	*2001-2006*	5%	0,5%	0,01
	2007-2012	19%	9%	
	2013-2018	32%	34%	
	2019-2023	44%	57%	



INDEX

PO:05:081

CYCLING VERSUS SWAPPING DI TERAPIA BIOLOGICA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

J. Sorgia, A. Floris, L. LI Volsi, D. Corradini, M.T. Paladino, I. Marchesini, R. Origa, M. Congia, E. Chessa, M. Piga, A. Cauli
Unità di Reumatologia, AOU e Università di Cagliari, Monserrato

Scopo dello studio. L'obiettivo dello studio è determinare se, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Artrite Psoriasica, a seguito del fallimento della terapia con un primo farmaco biologico anti-TNF sia più conveniente mantenere lo stesso meccanismo d'azione (cycling) o passare ad uno differente (swapping). In particolare, è stata confrontata la persistenza in terapia (retention rate, RR) a due anni delle due strategie terapeutiche.
Metodi. Dopo l'analisi retrospettiva dei dati clinici, di 724 pazienti, sono stati arruolati, per lo scopo del seguente studio, i soggetti che al fallimento del primo farmaco biologico anti TNF hanno effettuato un cambio di terapia applicando una strategia di cycling o swapping. È stata quindi confrontata la RR delle due strategie terapeutiche nell'intera coorte di studio e in due sottogruppi di pazienti stratificati sulla base del motivo di sospensione del primo anti-TNF. L'analisi statistica è stata effettuata tramite Kaplan-Meier con log-rank test. La significatività statistica è stata fissata per valori di $p<0,05$.
Risultati. Sono stati inclusi 96 (13.3%) pazienti. Di questi, 63 (65,6%) a seguito di primo fallimento terapeutico hanno effettuato cycling verso un altro farmaco anti-TNF e 33 (34,4%) swapping verso un farmaco con diverso meccanismo d'azione. La RR globale a due anni è stata del 57,7%. La RR di chi ha effettuato cycling è stata di 56,2%, mentre di chi ha fatto swapping di 62,1%. La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (p=0.88). Distinguendo, sulla base del motivo di sospensione del primo farmaco anti-TNF, la RR globale a due anni era pari a 60.8% a seguito di inefficacia primaria, mentre per inefficacia secondaria era pari 33,6% (p=0,105). Nei pazienti che hanno sospeso terapia con anti-TNF per inefficacia primaria la RR a due anni in coloro che avevano effettuato cycling è stata del 59,2%, mentre del 69,3% nel gruppo swapping (p=0,763). Anche in questo caso la differenza non è risultata significativa. Risultato analogo in chi ha sospeso anti-TNF per inefficacia secondaria (cycling 37,5%, vs swapping 38,5%; p=0,623).
Conclusioni. La RR del secondo farmaco biologico somministrato al fallimento di un primo anti-TNF risulta bassa, indipendentemente dal fatto che sia stato effettuato cycling verso altro anti-TNF o swapping verso un altro meccanismo d'azione. La RR risulta inoltre particolarmente ridotta in pazienti che hanno sospeso per inefficacia primaria il primo anti-TNF.

INDEX

PO:05:082

EFFICACIA DI IXEKIZUMAB IN MONOTERAPIA: DATI REAL LIFE DI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

M. Raimondi, M. Mellone, I. Pantano, F. Ciccia
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Ixekizumab, anticorpo monoclonale che inibisce l'IL-17A ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattamento dei pazienti con Artrite Psoriasica (AP). Una post-hoc analisi degli studi registrativi SPIRIT P1 e SPIRIT P2 ha dimostrato una efficacia long-term di Ixekizumab sia in monoterapia che in associazione a csDMARDs.
Lo scopo del nostro lavoro è valutare l'efficacia e la sicurezza di Ixekizumab a 12 mesi di trattamento sia in monoterapia che in associazione a csDMARDs in un setting real life di pazienti affetti da AP.
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati di 56 pazienti (38 M e 18 F) con diagnosi di AP soddisfacenti i criteri CASPAR, seguiti presso il nostro centro per almeno 12 mesi (Tab. I). I pazienti avevano una lunga durata di malattia e per lo più avevano già fallito diverse linee di trattamento con bDMARDs. Tutti i pazienti sono stati valutati ogni 3 o 6 mesi secondo il treat to target. Il 78% assumeva il farmaco in monoterapia mentre solo il 22% condivideva l'associazione di Ixekizumab con csDMARDs (Metotressato o Sulfasalazina). I dati statistici sono stati analizzati utilizzando il test t di student.
Risultati. I risultati del nostro lavoro hanno mostrato l'efficacia real life di Ixekizumab in tutti i domini di malattia (periferico, assiale, cutaneo ed entesitico). Dopo 3 mesi di trattamento la maggior parte dei pazienti ha raggiunto la bassa attività di malattia (DAPSA medio 9.59 (7.92-11.27) e BASDAI medio 3.02 (2.32-3.73)). Questi risultati sono stati mantenuti fino a 12 mesi di trattamento. Non abbiamo osservato differenze di risposta tra il gruppo monoterapia e quello combo terapia. Infatti, in entrambi i gruppi di pazienti si è raggiunta la bassa attività di malattia già dal terzo mese di trattamento e questo dato è stato mantenuto fino a 12 mesi di trattamento. Fig. 1 e 2. Non sono stati registrati eventi avversi al farmaco che ne hanno determinato l'interruzione o la discontinuazione.
Conclusioni. I trial clinici SPIRIT P1 e SPIRIT P2 hanno dimostrato che Ixekizumab è efficace sia in monoterapia che in combinazione con csDMARDs con buoni risultati che arrivano fino a 3 anni di trattamento. Tuttavia, i dati real life di efficacia pubblicati finora sono piuttosto scarni. Il nostro studio è il primo a dimostrare che, in un setting real life, Ixekizumab è ugualmente efficace sia in monoterapia che in combinazione con csDMARD. Il maggior limite del nostro lavoro è dato dalla differenza di numerosità campionaria tra i due gruppi analizzati. Per tale motivo, sarebbe opportuno avere maggior studi che paragonano l'efficacia real life di Ixekizumab in monoterapia rispetto alla combo terapia in coorti più ampie di pazienti.

SESSO (n)	
M	18
F	38
ETA' MEDIA (Y)	57.7 (54.1-61.3)
BMI MEDIO	27.8 (26.5-29.2)
DURATA MEDIA MALATTIA media (y)	14.9 (12.4-17.3)
COMORBIDITA' (n)	
Ipertensione arteriosa	29
Pregresso evento CV	4
Ansia-depressione	4
Dislipidemia	13
Diabete mellito	3
Storia oncologica	3
Fibromialgia	13
PATTERN DI MALATTIA (n)	
Oligoarticolare	23
Poliarticolare	31
Assiale	33
Entesite	15
Dattilite	20
Psoriasi	38
LINEA DI TRATTAMENTO (n)	
Naive	7
Seconda	19
Terza	16
Quarta	7
Quinta	7
Sesta	0
MTX (n)	10
SSZ (n)	2
Monoterapia (n)	44

Tab. 1 Caratteristiche demografiche dei pazienti

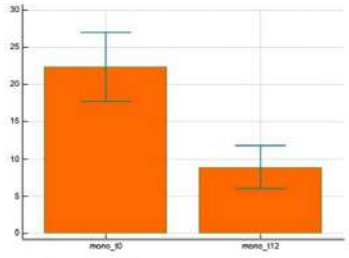


Fig. 1 DAPSA al baseline e dopo 12 mesi di trattamento con Ixekizumab in monoterapia (P<0,0001)

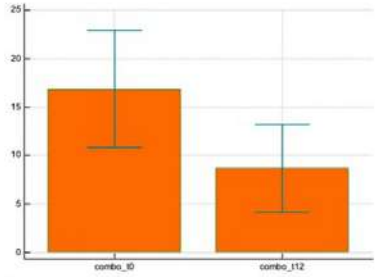


Fig. 2 DAPSA al baseline e dopo 12 mesi di trattamento con Ixekizumab in combinazione con csDMARDs (P<0,0351)

INDEX

PO:05:083

DRUG RETENTION RATE E FATTORI PREDITTIVI DI INTERRUZIONE DI TERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA CON INTERESSAMENTO ASSIALE e/o PERIFERICO TRATTATI CON IXEKIZUMAB

C. Mazzanti [1], G. Santoboni [1], E. Di Donato [2], M. Magnani [3], B. Raffeiner [4], F. Mascella [5], G. Amato [6], E. Celletti [7], A. Farina [8], S. Bernardi [9], G. Bianchi [10], G. Ferrero [11], R. Caccavalle [12], G. Smerilli [13], V. Franchina [14], F. Lumetti [15], D. Giuggioli [16], F. Serale [17], V. Nucera [18], C. Giampietro [19], I. Platè [20]

[1]Centro per la Diagnosi e la Terapia delle Malattie Reumatologiche Autoimmuni, Ospedale Belcolle, ASL Viterbo; [2]SS Medicina Interna e Reumatologia University Hospital of Parma; [3]UOC Interaziendale di Medicina Interna ad Indirizzo Reumatologico AUSL BO IRCCS AOUBO, AUSL Bologna; [4]Unità di Reumatologia, Bolzano Hospital, Bolzano; [5]UO Medicina Interna e Reumatologia SS Reumatologia ASL Romagna di Rimini; [6]UO Reumatologia Policlinico San Marco Hospital, Catania; [7]UOS Reumatologia, Ospedale SS Annunziata di Chieti; [8]UOC Medicina Interna Ambulatorio Reumatologico, Ospedale A. Murri di Fermo; [9]Unità di Reumatologia Ospedale GB Morgagni- L Pierantoni, Forlì; [10]S.C. Reumatologia- Dipartimento Specialità Mediche Ospedale La Colletta Azienda Sanitaria Locale 3 Genova; [11]Ambulatorio di Reumatologia Imperia Hospital, Imperia; [12]Sapienza Università Polo Pontino Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina; [13]Ambulatorio di Reumatologia UO Medicina Interna Civitanova Marche Hospital, Macerata; [14]UOSD di Reumatologia Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; [15]Unità di Reumatologia Azienda USL of Modena and University Hospital Policlinico di Modena; [16]Unità di Reumatologia University of Modena; [17]Ambulatorio e Day Hospital di Reumatologia ASL CN1, Mondovì; [18]Poliambulatorio specialistico di Reumatologia e Day Hospital Multidisciplinare di Area Medica ASL Novara; [19]Ambulatorio di Reumatologia Azienda ULSS 6 Euganea, Padova; [20]UOSD Reumatologia Ospedale G. Da Saliceto, Parma

Scopo del lavoro. L'obiettivo di questo studio è la valutazione in real-life dell'efficacia del trattamento con ixekizumab (IXE) in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) calcolando la drug retention rate (DRR). Ulteriore obiettivo è la correlazione tra le principali variabili (attività e durata di malattia, linea di terapia, monoterapia, età e sesso) e la DRR, al fine di individuare possibili fattori predittivi di fallimento terapeutico.

Materiali e metodi. Nel nostro studio retrospettivo sono stati studiati 195 pazienti con artrite psoriasica che hanno ricevuto un trattamento con ixekizumab dall'immissione in commercio fino a Maggio 2024. I fattori predittivi di sospensione o mantenimento analizzati sono stati: età, sesso, tipologia di interessamento articolare (assiale, periferico, misto), il fallimento di pregresse linee di terapia con bDMARDs, l'attività di malattia al baseline, la durata di malattia, l'utilizzo di ixekizumab in monoterapia o in terapia di associazione.

Il tasso di persistenza è stato analizzato tramite le curve di Kaplan-Meier ed i fattori di rischio di interruzione indagati tramite il modello di rischio proporzionale di Cox (con un intervallo di confidenza del 95% per i rapporti di rischio).

La soglia per la significatività statistica è stata fissata a $p<0.05$.

Risultati. Sono stati inclusi i dati di 195 pazienti.

Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione sono sintetizzate nella Tab. 1.

Il tasso di persistenza (DDR) è riportato come curva di Kaplan Meier a 360, 720, 1080 giorni (Fig. 1).

A 360 giorni la DDR era rispettivamente del 66% (95% CI, 59-74%). A 720 giorni la DDR era rispettivamente del 49% dei pazienti in terapia (95% CI, 41-59%). A 1080 giorni la DDR era rispettivamente del 39% dei pazienti in terapia (95% CI, 30-51%) (Fig. 1).

La presenza di interessamento articolare misto (assiale e periferico) (HR 1.78, 1.04-3.06, P=0.036) e il fallimento di pregresse linee di terapia con bDMARDs (HR 1.17, 1.02-1.33, P=0.021) sono risultati fattori associati in maniera statisticamente significativa all'interruzione del trattamento.

Al contrario una bassa attività di malattia al baseline (HR 0.24, 0.09-0.62, P=0.003) è risultata essere un fattore predittivo di mantenimento della risposta nel tempo.

Conclusioni. I risultati ottenuti da questo studio multicentrico dimostrano l'efficacia di IXE nei pazienti con PsA in real-life, espressa come alti valori di DDR fino a 1080 giorni, supportando l'efficacia di IXE.

La presenza di interessamento articolare misto (assiale e periferico) e il fallimento di pregresse linee di terapia con bDMARDs sono risultati fattori associati negativamente alla persistenza in trattamento con ixekizumab

Caratteristiche	
Età	
Sesso, n (%)	
Femmina	117 (60%)
Maschio	78 (40%)
HLAB27, n (%)	
Presente	5 (2.6%)
Assente	82 (42%)
Non noto	108 (55%)
Interessamento	
Periferico	105 (54%)
Assiale	25 (13%)
Misto	65 (33%)
Attività di malattia	
Alta	65 (33%)
Media	60 (31%)
Bassa	29 (15%)
Remissione	4 (2 %)
Non noto	37 (19%)
Durata di malattia mediana	62.5
Linea di terapia mediana	2
Anno di prescrizione mediana	2021

Tabella 1. Caratteristiche del campione

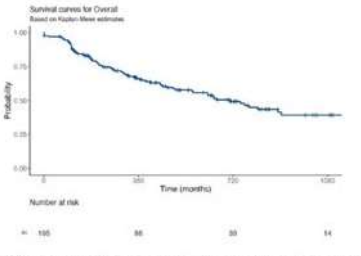


Figura 1 Kaplan-Meier survival curve

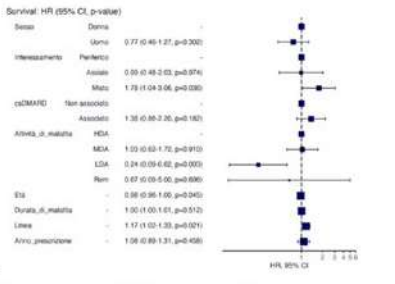


Figura 2. Predittori di fallimento terapeutico con analisi di COX

INDEX

PO:05:084

RETENTION RATE DI GUSELKUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: DATI DI REAL LIFE

S. Marrone, M. Longo, I. Pantano, F. Ciccia
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Guselkumab è un inibitore dell'IL-23 ed è uno degli ultimi farmaci immessi in commercio per il trattamento dell'artrite psoriasica (AP). I trials DISCOVER 1 E DISCOVER 2 ne hanno dimostrato l'efficacia in tutti i domini di malattia con dati fino a 3 anni di trattamento (1, 2). Tuttavia, ad oggi, dati di real life che ne attestano la effettiva retention rate sono scarsi. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la retention rate di Guselkumab a 12 mesi di trattamento in un setting real-life.

Materiali e metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati clinici di pazienti con diagnosi di artrite psoriasica soddisfacenti i criteri CASPAR in trattamento con Guselkumab afferenti al nostro centro. Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 12 mesi di trattamento e sono stati sottoposti a valutazione clinica completa ogni 3 e 6 mesi, in accordo alla normale pratica clinica. È stata valutata la risposta clinica al Guselkumab utilizzando il DAPSA per l'impegno periferico e il BASDAI per quello assiale. I risultati statistici sono stati ottenuti effettuando una curva di Kaplan-Maier.

Risultati. Abbiamo arruolato 43 pazienti (22 F e 21M) con una età media di 53.5 anni (49.5-57.2) e una lunga durata di malattia (durata media 14 anni (11.4-16.5)). Nella totalità dei casi, i pazienti presentavano interessamento periferico di malattia; mentre in quasi la metà si riscontrava anche un impegno assiale (Tab. 1). Il 76% dei pazienti aveva già fallito almeno 3 linee di trattamento biologico e tutti presentavano al baseline una moderata attività di malattia (DAPSA medio 21.77 (17.4-26.1) e BASDAI medio 5.5 (4.1-6.8)). Dopo 6 mesi di trattamento, tutti i pazienti mostravano una bassa attività di malattia (DAPSA medio a 6 mesi 10.51 (7.09-13.94) e BASDAI medio a 6 mesi 2.9 (1.7-4.2)). Tale risultato è stato mantenuto fino a 12 mesi di trattamento (DAPSA medio a 12 mesi 9.69 (6.66-12.7) e BASDAI medio a 12 mesi 3.06 (1.4-4.7)) (Fig. 1-2). Dopo 12 mesi di osservazione, il 70% dei pazienti era ancora in trattamento con Guselkumab (Fig. 3).

Conclusioni. Dati di efficacia di Guselkumab nella real life sono ancora molto limitati. Soltanto un lavoro italiano ha recentemente dimostrato una retention rate di Guselkumab in real life del 66.7% a 18 mesi di trattamento (3). Il nostro lavoro dimostra che guselkumab è efficace nel controllare l'impegno articolare periferico ed assiale in pazienti affetti da artrite psoriasica che sono già multi-failure. In particolare, l'efficacia di Guselkumab mantenuta nel tempo ha permesso di identificare nella nostra coorte una retention rate del 70%, in linea con quanto già pubblicato. Il limite maggiore del nostro lavoro è dato dalla bassa numerosità campionaria per cui è necessario riconfermare il dato in popolazioni più ampie seguite per più tempo.

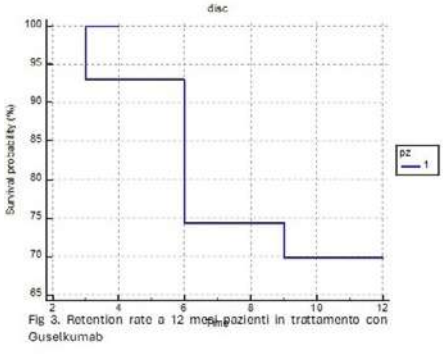
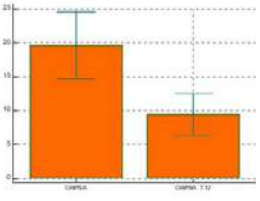
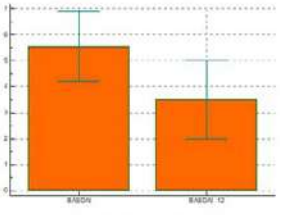


Fig 3. Retention rate a 12 mesi pazienti in trattamento con Guselkumab

Tab.1 Tabella demografica pazienti con AP arruolati

N pazienti= 43	
Sesso (F/M)	22/21
ETA' media anni	53.5 (49.5-57.2)
Durata malattia media anni	14 (11.4-16.5)
BMI medio	28.2 (26.3-30.1)
Pattern di malattia	
Oligoarticolare	23
Poliarticolare	19
Assiale	17
Entesite	17
Dattilite	10
Psoriasi	41
Uveite	2
IBD	1
Linea di trattamento con GUS	
Prima	2
Seconda	8
Terza	11
Quarta	9
Quinta e oltre	13


Fig 1. Risposta DAPSA a 12 mesi (P<0.001)


Fig 2. Risposta BASDAI a 12 mesi (P=0.08)

INDEX

PO:05:085

INQUADRAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE: RISULTATI DELL'APPLICAZIONE SISTEMATICA DI UN PROTOCOLLO DI SCREENING REUMATOLOGICO

M. Falconi [1], A. Floris [1], L. Sichi [1], R. Piras [2], F. Olla [2], M.C. Fantini [2], S. Onali [2], M. Piga [1], A. Cauli [1]
[1]UOC di Reumatologia, AOU e Università degli Studi di Cagliari, Monserrato; [2]UOC di Gastroenterologia, AOU e Università degli Studi di Cagliari, Monserrato

Scopo dello studio. L'obiettivo del presente studio è di valutare la prevalenza, le caratteristiche e l'inquadramento diagnostico delle manifestazioni muscoloscheletriche di una coorte monocentrica di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), con particolare focus sul riconoscimento precoce di forme di Spondiloartrite Enteropatica (SpAe).
Metodi. Una coorte di 366 pazienti consecutivi afferenti ad un Centro di riferimento terziario per MICI (dall' 11/2023 al 04/2024) è stata sistematicamente sottoposta a valutazione reumatologica, basata su anamnesi specifica, esame obiettivo articolare, eventuale approfondimento con esami di laboratorio specifici (es.HLA-B27) e di imaging (ecografia e/o RMN). Come strumento di screening per l'identificazione di forme sospette di SpAe, seppur non vincolante, è stato utilizzato il DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL). Per tutti i pazienti, oltre ai dati demografici e clinici relativi alle MICI, sono state registrate le pregresse e nuove diagnosi di SpAe, e le eventuali diagnosi reumatologiche alternative indentificate nell'ambito della visita reumatologica. All'interno dei casi sospetti, i pazienti che presentavano artralgie non determinate da una SpAe o da altra artropatia, sono stati classificati come affetti da "artralgie aspecifiche".
Risultati. All'interno della coorte di studio i maschi erano 177 (48.4%) maschi e l'età media (DS) all'arruolamento 51.5 (14.6) anni. I dettagli sulle caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di studio sono riportati in tabella 1. Al basale, 54 (14.7%) pazienti avevano una pregressa diagnosi di SpAe formulata da un reumatologo e confermata alla visita di arruolamento, 5 (1.4%) avevano una pregressa diagnosi reumatologica alternativa (3 Artrite Psoriasica, 2 Artrite Reumatoide). Dei 307 pazienti che non avevano una pregressa diagnosi di malattia reumatologica infiammatoria, 39 sono stati giudicati come casi sospetti dal reumatologo (46% positivi al DETAIL) e sottoposti ad approfondimento diagnostico, al termine del quale 10 (25.6%) hanno ricevuto una nuova diagnosi di SpAe, 11 hanno ricevuto una diagnosi reumatologica alternativa (5 osteoartrosi, 6 fibromialgia, 1 artrite reumatoide), 8 (20.5%) sono stati classificati come affetti artralgie aspecifiche. I rimanenti 10 (25.6%) casi sospetti presentavano un quadro di lombalgia infiammatoria, per la quale erano in attesa di esecuzione di una RM per la valutazione di una possibile interessamento assiale (Fig. 1). Delle nuove diagnosi 9 (90%) presentano una SpAe a interessamento periferico (tipo 1), 1 (10%) a interessamento assiale (tipo 3).
Conclusioni. Nella gestione dei pazienti affetti da MICI, la stretta collaborazione tra gastroenterologo e reumatologo è di cruciale importanza per la diagnosi precoce di SpAe, ma anche per la corretta classificazione di artralgie secondarie ad altre artropatie o l'identificazione di quadri di artralgie aspecifiche meritevoli di follow-up per possibile evoluzione verso forme di artrite franca.

Tabella 1. Caratteristiche coorte di studio

Maschi, n (%)	177 (48.4 %)
Età, media anni (DS)	51.5 (14.6)
BMI, media (DS)	24.0 (4.2)
Fumatori, n (%)	150 (41.0 %)
Familiarità SpA, n (%)	51 (13.9 %)
Tipi MICI	
Rettocolite Ulcerosa (RCU), n (%)	208 (56.8 %)
Malattia di Crohn (MDC), n (%)	143 (39.1 %)
Altro, n (%)	5 (4.1%)
Biological/TsDMARDs, n (%)	175 (47.8%)
Manifestazioni extraintestinali	
Uveiti, n (%)	11 (3.0%)
Eritema nodoso, n (%)	12 (3.3%)
Psoriasi, n (%)	35 (9.6%)
Pioderma gangrenoso, n (%)	3 (0.8%)

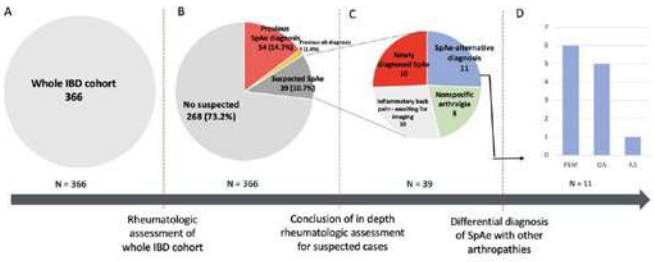


Figure 1. Results of the subsequent phases of the cross-sectional rheumatologic assessment of the whole IBD cohort

INDEX

PO:05:086

ESPERIENZA IN REAL LIFE DI UN PAZIENTE AFFETTO DA SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA) E MORBO DI CROHN (MC) IN ATTUALE TRATTAMENTO CON ANTI-TNFa E ANTI IL-23

V. Caira, G. Varcasia
UOS Reumatologia - PO Castrovillari - ASP di Cosenza, Castrovillari (CS)

La SA, patologia reumatica infiammatoria ad eziologia sconosciuta, coinvolge il rachide, causando lombalgia a carattere infiammatorio (il sintomo d'esordio).
Più frequente negli uomini, nel 80-90% è associata con l'allele HLA-B27.
La diagnosi, che si basa su clinica ed imaging radiologico.
Le IBD rappresentano una manifestazione extrarticolare frequente nelle SPA, sarebbe necessario un approccio multidisciplinare tra reumatologo e gastroenterologo per favorire diagnosi, scelta terapeutica e controllo di entrambe le patologie.
La terapia per entrambe l'utilizzo di farmaci biotecnologici che hanno rivoluzionato la prognosi.
Uomo, 51 anni, abs fino a circa 1 anno prima dell'esordio della lombalgia infiammatoria e rigidità mattutina> 30 min. Non familiarità per Spondiloartrite ed IBD, VES e PCR il doppio dei v.n., HLA-B27 (negativo) ed RM rachide e bacino (sacroileite di III grado, sec. Criteri di NY). Si pone diagnosi di SA.
Il paziente inizia cicli di FANS con discreto beneficio per i primi mesi, poi per scarso controllo della sintomatologia, introduce Etanercept 50 mg 1 f. s.c. ogni 7 giorni che porta il paziente in remissione per diversi anni (ASDAS medio 0.9).
Dopo circa 3, nel 2018, anni compare sintomatologia di natura gastroenterica (diarrea, febbricola) scambiata inizialmente per gastroenterite di natura infettiva, ma che poi per il persistere della stessa si consiglia valutazione gastroenterologica ed esame endoscopico con diagnosi di MC.
Viene sospeso Etanercept nonostante il buon controllo sulla componente articolare ed introdotto Infliximab biosimilare 5 mg/kg e.v. con buona risposta. Nel 2022 si riacutizza il MC, il gastroenterologo sospende Infliximab ed inizia Tofacitinib 10 mg bid, sospeso dopo pochi mesi per inefficacia primaria.
Torna presso la nostra UOS di Reumatologia dove si decide di proseguire il trattamento con anti-TNFa vista la buona risposta nel tempo. Inizia Golimumab 50 mg s.c. ogni 28 giorni.
Il paziente ha una buona risposta alla terapia sia per la componente articolare che sulla componente intestinale.
Successivamente compaiono sintomi di natura gastroenterica, si reca ad altro centro gastroenterologico dove viene prescritto un anticorpo monoclonale anti IL-23 (Risankizumab 360 mg sc previa induzione ev con 600 mg) mantenendo la molecola anti TNFa quindi la duplice terapia.
Valutato il paziente nella prima fase dopo l'induzione di Risankizumab e a circa 4 mesi si evidenzia di notevole beneficio clinico.
Nonostante l'esperienza sia limitata ad un solo paziente, non essendo riportati attualmente in letteratura molti casi di terapia di associazione tra farmaci biotecnologici anti TNFa e anti IL 23, abbiamo voluto riportare questo caso di trattamento con entrambi i farmaci da circa 6 mesi con ottima risposta clinica sia sulla componente articolare (ASDA 1.0) che sulla componente gastrointestinale.
In questi mesi non ha contratto infezioni, né eventi avversi di altra natura, dimostrando in questo periodo limitato di osservazione anche tollerabilità e sicurezza.

TREATMENT	TIME FRAME	REASON FOR DISCONTINUATION
ETANERCERPT	2015-2018	Intestinal symptoms
INFLIXIMAB	2018-2022	flare intestinal symptoms
TOFACITINIB	2022	Primary failure
GOLIMUMAB	2022 – on going	
RISANKIZUMAB	2024 – on going	

INDEX

PO:05:087

EFFICACIA CLINICA DI UPADACITINIB E FATTORI MODIFICANTI LA RISPOSTA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

S. Buonanno, C. Gaggiano, C. Baldi, M. Bardelli, C. Barreca, F. Bellisai, M. Fabbroni, P. Falsetti, A.P. Pata, E. Selvi, J. Sota, V. Antonio, L. Cantarini, B. Frediani, S. Gentileschi
Università di Siena, A.O.U. Senese, U.O.C. Reumatologia, Siena

Scopo del lavoro. Questo studio si propone di valutare l'efficacia clinica di upadacitinib (UPA) nel trattamento della spondiloartrite assiale (ax-SpA) in una coorte monocentrica di real-life. Obiettivo secondario è individuare eventuali fattori che possano modificare la risposta terapeutica al farmaco.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati retrospettivamente tutti i pazienti adulti con ax-SpA trattati con UPA per i quali fossero disponibili informazioni relative a un follow-up minimo di 3 mesi. I dati demografici, clinici e di laboratorio sono stati raccolti al baseline, dopo 3 e 6 mesi di terapia.

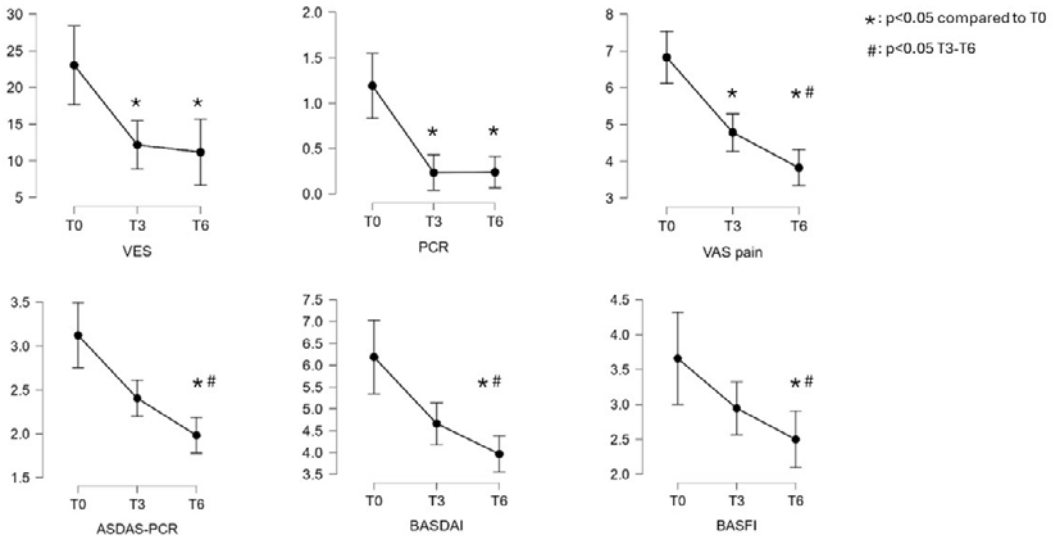
Risultati. Sono stati inclusi 35 pazienti (23 F/ 12 M) con età media (DS) di 51.6±13.4 anni. Il 51.4% (n=18) presentavano coinvolgimento articolare periferico. Ventinove pazienti (82.9%) erano stati precedentemente trattati con almeno un farmaco biologico (bDMARD). UPA era somministrato in monoterapia in 24 casi (68.6%) e la durata mediana (IQR) del follow-up era di 8.0 (6.0) mesi [range 3-24].

Al baseline, la mediana (IQR) dell'attività di malattia era 3.2 (0.9) secondo l'ASDAS-PCR, 5.4 (2.6) secondo il BASDAI e la VAS-dolore mediana (IQR) era 7.0 (3.0). Dopo 3 mesi di terapia, si osservava una riduzione nei valori mediani di VES e PCR (p=0.04 e p=0.001 rispettivamente), VAS-dolore (p=0.007), nonché dell'ASDAS-PCR (p=0.09), del BASDAI (p=0.23) e del BASFI (p=0.82). A 6 mesi di terapia, i valori mediani di VES e PCR erano sovrapponibili ai valori misurati a 3 mesi (p=0.15 e p=0.82 rispettivamente), mentre si apprezzava una ulteriore riduzione nei valori di VAS-dolore (p=0.02), ASDAS-PCR (p=0.006), BASDAI (p=0.004) e del BASFI (p=0.009).

Il sesso, la classe del body mass index (BMI), l'impegno periferico, la presenza di dattilite, entesite o psoriasi, e l'uso concomitante di immunosoppressori convenzionali (cDMARDs) non impattavano sulla variazione di ASDAS-PCR, BASDAI e VAS-dolore a 3 e 6 mesi di terapia. Al contrario, nei pazienti con concomitante diagnosi di sindrome da dolore cronico, la riduzione dei valori di ASDAS-PCR (p=0.13), BASDAI (p=0.11) e VAS-dolore (p=0.08) tendeva ad essere meno pronunciata a 3 e 6 mesi di terapia.

Per 32 pazienti (91.4%) la terapia con UPA era ancora in corso all'ultimo follow-up disponibile, mentre 3 soggetti l'avevano sospesa per inefficacia primaria in un caso o eventi avversi in 2 casi.

Conclusioni. I risultati preliminari relativi ai primi sei mesi di terapia con UPA nei pazienti con ax-SpA ne confermano l'efficacia nel controllare l'attività di malattia e spegnere rapidamente l'infiammazione sistemica. Nei pazienti con sindrome da dolore cronico potrebbe essere attesa una risposta clinica meno soddisfacente, tuttavia questo dato necessita di essere confermato in una coorte più numerosa.



INDEX

PO:05:088

CASO DI NEFROPATIA DA IgA E NEUROPATIA PERIFERICA IN CORSO DI TERAPIA CON GOLIMUMAB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE PSORIASICA

C. Coccia, P. Bernardini, R. De Luca, A. Economou, J. Levani, J. Blagojevic, F. Bartoli, S. Bellando Randone, S. Guiducci
Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Descrivere il caso di un paziente con artrite psoriasica che ha sviluppato una nefropatia da IgA e una neuropatia periferica in corso di terapia con Golimumab.
Materiali e metodi. Raccolta e analisi dei dati clinici-anamnestici di un paziente con artrite psoriasica seguito presso il nostro centro dal 2015 ad oggi.
Risultati. Il caso che descriviamo riguarda un uomo di 60 anni con diagnosi di artrite psoriasica (criteri CASPAR) caratterizzata da impegno periferico poliarticolare. La sua anamnesi patologica includeva ipertensione arteriosa, dislipidemia e diverticolosi del colon mentre nessuna storia di patologia renale o diabetica era nota. Il paziente, che era in terapia con farmaco anti-TNF alfa Golimumab da cinque anni, riferiva la comparsa di saltuarie parestesie ai quattro arti. Allo studio elettromiografico si evidenziava una neuropatia simmetrica sensitivo-motoria di lieve-moderata entità degli arti superiori e inferiori. Nello stesso periodo, gli esami laboratoristici di monitoraggio evidenziavano per la prima volta la presenza di proteine (100 mg/dl) all'esame chimico-fisico delle urine con funzione renale conservata. Veniva quindi richiesta raccolta urinaria delle 24 ore con riscontro di una consistente proteinuria di probabile origine glomerulare (3047 mg/24 ore). Gli esami immunologici di approfondimento con ANA, ENA, ANCA, C3, C4, immunocomplessi circolanti e crioglobuline risultavano negativi. Considerando la neuropatia periferica e le alterazioni renali, veniva sospeso Golimumab. Su indicazione nefrologica, il paziente veniva sottoposto a biopsia renale che evidenziava un quadro istopatologico compatibile con nefropatia da IgA. Veniva quindi impostata terapia con prednisone ad alte dosi e con inibitore selettivo di SGLT2 (Dapagliflozin) che determinavano un progressivo miglioramento della proteinuria. Dopo quattro mesi dalla sospensione di Golimumab, il paziente presentava una riattivazione dell'artrite. In seguito a valutazione multidisciplinare con collega nefrologo, si decideva di scegliere un farmaco biologico con differente meccanismo d'azione (non anti-TNF alfa), effettuando swap a Ustekinumab (anti-IL12/23).
Conclusioni. La nefropatia da IgA e la neuropatia periferica rappresentano due potenziali effetti collaterali riportati raramente in corso di terapia con farmaci anti-TNF alfa. Nel caso descritto, queste due rare complicanze si sono verificate in uno stesso paziente che assumeva Golimumab da cinque anni. Sebbene tali eventi avversi non siano prevedibili ed i meccanismi alla base della loro insorgenza non siano chiari, i clinici che prescrivono farmaci anti-TNF alfa devono essere consapevoli di queste evenienze. Nel nostro caso, un attento monitoraggio clinico-laboratoristico ha permesso di identificare precocemente tali complicanze ed è pertanto sempre raccomandato. La sospensione della terapia è generalmente necessaria e la scelta di un farmaco con differente meccanismo d'azione deve essere considerata.

INDEX

PO:05:089

UPADACITINIB COME TRATTAMENTO DI SUCCESSO DELL'ARTRITE PSORIASICA E DELL'ALOPECIA AREATA: UN CASO CLINICO

F. Petrillo [1], M. Nuara [1], M. Manfredini [3], G. Sandri [1], M. Orlandi [1], D. Giuggioli [1], G. Cassone [2]
[1]S.C. Reumatologia Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena; [2]S.C. Reumatologia, Policlinico di Modena; [3]S.C. Dermatologia e Venereologia Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo del lavoro. L'alopecia è una malattia cutanea autoimmune follicolo-specifica. Può presentarsi in pazienti affetti da altri disordini immunitari.
Recentemente, in letteratura sono stati descritti casi clinici di pazienti con alopecia trattati con successo con anti-JAK, ad esempio upadacitinib.
Upadacitinib è attualmente uno dei JAK inhibitors indicati per il trattamento della artrite psoriasica.
Descriviamo qui il caso di un paziente affetto da artrite psoriasica e alopecia areata, multi-failure a tre linee di trattamento biologico, trattato con successo con JAK inibitore.
Caso clinico. Presentiamo il caso di un uomo di 51 anni, con diagnosi di artrite psoriasica dal 2020. All'esordio della malattia, si presentava con onicopatia psoriasica, gonidrarto recidivante (più frequentemente a sinistra) ed episodi di epicondilite. Il paziente non riferiva la presenza di lombalgia, uveiti, dattiliti, alterazioni dell'alvo. All'RX mani-ginocchia assenza di erosioni, alla RM non segni di sacroileite.
In anamnesi alopecia areata da 20 anni, familiarità per psoriasi.
Il paziente veniva trattato inizialmente con terapia steroidea e metotressato, con ottima risposta clinica, sospendendo poi il metotressato per intolleranza gastrica. Ad aprile 2021, per riscontro di artrite attiva confermata ad una ecografia articolare, si introduceva terapia con adalimumab in associazione a metotressato.
Negli anni seguenti, il paziente assumeva in maniera discontinua metotressato per intolleranza gastrica, fino a completa sospensione nel gennaio 2023. A ottobre 2022, per riattivazione del quadro cutaneo e articolare, si decideva per sostituzione dell'adalimumab con secukinumab. Successivamente, all'inizio del 2023, in presenza di recidiva dell'artrite, comparsa di psoriasi e accentuazione del quadro dell'alopecia pre-esistente, si è reso necessario un nuovo cambiamento di terapia, iniziando la terapia con guselkumab.
A gennaio 2024, il paziente si presentava nuovamente con riattivazione di malattia con gonidrarto steroido-dipendente (DAPSA: 15,1). Eseguiva inoltre valutazione dermatologica che evidenziava un buon controllo della componente cutanea della psoriasi, ma netto peggioramento dell'alopecia (universalis).
Il caso veniva discusso collegialmente e si concordava per tentativo terapeutico con upadacitinib.
Dopo 4 mesi dall'inizio della nuova terapia, il paziente tornava a controllo presentando un netto miglioramento clinico, sia cutaneo (remissione della psoriasi e miglioramento del 40% dell'alopecia) sia articolare (DAPSA: 10).
Conclusioni. Il caso da noi descritto conferma l'efficacia di upadacitinib nel trattamento sia della componente articolare sia cutanea della artropatia psoriasica, anche in pazienti multi-failure a varie linee di terapia biologica. Inoltre, l'utilizzo di questo farmaco ha permesso la remissione della alopecia areata, comorbidità che impattava in maniera importante sulla qualità di vita del paziente.

INDEX

PO:05:090

UPADACITINIB PER IL CONTROLLO DELLA MALATTIA DI CROHN IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA MULTI-DRUG FAILURE: CASE SERIES DI 4 PAZIENTI DELL'AMBULATORIO MULTIDISCIPLINARE CONGIUNTO GASTRO-REUMATOLOGICO

B. Bongiovanni [1], G. Amati [1], A. Bertani [2], M. Pecchini [2], M. Orlandi [1,3], M. De Pinto [1], A. Spinella [1], A. Colecchia [2,3], D. Giuggioli [1,3], G. Sandri [1,3]

[1]Cattedra di reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Struttura Complessa di Malattie dell'Apparato Digerente, AOU Policlinico di Modena; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, UNIMORE, Modena

Scopo del lavoro. Valutazione dell'efficacia di Upadacitinib a dosaggio reumatologico nel controllo della malattia infiammatoria cronica intestinale in pazienti affetti da spondiloartrite enteropatica.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati i pazienti affetti da artropatia psoriasica (PsA) o spondilite anchilosante (AS) associata a diagnosi di malattia di Crohn (CD) seguiti presso l'ambulatorio multidisciplinare congiunto gastro-reumatologico del Policlinico di Modena dall'1 agosto 2016 al 1 giugno 2024, in trattamento con Upadacitinib 15 mg al giorno da almeno 6 mesi. L'attività di malattia articolare è stata misurata mediante il Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) e il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), mentre per l'attività di malattia intestinale sono stati considerati l'Harvey-Bradshaw Index (HBI), il Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) e il Rutgeerts' score in caso di pazienti operati e portatori di anastomosi ileo-colica. Le variabili continue sono state descritte come media±DS, mentre quelle ordinali come mediana e range interquartile (IQR). Il T-test di Student è stato applicato per le comparazioni tra i diversi tempi.

Risultati. Sono stati selezionati 4 pazienti (M:F 1:3, età media 52,2 (±9,54) anni, durata media di malattia articolare ed intestinale rispettivamente 8,84±3,31 e 16,85±14,16 anni), 3 di loro avevano una diagnosi di PsA, 1 presentava AS ed erano in trattamento per un periodo medio di 2,18±0,87 anni. La mediana del numero di precedenti linee terapeutiche con cDMARDs e b/tsDMARDs erano rispettivamente 2,5 (2,00-3,25) e 4 (3,75-4,75). La media della retention rate media per ogni paziente è pari a 1,61 (±0,93) anni. I dati relativi all'attività di malattia intestinale ed articolare sono riportati nella Tabella 1. In corso di trattamento si è assistito ad una riduzione media del DAPSA-PCR di 12,9 (±4,60) a T12 (p=0,043) e del 13,2 (±2,45) a T18 (p=0,033). Contestualmente l'HBI si è mantenuto stabile a T12 (p=0,155) e T18 (p=0,115). Da segnalare che un solo paziente in corso di trattamento ha avuto necessità di aumentare temporaneamente (per 2 mesi) il dosaggio di Upadacitinib a 30mg al giorno per recidiva clinica di malattia intestinale, con ripristino delle condizioni di stazionarietà al controllo successivo.

Conclusioni. La valutazione congiunta gastro-reumatologica ha permesso di valutare casi clinici complessi di pazienti multi-drug failure e di utilizzare un farmaco attualmente con sola indicazione reumatologica in paziente con concomitante patologia intestinale. Upadacitinib si è dimostrato efficace nell'indurre la remissione di malattia reumatologica con mantenimento della remissione intestinale.

	Tempo	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4
		PsA	PsA	PsA	AS
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	T0				5,3
	T6				3,0
	T12				2,4
	T18				2,4
	T24				2,0
Disease Activity in Psoriatic Arthritis (PCR)	T0	20,6	19,0	12,5	
	T6	nd	3,5	6,2	
	T12	7,5	1,5	4,5	
	T18	7,5	1,5	3,5	
	T24	7,5	Follow up	Follow up	
Harvey-Bradshaw Index	T0	5	10	2	6
	T6	4	5	2	4
	T12	4	4	2	3
	T18	3	4	2	3
	T24	3	Follow up	Follow up	3
Rutgeerts' score	T0				1
	T6				nd
	T12				0
	T18				nd
	T24				nd
Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	T0	5	23	0	
	T6	nd	nd	nd	
	T12	nd	10	nd	
	T18	nd	nd	nd	
	T24	nd	nd	nd	

INDEX

PO:05:091

EFFICACY AND IMMUNOGENICITY OF BIOLOGIC DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH METHOTREXATE FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS

M. Ferrito [1], A. Floris [2,3], G. Cozzi [4], P. Castrignano' [5], V. Picerno [6], F.M. Perrotta [7], C. Salvarani [8,9], C. Selmi [10], S. D'Angelo [6], R. Ramonda [4], E. Lubrano [7], A. Cauli [2,3], A. Marchesoni [11], M. Manara [12]

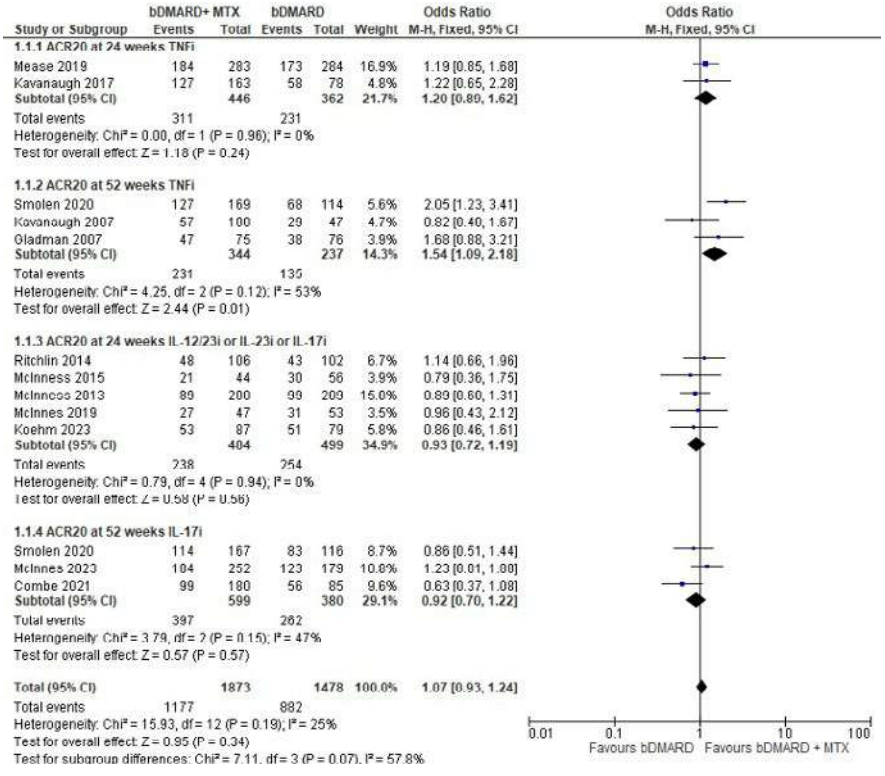
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Salute Pubblica, Cagliari; [3]Unità di Reumatologia, AOU di Cagliari; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [5]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [6]UOC Reumatologia Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; [7]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso; [8]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [9]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda USL IRCCS Ospedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [10]Dipartimento di Reumatologia e Immunologia Clinica, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano; [11]Humanitas, San Pio X, Milano; [12]UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Aim of the study. Methotrexate (MTX) is considered a milestone in the treatment of patients with rheumatoid arthritis both in monotherapy and combined with biologic modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). However, its role in psoriatic arthritis (PsA) is still debated and the value of combining MTX to bDMARDs (combo-therapy) compared to b/DMARDs alone (monotherapy) still represents an unmet need. This systematic literature review (SLR) and meta-analysis aim to synthesise current evidence on the efficacy of combining MTX and bDMARDs compared to bDMARDs alone in patients with PsA.

Methods. To update and extend the findings of previously published SLR (1), we conducted an extensive search across PubMed and EMBASE up to January 2024. Only publications in English – full text and conference proceedings – were included in the selection. Studies were included according to PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design) strategy. P=adult patients with PsA; I: combo-therapy (MTX + bDMARD); C: MTX monotherapy; O: efficacy outcomes on peripheral arthritis, axial involvement, enthesitis, dactylitis, skin and nail psoriasis and immunogenicity; S: randomized clinical trials and controlled clinical trials.

Three independent reviewers extracted data. Meta-analysis has been conducted to calculate pooled mean differences regarding each PsA domain.

Results. A total of 12 studies – 10 full papers and 2 ab-



INDEX

stracts – have been included, according to PICOS. Overall, combo-therapy is as effective as monotherapy on synovitis (Odds ratio [OR]=1.07, 95% confidence interval [CI] 0.93-1.24, p=0.34), except for slightly higher efficacy of combo therapy in achieving ACR20 at week 52 in patients receiving tumor necrosis factors inhibitors (TNFi) (OR=1.54, 95%CI 1.09-2.18, p=0.01) (Fig. 1). No significant difference result between combo- and monotherapy for enthesitis (OR=1.04; 95% CI 0.77-1.39, p=0.82), dactylitis (OR=0.96, 95% CI 0-47-1.60; p=0.64), and skin (OR=9.91, 95%CI 0.70-1.18; p=0.47) psoriasis, while monotherapy with bDMARDs results to be only slightly superior to combo-therapy on nail psoriasis (OR=1.35, 95%CI 1.02-1.80; p=0.04). No data on axial involvement have been found. Furthermore, immunogenicity is similar between MTX monotherapy and combo therapy (Risk ratio [RR]=0.76, 95% CI 0.53-1.11; p=0.16). Stratifying by the class of bDMARDs, data on immunogenicity regarding combo-therapy with TNFi are available only for infliximab (IFX); a trend of significance for lower anti-drug antibodies production has been detected when MTX is combined with IFX (RR=0.14, 95% CI 0.02-1.00; p=0.05). No differences resulted regarding interleukin-23 inhibitors (IL-23i), IL-12/23i, and IL-17i.

Conclusions. This SLR and meta-analysis show that combo-therapy with MTX in patients with PsA did not improve outcomes of several disease domains compared to therapy with bDMARDs alone. Combo-therapy may reduce the immunogenicity of IFX.

REFERENCE

1. Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Ther. 2021 May; 34(3): e14926.

INDEX

PO:05:092

EFFICACIA E SICUREZZA DI RISANKIZUMAB IN REAL-LIFE IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

P. Del Biondo [1], E. Celletti [2], M. Di Penta [2], E. Sabatini [2], F. Cipollone [1]
[1]Istituto di Clinica Medica, Università G. d'Annunzio, Chieti; [2]UOS Reumatologia, Ospedale SS. Annunziata - Chieti

Scopo del lavoro. Risankizumab (RISA) è un anticorpo monoclonale umanizzato selettivo per l'interleuchina 23 (IL-23) indicato in pazienti con Artrite Psoriasica (PsA) attiva. I dati derivanti dagli studi registrativi dimostrano una comprovata efficacia su tutti i domini della malattia ma, attualmente, mancano dati derivanti da esperienze in un setting di real life. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di RISA in pazienti con PsA trattati nel nostro Centro da quando il farmaco è disponibile.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati demografici e anamnestici e i principali indici clinimetrici di tutti i pazienti con PsA trattati con RISA 150 mg nel nostro Centro da Aprile 2023 ad Aprile 2024.
Risultati. 36 pazienti sono stati trattati con RISA, di cui 29 femmine (80.5%) e 7 maschi (19.5%) con età media di 62.2 anni. Tutti i subset di malattia erano rappresentati: il 100% dei pazienti aveva un interessamento articolare periferico, 41,6% un interessamento assiale ed il 52,7% un interessamento entesitico. Il 61,1% dei pazienti presentava al basale una psoriasi lieve-moderata (PASI medio al basale di 8,8). Il 91,2% dei pazienti presentava una o più comorbidità cardiovascolari, tra cui ipertensione arteriosa (74%), dislipidemia (37%), diabete mellito (19%), fumo (39%) e obesità (45%).
La durata di malattia media era superiore a 7 anni e nell'80,6% dei pazienti erano già state tentate terapie con altri farmaci di fondo biologici o a target (bDMARDs o tsDMARDs). In particolare, il 61,2% dei pazienti aveva già fallito 2 o più b/tsDMARDs.
Nella maggioranza dei nostri pazienti (69,4%), la terapia con RISA era effettuata in monoterapia per una pregressa intolleranza al metotrexate o altri farmaci di fondo.
I pazienti hanno eseguito una visita di follow-up ogni 3 mesi fino ad un periodo di osservazione massimo di 12 mesi. I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa rispetto al basale dei seguenti indici clinimetrici (Fig 1, 2, 3, 4, 5):
– DAPSA T0 27,7 versus T3 14,4
– VAS T0 7,7 versus T3 3,75
– PtGA e PhGA T0 7,7 e 7,8 versus T3 4,5 e 3,25
– LEI T0 2,1 versus T3 1
– PASI e BSA T0 6,8 e 16 verus T3 0,35 e 0,9
Non abbiamo riscontrato eventi avversi nel corso dell'osservazione. 7 pazienti hanno discontinuato il farmaco per inefficacia primaria.
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, RISA si è dimostrato efficace e sicuro nei diversi subset di malattia in PsA, anche in pazienti multifailure o in monoterapia. Il profilo di sicurezza si è mostrato interessante anche in pazienti over 60 e con molteplici comorbidità. La risposta sulla componente cutanea è stata rapida ed estremamente profonda, con il raggiungimento del PASI 100 nel 90% dei pazienti a 6 mesi.

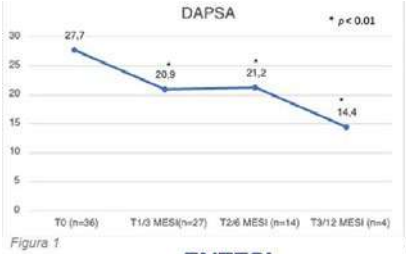


Figura 1

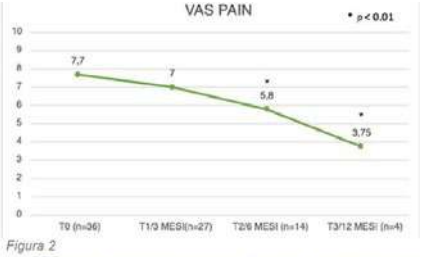


Figura 2



Figura 3

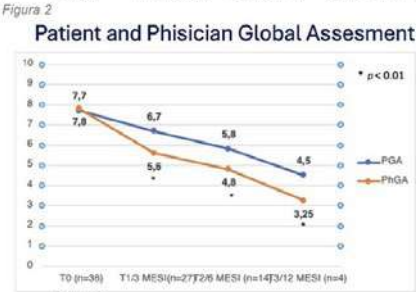


Figura 4

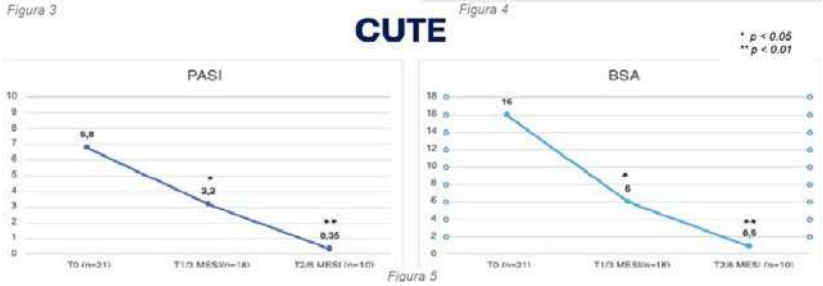


Figura 5

INDEX

PO:05:093

TERAPIA DI COMBINAZIONE DI UPADACITINIB E GUSELKUMAB NELLA MALATTIA PSORIASICA REFRATTARIA: CASE REPORT

S. Antolini, G. Scagliosi, O. Veliaj, R. Somma, V. Messina, A. Carletto, E. Fracassi, P. Gisondi, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Scopo del lavoro. Viene descritto il caso clinico di un paziente con artrite psoriasica (AP) resistente a più linee di trattamento sottoposto a terapia di combinazione con Upadacitinb e Guselkumab.
Materiali e metodi. Uomo di 61 anni affetto da AP a coinvolgimento cutaneo, articolare periferico ed entesitico, failure a tutti i csDMARD, a tutti i bDMARD e a Tofacitinib. Nessuno di questi farmaci era riuscito a controllare in maniera soddisfacente le varie espressioni della malattia. L'ultimo utilizzato, Upadacitinib (dal 2023 al gennaio 2024), ha mandato in remissione l'artrite. All'inizio del 2024 il paziente però ha manifestato importante flare cutaneo, con la comparsa di marcate lesioni psoriasiche al tronco e agli arti inferiori, non responsive ai comuni topici. Il dominio articolare ed entesitico era invece ancora ben controllato (PASI 6.5 e DAPSA 14.8). Dopo discussione con il Collega dermatologo, informato il paziente in merito ai possibili rischi e ottenuto il suo consenso, è stato impostato trattamento con Upadacitinib e Guselkumab, che, in passato, si era rivelato efficace sulla cute. L'intento era quello di ottenere la remissione anche a livello cutaneo, mantenendo quella articolare/entesitica. Upadacitinib ci è stato concesso ad uso compassionevole, mentre Guselkumab è stato prescritto con le usuali modalità.
Risultati. Il paziente è stato strettamente monitorato, con controlli ematici e clinici mensili. Dopo il primo mese di terapia, la psoriasi è notevolmente migliorata e non si sono verificati episodi artritici (PASI 0,6 e DAPSA 3,16). Dopo tre mesi, le lesioni psoriasiche erano completamente risolte (PASI 0) e l'attività di malattia articolare/entesitica era assente (DAPSA 1,07). Nei sei mesi di terapia, il paziente non ha presentato alcun effetto collaterale, in particolare di tipo infettivo.
Conclusioni. L'eterogeneità delle manifestazioni della malattia psoriasica rappresenta una sfida per il reumatologo, dal momento che può accadere che un singolo farmaco non sia adeguato per controllare tutti i domini di malattia. L'impiego di più biologici contemporaneamente non è stato sperimentato, se non per breve tempo. Un caso analogo al nostro di combinazione tra Upadacitinib e Guselkumab è stato di recente descritto, ma dopo miglioramento clinico è stato mantenuto solo un farmaco. Nel nostro caso, anche quando raggiunta la remissione, la terapia di combinazione è stata mantenuta nel tempo. Le preoccupazioni riguardo l'uso concomitante di due biologici riguardano ovviamente il potenziale rischio di eventi avversi, in particolare infettivi e cardiovascolari.
La nostra esperienza testimonia come l'associazione anti IL23-Upadacitinib sia stata pienamente efficace e non gravata da alcun effetto collaterale, rivelandosi una possibile terapia utile per il controllo di malattia psoriasica refrattaria.

INDEX

PO:05:097

UPADACITINIB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTROPATIA PSORIASICA: DATI REAL-LIFE SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E NEOPLASTICO IN UNA POPOLAZIONE MONOCENTRICA

G. Amati [1], M. Nuara [1], M. Orlandi [1,2], B. Bongiovanni [1], F. Lumetti [1], D. Giuggioli [1,2], G. Sandri [1,2]
[1]Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, UNIMORE, Modena

Scopo del lavoro. Analizzare una casistica monocentrica di pazienti affetti da artropatia psoriasica (PsA) multi-failure in terapia con upadacitinib con particolare riferimento al rischio cardiovascolare (CV) e neoplastico.
Materiali e metodi. Studio monocentrico retrospettivo. Sono stati arruolati pazienti affetti da PsA (criteri CASPAR 2006), afferenti all'Arthritis clinic del nostro centro nel periodo compreso tra il 1 giugno 2020 e 1 giugno 2024 che fossero in terapia da almeno 6 mesi con Upadacitinib 15 mg al giorno.
Sono stati raccolti i dati relativi ai fattori di rischio CV (fdrCV) di ogni paziente e agli eventi CV maggiori e/o le neoplasie verificatisi successivamente l'inizio della terapia con Upadacitinib.
Le variabili continue sono state espresse come media±deviazione standard (DS) o come mediana e range interquartile (IQR) qualora il test di Shapiro-Wilk rivelasse una distribuzione non normale. Le variabili ordinali sono state espresse come mediana e IQR.
Risultati. Sono stati selezionati 23 pazienti (M:F 1:2, età media 53,7±11,3 anni, durata mediana di malattia (IQR) 7,02 (4,3-14,4) anni) in terapia per una durata media di 1,40±0,83 anni. Il 60,9% dei pazienti era affetto da psoriasi cutanea; nel 13,0% dei pazienti concomita malattia di Crohn. L'88,0% dei pazienti presentava un fenotipo di malattia articolare periferico e il 34,8% un fenotipo assiale. La mediana delle pregresse linee terapeutiche con b/tsDMARDs e cDMARDs era rispettivamente di 3 (2,0-4,5) e 2 (1,0-2,0). Le prevalenze fdrCV considerati erano: ipertensione arteriosa 43,5%, diabete mellito di tipo 2 8,7%, ipercolesterolemia 47,8%, ipertrigliceridemia 39,1%, iperuricemia 8,7%, fumatore attivo 21,7%, pregressa trombosi venosa profonda 8,7%, pregressa neoplasia 21,7%, obesità (BMI>30 kg/m2) 26,1%, età>65 anni 8,7%. La mediana (IQR) del numero di fdrCV per paziente era pari a 3 (1,0-4,0).
I pazienti con un follow-up a T6, T12, T18 e T24 erano rispettivamente 20, 18, 11 e 7 e il valore DAPSA-PCR al T0, T6, T12, T18 e T24 erano rispettivamente di 17,9±6,7, 5,7±3,6, 6,3±4,7, 5,3±3,6 e 8,1±5,9.
Durante il follow-up un paziente ha ricevuto diagnosi di cardiomiopatia dilatativa al T12 (durata trattamento 0,92 anni) ed un paziente ha ricevuto diagnosi di carcinoma indifferenziato al T6 (durata trattamento 0,52 anni) per un totale di 32,2 anni-persona.
Conclusioni. Nella nostra popolazione, upadacitinib è risultato avere un buon profilo di sicurezza in considerazione del fatto che l'unico evento cardiovascolare riportato, sia inverosimilmente relato al trattamento, pertanto un reperto incidentale, e che un solo paziente ha sviluppato una neoplasia in corso di trattamento.

INDEX

PO:06:098 - PO:06:118 SESSIONE POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (I)

INDEX

PO:06:098

SINOVIOCITI E MACROFAGI DI SOGGETTI SANI E PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: CONFRONTO IN VITRO DELL'ESPRESSIONE GENICA

M. Maccaferri [1], C. Salvarani [2,3], E. Pignatti [1,2]

[1]Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena; [2]Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico, di Modena; [3]Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia

Scopo. Le interazioni tra i sinoviociti di tipo fibroblastico (FLS), i sonoviociti di tipo macrofagico (MLS) e i macrofagi del tessuto sinoviale (STM) giocano un ruolo chiave nello sviluppo dell'artrite reumatoide (RA). È stato dimostrato che i sinoviociti partecipano al danno articolare attraverso l'aumento d'espressione di molecole d'adesione (VCAM-1 e ICAM-1), citochine pro-infiammatorie (IL-6) e chemochine (CCL2). Tale danno è sostenuto dai macrofagi tissutali che hanno altresì la funzione di partecipare al mantenimento dello stato di remissione. A tale scopo vogliamo valutare in vitro la differenza d'espressione dei principali geni pro-infiammatori nei sinoviociti FLS, MLS e nei macrofagi STM isolati da soggetti sani e pazienti RA. Gli stessi geni verranno valutati anche in seguito a stimolo pro-infiammatorio nei sinoviociti FLS e MLS.

Materiali e metodi. Gli FLS sono stati isolati dalla membrana sinoviale di soggetti sani e di pazienti RA quindi, sono stati separati mediante biglie immuno-magnetiche CD14+. Le popolazioni CD14- sono state trattate con LPS e IFNg. Le cellule sono state raccolte dopo 24 ore e analizzate mediante Real Time-PCR.

Risultati. I sinoviociti CD14- non attivati (wt), confrontati tra pazienti RA e soggetti sani, non mostrano differenze significative per i markers d'espressione CD90 e CDH-11, per i geni pro-infiammatori COX2, NF-kB, IL-6 e CCL2 e per le molecole d'adesione VCAM1 e ICAM1 (Fig. 1). Lo stimolo mediante LPS e IFNg (act) induce sia nei sinoviociti di controllo che dei pazienti l'attivazione della maggior parte dei geni analizzati, ma con una risposta significativamente maggiore nei sinoviociti dei pazienti RA rispetto ai soggetti sani (Fig. 1). I macrofagi CD14+ isolati rappresentano circa l'8% dei sinoviociti totali. I macrofagi dei pazienti RA mostrano una riduzione significativa dell'espressione dei markers macrofagici CD14, CD64, MerTK e SPP1 (Fig. 2) e dei geni correlati con la risposta immunitaria come HLA-DRB1, NF-kB, CCL2, IDO e ICAM1 rispetto ai controlli (Fig. 3). Al contrario i macrofagi dei pazienti RA mostrano un aumento significativo di VCAM1 e IL-6 (Fig. 3).

Conclusioni. I macrofagi dei pazienti RA sembrano meno responsivi rispetto ai macrofagi isolati dai soggetti sani. I sinoviociti CD14- dei soggetti sani e dei pazienti RA non mostrano attivazione in condizioni di riposo; solo in seguito a stimolo pro-infiammatorio i sinoviociti RA risultano più reattivi. I dati ottenuti in vitro potrebbero far ipotizzare che nei pazienti RA la riposta flogistica a livello della membrana sinoviale sia guidata da un'attivazione dei sinoviociti non controllata dai macrofagi.

Fig. 1

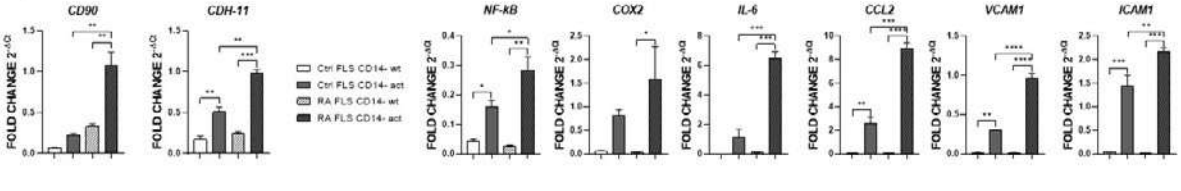


Fig. 2

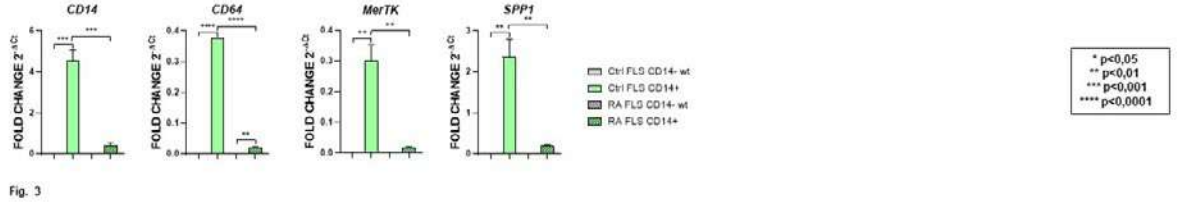
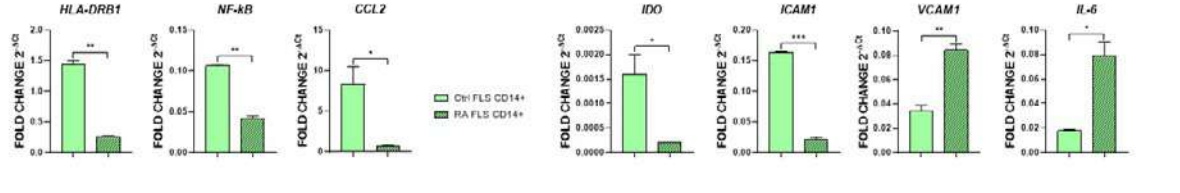


Fig. 3



INDEX

PO:06:099

THE NEED FOR INITIAL BRIDGING THERAPY WITH GLUCOCORTICOIDS DIFFERS IN AUTOANTIBODY-POSITIVE AND -NEGATIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH METHOTREXATE

L. De Stefano [1], F. Sakellariou [1,2], E. Bozzalla Cassione [1,2], A. Manzo [1,2], C. Montecucco [1,2], S. Bugatti [1,2]
[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [2]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

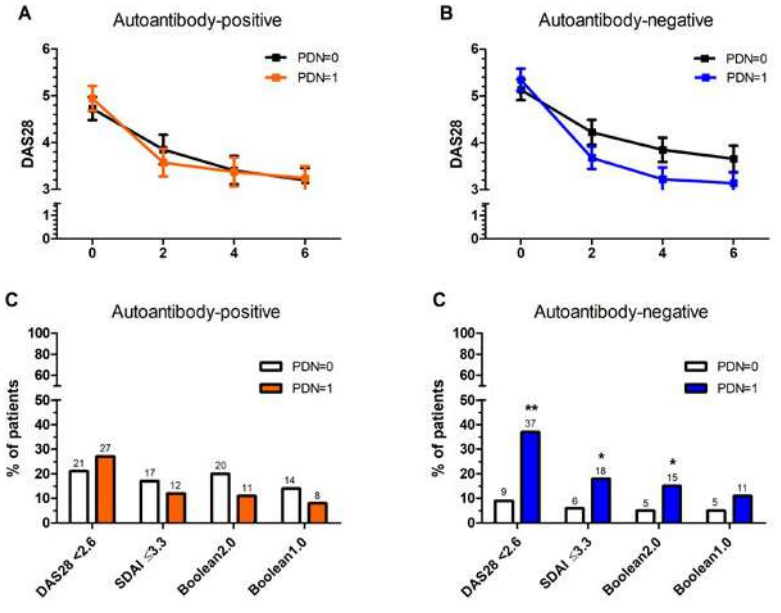
Background. International guidelines partially disagree on early bridging therapy with glucocorticoids (GCs) in patients with rheumatoid arthritis (RA), with EULAR recommending in favour of, and ACR against, short treatment periods of GCs in combination with methotrexate (MTX). Rapid control of inflammation is the major argument supporting the use of temporary GCs. However, in RA, treatment requirements may vary in relation to a number of prognostic factors. Aim of this study was to test whether the need for initial bridging therapy with GCs in early RA differs depending on baseline disease activity and autoantibody status.

Methods. From our Early Arthritis Clinic, we selected RA patients enrolled from 2005 to 2010 who had been randomised to receive or not low-dose oral prednisone (PDN) (12.5 mg/d for two weeks, tapered to 6.25 mg/d) in combination with MTX started at 10 mg/w. Patients were seen every two months in the first semester, and trimestrally therafter; MTX was progressively increased if low disease activity according to the disease activity score (DAS28) was not met. Outcomes of interest were DAS28 improvement and achievement of remission after 6 months. The effect of PDN was tested in autoantibody-positive and -negative patients using logistic regression analyses corrected for baseline disease activity. The optimal threshold of baseline DAS28 associated with remission was investigated through ROC curve analysis.

Results. A total of 318 patients fulfilling 1987 RA criteria at baseline were randomly assigned to MTX+PDN combination (n. 161) or MTX monotherapy (n. 157). Baseline characteristics did not differ between groups. In the whole cohort, the mean DAS28 fell more rapidly in patients treated with MTX+PDN, and differences remained significant until month 6. Surprisingly, in autoantibody-positive patients, differences in DAS28 reduction were significant after 2 months but disappeared thereafter (Figure 1A). In contrast, autoantibody-negative patients receiving PDN achieved persistently lower DAS28 scores (Figure 1B). As a result, the rate of disease remission (by any definition) at 6 months was significantly increased by PDN in autoantibody-negative but not in autoantibody-positive patients (Figure 1C, D). ROC curve analysis identified a cut-off value of baseline DAS28 <4.4 with good discrimination for remission (AUROC 0.74) only in autoantibody-positive patients. This threshold of baseline DAS28 predicted remission irrespective of PDN with an adjusted OR (95% CI) of 5.69 (1.93 to 16.72). In contrast, in autoantibody-negative patients, the effect of PDN was independent of disease activity.

Conclusions. Results from our study indicate that the need for initial bridging with low-dose GCs in patients with early RA varies in relation to the autoantibody status and baseline disease activity. Among autoantibody-positive patients, those who are most likely to benefit have higher baseline disease activity. In contrast, autoantibody-negative RA might require routine GC co-administration as part of its initial treatment strategy.

Figure 1. Changes in disease activity and achievement of remission associated with glucocorticoids in autoantibody-positive and -negative patients with early RA



INDEX

PO:06:100

TWO-YEAR EFFECTIVENESS AND SAFETY OF JAK INHIBITORS IN A MULTICENTER, NATIONWIDE COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS– EXPERIENCE FROM AN ITALIAN MULTICENTER REGISTRY

G. Cincinelli [1], E.G. Favalli [1], M. Fornaro [2], S. Perniola [3], E. Gremese [4], C. Bazzani [5], S. Bugatti [6], F.R. Spinelli [7], R. Foti [8], M. Sebastiani [9], A. Cauli [10], F. Atzeni [11], G. Lapadula [12], G. Ferraccioli [13], F. Conti [7], F. Iannone [2], R. Caporali [1]

[1]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST G. Pini-CTO Milan, and Department of Clinical Sciences and Communi, Milan; [2]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari; [3]Clinical Immunology Division, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, and Department of Biomed, Milan; [5]Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili, Brescia; [6]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia, and Division of Rheumatology, Fonda, Pavia; [7]Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Universi, Rome; [8]Rheumatology Unit, San Marco Hospital, Policlinico University of Catania; [9]Rheumatology Unit, AUSL Piacenza, University of Parma; [10]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Azienda Ospedaliero-Univer, Cagliari; [11]Rheumatology Unit, Department of Experimental and Internal Medicine, University of Messina; [12]Gruppo Italiano di Studio sulla early Arthritis, GISEA, Bari; [13]Department of Medicine - Università Cattolica del Sacro Cuore- Fondazione IRCCS Policlinico Gemelli, Rome

Aim of the study. To provide real-world evidence of effectiveness and safety of JAK inhibitors (JAKis) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in a cohort of patients included in an Italian multicenter registry.

Materials and methods. Data from RA patients treated with JAKis included in the registry were gathered until the 30th of November 2023. Demographic and clinical data from the time of treatment onset were collected, along with disease activity indexes after 6, 12, and 24 months, at the last available visit and/or at the time of treatment discontinuation. The reasons for treatment discontinuation were recorded. JAKis effectiveness was reported as the LUNDEX-adjusted SDAI remission and low disease activity (LDA) at 6, 12, and 24 months. Kaplan-Meier analysis, LogRank tests, and Cox regression were employed to analyze JAKis survival rate and potential predictors.

Results. 1303 RA patients were included in the analysis, among which 84% were females with a median (IQR) age of 61 years (53-69) and disease duration of 170 months (103-269). Baseline demographic and clinical data are reported in Table 1. 54.8% were treated with baricitinib, 21% with tofacitinib, 13.3% with upadacitinib, and 10.9% with filgotinib, with a median (IQR) follow up of 14.8 months (6.73-30.57). 589 patients (45.2%) received JAKis in combination with a conventional synthetic DMARD, and 795 (61%) were receiving glucocorticoids at the time of JAKis prescription. 543 patients (41.7%) discontinued the therapy, the majority (39.2% and 17.5%) due to secondary and primary inefficacy, respectively, and 20.2% due to adverse events. The cumulative survival rate at 12 and 24 months was 74.9% and 61.1%, respectively. The Kaplan-Meier curve is shown in Figure 1A. The LogRank tests resulted in significantly higher survival rates in patients seropositive for rheumatoid factor and/or anti-citrullinated protein antibodies, non-difficult-to-treat (D2T), with a VAS pain <4/10, and receiving JAKis as first-line therapy (all with p<0.001) (Figure 1B). Cox regression showed that only D2T status (p=0.003; HR 1.58, 95% CI 1.16-2.15) and seropositivity (p=0.005; HR=0.68, 95% CI 0.52-0.89) had a significant association with drug survival. The LUNDEX-adjusted SDAI remission rates at 6, 12, and 24 months were 24%, 24%, and 13%, respectively. LUNDEX-adjusted SDAI LDA rates were 50%, 50%, and 29% respectively. Moreover, among patients who reached 6, 12, and 24 months of therapy, the proportion of patients treated with glucocorticoids dropped to 51.9%, 43.3%, and 40.1%, respectively.

Conclusions. Our analysis shows that JAKis have an overall good effectiveness, leading to LDA half of the patients reaching 12 months of therapy. Moreover, most patients who discontinued JAKis did so due to inefficacy. Lastly, D2T patients were more likely to withdraw JAKis, while seropositivity was associated with a higher retention rate.

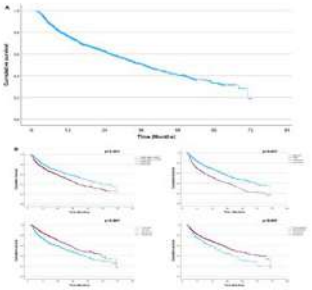


Figure 1. A) Kaplan-Meier curve of the survival of JAK inhibitors in RA patients. B) Kaplan-Meier curves of the Logrank tests on survival in patients with a high burden of pain (VAS>4) at baseline, D2T patients, patients who received JAK inhibitors as first b/sDMARD, and seropositive patients.

Table 1. Cohort characteristics and Cox regression analysis results.

	Cohort Characteristics (N=1303)	Multivariate analysis (Cox) p-value	Multivariate analysis (Cox) OR (95% CI)
Gender (male) (%)	16.0%	0.613	0.91 (0.633 – 1.320)
Age (years), median (IQR)	61 (53 - 69)	0.641	1.003 (0.992 – 1.014)
BMI, median (IQR)	24.7 (21.5 – 27.8)	0.730	1.005 (0.977 – 1.033)
Smoker+ (N=758) (%)	19.4%		
Disease duration (months), median (IQR)	170 (103 - 269)	0.600	1.00 (0.999 – 1.001)
Seropositive (%)	68.3%	**0.005**	**0.68 (0.518 – 0.892)**
Comorbidity count, median (IQR)	1 (0 – 2)	0.217	0.77 (0.515 – 1.155)
Fibromyalgia (%)	17.8%	0.050	1.44 (0.333 – 1.997)
SDAI, median (IQR)	13.9 (12.1 – 26.1)	0.167	1.06 (0.975 – 1.150)
CRP (mg/L), median (IQR)	3 (1 – 9.1)	0.189	0.92 (0.819 – 1.042)
VAS pain, median (IQR)	6 (4 – 8)	0.222	1.02 (0.987 – 1.057)
• VAS >4/10 (%)	53.1%		
HAQ, median (IQR)	1 (0.625 – 1.625)	0.614	0.75 (0.237 – 2.338)
Flextime (%)	55.2%	0.186	0.76 (0.343 – 1.125)
csDMARDs co-therapy (%)	45.2%	0.668	1.06 (0.808 – 1.395)
Glucocorticoid therapy (%)	61.0%	0.670	0.96 (0.731 – 1.304)
JAK inhibitor molecule (%)			
• Tofacitinib	21.0%	Ref	1.00
• Baricitinib	36.2%	**0.021**	**0.62 (0.419 – 0.950)**
• Upadacitinib	13.3%	0.110	0.71 (0.341 – 1.459)
• Filgotinib	10.9%	0.185	0.65 (0.432 – 1.093)
D2T (%)	26.2%	**0.003**	**1.58 (1.164 – 2.155)**

INDEX

PO:06:101

HOW WE USE GLUCOCORTICOIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY IN REAL LIFE

F.M. Ucci, C. Ciancarella, L. Di Sanzo, F.R. Di Ciommo, C. Garufi, R. Scrivo, C. Alessandri, F. Ceccarelli, F. Conti, F.R. Spinelli
Sapienza Università di Roma

Objectives. Glucocorticoids (GCs) have been a cornerstone of rheumatoid arthritis (RA) management as they have been one of the few available therapeutic options with rapid effect on symptoms; thus, GCs have an appealing profile for treating flares or as "bridging" therapy. However, they have equally well-known adverse effects and it is generally accepted that long-term use of GCs, particularly at higher doses, is not advisable. Indeed, recommendations for RA management advise against the use of GCs or suggest using them only as bridging therapy. Nonetheless, prolonged GCs therapy at low doses is still highly prevalent in clinical practice.
The aim of this cross-sectional study was to analyse the prevalence of chronic GCs use in clinical practice for RA. In addition, we evaluated the main reasons for lack of GCs discontinuation and the association with the clinical features of patients.
Materials and methods. We enrolled 225 consecutive RA patients fulfilling ACR/EULAR 2010 criteria. Demographic, clinical and laboratory data were collected during the routine visit. In particular, dosage and duration of GC therapy were recorded. Data were expressed as mean ± standard deviation. Chi-squared, Mann Whitney and Spearman tests were performed for comparisons (p value < 0.05 was considered statistically significant).
Results. Of 225 patients, 114 (50.7%) stopped GCs while 111 (49.3%) were still receiving them. The two groups were not significantly different in age, gender, disease duration, concomitant treatment (Table 1). Among them, 35 (31.5%) took short-term GCs (< 3 months), while 76 (68.5%; 33% of the whole cohort) never stopped, having taken GCs for a mean duration of 60.1±12.7 months at a mean dose of 3.7±4.2 mg/day. The main reason for chronic GC use was a disease flare (74; 66.7%); discontinuation was never proposed to 22 patients (41.8%; 9.7% of the whole cohort). Fifteen patients (13.5%) took GCs by their own decision. The group not receiving GCs presented a significantly lower number of multi-failure patients (p=0.017) and patients in moderate/severe disease activity (p<0.001) with a mean SDAI of 0.88 in GC-stoppers vs 21 in never-stoppers; moreover, among never-stopper patients, 65 (58.6%) were on low activity disease activity or remission. Older age was associated with no GCs discontinuation (p=0.008). Lack of GCs discontinuation correlated with treatment duration and starting dose (p<0.001) which positively correlated with each other (p<0.001).
Conclusions. Discontinuation of GCs therapy is still an unmet need, partially because of disease flares but possibly due to lack of a "tapering to discontinuation" protocols reassuring rheumatologists from RA flare-up. Based on our data, prolonged treatment and higher starting GCs dose hampers discontinuation, even in patients in low disease activity and remission. These results should draw clinicians' attention to limiting GCs as advised by the latest EULAR recommendations.

Table 1.

Parameter	Patients on GCs therapy N=111	Patients not on GCs therapy N=114
Sex (F:M)	90:21	87:27
Age (y, mean±SD)	60 (±12.7)	59.9 (±12.7)
Disease duration (y, mean±SD)	14.1 (±10.1)	13.9 (±10)
Multi-Failure (n, %)	26 (23.4%)	13 (11.4%)
LDA/Remission (n, %)	65 (58.6%)	98 (87%)
SDAI (mean±SD)	21 (± 2.1)	0.88 (± 2.1)

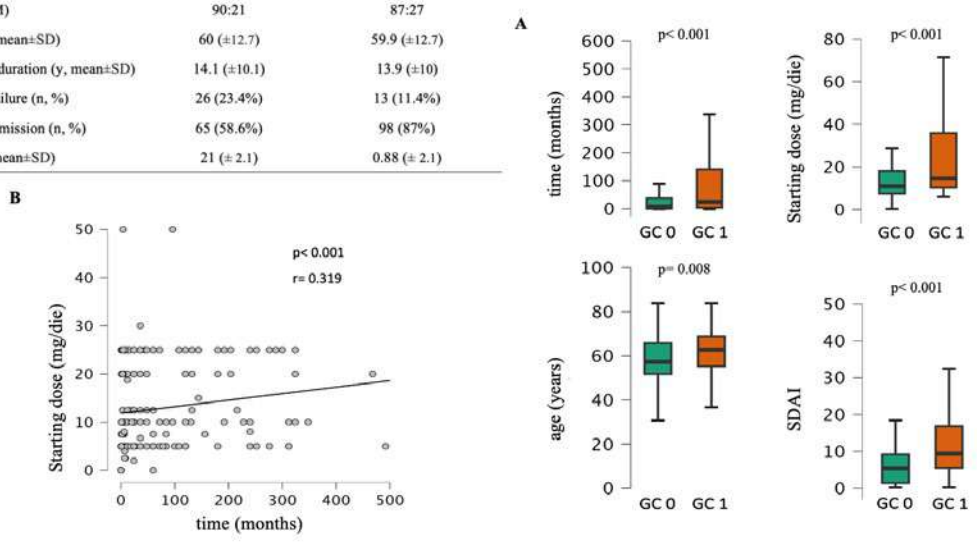


Table 1. Demographic and clinical data of glucocorticoids discontinued and continuers

Figure 1. Glucocorticoids (GC) continuation and discontinuation according to age, SDAI, dose and duration of treatment (A) and correlation between the two (B)

INDEX

PO:06:102

ARTRITE REUMATOIDE A ESORDIO SENILE: TEMPO PER UN CAMBIO DI PARADIGMA? SPUNTI DAL CONFRONTO TRA UNA COORTE EORA ED EOPsA

M. Perino [1], A. Amati [1], N. D'Angelo [1], G. Cincinelli [1,2], M. Manara [2], E.G. Favalli [1,2], R. Caporali [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. L'EORA (Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis) rappresenta il 10-33% dei casi di artrite reumatoide. L'artrite psoriasica a esordio senile (EOPsA) è meno frequente e meno studiata; un confronto diretto tra queste due entità non è stato mai effettuato. Scopo dello studio è il confronto delle caratteristiche demografiche, cliniche e di trattamento tra una coorte EORA ed EOPsA.
Materiali e metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti EORA ed EOPsA (età esordio > 60 anni) in terapia con metotrexate (MTX), idrossiclorochina (HCQ) e/o corticosteroidi (CS). I pazienti sono stati arruolati consecutivamente presso i nostri ambulatori tra settembre 2023 e febbraio 2024. Sono stati esclusi i pazienti trattati con bDMARD.
Risultati. Sono stati arruolati 75 pazienti EORA e 38 pazienti EOPsA (Tabella 1). Clinicamente, i pazienti EORA esordiscono più spesso con sintomi simil-PMR (36% vs 7,9%, p=0,002). La diagnosi di EOPsA correla con la presenza di neoplasia e stroke (OR=6 e 13,9 rispettivamente, p=0.003 e p=0.03). I pazienti EOPsA vengono trattati più frequentemente con MTX rispetto ai pazienti EORA (p=0,008); viceversa, i pazienti EORA ricevono più spesso CS cronicamente (p=0,006), nonostante la durata mediana di malattia non differisca tra i due gruppi (44 vs 62 mesi, p=0,45). Anche escludendo i pazienti a esordio simil-PMR, i pazienti EOPsA sono più spesso trattati con MTX (p=0,03). La mediana del tempo tra l'esordio della malattia e l'inizio del MTX nel gruppo EORA è maggiore (13,5 vs 9 mesi, p=0,02), e i pazienti EORA vengono meno spesso trattati con dosaggi >/=15 mg settimanali di MTX (43,6% vs 81,2%, p=0,002). Tuttavia, la retention del farmaco nel tempo non differisce tra i due gruppi (p=0,59). L'esordio simil-PMR si associa a terapia in atto con CS (p=0,002) e a minori tentativi di sospensione del CS (p=0,001). Un'età maggiore all'esordio si associa a maggior persistenza in trattamento con CS (p=0.003), a minori tentativi terapeutici con MTX (p=0.002) e a un maggiore intervallo di tempo tra esordio e inizio di terapia con MTX (p=0.008). Inoltre, iniziare il MTX a età maggiori si associa a maggior persistenza in terapia con CS (p=0.001). Non vi è associazione tra il trattamento con MTX a qualsiasi dose e l'incidenza di infezioni ricorrenti (>/=3 episodi in 12 mesi, p=0,56), mentre si osserva un'associazione tra tale incidenza e la terapia con CS (p=0,04).
Conclusioni. Differenti strategie terapeutiche esistono tra i due gruppi. I nostri dati suggeriscono che i pazienti EORA siano trattati eccessivamente con CS, probabilmente in ragione di un esordio frequentemente simil-PMR. Un maggior ricorso al MTX potrebbe ridurre l'esposizione ai CS e le infezioni ricorrenti, come indicano i dati di efficacia e sicurezza relativi alla popolazione EOPsA.

	EORA (n = 75)	EOPsA (n = 38)	p-value
Femmine, n (%)	46 (61,3%)	16 (42,1%)	0,052
Età (anni) ± SD	**78,5 (6,5)**	72,5 (6,7)	**0,001**
Età all'esordio (anni) ± SD	**73,3 (6,9)**	66,2 (6)	**0,001**
Durata di malattia (m) (IQR)	44 (24 - 81)	62 (18,2 - 110,2)	0,45
Sieropositivi, n (%)	**27 (36%)**	3 (13.1%)	**<0,001**
Esordio simil PMR, n (%)	**27 (36%)**	3 (7,9%)	**0,002**
SDAI/DAPSA all'esordio (IQR)	25,5 (17,5 - 33,5)	17,62 (16,4 - 29,4)	NA
CCI all'esordio (IQR)	4 (2 - 8)	4 (3 - 5)	NA
Infezioni ricorrenti, n (%)	6 (8%)	5 (13,2%)	0,382
Fibromialgia	8 (10,7%)	3 (7,9%)	0,64
Depressione	8 (10,7%)	1 (2,6%)	0,14
Neoplasie, n (%)	16 (21,3%)	**15 (39,5%)**	**0.04**
Stroke, n (%)	1 (2%)	**5 (13,6%)**	**0,008**
Terapia con MTX ever, n (%)	47 (60%)	**32 (84,2%)**	**0,008**
Età all'inizio del MTX (IQR)	**77 (70 - 92)**	67 (62 - 72)	**<0,001**
Time to MTX (m) (IQR)	**13.5 (4 - 61)**	9 (2 - 43)	**0,02**
Retention MTX (m) (IQR)	62 (1 - 63)	90 (12 - 91)	0,59
MTX >/= 15 mg ever, n (%)	21 (43,6%, n = 47)	**26 (81,2%, n = 32)**	**0,02**
CS in atto	**31 (62%)**	13 (34,2%)	**0,006**
Dose iniziale CS (IQR)	8 (5 - 12,5)	7,5 (6 - 10)	0,63
Dose attuale CS (IQR)	1 (0 - 2,5)	1,13 (0 - 2,5)	0,8
CS < 5 mg ever, n (%)	71 (94,7%)	37 (97,4%)	0,22
Almeno un tentativo sospensione CS	40 (53,3%)	25 (69,4%)	0,07

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche e demografiche delle due popolazioni

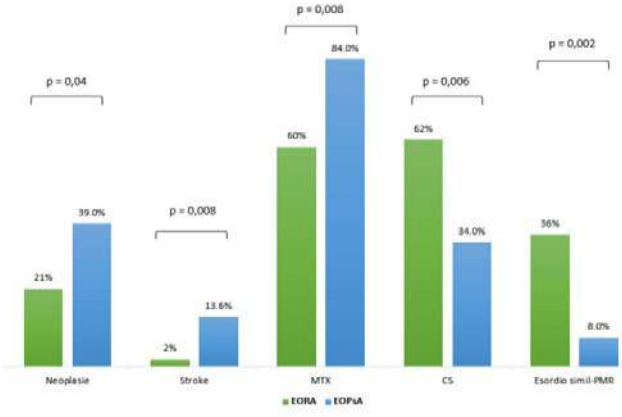


Grafico 1. Principali differenze significative fra i due gruppi

INDEX

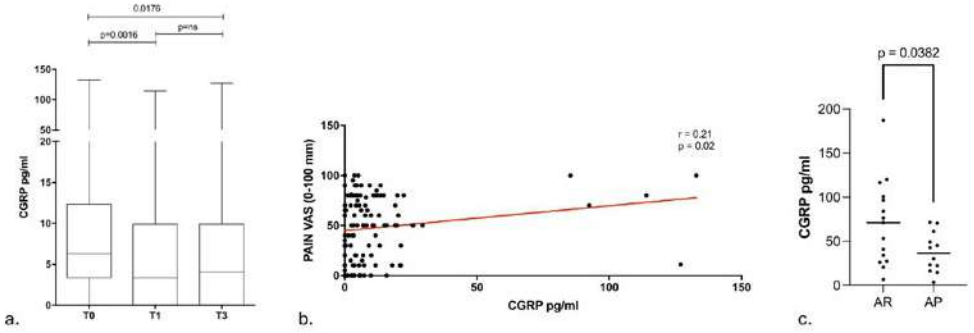
PO:06:103

PAIN AND CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) REDUCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH BARICITINIB

C. Garufi, G. La Spina, L. Caruso, S. Di Noto, S. Mancuso, F. Ceccarelli, S. Truglia, F. Conti, F.R. Spinelli
Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma

Background. Up to 90.4% of individuals with Rheumatoid Arthritis (RA) seek medical assistance due to severe pain. The underlying causes are multifaceted, involving inflammation, secondary osteoarthritis, as well as central and peripheral sensitization. CGRP (calcitonin gene-related peptide) is a peptide exerting nociceptive and vasodilatory effects.
Objectives. The aim of this prospective pilot study was to determine whether patients with RA have detectable levels of CGRP in serum and synovial fluid, to investigate the correlation between CGRP and with pain levels reported by the patients and to assess the effects of baricitinib on pain and CGRP.
Methods. We enrolled RA patients starting treatment with baricitinib for high-to-moderate active RA. At baseline and after 4 and 12 weeks of treatment we collected clinical data. CGRP levels were assessed in serum from RA patients at baseline and after 4 and 12 weeks of treatment with baricitinib by ELISA. CGRP was also measured in synovial fluid of RA and Psoriatic Arthritis (PsA) patients. Data were expressed as mean ± standard deviation or median (IQR) according to distribution. Mann-Whitney and Spearman tests were performed for comparisons and p values <0.05 were considered statistically significant.
Results. We enrolled 43 patients (F:M=36:7, median age =58, IQR 11 years, median disease duration =144, IQR 150) starting baricitinib whom serum CGRP levels were measured. CGRP was also tested in synovial fluids from 15 RA patients and 12 PsA patients with active arthritis.
We divided the patients in responders (R) and not responder (NR) as for EULAR definition. At baseline pain scores did not differ significantly between R and NR. Already after 4 weeks of treatment all patients showed a significant reduction of pain (from a median of 8(2) at baseline to 4(5) and 2(5) after 4 and 12 weeks, respectively; p=0.0014 and p<0.0001 vs baseline, respectively). R patients had significantly lower pain VAS scores after 4 and 12 weeks of follow-up compared to NR. CGRP was significantly reduced in the whole cohort at 4 (p=0.0016) and 12 weeks (p=0.018) (Figure 1a). NR patients showed higher CGRP serum levels compared to R, after one month of baricitinib. Levels of CGRP significantly correlated with pain VAS (p=0.0152, r=0.22) (Figure 1b) and PGA (p=0.02, r=0.21), but not with ESR, CRP or disease activity (DAS28_CRP). Finally, CGRP levels were significantly higher in in synovial fluid from RA compared to PsA (c).
Conclusions. We found higher CGRP levels in active RA patients with higher levels of pain. Interestingly, CGRP was reduced to a greater extent in responder patients. Moreover, CGRP was detected in the synovial fluid of RA patients. This preliminary result sheds light on a possible additional mechanism of baricitinib efficacy, linked to modulation of neurotransmission other than to control of inflammation.

Figure 1.
a. Reduction of serum CGRP in patients treated with baricitinib, from baseline (T0) and after 1 and 3 months of treatment (T1, T3).
b. Correlation between levels of pain and serum CGRP.
c. CGRP levels in synovial fluid from RA and PsA patients.



INDEX

PO:06:106

PREDITTORI DI REMISSIONE IN PAZIENTI CON EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: STUDIO RETROSPETTIVO A 5 ANNI

S. Cacioppo [1], I. Giovannini [1], N. Cabas [1], A. Tullio [2], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1], A. Zabotti [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine; [2]Unità Operativa di Igiene ed Epidemiologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della Misericordia Udine

Introduzione. La remissione di malattia è l'obiettivo chiave del trattamento nell'artrite reumatoide (RA). Con l'uso di terapie biologiche e strategie "treat to target", i tassi di remissione clinica sono significativamente migliorati.
Obiettivo. l'obiettivo di questo studio è di identificare le caratteristiche cliniche al momento della diagnosi di early RA che si associano con il raggiungimento della remissione dopo 5 anni di trattamento (R5aT).
Metodi. Studio retrospettivo che ha coinvolto pazienti con diagnosi di early RA seguiti presso la Early Arthritis Clinic nel periodo 2016-2019. La R5aT è stata definita dalla concomitante presenza di DAS28 <2.6 e dalla assenza di segni obiettivi di infiammazione (PCR nella norma, assenza di sinovite all'esame clinico e giudizio clinico di remissione di malattia). È stato, inoltre, valutato se il trattamento precoce, misurato come il tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi articolari (symptoms onset to therapy - SyOT) e dalla prima tumefazione persistente all'inizio della terapia (swelling onset to therapy - SwOT), fossero associati al raggiungimento della remissione. La regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione tra le variabili cliniche basali e il raggiungimento della R5aT.

Risultati. Durante il periodo di studio, 105 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di early RA. Dopo cinque anni dalla diagnosi, 89/105 (84,8%) erano ancora in follow-up e sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche basali dei pazienti sono riportate nella (Tabella 1). A cinque anni, 43/89 (48,3%) erano in R5aT. La più giovane età all'esordio (OR 0.95, [0.92,0.9], p=0.006), il non fumatore (OR 0.36, [0.13,0.4], p=0.037) e l'assenza di comorbidità (OR 0.68 (0.5,0.93), p= 0.03) sono risultati fattori significativamente associati al raggiungimento della R5aT (Tabella 2). Il BMI è risultato ai limiti della significatività (OR 0.91, [0.83,1.01], p=0.078). Le variabili SyOT e SwOT non sono risultate associate al raggiungimento della R5aT, così come l'attività di malattia al basale. I limiti del lavoro sono legati alla ridotta casistica in esame e alla tipologia di studio, monocentrico e retrospettivo.
Conclusioni. La remissione, valutata sia tramite criteri clinimetrici sia attraverso il giudizio clinico, può essere raggiunta in circa il 50% dei pazienti affetti da early RA dopo 5 anni di trattamento. In questa coorte di early RA che ricevono un trattamento precoce, la remissione secondo R5aT è correlata a fattori che non sono strettamente legati alla RA; tra questi alcuni fattori sono modificabili, come il fumo e il BMI.

N patients included	**89**
Age *mean* [±DS]	53.61 [13]
Sex male *n* [%]	29/89 [32.58]
BMI *mean* [±DS]	25.17 [4.83]
Smoke *n* [%]	26/89 [29.21]
SyOT (months) [±DS]	12.53 [10.68]
Morning Stiffness *mean* (min) [±DS]	68.40 [62.43]
SwOT (months) [±DS]	5.49 [3.99]
RF *positive n* [%]	47/89 [52.80]
ACPA *positive* [%]	50/89 [56.17]
Comorbidity *n* [%]	50/89 [56.17]
CCI ≥ 1 *n* [%]	33/89 [37.08]
CRP *mean* (mg/dl)	1.46
TJ68 *mean*	8.85
SJ66 *mean*	5.33
DAS28 mean [DS]	4.47 [1.26]
US Erosion *mean* [DS]	0.35 [0.63]

Tabella 1 - Tabella 1 - caratteristiche generali del campione statistico. [SyOT = symptoms onset to therapy; SwOT = swelling onset to therapy; RF = rheumatoid factor; ACPA = Anti-citrullinated Protein Antibody; CCI = Charlson Comorbidity Index; CRP = C-Reactive Protein; TJ68 = Tender Joint Counts; SJ66 = Swollen Joint Counts; DAS28 = Disease Activity Score – 28; US Erosion = Ultrasound Erosion].

	R5aT *(present)*	R5aT *(absent)*	p value	OR (95% CI)
Sex male *mean*	0.34	0.3	0.655	1.22 (0.5,2.97)
Age *mean* (years)	49.49	57.48	**0.006**	**0.95 (0.92,0.99)**
BMI *mean*	24.21	26.08	0.078	0.91 (0.83,1.01)
Smoke *n* (%)	0.19	0.39	**0.037**	**0.36 (0.13,0.94)**
SyOT (months)	11.95	13.07	0.624	0.99 (0.95,1.03)
Morning Stiffness *mean* (min)	57.20	78.78	0.118	0.99 (0.99,1.00)
SwOT (months)	5.67	5.33	0.688	1.02 (0.92,1.14)
RF *mean*	0.47	0.59	0.251	0.61 (0.26,1.42)
Title RF	106.59	153.21	0.082	1.00 (0.99,1.00)
ACPA *mean*	0.49	0.63	0.179	0.56 (0.24,1.30)
Title ACPA	207.69	152.08	0.222	1.00 (1.00,1.01)
Comorbidity *n*	0.48	0.52	0.67	0.83 (0.36,1.93)
CCI ≥ 1 *n*	22	32	**0.03**	**0.68 (0.50,0.93)**
CRP *mean* (mg/dl)	1.47	1.45	0.977	1.00 (0.80,1.26)
TJ68 *mean*	8.01	9.63	0.14	0.94 (0.86,1.02)
SJ66 *mean*	4.74	5.87	0.207	0.93 (0.84,1.04)
DAS28 mean	4.41	4.53	0.658	0.93 (0.66,1.30)
US Erosion *mean*	0.33	0.37	0.796	0.92 (0.47,1.78)

Tabella 2 - confronto di variabili fra pazienti con early RA, in remissione e non a 5 anni (R5aT). [SyOT = symptoms onset to therapy; SwOT = swelling onset to therapy; RF = rheumatoid factor; ACPA = Anti-citrullinated Protein Antibody; CCI = Charlson Comorbidity Index; CRP = C-Reactive Protein; TJ68 = Tender Joint Counts; SJ66 = Swollen Joint Counts; DAS28 = Disease Activity Score – 28; US Erosion = Ultrasound Erosion].

INDEX

PO:06:107

GLUCOCORTICOID SPARING EFFECT OF JANUS KINASE INHIBITORS COMPARED TO BIOLOGICAL DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

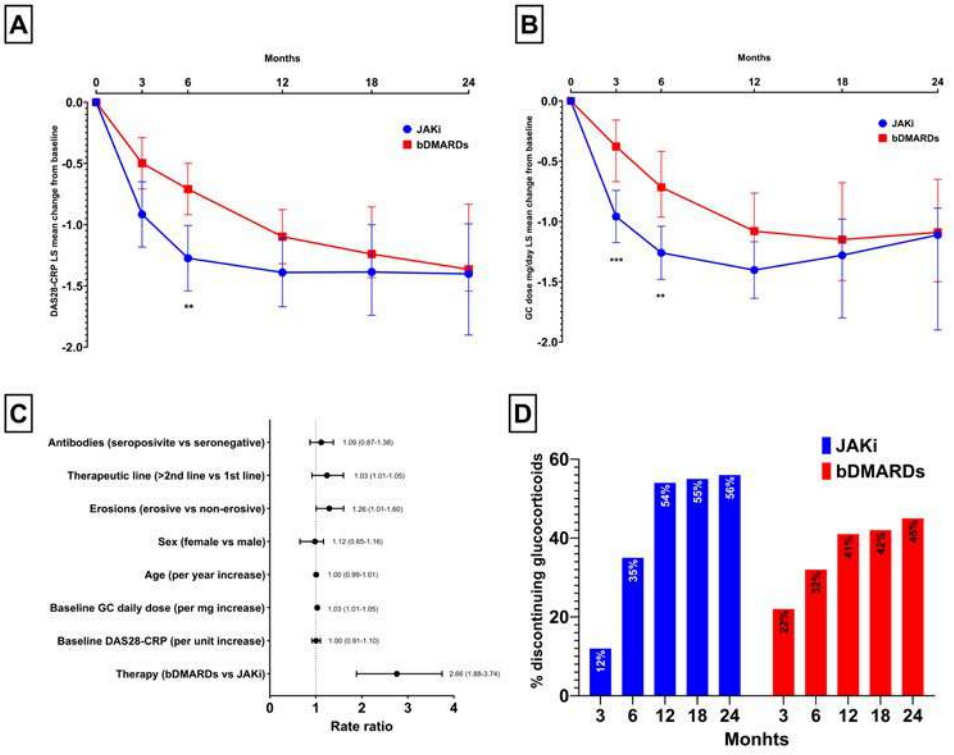
G. Adami, R. Bixio, D. Gatti, A. Fassio, O. Viapiana, A. Carletto, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Background and objectives. Glucocorticoid sparing in rheumatoid arthritis (RA) treatment is crucial to minimizing adverse effects associated with long-term use. Janus kinase inhibitors (JAKi) could potentially offer a more potent glucocorticoid-sparing effect than biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs)

Material and methods. This is a single-center retrospective analysis of RA patients treated with JAKi or bDMARDs. Glucocorticoid tapering were analyzed through a mixed-effects model for repeated measures, which included treatment, treatment by visit interaction, glucocorticoid dose at baseline, DAS28 at baseline, age, sex, presence of erosive arthritis, therapeutic line (first-line vs. subsequent lines), and seropositivity status as fixed effects, and patients as the random effect. Least-squares (LS) mean, 95% CI and p value were obtained from the model. Glucocorticoid discontinuation and rescue therapy were analyzed with Poisson regression, and multivariable logistic regression, adjusting for baseline disease activity, demographic factors, and treatment line.

Results. A total of 716 RA patients treated with JAKi (n=156) or bDMARDs (n=560) were evaluated. JAKi treatment was associated with a more rapid reduction in glucocorticoid dose within the first 6 months. LS mean change in glucocorticoid dose from baseline to month 3 was -0.95 mg/day (95% CI -0.74 to -1.17) in JAKi compared to -0.38 mg/day (95% CI -0.16 to -0.67) with bDMARDs, p<0.0001 (Figure). JAKi users had 60% higher odds of glucocorticoid discontinuation than bDMARDs (adjusted odds ratio 1.63, 95% CI 1.02 to 2.60, p 0.039). Despite a higher baseline glucocorticoid dose, over 50% of JAKi-treated patients discontinued glucocorticoids after 12 months, versus approximately 40% for bDMARDs. The need for glucocorticoid rescue therapy was significantly lower in the JAKi group (rate ratio 2.66 (95% CI, 1.88 to 3.74)) (Figure).

Conclusions. Our findings indicate that JAK inhibitors facilitate more rapid glucocorticoid tapering than bDMARDs in RA patients. These results underscore the potential of JAK inhibitors to reduce long-term glucocorticoid exposure, highlighting their value in RA management strategies, which should focus on minimizing glucocorticoid-related adverse effects.



INDEX

PO:06:108

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DEI FATTORI MODIFICABILI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON JAK INIBITORI 12 MESI DOPO LE RACCOMANDAZIONI DI PRESCRIVIBILITÀ

G. Cincinelli [1,2], G. Maioli [1,2], G. Trignani [1,2], N. D'Angelo [1,2], E.G. Favalli [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Valutare la modificazione del rischio cardiovascolare calcolato con Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA) dopo 12 mesi dalla compilazione della scheda AIFA di prescrivibilità dei JAK inibitori (JAKi) in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), in particolare con analisi delle azioni rivolte ai fattori di rischio modificabili.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati nello studio pazienti adulti affetti da AR in terapia con JAKi e per cui fosse stata compilata nel 2023 la scheda di prescrizione AIFA, con contestuale valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari e calcolo dello score ERS-RA. Gli stessi pazienti sono stati riesaminati 12 mesi dopo, al rinnovo della scheda di prescrizione, con rivalutazione dei fattori di rischio CV e aggiornamento dell'ERS-RA. Sono state individuate le nuove diagnosi di patologia CV e i cambiamenti dei criteri modificabili dell'ERS-RA (abitudine tabagica, attività di malattia, utilizzo di steroide) che portassero a modifiche dell'ERS-RA. Infine, sono state individuate modifiche terapeutiche motivate da un elevato rischio CV del paziente.
Risultati. 143 pazienti sono stati soggetti a compilazione della scheda di prescrivibilità AIFA nel 2023, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella 1. Le proporzioni di patologie CV riconosciute nel 2023 erano 17.5% per l'ipertensione, 35.7% per la dislipidemia, 4.2% per patologia aritmica, 1.4% per scompenso cardiaco e 0.7% per cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale, con un ERS-RA mediano (IQR) di 5.3% (2.9-9.6). Al riesame dei pazienti nel 2024, 3 pazienti sono stati persi al follow-up, 17 hanno eseguito switch terapeutico (di cui 8 per inefficacia, 5 per aumentato rischio CV, 2 per nuova neoplasia) e 18 hanno ridotto il dosaggio del JAKi (12 per rischio CV, 2 per complicanze ematologiche, 2 per remissione sostenuta). 18 pazienti (12.6%) hanno ridotto il dosaggio di steroide, di cui 9 con sospensione, mentre 6 (4.2%) pazienti hanno sospeso l'abitudine tabagica. Sono state osservate 3 nuove diagnosi di ipertensione arteriosa e 16 nuove diagnosi di dislipidemia. L'ERS-RA mediano ricalcolato nel 2024 era di 5.3% (3.1-10.4), con 50 casi di incremento rispetto al 2023 (p=0.021) sebbene con un delta mediano (IQR) di 0 (0-0.97). Complessivamente, abbiamo osservato solo 11 casi di cambiamenti di fattori modificabili associati a una riduzione dell'ERS-RA, di cui in 6 casi per sospensione dello steroide, 6 per astensione dal fumo e 5 per bassa attività di malattia. Tra i 50 casi di aumento dell'ERS-RA, 8 erano causati da una malattia in scarso controllo e 7 casi di introduzione di terapia steroidea.
Conclusioni. Un aumentato rischio CV risulta tra i principali driver di modifica della terapia con JAKi. Per ridurre il contributo del rischio CV sull'algoritmo terapeutico, maggiori sforzi orientati ai fattori di rischio CV modificabili sono indispensabili e auspicati.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in terapia con JAKi

	Pazienti (N 2023=143; N 2024=140)
Donne, n (%)	121 (84%)
Età, media (±DS)	57.9 (±11.1)
BMI, mediana (IQR)	23.8 (21.3 – 27.3)
Fumatori, n (%)	
• 2023	28 (19.6%)
• 2024	22 (15.7%)
Durata di malattia (anni), media (±DS)	16.2 (±10.2)
Sieropositivi, n (%)	99 (69.2%)
Ipertensione, n (%)	
• 2023	25 (17.5%)
• 2024	26 (18.2%)
Dislipidemia, n (%)	
• 2023	51 (37.5%)
• 2024	65 (46.4%)
Scompenso cardiaco, n (%)	
• 2023	2 (1.4%)
• 2024	1 (0.7%)
Cardiopatia ischemica, n (%)	
• 2023	1 (0.7%)
• 2024	0 (0%)
Vasculopatia cerebrale, n (%)	
• 2023	1 (0.7%)
• 2024	0 (0%)
Neoplasia, n (%)	
• 2023	4 (2.8%)
• 2024	6 (4.2%)
Pazienti a rischio secondo PRAC, n (%)	
• 2023	67 (46.9%)
• 2024	65 (46.4%)
JAK inibitore prescritto, n (%)	
• Tofacitinib	25 (17.5%)
• Baricitinib	65 (45.5%)
• Upadacitinib	25 (17.5%)
• Filgotinib	28 (19.5%)
Monoterapia, n (%)	83 (56.8%)
Terapia steroidea, n (%)	
• 2023	36 (25.2%)
• 2024	39 (27.3%)
ERS-RA, mediana (IQR)	
• 2023	5.3 (2.9 – 9.6)
• 2024	5.3 (3.1 – 10.4)
• Delta ERS-RA	0 (0 – 0.97)
ERS-RA >10%, n (%)	
• 2023	31 (21.5%)
• 2024	36 (26.7%)

INDEX

PO:06:109

PATHOGENETIC ROLE OF MICROPARTICLES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: INFLUENCE OF ADALIMUMAB

F.M. Ucci, S. Recalchi, C. Barbati, V. Manganelli, F.R. Spinelli, A. Capozzi, G. Buoncuore, G. Riitano, T. Garofalo, F. Ceccarelli, E. Balbinot, A. Longo, C. Alessandri, R. Misasi, M. Sorice, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Aim. Microparticles (MPs) are fragments of surface membranes of eukaryotic cells characterised by different dimensions and expression of surface antigens, depending on their origin. They are important mediators of cell-to-cell communication as they can be internalised in a dose-dependent manner by various cell types, influencing their functional and phenotypic characteristics. Even if MPs formation is enhanced by cell activation or apoptosis, their exocytosis is a continuous ongoing process in vivo for many cells, and MPs can be always found in the plasma. In various autoimmune diseases, it has been found an increased number of MPs from different activated cell types. It has been speculated that MPs can stimulate production, secretion, and transport of inflammatory factors in rheumatoid arthritis (RA) and may predispose to autoimmune manifestations. We investigated the presence on the surface of RA-MPs of antigens derived from post-translationally modified proteins (citrullinated and carbamylated peptides). We assumed that these antigens carried on the surface of RA-MPs could participate in RA pathogenesis and could be modulated by adalimumab.

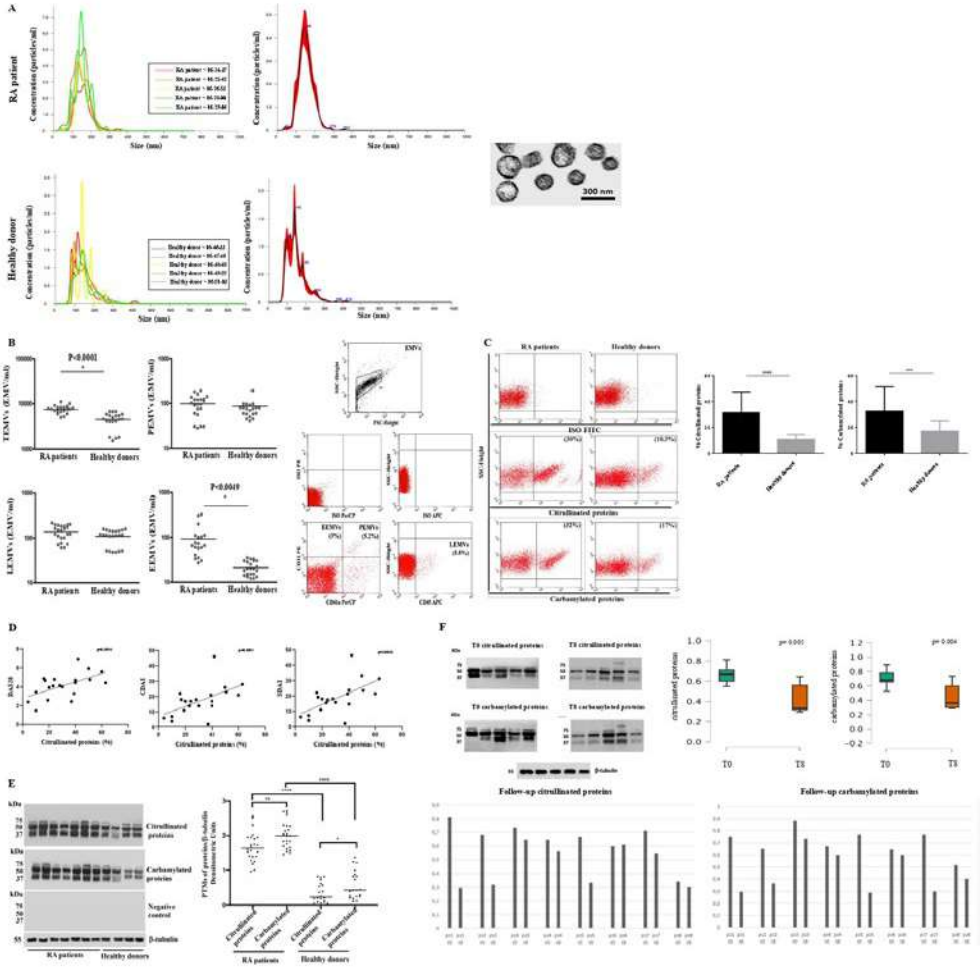


Figure 1. The figure shows: (A) concentration of MPs in RA patients and HC (nanoparticle tracking analysis); (B) expression of citrullinated and carbamylated antigens on MPs' surface in RA patients (flow cytometry analysis); (C) expression of citrullinated antigens in RA patients and HC; (D) correlation between expression of citrullinated antigens on MPs' surface in RA patients and DAS28, CDAI, SDAI; (E) cytoskeletal protein vimentin, cytoplasmatic glycolytic enzyme alpha-enolase1 and collagen type II (western blot), (F) expression of citrullinated and carbamylated antigens after 8 months of treatment with TNFα inhibitors (western blot)

INDEX

Materials and methods. We enrolled 24 RA patients naïve for biological therapy fulfilling the 2010 ACR/EULAR RA criteria and 20 healthy controls (HC), matched for age and sex. For each patient, laboratory and clinical data were recorded and clinical indexes were measured. A fasting blood sample, obtained from RA patients and HC, was centrifuged in order to obtain platelet-poor plasma, rich in MPs. A blood sample from 9 patients starting adalimumab was obtained after 8 months as well. Thereafter, MPs were measured using nanoparticle tracking analysis (NTA). Afterwards, MPs were incubated with unconjugated anti-citrullinated/carbamylated proteins antibodies and processed by flow cytometry (FC) and western blot (WB) to evaluate the surface expression of citrullinated/carbamylated antigens.

Results. NTA revealed a significant increase in the number of MPs in RA compared to HC. Moreover, densitometric analysis showed a significantly higher expression of citrullinated antigens on MPs' surface in RA than controls ($p<0.0001$), while no substantial difference was found in the expression of carbamylated antigens. Data were confirmed with WB which identified the cytoskeletal protein vimentin, the cytoplasmatic glycolytic enzyme alpha-enolase1 and type II collagen as the main citrullinated and carbamylated proteins carried by MPs. Finally, a relevant correlation between the expression of citrullinated antigens and disease activity was found. After 8 months of therapy with adalimumab, both citrullinated and carbamylated antigens encountered a significant reduction (respectively $p=0.05$ and $p=0.004$) (Figure 1).

Conclusions. The results of this study confirm the role of MPs in the pathogenesis of RA not only as markers of disease activity but also as possible inducers of autoimmunity and suggest that adalimumab could modulate their contribution to RA pathogenesis.

INDEX

PO:06:110

SAFETY OF NINTEDANIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: REAL-WORLD DATA FROM GISEA REGISTER

M. Sebastiani [1,2], F. Cozzini [3], G. Lepri [4], E. Bozzalla Cassione [5,6], C. Iannone [7], S. Secka [8], C. Rizzo [9], M. Fornaro [10], Y. Dal Bosco [11], B. Kroegler [12], A. Fassio [13], S. Truglia [14], A. Giollo [15], A. Corrado [16], C. Bazzani [17], E. Bravi [1], I. Mauro [4], V. Codullo [6], E.G. Favalli [7], A. Lo Monaco [8], G. Guggino [9], G. Roselli [10], R. Foti [11], M.S. Chimenti [12], A. Carletto [13], F. Conti [14], R. Ramonda [15], F.P. Cantatore [16], S. Guiducci [4], S. Bugatti [5,6], F. Atzeni [18], R. Caporali [7], E. Gremese [19], F. Iannone [10], G. Lapadula [10], G. Ferraccioli [20], A. Manfredi [3]

[1]Rheumatology Unit, Azienda USL Piacenza; [2]School of Medicine, University of Parma; [3]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena, University of Modena and Reggio Emilia; [4]Division of Rheumatology, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [5]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia; [6]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [7]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST G. Pini-CTO Milan, and Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [8]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara (loc. Cona) -Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [9]PROMISE Department, University of Palermo; [10]Rheumatology Unit, DiMePRe-J, University Aldo Moro of Bari; [11]Rheumatology Unit, A.O.U. Policlinico-San Marco Catania; [12]Reumatologia, allergologia e immunologia clinica, Università di Roma "Tor Vergata"; [13]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; [14]Rheumatology Unit, Sapienza University of Rome; [15]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University of Padova; [16]Rheumatology Unit, University of Foggia; [17]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili of Brescia; [18]Rheumatology Unit, University of Messina; [19]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan; [20]Department of Medicine- Universita' Cattolica del Sacro Cuore-Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli- Roma

Aim of the study. About a third of patients with rheumatoid arthritis (RA) related interstitial lung disease (ILD) develop a pulmonary progressive fibrosis (PPF), associated to a worse prognosis and survival. In the INBUILD study, including 89 RA, nintedanib demonstrated to be effective in reducing the progression of lung damage in PPF patients. Some concerns remain about the safety of nintedanib in the real-life, when the drug is often prescribed in combination with biologic (b) and/or conventional synthetic (cs) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Aim of this multicentre Italian study was to evaluate the safety of nintedanib in a real-world population of RA-ILD patients.

Methods. Sixty-five consecutive RA-ILD patients treated with nintedanib for a PPF were retrospectively evaluated. For each patient, lung function tests, namely percentage of predicted forced vital capacity and percentage of predicted single breath diffusion lung of carbon monoxide (DLCO), other than demographic, clinical, and serological data, were retrospectively collected at the time of nintedanib start and every six months. Moreover, baseline high resolution computed tomography was re-evaluated for each patient and radiologic ILD pattern was classified as usual interstitial pneumonia (UIP) or non-UIP. Finally, possible adverse events were collected for each visit.

Results. Nintedanib was prescribed as monotherapy in 3 patients, combined to steroids alone in 12, while a b- and/or a cs-DMARD were associated in 50 cases (76.9%).

Adverse events were recorded in 36 subjects (44.6%). Among them, diarrhoea was reported in 55.6% of cases, nausea and/or epigastric pain in 22.2%, liver function abnormalities in 8.3%. Overall, thirty-one patients (47.7%) reduced the dose of nintedanib, while sixteen (24.6%) discontinued the drug, ten in the first six months of therapy and other two in the first year. Only 4/16 subjects discontinued their drug late in the follow-up, in all cases for adverse events related to the treatment, mainly diarrhoea. Multivariate analysis demonstrated that bDMARDs reduced the risk of adverse events (OR 0.55; CI95% 1.02-1.20; p=0.014), while comorbidities, mainly cardiovascular and diabetes, increased them (OR 3.47; 95%CI 0.33-0.93; p=0.03). Risk of discontinuation increased according to the DLCO at baseline (OR 1.107; CI95% 1.02-1.20; p=0.014) and the age of the diagnosis of ILD (OR 1.08; 95%CI 1.03-1.13; p=0.002).

Conclusions. Safety issues related to combination therapy with both b- and cs-DMARDs and comorbidities were poorly addressed in the INBUILD trial. In this study, 33.1% of patients reduced the dose of nintedanib permanently for adverse events; moreover, in the subgroup of RA patients, 23.8% of subjects discontinued the drug, a percentage very close to that observed in our cohort. While the safety of nintedanib is not reduced by the concurrent therapy for RA, comorbidities increase the risk of side effects, but without affecting the risk of drug withdrawal.

INDEX

PO:06:111

CLINICAL AND ULTRASOUND PHENOTYPING OF D2T RA PATIENTS: A MONOCENTRIC COHORT EXPERIENCE

S. Perrone, E. Bellis, G. Crepaldi, V. Data, D. Donzella, C. Garulli, C. Lomater, G. Liperoti, E.M. Marucco, M. Saracco, M. Gatto, A. Iagnocco
Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, AO Mauriziano, Turin

Objectives. To characterize different clinical and ultrasound (US) phenotypes in difficult-to-treat (D2T) rheumatoid arthritis (RA) patients in a monocentric cohort.

Patients and methods. Consecutive patients with a diagnosis of RA visiting our outpatient clinic from January 2000 to April 2024 fulfilling the EULAR criteria for D2T RA (1) were enrolled in this study.

Demographical, US and clinical data and comorbidities were recorded. All US assessments were performed in our clinic by expert rheumatologists. US and clinical parameters were analysed; comparisons were performed through parametric tests for continuous and categorical variables.

Results. Ninety-two patients were included in the study. Eighty-five (92.4%) of them were female, 10 (10.9%) were current smokers, 78 (84.8%) were RF and/or ACPA positive. Mean (±standard deviation, SD) age at diagnosis was 45.0±12.59 years, mean follow-up was 13.66±10.31 years. The mean BMI was 30.6±7.7 Kg/m^2. Sixty patients (65.2%) displayed cardiovascular comorbidities and 42 (45.7%) metabolic syndrome.

At study enrollment, the mean DAS28-CRP was 3.09±1.16 and patients had undergone 1.33±1.62 lines of treatment (biological or targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, b/tsDMARDs).

Patients with >2 previous lines of treatment displayed a trend towards a higher prevalence of metabolic comorbidities (diabetes and fat liver, 60% vs 40%, p=0.08 for both).

At baseline, 76 (82.6%) of patients suffered from synovitis. Among them 62 (67.4%) displayed synovitis of the wrists, 49 (53.3%) of the metacarpophalangeal joints and 14 (15.2%) of the proximal

interphalangeal joints. Tenosynovitis was found in 19 (20.7%) patients, while erosions in 22 (23.9%).

Patients who showed abnormal US findings (87%) had a higher prevalence of synovitis and erosions (p<0.001 and p=0.02, respectively); tenosynovitis was more prevalent across patients with abnormal US findings yet not reaching statistical significance (p=.066). Patients with tenosynovitis displayed a higher mean DAS28-CRP (4.49±1.31 vs. 3.75±1.08, p=0.023) and a lower number of experienced treatment strategies at the time of US assessment (0.84±1.30 vs. 1.45±1.68, p 0.049).

Conclusions. The majority of patients with D2TRA display abnormal US findings. Tenosynovitis may not be optimally captured by traditional imaging, being associated with undertreatment and worse activity scores (1).

REFERENCE

1. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2021; 80(1): 31-5. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217344.

INDEX

PO:06:112

PERIPHERAL VASODILATORY FUNCTION PREDICTS MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FINDINGS FROM THE PROSPECTIVE EDRA STUDY

F. Congiu [1], M. Piga [1,2], G. Sanna [5], A.A. Mangoni [8,9], E. Gremese [6,7], G.L. Erre [3,4]

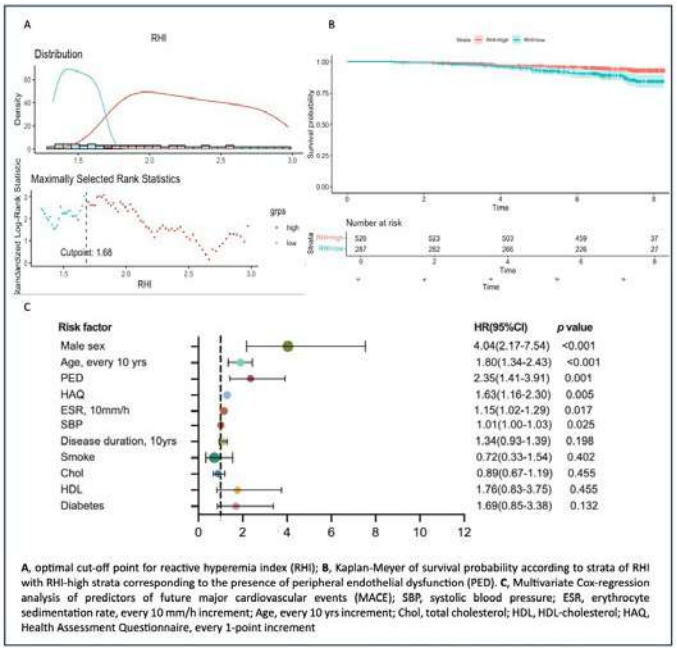
[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari; [3]SSD Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; [4]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia, Università degli Studi di Sassari; [5]SC Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; [6]Rheumatology Unit, Humanitas University of Milan; [7]Clinical Immunology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Catholic University of the Sacred Heart, Roma; [8]Discipline of Clinical Pharmacology, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia; [9]Department of Clinical Pharmacology, Flinders Medical Centre, Southern Adelaide Local Health Network, Adelaide, Australia

Aim of the study. The added usefulness of peripheral vasodilatory capacity (PVC) in predicting future cardiovascular events (CVE) in rheumatoid arthritis (RA) patients is unknown. The EDRA study is a prospective study evaluating the contribution of PVC in improving risk stratification calculated using the Framingham risk score (FRS) in the RA population.

Methods. Consecutive RA patients free from previous CVE were enrolled between 2015 and 2018 in 3 third-level Rheumatology Units. Major cardiovascular events (MACE) included myocardial infarction, heart failure hospitalization, cerebrovascular events, and all-cause mortality. Reactive hyperaemia index (RHI) was measured as a proxy of PVC by peripheral arterial tonometry (EndoPAT). Outcome-oriented optimal cut-off of RHI was determined using the surv_cutpoint function (R package). Peripheral endothelial dysfunction (PED) was defined as a PVC under the optimal cut-off value. Multivariate Cox proportional hazard analysis was calculated to evaluate the independent predictive role of PED for MACE. The FRS estimate was scaled to the length of follow-up. The incremental value of "FRS + PED" compared to "FRS alone" in predicting future MACE was evaluated by C-statistics, net reclassification index (NRI), and integrated discrimination improvement (IDI) (nricens, R package).

Results. Data from 813 out of the original 980 RA patients were available for analysis [mean (SD) age was 63.7±9.9 years; 653(75.4%) were females; mean (SD)disease duration was 132±116 months; 623(77.3) were seropositive; mean DAS28-ESR was 3.6±1.3; no-steroid use: 222(28.5%); >5 mg prednisone use: 378(48.5%); no-therapy: 5.2%; only csDMARDs: 49.1%; only bDMARDs: 19.9%; csDMARDs + bDMARDs: 25.7%)]. After 6.6(IQR 1.3) years of follow-up 71 MACE were recorded (12 MACE/1,000 person-years). PED was demonstrated in 287(33.1%) RA patients. Kaplan–Meier analysis showed that PED was associated with worse MACE-free survival (P<0.001) (Fig. 1B). In multivariate Cox proportional hazard analysis baseline PED was an independent predictor of future MACE [HR(95%CI), 2.34(1.41-3.09); P=0.001] (Fig. 1C). Among RA descriptors, ESR and HAQ were significant and independent predictors of future MACE (Fig. 1C). The mean (IQR), follow-up scaled, FRS-calculated risk of MACE was 9.9% (9.9). Adding PED to FRS, marginally increased the FRS, but did not significantly improve its performance [AUC(95%CI)=0.57 vs 0.61 respectively) when the C-statistics was used (P=0.17). In contrast, NRI and IDI for PED+FRS compared to the FRS alone were 15.6% (-3.1 to 44.6%) and 1.6% (z 3.06, P=0.003), respectively.

Conclusions. PED is an independent predictor of future MACE in the RA population. Adding PED to FRS, appeared to increase -albeit modestly- FRS predictive power in NRI and IDI analysis. Larger trials are needed to replicate our findings and provide a solid background to implement early preventive strategies in RA patients at increased risk of CVE.



A, optimal cut-off point for reactive hyperemia index (RHI); **B**, Kaplan-Meyer of survival probability according to strata of RHI with RHI-high strata corresponding to the presence of peripheral endothelial dysfunction (PED). **C**, Multivariate Cox-regression analysis of predictors of future major cardiovascular events (MACE); SBP, systolic blood pressure; ESR, erythrocyte sedimentation rate, every 10 mm/h increment; Age, every 10 yrs increment; Chol, total cholesterol; HDL, HDL-cholesterol; HAQ, Health Assessment Questionnaire, every 1-point increment

INDEX

PO:06:113

RAMAN SPECTROSCOPY FOR SYNOVIAL TISSUE BIOCHEMICAL FINGERPRINT: A PROOF-OF-CONCEPT STUDY

E. Bozzalla Cassione [1], G. Dotti [2], T. Luvaro [1], B. Xoxi [1], Y. Sammali [1], A. Sant [1], L. De Stefano [1], M. Paulli [3], F. Grassi [4], S. Bugatti [1], C. Montecucco [1], F. Corsi [5], C.F. Morasso [2], A. Manzo [1]

[1]Dep. of Internal Medicine and Therapeutics Univ. of Pavia; Div. of Rheumatology Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Laboratorio di Nanomedicina e Imaging Molecolare, Istituti Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia; [3]Unità di Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Unità di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [5]University of Milan, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia

Purpose. Raman spectroscopy (RS) provides a sensitive structural and chemical fingerprint of the widespread changes in biological tissues both ex-vivo and in-vivo through needle Raman probes. We performed a proof-of-concept study evaluating the applicability of RS for chemical analysis of synovial tissue in human chronic inflammatory arthritis, hypothesizing RS as a potential tool to delineate sub-clinical and sub-histological inflammatory changes based on a limited amount of tissue specimens.

Methods. Synovial tissue specimens from 5 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 5 patients undergoing orthopaedic non-prosthetic surgery (controls, CTRL) were snap-frozen in OCT and parallel, 10-um thick sections were used for H&E staining and for RS. In each tissue, 3 to 6 randomly selected maps (map area=0.016 mm^2, average n° of spectra=450) (Figure 1) were analyzed within areas of highest infiltration on the corresponding H&E section. Spectra were acquired using a confocal Raman microscope and predefined settings. After appropriate multi-step pre-processing, the resulting Raman organic tissue-related spectra were subjected to principal component analysis (PCA) and correlation with histological and clinical features.

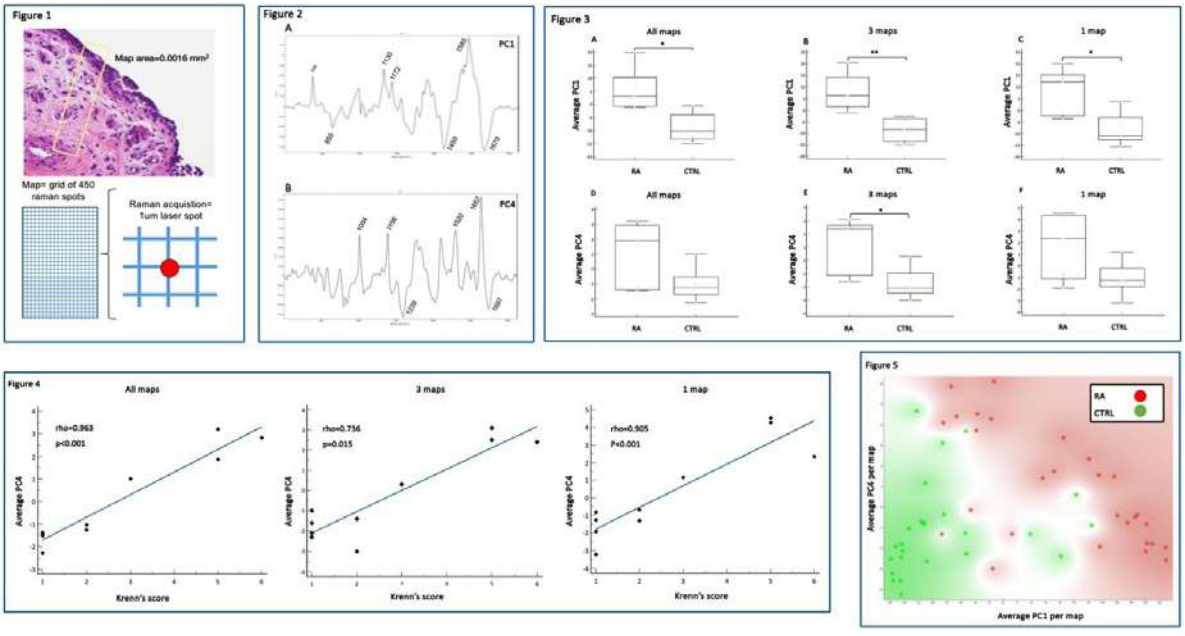
Results. 22633 Raman spectra over 53 maps were acquired (<5% unsuitable for analysis). The full dataset was well separated using PCA. PC1 and PC4 showed the best discrimination between RA and CTRL. PC1 (variance=69%) loading plot spectrum was characterized by molecular vibrations of porphyrin groups (myeloperoxidase) and proteins while PC4 of carotenoids, triglycerides, Amide I and Amide III (Figure 2A-B).

Average PC1 was significantly higher in RA with respect to CRTL regardless of whether it was calculated starting from all maps, 3 random maps or the first map only of each patient (p-value<0.023) (Figure 3A-C). Similarly, average PC4 showed a clear trend toward higher values in RA with respect to CTRL although the difference was not consistently significant whether it was calculated from all maps, 3 random maps or from the first map only of each patient (best p-value= 0.041) (Figure 3D-F).

Interestingly, average PC4 significantly correlated with the Krenn's score (KS) (rho=0.905, p<0.001) (Figure 4), while average PC1 appeared completely independent from the degree of tissue inflammation as represented by KS (p>0.6).

Notably, restriction of the analysis to samples with KS<4 (non-inflamed, n=2 RA and n=4 CTRL) confirmed a significant difference in average PC1 between RA and CTRL (p<0.001). The spectral variations between the CTRL and RA were further highlighted by plotting average loading vectors per map of PC1 and PC4 (Figure 5).

Conclusion. This pilot analysis provides evidence of the potential of RS for high throughput analysis of the chemical fingerprints of synovium over and above the histopathologic level. The possible applicability of RS in vivo with a non-destructive repeatable approach (probe) or on a very limited amount of tissue makes it a particularly promising analytical approach.



INDEX

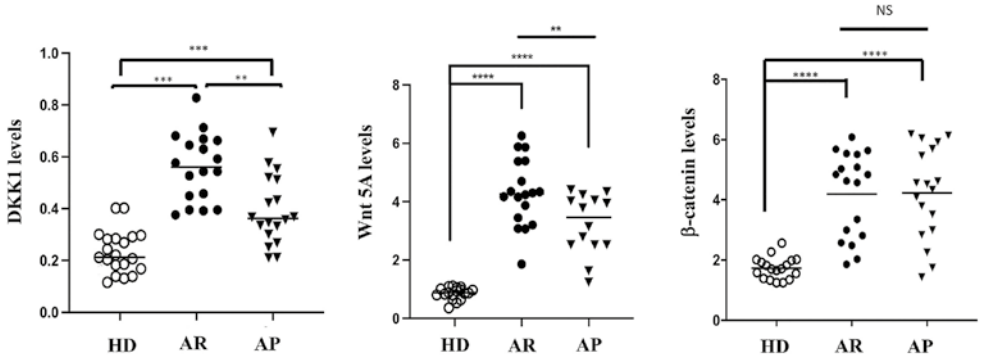
PO:06:114

VALUTAZIONE DEL SIGNALING DI WNT IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA: UN POSSIBILE MARKER DI ATTIVITÀ DI MALATTIA?

G. Riitano [1], F.R. Spinelli [2], D. Caissutti [1], V. Manganelli [1], A. Capozzi [1], F.M. Ucci [2], C. Garufi [2], V. Fiorilli [2], C. Alessandri [2], M. Sorice [1], F. Conti [2]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; [2]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche Cardiovascolari, Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. L'Artrite Reumatoide (AR) e l'Artrite Psoriasica (AP) sono forme di artriti infiammatorie croniche che differiscono nella presentazione clinica, nei risultati radiografici, nelle comorbilità e nella patogenesi, ma sono accomunate dalla disabilità, che influisce negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Recentemente, diversi studi hanno suggerito che la patogenesi di entrambe, oltre ad avere un'eziologia multifattoriale è caratterizzata dall'attivazione di varie vie infiammatorie, tra cui l'attivazione della via di "signaling" di Wingless Int 1 (Wnt). In questo lavoro è stato pertanto valutato il coinvolgimento di alcune componenti della via di Wnt, tra cui DKK1, Wnt 5a e β-catenina, analizzando la loro espressione nel siero di pazienti con AR e AP e la loro possibile correlazione con i principali indici di attività di malattia.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati per lo studio 18 pazienti con AR, 18 con AP e 20 donatori sani. I livelli di DKK1 sono stati valutati mediante ELISA, Wnt 5a e β-catenina mediante western blot. I livelli di queste proteine sono stati correlati con indici di attività di malattia (DAS28-PCR per l'AR e DAPSA per l'AP).
Risultati. I risultati dimostrano un aumento significativo dei livelli di DKK1 nei sieri dei pazienti con AR sia rispetto ai donatori sani (p<0,001) che rispetto ai pazienti con AP (p<0,005); una differenza significativa era anche evidenziata per i pazienti con AP rispetto ai donatori sani (p<0,001). Un andamento simile avevano i valori di Wnt 5a in cui sia i pazienti AR che i pazienti AP presentavano un aumento significativo rispetto ai donatori sani (p<0,0001), mentre una differenza meno significativa era presente tra pazienti AR e AP (p<0,005). Inoltre, i pazienti con AR, così come quelli con AP, mostravano un aumento significativo dei valori dei β-catenina (<0,0001), mentre non si evidenziavano differenze significative tra pazienti con AR e AP (Figura 1). I valori ottenuti sono stati correlati con i principali indici di attività di malattia; in particolare, nella AR i livelli di DKK1 correlavano positivamente con DAS28 (p=0.040) e la durata di malattia (p=0.019), mentre non è emersa alcuna correlazione significativa tra livelli di DKK1 e DAPSA.
Conclusioni. In conclusione, il nostro studio mette in evidenza l'attivazione del signaling di Wnt in corso di AR e AP. Tali conoscenze potranno aprire nuove prospettive, introducendo nuovi biomarcatori utilizzabili per il monitoraggio clinico e prognostico dei pazienti con AR e AP.



INDEX

PO:06:118

FRAGILITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON INIBITORI DELLE JANUS CHINASI RISPETTO A TNF-INIBITORI: UNO STUDIO DI COORTE SU BANCHE DATI REGIONALI

C. Trentanni [1], E. Silvagni [2], A. Bortoluzzi [2], G. Occhino [3], C. Garaffoni [2], V. Bondi [1], P. Delvino [1,4], M.G. Valsecchi [3], P. Rebora [3], C.A. Scirè [1,4]

[1]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca e Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza;
[2]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara e Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara;
[3]Bioinformatica Bicocca, Biostatistica e Centro di Bioimaging - B4 Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Milano;
[4]Unità di Reumatologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Scuola di Medicina, Università Milano-Bicocca, Milano

Scopo del lavoro. L'analisi si pone l'obiettivo di identificare il profilo del paziente affetto da artrite reumatoide (AR) più a rischio di eventi cardiovascolari (CVE) in corso di trattamento con JAKi ponendoli a confronto con TNFi.

Materiali e metodi. Lo studio segue un disegno di studio retrospettivo di coorte su banche dati amministrative sanitarie della Regione Lombardia (1/1/2020-30/9/2022). Le seguenti covariate sono state considerate come potenziali fattori di rischio per CVE associati all'uso di TNFi o JAKi: età, sesso, durata di malattia, linee di trattamento, precedenti CVE, indice di fragilità FI, ospedalizzazione, comorbidità e utilizzo di farmaci (glucocorticoidi, FANS, c-DMARD, farmaci di pertinenza cardiovascolare). L'endpoint primario è rappresentato dall'insorgenza di CVE; endpoint secondari: eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) ed eventi tromboembolici (TE). Il FI, definito come declino delle funzioni corporee e delle riserve fisiologiche, è calcolato come rapporto tra 'deficit' osservati in una persona e il totale di 'deficit' considerati nella sua formulazione (range 0-1). Tutte le variabili sono state ricavate dal database sanitario elettronico-regionale (e-RHD-FI), attraverso algoritmi sviluppati ad hoc. La relazione tra covariate e outcome è stata analizzata con modelli di Cox per esposizione tempo-dipendente e i risultati riportati come HR e intervallo di confidenza al 95% (IC95%).

Risultati. Sono stati inclusi 6.118 pazienti affetti da AR esposti a JAKi (1.847) o TNFi (4.271) nel periodo d'interesse. Gli utilizzatori di JAKi avevano un e-RHD-FI mediano maggiore ai TNFi 0,06 [0,04-0,09] vs 0,05 [0,04-0,09], p=0,003. Nelle analisi aggiustate (Tabella 1), ogni incremento di 0,1 punti dell'e-RHD-FI si associava ad un aumento statisticamente significativo del rischio di nuovi CVE (HR 2,03, 95%IC 1,58-2,61), MACE (HR 1,84, 95%IC 1,19-2,84), e più marginalmente di TE (HR 1,68, 95%IC 0,89-3,17). Tale incremento del rischio risultava additivo rispetto a quello di sesso ed età; mentre l'esposizione a JAKi rispetto a TNFi non si associava ad un incremento del rischio di CVE (HR 1,03, 95%IC 0,74-1,43) e di MACE (HR 0.86, 95%IC 0.49-1,49), mentre marginalmente per TE (HR 1,74, 95% IC 0,87-3.49). Analizzando i sottogruppi di pazienti in funzione della fragilità, (e-RHD-FI >= 0,056), non si evidenziava un incremento del rischio diverso nei due gruppi (effetto di interazione p=0,159) (Figura 1).

Conclusioni. I nostri risultati indicano che l'esposizione a JAKi non si associa ad un aumento significativo del rischio di CVE rispetto a TNFi; mentre i valori e-RHD-IF, indipendenti dal trattamento, sono associati ad un aumento del rischio di CVE. Il rischio CV rimane principalmente determinato dalla fragilità dei pazienti piuttosto che dal trattamento specifico, e ciò rafforza l'ipotesi che sia il profilo del paziente ad avere un impatto sul rischio.

N=6,118	CVE (n=202)		MACE (n=75)		TE (n=39)	
Parametri	HR (95% IC)	valore p	HR (95% IC)	valore p	HR (95% IC)	valore p
JAKi vs TNFi	1.03 (0.74 -1.43)	0.8513	0.86 (0.49 -1.49)	0.5856	1.74 (0.87 - 3.49)	0.1154
e-RHD-FI (incremento di 0.1 punti)	2.03 (1.58 - 2.61)	<0.001	1.84 (1.19 - 2.84)	0.0059	1.68 (0.89 - 3.17)	0.1070
Età (anni)	1.05 (1.04 - 1.07)	<0.001	1.05 (1.03 - 1.07)	<0.0001	1.06 (1.03 - 1.10)	0.0002
Sesso Maschile (vs sesso Femminile)	2.01 (1.50 - 2.69)	<0.001	2.05 (1.27 - 3.29)	0.0033	2.13 (1.10 - 4.13)	0.0247

Tabella 1. Modelli di regressione di rischio proporzionale di Cox aggiustati sugli eventi CVE per trattamento farmacologico

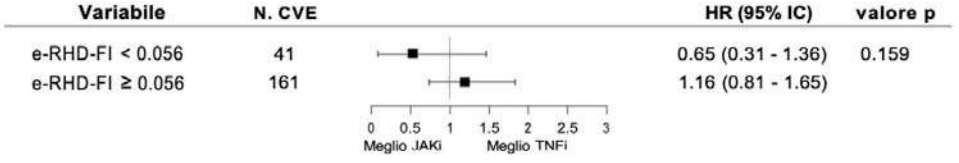


Figura 1. Forest plot dei rapporti di rischio (95% IC) risultanti dai modelli di regressione proporzionale di Cox aggiustati per gli eventi CV in base all'interazione tra l'esposizione a JAKi e le variabili di interesse (TNFi come riferimento)

INDEX

PO:07:119 - PO:07:139 SESSIONE POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (II)

INDEX

PO:07:119

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA NEI PAZIENTI TRATTATI CON JAK-INIBITORI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE RISPETTO AGLI ANTI TNF, AGLI ANTI IL-6 E ALL'INIBITORE DELLA COSTIMOLAZIONE CELLULARE. RISULTATI DI UN SINGOLO CENTRO CON UN FOLLOW-UP DI 36 MESI

A. Shariat Panahi, A. Dionisi, F. Sensini, P. Cipriani, P. Ruscitti
Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

Scopo. I JAK-inibitori (JAKis) sono farmaci ampiamente usati nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR). Recenti trial-clinici hanno destato preoccupazioni riguardo il loro utilizzo, portando le agenzie regolatorie a chiedere una maggior cautela nella loro somministrazione. In particolare, sono stati riscontrati una maggior incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), trombosi venose profonde (TVP), infezioni severe e neoplasie. Scopo del lavoro era la valutazione dell'incidenza di eventi avversi severi nei nostri pazienti con Artrite Reumatoide in terapia con JAKi e compararli rispetto a quelli in terapia con anti-TNF, anti-IL6 ed Abatacept per lo stesso periodo di tempo.
Metodi. Revisione delle nostre cartelle cliniche nei pazienti trattati per un periodo di almeno 36 mesi con JAKis, anti-IL6, Abatacept e anti-TNF, focalizzandoci sull'incidenza cumulativa di eventi avversi severi quali MACE, TVP, infezioni severe (che necessitavano di ospedalizzazione) e neoplasie (ad eccezione di non melanoma-skin cancer).
Risultati. 44 pazienti con AR erano seguiti presso la nostra UO e trattati per almeno 36 mesi con JAKis (20 in terapia con Baricitinib, 19 in terapia con Tofacitinib, 5 in terapia con Upadacitinib). L'88.6% di questi pazienti era di sesso femminile con età media di 63.8±10.1 anni. Questi pazienti sono stati comparati con 44 pazienti in terapia con anti-TNF (84.09 % donne, età media 67.3±10.6 anni), 44 in terapia con anti-IL6 (79.5% donne, età media 61.6±10.25 anni) e 44 in terapia con Abatacept (81.8% donne, età media 61.9±11.77) seguiti per almeno 36 mesi. Comparando il tasso di eventi avversi severi è emersa una percentuale sostanzialmente sovrapponibile di eventi nei vari gruppi di pazienti trattati ed analizzati. Nello specifico, il 2.2% dei pazienti in terapia con JAKis, ha avuto un MACE (nello specifico episodi di cardiopatia ischemica non fatale), nessuno invece ha sviluppato TVP, neoplasie né infezioni severe. Non sono stati riscontrati episodi di Herpes Zoster severo (tutti i pazienti durante il trattamento eseguivano la vaccinazione per questa problematica) in questi pazienti trattati con JAKis. Nei pazienti in terapia con anti-TNF, il 4.5% sviluppava neoplasie mentre nessuno presentava MACE, TVP o infezioni severe. Nei pazienti in terapia con anti-IL6, il 4.5% presentava infezioni severe mentre nessuno sviluppava MACE, TVP o neoplasie. Infine, nei pazienti in terapia con Abatacept il 2.2% sviluppava un'infezione severa, il 4.5% presentava un MACE, il 4.5% ha sviluppato una neoplasia mentre nessuno aveva TVP.
Conclusioni. Nel nostro studio non è stata riscontrata una sostanziale differenza di incidenza di eventi avversi severi, quali MACE, TVP, infezioni severe, e neoplasie, nei pazienti in terapia con JAKis rispetto a quelli in terapia con anti-TNF, anti-IL-6 ed Abatacept.

INDEX

PO:07:120

MANTENIMENTO A 12 MESI DEL TREAT TO TARGET IN ARTRITE REUMATOIDE-ANALISI RESTROSPETTIVA DEI FATTORI DISEASE-RELATED E PATIENT-RELATED

C. Posio [1], G. Cincinelli [1,2], G. Maioli [1,2], E.G. Favalli [1,2], F. Ingegnoli [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'approccio Treat to target (T2T) in artrite reumatoide (AR) prevede il raggiungimento di uno stato di remissione e/o bassa attività di malattia (LDA) al fine di migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre il rischio di progressione del danno articolare. Scopo dello studio è valutare quali fattori oggettivi (disease-related) e soggettivi (patient-related) predicono un mantenimento del T2T.

Materiali e metodi. Il seguente studio osservazionale retrospettivo monocentrico ha coinvolto 570 pazienti adulti consecutivi con AR valutati semestralmente per un anno. Ad ogni visita sono stati raccolti: dati sociodemografici, clinici, trattamenti farmacologici attuali e passati, PGA, PhGA. All'arruolamento sono stati somministrati il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) per indagare la presenza di sintomi depressivi ed il 10-item Big Five Inventory per valutare i tratti di personalità. I pazienti sono stati classificati come in "sustained remission" se alle tre visite presentavano uno SDAI ≤3,3, oppure come in "sustained LDA" se lo SDAI si manteneva <11. Per entrambe le categorie sono state svolte analisi descrittive e univariate; successivamente le variabili significative sono state inserite in un modello di regressione.

Risultati. Le caratteristiche dei 570 pazienti sono riportate nella Tabella. I fattori indipendentemente associati al raggiungimento della remissione sostenuta erano: sesso maschile (ExpB=0,346, p=0,001, 95% CI 0,177-0,677), maggior durata di malattia (ExpB =1,048, p=0,047, 95% CI 1,001-1,098), minor uso in cronico di steroide (ExpB=0,090, p<0,001, 95% CI 0,041-0,196), minor numero di b/tsDMARDs precedenti (ExpB=0,553, p=0,040, 95% CI 0,314-0,972) e minor tempo trascorso dalla diagnosi di AR all'introduzione della terapia biologica (ExpB=0,926, p=0,009, 95% CI 0,875-0,981). I fattori predittivi del raggiungimento di una sostenuta LDA erano una durata di malattia più lunga (ExpB=1,095, p<0,001, 95% CI 1,043-1,149), minor uso in cronico di steroide (ExpB= 0,148, p<0,001, 95% CI 0,088-0,247) e minor tempo trascorso dalla diagnosi di AR all'introduzione del b/tsDMARDs (ExpB=0,898, p<0,001, 95% CI 0,088-0,247). I tratti di personalità non sono risultati significativamente associati ad un sostenuto mantenimento del T2T. Il raggiungimento di uno stato sostenuto di remissione e di LDA si è dimostrato predittivo di più bassi punteggi del PHQ-9 dopo 12 mesi di osservazione (rispettivamente B=-0,764, p=0,031, 95% CI -1,456 to -0,071 e B=-0,875, p=0,011, 95% CI -1,546 to -0,205).

Conclusioni. Il raggiungimento di un sostenuto stato di remissione e/o LDA è principalmente influenzato da fattori sociodemografici e clinici quali il sesso, la durata di malattia, il numero di b/tsDMARDs precedenti, il tempo intercorso tra diagnosi di AR e introduzione della terapia biologica e l'uso in cronico di steroide. I tratti di personalità non hanno mostrato alcuna associazione. Inoltre, il mantenimento del T2T nei 12 mesi era associato ad un più basso punteggio PHQ-9, suggerendo un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di sintomi depressivi.

Tabella
Caratteristiche sociodemografiche e cliniche della coorte

CARATTERISTICHE DELLA COORTE Pazienti con AR n = 570	
Età, anni (mediana, IQR)	60 (52-68)
Femmine (n, %)	476 (83,5)
Smoking status (n,%)	
-mai fumato	285 (50%)
-ex-fumatore	180 (31,5%)
-fumatore	105 (18,3%)
BMI (mediana, IQR)	23,44 (20,9-26,6)
Durata di malattia, anni (mediana, IQR)	14 (9-23)
Comorbidità (n, %)	
-Ipertensione	159 (27,8%)
-GERD	79 (13,8%)
-Diabete	27 (4,7%)
-Cardiopatia	21 (3,7%)
-Fibromialgia	45 (7,8%)
-Malattie respiratorie	58 (10,2%)
-Tiroidite autoimmune	60 (10,5%)
-Dislipidemia	133 (23,3%)
-Artrosi	287 (50,3%)
PHQ-9 punteggio (mediana, IQR)	4 (2-7)
TJC ≥ 1 (n, %)	138 (24,2%)
SJC ≥ 1 (n, %)	105 (18,4%)
PGA (mediana, IQR)	20 (10-40)
PCR, mg/dl (mediana, IQR)	0,18 (0,06-0,5)
Mantenimento del T2T (n, %)	
-Remissione sostenuta	167(29,3%)
-LDA sostenuta	384 (67,4%)
Terapie in corso (n, %)	
-FANS	52 (9,1%)
-Glucocorticoidi	172 (2,1%)
-csDMARD	353 (61,9%)
-b/tsDMARD	470 (82,4%)
-Anti-TNFα	230 (40,3%)
-Anti IL-6	72 (12,6%)
-RTX	34 (6%)
-ABT	63 (11%)
-JAK-i	71 (12,4%)
Cortisone in cronico (n,%)	189 (33,2%)
Tempo all'inizio di b/tsDMARD, anni (mediana,IQR)	6 (2-12)
Refrattari a > 2 MoAs (n, %)	85 (15%)
Difficult to treat (n, %)	31 (5,4%)

INDEX

PO:07:121

L'IMPATTO DELLE RACCOMANDAZIONI PRAC SULLA PRESCRIZIONE DEI JAK INIBITORI IN ARTRITE REUMATOIDE NEL BIENNIO 2022-2023 – L'ESPERIENZA DI UN REGISTRO MULTICENTRICO ITALIANO

G. Cincinelli [1], E.G. Favalli [1], M. Fornaro [2], S. Perniola [3], E. Gremese [4], C. Bazzani [5], S. Bugatti [6], F.R. Spinelli [7], R. Foti [8], M. Sebastiani [9], A. Cauli [10], F. Atzeni [11], G. Lapadula [12], G. Ferraccioli [13], F. Conti [7], F. Iannone [2], R. Caporali [1]

[1]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST G. Pini-CTO Milan, and Departmnent of Clinical Sciences and Commun, Milan; [2]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari; [3]Clinical Immunology Division, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome; [4]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, and Department of Biomed, Milan; [5]Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili, Brescia; [6]Department of Internal Medicine and Therapeutics, Università di Pavia, and Division of Rheumatology, Fonda, Pavia; [7]Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Universi, Rome; [8]Rheumatology Unit, San Marco Hospital, Policlinico University of Catania; [9]Rheumatology Unit, AUSL Piacenza, University of Parma; [10]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Azienda Ospedaliero-Univer, Cagliari; [11]Rheumatology Unit, Department of Experimental and Internal Medicine, University of Messina; [12]Gruppo Italiano di Studio sulla early Arthritis, GISEA, Bari; [13]Department of Medicine - Università Cattolica del Sacro Cuore- Fondazione IRCCS Policlinico Gemelli, Rome

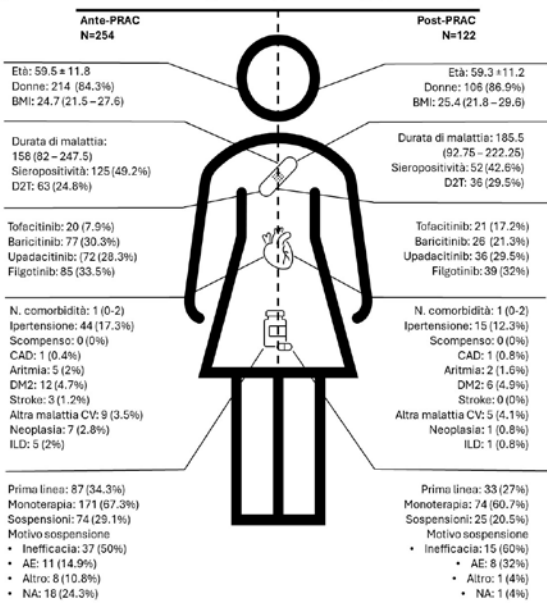
Scopo del lavoro. Il 22 ottobre 2022 l'organo di farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha pubblicato raccomandazioni per minimizzare il rischio di eventi avversi legati all'utilizzo dei JAK inibitori (JAKi), in particolare rischio cardiovascolare (CV) e oncologico. Scopo del lavoro è valutare se e come, nel biennio a cavallo della pubblicazione delle raccomandazioni PRAC, si sia modificata la selezione dei pazienti da trattare con JAKi.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nell'analisi pazienti adulti affetti da AR afferenti da un registro multicentrico nazionale e che abbiano iniziato una terapia con JAKi a partire dal 01/10/2021 fino al 30/11/2023. Dati demografici, clinici e clinimetrici al baseline sono stati raccolti per le analisi. In base alla data di prescrizione del JAKi, i pazienti sono stati divisi in due gruppi come segue: ante-PRAC (01/10/2021-21/10/2022) e post-PRAC (22/10/2022-30/11/2023). Per valutare l'impatto delle raccomandazioni PRAC in pratica clinica, sono state condotte analisi di comparazione del numero di prescrizioni di JAKi, delle caratteristiche clinico-demografiche e del numero e motivi di sospensioni terapeutiche tra i due gruppi.

Risultati. 376 pazienti sono stati arruolati nello studio, di cui 320 (85.1%) donne, con un'età media di 59.5 anni (±11.6) e una mediana (IQR) di durata di malattia di 161 mesi (82 – 245). 41 pazienti (10.9%) hanno ricevuto tofacitinib, 103 (27.4%) baricitinib, 108 (28.7%) upadacitinib e 124 (33%) filgotinib. Di questi, 120 pazienti (31.9%) hanno ricevuto un JAKi in prima linea, 245 (65.2%) in monoterapia e 99 (26.3%) rispettavano i criteri EULAR per la definizione di difficult-to-treat (D2T) al momento della prescrizione del JAKi. In 99 casi (26.3%) la terapia è stata interrotta, nel 65% dei casi per inefficacia e nel 23.8% dei casi per eventi avversi (Tabella I).
Il numero di prescrizioni ante-PRAC sono state 254 (67.6%), 122 (32.4%) post-PRAC. All'analisi comparativa tra i gruppi, non sono emerse differenze in termini di sesso (p=0.502), età (p=0.903) e durata di malattia (p=0.916), numero di pazienti sieropositivi (0.269) o fumatori (p=0.487), prescrizioni in prima linea (p=0.161) e pazienti D2T (p=0.332). È stata invece osservata una differenza nella scelta della molecola prescritta post-PRAC (p=0.028), con un'aumentata frequenza di prescrizione di tofacitinib e una riduzione delle prescrizioni di baricitinib. Infine, non sono state riscontrate differenze tra i gruppi nel numero totale di comorbidità (p=0.432), frequenza di patologie cardiometaboliche e oncologiche (Figura 1).
Il numero di sospensioni della terapia non si discostava significativamente tra i gruppi (p=0.075) e non emergevano differenze nei motivi di sospensione (p=0.217).

Conclusioni. Nonostante una riduzione del 50% circa nel numero di nuove prescrizioni di JAKi dopo la pubblicazione delle raccomandazioni PRAC, non sono emerse differenze nelle caratteristiche dei pazienti trattati, a sottolineare un'adeguata selezione coerente con la valutazione del profilo rischio-beneficio già prima delle raccomandazioni PRAC.

Figura 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti divisi in gruppi ante-PRAC e post-PRAC



INDEX

PO:07:122

POSITIVITY FOR ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN SERONEGATIVE EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IDENTIFIES A SUBGROUP OF PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL FEATURES AND BETTER RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS

C. Zampaglione [1,2], L. De Stefano [1,2], E. Bozzalla Cassione [1,2], F. Cuzzocrea [1,2], A. Nicrosini [1,2], A. Manzo [1,2], C. Montecucco [1,2], S. Bugatti [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [2]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

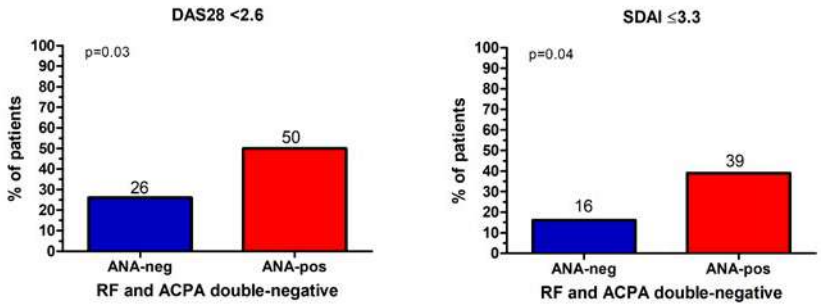
Background. In patients with rheumatoid arthritis (RA), the presence of autoantibodies such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) has high diagnostic sensitivity and associates with different response to treatment and prognosis. Absence of RF and ACPA poses several clinical challenges, and increasing efforts are being made to identify other possible markers that could assists the management of seronegative patients. Additional autoantibodies, including anti-nuclear antibodies (ANA), have been detected in subsets of seronegative RA, but their clinical meaning remains poorly explored. Aim of the present study was to investigate the clinical and prognostic associations of ANA in patients with early RA in relation to classical autoantibodies.

Methods. The study population included consecutive RA patients referred to our Early Arthritis Clinic in the years 2011-2017, in whom RF, ACPA and ANA were centrally assessed at baseline in a single laboratory. RF was determined by nephelometry, ACPA by a second-generation ELiA, and ANA by HEp-2 indirect immunofluorescence with ICAP coding. After inclusion, patients were started on conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) (methotrexate in 78.8% of the cases) combined with bridging low-dose prednisone, and treatment was progressively escalated to achieve a target of low disease activity. The associations of ANA positivity at baseline and over the first 12 months of follow-up were investigated in the total cohort, in patients younger than 65 years, and in subgroups stratified for RF/ACPA.

Results. A total of 264 patients with treatment-naïve early RA (<12 months of symptoms) were studied, with 42.4% being positive for RF and/or ACPA. The prevalence of ANA positivity was slightly higher in seropositive compared with seronegative patients (62.5% vs 50.7%, p=0.07; 63% vs 45.6%, p=0.03 in subjects aged <65 yrs). In these latter, ANA titres were < or =1:160 in 80% of the cases, with a speckled pattern in 63.4%. None of the seronegative patients had signs or symptoms of a connective tissue disease, whilst familiar history of psoriasis was numerically higher in ANA-positive subjects (20.5% vs 8.5%, p=0.20), without anyone meeting the CASPAR criteria. In seropositive patients, ANA were not associated with any specific characteristic. In contrast, in the RF/ACPA-negative subgroup, ANA-positive patients more frequently had severe features including morning stiffness >60 minutes (p=0.03), higher number of swollen joints (p=0.04) and radiographic erosions (p=0.04). Despite worse baseline disease activity, disease remission (by any definition) was achieved more frequently after 12 months (Figure 1). At multivariable analysis, ANA predicted the achievement of DAS28 remission with an adjusted OR (95% CI) of 2.42 (1.01 to 6.36).

Conclusions. Results of our study indicate that positivity for ANA might identify a subgroup of more inflammatory RF/ACPA-negative patients with greater likelihood to benefit from current treatment guidelines for early RA.

Figure 1. Frequency of remission after 12 months in seronegative RA patients stratified for ANA



INDEX

PO:07:124

RETENTION RATE E SICUREZZA DEGLI INIBITORI DELLE JANUS CHINASI NELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI REALI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

D. Donzella, E. Bellis, G. Crepaldi, V. Data, M. Gatto, C. Lomater, G. Liperoti, E.M. Marucco, M. Saracco, A. Iagnocco
Centro Universitario di Reumatologia, AO Mauriziano di Torino - Dip Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

Scopo. La letteratura attualmente disponibile sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori delle Janus Chinasi (JAKi) in contesti di real-life è ancora limitata. Poiché la retention rate dei farmaci (DRR) è considerata una misura affidabile di sicurezza, efficacia e tollerabilità, questo studio si propone di analizzare retrospettivamente la DRR complessiva e dei singoli JAKi, nonché l'impatto delle comorbidità e delle caratteristiche dei pazienti su di essa, in una coorte monocentrica di pazienti con artrite reumatoide.
Materiali e metodi. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche e le comorbilità dei pazienti con diagnosi di artrite reumatoide trattati con JAKi e valutati presso il nostro Centro da Marzo 2017 a Dicembre 2023. La DRR è stata definita come la percentuale di pazienti che hanno continuato a utilizzare un JAKi senza interruzioni durante il follow-up. I predittori basali dell'interruzione del farmaco sono stati analizzati attraverso la regressione di Cox, dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti al basale. I motivi di interruzione sono stati classificati in 3 gruppi principali: inefficacia primaria, inefficacia secondaria ed eventi avversi.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 236 pazienti consecutivi. Di questi, il 37,3% aveva ricevuto baricitinib, il 25% upadacitinib, il 23,7% tofacitinib e il 14% filgotinib. Considerando le linee terapeutiche con bDMARDs e tsDMARDs, i JAKi sono stati somministrati in pazienti naive nel 29,7% dei casi, come terapia di seconda linea nel 23,7%, in terza linea nel 16,5% e in quarta linea o oltre nel 29,7%. La DRR globale dei JAKi è stata del 51,3%. Riguardo i singoli JAKi la DRR è stata del 37,5% per tofacitinib, del 46,6% per baricitinib, del 69,4% per upadacitinib e del 53,5% per filgotinib.
Il 21,9% dei pazienti ha interrotto il farmaco a causa di inefficacia (il 9,7% a causa di inefficacia primaria, l'11,4% a causa di inefficacia secondaria), il 27,1% a causa di eventi avversi; tuttavia non sono stati registrati effetti collaterali gravi. Considerando tutti i JAKi, l'unico fattore predittivo significativo di interruzione del farmaco è stato l'uso dei JAKi come trattamento di prima linea (HR 95% CI [0,25 (0,13-0,46)]). Analizzando ogni JAKi singolarmente, una durata di malattia più lunga ha predetto l'interruzione di tofacitinib (HR 95% CI [1,05 (1,01-1,09)]), mentre la sieropositività ha protetto dalla sospensione di tofacitinib (HR 95% CI [1,01- 1,09]). Non sono emersi predittori indipendenti per gli altri JAKi.
Conclusioni. L'uso dei JAKi come trattamento di prima linea dopo i cDMARDs, insieme alla durata della malattia e alla sierologia, può influenzare la DRR. Questi risultati suggeriscono che una valutazione attenta di queste variabili nella pratica clinica è fondamentale per ottimizzare le strategie terapeutiche e migliorare l'outcome dei pazienti con AR.

INDEX

PO:07:125

L'ESPOSIZIONE PERIOPERATORIA A METOTREXATO NON MODIFICA LA SOPRAVVIVENZA DEGLI IMPIANTI PROTESICI DOPO CHIRURGIA DI ANCA E GINOCCHIO IN PAZIENTI CON ARTROPATIA INFIAMMATORIA: ANALISI A 15 ANNI DEL REGISTRO IMPLANTOLOGIA PROTESICA ORTOPEDICA DELL'EMILIA ROMAGNA

J. Ciaffi [1], A. Di Martino [2], B. Bordini [3], C. D'Agostino [2], C. Faldini [2], F. Ursini [1]
[1]SSD Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [2]Prima Clinica Ortopedica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [3]Laboratorio di Tecnologia Medica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Scopo del lavoro. Obiettivo del nostro studio è indagare se l'esposizione a metotrexato (MTX) nel periodo perioperatorio condizioni la sopravvivenza a lungo termine degli impianti protesici nei pazienti con artropatia infiammatoria sottoposti a chirurgia di anca o di ginocchio.
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato il Registro Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO), nel quale vengono raccolti dati riguardanti le procedure di artroplastica di anca e ginocchio eseguite a partire dal 1990 nella regione Emilia-Romagna in pazienti con artropatia infiammatoria. Sono stati analizzati separatamente i dati dei pazienti sottoposti ad intervento primario di artroprotesi non cementata di anca (coorte A), o di artroprotesi di ginocchio (coorte G), dal 1° gennaio 2003 al 31 dicembre 2022. Da questi, incrociando i dati con il database di assistenza farmaceutica territoriale, sono stati estratti i pazienti con almeno una prescrizione di MTX nei tre mesi antecedenti e/o successivi all'intervento. In ognuna delle due coorti, i pazienti del gruppo MTX sono stati appaiati 1:2 mediante propensity score che includeva sesso, età, durata del follow-up, categoria di BMI, diagnosi, e caratteristiche specifiche dell'impianto protesico, con un gruppo di controllo composto da pazienti non esposti a terapia con MTX (gruppo CTR). Considerando il fallimento protesico come evento d'interesse, abbiamo utilizzato modelli a rischi competitivi per confrontare l'incidenza cumulativa di espianto o reimpianto protesico in un periodo di osservazione fino a 15 anni. Non è stato possibile, per il momento, analizzare dettagli riguardo l'indicazione al trattamento con MTX e la posologia di farmaco prescritta.
Risultati. Nella coorte A, 412 pazienti del gruppo MTX sono stati appaiati con 811 pazienti del gruppo CTR. Sono stati osservati 21 eventi d'interesse nel gruppo MTX e 36 nel gruppo CTR. L'incidenza cumulativa di fallimento protesico è stata del 6.58% (IC95% da 4.02% a 9.99%) nei pazienti del gruppo MTX e del 7.00% (IC95% da 4.66 a 9.97) nei pazienti del gruppo CTR (p-value=0.619; Fig. 1).
Nella coorte G, 414 pazienti del gruppo MTX sono stati appaiati con 822 pazienti del gruppo CTR. Sono stati osservati 18 eventi d'interesse nel gruppo MTX e 31 nel gruppo CTR. L'incidenza cumulativa di fallimento protesico è stata del 5.57% (IC95% da 3.31% a 8.65%) nei pazienti del gruppo MTX e del 4.37% (IC95% da 3.01 a 6.09) nei pazienti del gruppo CTR (p-value=0.664; Fig. 2).
In entrambe le coorti, non è stata osservata una maggior incidenza di fallimento protesico per cause infettive, quali mobilizzazione settica dell'impianto o infezione precoce, nel gruppo MTX rispetto al gruppo CTR.
Conclusioni. I nostri dati mostrano che l'esposizione perioperatoria al MTX non inficia la sopravvivenza degli impianti protesici dopo chirurgia di anca e ginocchio e in particolare non aumenta il rischio di fallimento protesico per cause infettive in pazienti affetti da artropatia infiammatoria.

Figura 1

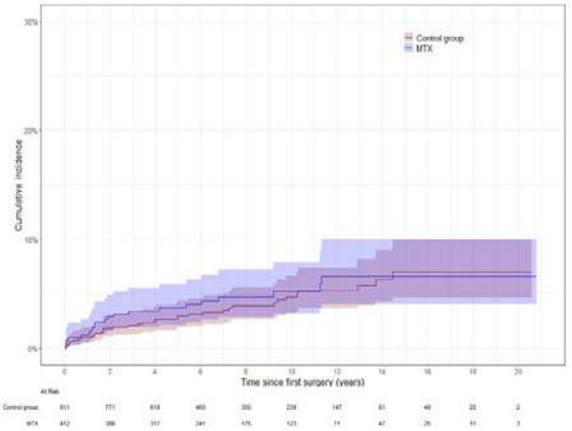
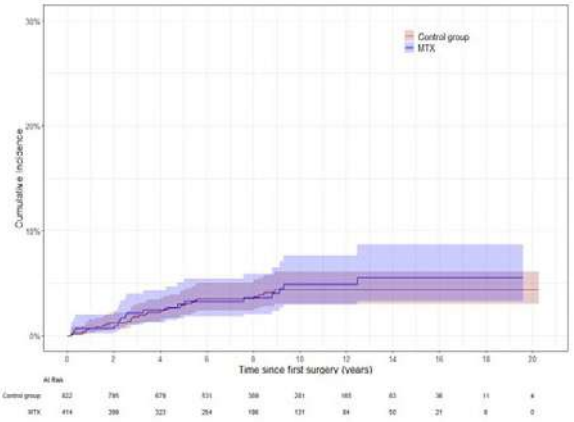


Figura 2



INDEX

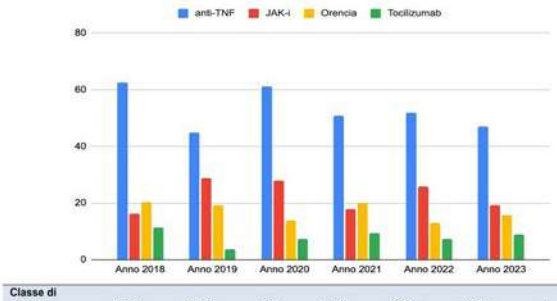
PO:07:126

ANALISI DELLA PRESCRIZIONE DEI dMARDs BIOLOGICI E dMARDs TARGETED SINTETICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

L. Caruso [1], C. Garufi [1], S. Di Noto [1], S. Mancuso [1], F. Ceccarelli [1], C. Alessandri [1], M. Di Franco [1], C. Iannuccelli [2], R. Priori [2,3], V. Riccieri [1], R. Scrivo [1], S. Truglia [1], F.R. Spinelli [1], F. Conti [1]
[1]Sapienza Università di Roma; [2]Policlinico Imberto I, Roma; [3]Università UniCamillus, Roma

Scopo dello studio. A partire dal 2018, gli inibitori della Janus Kinasi (JAKi) sono disponibili in Italia per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) con attività moderata-grave e una risposta inadeguata al metotrexato (MTX). Il presente studio monocentrico e retrospettico ha l'obiettivo di caratterizzare il pattern di prescrizione degli ultimi 6 anni dei JAKi rispetto ai farmaci biologici in pazienti con AR in considerazione di alcuni eventi quali l'avvento dei farmaci biosimilari, la pandemia da COVID-19 ed i risultati dell'ORAL Surveillance, che hanno invitato ad un uso prudente nei soggetti di età superiore ai 65 anni e a rischio di malattie cardiovascolari e neoplastiche.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati demografici, le caratteristiche della malattia e l'anamnesi farmacologica dei pazienti affetti da AR afferenti ad un singolo centro che hanno iniziato il trattamento con bDMARD (o JAKi. I dati sono stati analizzati utilizzando il test di Mann-Whitney, il Chi quadro, con Prism versione 10.0.
Risultati. Dal 2018 al 2023 complessivamente sono stati iniziati 1065 trattamenti con bDMARDs o tsDMARDs in 855 pazienti.
La figura 1 riporta la percentuale di pazienti che ha iniziato le diverse classi di farmaci prescritti dal 2018 al 2023. La figura 2 descrive la percentuale dei JAKi prescritti ogni anno. La tabella I riporta l'età media dei pazienti candidati alla terapia con le diverse classi di farmaci. La percentuale di prescrizione degli anti-TNF è rimasta stabile negli ultimi 6 anni, a prescindere dall'età dei pazienti. I farmaci TNFi sono infatti stati prescritti a pazienti naive in misura significativamente maggiore rispetto ad altri farmaci con altri meccanismi d'azione ($p<0.05$). L'analisi annuale dell'attitudine prescrittiva dei JAKi rispetto ai bDMARDs è rimasta stabile negli anni, non mostrando differenze significative nei singoli anni. Le restrizioni prescrittive emanate da EMA e AIFA nel 2023 non hanno ridotto la percentuale di pazienti a cui è stato prescritto un JAKi rispetto al totale delle prescrizioni (26.04% nel 2022 vs 19.15% nel 2023), anzi si è osservato, sul totale, un incremento delle prescrizioni di JAK-i nel corso degli anni, ad eccezione del 2021 in cui si osserva una diminuzione sebbene non significativa. A partire dal 2020 abbiamo osservato un cambiamento di tendenza per quanto riguarda l'età, è stata preferita una selezione di pazienti più giovani (p=ns).
Conclusioni. La prescrizione dei farmaci anti-TNF è rimasta stabile negli ultimi 6 anni e costituiscono ancora il farmaco di scelta per la prima linea nel trattamento dell'AR. La prescrizione dei JAKi ha mostrato una riduzione non significativa nel 2021 e nel 2023, ed una preferenza per pazienti più giovani a partire dal 2020. Una possibile spiegazione di questo trend in discesa nel 2021 potrebbe essere data dall'indicazione ad iniziare farmaci biosimilari anti-TNF in prima linea.

Figura 1a. Percentuale di prescrizioni delle diverse classi di farmaci dal 2018 al 2023.



Classe di farmaco prescritta	2018	2019	2020	2021	2022	2023	p
JAKi (%)	16,41	28,57	27,74	17,8	26,04	19,15	ns
TNFi (%)	62,5	45,05	61,31	50,78	52,08	46,8	ns
Abatacept (%)	20,31	19,08	13,87	19,9	13,02	15,74	ns
Anti-IL6R (%)	11,34	3,85	7,3	9,42	7,29	8,94	ns

Figura 2. Percentuale di prescrizioni per anno dei diversi JAKi dal 2018 al 2013.

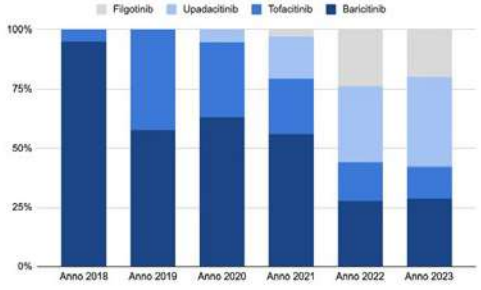


Tabella 1. Analisi dell'età dei pazienti che intraprendevano terapia con JAKi vs TNFi per anno.

Trattamenti totali (n=1065)	2018	2019	2020	2021	2022	2023	p
Età (anni), mediana (IQR) JAKi	64.05 (12.50)	60.50 (11.56)	58.57 (12.01)	53.01 (14.57)	58.88 (14.37)	58.33 (13.73)	ns
Età (anni), mediana (IQR) TNFi	57.74 (15.93)	54.73 (15.61)	57.69 (14.04)	62.77 (18.33)	63.17 (12.55)	57.14 (9.83)	ns

INDEX

PO:07:128

REMISSIONE BOOLEANA 2.0 SOSTENUTA A 12 MESI IN ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI PROSPETTICA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

L. Giudice [1,2], G. Cincinelli [1,2], C. Posio [1], V. Gerli [1,2], F. Ingegnoli [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo dello studio. La definizione di remissione Booleana 2.0 permette di individuare pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) in remissione con una concordanza alla remissione SDAI maggiore rispetto alla più stringente remissione Booleana. Scopo dello studio è valutare se anche in termini di remissione sostenuta a 12 mesi, vero obiettivo della strategia treat-to-target (T2T), il tasso di concordanza SDAI-Booleana2.0 sia maggiore di quello tra remissione SDAI e Booleana.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti adulti affetti da AR in terapia con farmaci biotecnologici. Al momento dell'arruolamento, sono stati raccolti dati demografici e clinici, tra cui la proporzione di pazienti in remissione SDAI, remissione Booleana e Booleana2.0. Lo stato di remissione degli stessi pazienti è stato rivalutato prospetticamente a 6 e 12 mesi.
È stato calcolato il tasso di concordanza tra le 3 definizioni di remissione ad ogni tempo (t0, t6 e t12), così come i tassi di concordanza tra le remissioni sostenute (definite come il mantenimento della remissione a tutti tempi di osservazione). Infine, sono state eseguite analisi di regressione per individuare potenziali driver differenziali di remissione sostenuta Booleana e Booleana2.0.
Risultati. Sono stati arruolati 610 pazienti, di cui 507 donne (83.1%), con un'età media di 58.14 anni (±12.52) e una durata media di malattia di 41.31 anni (±12.76), le cui caratteristiche sono riportate in tabella I. All'arruolamento, 294 pazienti (48.2%) erano in remissione SDAI, 182 (29.8%) in remissione Booleana e 265 (43.4%) in Booleana2.0. I tassi di concordanza tra SDAI e remissione Booleana e Booleana2.0 erano rispettivamente 79% e 89.3%. Al t6 e t12, i pazienti in remissione SDAI, Booleana e Booleana2.0 erano rispettivamente 55.1%, 34.1%, 48%, e 56.3%, 33.5%, 48%. I pazienti in remissione sostenuta SDAI, Booleana e Booleana2.0 erano 167 (27.4%), 81 (13.3%) e 143 (23.4%), con tassi di concordanza SDAI-Boolean e SDAI-Boolean2.0 di 85.2% (kappa=0.558) e 92.8% (kappa=0.810), rispettivamente.
Un maggiore punteggio di VAS dolore 0-10 e di VAS fatigue 0-10 al basale erano associate significativamente a una minor raggiungimento della remissione sostenuta sia Booleana (rispettivamente p<0.001, OR=0.55, 95% CI 0.415-0.729; p=0.001, OR=0.74, 95% CI 0.613-0.886) che Booleana2.0 (rispettivamente p<0.001, OR=0.57, 95% CI 0.464-0.691; p=0.003, OR=0.83, 95% CI 0.731-0.939), mentre l'iniziale utilizzo di steroide è associato a un minor mantenimento della sola remissione Booleana2.0 (p=0.008, OR=0.39, 95% CI 0.193-0.777). Nessuna variabile clinico-demografica si è dimostrata predittiva di maggior successo nel mantenimento delle due definizioni di remissione sostenuta.
Conclusioni. La definizione di remissione Booleana2.0 si dimostra maggiormente concorde con la remissione SDAI rispetto alla più stringente definizione Booleana, sia ad una valutazione estemporanea che a una valutazione di mantenimento della remissione a 12 mesi, vero obiettivo della strategia treat-to-target.

Figura 1. Tassi di remissione secondo le definizioni SDAI, Booleana e Booleana 2.0 ai tempi di osservazione t0, t6 e t12 e tassi di remissione sostenuta.

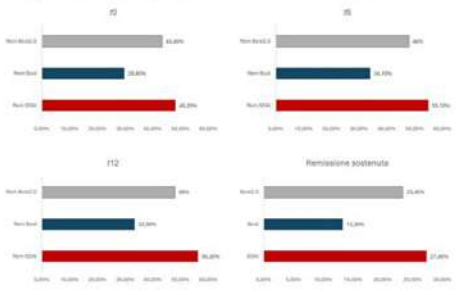


Tabella 1. Caratteristiche al baseline dei pazienti arruolati

	RA cohort treated with b/tsDMARDs (N=610)
Demographic	
Age (years) mean ± SD	58.1 ± 12.5
Female, (n, %)	507 (83.1%)
BMI (median, IQR)	23 (21 – 26)
Current Smokers (n, %)	115 (18.9%)
Disease characteristics	
RF and/or ACPA positive, (n, %)	387 (66.6%)
Disease duration (years) mean ± SD	17.4 ± 11.7
PGA 0-10 (median, IQR)	3 (1 – 5)
NRS 0-10 (median, IQR)	3 (0 – 5)
PhGA 0 -10 (median, IQR)	0 (0 – 1)
CRP (mg/dL) (median, IQR)	0.18 (0.07 – 0.5)
SDAI mean ± SD	8.2 ± 7.1
HAQ (median, IQR)	0.375 (0.125 – 0.75)
Current therapy	
Mechanism of action, n (%) TNFα inhibitors IL-6 inhibitors Anti-CD20 Anti-CTLA4 JAK inhibitors IL-1 inhibitors	 291 (47.7%) 90 (14.8%) 40 (6.6%) 80 (13.1%) 108 (17.7%) 1 (0.1%)
b/tsDMARDs line (median, IQR)	1 (1 – 2)
csDMARDs (n, %)	307 (50.3%)
Glucocorticoids (n, %) Low dose glucocorticoids (n, %)	214 (35.1%) 138 (22.6%)
NSAIDs (n, %)	171 (28%)
Analgesic use (n,%)	90 (14.8%)

INDEX

PO:07:129

JAK O NON JAK: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO SULL'ASSOCIAZIONE FRA VARIABILI CLINICO-DEMOGRAFICHE E PRESCRIZIONE DI FARMACI JAK-INIBITORI IN ARTRITE REUMATOIDE IN RISPOSTA AI SUGGERIMENTI DI EMA E AIFA

R. Bertola, A. Spinelli, S. Marturano, A. Busacca, B. Maranini, A. Bortoluzzi, M. Di Nunzio, M. Govoni, E. Silvagni
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara e Azienda, Ferrara

Scopo. I JAK-inibitori (JAKi) rappresentano una classe di farmaci approvati da EMA e AIFA per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Dal loro ingresso nella pratica clinica sono emersi nuovi aspetti inerenti al profilo di sicurezza, con particolare attenzione al rischio cardiovascolare e neoplastico. Ciò ha spinto EMA e AIFA a modificare i criteri di prescrivibilità, limitandone l'impiego in pazienti con specifici fattori di rischio o in assenza di precedente trattamento con TNF-inibitori (TNFi). Queste raccomandazioni hanno avuto ripercussioni sulle decisioni terapeutiche del reumatologo. L'obiettivo di questa analisi è valutare l'impatto delle raccomandazioni EMA e AIFA in una coorte monocentrica di pazienti con AR al fine di valutare l'associazione fra variabili cliniche e demografiche e la prescrizione di JAKi.
Materiali e metodi. Studio prospettico monocentrico su pazienti con AR (AMBI-RA). Sono stati analizzati i dati clinici e demografici, con particolare riferimento alle comorbidità, indici clinimetrici e storia terapeutica dei pazienti con AR che hanno iniziato un nuovo corso di terapia con farmaci biologici/target sintetici a partire dal 01/01/2023. Sono stati confrontati i valori medi (deviazione standard, DS) relativi alle caratteristiche al baseline. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica univariata per valutare l'associazione fra caratteristiche clinico-demografiche e avvio di terapia con JAKi, anti-TNFi o altri biologici.
Risultati. Da gennaio 2023 ad aprile 2024 sono stati identificati 142 nuovi corsi terapeutici, in maggioranza femmine (117:25), di età media 61.2±11.7 anni, con durata media malattia di 15.8±12.3 anni, DAS28PCR 4.17±1.12. La terapia con JAKi è stata avviata in 24/142 (16.9%), con TNFi in 65/142 (45.8%), mentre un non-TNFi /non-JAKi in 53/142 (37.3%). Per 32/65 (49.2%) l'TNFi rappresentava il primo bDMARD (80% di tutti i farmaci in prima linea), mentre solo 1/40 ha avviato un JAKi in prima linea.
Tra i fattori analizzati, quelli negativamente associati all'inizio di un JAKi sono stati una prima linea terapeutica (relative risk ratio, RRR, 0.09, 95%CI 0.02-0.68), la combinazione con csDMARD (RRR 0.21, 0.08-0.54) e l'età superiore a 65 anni (RRR 0.04, 0.006-0.33), mentre le comorbidità, incluse quelle cardiovascolari e oncologiche, l'abitudine tabagica e la terapia steroidea non influenzavano significativamente la decisione terapeutica (Tabella 1).
Conclusioni. In questo studio monocentrico, la decisione di avviare un JAKi, in accordo con le raccomandazioni di EMA/AIFA, ha comportato una limitazione del loro impiego ad una popolazione di pazienti più giovane, già sopposti a trattamento con un altro biologico (in particolare TNFi) e in cui si preferisce optare per la monoterapia. Meno limitanti sulla scelta sono risultate le comorbidità (anche cardiovascolari) e l'abitudine tabagica. Sarà fondamentale nel prossimo futuro definire quali siano state le implicazioni di queste scelte per i pazienti e come possano modificare la possibilità di raggiungimento del target di remissione/bassa attività di malattia.

Tabella 1. Associazione fra variabili clinico-demografiche e avvio di terapia con b/tsDMARDs in una coorte monocentrica di pazienti con AR.

Variabile	RRR avvio JAKi	95%CI	P (JAKi)	RRR avvio TNFi	95%CI	P (TNFi)	RRR avvio non-JAKi/non-TNFi	95%CI	P (non-JAKi/non-TNFi)
Età >65 anni	0.01	0.01-0.45	0.003	0.84	0.43-1.65	0.618	4.05	1.97-8.34	0.000
Combinazione con csDMARD	0.21	0.08-0.54	0.001	1.51	0.76-3.04	0.241	1.89	0.90-3.98	0.092
Comorbidità CVD	0.96	0.39-2.37	0.922	0.68	0.34-1.34	0.265	1.50	0.73-3.10	0.273
Comorbidità oncologica	1.10	0.22-5.45	0.906	0.42	0.11-1.64	0.211	2.22	0.65-7.66	0.208
Abitudine tabagica	0.40	0.15-1.03	0.058	1.17	0.59-2.32	0.646	1.56	0.77-3.18	0.216
Fumo attuale	0.90	0.24-3.41	0.882	1.23	0.46-3.32	0.682	0.88	0.31-2.52	0.813
Prima linea terapeutica	0.09	0.01-0.68	0.019	8.36	3.47-20.14	0.000	0.27	0.11-0.66	0.004
Terapia Steroidea	0.64	0.32-1.27	0.859	0.92	0.37-2.28	0.201	1.64	0.79-3.42	0.184

INDEX

PO:07:132

SWITCH TERAPEUTICO DA TOCILIZUMAB IN FORMULAZIONE ENDOVENOSA A SOTTOCUTANEA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: ESPERIENZA MONOCENTRICA E REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

G. Galoppini, F. Nogarin, A. Lotesoriere, C. Garaffoni, A. Bortoluzzi, E. Silvagni, M. Govoni
Università degli Studi di Ferrara, Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Ferrara

Scopo del lavoro. Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e della polmonite COVID-19 severa. Le formulazioni endovenosa (IV) e sottocutanea (SC) di TCZ hanno efficacia sovrapponibile; pertanto, è possibile passare dalla prima alla seconda e viceversa. Tuttavia, studi di real-life hanno attestato un peggioramento dei sintomi nei pazienti che hanno effettuato tale switch. Durante la pandemia da COVID-19, ai pazienti con AR è stato proposto di passare a TCZ-SC per riservare TCZ-IV ai pazienti ricoverati in terapia intensiva.
Obiettivo di questo studio è descrivere il retention rate di TCZ-SC e individuare predittori di un efficace passaggio da TCZ-IV a TCZ-SC nei pazienti con AR, raccogliendo al contempo le evidenze esistenti in letteratura.
Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico. Sono stati raccolti i dati clinici di 30 pazienti con AR che hanno iniziato TCZ-IV tra il 01/09/2005 e il 30/12/2021, passati almeno una volta a TCZ-SC. I pazienti sono stati suddivisi tra chi è tornato a ricevere TCZ-IV (gruppo "back IV', BI), e chi è rimasto in trattamento con TCZ-SC (gruppo "go on SC', GoS), al momento della prima visita dopo il passaggio. In parallelo, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura (SLR) in Medline, secondo le linee guida PRISMA, riguardo il retention rate del passaggio da TCZ-IV a -SC in AR.
Risultati. Dopo un follow-up medio di 4.57±2.42 mesi, 13/30 pazienti sono stati classificati GoS (retention rate di TCZ-SC: 43.33%). Le caratteristiche demografiche e cliniche basali non differivano tra i gruppi. Il gruppo BI aveva un DAS28 basale più alto (2.3±1.1 vs 1.6±1.4, p=0.034) (Fig. 1A), condizionato dal valore di GH (44.1±19.1 vs 25.4±23.3, p=0.017). Il 94.1% dei pazienti in BI aveva effettuato switch a TCZ-SC durante la pandemia da SARS-Cov2, rispetto al 69.2% dei GoS. I pazienti BI sono tornati a TCZ-IV dopo 4.2±2.7 mesi, a causa di artralgie soggettive (70.6%) piuttosto che riacutizzazioni artritiche (23.5%) (Tabella 1). Il DAS28 al primo follow-up era significativamente più alto nel gruppo BI rispetto al gruppo GoS (2.8±1.1 vs 1.3±0.9 rispettivamente, p<0.001), così come il GH medio e il conteggio delle articolazioni dolenti (55.9±13.7 vs 23.8±24.7, p=0.001, e 3.1±3.2 vs 0.3±0.9, p=0.001, rispettivamente).
Dieci articoli sono stati inclusi nella SLR. Il retention rate medio a 3 o 6 mesi era del 75.63% (Fig. 1B).
Conclusioni. Il passaggio da TCZ-IV a -SC non è stato associato a riacutizzazione artritica; l'aumento precoce del DAS28 era dovuto principalmente agli elementi clinimetrici soggettivi, suggerendo che uno switch non desiderato può influenzare la percezione di malattia dei pazienti. Rispetto ai dati della letteratura, il nostro retention rate, complessivamente più basso, si è dimostrato in linea con altre esperienze occorse durante la pandemia COVID-19.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti alla prima visita di follow-up.

	Complessivo n 30	Gruppo GoS n 13	Gruppo BI n 17	p[1]
Mesi prima della rivalutazione, media (DS)	4.6 (2.4)	5.5 (1.9)	3.5 (1.0)	
Mesi prima del ritorno al IV, media (DS)	4.2 (2.7)	NA	4.2 (2.7)	
Motivo del ritorno a TCZ-IV				
Artralgie, n (%)	12 (70.6)	NA	12 (70.6)	
Riacutizzazioni artritiche, n (%)	4 (23.5)	NA	4 (23.5)	
Altro, n (%)	1 (5.9)	NA	1 (5.9)	
DAS28-VES, media (DS)	2.1 (1.3)	1.3 (0.9)	2.8 (1.1)	<0.001
GH, media (DS)	42.0 (24.8)	23.8 (24.7)	55.9 (13.7)	0.01
TJC, media (DS)	1.9 (2.8)	0.3 (0.9)	3.1 (3.2)	0.01
SJC, media (DS)	1.1 (1.6)	0.6 (1.4)	1.4 (1.6)	0.52
VES, media (DS)	5.1 (6.0)	3.2 (2.4)	6.5 (7.4)	0.10

Legenda: GoS, go on subcutaneous route; BI, back to intravenous (IV) route; DS, deviazione standard; VES, velocità di sedimentazione degli eritrociti; TJC, tender joint(s) count; SJC, swollen joint(s) count; DAS28, disease activity score on 28 joints; NA, non applicabile.
[1] Test esatto di Fisher; test di Wilcoxon della somma dei ranghi

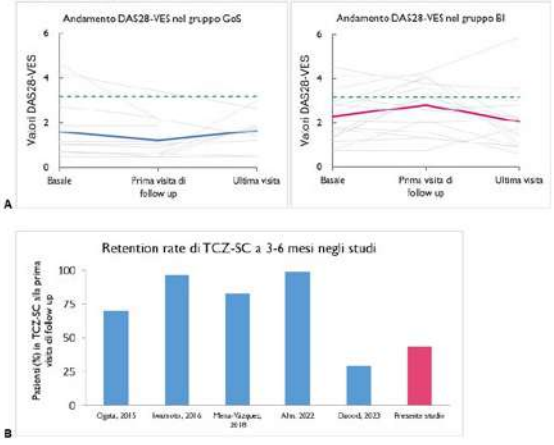


Figura 1. (A) Le linee grigie rappresentano l'andamento del DAS28-VES dei pazienti durante il periodo di follow-up; le linee in grassetto rappresentano l'andamento medio del DAS28- VES nel gruppo GoS (linea blu) e nel gruppo BI (linea rossa); la linea tratteggiata verde segna il cut-off per la remissione o bassa attività di malattia (al di sotto della linea). La prima visita di follow-up corrisponde a 5.51±1.93 mesi nel gruppo GoS e 3.52±1.03 mesi nel gruppo BI; l'ultima visita è stata in media a 38.18±19.18 mesi nel gruppo GoS e a 38.15±20.66 mesi nel gruppo BI. (B) Il tasso di ritenzione del TCZ-SC è stato valutato in 5 studi (colonne blu) della nostra revisione sistematica della letteratura (SLR), a 3 o 6 mesi dopo il passaggio da IV a SC, rispetto a 4.6 mesi nel nostro studio (colonna rossa).

INDEX

PO:07:133

PUÒ IL RITUXIMAB MIGLIORARE LA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI CON MALATTIA INTERSTIZIALE POLMONARE SECONDARIA AD ARTRITE REUMATOIDE? DATI OSSERVAZIONALI A LUNGO TERMINE DI UNA COORTE ITALIANA MONOCENTRICA

S. Fiore [1], G.D. Patti [1], C.T. Magnanimi [1], G. Alonzi [1], P.G. Cerasuolo [1], A. Zoli [1], S. Di Murro [1], V. Boni [1], G. Natalello [2], E. De Lorenzis [2], L. Lanzo [2], S. Alivernini [1,2], V.A. Pacucci [2], M.R. Gigante [2], L. Petricca [2], M.A. D'Agostino [1,2], S. Bosello [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Introduzione. La malattia polmonare interstiziale (ILD) è una complicanza che coinvolge circa il 10% dei pazienti con artrite reumatoide (RA) e si associa a una prognosi infausta per conseguenze dirette o indirette dell'interstiziopatia. Nonostante la fibrosi polmonare idiopatica presenti un simile pattern radiologico di usual interstitial pneumonia (UIP), nella RA-ILD le cellule B sono maggiormente rappresentate alla valutazione citologica rispetto alle forme idiopatiche. Studi osservazionali suggeriscono che la terapia con rituximab (RTX) nella RA-ILD possa stabilizzare la funzione polmonare nella maggior parte dei pazienti, ma i dati in letteratura sono limitati per la mancanza di studi randomizzati-controllati. L'effetto sulla mortalità dei trattamenti di RA-ILD è sconosciuto.
Obiettivo dello Studio. Confrontare la sopravvivenza di pazienti con RA-ILD in pazienti esposti o non esposti a RTX.
Metodi. Pazienti con RA ed evidenza di ILD alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) sono stati valutati retrospettivamente e categorizzati per esposizione per almeno 12 mesi a RTX. Pazienti con malattie del connettivo in overlap sono stati esclusi. I due gruppi sono stati confrontati per caratteristiche demografiche e di malattia, severità di deterioramento funzionale al momento della diagnosi di ILD ed esposizione a farmaci. La mortalità per ogni causa entro 10 anni dalla diagnosi di RA-ILD è stata confrontata tra i due gruppi.
Risultati. Le caratteristiche dei 41 pazienti valutati sono riportate in tabella. Otto pazienti sono stati trattati con RTX per un tempo mediano di 3.5 anni (range interquartile 3.0-6.0). La tabella allegata mostra l'omogeneità delle caratteristiche cliniche, di severità di trattamento ed esposizione a farmaci salvo che della tendenza dei pazienti trattati con RTX ad essere più sieropositivi per anti-CCP. La mortalità cumulativa a 5 e a 10 anni era rispettivamente del 16.5% e del 53.9%. Nessuno dei pazienti trattati con RTX è deceduto durante il follow-up rispetto a 14 decessi verificatisi nel gruppo di controllo, con un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione al farmaco e la sopravvivenza (Log-Rank test p = 0.046).
Conclusioni. Il trattamento con RTX potrebbe ridurre la mortalità in pazienti con RA-ILD. A tale effetto potrebbe contribuire l'azione sistemica del farmaco su processi polmonari ed extra-polmonari di malattia.

Tabella: Caratteristiche cliniche dei pazienti valutati e comparizione dei gruppi definiti per esposizione a RTX

	Overall N = 41	Not treated with RTX N = 33	Treated with RTX N = 8	p-value
Age at RA-ILD diagnosis, yrs, mean±SD	68.2±8.3	68.6±8.7	66.8±6.9	0.5
Male	16 (39.0%)	13 (39.4%)	3 (37.5%)	>0.9
ACPA positive	29 (72.5%)	21 (65.6%)	8 (100.0%)	0.080
RF positive	29 (74.4%)	23 (71.9%)	6 (85.7%)	0.7
Erosive disease	23 (59.0%)	19 (61.3%)	4 (50.0%)	0.7
Time between RA and ILD diagnoses, yrs, median (IQR)	4.0 (2.0-11.0)	4.0 (2.0-10.0)	10.5 (1.8-15.0)	0.4
FVC, % of predicted, mean±SD	92.0±18.0	91.5±19.0	94.5±14.1	0.6
DLco, % of predicted, mean±SD	59.3±19.1	57.4±20.6	66.3±11.0	0.15
Methotrexate	36 (87.8%)	28 (84.8%)	8 (100.0%)	0.6
Azathioprine	4 (9.8%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	0.6
Cyclophosfemide	4 (9.8%)	2 (6.1%)	2 (25.0%)	0.2
Micophenolate mofetil	1 (2.4%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	>0.9
Tocilizumab	11 (26.8%)	10 (30.3%)	1 (12.5%)	0.4
Abatacept	5 (12.2%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0.6
Anti-TNFalpha	15 (36.6%)	12 (36.4%)	3 (37.5%)	>0.9
Nintedanib	5 (12.2%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0.6
Diabetes	12 (31.6%)	8 (26.7%)	4 (50.0%)	0.2
Ischeamic heart disease	8 (21.1%)	7 (23.3%)	1 (12.5%)	0.7
COPD	11 (28.9%)	8 (26.7%)	3 (37.5%)	0.7
Cancer	4 (10.8%)	3 (10.3%)	1 (12.5%)	>0.9
Deaths	14 (34.1%)	14 (42.4%)	0 (0.0%)	<0.01

INDEX

PO:07:134

AGE AND GENDER DO NOT INFLUENCE THE FIVE-YEAR RETENTION RATE OF JAK-INHIBITORS: ANALYSIS OF A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Di Noto [1], C. Garufi [1], L. Caruso [1], S. Mancuso [1], F. Ceccarelli [1], C. Alessandri [1], M. Di Franco [1], C. Iannuccelli [2], R. Priori [2,3], V. Riccieri [1], R. Scrivo [1], S. Truglia [1], F.R. Spinelli [1], F. Conti [1]

[1]Sapienza University of Rome, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma; [2]AOU Policlinico Umberto I, Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma; [3]Università UniCamillus, Roma

Aim of the study. In 2023 the safety of Janus Kinase (JAK) inhibitors (JAKi) in older individuals was challenged by the results of the ORAL Surveillance study, which called for cautious use of this class of drugs in individuals >65 years of age at high risk of cardiovascular and neoplastic diseases. In real-life, drug retention is the best indicator of effectiveness of therapies. We aimed to evaluate the 5-years retention rate and cause of discontinuation of JAKi in patients with RA according to age (< or >/= of 65 years old) and gender.

Matherials and methods. We collected demographic and clinical data of a monocentric Italian cohort of patients starting the 4 JAKi currently approved for RA. Cause of discontinuation was recorded. The Kaplan-Meier method was used to analyse drug survival and a logistic regression model to identify withdrawal-related factors. Incidence Rate (IR) per 100 patients/year (PY) (95% Confidence Interval) and IR ratio (IRR) was calculated for major cardiovascular events (MACE) and malignancies.

Results. We enrolled 206 consecutive patients (180F:26M, mean age 59.6 years, mean disease duration 16.1 years) starting treatment with a JAKi since 2018 with moderate-to-active RA. Clinical features of enrolled patients are reported in table 1.

Over 5-years of follow-up 113 (54.85%) withdraw the treatment with JAKi; 29 patients (25.7%) for adverse events (AE), 43 (38%) for loss of efficacy (LoE), 15 (13.3) for lack of efficacy (LaE), 26 (23%) for other reasons.

We divided our cohort in <65 (n=134, 65.1%) and >/= 65 years old (n=72, 34.9%). When stratifying the cohort according to age, we observed no significant difference in the JAKi retention rate (Fig. 1); moreover, the prevalence of discontinuation due to adverse events showed no significant difference according to age (15.2%, in the cohort >/= 65 years old, 13.4% in the cohort <65, p=0.71). When analysing the rate of withdrawal due to inefficacy, we did not observe any difference according to age (LoE: 16.7% among patients >/=65 years vs 23.1% in <65, p=0.27; LaE 5.5% in >/= 65 years vs 8.2% in <65, p=0.48).

IR for MACE was 0.8 (0.02-4.47) PY and 0.37 (0.009-2.04) in patients >/=65 and <5 years, respectively (p=ns) with an IRR of 2.19. IR for malignancy excluding non-melanoma skin cancer was 1.6 (0.19-5.79) PY and 0.73 (0.09-2.65) in patients >/= 65 and < 65 years, respectively (p=ns) with an IRR of 2.19.

Gender did not significantly influence the retention rate of JAKi with a 5-years survival rate of 0.42 for the male population and 0.46 for females.

Conclusions. This observational study adds information on the safety profile of a real-life cohort of RA patients, showing that older age and gender do not affect JAKi retention rate.

Figure 1. Retention rate of patients enrolled according to age (< or ≥ of 65 years old)

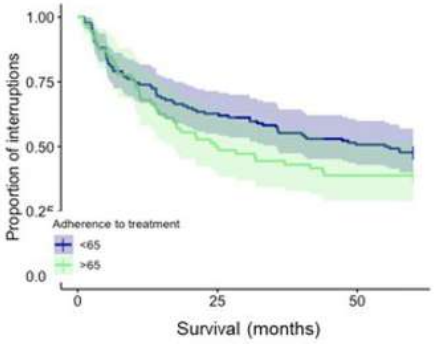


Table 1. Demographic and clinical features of enrolled patients.

F:M (% F)	180:26 (87.3%)
Age (mean ± SD), years	59.6 ± 12.1
Age ≥ 65 years, n (%)	72 (34.9)
Disease duration (mean ± SD), years	16.1 ± 14.1
bDMARDs naïve, n (%)	38 (18.4)
N° of previous bDMARDs, median (IQR)	2 (1-3)
Cycling between JAKI n(%)	24 (11.6)

INDEX

PO:07:135

TELEMEDICINA NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: APPLICAZIONE DI UN MODELLO STANDARDIZZATO NELLA GESTIONE DEL FOLLOW-UP, PROFILAZIONE DEI PAZIENTI E CRITICITÀ DEL MODELLO

F. D'Alessandro [1], M. Cazzato [2], E. Laurino [1], O. Mazzarella [2], M. Mosca [1]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Unità di Reumatologia, Pisa

Background. Nella gestione odierna dei pazienti reumatologici è importante sviluppare un modello di follow-up alternando visite faccia a faccia (F2F) con visite virtuali in Telemedicina (TM).

Obiettivi.

1. Applicare un modello misto di TM/F2F, valutando il ruolo degli ePROs.
2. Profilare i pazienti in TM.
3. Valutare giudizi e criticità del modello proposto.

Metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su un database di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR), Artrite psoriasica (AP) e Spondiloartrite (SA) seguiti in TM, che hanno utilizzato la piattaforma digitale iAR Plus dal 2022 al 2024. Durante ogni televisita (TV), sono stati raccolti Electronic patient-reported outcome (ePROs) per valutare l'attività della malattia (VAS dolore, FACIT, l'HAQ, RAID, PSAID e ASAS-HI) e registrati dati sull'aderenza terapeutica, il gradimento dell'approccio digitale ed eventuali criticità.
La TV veniva alternata con una visita F2F ogni 6 mesi. In caso di peggioramento degli ePROs, la visita F2F veniva anticipata e in tale sede veniva valutata la necessità di cambiare la terapia (secondo strategia T2T).

Risultati. Sono stati valutati 144 pazienti arruolati in televisita (Tabella 1: caratteristiche cliniche e demografiche)
Le risposte ai questionari (Tabella 2) hanno indicato un'alta aderenza alla terapia (93,14%) e un forte gradimento della TV (VAS gradimento 8.93/10).
Il 20,4% ha richiesto l'assistenza di un caregiver per utilizzare la piattaforma.
Nel 36,43% segnalate sono state alcune criticità: difficoltà di connessione (54,8%), barriere tecnologiche (32.25%), e sensazione di distanza (12,9%), che tuttavia non hanno portato alla perdita del paziente in FU.
Nei 3 gruppi l'analisi multivariata ha mostrato una concordanza statisticamente significativa tra alta attività di malattia in base agli ePROS e cambio di terapia alla F2F (AR-RAID kappa di Cohen =0,70, AP-PSAID kappa di Cohen =0,72, SA-ASAS-HI kappa di Cohen =1).

Conclusioni. Il nostro studio applica un modello misto di follow-up (TV e F2F), come raccomandato da EULAR. Utilizzando la piattaforma iAR Plus, abbiamo standardizzato la valutazione dell'attività di malattia mediante ePROs, riscontrando un alto gradimento della metodica e un'alta aderenza terapeutica.

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione (media (sd) o frequenza (%))

	AR	AP	SA
Numero	83	49	13
Età	53 (15)	49 (12)	45 (14)
Durata di malattia	12.4 (8.1)	9.6 (7.2)	10,6 (7.8)
Sesso			
F	60 (70.5)	22 (44.7)	6 (46.2)
M	23 (29.5)	27 (55.3)	7 (53.8)
Residenza in Toscana			
Yes	66 (79.5)	44 (89.4)	9 (69.2)
No	17 (21.8)	5 (10.6)	4 (30.8)
% utilizzo prednisone	13%	6%	0%
Dose media	6.15 mg	5 mg	
% utilizzo cDmards	39.9%	54,21%	7.69%
% utilizzo bDmards/tsDmards	66,23%	63.23%	84.6%

INDEX

Tabella 2 Questionari dei pazienti

Questionari pazienti	
Aderenza terapia	93,14%
VAS gradimento telemedicina (0 min- 10 max)	8,93
Necessità caregiver	20.5%
Rilevazione di criticità	36.43%
• Problemi di connessione	54.8%

I dati mostrano che RAID, PSAID e ASAS-HI sono affidabili, correlando con l'attività della malattia e la necessità di modificare la terapia alla F2F.
Il profilo dei pazienti arruolati in TV mostrava età media inferiore ai 65 anni, prevalenza del sesso femminile e malattia in remissione all'ingresso. Circa un quarto dei pazienti (in genere in età superiore ai 70 anni) richiedeva un caregiver. Una quota significativa di pazienti lamentava criticità come difficoltà di connessione e barriere tecnologiche, per cui sarebbe raccomandabile un maggior impiego di risorse e un percorso di formazione tecnologica per pazienti, caregiver e sanitari al fine di favorire l'implementazione della telemedicina.

INDEX

PO:07:137

SINTOMI DEPRESSIVI IN ARTRITE REUMATOIDE E FATTORI ASSOCIATI: QUAL È IL LORO RUOLO NEL DEFINIRE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA?

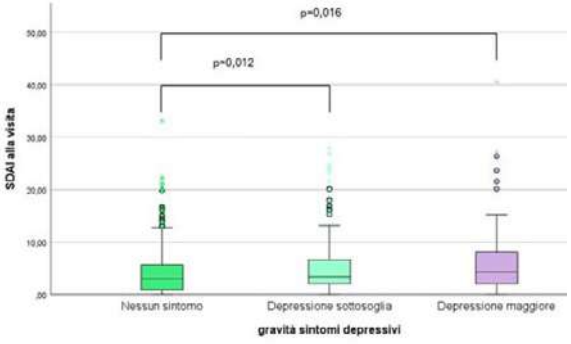
C. Posio [1], G. Cincinelli [1,2], G. Maioli [1,2], F. Ingegnoli [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. La prevalenza di depressione nei pazienti con artrite reumatoide (AR) è di circa tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale e comporta un'aumentata percezione del dolore, maggiori livelli di disabilità, e minore aderenza alla terapia. Obiettivo dello studio è valutare quali fattori oggettivi (disease-related) e soggettivi (patient-related) si associano alla presenza e alla gravità di sintomi depressivi e l'influenza di questi ultimi sull'attività di malattia.
Materiali e metodi. Il seguente studio osservazionale cross-sectional monocentrico ha coinvolto pazienti adulti consecutivi con AR. Sono stati raccolti: dati sociodemografici, clinici e di laboratorio, trattamenti farmacologici in corso e passati, PGA, PhGA. I dati relativi all'attività fisica sono stati categorizzati in "nessuna attività", "2-4 h/settimana di attività" e ">4 h/settimana di attività". Sono poi stati somministrati il Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) per valutare la presenza di sintomi depressivi ed il 10-item Big Five Inventory per indagare i tratti di personalità. Il punteggio del PHQ-9 è stato stratificato secondo la gravità dei sintomi depressivi, con punteggi più alti indicanti maggiore severità clinica. Sono state svolte analisi descrittive, univariate e bivariate; successivamente le variabili significative sono state inserite in 3 modelli di regressione: caratteristiche cliniche e sociodemografiche, attività fisica e personalità.
Risultati. Sono stati arruolati 570 pazienti (femmine 83,5%, età mediana [IQR] 60 anni [52-68), durata di malattia mediana [IQR] 14 anni [9-23], mediana SDAI [IQR] 3,1 [1,1-6,2], 82,2% in terapia biologica, 14% refrattari a >2 MoAs). Il primo modello di regressione ha individuato che il sesso femminile (p<0,001) e la comorbidità con fibromialgia (p<0,001) si associavano ad una maggiore gravità dei sintomi depressivi, mentre il secondo ha evidenziato un'associazione negativa tra età del paziente (p=0,042), durata di malattia (p=0,002) e sintomi depressivi. Entrambe le categorie relative all'attività fisica ("2-4 h/settimana di attività" e ">4 h/settimana di attività") sono risultate inversamente associate al punteggio del PHQ-9 con p<0,001. Dal terzo modello, infine, è emerso che un maggior livello di nevroticismo (p<0,001) e, al contrario, livelli inferiori di estroversione (p=0,003) e coscienziosità (p<0,001) erano predittivi di sintomi depressivi più severi (Tabella). Relativamente all'attività di malattia si è osservato che la presenza di sintomi depressivi era predittiva di più alti punteggi SDAI (p<0,001) (Figura), soprattutto perché condizionante TJC e PGA (p=0,005 e p<0,001).
Conclusioni. In accordo con la letteratura, soggetti di sesso femminile, con età mediana più bassa, minore durata di malattia e comorbidità con fibromialgia presentavano sintomi depressivi più severi, contrariamente ai pazienti che praticavano almeno 2 h/settimana di attività fisica. Inoltre, è emersa un'associazione positiva tra sintomi depressivi e nevroticismo, negativa invece con coscienziosità ed estroversione. La presenza di sintomi depressivi mostrava associazione positiva con TJC e PGA, comportando uno SDAI più elevato.

Tabella Variabili indipendenti associate alla gravità dei sintomi depressivi

Variabile	Coefficiente	P value	95% CI
Sesso femminile	2, 453	0,003	0,830-4,076
Età	-0,035	0,042	-0,069 to -0,001
Durata di malattia	-0,047	0,002	-0,077 to -0,017
Fibromialgia	2,359	<0,001	1,249-3,470
Attività fisica: 2-4 h/settimana (vs nessuna attività)	-1,174	<0,001	-1,847 to -0,501
>4 h/settimana (vs nessuna attività)	-2,526	<0,001	-2,526 to -0,731
Nevroticismo	0,671	<0,001	0,533-0,809
Coscienziosità	-0,367	<0,001	-0,550 to -0,185
Estroversione	-0,245	0,003	-0,405 to -0,086

Figura Associazione tra gravità dei sintomi depressivi e punteggio SDAI alla visita



INDEX

PO:07:138

FATTORI OGGETTIVI E SOGGETTIVI INFLUENZANO LA DISCORDANZA MEDICO-PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE GLOBALE DI MALATTIA IN ARTRITE REUMATOIDE

C. Posio [1], G. Cincinelli [1,2], G. Maioli [1,2], F. Ingegnoli [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'approccio Treat to target (T2T) in artrite reumatoide (AR) consiste nel raggiungimento dello stato di remissione o bassa attività di malattia indagato tramite l'utilizzo di indici compositi che considerano, oltre agli indicatori di infiammazione, la prospettiva di medico e paziente. Spesso si osserva una discrepanza tra le due valutazioni, con il rischio di non calibrare adeguatamente il trattamento farmacologico. Obiettivo del seguente studio è valutare quali fattori oggettivi e soggettivi (di medico e paziente) possano influire sullo score di malattia.

Materiali e metodi. Questo studio osservazionale cross-sectional monocentrico ha coinvolto pazienti adulti con AR. Alla visita sono stati raccolti: dati sociodemografici, clinici e di laboratorio, trattamenti farmacologici in corso e passati, PGA, PhGA. Sono poi stati somministrati il Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) per indagare la presenza di sintomi depressivi ed il 10-item Big Five Inventory per valutare i domini di personalità. Sono stati inoltre acquisiti età, sesso e livello di esperienza (consultant vs non consultant) dei medici che avevano condotto la visita. Sono state svolte analisi descrittive, univariate e di regressione per individuare i predittori di PGA, PhGA e discordance. In aggiunta, abbiamo valutato se la concordanza di genere medico-paziente potesse influire sulla valutazione della malattia. Infine, i domini di personalità sono stati analizzati separatamente per verificare la loro influenza su PGA e discordanza.

Risultati. I medici coinvolti erano 22 (14 femmine e 8 maschi), con età mediana (IQR) di 49 anni (33-52); 12 (54,4%) erano consultant. I pazienti erano 546 (455 femmine, 83,3%), con un'età mediana (IQR) di 60 anni (52-68) e una durata di malattia (mediana, IQR) di 14 anni (9-24) (Tabella). Tra i predittori di PGA si osservavano: TJC (p<0,001), SJC (p=0,02), essere D2T (p=0,006), fibromialgia (p=0,01), utilizzo di FANS (p=0,033) e cortisonici (p<0,001), presenza di sintomi depressivi (p=0,008). I principali drivers del PhGA erano invece: TJC (p<0,001) e SJC (p<0,001), PCR (p=0,01), uso di FANS (p=0,05), tempo trascorso tra anno di diagnosi di AR e introduzione di b/tsDMARDs (P=0,025). Inoltre, anche il sesso femminile del medico (p=0,041) ed un'età maggiore (p=0,044) erano associati ad un PhGA più alto. Infine, tra i predittori di discordance, si osservavano: età del paziente (p=0,021), tempo dalla diagnosi all'introduzione del farmaco biologico (p=0,027) e fibromialgia (p=0,044) (Figura). L'analisi dell'impatto della concordanza di genere medico-paziente su PGA e discordance non ha mostrato risultati significativi, così come la valutazione dei domini di personalità.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia la difficoltà nell'interpretazione della clinimetria e la necessità di approfondire l'influenza di fattori oggettivi (es. disease-related) e soggettivi (es.physician-related) su PGA e PhGA. Questo porrebbe le basi per l'implementazione di nuovi strumenti di misurazione dell'attività di malattia in grado di eludere diversi bias, tra cui gli effetti "floor" e "ceiling".

Tabella

Caratteristiche della coorte (pazienti e medici)

CARATTERISTICHE DELLA COORTE Pazienti con AR n = 546	
Età, anni (mediana, IQR)	60 (52-68)
Femmine (n, %)	455 (83,3%)
Smoking status (n, %)	
-mai fumato	274 (50,2%)
-ex-fumatore	169 (31%)
-fumatore	96 (17,6%)
BMI (mediana, IQR)	23,40 (20,9-26,6)
Durata di malattia (mediana, IQR)	14 (9-24)
Comorbidità (n%)	
-Ipertensione	149 (27,3%)
-GERD	74 (13,6%)
-Diabete	26 (4,8%)
-Cardiopatia	19 (3,5%)
-Fibromialgia	41 (7,5%)
-Depressione	22 (4%)
-Malattie respiratorie	55 (10,1%)
-Tiroidite autoimmune	57 (10,4%)
-Dislipidemia	124 (22,7%)
-Artrosi	275 (50,3%)
PHQ-9 punteggio (mediana, IQR)	4 (2-7)
TJC ≥ 1 (n, %)	132 (24,2%)
SJC ≥ 1 (n, %)	98 (17,9%)
PGA (mediana, IQR)	20 (10-40)
PCR, mg/dl (mediana, IQR)	0,18 (0,06-0,5)
Attività di malattia secondo SDAI (n, %)	
-REMISSIONE	257 (47,1 %)
-LDA	228 (41,8 %)
-MDA	53 (9,7 %)
-HDA	8 (1,5 %)
Terapie in corso (n, %)	
-FANS	51 (9,3%)
-Glucocorticoidi	164 (30%)
-csDMARD	312 (57,1%)
-b/tsDMARD	449 (82,2%)
-Anti-TNFα	223 (40,8%)
-Anti IL-6	65 (11,9%)
-RTX	34 (6,2%)
-ABT	61 (11,2%)
-JAK-i	66 (12,1%)
Tempo all'inizio di b/tsDMARD, anni (mediana, IQR)	6 (2-12)
Refrattari a > 2 MoAs (n, %)	79 (14,5%)
Difficult to treat (n, %)	28 (5,1%)
Medici n=22	
Età, anni (mediana, IQR)	49 (33-42)
Femmine (n, %)	14 (63,6%)
Ruolo	
-consultants (n, %)	12 (54,5%)
-non consultants (n, %)	10 (45,5%)
PhGA (mediana, IQR)	0 (0-10)
Discordanza PGA-PhGA (n, %)	207 (37,9%)

Figura

Variabili drivers di PGA, PhGA e discordanza



INDEX

PO:07:139

VARIAZIONI DEI MARKER DI TURNOVER OSSEO E DEI BONE MODULATORS NEI PAZIENTI CON AR TRATTATI CON ABATACEPT

F. Montanari [1], G. Adami [1], G. Orsolini [1], M. Rossini [1], E. Pedrollo [1], A. Fratucello [2], A. Fassio [1], O. Viapiana [1], E. Fracassi [1], R. Bixio [1], D. Gatti [1], S. Milleri [3]

[1]Università degli Studi di Verona, AOUI Verona, UOC Reumatologia, Verona; [2]Research Unit, AOUI Verona; [3]Centro Ricerche Cliniche (CRC), AOUI Verona

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è causa di perdita di massa ossea. Rimane ancora incerto l'effetto delle terapie farmacologiche per AR sul metabolismo osseo e sulla capacità di contrastare la perdita di massa ossea. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'influenza di abatacept sui marker di turnover osseo e sui suoi regolatori. Obiettivi secondari sono valutare le alterazioni della densità minerale ossea (BMD), dei parametri di salute ossea e delle erosioni.

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale prospettico, abbiamo incluso pazienti con AR sieropositiva che non hanno risposto alla terapia con bDMARDs o tsDMARDs, e che hanno iniziato la terapia con abatacept. Abbiamo misurato al baseline e ai mesi M1, M2, M3, M6, M9 e M12: marker di turnover osseo (CTX, P1nP, B-ALP), regolatori del metabolismo osseo (Dkk1, sclerostina, vitamina D, PTH, OPG e RANKL), BMD e parametri radiografici (modified Sharp van der Heijde score [mSvdH], bone health index [BHI], metacarpal index [MCI]).

Risultati. Sono stati reclutati 33 pazienti (86.7% donne, età media 59±13.1 anni). La terapia con abatacept si è associata ad un aumento significativo dei marker di formazione ossea (B-ALP e P1NP) dal baseline a M6 (rispettivamente, aumento medio di +1.9 µg/L 95% CI 0.3-3.6 e di +8.8 pg/mL 95% CI 3.2-14.5) e M12 (rispettivamente, aumento medio di +2.3 µg/L 95% CI 0.7-3.9, e di +10.9 pg/mL 95% CI 0.8-20.9) (Figura 1). Il PTH è aumentato in modo significativo al M6 (+5.9 pg/mL 95% CI 1.4-10.4), ma non al M12 (Figura 2). Gli altri marker e modulatori di turnover osseo non sono cambiati in modo significativo. Tra il baseline e M12, si è osservato un calo di BHI (differenza media -0.17 95% CI -0.42 -0.10) e MCI (-0.09 CI -0.23 -0.07), mentre mSvdH non è cambiato in modo significativo (Figura 3). La BMD al collo femorale è calata transitoriamente al M6 (differenza media -0.019 g/cm^2 95% CI -0.036 -0.001); non sono cambiati in modo significativo la BMD-total hip e alla colonna lombare (Figura 4). È stata trovata una significativa correlazione inversa tra le variazioni di P1nP e di mSvdH tra il baseline e il M12 (Figura 5).

Conclusioni. La terapia con abatacept nei pazienti con AR si è associata ad un aumento dei marker di neoformazione ossea, suggerendo un potenziale effetto osteoprotettivo. L'iniziale aumento dei livelli di PTH potrebbe essere responsabile della transitoria perdita ossea nelle prime fasi di terapia. La correlazione inversa tra la variazione di P1nP e di mSvdH evidenzia il beneficio dato dall'aumento della neoformazione ossea sulla progressione radiografica di malattia.

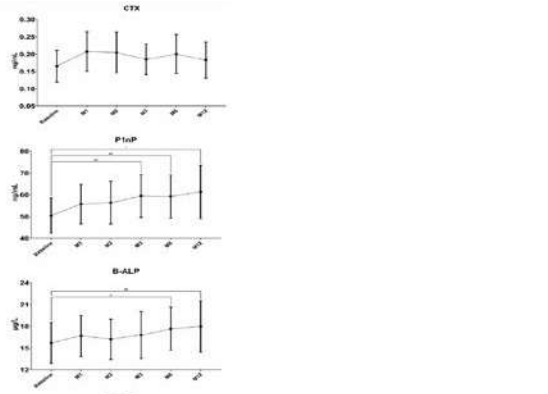


Figura 1

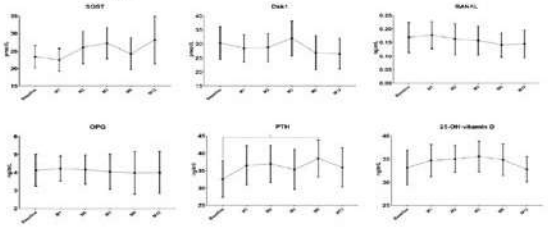


Figura 2

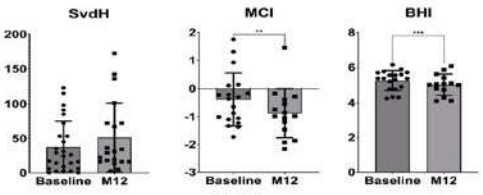


Figura 3

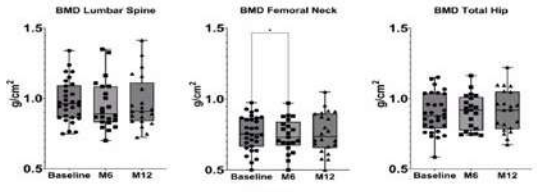


Figura 4

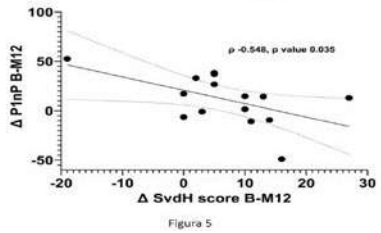


Figura 5

INDEX

PO:08:140 - PO:08:158 SESSIONE POSTER

ARTRITE REUMATOIDE (III)

INDEX

PO:08:140

BARRIERS AND FACILITATORS TO IMPLEMENTING THE TREAT-TO-TARGET APPROACH IN RHEUMATOID ARTHRITIS MANAGEMENT: INSIGHTS FROM A SURVEY OF RHEUMATOLOGISTS IN ITALY

R. Caporali [1], F. Ciccia [2], F. Conti [3], M.A. D'Agostino [4], E.G. Favalli [1], M. Govoni [5], A. Iagnocco [6], F. Iannone [7], S. Di Fino [8], E. Marchetta [8], A. Mira [9], F. Morello [8], M. Rossini [10], C.A. Scirè [11]

[1]Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan; [2]Rheumatology Unit, Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [3]Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Sapienza University, Rome; [4]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario Agostino-Gemelli, Rome; [5]Department of Medical Sciences, Section of Rheumatology, University of Ferrara, AOU Sant'Anna, Ferrara; [6]Academic Rheumatology Centre - AO Mauriziano Torino, Cattedra di Reumatologia - Università degli Studi di Torino; [7]Department of Precision and Regenerative Medicine and Jonic Area (DiMEPre-J), Section of Rheumatology,University of Bari; [8]Medical Department AbbVie, Rome; [9]AbbVie, North Chicago, USA, [10]Rheumatology Unit, University of Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona; [11]School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, and Epidemiology Unit, Milan

Background/Purpose. Treat-to-target (T2T) is a widely recognized and endorsed approach in RA management, but its practical application is often suboptimal1. To better understand the obstacles and aids to implementing T2T in daily clinical practice, additional research is needed2. This survey assessed barriers, knowledge, skill gaps, and facilitators perceived by rheumatologists regarding the implementation of T2T in Italy.

Methods and Materials. As a part of a bigger global survey of 903 respondents, a non-remunerated quantitative survey was conducted among 62 rheumatologists in Italy between July 7 and Sep 30, 2022. Eligible participants had a minimum of 2 years' practical experience, were aware of the T2T approach and treated at least 10 patients with RA per year. The survey design was informed by a systematic literature review and comprised 9 questions covering 6 key areas related to T2T implementation in RA: knowledge, skill, confidence, agreement (attitudes/context), contextual/systemic barriers, and behaviors. Participants rated their knowledge, skill, and confidence as suboptimal (no/basic/intermediate knowledge or skill; not/slightly/somewhat confident) or optimal (advanced/expert knowledge or skill; confident/very confident). Agreement was assessed on a 6-point scale (ranging from strongly disagree to strongly agree), while barriers were evaluated on a 4-point scale (ranging from not at all to serious barrier). Behaviors were rated as infrequent (never/rarely/sometimes) or frequent (often/always).

Results. Among the respondents, 50% had a minimum of 11 years of practice experience, and 98% reported consistently or frequently application of the T2T principles (in >75% and 50-75% of RA patients, respectively). Despite awareness of the T2T approach, there was some suboptimal knowledge, skill, and confidence in determining patient health literacy and adapting language while communicating with patients, considering patient goals, and using patient-reported outcomes to assess disease activity (Fig. 1a). At least 80% of rheumatologists never, rarely, or sometimes used telehealth or encouraged patients to use disease self-assessment tools (Fig. 1b).

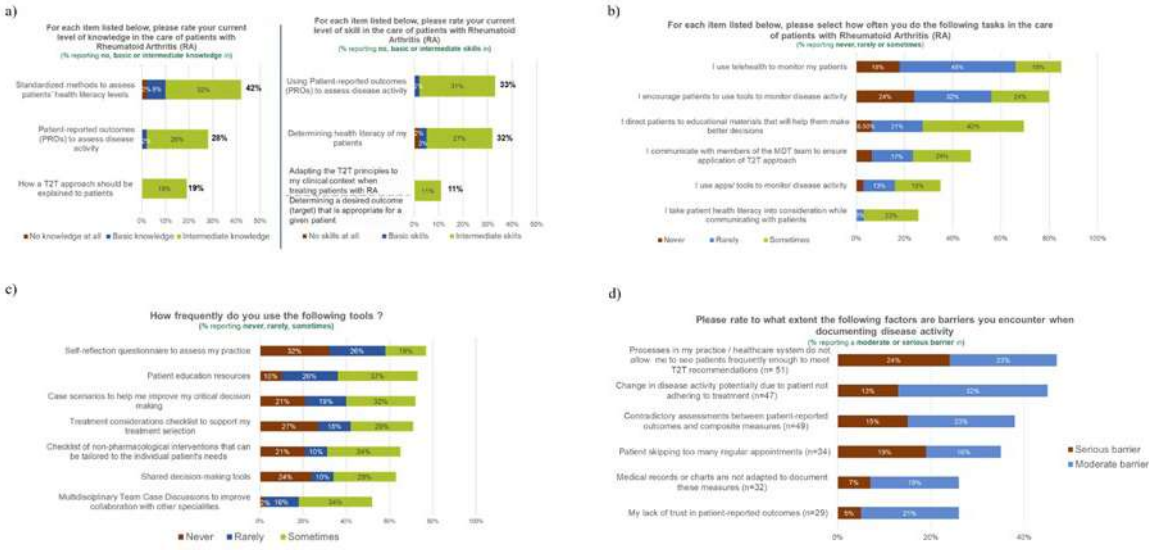


Fig.1. Rheumatologists experienced with T2T approach reported mainly knowledge and skill gaps related to assessing health literacy and use of PROs to assess disease activity, **a)**. Top 3 least performed tasks by Rheumatologists in Italy revolved around monitoring disease activity and use of educational materials, **b)**. Three least frequently used tools by Rheumatologists in Italy were: self-reflection questionnaires, patient education resources and case scenarios, **c)**. Most frequently reported barriers by Rheumatologists in Italy revolved around process that do not allow Rheumatologists to see patients frequently, patient adherence and contradictory assessments, **d)**.

INDEX

The least utilized tools by rheumatologists included self-reflection questionnaires, patient education resources, case scenarios, and treatment considerations checklists to support the treatment selection (Fig. 1c). These tools were primarily underused due to time constraints, perception of over-simplification, lack of necessity and clarity, or unavailability in the local language. The main barriers that hinder meeting T2T recommendations were related to patient adherence, healthcare system processes and discrepancy between patient-reported outcomes and composite measures of disease activity (Fig. 1d).

Conclusions. These results emphasize gaps in RA care, and opportunity for educational interventions aimed at improving T2T implementation. Based on these findings, recommended areas of focus to improve T2T implementation include incorporating all T2T principles into practice, promoting patient education and shared decision-making, optimal use of tools and telehealth to enhance practice efficiency.

INDEX

PO:08:141

DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS INADEQUATE RESPONDERS TO FIRST JAK INHIBITOR: A MULTICENTRIC REAL-LIFE EXPERIENCE

S. Stano [1], F. Cacciapaglia [1], M.G. Anelli [1], S. Del Vescovo [1], G.G. Dipietrangelo [1], V. Venerito [1], L. Santo [2], E. Praino [2], G. Lopalco [1], F. Iannone [1]

[1]UOC Reumatologia, Università di Bari; [2]UOS Reumatologia, Ospedale di Barletta, Barletta

Objectives. Treatment alternatives in rheumatoid arthritis (RA) are expanding with the advent of innovative agents. However, real-life data after failure of Janus kinase inhibitor (JAKi) therapy in RA patients are poorly described (1). Our study investigated the effectiveness of different therapeutic strategies adopted in JAKi inadequate responders (IR) RA patients.

Methods and Materials. RA patients fulfilling the ACR/EULAR 2010 RA classification criteria (2), failing at least one JAKi following a treat-to-target strategy, including Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib and Upadacitinib, consecutively treated with a different biologic (b) or targeted-synthetic (ts) DMARD, were included in our retrospective study. Treatment persistence was compared among patients cycling to a second JAKi, switching to a tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor (TNFi), or to a bDMARD with a different mechanism of action (MoA), including Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab or Abatacept. Adverse events (AE) causing treatment discontinuation were reported. Data were analyzed using GraphPad Prism (v. 9.5.1) with appropriate statistical tests.

Results. Seventy-nine RA patients (91,1% female; mean age 56 years old) failed first JAKi therapy and subsequently received 102 different lines of treatment. Of note, 63 (79.7%) RA patients have been treated with at least one bDMARD before first JAKi indication. Treatment with first JAKi was administered for at least 6 months in 51 RA patients (64,6%), while 28 (35,4%) discontinued therapy earlier: 9 for AE (11,4%) and 19 (24%) for inefficacy. As subsequent treatment lines, 31 patients received a different JAKi, 35 were swapped to a TNFi and 36 to a bDMARD with a different MoA. Line of b/tsDMARD treatment ($p<0.0001$) and frequency of PPI administration ($p=0.01$) were significantly different among groups.

According to the strategy selected, after 6 months, 24 patients (77,4%) continued therapy with a second JAKi, 28 (80%) patients were still on TNFi therapy, while 30 (83,3%) patients treated with a bDMARD with a different MoA confirmed therapy.

Median persistence was 11 months for first JAKi treatment, 16 months for JAKi cycling, 14 months if swapping to a TNFi, and 27 months if swapping to a bDMARD with different MoA ($p=0.007$). Interestingly, JAKi was administered more frequently as monotherapy compared to other bDMARD ($p=0.03$), however, this difference was not maintained after 6 months of treatment. In JAKi-IR patients treated with a bDMARD with a different MoA, a significant improvement in patient global assessment was observed at 6 months ($p=0.006$).

Conclusions. Different therapeutic strategies may be considered in RA patients JAKi-IR, the choice being influenced by patient characteristics and previous treatments. According to our data, switching to a bDMARD with a different MoA seems the best option.

REFERENCES

1. Pombo-Suarez M, et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82(2): 175-81.
2. Aletaha D, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69(9): 1580-8.

INDEX

PO:08:142

EFFICACY OF DIFFERENT INDUCTION DOSES OF RITUXIMAB IN DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS

F. Sabatelli [1], L. De Stefano [1,2], V. Piccin [1], E. Bozzalla Cassione [1,2], J. Di Chiara [1], C. Conte [1], C. Montecucco [1,2], S. Bugatti [1,2]
[1]Università di Pavia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia; [2]IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Divisione di Reumatologia, Pavia

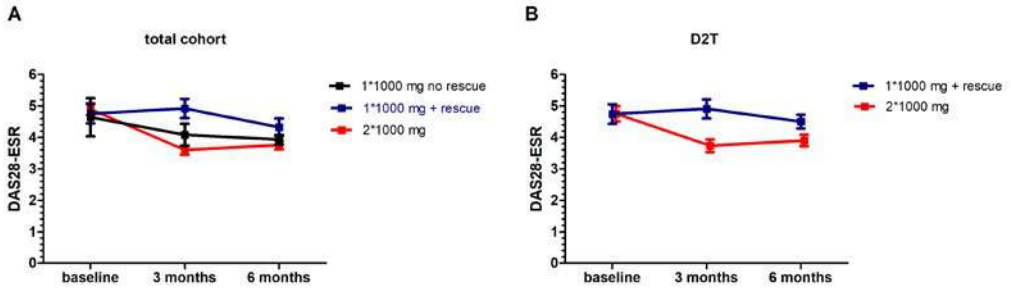
Objective. Rituximab (RTX) is an effective treatment option in patients with rheumatoid arthritis (RA), including those who are difficult-to-treat (D2T). Although it is licensed at a standard-dose of 2x1000 mg, international guidelines recommend lower doses to reduce adverse events and costs. The optimal induction strategy in D2T patients is however poorly explored. Aim of this study was to investigate the efficacy of low-dose RTX (1x1000 mg) compared with full-dose RTX (2x1000 mg) in patients with RA who had failed previous lines of biologic/targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs).

Methods. This retrospective observational study enrolled 50 RA patients assigned to receive either a low-dose RTX regimen (1x1000 mg infusion, n=20), with a potential rescue dose after 3 months, or a standard-dose regimen (2x1000 mg infusions two weeks apart, n=30). Outcomes included changes in the 28-joints disease activity score (DAS28-ESR) after 3 months, predictors of retreatment in the low-dose group, and achievement of low disease activity (LDA) after 6 months. Results were analysed in the total cohort and after stratification for D2T (≥2 previous mechanisms of action) and alternative D2T (≥2 previous b/tsDMARDs). Adverse events were registered throughout the observation period.

Results. Patients in the low-dose RTX group had failed more previous b/tsDMARDs and, consequently, more frequently could be classified as D2T (90% vs 67%). However, within the subgroup of D2T RA, the number of failed therapies was comparable. After 3 months, the mean change in DAS28-ESR in the low-dose RTX was not significant (Figure 1A), and 60% of the patients required a rescue dose. Predictors of retreatment were higher number of b/tsDMARDs failures (p=0.002) and a trend for lower doses of methotrexate (p=0.08). After 3 months from the rescue dose, changes in DAS28-ESR remained non-significant (mean change -0.59; 95% CI -1.47 to 0.27) (Figure 1A). In contrast, patients in standard-dose RTX showed significant DAS28-ESR improvements at 3 and 6 months (Figure 1A), with a similar magnitude also in D2T (Figure 1B). At month 6, the proportions of patients in LDA were 13% for low-dose RTX without 3-month rescue, 8.3% for low-dose RTX and 3-month rescue, and 26.7% for standard-dose RTX. Relevantly, in this latter group, D2T patients achieved low disease activity in 16.7% of the cases, and alternative D2T in 25%. Adverse events were similar across groups.

Conclusions. A low-dose induction regimen of 1x1000 mg of RTX appears insufficient for most D2T RA patients, and delayed rescue therapy with an additional infusion of 1000 mg has lower efficacy than the standard 2x1000 mg regimen without a major safety benefit. A single dose of RTX 1000 mg could be an option for those patients on background methotrexate with fewer treatment failures, and for whom safety issues are a major concern.

Figure 1. Changes in disease activity in different RTX dose groups



INDEX

PO:08:144

ACROMEGALIA: UN RARO MIMICKER DI ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA

D. Sorace [1], E. Bozzalla Cassione [2], J. Dichiara [1], C. Montecucco [2], S. Bugatti [2]
[1]Università degli Studi di Pavia; [2]IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Dall'avvento dei farmaci biologici la storia clinica dell'artrite reumatoide è profondamente cambiata rispetto al passato. Ci sono tuttavia dei casi di artrite refrattaria a molteplici linee terapeutiche. In caso di non responsività EULAR raccomanda di rivalutare la diagnosi iniziale. Scopo di questo lavoro è descrivere un caso in cui alla difficoltà di trattamento contribuisce una diagnosi di acromegalia scoperta solamente anni dopo l'esordio dell'artrite.

Materiali e metodi. Descriviamo il caso di una donna di 49 anni. Prima valutazione reumatologica ad ottobre 2018.

Anamnesi. Sindrome tunnel carpale bilaterale (STC), tiroidite Hashimoto in eutoroidismo, MRGE. All'esordio: da un anno artralgie a ritmo infiammatorio, rigidità >60 minuti, parestesie a mani e braccia. Non segni o sintomi da connettivite/vasculite.

Obiettività generale nei limiti. SJC 9/66, TJC 23/68 (piccole articolazioni di mani e piedi). ANA 1:80 granulare, RA test, aCCP, screening epatiti e Quantiferon negativi. Non psoriasi. RX torace e addome nei limiti. Alle ecografie di MCF e polsi GS11, PD4. Alle RX non erosioni, artrosi diffusa. Veniva posta diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa (clinimetria di esordio: HAQ 0,75. CDAI 24,5). Inizialmente si impostava metotressato 15mg/sett, ma negli anni si susseguivano molteplici biologici in associazione a metotressato 25mg/sett e prednisone a basso dosaggio per artrite sempre attiva (Tabella 1).

Etanercept 50mg/sett sospeso per failure primaria a 3 mesi (CDAI 26-27,5); Baricitinib 4mg/die sospeso per failure secondaria dopo 21 mesi (CDAI 27,5-3-15); adalimumab 40mg/2sett sospeso per failure primaria dopo 4 mesi (CDAI 15-19); Upadacitinib sospeso per failure secondaria a 10 mesi (CDAI 22-10-26). Si sospendeva lo steroide anche per riscontro di diabete mellito II (HBA1c 48mmol/mol). Durante gli anni gli indici di flogosi erano sempre negativi, di contro la clinica era molto attiva; pertanto si eseguiva una approfondita diagnostica differenziale sia in ambito infettivologico che reumatologico, negativa per altre cause di artrite.

Al T10 di Upadacitinib per peggioramento di dolore meccanico alle mani, rigidità protratta, impotenza funzionale (CDAI 26) si eseguiva swap a tocilizumab 162mg/sett. Al T2 persisteva tumefazione a mani e piedi, tale da causare aumento della taglia delle scarpe. A questo punto, notando una possibile facies acromegalica e considerata una crescita di mani e piedi in età adulta si richiedevano imaging mirato e valutazione endocrinologica. Si confermava il sospetto di acromegalia per GH >0,4ug/L e IGF-1 elevato per età e sesso, RM ed RX suggestive (Immagine 1). Contestualmente veniva diagnosticato alla paziente un carcinoma tiroideo TIR5 per cui si sospendeva TCZ.

Risultati. Attualmente la paziente non assume farmaci biologici, sta proseguendo metotressato e ha ripreso la terapia corticosteroidea. Ha subito una tiroidectomia. È in attesa di intervento di rimozione di macroadenoma ipofisario.

Conclusioni. L'acromegalia è una patologia rara le cui caratteristiche articolari possono entrare in diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide sieronegativa.



Immagine 1. A) Rx mani con evidenza di osteoartrosi diffusa, macrodattilia e neoapposizione che configura il caratteristico «spade phalanx sign» (frecce bianche nell'ingrandimento); B) RM T2-tse con evidenza di macroadenoma ipofisario (freccia bianca).

Timepoint data diagnosi	T0	T6	T9	T12	T15	T36	T40	T46	T47	T57	T61	T69	T71
	NO BIO	NO BIO	T0 ETA	T3 ETA	T0 BARI	T21 BARI	T0 ADA	T4 ADA	T0 UPA	T10 UPA	T0 TCZ	T8 TCZ	NO BIO
TJC /68	9	19	15	8	10	2	4	5	8	4	14	13	7
SJC /66	23	4	2	0	1	2	1	4	4	0	5	7	5
TJC /28	9	12	9	6	10	2	4	5	6	4	11	7	4
SJC /28	5	4	2	0	1	2	1	4	4	0	5	7	5
EGA	55	60	90	80	75	10	30	20	30	0	20	20	20
VAS dolore	70	70	90	80	90	60	70	80	80	50	80	80	80
PGA	50	80	60	30	90	30	70	80	70	60	80	80	80
GH	80	40	20	20	20	40	80	20	20	20	25	30	80
VES (mm/h)	13	22	20	17	15	6	15	16	14	22	17	2	3
PCR (mg/dL)	0,15	0,15	0,14	0,11	0,13	0,03	0,29	0,27	0,36	0,03	0,01	0,05	0,05
CDAI	24,5	30	26	19	27,5	8	15	19	22	10	26	24	19
DAS28-PCR	4,44	4,07	3,36	2,86	3,33	2,72	3,57	3,14	3,49	2,37	3,80	3,62	3,84
DAS28-VES	5,22	5,22	4,45	3,89	4,23	3,00	4,42	4,03	4,27	3,96	4,82	3,13	3,94

Tabella 1. Caratteristiche della paziente nei 71 mesi di follow-up dalla diagnosi. In rosso elevata attività di malattia. In giallo moderata attività di malattia. In verde bassa attività di malattia. In bianco remissione.
BIO=terapia con farmaco biotecnologico; ETA=etanercept; BARI=baricitinib; ADA=adalimumab; UPA=upadacitinib; TCZ=tocilizumab

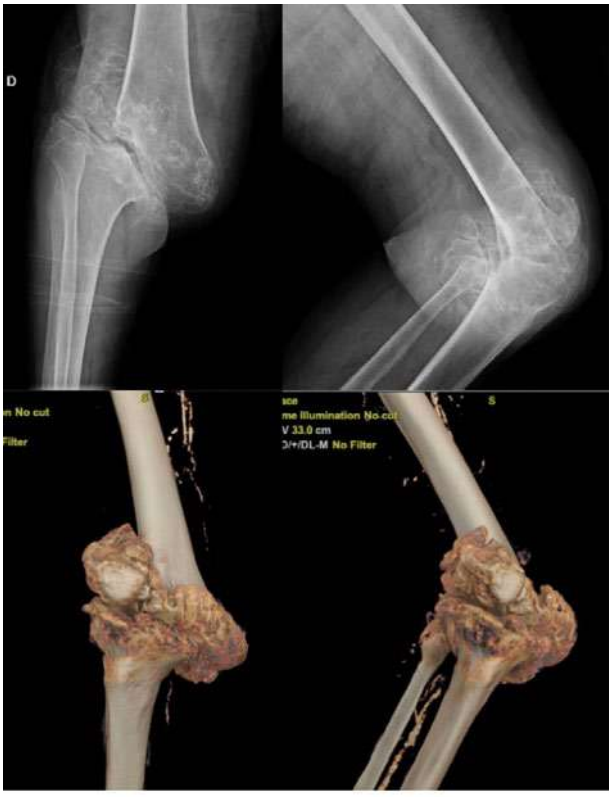
INDEX

PO:08:145

CASE REPORT: ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA DEFORMANTE IN PAZIENTE CON ACCESSO INTERMITTENTE ALL'ASSISTENZA SANITARIA

I. Carlino, M.A. Calabrese, S. Agueci, S. Bisogno, L. Gennari
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena

Descriviamo il caso clinico di una donna nigeriana di 72 anni ricoverata nel nostro reparto per dolore e limitazione funzionale. La paziente aveva una storia di artrite reumatoide (AR) diagnosticata in Italia nel 2000 per cui non aveva ricevuto un trattamento costante a causa della sua residenza in Nigeria, ma era tornata in Italia nel gennaio 2024 e aveva iniziato una terapia con metotrexato 15 mg settimanali, folina, prednisolone 4 mg al giorno, diclofenac per il controllo del dolore. All'arrivo presso il nostro reparto la paziente presentava una flessione forzata di entrambe le ginocchia sulle cosce che manteneva anche nella deambulazione.
Il percorso diagnostico ha incluso: esami ematici con indici di flogosi elevati (VES 120 mm/h, PCR 3,77 mg/L) e anemia normocitica ipocromica (Hb 10,7 g/dL). Gli ANA erano positivi a titolo 1:80 con pattern granulare, mentre fattore reumatoide e anticorpi anti-CCP erano negativi. I marcatori epatitici, il quantiferon test e l'esame urine sono risultati negativi; una radiografia del torace non ha evidenziato alterazioni pleuriche o parenchimali significative; una ecografia addominale ha mostrato una struttura epatica normale; radiografie articolari e una TC delle ginocchia evidenziavano un quadro di grave artropatia deformante con sublussazione inveterata in ambedue i lati con modesto versamento articolare bilaterale. Durante la degenza la paziente ha ricevuto una terapia farmacologica mirata a ridurre l'infiammazione e il dolore articola mostrando un miglioramento clinico e degli esami di laboratorio con riduzione del dolore e della rigidità articolare. Il trattamento impostato alla dimissione si è concentrato sul controllo dell'attività della malattia e sulla gestione delle comorbilità. La signora ha poi proseguito il follow-up ambulatoriale per monitorare l'attività della malattia, la tolleranza ai farmaci e l'aderenza alla terapia ed è stata inserita in un percorso finalizzato al posizionamento di protesi ortopediche che le consentissero la ripresa di una vita di qualità.
Questo caso evidenzia la complessità della gestione dell'AR in pazienti con accesso limitato all'assistenza sanitaria. L'importanza della diagnosi precoce, dell'inizio tempestivo della terapia e della cura multidisciplinare non può essere sottovalutata, specialmente in pazienti con significative comorbilità. Le sfide come le barriere linguistiche e le differenze culturali sottolineano la necessità di un approccio all'assistenza sanitaria sensibile alle differenze culturali e all'educazione del paziente.



RX ginocchio dx: Artropatia deformante con sublussazione severa di entrambe le articolazioni del ginocchio e voluminose ossificazioni periarticolari.

TC ginocchio dx: Nota grave artropatia deformante con sublussazione inveterata e multiple grossolane calcificazioni periarticolari in ambedue i lati. Modesto versamento articolare bilaterale.

INDEX

PO:08:147

ULTERIORI EVIDENZE DALLO STUDIO MIKARA: UN TRIAL MONOCENTRICO RANDOMIZZATO, CONTROLLATO E IN DOPPIO CIECO PER VALUTARE IL RUOLO DI TRIGLICERIDI A MEDIA CATENA (MCT) E FIBRE NEL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

G. Gaudioso [1], N.F. Rocco [1], P. Zanon [2], O. Polenghi [2]
[1]Dr. Schär SPA, Postal; [2]Dr. Schär R&D Centre, Padriciano

Scopo del lavoro. L'obiettivo principale di questo studio monocentrico, randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco era di determinare gli effetti dell'assunzione di MCT e fibre in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), utilizzando come parametro di valutazione primario l'attività di malattia in termini di SDAI (Simplified Disease Activity Index). Come endpoint secondari, sono stati considerati eventuali cambiamenti nell'intensità del dolore percepita dai pazienti e nella valutazione del loro benessere fisico e mentale.
Materiali e metodi. 61 pazienti sotto trattamento farmacologico stabile sono stati arruolati e assegnati al gruppo test o controllo attraverso randomizzazione. Il gruppo test (GT) ha seguito un protocollo nutrizionale che prevedeva, per le prime 8 settimane, il consumo di un alimento a fini medici speciali contenente MCT (30 g/giorno), seguito da un secondo periodo di 8 settimane con la stessa formulazione arricchita in fibre (30 g/giorno). I pazienti del gruppo controllo (GC) hanno invece assunto un alimento contenente trigliceridi a lunga catena (LCT) anziché MCT. In entrambi i gruppi, la formulazione è stata assunta due volte al giorno, 60 minuti prima di colazione e come spuntino pomeridiano, senza alcuna modifica alla terapia farmacologica. L'indice di attività di malattia e i punteggi dei questionari sono stati misurati al basale (T0), dopo 2 (T2) e 4 (T4) mesi di trattamento.
Risultati. La riduzione del punteggio SDAI dal T0 (13.91±8.91) al T4 (6.38±5.94) osservata nel GT è risultata statisticamente significativa rispetto al GC (T0=11.36±7.80; T4=9.84±7.17). Al termine del trattamento, i pazienti GT hanno inoltre riscontrato una significativa diminuzione nell'intensità del dolore percepito (T0-T4=1.72±1.45), misurata dal medico attraverso scala VAS (Visual Analogue Scale), rispetto ai pazienti GC (T0-T4=0.67±1.73). L'assunzione di MCT e fibre ha migliorato significativamente e in modo clinicamente rilevante l'indice di salute mentale dei pazienti, il loro stato emotivo, il comportamento sociale e la vitalità (misurati attraverso questionario SF36, 36-Item Short Form Survey) dal baseline al T4 e rispetto al GC. Nello stesso gruppo di pazienti, il questionario MFI (Multidimensional Fatigue Inventory) ha evidenziato un'aumentata motivazione ed una riduzione nella fatica generale, entrambi valori significativi se comparati al placebo. Infine, il trattamento test ha ridotto significativamente l'intensità e la durata della rigidità mattutina (misurata dal medico attraverso questionario dedicato) dal T0 al T4 rispetto al GC.
Conclusioni. I risultati relativi alla VAS, alla rigidità mattutina e al benessere fisico e mentale dei pazienti, che si aggiungono ai nostri dati precedentemente pubblicati su SDAI e parametri metabolici, forniscono ulteriori evidenze riguardo l'importanza di una terapia dietetica mirata nel management dei pazienti con AR e pongono le basi per le future investigazioni in questo campo, ancora non sufficientemente esplorato.

INDEX

PO:08:148

PATTERN DI PRESCRIZIONE DI TOCILIZUMAB IN UN CENTRO TERZIARIO

R. Bursi, G. Provenzano, M.C. Miceli
UOSD Reumatologica del CTO degli Ospedali Riunitivi Villa Sofia Cervello, Palermo

Scopo del lavoro. Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale inibente il recettore dell'IL-6, disponibile per la terapia dell'artrite reumatoide (AR) da oltre 10 anni, caratterizzato da un ottimo profilo di efficacia e tollerabilità. Scopo dello studio è stato valutare l'attuale pattern di prescrizione del farmaco presso il nostro centro.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato tutti i pazienti con AR in follow up presso il nostro centro, in atto in terapia con TCZ, analizzando le caratteristiche cliniche principali di malattia e le modalità di utilizzo di TCZ (associazione ad altri DMARDs, necessità di steroide, linea biologica di trattamento).
Risultati. In atto sono in terapia con TCZ 65 pazienti, pari al 22.8% di tutti i pazienti con AR in terapia biologica afferenti al nostro centro. Solo tre pazienti praticano TCZ per via infusionale, tutti gli altri per via sottocutanea. La netta maggioranza (84,6%) sono donne, l'età media è pari a 62 anni (range: 20-90), il 67.7% sono sieropositivi (fattore reumatoide e/o anti-CCP). La durata media di assunzione del farmaco è pari a 71 mesi (range: 1-173). 48 pazienti (73,8%) assumono TCZ in monoterapia, mentre i restanti 17 (26,2%) in combinazione con DMARDs: 8 con metotrexato; 6 con leflunomide; 2 con sulfasalazina ed 1 con idrossiclorochina. TCZ è stato prescritto come biologico di I linea solo in 14 pazienti (22% dei casi), in II linea in 18 pazienti (28%), dopo almeno tre biologici nel 50% dei casi. 18 pazienti (27,7%) assumono cronicamente basse dosi di corticosteroidi. 35 pazienti (53,8%) sono ad oggi in remissione completa di malattia.
Conclusioni. Questi dati confermano un significativo utilizzo di TCZ nella terapia della AR e un'alta percentuale di utilizzo in monoterapia, in accordo ai numerosi dati e raccomandazioni che ne sottolineano l'efficacia in questo senso. Tuttavia, il farmaco è stato poco frequentemente utilizzato come biologico di prima linea, per vari ordini di motivi, comprendenti le possibili limitazioni legate al costo del farmaco nell'era dei biosimilari. La disponibilità del biosimilare di TCZ, unitamente alle evidenze di efficacia del farmaco in fase precoce di malattia (anche in monoterapia), nonché al profilo di sicurezza (anche in ambito cardiovascolare), dovrebbero incoraggiarne un uso più precoce e più ampio.

BIBLIOGRAFIA

Zubrzycka-Sienkiewicz et al. Comparison of the efficacy and safety of a proposed biosimilar MSB11456 with tocilizumab reference product in subjects with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a randomised double-blind study. RMD Open. 2024; 10: e003596.doi:10.1136/rmdopen-2023-003596.
Giles et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2020 Jan; 72(1): 31-40. Doi: 10.1002/art.41095.

INDEX

PO:08:149

ASSESING THE ROLE OF NAILFOLD VIDEO CAPILLAROSCOPY IN IDENTIFYING THE CONCOMITANT PRESENCE OF OVERLAP SYNDROME IN RHEUMATOID ARTHRITIS – A PILOT STUDY

T. Vojinovic [1], R. Campitiello [1], F. Lalli [1], A. Pinelli [1], E. Gotelli [1], C. Pizzorni [1], A. Sulli [1], V. Smith [2], M. Cutolo [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]Department of Internal Medicine and Department of Rheumatology, Ghent University (Hospital); Unit for Molecular Immunol, Ghent, Belgium

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects joints and also involves systemic organs and tissues, causing vascular damage. Microvascular involvement can occur in the early stages or in complex cases of RA, even without macrovascular damage [Angeloudi E et al. Mediterr J Rheumatol 2022]. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a reliable and highly sensitive method for assessing microcirculation morphology [Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021].
Objectives and methods. The aim was to investigate the microcirculation in adult RA patients using NVC and to identify morphological and quantifiable NVC parameters possibly associated with clinical and laboratory findings.
NVC was performed on 42 RA patients (Table 1) fulfilling EULAR/ACR 2010 criteria (mean age 51.8±14.7, mean disease duration 14.6±9.1 years) [Aletaha D et al. Arthritis Rheum 2010]. Different NVC parameters indicating microvascular damage were analyzed, like capillary morphology and loss of capillaries (linear/mm). The results were categorized into "non-scleroderma" pattern, such as "normal" and "non-specific alterations" (Figure 1), as well as "scleroderma pattern" and "scleroderma-like pattern'. The RA patients were treated with low dose glucocorticoids and c/b/tDMARDs.
Results. At the time of NVC the patients were mostly females (81%), mean age of 66.3±13.7 years. Our cohort comprised of 66.7% seropositive RA patients (76% RF+ and 78.6% anti-CCP+). Ten patients (23.8%) presented Raynaud phenomenon and 4 (9.5%) had ILD.
The majority of patients (83%) presented normal and/or a varying degree of microvascular nonspecific findings, like tortuosity, capillary crossing and some abnormal shapes (ramified) capillaries. One patient (2.4%) presented "Early" scleroderma NVC pattern, showing giant capillaries and microhaemorrhages. "Scleroderma-like" pattern was found in 2 patients (4.8%) with following features: dilatations, giant capillaries, microhaemorrhages, abnormal capillary shape with ramifications and reduced mean capillary number per linear/mm. The presence of "Early" SSc and "Scleroderma-like" pattern on NVC in 3 patients (7.2%), suggests the coexistence of an overlap syndrome (likely MCTD), also supported by clinical and autoantibodies specificities.
No correlations were found between NVC alterations and CRP levels, DAS28, or anti-CCP and RF titer values. Statistically significant correlation was observed between the presence of abnormally shaped (ramified) capillaries and seropositivity in general (p=0.017), as well as a higher prevalence of capillary dilations in anti-CCP+ patients (p=0.041). No statistical significance was identified between different NVC parameters and RA clinical features.
Conclusions. The results confirm the presence of NVC alterations, which may indicate a generalized microvascular abnormality, particularly in patients with autoantibody positivity. Although a specific NVC pattern for RA has not yet been identified. The detection of certain patterns, such as the 'early' SSc NVC pattern or a 'scleroderma-like' pattern in seropositive RA, suggests investigating the possibility of an overlap syndrome.

Table 1. Demographic characteristics of RA patients

	n. 42 (%)
Female/Male	34/8 (4.25:1)
Current age, years, mean (standard deviation, SD)	66.3 (13.7)
Age at diagnosis, years, mean (SD)	51.8 (14.7)
Seropositive RA	28 (66.7)
Seronegative RA	14 (33.3)
FR+	21/28 (75)
Anti-CCP+	22/28 (78.6)
ANA+	11/40 (27.5)
ENA+	2/40 (5)
Raynaud phenomenon	10 (23.8)
Therapy at NVC baseline	
Only NSAIDs	3 (7.1)
glucocorticoids	35 (83.3)
c/b/tDMARDs	38 (90.5)

INDEX

PO:08:150

PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DELLA MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE IN UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

M. Sette [1,2], C. Iannone [1,2], M.R. Pellico [1,2], M. Pandolfi [1,2], G. Carrea [1,2], M.D. Dal Fabbro [1,2], C. Bochicchio [1,2], N. Del Papa [1,2], M. Gerosa [1,2], E.G. Favalli [1,2], M. Manara [1,2], R. Caporali [1,2]

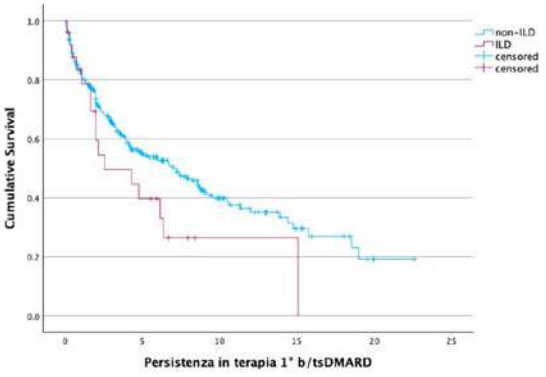
[1]UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. La malattia polmonare interstiziale (ILD) è una delle manifestazioni extra-articolari più gravi associate all'artrite reumatoide (AR). La sua prevalenza varia in diverse popolazioni: dall'1,7% nella popolazione tedesca, o 9,4% in quella svedese, fino al 60% in una coorte neozelandese o 67% in una coorte turca. Tuttavia, la prevalenza dell'ILD è scarsamente definita e non sono stati condotti studi su pazienti italiani con AR. Scopo dello studio è determinare la prevalenza di ILD in una coorte monocentrica italiana di pazienti con AR e identificare i principali fattori di rischio a essa associati.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi con AR visitati nel nostro centro tra gennaio 2024 e maggio 2024. Ne abbiamo raccolto i dati demografici, la sierologia (FR e ACPA), l'anamnesi familiare di ILD, l'anamnesi di fumo, l'esposizione lavorativa alla silice, le comorbidità, la durata di malattia, il trattamento passato e in corso, e lo SDAI all'arruolamento; per i pazienti AR-ILD abbiamo raccolto i dati circa la HRCT del torace e le prove di funzionalità respiratoria (PFR). I pazienti senza diagnosi di ILD, ma con segni/sintomi sospetti per ILD (Tabella 1), sono stati sottoposti a PFR (spirometria globale e DLCO) e HRCT del torace per valutare un loro eventuale coinvolgimento polmonare.
Risultati. Di 500 pazienti (F = 405, 81,5%) arruolati, 40 (8%) avevano una HRCT torace compatibile con ILD. L'età media alla diagnosi di AR era significativamente più alta per i pazienti con ILD rispetto ai pazienti senza ILD (53,2 vs 46,1 p=0,04). Il gruppo AR-ILD aveva più frequentemente una storia familiare di ILD (p=0,001). Nel gruppo ILD 37 pazienti (77,5%) erano sieropositivi per FR, 29 (72,5%) per ACPA e 27 (67,5%) per entrambi. All'esame obiettivo i crepitii, la dispnea e la tosse secca erano significativamente associati alla presenza di ILD (p<0,0001). Il trattamento con metotrexato non differiva tra i due gruppi (95% vs 82%). I pazienti che sono stati trattati con almeno un tipo di bDMARD/tsDMARD erano 326 (65,2%), di cui 317 (97%) avevano ricevuto almeno un inibitore del TNF-alfa. Abbiamo quindi confrontato la persistenza della terapia con bDMARD/tsDMARD di prima linea tra i due gruppi (Figura 1): i pazienti RA-ILD avevano un tasso di persistenza inferiore, come atteso nei pazienti difficult to treat.
Conclusioni. Questi dati preliminari sono i primi circa la prevalenza di AR-ILD in Italia, risultata coerente con altri paesi europei, benché con variabilità influenzata dai rispettivi protocolli di screening e dai fattori ambientali. Come previsto, i crepitii polmonari sono correlati a ILD, ma i dati longitudinali potranno fornire informazioni sul loro valore in termini di sensibilità nell'intercettare ILD in AR. La forte associazione tra AR-ILD e familiarità per ILD corrobora l'ipotesi che AR-ILD abbia una patogenesi multifattoriale a forte impronta genetica.

Tab. 1 *sintomi per indicazione a HRCT del torace*

Sintomi Respiratori
1. Tosse Secca
2. Dispnea
3. Crepitii all'esame auscultatorio
4. Senso di oppressione toracica dopo sforzo

Figura 1



INDEX

PO:08:151

A SINGLE CENTER MULTIDISCIPLINARY STUDY ON THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR AND OSTEOMETABOLIC RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT BASELINE

C. Lopez [1], M.C. Ditto [2], S. Parisi [2], M. Parasiliti Caprino [1], F. Ghellere [2], F. Piccione [2], E. Ghigo [1], F. Broglio [1], E. Fusaro [2]
[1]S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino;
[2]S.C. Reumatologia; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche, Torino

Objective. The objective of the present study is to cross-sectionally estimate cardiovascular (CV) and osteometabolic risk of patients with rheumatoid arthritis (RA) and to correlate with some parameters of disease.
Material and methods. At current time were prospectively enrolled 110 patients with RA, admitted to Rheumatology Unit of our hospital an assessed for cardiometabolic risk by the Endocrinology Unit.
Results. The prevalence observed were: hypertension (62%), diabetes mellitus type 2 (DMT2) (8%), Dyslipidemia (61%), obesity (19%), osteoporosis (41%), vertebral fragility fractures (28%). For univariate analysis population in study was divided according to serodiagnosis, steroid therapy and disease remission. Patients with autoantibody positivity showed lower Tscore and Zscore value on DEXA [Tscore Femoral of WARD: -2.16±1.18 vs -1.48±1.31, p=0.045 – Zscore Femoral of WARD: -0.15±1.06 vs 0.50±1.13, p=0.031] then these without autoantibody; instead patients with disease remission showed lower percentage of vertebral fragility fractures [20% vs 40%, p=0.029] and sarcopenia score [SARC-F: 2±2 vs 4±2, p=0.006], than subjects with disease activity. It's interesting to observe that these differences were not identified when the population was divided according to the use of steroid therapy, except for sarcopenia score that was higher in subjects with this treatment [SARC-F: 4±2 vs 2±2, p=0.001]. For metabolic variables, remission disease group highlighted lower percentage of previous CV events [6% vs 9%, p= 0.619] and of DMT2 [5% vs 12%, p=0.341], lower value of HbA1c [5.5±0.68 vs 6.0±1.5 (%), p=0.063] and higher value of LDL cholesterol [125±3 vs 118±36 (mg/dl), p=0.284], than disease activity group, however not reaching statistical significance. At multivariate analysis, lumbar bone mineral density (BMD) was direct associated with copeptin (p=0.018), instead wasn't correlated with age, male gender, steroid therapy, serodiagnosis and disease activity. Vertebral fragility fractures were direct associated with age (p=0.004) and DAS28-CRP (p=0.032), and indirect with autobody positivity (p=0.044), correcting the model for steroid therapy and male gender. Moreover, percentage of fat mass on DEXA, was indirect associated with copeptin (p=0.049), instead wasn't correlated with age, duration and activity's disease. At least, AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index) was direct associated with steroid therapy (p=0.045), correcting the model for disease activity, male gender and age.
Conclusions. Our study showed that disease activity, was the parameter most correlated with ostemetabolic alterations. In particular, was highlighted an independent association with vertebral fragility fractures. On the contrary glucocorticoid treatment was independent associated with AASI. Lower values of copeptin, the C-terminal fragment of antidiuretic hormone, were associated with lower lumbar BMD and with higher percentage of fat mass on DEXA, as an expression of greater percentage of body water.

Tables: Multivariate Analysis

Table 1.

Vertebral Fragility Fractures	CE	CI at 95%	p-value
Age	1.086	1.027-1.148	**0.004**
Male gender	0.477	0.112-1.036	0.317
Steroid therapy	1.134	0.398-3.230	0.814
Serodiagnosis	0.304	0.095-0.970	**0.044**
DAS28-PCR	1.621	1.042-2.522	**0.032**

Abbreviation: CE: Exponential coefficient; CI: Confidence interval.

Table 2.

Fat mass index on DEXA	CE	CI at 95%	p-value
Age	0.990	0.875-1.119	0.866
DAS28 PCR	1.990	0.593-6.682	0.262
Duration disease	1.049	0.943-1.167	0.375
Copeptin (pmol/L)	0.790	0.624-0.999	**0.049**

Abbreviation: CE: Exponential coefficient; CI: Confidence interval; DEXA: Densitometry

Table 3.

BMD L1-L4	CE	CI at 95%	p-value
Age	0.998	0.996-1.001	0.182
Male gender	1.075	0.991-1.167	0.080
Steroid therapy	1.004	0.945-1.067	0.897
Serodiagnosis	0.939	0.869-1.014	0.108
Disease Remission (DAS28<2.6)	1.020	0.961-1.083	0.513
Copeptin (pmol/L)	2.694	2.283-3.177	**0.018**

Abbreviation: BMD: bone mineral density; CE: Exponential coefficient; CI: Confidence interval.

Table 4.

AASI	CE	CI at 95%	p-value
Age	1.001	0.998-1.003	0.489
Male gender	1.003	0.929-1.082	0.937
Disease remission	1.049	0.987-1.114	0.120
Steroid therapy	1.064	1.001-1.130	**0.045**

Abbreviation: AASI: Ambulatory Arterial Stiffness Index; CI: Confidence interval; DEXA: Bone Densitometry.

INDEX

PO:08:152

VALUTAZIONE DEI POTENZIALI PREDITTORI DI RISPOSTA A 6 MESI AL TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

M. Fadda [1], D. Corradini [1], M. Congia [2], E. Chessa [2], A. Floris [1,2], M. Piga [1,2], A. Cauli [1,2]
[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari

Scopo del lavoro. Identificare i predittori del raggiungimento della remissione a 6 mesi in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) in trattamento con Abatacept (ABT).
Materiali e metodi. È stata retrospettivamente valutata una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR (diagnosi in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010) ed in trattamento da almeno 6 mesi con ABT. Per ogni paziente sono state raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche all'inizio del trattamento, quali sesso, età alla diagnosi della malattia e all'inizio del trattamento, BMI, linea biologica, associazione con Methotrexate e con Leflunomide, associazione con terapia corticosteroidea, positività per fattore reumatoide e/o anti-CCP, tender e swollen joint count, VES, Disease Activity Score 28 (DAS28). È stato valutato come outcome il raggiungimento a 6 mesi della remissione secondo criteri EULAR (DAS28 <2.6). Le variabili demografiche e cliniche registrate al basale sono state analizzate come potenziali predittori di raggiungimento della remissione tramite test chi-quadrato di Pearson (con valore significativo <0.05) per le variabili dicotomiche e con T student per le variabili quantitative. Le variabili con p<0.1 all'analisi univariata sono state inserite in un modello di regressione logistica.

Risultati. Sono stati reclutati complessivamente 121 pazienti (24% maschi) con età media alla diagnosi di 42.1 anni (±16.1) ed età media dell'inizio della terapia di 59 .1 anni (±13.3).
A 6 mesi dall'inizio del trattamento il 23.14% dei soggetti aveva ottenuto la remissione di malattia.
All'analisi univariata l'unica variabile significativamente associata al raggiungimento della remissione a 6 mesi è stata la terapia di combinazione con Methotrexate (67.9% vs 45.2%, p 0.035). Una tendenza alla significatività è stata invece registrata per il sesso maschile (35.7% vs 20.4%). Non sono state riscontrate significative associazioni con le altre caratteristiche quali positività a fattore reumatoide e/o anti-CCP, associazione con steroidi e csDMARDs in generale, includendo, oltre a Methotrexate, Leflunomide. All'analisi multivariata, sì è confermato indipendentemente associato al raggiungimento della remissione la terapia con Methotrexate (OR 2.56, 95%CI 1.05-6.39, p0.035).
Conclusioni. Lo studio ha messo in evidenza una maggiore probabilità di raggiungere la remissione di malattia nei pazienti in terapia con Abatacept quando associato a Methotrexate. Lo studio evidenzia la necessità di individuare nuovi biomarcatori per una terapia personalizzata in pazienti affetti da AR.

	Analisi univariata			Analisi multivariata	
	Remissione (n=28)	Non Remissione (n=93)	P	OR (95%ci)	p
Maschi, n (%)	10 (35.7%)	19 (20.4%)	0.97		
Età all'inizio di ABT	56.1 (13.4)	60.0 (13.3)	0.04		
Età alla diagnosi	43.9 (17.0)	41.7 (16.0)	0.970		
BMI D	24.3 (3.4)	25.4 (3.9)	0.490		
Linea Biologica	2.4 (1.3)	2.7 (1.1)	0.260		
FR + (%)	24 (85.7%)	66 (71.0)	0.117		
ACPA + (%)	22 (78.6%)	62 (66.7%)	0.231		
Bio-NAIVE (%)	10 (52.6%)	18 (43.9%)	0.528		
csDMARD (%)	24 (85.7%)	67 (72.0%)	0.142		
MTX (%)	19 (67.9%)	42 (45.2%)	0.035	2.56 (1.05-6.39)	0.035
Steroide (%)	20 (71.4%)	72 (77.4%)	0.515		
DAS28 basale	4.8 (1.0)	5.1 (0.9)	0.580		

INDEX

PO:08:153

MODIFICA DELLA TERAPIA CON JAK INIBITORI IN SEGUITO AL CAMBIAMENTO DEI CRITERI DI RIMBORSABILITÀ AIFA IN ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO IN EMILIA ROMAGNA (JAK-SWAP RER)

M. Raschellà [1], M. Rizzo [1], S. Marturano [1], S. Mingardo [1], M. Di Nunzio [1], F.L. Renzullo [2], F. Cirilli [1,2], F. Girelli [2], F. Pignatti [3], F. Ursini [3], L. Vultaggio [4], P. Cataleta [4], E. Bravi [5], E. Arrigoni [5], A. Bortoluzzi [1], M. Govoni [1], E. Silvagni

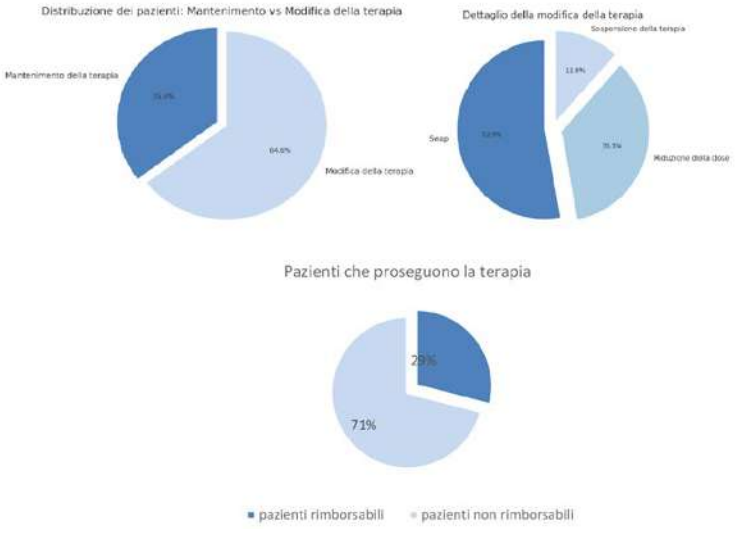
[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara e Azienda, Ferrara; [2]UO Medicina Interna, Ospedale GB Morgagni - Pierantoni di Forlì; [3]UOC Reumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [4]UO Reumatologia, AUSL Romagna Ospedale di Ravenna; [5]UO Reumatologia, Azienda USL di Piacenza

Scopo dello studio. In artrite reumatoide (AR), in assenza di validati biomarcatori predittivi di risposta alle terapie, la scelta terapeutica con farmaci biologici (bDMARDs) o target sintetici (tsDMARDs) è modulata in base a fattori di stratificazione di tipo clinico, nonché sulla base delle raccomandazioni e su considerazioni regolatorie basate sul rapporto costo/beneficio. Come pubblicato da AIFA sulla Gazzetta Ufficiale del 10 marzo 2023, poi modificata il 28 aprile 2023, è stata autorizzata la rimborsabilità del SSN dei farmaci JAK-inibitori (JAKis) per il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa unicamente per pazienti senza determinati fattori di rischio (FdR) e con un precedente impiego di bDMARDs non efficace.
L'obiettivo primario di questo studio è valutare le caratteristiche cliniche e demografiche che si associano alla modifica della terapia in atto con JAKis rispetto al suo mantenimento.
Materiali e metodi. Si tratta di uno studio multicentrico osservazionale prospettico di coorte. Tra marzo 2023 a maggio 2024, sono stati arruolati pazienti con AR in fase di remissione (REM)/low disease activity (LDA) stabile da almeno 6 mesi in corso di terapia con JAKis per cui è stato opzionata una modifica terapeutica in considerazione del soddisfacimento delle condizioni di mancata rimborsabilità SSN secondo le indicazioni di AIFA. Come gruppo di controllo sono stati considerati i pazienti per i quali si è ritenuto opportuno mantenere la terapia con JAKis (sia perché soddisfacevano i criteri di rimborsabilità, sia perché il passaggio ad altro farmaco è stato ritenuto clinicamente non opportuno/possibile dal medico prescrittore). L'associazione fra variabili clinico-demografiche e atteggiamento terapeutico è stata analizzata mediante regressione logistica univariata.
Risultati. In totale sono stati arruolati 48 pazienti (Tabella 1). Tra questi, 17 hanno subito una modifica della terapia con

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e di malattia alla valutazione iniziale.

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE	
Età media (anni)	59.6(± 13.00)
Sesso (N, %)	8 M (17 %), 40 F (83 %)
Abitudine tabagica (N, %) Ex-fumatore Fumatore Non fumatore	 17 (36%) 9 (19%) 22 (45%)
Durata media di malattia (anni)	13.9(± 9.4)
Attività media di malattia (DAS28-PCR)	1.94 (± 0.65)

Figura 1.Distribuzione del mantenimento vs modifica della terapia con JAKi; dettaglio delle modifiche di terapia; rimbosabilità tra pazienti che proseguono la terapia.



INDEX

Tabella 2. Analisi univariata dei fattori associati alla decisione di modificare la terapia con JAKis.

	RR	p-value	[95% C.I.]
Età	3.00	0.079	[0.8 - 10.2]
Durata di malattia	1.33	0.653	[0.39 - 4.5]
Terapia di 1° linea	0.24	**0.028**	[0.07 - 0.8]
FdR cardiovascolari	15.00	**0.002**	[2.72 -82.6]
Abitudine tabagica attuale	0.89	0.885	[0.19 – 4.13]
Concomitante csDMARDs	1.10	0.867	[0.33 – 3.70]

JAKi (riduzione, sospensione o sostituzione) (Figura 1), mentre i restanti 31 hanno mantenuto il trattamento con JAKis, di cui 9 risultavano rimborsabili secondo la scheda AIFA. L'età ed una durata maggiore della malattia aumentano il rischio di modificare la terapia con JAKis, sebbene in modo non statisticamente significativo. Al contrario, essere in prima linea di trattamento è associato ad un rischio significativamente inferiore di modificare la terapia. Al contrario, la presenza di FDR cardiovascolari si associa ad un rischio maggiore di modificare la terapia in modo statisticamente significativo.

Conclusioni. Nonostante le dimensioni ridotte del campione, questa analisi multicentrica suggerisce che la modifica della terapia stabile con JAKi è stata esperita dai clinici in seguito alle modifiche dei criteri di rimborsabilità AIFA. Alcuni fattori, come la presenza di fattori di rischio cardiovascolari e la linea terapeutica possono influenzare tale decisione.

INDEX

PO:08:154

COMBINAZIONE DI CRITERI DI CLASSIFICAZIONE, BIOMARCATORI E INFORMAZIONI DEMOGRAFICHE PER MIGLIORARE LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE

A. Caproli [1], E. Garrafa [2], B. Holloway [3], M.A. Aure [3], C. Melus [3], C. Bentow [3], L. Martinez-Prat [3], S. Piantoni [1], M. Mahler [3], F. Franceschini [1]

[1]Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili, Brescia;
[2]Unità di Diagnostica di laboratorio, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, ASST Spedali Civili, Brescia;
[3]Headquarters & Technology Center Autoimmunity, Werfen, San Diego, CA, USA

Scopo del lavoro. L'artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica autoimmune che colpisce principalmente le articolazioni diartrodiali con infiammazione, iperplasia sinoviale, degradazione cartilaginea e ossea. Attualmente, la diagnosi di AR si basa su un approccio combinato che include l'anamnesi del paziente, esami clinici e il dosaggio di indici infiammatori e di marcatori sierologici. Questi ultimi sono il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (CCP), come raccomandato dai criteri di classificazione per AR del 2010. Lo studio aveva come scopo quello di valutare questi marcatori sierologici facendo un'analisi per età e per sesso, utilizzando sieri consecutivi di pazienti con AR e non-AR afferenti ad un laboratorio italiano di diagnostica.

Materiali e metodi. Centocinquanta sieri di pazienti con AR e 241 di non-AR (varie malattie reumatologiche, malattie del connettivo, altri disordini autoimmuni, interstiziopatia polmonare) sono stati testati mediante immunodosaggi a chemiluminescenza per la rilevazione di CCP (IgG anti-CCP3), FR IgA e FR IgM (QUANTA Flash, Inova Diagnostics, San Diego, CA). La performance dei dosaggi è stata misurata utilizzando le curve ROC (Receiver Operator Characteristic). La prevalenza dei marcatori e i livelli di anticorpi sono stati analizzati insieme alle informazioni demografiche disponibili.

Risultati. Tra i pazienti con AR, 127 (84.7%) erano positivi per almeno un marcatore, mentre 23 (15.3%) erano sieronegativi (Figura 1A).

Dei 241 pazienti non-AR, 78 (32.3%) erano positivi per almeno un marcatore, mentre 163 (67.6%) erano risultati sieronegativi (Figura 1B). In tabella 1 sono riportati i dosaggi di anti-CCP3 IgG, FR IgA, FR IgM e un punteggio cumulativo a triplo marcatore, calcolato come somma composita arbitraria dei valori unitari dei 3 saggi, mentre le curve ROC sono mostrate in Figura 2.

La performance diagnostica dei tre biomarcatori misurate

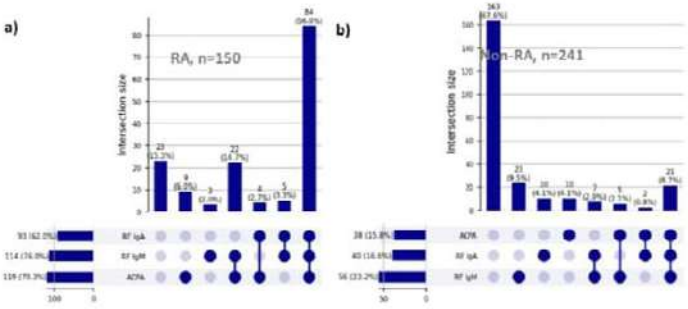


Figura 1. *Confronto della frequenza e combinazione dei marcatori tra il gruppo AR (n=150) [A] e non-AR (n=241) [B], utilizzando i cut-off raccomandati dal produttore.*

Tabella 1. *Performance dei biomarcatori e punteggio comulativo a triplo marcatore nell'intera coorte.*

Assay	Threshold category	Threshold (Units)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR- (95% CI)	LR+ (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
QF CCP3 IgG	Manufacturer's recommendation	20.0 CU	0.79 (0.72 - 0.85)	0.84 (0.79 - 0.88)	0.2 (0.2 - 0.3)	5.0 (4.9 - 5.0)	20.5 (12.1-34.7)
	Optimal*	21.2 CU	0.79 (0.71 - 0.85)	0.84 (0.79 - 0.89)	0.3 (0.3 - 0.3)	5.0 (4.9 - 5.0)	19.7 (11.7 - 33.2)
QF RF IgA	Manufacturer's recommendation	20.0 CU	0.62 (0.54-0.69)	0.83 (0.78-0.88)	0.46 (0.4-0.4)	3.7 (2.8-5.1)	8.2 (5.1-13.2)
	Optimal*	10.6 CU	0.75 (0.68 - 0.82)	0.74 (0.68 - 0.80)	0.3 (0.3 - 0.3)	2.9 (2.9 - 3.0)	8.8 (5.5 - 14.1)
QF RF IgM	Manufacturer's recommendation AND Optimal*	5.0 IU/mL	0.75 (0.68 - 0.82)	0.77 (0.71 - 0.82)	0.3 (0.3 - 0.3)	3.2 (3.2 - 3.3)	10.1 (6.3 - 16.3)
Triple marker Cumulative score**	Optimal*	67.8 Combined Units	0.81 (0.73 - 0.87)	0.83 (0.77 - 0.87)	0.2 (0.2 - 0.2)	4.6 (4.6 - 4.7)	19.8 (11.7 - 33.4)

INDEX

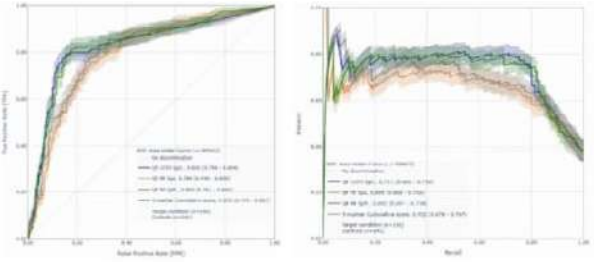


Figura 2. *Curve ROC e di precisione che mostrano le performance degli immunodosaggi a chemiluminescenza e un punteggio cumulativo nell'intera coorte.*

Tabella 2. *Performance diagnostiche dei singoli marcatori misurata per area sotto la curva (AUC), per gruppo d'età e sesso nel gruppo AR e non-AR.*

Demographic parameter	Age			Gender	
Grouping	16-53	53-66	66-87	Male	Female
RA vs. non-RA (N)	43 vs. 89	58 vs. 75	50 vs. 79	39 vs.61	112 vs. 190
CCP3	0.867 (0.810-0.925)	0.828 (0.764-0.892)	0.784 (0.713-0.855)	0.780 (0.699-0.861)	0.845 (0.804-0.885)
RF IgA	0.853 (0.792-0.913)	0.807 (0.740-0.874)	0.733 (0.656-0.809)	0.735 (0.649-0.822)	0.825 (0.782-0.867)
RF IgM	0.850 (0.789-0.911)	0.807 (0.740-0.874)	0.732 (0.655-0.808)	0.748 (0.663-0.833)	0.824 (0.781-0.867)

dall'area sotto la curva (AUC) risulta più elevata nel gruppo di età 16-52 anni (CCP3: 0.867 [0.810-0.925], FR IgA (0.853 [0.792-0.913], FR IgM: 0.850 [0.789-0.911]) rispetto a 53-66 e 66-87 con AUC compresa tra 0.732 e 0.828. Lo stesso fenomeno è stato osservato confrontando i dosaggi dei marcatori tra le femmine (CCP3: 0.845 [0.804-0.885], FR IgA 0.825 [0.782-0.867], FR IgM (0.824 [0.781-0.867]) rispetto ai maschi con AUC compresa tra 0.735 e 0.780 (Tabella 2).

Conclusioni. La diagnosi di artrite reumatoide può essere ulteriormente migliorata dalla combinazione di marcatori sierologici consolidati, tenendo conto delle informazioni demografiche (età e sesso). L'elaborazione di un algoritmo diagnostico costituito da biomarcatori e informazioni demografiche, in cui è possibile aggiungere varie informazioni cliniche, rappresenta il futuro per la diagnosi di molte condizioni cliniche, anche in ambito reumatologico.

INDEX

PO:08:155

EVALUATING CLINICAL RESPONSE TO TOFACITINIB: RESULTS FROM A MONOCENTRIC PROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.A. Pacucci, F.G. Lazzaro, R. La Ferrara, G. Wlderk, M. Murdolo, M.R. Gigante, L. Petricca, S. Alivernini, M.A. D'Agostino
UOC Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Aim of the study. Janus Kinase (JAK) Inhibitors are synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs approved for the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). They have been shown to be highly effective in controlling RA symptoms and inflammation. Despite their effectiveness in controlling the disease activity, given to the emerged data showing the increasing frequency of thromboembolic events in patients treated with Tofacitinib, there is unmet need in patients' stratification. The aim of the study was to evaluate clinical response to tofacitinib in real life cohort of RA patients and to investigate possible baseline prognostic factor of early response to therapy.
Methods. We enrolled RA patients eligible to JAK-i treatment, in an outpatient setting following a "treat to target" strategy. At baseline and at 12 weeks, clinical parameters of disease activity, comorbidities, Body Mass Index (BMI), and laboratory data were collected. At baseline, anti-CCP antibodies and Rheumatoid Factor (RF) were collected and at every time point, each enrolled patient underwent to a bilateral ultrasound assessment of synovitis (using Gray-Scale and Power-Doppler according to the Outcome Measure in Rheumatology (OMERACT) definition and EULAR-OMERACT scoring system of severity) of wrists, MCP (1-5), PIP (1-5), knee, ankles and MTP (1-5) performed by an expert rheumatologist blinded to clinical findings. Afterwards, rate of treatment response was recorded based on the ACR/EULAR core set criteria.
Results. 50 consecutive patients fulfilled the 2010 ACR/EULAR criteria, were enrolled (F:M=47:3; age=52±12.7 years; mean disease duration =12±7.2 years; and 16% smokers). At baseline, all the enrolled patients had moderate/severe disease activity (DAS28 (PCR) =4.5±0.6 and CDAI=22.5±6).18(36%) of patients received tofacitinib as first line treatment. At week 12, 22 patients (44%) achieved a state of disease remission according to ACR/EULAR core set criteria. No differences were observed at baseline in clinical, ultrasound and immunological features between patients who achieved remission at 12 weeks and who did not. However, RA patients who received Tofacitinib as first line treatment showed a slightly higher rate of remission compared to RA patients receiving it as third line, although the difference did not reach a statically significant difference (p=0.08). Finally, no drug related side effects were recorded, including cardiovascular and/or infective events, after 12 weeks of therapy.
Conclusions. Tofacitinib was confirmed to be an effective therapy able to reduce disease activity in almost 50% of RA patients after 12 weeks of therapy, with no measurable short time side effect. No baseline predictors were identified to discriminate patients reaching or not therapeutic response at 12 weeks. Longer follow up is requested to evaluate maintenance of remission and possible baseline predictive factors.

INDEX

PO:08:156

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK INHIBITORS

G. Cruciani, G. Cafaro, L. Bruno, R. Dal Pozzolo, A. Colangelo, F. Tromby, M. Nicchi, B. Pianese, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci, C. Perricone
Università degli Studi di Perugia - Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Perugia

Objective. Treatment with JAK inhibitors (JAKi) of patients with Rheumatoid Arthritis (RA) has been demonstrated to be highly effective. Nonetheless, the safety profile of these drugs has been recently revised due to a possible greater risk of MACE and cancer in patients aged >65 years, at increased risk of MACE, smokers or previous smokers and those at increased risk of cancer. Data from real life studies show contradictory results. So far, the use of cardiovascular risk charts has not been systematically performed in patients treated with JAKi in order to better stratify patients. Thus, we studied the modifications of the CV risk using a validated chart, 3 months after the beginning of treatment with Filgotinib and Tofacitinib in patients with RA.

Methods. RA patients diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 criteria were evaluated. Filgotinib 200 mg/day was started in 9 pts and Tofacitinib 5 mg bid in 6. The inclusion criteria were patients of any sex, age 35-69 years, failure of therapy with at least 1 csDMARD and 1 b/tsDMARD, moderate/severe disease activity (DAS28>3.2) and the presence of negative prognostic factors for RA. The main demographic, clinical and laboratory parameters were collected at baseline (T0) and then after 3 months (T3) of treatment. The CV risk was assessed using Progetto cuore risk chart.

Results. 15 RA patients were evaluated (93.3% F, 6.7% M), the mean age was 56.3±14.15 years and the mean disease duration was (9.2±6.7 years). Disease activity (DAS28ESR) was significantly reduced in all patients at 3 months. No adverse events were observed. Patients at baseline had mild or moderate CV risk according to Progetto Cuore. The risk was significantly higher in patients treated with tofacitinib at T0 compared to filgotinib. In all patients, a trend to a reduction of Progetto cuore risk was observed, although not significant. At T3 follow-up, the Progetto cuore risk was confirmed to be higher in patients treated with tofacitinib.
The baseline total cholesterol, LDL and triglycerides were higher in patients treated with tofacitinib and LDL were significantly higher at T3 in patients treated with tofacitinib compared to those treated with filgotinib (P=0.04) (Table 1). The Progetto cuore risk at baseline correlated with BMI (P=0.006; r=0.831) and ESR (P=0.008; r=0.809).

Conclusion. The present study suggests that treatment with JAK inhibitors is effective and may decrease the cardiovascular risk in patients with mild to moderate risk. We encourage the use of CV risk charts to identify patients with RA treated with JAKi potentially at risk of MACE.

Table 1 - Disease activity, lipid profile, Progetto cuore risk in patients treated with filgotinib and tofacitinib at baseline and 3 months of follow-up.

	FILGOTINIB				TOFACITINIB				P value Filgo vs Tofa T0	P value Filgo vs Tofa T3
	T0		T3		T0		T3			
	mean	DS	mean	DS	mean	DS	mean	DS		
$DAS28_{ESR}$	5.20	1.22	4.50	0.91	4.64	0.91	3.75	1.27	ns	ns
ESR (mm/h)	17.67	26.6	15.67	20.1	32.3	12.8	21.83	10.3	0.01	ns
CRP (mg/dl)	0.52	0.56	0.56	0.47	0.48	0.40	0.65	0.65	ns	ns
TOT CHOLESTEROL (mg/dl)	166.8	46.25	170.6	54.09	212.2	25.14	233.01	36.33	0.049	ns
HDL (mg/dl)	72	21.1	85	20.6	59.8	10.3	70.00	16.1	ns	ns
LDL (mg/dl)	84.44	39.33	91.89	39.3	114.8	26.29	131.80	29.9	ns	0.04
TRIGLYCERIDES(mg/dl)	92	38.38	100.70	43.95	117.7	83.05	85.67	44.46	ns	ns
CREATININE (mg/dl)	0.63	0.15	0.67	0.14	0.79	0.13	0.72	0.10	ns	ns
GOT (U/l)	26.56	9.46	27.01	9.97	23.83	7.39	22.33	6.50	ns	ns
GPT (U/l)	19.67	8.53	22.22	7.34	20.17	4.07	22.17	2.79	ns	ns
PROGETTO CUORE (10 years risk %)	2.19	2.52	1.53	1.58	6.5	4.81	6.17	4.94	0.049	0.01

INDEX

PO:08:157

INTERESSAMENTO CERVICALE IN CORSO DI AR: UN RARO CASO DI SIRINGOMIELIA

C. Bochicchio [1,2], C. Iannone [1,2], G. Cincinelli [1,2], M.D. Dal Fabbro [1,2], C. Riboldi [1,2], M.R. Pellico [1,2], A. Murgo [1], R. Caporali [1,2]
[1]Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. Si riporta il caso di un paziente con diagnosi di artrite reumatoide (AR) sieropositiva ad alto titolo dal 2017, in scarso controllo terapeutico e sospetto recente impegno cervicale C1-C2.
Materiali e metodi. Il materiale utilizzato per la presentazione del caso clinico si basa sulla revisione della documentazione clinica.
Risultati. JD, uomo di 80 anni, con anamnesi patologica remota positiva per cardiopatia ischemica e carcinoma prostatico, in recente diagnosi di duplice carcinoma (vescica e colon) in terapia medica, giungeva alla nostra attenzione per peggioramento del quadro clinico poliarticolare, associato a rialzo degli indici di flogosi (SDAI 48.4), nonostante terapia in atto con Methotrexate 15 mg e Metilprednisolone 4 mg/die. Nel sospetto di interessamento cervicale di malattia, in presenza di segno di Lhermitte positivo, e alla luce delle limitate possibilità terapeutiche legate all'anamnesi oncologica del paziente, si ricoverava presso il nostro Centro.
All'ingresso le condizioni del paziente si caratterizzavano per un impegno poliarticolare periferico, con intensa sintomatologia dolorosa e rigidità a livello di spalle e rachide cervicale, parestesie e ipostenia ai quattro arti e sintomatologia da sindrome delle gambe senza riposo. A valutazione neurologica, emergeva una risposta anomala al riflesso cutaneo plantare a sinistra con deambulazione di tipo paretico omolateralmente, suggestivo di interessamento del tratto corticospinale in assenza di deficit sensitivi obiettivabili. Si eseguiva studio RX e RMN del rachide cervicale con riscontro di conservati rapporti a livello atlo-epistrofeo, senza segni di sinovite, ed evidenza di spondilo-unco-artrosi, retrolistesi C2-C3 e bulging del disco a C5-C6. Ad approfondimento, il paziente eseguiva TC encefalo (esiti ischemici ai nuclei della base e corno anteriore del ventricolo laterale sn) e RMN rachide dorso-lombo-sacrale, da cui emergeva la presenza di distensione fluida intra-midollare tra D6 e D12, reperto compatibile con quadro di siringomielia: a valutazione neurochirurgica, in considerazione delle plurime comorbidità del paziente, non veniva posta indicazione a intervento chirurgico.
Previa esecuzione di screening epatiti e quantiferon test, entrambi negativi, e nulla osta oncologico e urologico, si optava per avvio di terapia con Tocilizumab, in virtù del suo profilo di sicurezza e tollerabilità.
Conclusioni. L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria cronica autoimmune che fino al 86% dei casi può comportare un interessamento del rachide cervicale1, in particolare sinovite dell'articolazione atlo-odontoidea ed erosioni del dente dell'epistrofeo con conseguente sublussazione e compressione midollare. In letteratura sono descritti rari casi di siringomielia in pazienti affetti da AR, in particolare in assenza di evidente interessamento C1-C2 all'imaging. Il caso in esame sottolinea l'importanza di un'attenta valutazione dei pazienti con artrite reumatoide e sintomi neurologici per evitare di incorrere nel ritardato o mancato riconoscimento di condizioni rare associate.

BIBLIOGRAFIA

1. Giner J, et al. 2019; 318-25. https://doi.org/10.1016/J.NRL.2016.09.010

INDEX

PO:08:158

RHEUMATOID ARTHRITIS BIOMARKERS CORRELATION AND MALE GENDER PREDICTIVITY TO LUNG ULTRASOUND PARENCHYMAL AND PLEURAL ABNORMALITIES: A MONOCENTRIC CROSS-SECTIONAL STUDY

F. Bandinelli [1], M. Benucci [1], I. Mallia [2], I. Mauro [2], N. Pecani [2], F. Ligobbi [1], M. Manfredi [3], S. Guiducci [2], B. Lari [3], V. Grossi [3], M. Infantino [3], G. Giannasi [4]

[1]Rheumatology Department, San Giovanni di Dio Hospital, Usl Tuscany Center, Florence; [2]Department of Experimental and Clinical Medicine, Division of Rheumatology, University of Florence; [3]Immunology and Allergology Laboratory Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Usl Tuscany Center, Florence; [4]Emergency Department, San Giovanni di Dio Hospital, Usl Tuscany Center, Florence

Aim. The aims of the present study were to evaluate in rheumatoid arthritis (RA) patients

1) the prevalence of pleural (PLUS) and parenchymal (PAUS) lung ultrasound (LUS) abnormalities and their possible correlation to clinical and serological biomarkers;
2) the predictivity of gender, smoking habit, previous infections, treatments;
3) the differences of LUS between sexes.

Material and methods. We collected data of 155 (15 early and 140 late) RA patients with mild respiratory symptoms, evaluating PLUS and PAUS, at fourteen lung areas, and finally summing scores.

Results. LUS were completely negative only in 13/155 (8,4%) and correlated to age (0.0001), rheumatoid factor (p 0.001) and ACPA (p 0.001); PLUS, also to IL6 (p 0.02). The male gender was predictive to LUS (p 0.001), that was higher than women. Other potential risk factors were independent, except biological treatments that showed a low predictivity only to PLUS ($p<0.05$).

Conclusion. LUS is an useful technique in RA low respiratory symptoms and correlates with age, the most important RA biomarkers, and male sex.

INDEX

PO:09:161 - PO:09:172 SESSIONE POSTER

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

INDEX

PO:09:161

SODDISFACIMENTO DEGLI OBIETTIVI DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA

I. Pianesi, E. Cipolletta, A. D'Addario, D. Zompa, V. Maccarrone, F. Salaffi
Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Dipartimento Scienze Cliniche Molecolari, UNIVPM, Jesi

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da gotta hanno un rischio cardiovascolare maggiore rispetto a quello della popolazione generale (1). L'obiettivo di questo studio è quello di valutare quale sia il reale tasso di soddisfacimento degli obiettivi di prevenzione cardiovascolare della Società Europea di Cardiologia (ESC) pubblicati nel 2021 nei pazienti con gotta (2).
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato i dati basali di una coorte di pazienti affetti da gotta (in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR 2015 [3]) reclutati tra il giugno 2023 e l'aprile 2024. Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione clinico-laboratoristica volta a raccogliere dati sui fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e non (ad esempio età, sesso, abitudine tabagica, indice di massa corporea, circonferenza vita, attività fisica, pressione arteriosa sistemica, pregressi eventi cardiovascolari, comorbidità come il diabete e l'insufficienza renale che aumentano il rischio cardiovascolare, colesterolo totale, HDL, LDL, emoglobina glicata e trigliceridi) e a misurare il livello di aderenza alla terapia farmacologica in atto (Morinsky medication adherence scale). Sono state inoltre registrate le caratteristiche cliniche specifiche dell'artropatia gottosa (durata di malattia, tofi sottocutanei, uricemia, etc.). Tutti i pazienti con rischio cardiovascolare basso o moderato sono stati inoltre sottoposti ad un esame ecografico delle arterie carotidi e femorali per evidenziare l'eventuale presenza di placche aterosclerotiche misconosciute.
In ogni paziente, abbiamo calcolato il rischio cardiovascolare individuale e successivamente il tasso di soddisfacimento degli obiettivi di prevenzione cardiovascolare come definiti dalle raccomandazioni ESC 2021 (2) e riportati nella Tabella 1.
Risultati. Sono stati reclutati 91 pazienti (Tabella 2). Di questi, il 15,38% aveva un rischio CV moderato-basso, il 20,88 % un rischio alto e il 63,74% un rischio molto alto. Solo il 5.50% dei pazienti ha soddisfatto tutti gli obiettivi di prevenzione cardiovascolare come delineati dalle raccomandazioni ESC 2021. In particolare i target maggiormente disattesi sono stati quello del colesterolo LDL e dell'attività fisica, seguiti dalla pressione arteriosa, dai trigliceridi, dal fumo e infine dal diabete (Figura 1).
Conclusioni. Solo una minoranza dei pazienti con gotta soddisfa gli obiettivi di prevenzione cardiovascolare ESC del 2021. Questo dato, alla luce dell'elevato rischio cardiovascolare associato alla gotta, impone una maggior attenzione da parte della comunità medica alla stima dei fattori di rischio cardiovascolare e, di conseguenza, alla attuazione di appropriate misure educazionali e/o farmacologiche necessarie a ridurre il rischio cardiovascolare in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferguson LD, et al. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00338-7.
2. Visseren FLJ, et al. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
3. Neogi T, et al. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.

Tabella 1. Obiettivi di prevenzione secondo le raccomandazioni ESC 2021

Colesterolo LDL	Inferiore a 100 mg/dl. Obiettivi intensificati: Se <70 anni e rischio CV alto: inferiore a 70 mg/dl. Se <70 anni e rischio CV molto alto e/o malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata: inferiore a 55 mg/dl.
Attività fisica	Praticare almeno 150-300 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75-150 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa.
Fumo	Cessazione del fumo.
Pressione arteriosa sistolica	Inferiore a 140 mmHg (fino a < 130 mmHg se ben tollerata).
Pressione arteriosa diastolica	Inferiore a 80 mmHg.
Trigliceridi	Inferiore a 150 mg/dl.
Diabete Mellito	Emoglobina glicata inferiore a 53 mmol/mol (<7%). Se rischio CV alto: C-LDL inferiore a 70 mg/dl. Se rischio CV molto alto (malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o danno d'organo severo): C-LDL inferiore a 55 mg/dl.

Figura 1. Tasso di mancato soddisfacimento dei singoli obiettivi di prevenzione cardiovascolare secondo le raccomandazioni ESC 2021

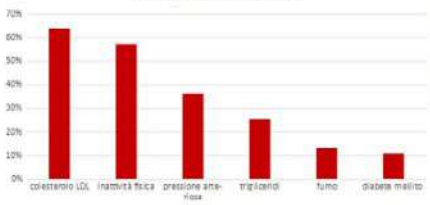


Tabella 2. Dati demografici e clinici dei pazienti con gotta

	Intera coorte (N=91)
Età, media e DS	67 (57,75)
Sesso - maschile, n (%)	86 (94.5%)
Fumo di sigaretta, n (%)	12 (13.2%)
Body Mass Index, media e DS	27 (25,30)
Circonferenza vita, media e DS	104 (98,114)
Attività fisica, n (%)	39 (42.9%)
Precedenti eventi CV, n (%)	16 (17.6%)
Storia familiare di prematuri eventi CV, n (%)	14 (15.4%)
Dislipidemia, n (%)	46 (50.5%)
Diabete mellito di tipo II – senza danno d'organo, n (%)	9 (9.9%)
Diabete mellito di tipo II – con danno d'organo, n (%)	1 (1.1%)
Alterata glicemia a digiuno, n (%)	24 (26.4%)
Ipertensione arteriosa, n (%)	54 (59.3%)
Misurazione pressione arteriosa sistolica, media e DS	132 (120,144)
Misurazione pressione arteriosa diastolica, media e DS	80 (70,87)
Colesterolo totale, media e DS	172 (126,221)
Colesterolo LDL, media e DS	100 (32,136)
Trigliceridi, media e DS	100 (33,168)
Emoglobina glicata, media e DS	37 (34,42)
Uricemia, media e DS	5.8 (4.6,7.4)
Durata di malattia (gotta-anni), n (%)	9 (4,20)
Tofi sottocutanei, n (%)	3 (3.3%)
Rischio CV – moderato/basso	14 (15.38%)
Rischio CV - alto	19 (20.88%)
Rischio CV - molto alto	58 (63.74%)

INDEX

PO:09:162

STUDIO DEL POTENZIALE INFIAMMATORIO DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO E PIROFOSFATO DI CALCIO IN VITRO E SUL LIQUIDO SINOVIALE

A.C. Damasco, C. Baggio, G. Striani, G. Cozzi, L. Scagnellato, R. Ramonda, F. Oliviero
Università di Padova, Dipartimento di Medicina (DIMED), Unità di Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Le artriti microcristalline, gotta e artropatie da cristalli di pirofosfato di calcio (CPPDD), si caratterizzano per la presenza nel liquido sinoviale (LS) rispettivamente di cristalli di urato monosodico (MSU) e pirofosfato di calcio (CPP). Lo scopo di questo lavoro è stato quello di differenziare il potenziale infiammatorio dei cristalli sia in vitro che nel LS di pazienti con gotta e CPPDD.
Materiali e metodi. I LS (n = 20) sono stati prelevati da pazienti con gotta (n=10) e CPPDD (n=10), giunti presso l'ambulatorio di diagnostica articolare o pronto soccorso per la presenza di versamento articolare acuto. Il LS è stato analizzato secondo metodica di routine con determinazione della conta totale e differenziale leucocitaria e ricerca di microcristalli. Sono state analizzate le concentrazioni delle seguenti citochine tramite ELISA: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TGFβ, TNFα. I campioni sono stati sottoposti a un'analisi citologica volta a valutare i diversi subset neutrofilici attraverso colorazione di May-Grünwald Giemsa. Gli esperimenti in vitro sono stati condotti su monociti estratti da donatori sani (n=3). I monociti sono stati stimolati per 24h con concentrazioni note di cristalli MSU e CPP (0,025 e 0,05 mg/ml), per poi valutare l'attività metabolica delle cellule (MTT test). Successivamente è stata valutata l'IL-1β intracellulare e rilasciata nel surnatante.
Risultati. Le caratteristiche infiammatorie dei LS da gotta e CPPDD erano rispettivamente: GB: 14822±9223 cell/mm^3, PMN: 85,5±9,8% e GB: 19141±15065 cell/mm^3, PMN: 88,8±7,9%. Sebbene la differenza non sia risultata significativa, i LS ottenuti da pazienti con CPPD in fase acuta risultano con un grado infiammatorio più elevato. Inoltre, nel gruppo CPPDD è stata rilevata la tendenza a una minore quota di neutrofili immaturi e una maggiore morte cellulare. Le concentrazioni delle citochine analizzate sono risultate come segue:
IL-1β: CPP->21.5±25.8; MSU->11.8±11.8 pg/mL
IL-6: CPP->35±36; MSU->17±25 ng/mL
IL-8: CPP->863.1±648.7; MSU->371.6 ± 221.6 pg/mL
IL-10: CPP->22.2±9; MSU->7±1 pg/mL ($p<0.05$
TGFβ: CPP->2.7±3.9; MSU->3.7±5 ng/mL
TNFα: CPP->13.3±21; MSU->24.1±26 pg/mL.
Inoltre, confrontando gli effetti di MSU e CPP alle 24 h su monociti sani, sono emerse concentrazioni comparabili di IL-1β, associate a una minore vitalità cellulare e a un maggiore indice di fagocitosi dei cristalli CPP rispetto agli MSU.
Conclusioni. Questo studio preliminare ha dimostrato che i LS di pazienti con artrite da CPP, a differenza del gruppo affetto da gotta, sono caratterizzati da un'infiammazione più persistente, la quale sembra avere un effetto peggiore sulla vitalità cellulare. Questi dati potrebbero giustificare la diversa progressione clinica dei pazienti con artriti da microcristalli, più sostenuta e meno risolutiva nel caso delle artropatie acute da CPP.

INDEX

PO:09:163

ASSOCIAZIONE TRA LA PRESENZA DI TOFI RILEVATI ALL'ECOGRAFIA MUSCOLOSCHELETRICA E IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON GOTTA: RISULTATI AL BASALE DI UNA COORTE PROSPETTICA

A. Daddario, E. Cipolletta, I. Pianesi, V. Maccarrone, D. Zompa, F. Salaffi
Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Dipartimento di Scienze Cliniche Molecolari, UNIVPM, Jesi

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da gotta hanno un rischio cardiovascolare più elevato rispetto alla popolazione generale (1). Alcuni studi hanno correlato la presenza di tofi sottocutanei con una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare (2). Tuttavia, circa il 5-15% dei pazienti con gotta ha evidenza di tofi sottocutanei all'esame obiettivo (3), mentre, al contrario, fino al 30-45% ha evidenza di tofi all'ecografia muscoloscheletrica (4). L'obiettivo del presente studio è di valutare l'associazione tra i rilievi ecografici indicativi di depositi di urato monosodico e il rischio cardiovascolare in pazienti affetti da gotta.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato i dati basali di una coorte prospettica di pazienti affetti da gotta (definita secondo i criteri ACR/EULAR 2015 (5)).
Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una stima del rischio cardiovascolare secondo le raccomandazioni elaborate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) nel 2021 (6), analizzando dati demografici, laboratoristici e clinici.
Ciascun paziente è stato sottoposto ad un esame ecografico che ha valutato un set predefinito di articolazioni bilateralmente (articolazione metatarso-falangea del I dito, tendine d'Achille, caviglia, ginocchio, tendine popliteo, tendine patellare, articolazione metacarpo-falangea del II dito, polsi ed inserzione olecranica del tendine tricipite). La presenza di tofi, segno del doppio contorno ed aggregati è stata valutata in ogni sede, secondo le raccomandazioni del gruppo OMERACT (7) ed è stato calcolato uno score ecografico per ciascun rilievo ecografico indicativo di depositi di urato monosodico.
Risultati. Dei 78 pazienti reclutati, l'88% presentava un rischio cardiovascolare "alto" o "molto alto" ed il 12% un rischio "basso" o "moderato" (Tabella 1). Come evidenziato nella Tabella II, è emersa una correlazione positiva tra lo score ecografico dei tofi e il rischio cardiovascolare.
Conclusioni. La presenza di depositi tofacei sia sottocutanei che ecografici è associato ad un aumento del rischio cardiovascolare. Questi risultati rappresentano un esempio significativo di come l'ecografia muscolo-scheletrica, contestualmente alla valutazione globale (integrando elementi clinici e laboratoristici), può contribuire ad una migliore gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da gotta.

BIBLIOGRAFIA
1. Ferguson LD, et al. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00338-7.
2. Perez-Ruiz F, et al. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
3. Uhlig T, et al. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001628.
4. Hammer HB, et al. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217392.
5. Neogi T, doi: 10.1002/art.39254.
6. Visseren FLJ, et al. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
7. Christiansen SN, et al. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.011.

Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti con gotta.

	Intera coorte (N=78)
Età, media e DS	65.4 (12.3)
Sesso - maschile, n (%)	70 (90%)
Body Mass Index, media e DS	26.7 (2.5)
Fumo di sigaretta, n (%)	34 (44%)
Uricemia, media e DS	7.5 (1.2)
Tofi sottocutanei, n (%)	10 (13%)
N attacchi gotta nell'ultimo anno, media e DS	1.0 (2.1)
Rischio CV – basso	3 (4%)
Rischio CV – moderato	6 (8%)
Rischio CV – alto	40 (51%)
Rischio CV - molto alto	29 (37%)

Tabella 2. Associazione tra score ecografici e rischio cardiovascolare.

	Coefficiente di correlazione di Spearman	P value
Score ecografico dei tofi	0.28	0.04
Score ecografico del doppio contorno	0.003	0.95
Score ecografico degli aggregati	0.02	0.85

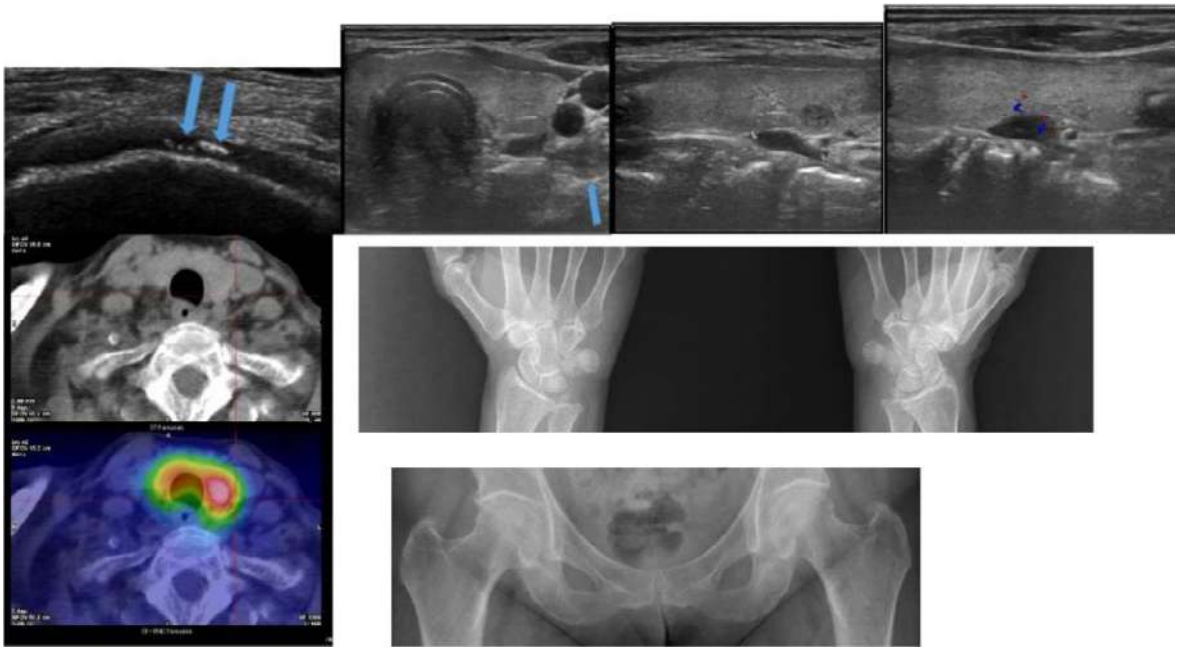
INDEX

PO:09:164

PSEUDOGOTTA E IPERPARATIROIDISMO: UN'ASSOCIAZIONE SPESSO SOTTOVALUTATA

C. Cabassi [1], L. Dardani [2], S. De Vincentis [3], C. Salvarani [2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio, Modena e Reggio Emilia; [2]Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; [3]AUSL Reggio Emilia

Scopo del lavoro. L'incidenza della condrocalcinosi nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo (IPTP) è più alta rispetto alla popolazione generale. In questi pazienti gli attacchi di pseudogotta (CPPD) e il rilievo radiologico di condrocalcinosi avvengono in età più precoce. La diagnosi precoce della condizione di IPTP è fondamentale per un corretto inquadramento clinico del paziente.
Materiali e metodi. Si descrive il caso clinico della paziente G.M. di anni 70. In anamnesi presentava vitiligine, psoriasi palmo-plantare, calcolosi renale, osteoporosi con frattura di polso destro, familiarità per AR (madre). Per episodi di artralgie con tumefazione alla caviglia destra veniva ipotizzata diagnosi di artrite psoriasica all'esordio. La paziente iniziava Salazopirina, poi sospesa per intolleranza. In seguito ricorrevano episodi di artrtite al polso destro poi al ginocchio destro, associati a febbre (38°) di alcuni giorni. All'ecografia muscolo-tendinea (Fig. 1) veniva riscontrata sinovite della tibiotarsica destra con condrocalcinosi al ginocchio destro, marcata sinovite di radiocarpica ed intercarpica destra con spot iperecogeni alla cartilagine triangolare. Il quadro risultava suggestivo per condrocalcinosi pertanto si impostava terapia con colchicina e steroide.
Nei mesi successivi si assisteva a plurime recidive di artrite al polso destro. Venivano pertanto richiesti esami del metabolismo fosfo-calcico.
Risultati. Agli esami si rilevava iperparatiroidismo PTH 50.6 pg/ml (v.n. 6,5-37,0), vitamina D 24.7 ng/ml, calcemia 9.9 mg/dl, fosforemia 3.2 mg/dl (rapporto Ca/P 3.09), ipercalciuria 365 mg/24h (5 mg/kg), fosfaturia 616 mg/24 h, BAP 30 µg/dl, CTX 1.81 ng/mL.
Si poneva diagnosi di IPTP complicato (osteoporosi severa ad aumentato turnover, calcolosi renale, condrocalcinosi) e si inviava la paziente a visita endocrinologica nel sospetto di adenoma paratiroideo. All'ecografia tiroidea (Fig. 2) si riscontrava un'area ipoecogena a margini ben definiti con polo vascolare riferibile in prima ipotesi a paratiroide ingrandita in sede posteriore al III medio del lobo tiroideo sinistro. Alla scintigrafia delle paratiroidi (Fig. 3) si evidenziava nodulazione iperattiva dietro al lobo tiroideo sinistro, come da possibile paratiroide ingrandita. Il quadro era meritevole di risoluzione chirurgica mediante paratiroidectomia.
Conclusioni. I reperti clinici, laboratoristici e strumentali erano suggestivi per artrite microcristallina secondaria a IPTP. Alla revisione dell'imaging si riscontravano cristalli intra-articolari alle radiografie effettuate prima dell'esordio dei sintomi (Fig. 4). Nei pazienti affetti da CPPD è quindi importante escludere un quadro di IPTP. La febbre associata all'artrite è caratteristica della CPPD e non dell'artropatia psoriasica. In letteratura sono riportati casi di persistenza di condrocalcinosi e attacchi di CPPD anche dopo paratiroidectomia.



INDEX

PO:09:165

VALUTAZIONE DEL DANNO RADIOLOGICO NEL DOLORE NEUROPATICO DELL'ARTROSI EROSIVA DELLA MANO

M. Molfese [1], M. Favero [1-2], M. Cacciavillani [3], F. Ometto [4], M. Lorenzin [1], G. Cozzi [1], L. Scagnellato [1], S. Vio [5], C. Briani [6], A. Doria [1], R. Ramonda [1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedale Università di Padova; [2]Medicina Interna I, Ospedale Cà Foncello, Treviso; [3]Centro Medico Specialistico, Laboratorio EMG, Synlab Data Medica, Padova; [4]Azienda ULSS 6 Euganea, Padova; [5]Unità di Radiologia, Azienda Ospedale Università di Padova; [6]Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurologia, Azienda Ospedale Università di Padova

Scopo del lavoro. L'artrosi erosiva (OAE) è una forma aggressiva di artrosi (OA) della mano. I pazienti affetti da OAE lamentano frequentemente sintomi suggestivi di dolore neuropatico (DN). Da una precedente analisi, la presenza di DN correlava con gli indici di attività di malattia. L'obiettivo di questo lavoro è di correlare le caratteristiche radiologiche dei pazienti affetti da OAE con la presenza di NP.

Materiali e metodi. In questo studio retrospettivo, sono stati inclusi pazienti affetti da OAE che presentavano sintomi compatibili con DN, valutata utilizzando i questionari specifici ID Pain per il dolore neuropatico (ID-Pain), Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), PainDETECT e Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) e i questionari di attività di malattia AUSCAN e DREISER. Le caratteristiche radiografiche sono state analizzate mediante l'atlante di Altman, valutando i seguenti parametri: osteofiti, riduzione della rima, erosioni, sublussazioni, sclerosi subcondrale e cisti subcondrali. Per ogni singola caratteristica è stato considerato lo scoring più grave a livello delle seguenti sedi articolari: interfalangee prossimali (IFP), interfalangee distali (IFD), trapezio-metacarpale (TMC) e trapezio-navicolare. Inoltre, è stato generato uno scoring composito per i seguenti parametri: osteofiti, riduzione della rima articolare ed erosioni. I dati sono stati espressi come mediana e differenza interquartile, mentre le correlazioni sono state valutate mediante test di Sperman (GraphPad Prism 6.0). Valori $p<0.05$ sono stati considerati significativi.

Risultati. Dei 34 pazienti studiati, 24 presentavano DN (70.6%) secondo il questionario ID-Pain. Mentre, utilizzando gli altri questionari specifici, la presenza di DN era del 41.2% con DN4 e del 67.6% con il PainDETECT. I pazienti con OAE erano per l'87.5% femmine, con un'età mediana di 65 anni (69.5-62.5) e durata di malattia 18 (22-12.5) anni.

Lo scoring radiologico totale degli osteofiti era mediamente 7 (8-6), della riduzione della rima 7.5 (8-7) e delle erosioni di 1 (2-1). Lo scoring totale degli osteofiti correlava con la durata di malattia ($p<0.01$, r 0.67) e con il numero di articolazioni tumefatte ($p=0.05$, $r=0.4$). Lo scoring totale delle erosioni correlava con la durata di malattia ($p=0.05$, $r=0.4$) e con il DREISER ($p=0.02$, r 0.47). I parametri dello scoring radiografico non correlavano con la presenza di dolore neuropatico valutato con i questionari specifici.

Conclusioni. La presenza di DN nei pazienti con EOA correla, da precedenti analisi, con gli indici clinici di malattia. Tuttavia il DN non sembra essere associato allo scoring radiografico dei seguenti parametri: osteofiti, riduzione della rima e erosioni. La durata di malattia correlava con le erosioni e con il numero di osteofiti, i quali correlano anche con il numero di articolazioni tumefatte. Inoltre, è stata evidenziata una correlazione fra lo scoring delle erosioni e l'indice di gravità di DREISER.

INDEX

PO:09:167

ANALISI D'EFFICACIA DELL'ECOGRAFIA RISPETTO ALLA RADIOGRAFIA NELL'INDIVIDUARE DEPOSITI DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO NEL GINOCCHIO ARTROSICO CANDIDATO A PROTESI TOTALE

M. Sette [1,2], A. Amati [1,2], M. Ferrito [1,2], L. Giudice [1,2], L. Ingrao [1,2], I. Suardi [1,2], G. Trignani [1,2], T. Campeggi [4,5], I. Scotti [2], O. De Lucia [2], A. Parafioriti [6], E.G. Favalli [1,2], R. Compagnoni [4,5], P.S. Randelli [3,5], R. Caporali [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [3]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milano; [4]Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche, Milano; [5]UOC I Clinica Ortopedica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [6]UOC Anatomia Patologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Scopo del lavoro. L'artrosi (OA) del ginocchio è una causa altamente prevalente di disabilità e dolore cronico negli anziani, spesso complicata dalla presenza di depositi di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD). Tuttavia, la rilevazione di CPPD tramite radiografia (RX), comunemente usata per valutare l'OA, può risultare difficile. L'ecografia (US) sta emergendo come alternativa promettente, grazie alla sua capacità di visualizzare dettagli anatomici che sfuggono all'RX. Questo studio confronta l'efficacia di RX e US nell'identificare CPPD in pazienti con OA primaria del ginocchio candidati a protesi totale di ginocchio (PTG), con l'esame istologico (EI) come gold standard.

Materiali e metodi. In questo studio monocentrico trasversale abbiamo reclutato pazienti con OA primaria del ginocchio di età superiore a 50 anni candidati a PTG tra febbraio e maggio 2024. I pazienti sono stati sottoposti pre-PTG a RX per stimare il grado di OA e a US per determinare il grado di sinovite, espresso secondo il sistema Global OMERACT/EULAR Synovitis Score (GLOESS), e la presenza di CPPD. Il tessuto sinoviale prelevato durante la PTG è stato analizzato per confermare la presenza di CPPD. Abbiamo condotto un'analisi statistica descrittiva della coorte, un'analisi di sensibilità (SE) e specificità (SP) con relative analisi ROC e calcolo del coefficiente K di Cohen per l'accordo tra le metodiche diagnostiche, e un test t di Student per valutare l'associazione tra i punteggi GLOESS tra soggetti con e senza CPPD istologici.

Risultati. Dei 18 pazienti reclutati (F: 15, 72%), 5 (28%) avevano CPPD all'EI. L'US ha identificato CPPD in 11 (61%) soggetti, mentre l'RX in 2 (11%). L'analisi ha dimostrato che l'US ha una sensibilità del 100% e una specificità del 54%, mentre l'RX ha una sensibilità del 20% e una specificità del 92%. L'area sotto la curva ROC è stata di 0.77 per l'US e di 0.56 per la RX. L'associazione tra US ed EI è risultata significativa (χ^2=4.44, p=0.036), mentre non lo era tra RX ed EI (χ^2=0.54, p=0.457). Abbiamo riscontrato inoltre una moderata concordanza diagnostica tra US ed EI (k di Cohen=0.4), mentre solo lieve tra RX ed EI (k= 0.15). Non è invece emersa una differenza statisticamente significativa (p=0.520) tra i punteggi GLOESS tra soggetti con e senza CPPD all'EI.

Conclusioni. L'US si è dimostrata significativamente più sensibile dell'RX nell'identificare i depositi di CPPD nei pazienti con OA del ginocchio, benché il grado di sinovite non correli con la presenza istologica di CPPD. L'associazione tra US ed EI sembrerebbe supportare l'affidabilità dell'US nella diagnosi di CPPD. Questi risultati, benché ottenuti da un campione di pazienti esiguo, suggeriscono di adottare dell'US nella pratica clinica per una migliore gestione dei pazienti con OA del ginocchio candidati a PTG.

INDEX

PO:09:168

COSTRUZIONE E VALIDAZIONE DI UNA DEFINIZIONE DI ARTRITE ACUTA DA CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO (CPP) DA PARTE DEL PAZIENTE NELLA CPPD

D. Rozza [1], C.A. Scirè [1,2], M. Andres [3], S. Ottaviani [4], T. Pascart [5], J.E. Rosa [6], E. Filippucci [7], A. Abhishek [8], E. Cipolletta [7,8]

[1]Centro Studi SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [2]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza; [3]Dipartimento di Reumatologia, Dr Balmis General University Hospital-ISABIAL, Alicante, SPAIN; [4]Dipartimento di Reumatologia, Hôpital Bichat APHP Paris Nord and Université de Paris, France; [5]Dipartimento di Reumatologia, Saint-Philibert Hospital, Lille Catholic University, Lille, France; [6]Ospedale Italiano di Buenos Aires, Argentina; [7]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [8]Academic Rheumatology, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

Scopo del lavoro. Ad oggi non esistono definizioni di artrite acuta da cristalli di pirofosfato di calcio (CPP) che consentano la valutazione dell'efficacia terapeutica in studi longitudinali sulla malattia da deposizione di cristalli di CPP (CPPD). L'obiettivo di questo studio è di elaborare e validare una definizione riportata dal paziente di artrite acuta da CPP in pazienti con diagnosi certa di CPPD (presenza di cristalli di CPP all'esame del liquido sinoviale).

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale trasversale internazionale con sette centri partecipanti di quattro nazioni (Argentina, Francia, Italia e Spagna). I pazienti, arruolati consecutivamente durante visite ambulatoriali, accesso al pronto soccorso, o ricovero ospedaliero con diagnosi di CPPD (escludendo diagnosi simultanee di altre artriti infiammatorie), sono stati valutati indipendentemente da due reumatologi. Il giudizio di un reumatologo esperto è stato utilizzato come gold standard per stabilire la presenza di artrite acuta. Le misure patient-defined sono state raccolte indipendentemente tramite un questionario standardizzato per la CPPD dal secondo reumatologo.

Il dataset è stato diviso in un training set (70%) e un testing set (30%) per la validazione interna dei parametri stimati. Sono stati sviluppati alberi classificativi CART con parametro di costo-complessità scelto attraverso cross-validazione per evitare l'eccessivo adattamento ai dati (overfitting).

Sono stati costruiti modelli additivi (numero-di-criteri) con peso pari a uno per ogni variabile risultata associata all'outcome di artrite acuta. L'associazione è stata valutata attraverso modelli di regressione logistica multi-variabile con selezione stepwise.

L'accuratezza delle definizioni sviluppate è stata riportata mediante sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN), e area sotto la curva ROC (AUC).

Figura 1. Albero classificativo con metodologia CART.

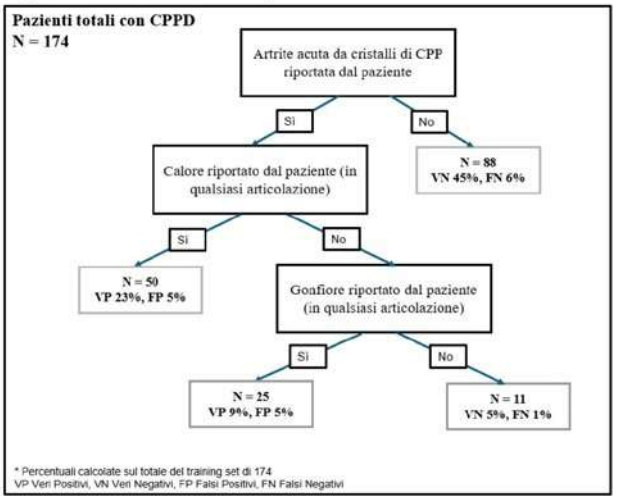


Tabella 1. Accuratezza dei criteri proposti definiti dal paziente per l'artrite acuta da cristalli di CPP.

	SE (IC 95%)	SP (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Accuratezza (IC 95%)	AUC (IC 95%)
Training set N=174						
Albero classificativo CART	0.85 (0.66-0.96)	0.84 (0.71-0.94)	0.77 (0.62-0.87)	0.91 (0.79-0.96)	0.85 (0.74-0.92)	0.83 (0.77-0.89)
Numero di criteri ≥3	0.83 (0.72-0.91)	0.83 (0.74-0.90)	0.76 (0.67-0.83)	0.88 (0.81-0.92)	0.83 (0.76-0.88)	0.83 (0.77-0.89)
Testing set N=72						
Albero classificativo CART	0.83 (0.72-0.91)	0.83 (0.74-0.90)	0.76 (0.67-0.83)	0.88 (0.81-0.92)	0.83 (0.76-0.88)	0.85 (0.76-0.93)
Numero di criteri ≥3	0.85 (0.66-0.96)	0.93 (0.82-0.99)	0.88 (0.70-0.98)	0.91 (0.79-0.98)	0.90 (0.81-0.96)	0.89 (0.82-0.97)

INDEX

Risultati. Dei 246 pazienti totali (età media 73 (11) anni, 65.9% femmine), il 39% presentava artrite acuta da cristalli di CPP, il 16% artrite cronica infiammatoria da cristalli di CPP cronica e il 45% artrosi con CPPD.
Le variabili riportate dal paziente maggiormente associate con la diagnosi di artrite acuta sono risultate: episodio di artrite acuta da cristalli di CPP riportata dal paziente (OR 10.6), articolazione tumefatta (OR 6.0), articolazione calda (OR 3.7) e tempo dall'esordio del dolore al raggiungimento del picco doloroso <48 ore (OR 3.3).
L'albero classificativo finale è riportato in Figura 1. Il modello numero-di-criteri migliore secondo l'indice AUC è risultato per un numero di criteri ≥3. Tale modello, più semplice, ha mostrato una maggiore capacità predittiva nel testing set rispetto al metodo CART, con un'accuratezza rispettivamente di 0.90 (0.81-0.96) e 0.83 (0.76-0.88), AUC di 0.89 (0.82-0.97) e 0.85 (0.76-0.93), VPP di 0.88 (0.70-0.98) e 0.76 (0.67-0.83) (Tabella 1).
Conclusioni. Le definizioni proposte risultano semplici da applicare nel contesto della ricerca clinica e potrebbero risultare utili al reumatologo come strumento per valutare da remoto l'insorgenza di artrite acuta da cristalli di CPP.

INDEX

PO:09:169

EFFICACIA DELLE PROCEDURE INTERVENTISTICHE MINI-INVASIVE NEL TRATTAMENTO DELL'ARTROSI SINTOMATICA DI GINOCCHIO: RISULTATI DI UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

J. Ciaffi [1], N. Papalexis [2], E. Vanni [3], M.C. Miceli [2], C. Faldini [4], L. Scotti [5], A. Zambon [6], C. Salvarani [3], R. Caporali [7], G. Facchini [2], F. Ursini [1]

[1]SSD Medicina e Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [2]Struttura Complessa di Radiologia Diagnostica e interventistica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [3]Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; [4]Prima Clinica Ortopedica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [5]Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara; [6]Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano Bicocca, Milano; [7]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano e ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. Obiettivo del nostro studio è sintetizzare l'evidenza ad oggi disponibile riguardo l'efficacia delle procedure interventistiche mini-invasive nel migliorare il dolore nei pazienti con artrosi di ginocchio.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura sui database PubMed e Web of Science, includendo sia studi osservazionali che trial randomizzati controllati e usando differenti parole chiave. In particolare, abbiamo incluso studi riguardo l'ablazione con radiofrequenza (RFA) e l'embolizzazione arteriosa transcatetere (TAE). Dagli studi selezionati abbiamo estratto i dati riguardo l'efficacia del trattamento. Come misura di esito principale abbiamo utilizzato il cambiamento della VAS dolore (punteggio 0-10) dal pre-trattamento a 1 mese dopo la procedura. Abbiamo valutato anche ulteriori timepoints a 3, 6 e 12 mesi. Le stime associate dei vari studi sono state calcolate come differenza media (MD) nella VAS e intervallo di confidenza al 95% (IC95%) rispetto al dato pre-trattamento. Abbiamo utilizzato modelli ad effetti random.

Figura 1

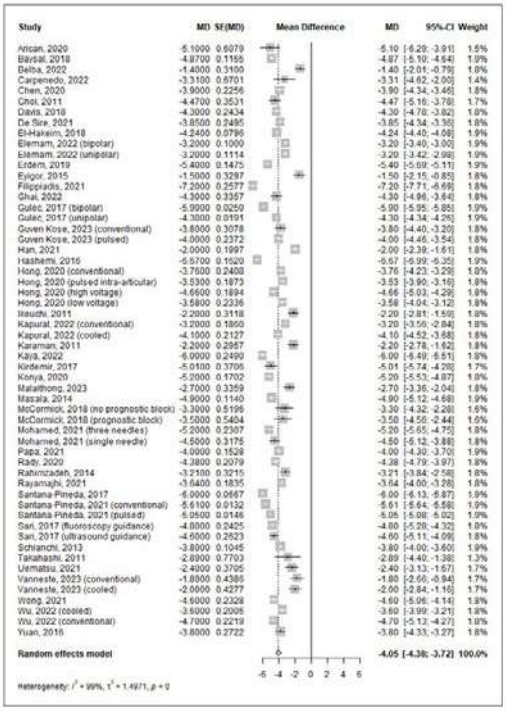
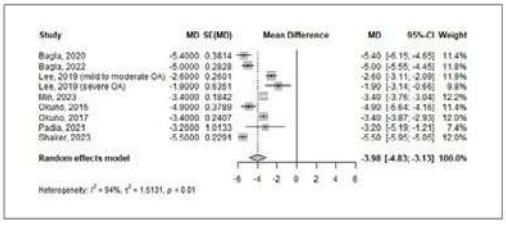


Figura 2



INDEX

Risultati. Nella revisione sistematica abbiamo individuato 72 studi che indagavano l'efficacia della RFA, di cui 56 sono stati inclusi nella metanalisi, e 17 studi che indagavano l'efficacia della TAE, di cui 12 sono stati inclusi nella metanalisi.
La modifica della VAS dopo RFA è stata valutata a 1 mese in 44 studi (2480 pazienti), a 3 mesi in 40 studi (1935 pazienti), a 6 mesi in 31 studi (1834 pazienti) e a 12 mesi in 12 studi (984 pazienti).
Un mese dopo la RFA, abbiamo osservato una MD nella VAS di -4.05 (IC95% da -4.38 a -3.72, p<0.001) (Fig. 1). A 3 mesi, la MD nella VAS era di -3.74 (IC95% da -4.11 a -3.38, p<0.001) e aumentava a -3.32 (IC95% da -3.80 a -2.84, p<0.001) a 6 mesi e a -2.87 (IC95% da -3.83 a -1.92, p<0.001) a 12 mesi.
La modifica della VAS dopo TAE è stata valutata a 1 mese in 8 studi (318 pazienti), a 3 mesi in 8 studi (288 pazienti), a 6 mesi in 8 studi (328 pazienti) e a 12 mesi in 5 studi (229 pazienti).
Abbiamo osservato una MD nella VAS di -3.98 (IC95% da -4.83 a -3.13, p<0.001) 1 mese dopo la TAE (Fig. 2). A 3 mesi, la MD nella VAS era di -3.60 (IC95% da -4.50 a -2.70, p<0.001) e si riduceva a -4.17 (IC95% da -5.07 a -3.27, p<0.001) a 6 mesi. A 12 mesi, la MD nella VAS era -3.61 (IC95% da -5.23 a -2.00, p<0.001).
Conclusioni. I risultati della nostra metanalisi mostrano che le procedure interventistiche mini-invasive, in particolare la RFA e la TAE, sono efficaci nel ridurre il dolore nei pazienti con artrosi del ginocchio. Sulla base di questi dati, si potrebbe ipotizzare di indagare l'efficacia delle procedure mini-invasive anche nel trattamento delle monoartriti infiammatorie.

INDEX

PO:09:170

ANALISI DEL PROFILO CITOCHINICO SIEROLOGICO E DELLE ALTERAZIONI DELLO STRESS OSSIDATIVO PER PREDIRE LA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON DERIVATO PIASTRINICO IN PAZIENTI CON ARTROSI DI GINOCCHIO

A. Tonutti [1,2], V. Granata [3,4], V. Marrella [3,4], C. Sobacchi [3,4], R. Ragusa [2], M. Monferini [2], C. Sconza [5], N. Rani [6], B. Di Matteo [7], C. Selmi [1,2], A. Ceribelli [1,2]

[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Humanitas Research Hospital, Rozzano; [3]Human Genome and Biomedical Technologies Unit, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humanitas Res, Rozzano; [4]Milan Unit, National Research Council, Institute for Genetic and Biomedical Research (CNR-IRGB), Milan; [5]Department of Rehabilitation and Functional Recovery, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humani, Rozzano; [6]Conservative Orthopaedic Surgery and Innovative Techniques, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna; [7]Division of Orthopedics, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humanitas Research Hospital, Rozzano

Scopo del lavoro. L'artrosi (OA) di ginocchio è una patologia degenerativa e invalidante a livello mondiale, per la quale l'utilizzo di terapie rigenerative quali le infiltrazioni con derivato piastrinico (PRP) ha mostrato risultanti promettenti. Tuttavia non esistono elementi capaci di predire la risposta a tale trattamento, per cui il nostro studio mira a stabilire un profilo sierologico capace di predire la risposta alla terapia con PRP.

Materiali e metodi. Settantanove pazienti con OA di ginocchio non causata da un trauma precedente o da artrite infiammatoria (58% femmine, età media 63 anni, IQR 54-69) sono stati arruolati in modo prospettico nel periodo 2021-2023. Prima dell'infiltrazione con PRP è stato raccolto un campione di sangue periferico per analizzare marcatori di pathway infiammatori (WNT, IL-1 superfamily, IFN-gamma) e anti-ossidanti (DPP3, 4-Hydroxy-2-nonenal – HNE) mediante RT-qPCR, ELISA e metodi enzimatici. Dei pazienti arruolati, 39/79 hanno completato il periodo di follow-up di 12 mesi dopo l'infiltrazione di PRP, e i responders alla terapia sono stati definiti da un miglioramento significativo della scala WOMAC.

Risultati. Dei 30 pazienti che hanno completato il periodo di follow-up di 12 mesi dopo trattamento con PRP, 23 (77%) sono stati definiti come responder. Non si sono osservate differenze significative in termini di età, sesso, fumo, trattamenti precedenti per OA di ginocchio tra responder e non-responder. I responder hanno mostrato un'espressione maggiore di antagonisti di WNT, in particolare SFRP3/Frzb (Fig. 1-A), RANKL e TNF-alpha, suggerendo una maggiore attivazione degli osteoclasti attraverso meccanismi sia dipendenti che indipendenti da RANKL (Fig. 1-B). I responders hanno livelli più elevati di IL-18, che modula l'apoptosi dei condrociti, e IL-36gamma, che attiva la secrezione di molecole infiammatorie ed enzimi catabolici dai sinoviociti (Fig. 1-C). Nonostante l'eterogeneità di espressione, i livelli dell'antagonista IL-18BP sono stati più elevati tra i responders, probabilmente per l'attivazione di un meccanismo di contro-regolazione (Fig. 1-D). L'espressione cellulare del recettore di IL-1 e della proteina di trasduzione MyD88 è più accentuata nei responders, indicando una tendenza maggiore verso il segnale mediato da IL-1 e bilanciato dai livelli più elevati di decoy IL-1 receptor 2 (Fig. 1-E). I pazienti con valori di baseline più elevati di IFN-gamma e IL-7, che stimola l'espressione di IFN-gamma nei linfociti T attivati, non hanno risposto alla terapia con PRP. Nonostante la mancata significatività, i responders hanno valori più elevati di HNE, oltre che livelli sierici più bassi di DPP3 (Fig. 2).

Conclusioni. I pazienti con OA di ginocchio che rispondono alla terapia rigenerativa con PRP hanno un quadro infiammatorio marcato, dominato dalla presenza di IL-18 e IL-36, bassi livelli di IFN-gamma, livelli aumentati di antagonisti di WNT e stimoli che sollecitano l'attivazione degli osteoclasti, oltre all'alterazione di meccanismi di protezione dallo stress ossidativo.

Figura 1. L'espressione in sangue periferico di (A) molecole della famiglia WNT, (B) molecole coinvolte nella modulazione degli osteoclasti, (C-D) molecole della superfamily della IL-1 e citochine correlate, (E) recettori della IL-1 e molecole di segnale coinvolte nella risposta o meno al trattamento con PRP.

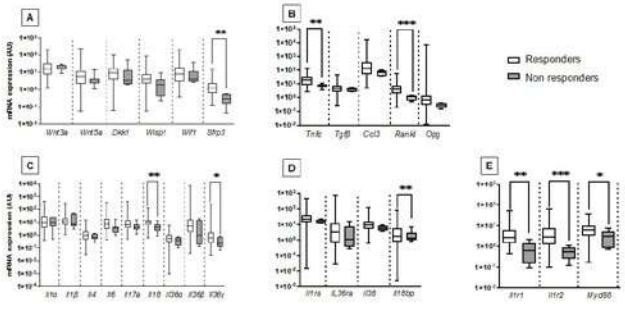
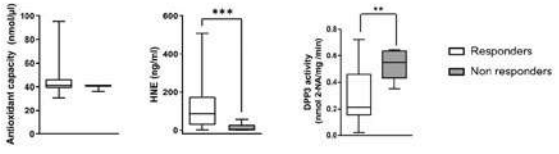


Figura 2. Confronto tra la capacità antiossidante, i livelli di HNE e DPP3 tra chi risponde o meno alla terapia con PRP in pazienti con OA di ginocchio.



INDEX

PO:09:171

MAI FERMARSI ALLE APPARENZE: GOTTA QUANDO MENO TE LA ASPETTI

D. Pireddu [1,2], A. Amati [1,2], A. Murgo [1], M. Gerosa [1,2], R. Compagnoni [3,4], P. Ferrua [3], P.S. Randelli [3,5], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]I Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO, Milano; [4]Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano; [5]Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Le spondiloartriti periferiche (pSpA) sono un gruppo di patologie più frequenti nell'età giovanile, che esordiscono tipicamente con un'oligoartrite a carico delle articolazioni degli arti inferiori.
La gotta è un'artrite da deposito di cristalli di urato monosodico che si sviluppa in alcuni pazienti affetti da iperuricemia; più frequentemente esordisce con una monoartrite acuta di un'articolazione degli arti inferiori.
Caso clinico. Il caso clinico qui presentato riguarda un paziente di 28 anni di sesso maschile proveniente dal Bangladesh, che nel 2021 ha avuto un episodio di artrite acuta a carico della I articolazione metatarsofalangea (MTF) e della caviglia sinistra, della durata di circa 3 settimane.
Il Paziente giungeva alla nostra attenzione a novembre 2023, dopo un accesso presso il Pronto Soccorso del nostro presidio per l'insorgenza acuta di artrite a carico del ginocchio e della caviglia destra e della I articolazione MTF sinistra, associata a febbricola; veniva quindi ricoverato. In considerazione della giovane età e della presentazione del quadro clinico, veniva posto il sospetto di Spondiloartrite periferica.
Le analisi di laboratorio mostravano un rialzo della VES (41 mm) e della PCR (6 mg/dL), leucocitosi neutrofilica e un lieve incremento dell'uricemia (7 mg/dL). Veniva eseguita un'artrocentesi del ginocchio destro con conseguente analisi del liquido sinoviale che mostrava un aumento della conta dei globuli bianchi (8100 U/L), prevalentemente PMF (88%), e la presenza di cristalli a birifrangenza negativa. Veniva impostata una terapia con steroide con successivo miglioramento della sintomatologia e graduale incremento dell'uricemia fino a 8.2 mg/dL.
L'esame ecografico evidenziava dei reperti compatibili con depositi di microcristalli di urato a livello della I - II cartilagine metatarsale e della cartilagine trocleare bilateralmente; è stata riscontrata sinovite a livello delle ginocchia e della I articolazione MTF bilateralmente e tenosinovite a carico delle caviglie. A completamento, veniva eseguita una biopsia della membrana sinoviale del ginocchio destro con la tecnica Nanoscope: l'istologia documentava una sinovite cronica linfoplasmocitica con depositi birifrangenti e aghiformi, compatibili con cristalli di urato monosodico. In considerazione della giovane età del paziente, venivano richiesti i test genetici.
Conclusioni. Questo caso clinico dimostra che la gotta può presentarsi in maniera molto differente dal classico quadro di monoartrite acuta ricorrente e può interessare pazienti giovani anche in assenza di abitudini alimentari predisponenti e/o segni di iperuricemia (es. calcoli renali).
In questi pazienti, la diagnosi differenziale con le SpA può essere sfidante.

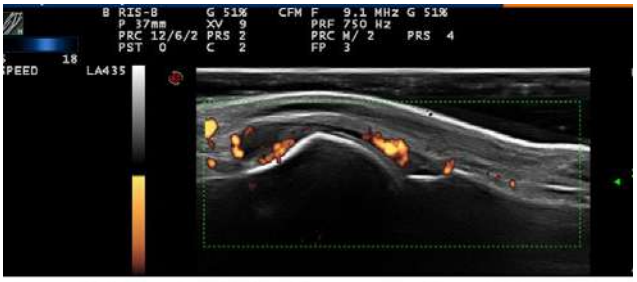


*Figura SEQ Figure \ * ARABIC 1 L'esame ecografico della I articolazione MTF destra mostra il segno del doppio contorno e un ispessimento sinoviale associato a un aumento del segnale Power-Doppler*

INDEX

PO:09:172

L'AZIONE DEI CEMP (CAMPI ELETTROMAGNETICI PULSATI) SUI PROCESSI ANTIOSSIDANTI NELL'ARTROSI

A. Albanese [1], E. Battisti [1], F. Filippi [2]
[1]DISFTA, Università di Siena; [2]Fisiomed, Sanimedica, Vicenza

Scopo del lavoro. L'artrosi (OA) è la più comune patologia delle articolazioni associata con perdita della cartilagine articolare, formazione di osteofiti, variazione dell'osso subcondrale, sinovite ed è caratterizzata da dolore cronico spesso disabilitante e rigidità di una o più articolazioni. La patogenesi della malattia è complessa anche se recenti studi hanno individuato che specie reattive dell'ossigeno possono partecipare all'attivazione e alla progressione dell'OA.
Inoltre è ben conosciuto che i Campi Elettromagnetici Pulsati (CEMP) sono efficaci del trattamento dell'OA per mezzo delle loro proprietà analgesiche ed antiinfiammatorie.
In questo studio valutiamo la perossidazione lipidica ed il glutatione e i livelli di acido ascorbico in pazienti con OA della colonna, prima e dopo l'applicazione dei CEMP.
Materiali e metodi. Abbiamo selezionato 40 persone di età compresa tra i 65 e i 75 anni di cui 20 pazienti affetti da OA della colonna e 20 soggetti sani. Tutti soggetti sono stati sottoposti a CEMP, i cui parametri erano variabili per frequenza ed intensità, ad un ciclo di 15 sedute giornaliere della durata di 30 minuti. Veniva determinato nei pazienti e nei controlli i livelli plasmatici di Acido Ascorbico (AA), Glutatione (GSH) e Malondialdeide (MDA) (come indice di ossidazione lipidica), prima di iniziare il trattamento e alla fine del ciclo.
Risultati. Il nostro studio ha rilevato al basale un livello di MDA più alto e un significativo livello più basso di AA e GSH nei pazienti con OA rispetto al gruppo di controllo. Al termine del trattamento l'analisi non ha rilevato variazioni dei tre parametri nel gruppo di controllo, mentre nel gruppo OA è stato riscontrato un significativo decremento nel plasma dei livelli di MDA e di AA ($P<0.05$ e $P<0.01$, rispettivamente) e nessuna differenza dei livelli di GSH rispetto al gruppo di controllo.
Conclusioni. La riduzione del livello di MDA potrebbe essere dovuta alla ridotta generazione delle specie reattive dell'ossigeno e/o all'incremento dell'attività di detossificazione mediata da GSH. La mancata differenza dei livelli di GSH, evidenziata nei pazienti dopo il trattamento con i CEMP, potrebbe essere dovuta all'effetto risparmio che il GSH provoca su AA. Inoltre da un punto di vista clinico è stato osservato un miglioramento della sintomatologia dolorosa della colonna, ad ulteriore conferma dell'efficacia dei CEMP nel trattamento del dolore nell'OA.

INDEX

PO:10:173 - PO:10:196 SESSIONE POSTER

CASI DIFFICILI (I)

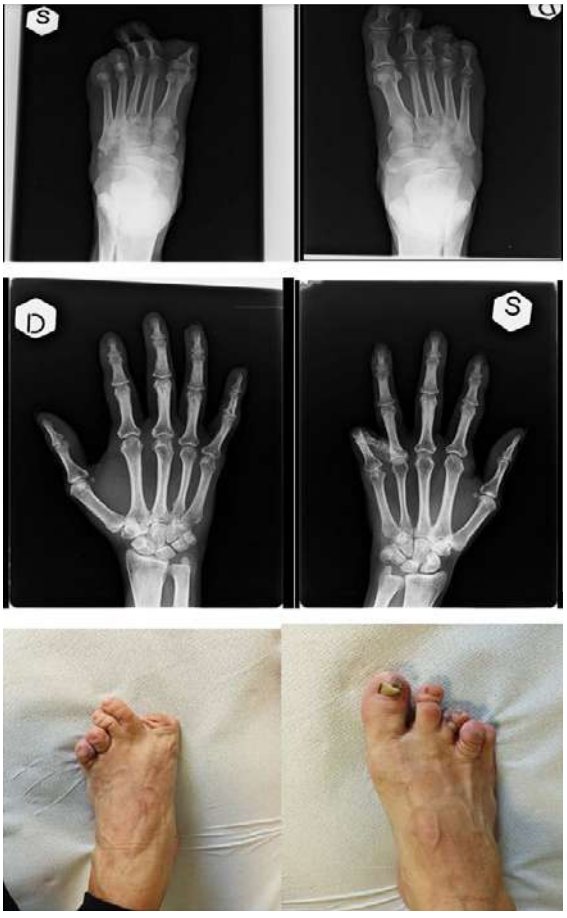
INDEX

PO:10:173

RARA SINDROME OSTEOLITICA CON CARATTERISTICHE CLINICHE SUGGESTIVE PER SPONDILOARTRITE

S.E.L. Della Pina, M. Filippini, F. Franceschini
U.O Reumatologia ed Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Introduzione. Nel contesto delle artriti sieronegative con evoluzione radiografica (spondiloartrite sieronegativa, artrite reumatoide sieronegativa, artriti indifferenziate) si inseriscono rare patologie non immuno-mediate la cui diagnostica differenziale rappresenta spesso una sfida.
Materiali e metodi. Riportiamo il caso di una paziente di 55 anni con diagnosi di artrite sieronegativa erosiva posta in altro centro nel 2002 sulla base del riscontro di FR e ACPA negatività, amputazione indolore delle falangi distali delle dita dei piedi, erosioni alle MCF. In anamnesi: facies dismorfica, ipotelorismo, epicanto, ipoacusia, iperlassità tendinea, sclere azzurrognole. Nel corso degli anni veniva trattata con Prednisone, Salazopirina, MTX ed Etanercept, risultati inefficaci. L'imaging documentava più volte alle mani e ai piedi un'artrite di grado evoluto delle MCF (II-III-V dito), I MTF dx, IFP del V dito, aree di edema ed erosioni subcondrali a livello delle teste dei metacarpi, artrite dell'articolazione radio-ulno-carpica e carpo-metacarpale, tenosinovite dei flessori delle dita. Alla luce della progressione radiologica delle erosioni, seppur in assenza di franca sintomatologia dolorosa, di manifestazioni extra-articolari, di indici di flogosi persistentemente negativi, nel 2016, si proponeva avvio di Leflunomide; contestualmente, nel sospetto di malattia da accumulo veniva proposto dosaggio dei mucopolisaccaridi urinari che risultavano nella norma. Nel 2020 si riscontravano lesioni papulari di nuova insorgenza a livello delle dita dei piedi. Si eseguiva quindi una valutazione dermato-reumatologica durante la quale, stante il quadro clinico generale, veniva proposta esecuzione di test genetici per Cutis Laxa AD, S. di Ehlers-Danlos ed osteogenesi imperfetta, eseguiti nel 2023 con identificazione di un'eterozigosi per una mutazione attivante del gene DDR2 sul cromosoma 1q23 compatibile con una diagnosi di sindrome di Warburg-Cinotti, a trasmissione AD. La mutazione determina una iperfosforilazione di DDR2 nei fibroblasti degli individui affetti.Attualmente sono riconosciuti una decina di casi al mondo. Clinicamente si caratterizza per: neovascolarizzazione corneale, blefarofimosi, dismorfismo facciale, epicanto, ipotelorismo, lesioni ipercheratosiche verrucoidi iperpigmentate, ipoacusia, perdita del tessuto adiposo sottocutaneo, iperlassità cutanea, acro-osteolisi con amputazioni spontanee, contratture tendinee in flessione.
Conclusioni. Riteniamo che il quadro clinico della paziente sia attribuibile alla sindrome di Warburg-Cinotti. Si è deciso pertanto di sospendere la terapia immunosoppressiva. L'assenza di FR, ACPA, indici di flogosi elevati, sintomatologia dolorosa a fronte di un evoluto quadro erosivo all'imaging e la mancanza di altri segni e sintomi tipici delle artriti sieronegative (uveite, dattilite, sacro-ileite, entesite, psoriasi) hanno posto sin dall'inizio il sospetto che si potesse trattare di una condizione genetica, portando a proporre in più occasioni indagini in tal senso. Attualmente si sta aprendo qualche spiraglio terapeutico anche per questa rara condizione: Xu et al. hanno suggerito che dasatinib, un anti-DDR2, potrebbe essere utilizzato per il trattamento dei soggetti affetti.



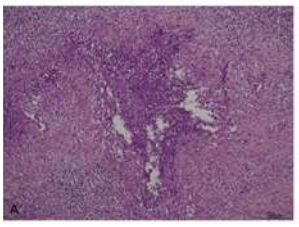
INDEX

PO:10:174

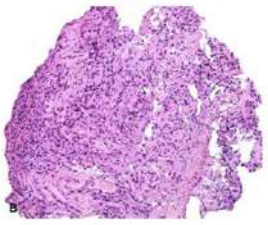
UN CASO DI MALATTIA GRANULOMATOSA: LA COMPLESSITÀ DELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

B. Fazzi [1], S. Longhino [1], E. Treppo [1], M. Orsaria [2], S. Pizzolitto [3], A. Gratton [1], I. Giovannini [1], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia - Dipartimento di Medicina - Università, Udine; [2]Istituto Anatomia Patologica - Dipartimento di Medicina - Università, Udine; [3]Anatomia Patologica - ASUFC, Udine

Introduzione. Le malattie granulomatose sono un insieme di patologie caratterizzate dalla formazione di granulomi, la cui diagnosi spesso può risultare complessa. Le possibili eziologie sono di natura infettiva, neoplastica o infiammatoria/autoimmune. La diagnosi differenziale richiede una valutazione accurata della clinica e dei dati di laboratorio, insieme a una corretta interpretazione dell'istologia, fondamentale per la scelta del trattamento più adeguato.
Caso clinico. A.S., donna, 56 anni; malattia esordita nel 2018 con lesione alla mammella sinistra il cui esito bioptico rilevava la presenza di un processo flogistico cronico con presenza di istiociti schiumosi. Nel 2021 episodio di polmonite (febbre e addensamento basale destro) non responsiva ad antibiotico; eseguiva quindi resezione chirurgica del consolidamento con riscontro di processo infiammatorio a carattere granulomatoso. Nello stesso anno identificata anche lesione tiroidea con esito citologico compatibile con processo flogistico e aspetti granulomatosi.
Vista la ricorrenza di lesioni granulomatose in polmoni, mammella e tiroide, si richiedeva rivalutazione istochimica per CD69 che risultava positiva, pertanto si poneva diagnosi di malattia di Erdheim-Chester (ECD) e si avviava Interferone (IFN).
Tuttavia, dato lo scarso beneficio da IFN, con ripresa di flogosi sistemica, poliartralgie e febbre, una volta escluse eziologie infettive, si sospendeva tale terapia e si avviava Ciclosporina.
Nel mentre giungeva l'esito della revisione istologica eseguita presso l'Istituto Europeo Oncologico di Milano che escludeva ECD e poneva di diagnosi di "Malattia Granulomatosa non altrimenti specificata" con diagnosi differenziale tra sarcoidosi, patologia infettiva opportunistica o granulomatosi con poliangioite (GPA), quest'ultima precedentemente esclusa per via della negatività del titolo ANCA e della presentazione atipica della malattia.
Da inizio 2023 ripresa di flogosi sistemica e comparsa di epistassi ed emottisi; si eseguiva TC torace che metteva in evidenza la presenza di nuove nodularità, pertanto si eseguiva ulteriore biopsia polmonare che ribadiva la presenza di un processo flogistico cronico istiocitario.
Dato il cambio di metodica per il dosaggio degli ANCA, da CLIA a FEIA, si ripeteva il dosaggio di tali anticorpi, rilevando positività di ANCA-PR3 ad alto titolo.
In considerazione di quest'ultimo dato, del recente esordio di manifestazioni ORL e della presenza in letteratura di manifestazioni mass-forming di malattia1,2, si poneva diagnosi di GPA ANCA-PR3+ e si avviava terapia con Rituximab.
Conclusioni. Le patologie granulomatose rappresentano una sfida diagnostica, ancor più quando la clinica non rientra nel profilo tipico della malattia. È importante ricordare che il fenotipo granulomatoso della GPA potrebbe manifestarsi con aspetti mass-forming. Pertanto, di fronte a quadri clinici ambigui, è essenziale considerare questa patologia nella diagnosi differenziale, integrando laboratorio e istologia al fine di confermare la diagnosi. L'affinamento delle metodiche di laboratorio per la determinazione degli ANCA è essenziale per la diagnosi in assenza di segni chiari di vasculite.



Istologia mammella sn, ingrandimento 10x: granulomi necrotizzanti.



Istologia agobiopsia polmonare: flogosi linfoide cronica e alveoli che mostrano macrofagi ed attivazione pneumocitaria.



Citologico di agoaspirato tiroideo: cluster istioidi configuranti aspetti granulomatosi in tappeto di elementi infiammatori granulocitari neutrofili.

INDEX

PO:10:176

UN CASO DI MALATTIA DI WHIPPLE DIAGNOSTICATO TRAMITE BIOPSIA SINOVIALE ECOGUIDATA

M. Salvato [1], A. Giollo [1], S. Bindoli [1], F. Frizzera [1], K. Khalid [1], P. Sfriso [1], M. Fedrigo [2], A. Angelini [2], A. Doria [1]
[1]UOC Reumatologia, Università di Padova; [2]UOC Anatomia Patologica Cardiovascolare, Università di Padova

Scopo del lavoro. Descrivere l'impiego della biopsia sinoviale ecoguidata nella diagnosi della malattia di Whipple (MW).
Metodi. Case report.
Risultati. Un uomo di 50 anni è giunto alla nostra osservazione per poliartrite sieronegativa non erosiva e refrattaria a plurime linee terapeutiche, con grave compromissione della sua qualità di vita. Presentava una lunga storia (19 anni) di artrite reumatoide (AR) per cui era stato trattato con DMARDs convenzionali e biologici (tre farmaci anti-TNF) associati a glucocorticoidi senza ottenere una risposta clinica accettabile. Per un calo ponderale progressivo e la comparsa di febbre persistente durante i tentativi di riduzione dello steroide, era stato ricoverato e sottoposto a numerosi accertamenti inclusa una PET/RM, una EGDS e una pancolonscopia con biopsie e colorazione PAS per ricerca del Tropheryma whipplei, risultati negativi. Il paziente era stato trattato con anti-IL-1 e anti-IL-6 nell'ipotesi di malattia di Still dell'adulto, quindi con anti-IL-17 e JAKi nel sospetto di spondiloartrite (sacroileite destra), sempre senza beneficio. Veniva infine inviato nel 2023 all'attenzione dell'ambulatorio Artriti Refrattarie per persistenza di poliartrite simmetrica di polsi, ginocchia e tibiotarsiche e lombalgia infiammatoria. Gli esami di laboratorio mostravano lieve leucocitosi neutrofila, incremento degli indici di flogosi (PCR 44 mg/L), assenza di autoanticorpi, e deficit di alcuni minerali e vitamine (fosforo, vitamina D e vitamina B12). La radiografia del bacino confermava una sacroileite monolaterale di II grado, mentre l'ecografia articolare mostrava una sinovite di grado 2 delle ginocchia. Il liquido sinoviale da artocentesi di ginocchio era limpido e moderatamente infiammatorio (GB 3200/mmc, cristalli assenti). Nonostante la ricerca infruttuosa del T. whipplei di qualche anno prima, abbiamo rivalutato la diagnosi di malattia di Whipple. Dal momento che l'EGDS e la ricerca dei macrofagi PAS positivi erano risultate negative, abbiamo eseguito una biopsia sinoviale ecoguidata del ginocchio per ricerca del DNA del T. whipplei mediante PCR su tessuto sinoviale, che ha confermato la presenza del bacillo nella sinovia; l'esame istologico e l'immunoistochimica hanno evidenziato una sinovite di basso grado (Krenn score 3) con scarso infiltrato perivascolare linfoplasmacellulare (Figura). Il paziente è stato quindi trattato con ceftriaxone e trimetoprim/sulfametossazolo, con sostanziale miglioramento clinico e bio-umorale sostenuto a tre mesi di follow-up.
Conclusione. Nei casi di artrite refrattaria è fondamentale mantenere un alto livello di sospetto per le artriti rare, tra cui la malattia di Whipple. Il gold standard per la diagnosi è la dimostrazione del bacillo nei tessuti coinvolti, in primis il tratto gastroenterico. Tuttavia, la sensibilità per T. whipplei della reazione PAS nella biopsia duodenale può essere insufficiente (60%), creando molti falsi negativi. Il nostro report ci insegna che, laddove il dubbio di malattia di Whipple persista, dovremmo considerare di eseguire una biopsia sinoviale ecoguidata, che è una procedura mini-invasiva, ambulatoriale e con un basso tasso di complicanze.

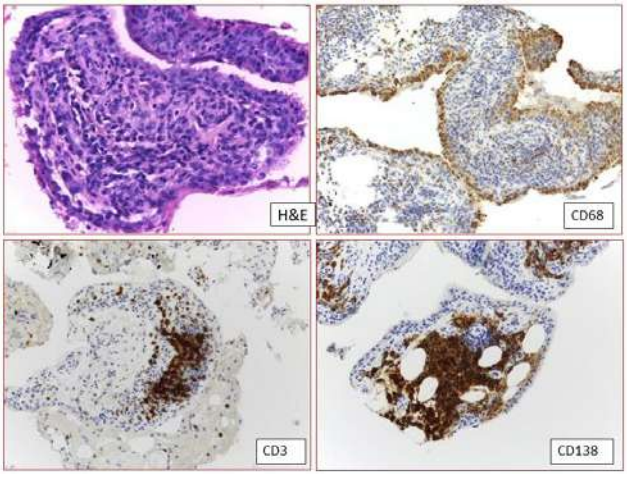


Figura. Biopsia sinoviale di ginocchio. Krenn Synovitis Score 3 (1+1+1).
H&E: haematoxylin and eosin

INDEX

PO:10:177

EFFECTIVE METHOTREXATE THERAPY IN T-LGL LEUKEMIA WITH FELTY SYNDROME-LIKE PRESENTATION IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Del Vescovo, M.G. Anelli, M. Capodiferro, M. Morrone, M. Lavista, C.L. Ammoscato, G. Lopalco, F. Iannone
UOC Reumatologia Policlinico di Bari - DiMePre-J, Bari

Introduction. Felty syndrome is a rare complication of rheumatoid arthritis (RA), characterized by neutropenia and splenomegaly. T-cell large granular lymphocytic (T-LGL) leukemia is a rare lymphoproliferative disorder often associated with autoimmune conditions, including RA. This case report details a patient with RA who developed a picture indistinguishable from Felty syndrome, ultimately diagnosed with T-LGL leukemia.

Case. A 40-year-old female with RA initially presented with arthritis in the second proximal interphalangeal joint of the left hand. Laboratory tests revealed positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (102 IU/mL), negative rheumatoid factor. She was started on methotrexate (MTX) 15 mg/week, achieving remission. After two years, she experienced a wrist arthritis and she was switched to leflunomide; then, for another wrists flare baricitinib was started, resulting in sustained remission for the following four years.

However, four years into the baricitinib treatment, the patient suddenly developed pancytopenia. Her blood counts showed total white blood cells (WBC) at 2000/uL with neutrophils at 600/uL, platelets at 110,000/uL, and hemoglobin (Hb) at 9.5 g/dL. Hospitalization followed and baricitinib was discontinued. A bone marrow biopsy revealed a hypercellular marrow, with increased myeloid and erythroid elements showing dysplastic features, a myeloid/erythroid ratio of 1:1, mildly hyperplastic megakaryocytes with dystrophic forms; no signs of specific hematological disease were seen. Abdominal ultrasound revealed mild splenomegaly.

Steroid therapy was initiated, leading to initial improvement in blood counts. After steroid tapering the patient deteriorated with severe neutropenia (neutrophils 152/uL) and leukopenia (WBC 645/uL). Hematologic recommendations led to renewed steroid therapy and filgrastim, improving WBC (3600/uL). Lymphocyte phenotyping was conducted and showed monoclonal T-lymphocytes with a T-LGL-like phenotype. Further bone marrow revaluation indicated partially reduced myeloid maturation and an excess of immature forms, likely related to filgrastim; immunophenotypic analyses confirmed monoclonal TCR gene rearrangements and a CD3+CD57+ T-LGL-like lymphocyte population meeting T-LGL leukemia diagnostic criteria. Concurrently, the patient experienced an articular flare. The combined clinical picture of RA, severe neutropenia, T-LGL leukemia, and mild splenomegaly presented a scenario clinically indistinguishable from Felty syndrome. MTX 15 mg/week was started again and prednisone 25 mg/day was administered, gradually tapering it to 2 mg/day. Over the following year, the patient achieved arthritis remission and hematological normalization (Hb 12.3 g/dL, WBC 5.09×10^3/uL, neutrophils 3.08×10^3/uL, platelets 183×10^3/uL).

Conclusion. This case underscores the complexity of managing RA with associated T-LGL leukemia presenting as Felty syndrome. Of note, this condition did not follow a typical course of severe, long-standing, erosive RA differentiating it from classic Felty syndrome. The patient responded well to MTX, demonstrating significant improvement in both hematologic and rheumatologic aspects.

INDEX

PO:10:178

ANTISYNTHETASE SYNDROME WITH EJ-1 ANTIBODIES IN A PATIENT WITH AXIAL-SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH TNF-ALPHA INHIBITORS

M. Iacovantuono [1], C. Bonini [1], V. Magliacani [2], E. Di Biase [3], G.D. Sebastiani [4]
[1]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; [2]UOC Broncopneumologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma; [3]Unità Operativa STIRS, AO San Camillo-Forlanini, Roma; [4]UOC di Reumatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Antisynthetase Syndrome (ASSD) is a rare condition within the group of inflammatory myopathies (IIM), characterized by antibodies against tRNA synthetases such as anti-Jo1, anti-PL7/PL-12, and anti-EJ, among others. Clinically, it presents with features like fever, myositis, interstitial lung disease (ILD), polyarthritis, Raynaud's phenomenon and mechanic's hands. Diagnosis is challenging due to the variability in presentation and treatment typically involves immunosuppressive therapies.

A 48-year-old man with a 25-year history of axial spondyloarthritis (ax-SpA) presented with epigastric pain, breathlessness, and fever that had been worsening over the past month. He had been treated with TNF-alpha inhibitors over the past 8 years, initially with adalimumab, then golimumab. HLA-B27 status was positive and, over the years, the disease was characterized by peripheral joint involvement, bilateral uveitis, and bilateral sacroiliitis. He had no family history of autoimmune diseases. Initial blood tests showed elevated CRP and fibrinogen, and an X-ray and CT scan of the chest revealed bilateral lung infiltrates consistent with an acute inflammatory process/diffuse alveolitis. Despite antibiotic and steroid therapy, his condition deteriorated, necessitating high-flow oxygen supplementation. Infectious diseases were ruled out through sputum tests and peribronchial lavage, while cardiac causes were ruled out by an echocardiogram that revealed no heart diseases. Lung biopsy which was compatible with organizing pneumonia.

Further investigations, including a high-resolution chest CT (Fig. 1) and rheumatological lab analysis, revealed anti-EJ1 and anti-SSA/Ro52 antibodies, leading to a diagnosis of ILD due to ASSD. The patient was treated with methylprednisolone pulses, IVIG, and rituximab. Initial treatment showed no improvement, but subsequent doses led to a gradual reduction in oxygen dependence. A follow-up chest CT after 2 months indicated significant improvement in lung consolidation. Corticosteroid therapy was gradually tapered, and TNF-i therapy was not resumed.

Co-occurrence of ASSD and ax-SpA is extremely rare, primarily documented through case reports. This case raises several questions warranting further investigation. Firstly, it describes an unusual overlap between two rheumatologic diseases, prompting the need to identify a possible common etiology for better characterization of the pathophysiological mechanisms. Additionally, it remains unclear whether the patient developed ASSD as a result of long-term immunosuppression or if it would have occurred regardless of the therapy. There is uncertainty regarding whether the specific type of TNF-i might have impacted the onset of ASSD, as it became apparent after 8 months of golimumab therapy, with no ILD on the chest X-ray performed before starting the drug.

This is the first reported case of coexisting axSpA and ASSD with EJ-1 positivity. The case underscores the need for further research into the etiological and pathophysiological mechanisms linking these conditions and the potential impact of long-term TNF-alpha inhibitors therapy.

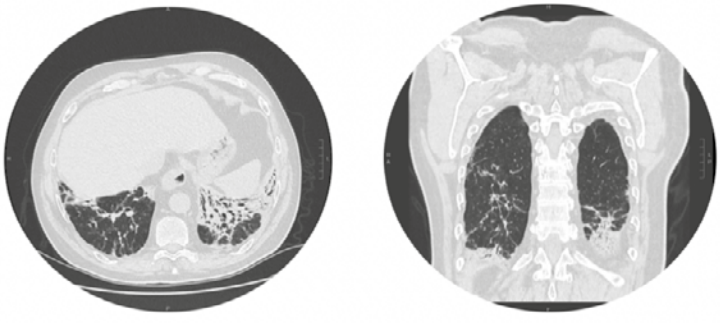


Fig.1. Chest HRCT showed consolidative areas in the basal lobes and bronchial distortion within the opacities: Organizing Pneumonia

INDEX

PO:10:179

SCOMPENSO CARDIACO ACUTO DA INSUFFICIENZA VALVOLARE MITRO-AORTICA SEVERA IN PAZIENTE AFFETTA DA SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA IN RETTOCOLITE ULCEROSA: MANIFESTAZIONE RARA E LIFE-THREATENING DI MALATTIA

G. Capozzo [1], L. Esti [1], C. Sgorbini [1], G. Ghezzi [1], M. Moretti [1], M. Cazzato [2], E. Elefante [2], F. Ferro [2], R. Talarico [2], C. Tani [1], M. Mosca [1]

[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere il caso clinico di una paziente affetta da rettocolite ulcerosa e spondiloartrite enteropatica con scompenso cardiaco acuto da insufficienza valvolare mitro-aortica severa ed aortite dell'aorta ascendente.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali relativi al caso.
Risultati. Descriviamo il caso di una paziente donna di 49 anni affetta da rettocolite ulcerosa (RCU) dal 2008, trattata con Mesalazina e in remissione completa dal 2012. Nel 2021 la paziente manifestava lombalgia infiammatoria e tumefazione condrosternale con evidenza di sacroileite monolaterale e condrite della 1° articolazione condrosternale destra. Veniva quindi posta diagnosi di spondiloartrite enteropatica ed impostata terapia con Infliximab (5 mg/kg) dal 2022 con rapido beneficio sul quadro. Dopo circa sei mesi la terapia veniva tuttavia interrotta per insorgenza di psoriasi pustolosa inversa palmo-plantare. Nei mesi successivi si assisteva ad una riacutizzazione del quadro articolare e alla comparsa di eruzioni cutanee compatibili con eritema nodoso, trattate con beneficio con terapia steroidea (0,3 mg/kg). A marzo 2023 si recava in PS per febbre, dispnea e cardiopalmo. All'ecocolordoppler cardiaco si riscontrava insufficienza valvolare mitro-aortica severa con rottura delle corde del lembo anteriore mitralico. La paziente veniva pertanto sottoposta a sostituzione in urgenza delle valvole mitro-aortica con bioprotesi, con successo. Venivano inoltre eseguiti emocolture ed esame colturale delle valvole che escludevano una genesi infettiva del quadro. Tuttavia, la TC cardiaca evidenziava un ispessimento parietale dell'aorta ascendente e della radice aortica con iniziale dilatazione e l'esame PET mostrava ipercaptazione metabolica della radice aortica e lungo i piani valvolari. Tali reperti venivano attribuiti al recente intervento chirurgico e considerati meritevoli di follow-up a 3 mesi.
La paziente giungeva per la prima volta presso il nostro centro a Giugno 2023. Gli accertamenti ripetuti confermavano la dilatazione eccentrica dell'aorta ascendente in progressione e l'evidenza di iperattività metabolica parietale del tratto ascendente dell'arco aortico e del piano valvolare. La rivalutazione clinica e strumentale portava quindi ad attribuire tali reperti a condrite degli anelli valvolari aortico e mitralico e ad aortite in corso di spondiloartrite enteropatica e RCU. In accordo con i Colleghi dermatologi e gastroenterologi veniva quindi ripresa terapia immunosoppressiva con Infliximab.
Conclusioni. Come dimostrato da questo caso clinico l'impegno cardiaco è un evento raro ma potenzialmente fatale in corso di spondiloartrite. In letteratura è riportata una prevalenza del 2-10% e le manifestazioni più comuni sono rappresentate da insufficienza valvolare aortica, e aortite dell'aorta ascendente. Nei pazienti affetti da SpA a prevalente impegno periferico condritico associato a manifestazioni gastrointestinali e cutanee è dunque fondamentale monitorare la funzione cardiaca per individuare precocemente eventuali segni di impegno subclinico ed impostare un efficace percorso terapeutico e di follow up.

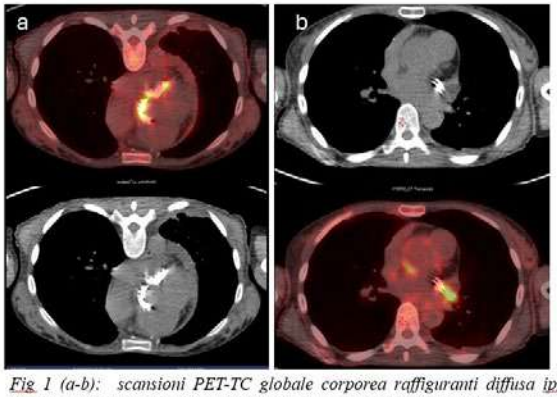


Fig 1 (a-b): scansioni PET-TC globale corporea raffiguranti diffusa ipercaptazione del radiofarmaco a livello delle valvole aortica (SUV max 6) e mitralica (SUV max 11,2) e aumento della captazione a livello parietale del tratto ascendente dell'arco aortico (SUV max 5,9).

INDEX

PO:10:180

OLIGOARTRITE SIERONEGATIVA CON TENOSINOVITE IN PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA CON INFEZIONE CUTANEA DA MYCOBACTERIUM MARINUM: UN CASE REPORT

V. Boni [1], F.G. Lazzaro [1], P. Rizzuti [1], S. Fiore [1], C. Lombardi [1], C.T. Magnanimi [1], G.D. Patti [1], A. Capacci [2], S.L. Bosello [1,2], M.A. D'Agostino [1,2]

[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, UOC di Reumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, UOC di Reumatologia, Roma

Introduzione. M.marinum è un batterio non tubercolare causa rara di lesioni croniche cutanee e dei tessuti molli, che si manifestano comunemente come linfangite sporotrichoide, con possibile coinvolgimento delle strutture profonde causando tenosinoviti, artriti, borsiti o osteomieliti. I principali fattori di rischio includono linfopenia, ipogammaglobulinemia, terapia steroidea cronica e malattie reumatologiche.

Caso clinico. Un paziente di 57 anni con sclerosi sistemica antiscl70+ con coinvolgimento vascolare e polmonare, in terapia con Metilprednisolone 5mg/die da circa 10 anni, veniva ricoverato per dolore e tumefazione della caviglia sinistra, comparsi da circa due mesi, associati a lesione cutanea eritematosa del III inferiore della gamba sinistra con noduli sottocutanei dolenti, in seguito a trauma penetrante in regione achillea sinistra durante persistenza in acque basse per pratiche di pesca qualche settimana prima dell'insorgenza dei sintomi. Al laboratorio, lieve rialzo della PCR e leucocitosi neutrofila, ipogammaglobulinemia, deficit quantitativo di linfociti CD19+, Quantiferon negativo, uricemia nei limiti, fattore reumatoide e anticorpi antiCCP negativi. In Pronto Soccorso iniziava terapia steroidea ad alte dosi e antibiotica empirica, senza significativo miglioramento. Il tapering della terapia steroidea peggiorava le lesioni cutanee, con aumento del numero dei noduli e tendenza alla confluenza.

All'ecografia sospetta reazione linfangitica in associazione a sinovite dell'articolazione tibiotarsica e tenosinovite dei tendini peronieri, alla RM lesioni multiple dei tessuti molli di verosimile natura infettiva. Alla biopsia delle lesioni cutanee si isolava M.marinum, per cui veniva posta indicazione a terapia antibiotica specifica (rifampicina e claritromicina per 6 mesi). A 15 giorni dall'inizio della terapia antibiotica orale, comparsa di dolore e tumefazione del ginocchio controlaterale, con rialzo della PCR e riscontro di sinovite del ginocchio destro all'ecografia. L'analisi del liquido sinoviale mostrava caratteristiche infiammatorie con GB 14.21 x10^9/L (PMN 85%), il colturale e l'esame molecolare per BK risultavano negativi. Si impostava terapia con FANS e si associava Etambutolo alla restante terapia antibiotica.

Discussione. L'associazione temporale tra infezione cutanea e comparsa di monoartrite di ginocchio, nonostante terapia antibiotica, suggerisce una forma reattiva di artrite, considerando la negatività dell'esame colturale, della pcr per micobatteri e le caratteristiche del liquido sinoviale. In letteratura sono descritte forme reattive associate a infezioni polmonari da M.Tubercolosis, sono rare quelle associate a infezioni primitive da micobatteri atipici, mai descritte forme reattive associate a infezioni primitive cutanee, come quella qui riportata. La bassa dose di steroide assunta dal paziente da molti anni e l'ipogammaglobulinemia possono aver avuto un ruolo determinante nell'infezione e nelle manifestazioni cliniche ad essa relate, sottolineando l'importanza di considerare infezioni rare e atipiche nelle diagnosi differenziali di pazienti immunocompromessi con manifestazioni cutanee e articolari.

INDEX

PO:10:181

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: REAL-LIFE vs CRITERI CLASSIFICATIVI

S. Panaro [1], S. Parisi [1], M.C. Ditto [1], F. Ghellere [1], F. Piccione [2], G. Tanti [1], E. Fusaro [1]
[1]AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, SC Reumatologia, Torino; [2]Fondazione Ricerca Molinette, Torino

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia multisistemica. L'interessamento del sistema nervoso periferico è raro, verificandosi insieme ad altri coinvolgimenti d'organo, generalmente in casi long-standing o sottotrattati. Illustriamo invece di seguito un particolarissimo caso di LES, esordito con poliradicolonevrite demielinizzante fulminante, in assenza di altro coinvolgimento.
Non si riscontrano in letteratura di casi di LES esorditi con tale presentazione.
Descrizione del caso. Nel mese di settembre 2023 una donna di 45 anni, senza precedenti anamnestici, accedeva al pronto soccorso del nostro Centro per astenia ingravescente, insorta in una settimana. Dopo 3 giorni di ricovero sviluppava paralisi flaccida ai 4 arti, paralisi diaframmatica e dei nervi cranici, con gradiente prossimo-distale, necessitando di ventilazione meccanica. Gli esami evidenziavano polineuropatia demielinizzante motoria ai 4 arti. Un'imponente disautonomia causava picchi pressori alternati a ipotensione marcata. La RM encefalo e midollo era negativa.
Veniva impostata terapia con Ig endovenose per sindrome di Sindrome di Miller-Fisher, senza successo. Venivano quindi eseguite 4 sedute di plasmaferesi, ancora senza risultato. Nel frattempo, gli esami mostravano positività degli anticorpi ANA 1:160, pattern omogeneo, anti-proteina P ribosomiale, anti-Ro60 e anti-Ro52 ad alto titolo, anti-dsDNA a basso titolo, consumo importante di C3 e C4, ipergammaglobulinemia policlonale, anemia non emolitica, linfopenia relativa, liquor con dissociazione albuminocitologica. Risultavano negativi FR, LAC e anticorpi antifosfolipidi. Diagnosticavamo clinicamente forma di LES, avviando metilprednisolone ev 1g/die per 5 giorni, senza esito. Impostavamo quindi terapia off-label con Rituximab 1 g+1 g ev dopo 14 giorni, ottenendo una risposta rapida nel giro di pochi giorni dalla prima somministrazione sul fronte disautonomico, respiratorio e cranico. Il recupero neurologico completo delle funzioni motorie si è ottenuto in 4 mesi. Nessuna complicanza maggiore è emersa. Vi è stata normalizzazione di complemento, anti-dsDNA e anticorpi anti-proteina P ribosomiale. Attualmente la paziente segue terapia di mantenimento con Rituximab 1 g ogni 6 mesi e micofenolato 500 mg die, senza assumere steroide, e conduce vita attiva.
Conclusioni. Il caso è un esempio della distanza che talora si frappone tra criteri classificativi e scenari clinici nella Real-Life del reumatologo. La forma in oggetto non sarebbe pienamente classificabile come LES. Tuttavia molteplici aspetti orientavano per forma lupica neurologica, in particolare gli anticorpi anti-proteina P ribosomiale e l'ipocomplementemia. Tra gli aspetti atipici sottolineiamo il gradiente prossimo-distale della neuropatia, la disautonomia grave, l'assenza di altre manifestazioni lupiche e l'assenza di risposta a terapia steroidea energica.
Da sottolineare l'immediata insorgenza d'azione di Rituximab, specialmente sulla disautonomia, che si contrappone alla presunta lentezza d'azione che si attribuisce tradizionalmente al farmaco, basata perlopiù sull'esperienza derivata dall'artrite reumatoide.

INDEX

PO:10:182

UN CASO DI ARTRITE PSORIASICA POLIREFRATTARIA AI FARMACI BIOLOGICI: QUANDO SOSPETTARE LA MALATTIA DI WHIPPLE

F. Frizzera, A. Giollo, M. Salvato, K. Khalid, A. Doria
Azienda Ospedaliera Universitaria Padova

Scopo del lavoro. Utilizzare l'analisi di un caso paradigmatico come strumento per considerare la malattia di Whipple nella diagnosi differenziale delle artriti refrattarie.
Materiali e metodi. Case report di un paziente con diagnosi di artropatia psoriasica refrattaria a terapia con DMARDs.
Risultati. Un uomo di 64 anni presentava dal 2021 un quadro di oligoartrite asimmetrica migrante. A febbraio 2022 era stata posta diagnosi di artropatia psoriasica sulla base della familiarità per psoriasi ed autoimmunità negativa, per cui iniziava terapia con metotrexato 15 mg/settimana, associato ad adalimumab da novembre 2022, per risposta clinica insufficiente. A luglio 2023 comparsa di febbre fino a 38°C per cui si sospendeva la terapia immunosoppressiva e, esclusa un'infezione in atto, si introduceva prednisone 25 mg con risoluzione della febbre. A settembre 2023 si avviava ixekizumab con persistenza della piressia al decalage del glucocorticoide. Si eseguiva quindi una PET-TC che mostrava una leggera captazione in alcune anse intestinali, di verosimile natura flogistico/funzionale. Il paziente negava diarrea o dispepsia, ma riferiva calo ponderale di 8 kg nell'ultimo anno. La calprotectina fecale risultava aumentata, per cui si optava per la sospensione dell'anti-IL-17 nell'ipotesi di una malattia infiammatoria cronica intestinale slatentizzata. Il paziente veniva quindi ricoverato per febbre e artrite persistenti con dosi di prednisone inferiori a 10 mg/die. Obiettivamente si riscontravano subpiressia e artrite fugace (<12h) di caviglia e ginocchio dx. Negava sintomatologia localizzatoria di infezione, disturbi gastrointestinali, sudorazione notturna. Agli esami ematochimici si riscontravano lieve anemia (Hb 10.8 g/dL) e rialzo degli indici di flogosi (PCR 67 mg/L). Venivano eseguite emocolture e coprocoltura, negative, ed escluse le principali cause di calo ponderale tra cui malassorbimento e neoplasie.
Nel sospetto di forma classica di malattia di Whipple (artralgie, febbre, calo ponderale) si effettuava uno screening tramite Real-Time-PCR DNA di Tropheryma whipplei, dall'esito positivo su plasma e feci. Si eseguiva pertanto una esofagogastroduodenoscopia che confermava la presenza del DNA di Tropheryma whipplei nella mucosa duodenale. Veniva eseguita una entero-RM con riscontro di ispessimento delle pliche digiunali, compatibile con malattia di Whipple, in assenza di anomalie di segnale, stenosi o dilatazioni delle anse. Ad esclusione di un coinvolgimento del sistema nervoso centrale è stata eseguita la ricerca del DNA di Tropheryma whipplei su liquor, risultata positiva. Pertanto si avviava terapia con ceftriaxone e cotrimossazolo che il paziente dovrà assumere per almeno un anno per cui è attualmente in follow-up.
Conclusioni. Questo caso invita a considerare la malattia di Whipple nella diagnosi differenziale delle artriti refrattarie ai farmaci biologici, spesso identificata con un ritardo di 6-7 anni dall'esordio delle artralgie. Se non tempestivamente diagnosticata, i pazienti con malattia di Whipple trattati con farmaci biologici sono a maggior rischio di gravi complicanze, in particolare da coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

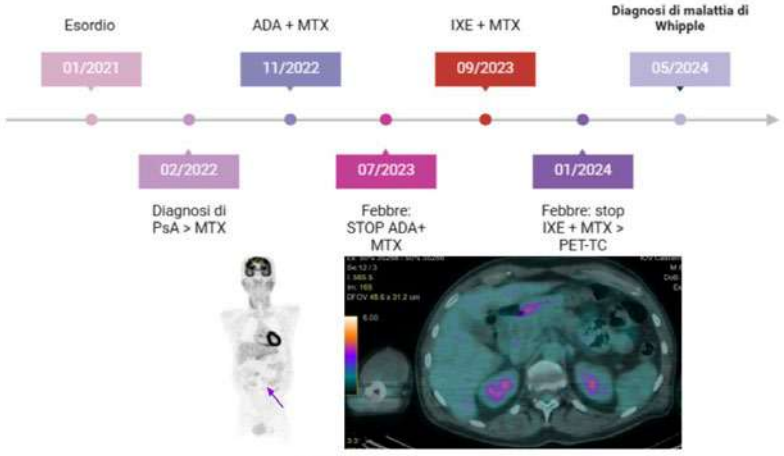


Figura 1: PET-TC

INDEX

PO:10:183

ENTEROPATIA DA SARTANI E DISREGOLAZIONE AUTOIMMUNE: UN INSOLITO CASO DI POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI CONNETTIVITE-SPECIFICI

P. Rizzuti [1], L. Petricca [2], M. Nucci [1], S. Fiore [1], R. La Ferrara [1], F. Cristiano [1], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, UOC di Reumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario IRCCS A. Gemelli, UOC di Reumatologia, Roma

Introduzione. L'olmesartan è un farmaco approvato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa appartenente alla classe dei sartani, un gruppo di molecole che impediscono il legame dell'angiotensina II con il recettore AT1. Nonostante negli studi di fase III non siano emersi indizi su effetti collaterali gravi gastrointestinali, nel 2012 è stato pubblicato un report di 22 pazienti che avevano sviluppato diarrea severa durante il trattamento con Olmesartan e che presentavano alla biopsia duodenale atrofia dei villi intestinali, suggerendo l'esistenza di una possibile enteropatia indotta dall'assunzione di questo farmaco. Da allora, l'Enteropatia Indotta da Olmesartan è un'entità nosologica riconosciuta e si è assistito negli anni ad un aumento dei report, tanto che dal 2017 al 2021 sono stati confermati 4.337 casi dalla FDA.
Caso clinico. Donna di 72 anni sviluppava, nel corso del 2022, dopo circa 6 mesi dall'introduzione di olmesartan, diarrea con calo ponderale di 25 kg. Veniva posta inizialmente diagnosi di celiachia, ma non otteneva beneficio dalla terapia dietetica. Si ricoverava, quindi, presso altro centro, dove effettuava entero-RM, con riscontro di ileite, non confermata alla colonscopia, e si documentava positività di ANA ed ENA screening. Veniva, quindi, dimessa con diagnosi di Malattia di Crohn e sospetta connettivite. Per progressivo peggioramento della sintomatologia dopo tre mesi, veniva ricoverata presso il nostro nosocomio. Si eseguiva gastroduodenoscopia, che documentava atrofia dei villi intestinali, e un pannello per connettiviti che confermava la positività degli ANA 1:2560 (omogeneo) con anti-Sm e anti-Scl70 ad alto titolo (142.4 AU/ml e 167 AU/ml) e consumo del C3 (61.4 mg/dl). Si poneva diagnosi di Enteropatia da Olmesartan, pertanto si sospendeva tale farmaco e si impostava terapia con budesonide. Al follow-up a 2 mesi, oltre alla scomparsa dei sintomi nonostante la sospensione della budesonide, si documentava riduzione degli ANA a 1:640. Ad un anno di follow-up, in assenza di relapse, si riscontrava un'ulteriore riduzione degli ANA (1:80), con persistente negatività degli anti-Sm e degli anti-Scl70.
Discussione. Così come per altri farmaci è possibile riscontrare positività degli ANA e, in alcuni casi, di sviluppare lupus iatrogeno, il loro riscontro anche in corso di enteropatia da sartani, già documentato in un'indagine condotta in Francia nel 2014, ha portando all'ipotesi che la patogenesi sia immuno-mediata. A conferma di ciò, è documentata una risposta efficace sia ai corticosteroidi che agli anti-TNFa, oltre che all'eliminazione dell'agente causale. Ad oggi, nonostante esistano casi di enteropatia protido-disperdente in lupus, è segnalato solo un caso di sviluppo di lupus subacuto post-olmesartan, con positività di ANA ed anti-Ro. Nel caso della paziente, la positività degli anti-Sm e degli anti-Scl70 e la loro negativizzazione dopo un anno possono rappresentare un punto di partenza per indagare il rapporto tra due entità nosologiche così apparentemente diverse tra loro e chiarirne importanti aspetti patogenetici.

INDEX

PO:10:185

L'INASPETTATA CONNESSIONE TRA TUBERCOLOSI E MALATTIE REUMATOLOGICHE: UN CASO DI AORTITE SIMIL TAKAYASU E LES

A. Amati [1,2], C. Riboldi [1,2], I. Magi [1,2], A. Murgo [2], L. Codecasa [3], P. Mendogni [4], L. Rosso [4,5], M. Gerosa [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [2]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [3]Centro Regionale di Riferimento per il Controllo della Tubercolosi, Istituto Villa Marelli, Ospedale Niguarda, Milano; [4]SC di Chirurgia Toracica e Trapianto di Polmone, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [5]Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

Scopo dello studio. Illustrare un caso atipico di aortite e il suo complesso inquadramento diagnostico-terapeutico.
Materiali e metodi. I dati anagrafici e clinici sono stati raccolti tramite revisione della documentazione clinica del paziente.
Risultati. Un uomo congolese di 29 anni, con anamnesi patologica remota muta, presentava dal 2021 linfadenopatia sovraclaveare destra, notevolmente e improvvisamente incrementata di dimensioni al controllo di 09/2023. Veniva quindi sottoposto a TC total body nel sospetto di patologia linfoproliferativa, con riscontro di linfadenopatia a collo e mediastino; pleurite; aneurisma dell'aorta ascendente; ispessimento concentrico della parete dell'aorta toracica e addominale; stenosi subtotale dell'arteria succlavia e renale sinistra. Il paziente veniva pertanto sottoposto a sostituzione dell'aorta ascendente. L'istologia del reperto intraoperatorio mostrava aortite transmurale con flogosi cronica linfoplasmacellulare multifocale, fenomeni di flogosi transmurale dei vasa vasorum con infiltrato granulocitario neutrofilico e necrosi. Non venivano riscontrati granulomi (Figura 1). Veniva successivamente effettuata una PET con riscontro di elevata captazione linfonodale ma non vascolare. Il paziente giungeva quindi alla nostra attenzione. Al momento del ricovero, a 11/2023, il paziente presentava pressione arteriosa brachiale asimmetrica (130/80 mmHg a sinistra, 160/100 mmHg a destra), polsi radiali anisosfigmici, soffio aortico addominale e tumefazione sovraclaveare destra non dolorabile. Agli esami ematochimici si rilevavano pancitopenia, riduzione di C3 e C4, elevazione di VES e PCR, ipergammaglobulinemia. Gli indici di funzionalità renale e l'esame urine risultavano nella norma. I test di autoimmunità mostravano positività di ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSa e anti-cardiolipina IgG ad alto titolo. Il test QuantiFERON risultava positivo. L'istologia dei linfonodi (biopsia escissionale) mostrava una linfoadenite granulomatosa e necrotizzante, compatibile con eziologia infettiva. La TC total body con mezzo di contrasto confermava, in particolare, la nota stenosi serrata dell'arteria renale alla sua origine. Si poneva quindi diagnosi di infezione tubercolare (TBC) condizionante linfadenite e arterite (simil Takayasu), e contestuale lupus eritematoso sistemico (LES) a interessamento ematologico. Si impostava terapia con prednisone 25 mg die, con rapida normalizzazione di emocromo, C3, C4 e riduzione di VES e PCR. Si introduceva inoltre quadruplice terapia antitubercolare.
Conclusioni. I dati clinici, laboratoristici e istologici suggeriscono che l'infezione tubercolare si sia manifestata con aortite e linfadenite, e abbia contemporaneamente agito da trigger per lo sviluppo di LES. Vi sono infatti in Letteratura diversi report di casi di patologie autoimmuni, specificatamente LES, esordite contestualmente o immediatamente dopo un'infezione da TBC, suggerendo un ruolo scatenante di quest'ultimo. Allo stesso tempo, un'interconnessione fisiopatologica tra arterite di Takayasu e TBC è stata descritta, così come la possibilità che la TBC si manifesti come arterite dei grandi vasi, mimando una arterite di Takayasu.

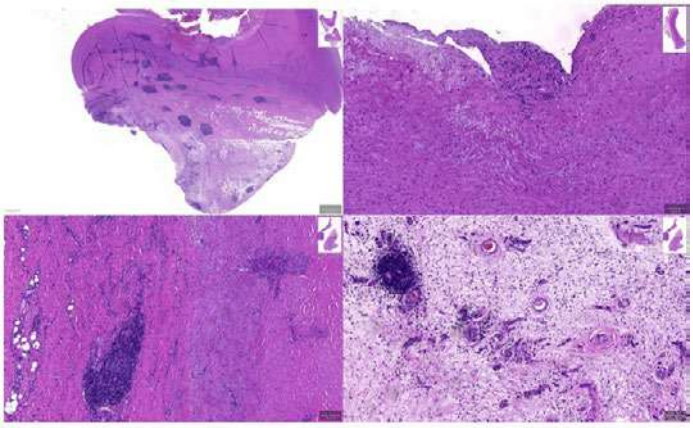


Figura 1. Aortite transmurale con prevalente coinvolgimento avventiziale: flogosi cronica linfoplasmacellulare multifocale nel contesto di tonaca intima, media e soprattutto del tessuto adiposo perivascolare; fenomeni di flogosi transmurale a carico del vasa vasorum, con infiltrato granulocitario neutrofilico e necrosi.

INDEX

PO:10:188

EFFICACIA DI TOFACITINIB IN UN CASO DI MORFEA PROFONDA REFRATTARIA

S. Piunno [1], S.L. Bosello [1,2], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. La Morfea Profonda comprende una varietà di quadri clinici in cui il processo di infiammazione e sclerosi può coinvolgere il derma, il tessuto adiposo, le fasce ed i muscoli.1 Tofacitinib è un inibitore di JAK1/3 in grado di contrastare il processo fibrotico attraverso l'inibizione del pathway JAK-STAT mediato dal TGF-beta, ed alcune case series descrivono la sua efficacia in corso di Morfea oltre che in SSc.2 Riportiamo un caso di morfea profonda refrattaria a diverse linee terapeutiche trattata con successo con Tofacitinib.
Materiali e metodi. La paziente è una donna di 56 anni con diagnosi istologica di morfea profonda. La sua storia clinica esordiva nei tre anni precedenti con artralgie ed astenia intensa, seguite dalla comparsa di lesioni cutanee infiltranti e progressive, alcune maggiormente evidenti per infiammazione e sclerosi a livello del braccio e dell'avambraccio di sinistra e della regione sottomandibolare, ed altre minori ai glutei e alle cosce. Gli indici di flogosi, i livelli di complemento e di CK erano nella norma e gli autoanticorpi risultavano negativi. La paziente è stata trattata nel tempo con diversi immunosoppressori (Ciclosporina, Micofenolato mofetile, Metotrexato, Ciclofosfamide, glucocorticoidi ad alte dosi, Abatacept) senza alcun beneficio clinico sulle lesioni profonde e sui sintomi sistemici, per cui si decideva di iniziare Tofacitinib 5 mg due volte al giorno in monoterapia. Gli indici clinici Patient Global Assessment (PGA) per attività di malattia, dolore ed astenia e Physician Global Assessment (PhGA) per attività di malattia misurati con scala VAS (10 cm) e la [18F]FDG-PET/TC sono stati valutati prima dell'inizio della terapia e dopo 6 mesi di trattamento.
Risultati. L'esame obiettivo, gli indici clinici ed i reperti [18F]FDG-PET/TC hanno mostrato un significativo miglioramento dopo 6 mesi di terapia con Tofacitinib. In particolare, si è apprezzata una notevole riduzione della sclerosi, dell'infiltrazione e dell'eritema a livello delle lesioni maggiori, associata ad un miglioramento dei sintomi sistemici. La [18F] FDG-PET/TC ha mostrato una complessiva riduzione dei distretti metabolicamente attivi, soprattutto a livello del braccio (SUVmax 2.8 vs 3.9) e dell'avambraccio sinistro (SUVmax 2.7 vs 3.6). Durante la terapia la paziente non ha presentato effetti collaterali.
Conclusioni. La morfea profonda è una patologia del tessuto connettivo che può presentare una scarsa risposta alle terapie comunemente utilizzate. In questo caso clinico, l'inibizione non-specifica di JAK del Tofacitinib ha dimostrato essere una strategia terapeutica efficace e promettente per il trattamento di forme severe o resistenti di morfea con coinvolgimento dei tessuti profondi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bielsa I, Ariza A. Deep morphea. Semin Cutan Med Surg. 2007 Jun; 26(2): 90-5.
2. McGaugh S, Kallis P, De Benedetto A, Thomas RM. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review. Dermatol Ther 2022-Jun; 35(6): e15437.

INDEX

PO:10:189

SARCOIDOSI SISTEMICA SEVERA REFRATTARIA ED UTILIZZO OFF-LABEL DI INFLIXIMAB. IL CASE REPORT DI UNA PAZIENTE CON DIAGNOSI DI SARCOIDOSI SISTEMICA SEVERA, REFRATTARIA A TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI E sDMARD: IL TRATTAMENTO OFF-LABEL CON INFLIXIMAB HA INDOTTO LA REMISSIONE COMPLETA DELLA MALATTIA

N. Di Stefano [1], R. Striuli [2], A. Marrelli [2], A. Mazza [2], D. Carnevale [3], D. Grassi [4], F. Delle Monache [5]
[1]Università degli Studi dell'Aquila, AQ; [2]UOC Medicina Interna, PO Teramo; [3]UOC Medicina Interna, PO Giulianova, Teramo; [4]UOC Medicina Interna, PO Sant'Omero, Teramo; [5]UOC Medicina Interna, PO Teramo

Scopo del lavoro. Lo scopo del lavoro è quello di condividere il caso clinico di una paziente, seguita presso il nostro Servizio di Reumatologia, con diagnosi di Sarcoidosi Sistemica in fase di progressione, refrattaria alla terapia con corticosteroidi e farmaci "risparmiatori di glucocorticoidi", successivamente trattata con successo con terapia off-label Infliximab.
Materiali e metodi. Nel settembre 2022 è giunta presso il nostro Servizio di Reumatologia una Paziente, donna di 63 aa, razza caucasica, con anamnesi patologica remota positiva per Sarcoidosi Polmonare (2019), OSAS, ipertensione arteriosa. Alla nostra attenzione presentava marcata dispnea in clinostatismo ed artralgie diffuse. In passato trattata con steroidi, quindi con terapia steroid sparing: MTX e AZA, sospesi entrambi per inefficacia. Recava in visione la PET/CT dell'agosto 2022: rispetto all'esame PET/CT precedente, dove era presente il solo coinvolgimento polmonare bilaterale, venivano segnalate ulteriori sedi di captazione del radiofarmaco: incremento della captazione bilaterale a livello delle linfoadenopatie ilomediastiniche, retro-parasternali, perigastriche, celiache e retrocrurali, in sede sovraclaveare sin, a livello dell'ilo epatico, a carico delle linfoadenopatie lungo il retroperitoneo lomboaortico, lungo gli assi iliaci in sede inguinale e anche a carico dei segmenti scheletrici (rachide e bilateralmente: femori, omeri, coste, vertebre, ossa iliache e sacro). Captanti anche aree di parenchima epatico e splenico nonché nei muscoli paravertebrali. Aumento del numero e della captazione nel parenchima polmonare bilateralmente. Agli esami ematochimici nulla di rilevante. È stata posta indicazione alla biopsia epatica che ha escluso l'eventuale presenza di patologia ripetitiva. Considerato il quadro clinico e il quadro imaging si poneva diagnosi di sarcoidosi sistemica in fase di progressione, refrattaria ai farmaci corticosteroidei e sDMARD. Previo screening infettivologico, è stata introdotta terapia off-label con Infliximab, al dosaggio di 120mg, 1 somministrazione ogni 14 giorni.
Risultati. A sei mesi dall'inizio della terapia con Infliximab è stata ripetuta la PET/CT con netto miglioramento: residua lieve captazione in sede ilare polmonare bilaterale e in sede paratracheale superiore dx. Ridotti di numero e dimensioni i reperti precedentemente segnalati in sede polmonare bilaterale. Tenue captazione in sede esofago-gastrico-duodenale di significato flogistico. Non ulteriori aree di anomala fissazione. Alla rivalutazione clinica, la paziente si presentava del tutto asintomatica.
Conclusioni. La somministrazione off-label di Infliximab si è dimostrata efficace nella sarcoidosi sistemica in fase di progressione, refrattaria a sDMARD e corticosteroidi. Nel caso specifico, già dopo sei mesi, la paziente aveva raggiunto la remissione clinica e il netto miglioramento al quadro imaging PET/TC.
A 18 mesi dalla presa in cura presso il Nostro Servizio di Reumatologia, la Paziente continua la terapia con Infliximab: la remissione indotta da quest'ultimo è, ad oggi, mantenuta.

INDEX

PO:10:190

UN CASO DI MORBO DI STILL DELL'ADULTO SFUGGENTE E REFRATTARIO: LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI E L'IMPORTANZA DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI ASSOCIAZIONE

L. Di Centa [1], B. Fazzi [1], E. Ragazzon [1], S. Sacco [1], S. Pizzolitto [2], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia - Università degli Studi di Udine; [2]Anatomia Patologica - ASUFC, Udine

Introduzione. Il morbo di Still dell'adulto è un disordine infiammatorio che si manifesta solitamente con picchi febbrili quotidiani, artrite/artralgie, rash evanescente e anomalie ematologiche della fase acuta (leucocitosi, anemia, iperferritinemia, flogosi elevata); possono concomitare mialgie, faringite, addominalgie, pleurite, linfoadenomegalia, epatosplenomegalia. Entra in diagnosi differenziale con infezioni e malattie linfoproliferative. La complicanza più temuta è la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) 1-2.

Caso clinico. X.S., donna, esordio a 48 anni di febbre, artromialgie, rash cutaneo orticarioide, versamento pleurico, leucocitosi neutrofila, rialzo della flogosi con iperferritinemia: agli esami di approfondimento autoimmunità e microbiologia negative, citologia e BOM con iperplasia reattiva, PET con plurime captazioni linfonodali biopsiate senza tuttavia univoca interpretazione anche presso Centro di Riferimento (ipotizzato processo linfoproliferativo atipico meritevole di nuovo istologico se novità cliniche in senso linfoproliferativo). Si diagnosticava m. di Still con possibile iniziale evoluzione in MAS e avviava 3 boli di metilprednisolone (MP) 500 mg a scalare, associando Anakinra con beneficio.

Dopo circa 4 mesi progressiva ripresa di malessere soggettivo fino a franca recidiva dei sintomi d'esordio con associata dispnea, per cui ripeteva boli MP da 500 e 250 mg x3, con iniziale swap a Tocilizumab per circa 2 mesi.

I nuovi esami evidenziavano come novità: epatosplenomegalia, versamento pleuropericardico, picco triplo monoclonale gamma, incremento consensuale di catena kappa/lambda, LDH aumentato, incrementato uptake linfonodale alla PET, espansione della granulocitopoiesi alla BOM. Le condizioni cliniche subivano un nuovo peggioramento per sovrapposta polmonite nosocomiale associata ad anemizzazione ed episodio di addome acuto non chirurgico con edemi generalizzati; iperferritinemia severa >50.000 ng/ml.

La paziente veniva trasferita presso il Nostro Centro in condizioni precarie sviluppando precocemente un'iperpiressia refrattaria che veniva stabilizzata in Terapia Intensiva con antibioticoterapia empirica e diclofenac ev pur con ferritina sempre >50.000 ng/ml. Si proseguiva l'iter diagnostico con escissione linfonodale e biopsia epatica (non dirimenti) e studio riarrangiamento clonale del TCR (clonalità di TCRB/TCRG).

Proseguendo sull'ipotesi di Still, si impostava terapia massimale con triplice associazione di Canakinumab, Metotrexate e Ciclosporina, scalando lo steroide vista l'assenza di risposta allo stesso: si assisteva a graduale riduzione della flogosi e apiressia che permetteva di sospendere diclofenac, con globale ripresa di autonomia e benessere della paziente.

Conclusioni. Anche in presenza di linfoadenopatie febbrili che possono orientare verso malattie ematologiche maligne, non escludere la possibilità di condizioni autoinfiammatorie in caso di clinica plausibile. Posta diagnosi di Still, non arrendersi alla refrattarietà allo steroide e alle terapie di prima linea, ma spingersi nell'associare più classi di immunosoppressori avviando subito gli anti-IL1 in caso di malattia refrattaria/ad elevata attività 3-4.

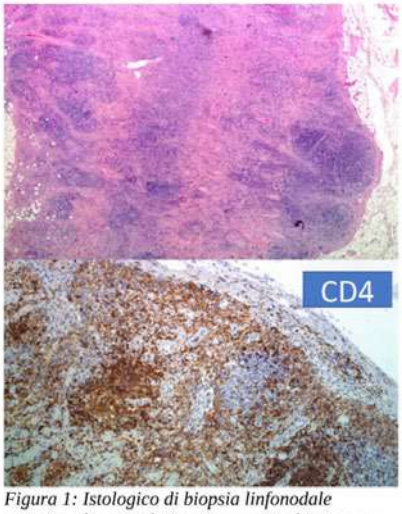


Figura 1: Istologico di biopsia linfonodale escissionale con relativa immunoistochimica per CD4.

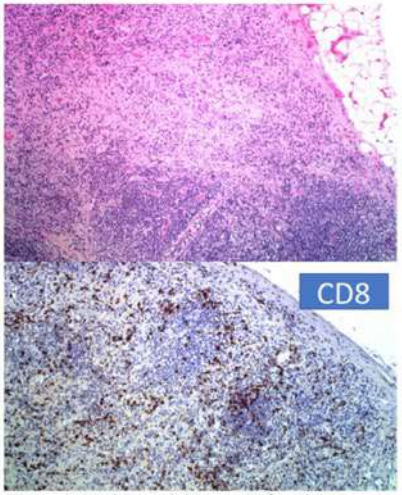


Figura 2: Istologico di biopsia linfonodale escissionale con relativa immunoistochimica per CD8.

INDEX

PO:10:191

ISTIOCITOSI A CELLULE NON LANGERHANS (O MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER) MULTIRESISTENTE: UN CASE-REPORT DI TERAPIA CON JAK-INIBITORI (UPADACITINIB) OFF-LABEL

I. Martelli, F. Pistone, G. Greco, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A.G. Tavoni
UO Immunoallergologia Clinica, Università di Pisa - AOUP, PISA

Scopo del lavoro. La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una malattia rara multisistemica, caratterizzata da lesioni sclerotiche multifocali delle ossa lunghe che mostrano infiltrati istiocitari (CD68+ CD163+, CD1a- e S100-), con o senza infiltrazione istiocitaria di tessuti extra-ossei, che tutt'ora presenta un ritardo diagnostico che va da pochi mesi a diversi anni dall'insorgenza dei sintomi. In circa l'80% dei pazienti vi sono mutazioni nel pathway delle MAPK, principalmente l'attivazione BRAFV600E, con espressione di un pattern citochinico proinfiammatorio di tipo Th1. A seconda dei fenotipi, l'approccio terapeutico può essere di diversi tipi come una terapia target (es inibitori di BRAF o MEK), terapia convenzionale immunosoppressiva/chemioterapica di prima o seconda linea; non vi sono invece raccomandazioni unitarie per i non-responders.
Materiali e metodi. Presentiamo il caso di una paziente di 49 anni, affetto da ECD con manifestazioni retroperitoneali, retrobulbari e dei muscoli estrinseci oculari e impegno articolare con deformità, scarsamente responsiva a diverse linee terapeutiche, trattata con JAK-inibitore con iniziale beneficio.
Risultati. Insorgenza della sintomatologia nel 2004 con febbre, astenia, calo ponderale fino a cachessia con artrite periferica asimmetrica e concomitante psoriasi, e per circa 15 anni trattata come artrite psoriasica con Metothrexate, Tocilizumab, IVIG a dosaggio immunomodulante (durante un periodo di concomitante sepsi da MRSA), con scarso controllo dei sintomi e persistente alterazione degli indici di flogosi. Nel 2020 posta diagnosi di ECD, a seguito di biopsia ossea tibiale (BRAF V600E-), per cui è stata introdotta terapia di prima linea con Anakinra con risposta incompleta. Sulla base della letteratura, è stato deciso uno switch terapeutico a INF-alpha peghilato al dosaggio di 125 mcg/settimana, anch'essa terapia di prima linea.
Il trattamento è stato eseguito da ottobre 2023 a febbraio 2024 con netto beneficio clinico, ma per comparsa di lesioni eritemato-pomfoidi figurate disseminate si è interrotto a febbraio 2024. Vista la scarsa risposta alla terapia di prima e seconda linea precedentemente utilizzata, abbiamo optato, sulla base patogenetica autoinfiammatoria della malattia, per l'introduzione off-label di terapia con JAK-i (Upadacitinib) 15 mg/die da marzo 2024, il cui utilizzo in ECD è citato in letteratura in un singolo case-report. Dopo due mesi, il paziente presenta miglioramento del quadro clinico e degli indici di flogosi (PCR 11,3>5,32 mg/dL, fibrinogeno 634>456 mg/dL).
Una PET-TC di controllo ha confermato la riduzione dell'attività di malattia.
Conclusioni. Attualmente vi sono alcuni case-reports e trials che si prefiggono l'obiettivo di identificare l'approccio più adatto in pazienti che hanno fallito diverse linee terapeutiche. L'upadacitinib ha mostrato risultati soddisfacenti nel nostro caso e potrebbe essere utile prenderlo in considerazione come ulteriore linea terapeutica, in caso di fallimento delle precedenti. Risulta, tuttavia, necessario raccogliere ulteriori dati, anche nell'ottica di un possibile utilizzo del farmaco in fasi precoci.

INDEX

PO:10:192

SVILUPPO DI SCLEROSI MULTIPLA IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ANTI-TNF ALFA IN PAZIENTE AFFETTA DA MALATTIA DI BEHÇET: CASO DIFFICULT-TO-TREAT

M. Villa [1], A. Gattamelata [1], R. Priori [1,2], F. Conti [1]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;
[2]UniCamillus, Università Internazionale di Scienze della Salute, Roma

Caso clinico. Una paziente di 43 anni ha presentato uveiti ricorrenti bilaterali, aftosi orale e genitale e lesioni papulo-pustolose diffuse per cui, dopo aver escluso eziologia infettiva, è stata posta diagnosi di malattia di Behçet ed iniziato trattamento con prednisone 25 mg/die per os con beneficio. Alla riduzione della terapia corticosteroidea, tuttavia, sono comparse recidive di uveiti e aftosi orale e genitale. È stato, pertanto, iniziato trattamento con Adalimumab con dose di induzione di 80 mg e poi 40 mg ogni 2 settimane con rapida risoluzione delle manifestazioni cliniche e di laboratorio, successiva sospensione dei glucocorticoidi e remissione clinica per cinque anni.
A dicembre 2022, la paziente ha presentato episodi di vertigini, diplopia e disturbo della sensibilità con parestesie a carico degli arti inferiori.
A maggio 2023, per il persistere della sintomatologia neurologica, è stata eseguita una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo e del midollo che ha rilevato la presenza di areole di alterata intensità di segnale a livello della sostanza bianca periventricolare, in particolare due di queste con potenziamento cercinato post-contrastografico e aree di alterazione dell'intensità di segnale a livello del midollo cervico-dorsale con alcune focalità sede di potenziamento contrastografico. All'esame immunologico del liquor è stata riscontrata la presenza di bande IgG oligoclonali. È stata quindi posta una diagnosi di Sclerosi Multipla e, dopo la sospensione di Adalimumab ed in accordo con i colleghi neurologi, sono stati introdotti prednisone 37,5 mg/die e azatioprina 150 mg/die con riacutizzazione della sintomatologia oculare ad ogni tentativo di ridurre il dosaggio della terapia corticosteroidea e riscontro, all'esame fluoroangiografico, di panuveite con vasculite retinica attiva.
A maggio 2024 è stata, dunque, iniziata terapia con Rituximab fuori scheda tecnica (una dose iniziale di 1000 mg seguita da una dose successiva di 1000 mg dopo due settimane).
È in corso uno stretto follow-up clinico e laboratoristico per monitorare la risposta della paziente al Rituximab.
Conclusioni. È nota la comparsa di patologie demielinizzanti in corso di terapia con agenti anti-TNF alfa. D'altro canto il Neuro-Behçet può mimare la Sclerosi Multipla, ponendo problemi di diagnostica differenziale e rendendo particolarmente complessa la scelta terapeutica. Nel caso presentato, l'Adalimumab aveva permesso una remissione completa di malattia per un lungo periodo cui ha fatto seguito un quadro diagnosticato dagli specialisti neurologi come Sclerosi Multipla, condizione che si giova di farmaci anti-CD20. Pertanto, alla luce di alcune evidenze dell'efficacia di Rituximab nella malattia di Behçet, è stato questo l'approccio scelto nel caso descritto, resistente a terapia tradizionale

INDEX

PO:10:193

DUE CASI DI MANIFESTAZIONI VASCULITICHE DEL MORBO DI CROHN

G. Vallifuoco [1], S. Parisi [2], M. Bardelli [1], M.C. Ditto [2], C.L. Peroni [2], S. Panaro [2], F. Ghellere [2], G. Tanti [2], B. Frediani [1], E. Fusaro [2]
[1]UOC Reumatologia Azienda Ospedaliero Sanitaria Senese, Siena; [2]SC Reumatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Scienza e della Salute di Torino

Introduzione. La vasculite secondaria rappresenta una rara manifestazione extra intestinale del Morbo di Crohn (MC).
Materiali e metodi. Si riportano due casi clinici di pazienti affetti da MC con manifestazioni vasculitiche.
Descrizione.

1) Paziente uomo di 49 anni, affetto da MC dal 2017 in buon compenso clinico in terapia con Pentacol, a marzo 2021 viene ricoverato per calo del visus a sinistra, algie al cingolo scapolare e pelvico e PCR 120 mg/dl. Alla valutazione oculistica si denota occlusione dell'arteria retinica con apparente risparmio dell'arteria cilioretinica e si inizia rapidamente la terapia con prednisone 1 g/die per 3 giorni e poi glucocorticoide (GC) per os. Nel sospetto di arterite gigantocellulare viene effettuata una biopsia dell'arteria temporale (cellule giganti e granuloma necrotizzante) e PET (ipercaptazione moderata a livello temporale bilaterale e elevata a livello del colon). Si continua la terapia GC per arterite e si effettua colonscopia che mostra un indice di malattia in fase attiva severa del colon destro e trasverso. Dopo consulto gastroenterologico si imposta terapia con Infliximab ev (5mg/Kg), Azatioptina (50 mg 1 v die) e GC a scalare. Dopo 6 mesi, si procede con una nuova rivalutazione endoscopica dove permane quadro infiammatorio, si decide così di modificare la terapia swichando a metotrexato 10 mg sc e ustekinumab ev (6 mg/kg) associato a GC a scalare. Dopo 12 mesi, assenza di flare di malattia vasculitica (PET negativa) e intestinale e completa sospensione del GC. Nel 2024 si tenta tapering del cDmard.
2) Uomo di 30 anni si presenta in PS a maggio 2023 lamentando addominalgie, rettoragia e ematuria. Nel sospetto di aortite viene effettuata una Tc addome (ispessimento circonferenziale delle pareti dell'aorta addominale a partire dal piano sottorenale fino al carrefour con convolgimento del tratto prossimale delle arterie iliache comuni in particolare dell'arteria iliaca sinistra che risulta compressa e stenotica per 1,5 cm. L'ispessimento delle pareti costituisce un manicotto di poco inferiore ad 1 cm che risulta iperdenso nelle fasi esaminate in accordo con il quadro di aortite) e impostata terapia con prednisone 1 mg/kg. Si continua il GC a scalare fino a 5 mg (Angio-Tc in miglioramento) e si presenta a controllo lamentando sintomi intestinali dubbi per IBD; viene così inviato dal gastroenterologo che dopo esecuzione di colonscopia (ileite terminale erosiva, infiltrato mucosa ileale con infiltrato granulocitico) pone diagnosi di MC in fase attiva, si avvia terapia con Mesalazina e screening per terapia biotecnologica.

Conclusione. La vasculite è una rara manifestazione extra intestinale del MC e una diagnosi appropriata e rapida è spesso ritardata da incertezze sulla relazione tra le manifestazioni vasculitiche e il MC e dal mascheramento dei sintomi infiammatori intestinali durante dosi elevate di GC. Importante è una corretta anamnesi e indagare la presenza di sintomi gastrontestinali infiammatori.

INDEX

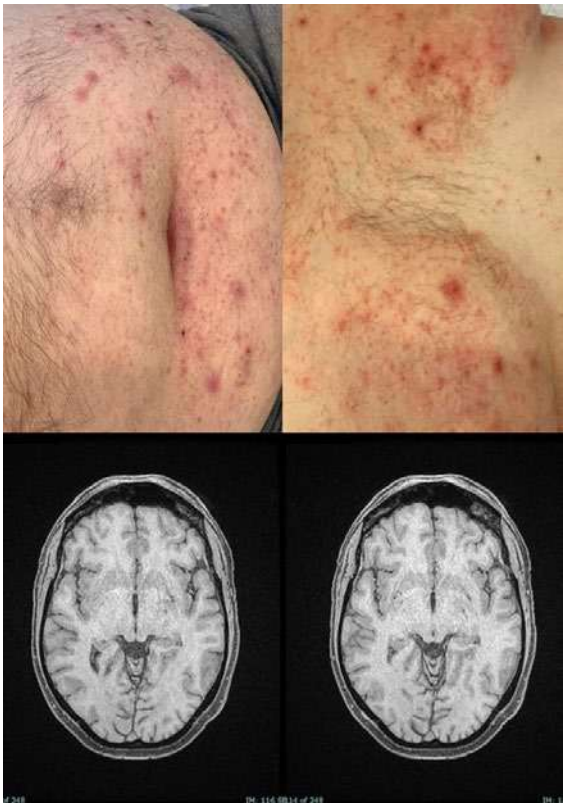
PO:10:194

MANIFESTAZIONI CUTANEE REFRATTARIE IN PAZIENTE CON INTERESSAMENTO D'ORGANO BEHÇET-LIKE E TRIPLICE POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: QUALE TERAPIA DI SCELTA?

A. Sulis, F. Di Cianni, N. Italiano, R. Talarico, F. Ferro, A. Delle Sedie, E. Elefante, M. Mosca
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Scopo. Descrivere il caso clinico di un paziente con quadro complesso caratterizzato da manifestazioni correlate a due malattie autoimmuni sistemiche rare con impegno cutaneo refrattario e dipendenza steroidea.
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto i dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali relativi al caso presentato.
Case Report. Descriviamo il caso di un paziente di 46 anni la cui storia clinica è iniziata all'età di 16 anni con un episodio di trombosi venosa profonda non associata a condizioni predisponenti. A 19 anni ricovero per febbre persistente associata a piastrinopenia e anemia emolitica severe con riscontro di triplice positività degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) ed erosioni della mucosa colica evidenziate a colonscopia, per cui, escluse cause infettive, veniva trattato con prednisone 1mg/kg con risoluzione del quadro clinico. Al décalage steroideo episodio di papilloflebite trattato con prednisone, acetazolamide e cardioaspirina con miglioramento clinico. Negli anni successivi, episodi di uveite ricorrente e comparsa di follicolite, lesioni papulonodulari diffuse e eritema nodoso che rendevano necessari ripetuti cicli di terapia steroidea. Veniva posta diagnosi di Sindrome di Behçet (BS) (HLA-B51-) e impostata terapia con Ciclosporina con remissione completa delle manifestazioni oculari e cutanee. In seguito, per tossicità epatica e renale da Ciclosporina veniva sospeso tale farmaco e intrapresa terapia con Infliximab 5mg/Kg ogni 5 settimane, sospeso dopo poco per inefficacia. Si tentava quindi nuovamente terapia con ciclosporina a dosaggio ridotto con cui si assisteva tuttavia a riacutizzazione delle manifestazioni cutanee, con necessità di assumere nuovamente terapia steroidea a medio dosaggio in cronico. Veniva inoltre reintrodotta cardioaspirina in considerazione della persistente positività degli APL. A 45 anni, per persistenza delle manifestazioni cutanee il paziente veniva ricoverato presso il nostro centro. La biopsia delle lesioni cutanee mostrava un quadro di follicolite con infiltrato infiammatorio principalmente neutrofilico e linfocitico-T. Lo studio dell'impegno d'organo mostrava alla RM encefalo un quadro di encefalopatia vascolare ischemica cronica e all'ecocardiogramma un ispessimento dei lembi della valvola mitralica. Gli esami immunologici confermavano un profilo autoanticorpale ad alto rischio per positività del LAC, ACLA IgG, anti-beta2GPI IgG, anti-protrombina/fosfatidilserina ad alto tiolo con allungamento dei tempi della coagulazione in assenza di deficit congeniti dei fattori della coagulazione.

Conclusioni. Il caso clinico descritto mette in evidenza come in quadri clinici complessi la diagnosi non sia sempre univoca: il paziente non soddisfa pienamente i criteri per una diagnosi di BS né di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pur presentando manifestazioni fortemente suggestive di entrambe le patologie. Nel caso presentato, l'impegno Behçet-like avrebbe orientato verso la scelta di un farmaco anti-TNFalfa, che abbiamo preferito non utilizzare in considerazione del profilo autoanticorpale ad alto rischio degli aPL, optando quindi per una terapia di combinazione con Azatioprina e colchicina.



INDEX

PO:10:195

SINDROME DI BEHÇET CON IMPEGNO D'ORGANO MAGGIORE E INFEZIONE DA HIV: UNA CONTROINDICAZIONE ALLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA CON ADALIMUMAB?

A. Sulis, F. Di Cianni, N. Italiano, R. Talarico, M. Mosca
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Scopo. Descrivere il caso clinico di un paziente con Sindrome di Behçet (SB) ad impegno neurologico, vascolare, articolare e muco-cutaneo trattato con successo con Adalimumab in corso di terapia antiretrovirale per pregressa infezione da HIV.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti dati anamnestici, clinici, laboratoristici e radiologici relativi al caso in esame.
Case Report. Descriviamo il caso di un paziente maschio di 42 anni la cui storia clinica esordiva all'età di circa 15 anni con aftosi orale e genitale ricorrente, seguita all'età di 20 anni da episodi di febbre, trombosi venose superficiali ricorrenti e artralgie infiammatorie. In seguito al riscontro anche di positività per HLA-B51, veniva posta diagnosi di Sindrome di Behçet e impostata terapia con prednisone 50 mg, colchicina e ciclosporina 100+200mg, in seguito sostituita con azatioprina (AZA 100 mg) per sospetta tossicità renale, con remissione della sintomatologia. Circa 1 anno dopo per artrite oligoartrite persistente veniva impostata terapia con Indometacina e steroide (8 mg) a scalare con risposta parziale. Eseguiva inoltre RM encefalo per insorgenza di cefalea con riscontro di focale iperintensità di segnale nella sostanza bianca frontale sinistra compatibile con natura vasculitica. Veniva impostata terapia con methotrexate (MTX 12.5-15 mg) e infliximab (IFX 5 mg/kg), cardioaspirina e colchicina. In seguito, per episodi di infezioni ricorrenti, la terapia immunosoppressiva veniva sostituita con AZA 100 mg. A 25 anni per episodi di ritenzione urinaria ricorrenti veniva sottoposto a nuova RM encefalo che evidenziava ulteriori, puntiformi areole a livello della corona radiata di sinistra e in sede retro-trigonale da riferire a natura vasculitica. Veniva intrapresa nuovamente terapia con IFX 5 mg/kg e AZA 100mg. Per perdita di efficacia di IFX sulle manifestazioni articolari dopo pochi anni, veniva sostituito con Adalimumab (ADA) con regressione del quadro muco-cutaneo e articolare. Per nuovo blocco vescicale imputabile ad impegno neurologico di malattia veniva posizionato pacemaker vescicale. A circa 35 anni riscontro di infezione da HIV per cui veniva sospesa la terapia con ADA, introdotta terapia antiretrovirale e re-introdotto MTX 15 mg. A causa del controllo subtotale di malattia veniva ricoverato presso la nostra Unità Operativa, all'età di 42 anni, per rivalutazione clinica e terapeutica. Dagli accertamenti eseguiti emergeva attività di malattia muco cutanea e articolare, con stabilità dell'impegno neurologico e vascolare. Tuttavia, dato il pregresso impegno severo di malattia, veniva re-introdotta terapia con ADA, dopo aver escluso controindicazioni infettivologiche in paziente in terapia antiretrovirale con CD4+ nei limiti, con buon controllo clinico di malattia.
Conclusioni. Il caso clinico dimostra come la terapia con ADA non sia controindicata in maniera assoluta in pazienti con infezione da HIV. Questo farmaco potrebbe essere una possibile opzione terapeutica in pazienti con impegno severo da Sindrome di Behçet in buon controllo terapeutico con terapia antiretrovirale.

INDEX

PO:10:196

UN CASO CLINICO CHALLENGING: LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE A CAVALLO TRA LA REUMATOLOGIA, LA NEUROLOGIA E LA NEUROCHIRURGIA

E. Ragazzon, A. Guiotto, L. Di Centa, E. Treppo, S. Sacco, G. De Marchi, L. Quartuccio
Clinica di Reumatologia Dipartimento di Medicina Università degli Studi di Udine

Introduzione. L'arterite gigantocellulare (GCA) è una vasculite dei grandi vasi che coinvolge principalmente l'aorta e le sue diramazioni. La patologia si osserva tendenzialmente oltre i 50 anni e le sue principali manifestazioni sono cefalea di nuova insorgenza, claudicatio masticatoria, disturbi del visus, pulsatilità dell'a. temporale, sintomi costituzionali e associazione a polimialgia reumatica; gli indici di flogosi sono quasi invariabilmente elevati all'esordio. Il coinvolgimento intracranico della GCA è raro e si associa ad una prognosi peggiore. La diagnosi differenziale comprende in primis la vasculopatia ateromasica. L'integrazione dei dati clinico-laboratoristici, di imaging (ecografici, angioTC, RM/angioRMN) e istologici è alla base di una corretta interpretazione diagnostica.
Caso clinico. Un uomo di 56 anni, con anamnesi patologica muta, accedeva in PS per intensa cefalea ad insorgenza acuta e parestesie all'emivolto destro. Alla TC capo riscontro di emorragia subaracnoidea (ESA) temporo-parietale sinistra; l'angio-TC e angiografia escludevano aneurismi ma evidenziavano stenosi critica della carotide interna destra, occlusione completa della carotide interna sinistra e ipertrofia del circolo posteriore. Il paziente giungeva alla nostra attenzione nel sospetto di vasculite dei grandi vasi (GCA). L'angio-RM mostrava sfumato enhancement contrastografico con ispessimento irregolare della carotide interna destra, reperto non in contrasto con l'ipotesi di GCA. Si impostava pertanto terapia steroidea ad alte dosi e si condivideva il caso con i colleghi neurochirurghi che, previo studio emodinamico mediante TC di perfusione, procedevano a confezionamento di bypass extracranico-intracranico sinistro. La negatività della PET-TC, della flogosi sistemica e della biopsia dell'arteria temporale da un lato e l'esordio clinico atipico con ipoperfusione del circolo anteriore ed estesa collateralizzazione dal circolo posteriore complicato da ESA hanno successivamente orientato la diagnosi verso una vasculopatia carotidea di natura non infiammatoria con aspetti moyamoya-like. A distanza di 7 mesi di follow up il paziente è asintomatico in assenza di trattamento farmacologico.
Conclusioni. In un caso di difficile interpretazione come quello descritto, un'attenta disamina di tutti i pertinenti positivi e negativi e un approccio multidisciplinare hanno consentito di raggiungere un corretto inquadramento diagnostico. Rimangono delle criticità nella interpretazione definitiva del quadro, che si discosta da una classica moyamoya disease per gli aspetti demografici ed epidemiologici e per il predominante coinvolgimento extracranico; tuttavia la collaborazione tra reumatologi, neurologi, radiologi, neurochirurghi e patologi ha permesso di indirizzare diagnosi e conseguente trattamento.

BIBLIOGRAFIA
Van der Geest, et al. Lancet Rheumatol. 2024.

INDEX

PO:11:197 - PO:11:220 SESSIONE POSTER

CASI DIFFICILI (II)

INDEX

PO:11:197

GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA MESANGIALE DA IMMUNOCOMPLESSI IgM IN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE SIERONEGATIVA HLA-B27+

A.P. Pata [1], C. Gaggiano [1], A. Guarnieri [2], M. Tarsia [3], L. Cantarini [1], B. Frediani [1], S. Gentileschi [1]
[1]Azienda Ospedaliero Universitaria Senese - UOC Reumatologia, Siena; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Senese - UOC Nefrologia Dialisi e Trapianti, Siena; Ospedaliero Universitaria Senese, UOC Pediatria, Siena

Scopo del lavoro. Si riporta il caso clinico di un paziente affetto da artrite sieronegativa HLA-B27+ associata a glomerulonefrite mesangiale da immunocomplessi (ICC) a depositi di immunoglobuline (Ig)M.
Materiali e metodi. Sono state raccolte retrospettivamente le informazioni cliniche e terapeutiche di un paziente adolescente afferito al servizio di Reumatologia del nostro istituto.
Risultati. Il paziente giungeva all'attenzione del servizio di Reumatologia Pediatrica del nostro istituto nel gennaio 2023 all'età di 17 anni. Portatore di HLA-B27, presentava familiarità per rettocolite ulcerosa, spondilite anchilosante e psoriasi. Dal 2018 lamentava gonalgia destra a seguito di un trauma sportivo, per cui era stato sottoposto ad artroscopia diagnostica e terapia riabilitativa, senza beneficio. All'esame istologico, si repertavano villi sinoviali congesti ed edema interstiziale, infiltrato flogistico linfocitario nodulare sottosinoviale perivascolare, lining sinoviale con sinoviociti plurinucleati reattivi. Dal 2022 compariva dolore e tumefazione della caviglia sinistra, con riscontro alla RM di multiple aree di edema spongioso, versamento tibio-astragalico ed erosione a livello del domo astragalico. Il paziente era inviato all'attenzione del reumatologo pediatra che poneva diagnosi di artrite idiopatica giovanile (AIG-ERA, artrite correlata a entesite), con interessamento del ginocchio destro, di tibio-tarsica, sottoastragalica e astragalo-scafoidea, entesite quadricipitale e borsite retrocalcaneare profonda. Era avviata pertanto terapia con FANS, metotrexato ed etanercept, con miglioramento della sintomatologia a carico del ginocchio, ma non della caviglia, dove la RM di controllo a 3 mesi mostrava persistenza delle aree di edema spongioso. Si programmava transizione alla Reumatologia dell'adulto dove erano effettuati tre cicli di infusioni di neridronato che, in associazione alla terapia infiltrativa, portavano a miglioramento della sintomatologia dolorosa e del quadro radiologico. Collateralmente, emergeva del corso della storia di malattia una proteinuria incostante che, a gennaio 2024, mostrava un rapido incremento a 2,9 g/24 h. Era pertanto posta indicazione all'esecuzione di biopsia renale con riscontro di glomerulonefrite proliferativa mesangiale (GNPM) da ICC-IgM con associata glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS) di possibile natura secondaria. Risultavano negativi ANA e pannello ENA; C3 e C4 erano nella norma. In seguito a valutazione congiunta con i colleghi nefrologi, si sospendeva la terapia in atto e si introducevano in terapia upadacitinib, idrossiclorochina e ramipril. A distanza di 3 mesi si osservava un netto miglioramento dei sintomi articolari, una riduzione del 50% della proteinuria e il mantenimento della normale funzionalità renale.
Conclusioni. Le manifestazioni infiammatorie renali in corso di artrite sieronegativa HLA B27+ sono rare e includono l'amiloidosi renale, la nefropatia da IgA e la GNPM. Occorre escludere, inoltre, un coinvolgimento renale di natura iatrogena legato agli inibitori del TNF alfa. È descritto in letteratura un singolo caso di GNPM da ICC-IgM in un paziente con spondiloartrite HLA B27+.



INDEX

PO:11:198

UN CASO DI LES MULTI-RESISTENTE CON DECORSO ATIPICO ED OTTIMA RISPOSTA AD ANIFROLUMAB

R. Bursi, G. Provenzano
U.O.S.D di Reumatologia del C.T.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello, Palermo

Introduzione. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia proteiforme, con manifestazioni cliniche spesso di difficile inquadramento con complessa gestione terapeutica. Descriviamo il caso di una paziente con esordio di LES a 15 anni, con decorso caratterizzato dalla comparsa in successione di manifestazioni psichiatriche, epatite e grave malattia cutanea ed ottima risposta ad anifrolumab, dopo il fallimento di numerosi farmaci.
Caso clinico. A febbraio 2019 formulavamo diagnosi di LES in una giovane di 15 anni, ricoverata per febbre, astenia, rash maculo-papulare, ulcere orali, linfoadenomegalie, epatomegalia, leucopenia, anemia, ANA ed anti-DNA positività, consumo del complemento. Veniva instaurata terapia cortisonica con pronta risposta clinico-umorale e, poi con idrossiclorochina con buon controllo di malattia e progressiva riduzione dello steroide (fino a prednisone 2.5 mg/die); persistenza solo di minime lesioni cutanee e lieve consumo del complemento. Nel febbraio 2022, la paziente sviluppava una sindrome psicotica acuta, con ansia ed allucinazioni, in assenza di altri segni di attività di malattia, TC ed RM encefalo negative. Nell'ipotesi di neuro-lupus veniva incrementata la terapia cortisonica e successivamente aggiunti psicofarmaci (lamotrigina e trifluoperazina), con risoluzione del quadro neurologico. Per la persistenza di manifestazioni cutanee, leucopenia e consumo del complemento veniva aggiunta azatioprina 100 mg/die. Si assisteva ad un progressivo aumento delle transaminasi (fino a 8xN), persistente anche dopo la sospensione del farmaco. Vi era anche ipo-complementemia e neutropenia (800/mmc). Nell'ipotesi di epatite autoimmune si aumentava il prednisone a 37.5 mg/die, con risposta parziale. Veniva posta indicazione a biopsia epatica, rifiutata dalla paziente. Nei tre mesi successivi si assisteva a normalizzazione delle transaminasi, ma persistenza di rash cutaneo, artralgie infiammatorie, positività anti-ds-DNA, positivizzazione di anti-Sm e anti-RNP. Si introduceva belimumab con grave peggioramento del quadro cutaneo con estesa eruzione bollosa che costringevano la paziente a ricoverarsi in ambiente dermatologico (maggio 2023), dove venivano praticate immunoglobuline e boli di steroide, con risposta parziale. Nelle settimane successive la terapia cortisonica consentiva un lento miglioramento cutaneo e veniva iniziato metotrexato 10 mg/settimana. Il controllo incompleto di malattia (cute e articolazioni), ci induceva ad iniziare terapia con anifrolumab, con ottima risposta. A sei mesi dall'inizio di tale terapia la paziente è in remissione, è stata sospesa la terapia cortisonica e ridotto il metotrexate a 7.5 mg/settimana.
Conclusioni. Il caso descritto evidenzia la difficile gestione del LES, soprattutto in presenza di manifestazioni poco frequenti o di difficile interpretazione, come psicosi o epatite. Le scelte terapeutiche devono essere sempre individualizzate. L'uso più largo e precoce dei farmaci biotecnologici può migliorare l'outcome di molti pazienti ed anifrolumab si conferma valida opzione terapeutica nei casi con grave malattia cutanea.

INDEX

PO:11:199

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY AS A NEUROLOGICAL MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE REPORT

R. Borrelli, S. Nicola, L. Lo Sardo, I. Badiu, F. Corradi, A. Quinternetto, M. Boem, M. Mazzola, N. Rashidy, L. Brussino
Department of Medical Science, University of Turin, Allergy and Immunology Unit, Mauriziano Hospital, Turin

Background. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune disorder characterized by progressive weakness and sensory loss. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that can involve various organs, including the nervous system. Despite the absence of CIDP in the items of neurological involvement for SLE, numerous clinical cases proved their possible association in literature. As such, we present a case in which CIDP may be interpreted as a manifestation of neurological involvement in SLE.

Results and Conclusion. In 2007, a 54-year old man developed fever and muscular weakness; a positivity for EBV was found as he presented with a Guillain-Barré Syndrome, which managed to be solved within a few weeks. However, in the coming months the patient exhibited inflammatory arthrtralgias, oral ulcers and photosensitivity, along with his persistent symptoms of sensory and motor neuropathy and a sicca syndrome. Laboratory findings included positive ANA (1:640, AC-1), SSA, and SSB antibodies, and leukopenia (WBC<4000/uL).

As no elements for specific diseases were found, the patient was classified as an Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) and a treatment with hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg a day was started along with oral corticosteroids (mean dosage of prednisone: 7.5 mg a day).

Despite the improvement in his UCTD-related symptoms, the patient's neurological condition deteriorated; as such, in October 2023 he was admitted to the Neurological ward, where evaluations revealed a progressive sensory and motor neuropathy, predominantly demyelinating, in his upper and lower limbs and the diagnosis of CIDP was made. A subsequent treatment with IVIG (80 g in 5 days) resulted in clinical improvement but failed to mantain the outcome. Moreover, two months after his discharge, the patient also exhibited photosensitivity, oral ulcers, arthritis, and a severe leucopenia along with a positivity for anti dsDNA antibodies, ANA 1:640, inflammatory arthralgias with morning stifness (>60 minutes) and oral ulcers; as such, his CTD was classified as SLE as per 2019 ACR/EULAR criteria. Given the therapeutic effect of IVIG on his CIDP, a lasting therapeutic regime was begun for the patient, with intravenous immunoglobulins at a dosage of 2 mg/kg (for the first administration) and 1 mg/kg q4w, which improved both the symptoms related to the Systemic Lupus Erythematosus and the CIDP. Further observations will be required as to determine if different therapies will be necessary for either condition.

Discussion. The overlap of symptoms between CIDP and SLE necessitates a comprehensive diagnostic approach and multidisciplinary management, as in literature numerous reports managed to demonstrate this association. Immunomodulatory therapy, particularly IVIG, demonstrated efficacy in controlling both the neuropathic symptoms and the SLE-related manifestations. Further studies are warranted to explore the pathophysiological links between CIDP and SLE and to optimise treatment strategies for such overlapping conditions.

INDEX

PO:11:200

TRATTAMENTO CON ANTI-CD20 NELLE VASCULITI PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE RECIDIVANTI DOPO TERAPIA CON CICLOFOSFAMIDE: UN CASO CLINICO

F. Pistone, I. Martelli, G. Greco, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A.G. Tavoni
UO Immunoallergologia Clinica, Università di Pisa-AOUP, Pisa

Scopo. Le vasculiti primitive del SNC (PACNS) sono forme di vasculiti dei vasi intracranici prevalentemente di piccolo e medio calibro; a differenza delle forme secondarie, non si presentano nel contesto di altre malattie infiammatorie sistemiche, ma isolate. Sono patologie rare, la cui eziologia rimane ancora sconosciuta; vista la loro rarità, mancano studi prospettici sui possibili trattamenti, che si basano quindi sulle evidenze derivanti da singoli casi, da studi retrospettivi o, per analogia, dalle terapie utilizzate in altre vasculiti.
Questo vale soprattutto per la gestione dei casi con recidiva di malattia dopo un primo tentativo terapeutico; ecco che la presentazione di tale caso clinico si prefigge quindi lo scopo di arricchire la letteratura esistente sulla gestione di un paziente con PACNS in caso di recidiva di malattia, nell'ottica di possibili future linee guida terapeutiche.
Materiali e metodi. È stato analizzato il caso clinico di una donna di 65 anni con diagnosi di PACNS recidivante dopo terapia con ciclofosfamide, trattata con anti-CD20, con successivo beneficio.
Risultati. Nel gennaio 2023, la paziente presentava focolai emorragici in sede frontale prerolandica sinistra e parieto-occipitale destra con corrispettivo deficit del linguaggio e motorio degli arti di destra. L'esame angiografico mostrava stenosi multisegmentarie delle arterie cerebrali anteriori, medie, posteriori e cerebellari superiori e posteroinferiori, compatibili con arterite. Posta quindi diagnosi di PACNS, in un primo ricovero eseguiva terapia con ciclofosfamide, proseguita poi mensilmente in regime di Day Hospital fino alla dose totale di 7,5 g. Veniva quindi impostata nel settembre 2023, terapia con micofenolato mofetile (MMF) 1 g/die per 2 mesi, poi incrementata a 2 g/die; si osservava una ripresa clinica dell'eloquio, della scrittura e delle normali attività quotidiane, nonché miglioramento documentato all'imaging delle precedenti lesioni.
Nel dicembre 2023, tuttavia, accedeva nuovamente in PS per confusione mentale, febbre e calo del tono dell'umore, in assenza di deficit neurologici obiettivabili. Alla TC cranio si documentava ampio disomogeneo focolaio emorragico cortico-sottocorticale in sede fronto-polare. L'angiografia cerebrale confermava nuovamente un quadro compatibile con arterite (stenosi multisegmentarie); si eseguivano quindi boli di steroide per 3 giorni consecutivi con successivo decalage, si interrompeva il MMF e, visti i report precedenti di efficace utilizzo di Rituximab nelle PACNS recidivanti, si introduceva terapia con Rituximab 1 g a tempo 0 e 15 giorni, mantenendo 4 mg/die di metilprednisolone.
A 6 mesi di follow-up dalla terapia con anti-CD20, la paziente ha mostrato stabilità del quadro clinico e assenza di nuovi eventi emorragici; alla rivalutazione angiografica si è dimostrato recupero del calibro vasale in corrispondenza delle stenosi multisegmentarie precedentemente descritte.
Conclusioni. Tale caso rappresenta un esempio di efficace utilizzo di terapia anti-CD20 nelle forme recidivanti di PACNS non responsive a precedente terapia con ciclofosfamide; offre, inoltre, spunti terapeutici nell'ottica di possibili future linee guida.

INDEX

PO:11:201

WHEN AUTOIMMUNE DISEASES HIDE HUMAN INBORN ERRORS OF IMMUNITY

J. Mahajne, E. Della Torre
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Aim. Autoimmune diseases are increasingly prevalent, often resulting from a complex interplay of genetic and environmental factors. Distinguishing between classical autoimmune disorders and primary immune regulatory disorders, a subgroup of human inborn errors of immunity (HIEI), can be challenging due to overlapping clinical features. Our aim is to illustrate the complexity of diagnosing HIEI and co-existing autoimmune conditions.

Case presentation. We present the case of a 32 year-old Caucasian male initially presenting with bilateral orbital pseudotumor. A diagnosis of IgG4-Related disease (IgG4RD) was made based on consistent histological and laboratory features and high-dose steroid treatment was started.

A year later he developed persistent low-grade fever, sweating, and diffuse, pruriginous maculopapular erythematous lesions. A few months later he was hospitalized for Streptococcal pneumonia. Serum protein electrophoresis revealed marked hypogammaglobulinemia and, after exclusion of alternative causes, a diagnosis of common variable immunodeficiency was made. Treatment with intravenous immunoglobulins was started and he was prescribed weekly subcutaneous immunoglobulin injections.

In January 2024 he started complaining of orbital swelling, nasal obstruction, anosmia, ageusia, arthralgias, and erythematous, hyperkeratotic lesions on the dorsal surface of his hands upon glucocorticoids withdrawal. Blood tests showed elevated ESR, CRP, liver enzymes, bilirubin, LDH, IgE, and IgG4. Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA, and IgM were within normal range. Hepatitis B antibody titre was low despite previous vaccination. PET scan revealed modest contrast uptake of the paranasal sinuses, parotid glands, latero-cervical and mediastinal lymph nodes, thymus, and thyroid gland. Multiple contrast enhanced exophytic renal lesions and a pancreatic lesion were detected as well. He was hospitalized for further testing. Thyroid ultrasonography revealed an enlarged thyroid gland with small diffuse hypoechoic areas, likely representing inflammatory infiltrates. Blood tests revealed elevated anti-TPO antibodies, borderline anti-TG antibodies, normal anti TSH-R antibodies, TSH and FT4. Immunophenotyping showed elevated CD3+CD4-CD8- T cells. A diagnosis of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome was made based on available diagnostic criteria. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the pancreatic head revealed diffuse lymphocytic infiltration. CT scan-guided biopsy of the renal lesions showed tubulo-interstitial nephritis, a marked lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4+ plasma cells, with an IgG4+/IgG+ plasma cell ratio >40%, findings diagnostic for IgG4RD. Whole exome sequencing did not detect any germline mutations in HIEI genes. High dose steroid treatment and rituximab were administered with resolution of the orbital pseudotumor and nasal obstruction.

Conclusion. ALPS is commonly associated with various autoimmune conditions. While most HIEI diagnoses occur in childhood, adult-onset presentations can obscure the clinical picture. Diagnosing HIEI requires meticulous patient history review and thorough immunological testing.

INDEX

PO:11:202

IPERTENSIONE ENDOCRANICA E TROMBOSI CEREBRALE IN PAZIENTE CON SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI: NON SOLO TERAPIA ANTICOAGULANTE

A. Elia [1], C. Tani [1], E. Elefante [2], F. Ferro [2], G. Capozzo [1], G. Cascarano [1], L. Pisapia [1], E. Mei [1], A. Delle Sedie [2], M. Cazzato [2], R. Talarico [2], M. Mosca [1]

[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere il caso clinico e l'approccio terapeutico adottato in una paziente affetta da sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (SAPL) con trombosi cerebrale ed ipertensione endocranica complicata da sofferenza del nervo ottico.

Materiali e metodi. Descrizione dei dati clinico-laboratoristici e radiologici riguardanti il caso clinico di seguito riportato e revisione dei casi clinici descritti in letteratura.

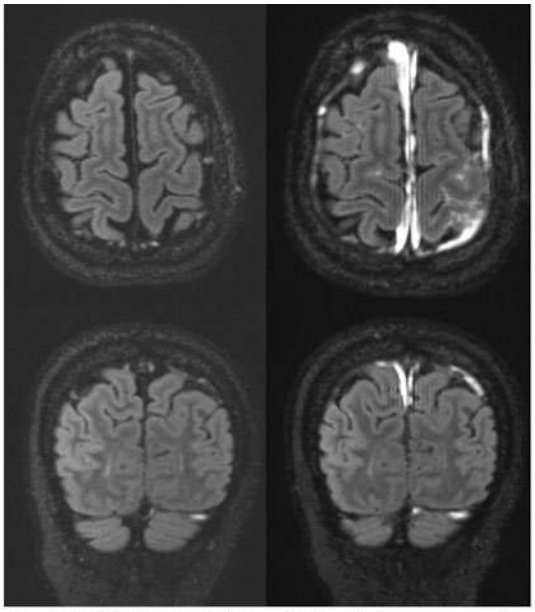
Risultati. Si descrive il caso di una donna di 42 anni affetta da SAPL con trombosi cerebrale, ipertensione endocranica complicata da papilledema bilaterale e iniziale sofferenza del nervo ottico di sinistra. La malattia è esordita a 23 anni con piastrinopenia severa per cui la paziente veniva trattata con steroide e Rituximab. In seguito, comparsa di sintomi costituzionali, artrite, rash cutaneo, leucopenia, anti-dsDNA+ e triplice positività degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) a medio-alto titolo. Veniva posta diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico e introdotta terapia con Idrossiclorochina.

A luglio 2023, comparsa di cefalea e acufene sinistro con riscontro di trombosi del seno sagittale superiore, seno trasverso, sigmoideo e del golfo giugulare sinistro. Veniva posta diagnosi di SAPL e si introduceva terapia con coumadin e antiepilettico. Alla RM encefalo di marzo 2024, persistenza della trombosi, associata a papilledema, sofferenza del nervo ottico, enhancement di alcune strutture vascolari cerebrali come da possibile forma infiammatoria dei piccoli vasi o ingorgo venoso post-capillare. Veniva ottimizzata la terapia anticoagulante (target INR 3), introdotta terapia con acetazolamide e Rituximab (1gx2) preceduto da Solumedrol 125 mg. La RM di controllo dopo un mese mostrava persistenza della trombosi, ma scomparsa dei segni di papilledema e comparsa di formazioni igromatose come da rapido abbassamento della pressione endocranica.

In letteratura sono descritti rari casi di ipertensione endocranica sine trombosi associata a positività degli aPL. Le ipotesi patogenetiche di tali quadri includono una possibile "venulite", un danno immuno-mediato delle cellule endoteliali o dei villi aracnoidei con conseguente ostruzione al flusso liquorale o una obliterazione microtrombotica di arteriole e venule per uno stato di iperviscosità ematica (Porey C, et al. 2023; Rudich DS, et al. 2015).

Conclusioni. La rapida riduzione della pressione endocranica, nonostante la persistenza della trombosi cerebrale, non appare giustificabile dalla sola terapia con acetazolamide. La nostra ipotesi, quindi, è che il repentino miglioramento dell'ipertensione endocranica nella nostra paziente sia legato alla risposta alla terapia steroidea/immunosoppressiva più che a quella anticoagulante e diuretica.

La storia clinica presentata e la revisione della letteratura dimostrano come in questi casi complessi sia opportuno valutare una terapia immunosoppressiva oltre alla classica terapia anticoagulante per ottimizzare il controllo di malattia.



Scansioni RM FLAIR prima (sx) e dopo (dx) terapia immunosoppressiva

INDEX

PO:11:203

SPONDILOARTRITE FEBBRILE O MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO? DESCRIZIONE E GESTIONE DI UN CASO CLINICO COMPLESSO

R. La Ferrara [1], P. Rubortone [2], F. Cristiano [1], C.T. Magnanimi [1], G. Peluso [2], M.M. Lizzio [1,2], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Questo report documenta il caso di una paziente di 62 anni affetta da Spondiloartrite con caratteristiche tipiche di malattia autoinfiammatoria.
Materiali e metodi. Previo consenso informato, sono stati raccolti i dati clinici, strumentali, bioptici e laboratoristici della paziente.
Risultati. L'esordio della patologia avveniva nel 2021 con artrite di polsi e gomiti. Gli esami di laboratorio rilevavano PCR di 18.5 mg/L, VES di 35 mm/h, ANA ed ENA negativi; la biopsia sinoviale del polso destro evidenziava Score di Krenn di 1. Considerata la familiarità di primo grado per psoriasi, veniva diagnosticata un'artrite psoriasica, trattata con Methotrexate 15 mg/settimana, senza beneficio. Veniva quindi aggiunto Adalimumab 40 mg/2 settimane. Dopo due somministrazioni, la paziente sviluppava rash cutaneo eritemato-pomfoide, febbre, faringodinia, marcato rialzo degli indici di flogosi (PCR 83 mg/L, VES 120 mm/h, Procalcitonina 0.07 ng/ml, Ferritina nella norma). Gli esami di laboratorio e strumentali eseguiti durante il ricovero escludevano cause infettive e neoplastiche; veniva modificata la terapia con leflunomide 20 mg/die ed etanercept 50mg/settimana. Dopo circa due mesi ricomparivano febbre (TC39°C) e poliartrite. Gli esami ematochimici evidenziavano rialzo degli indici di flogosi e leucocitosi neutrofila. Veniva sospesa terapia immunosoppressiva ed eseguita PET TC che escludeva lesioni eteroformative e/o vasculite. La diagnosi veniva modificata in malattia di Still dell'adulto trattata con metilprednisolone e Tocilizumab 162 mg/settimana con scomparsa di rash cutaneo e febbre, normalizzazione degli indici di flogosi, ma persistenza di artrite ai polsi. Dopo circa cinque mesi di trattamento con Tocilizumab, si verificavano nuovo rialzo di PCR, VES e sieroamiloide, con peggioramento dell'artrite di polsi e mani, insorgenza di dorso-lombalgia e trombosi della vena cefalica sinistra. Veniva eseguita biopsia del grasso periombelicale che escludeva amiloidosi. La RM del rachide dorsolombosacrale evidenziava presenza di Shiny corner. Veniva sospesa terapia con Tocilizumab e si programmavano nuovi accertamenti. Dopo circa 1 mese la paziente sviluppava insufficienza respiratoria acuta con embolia polmonare. L'ecocolordoppler degli arti inferiori, l'ecocardiogramma, lo screening trombofilico risultavano nella norma; agli esami di laboratorio si evidenziava incremento di VES (104 mm/h) e PCR (98 mg/L), ferritina nei limiti e assenza di segni di infezioni. L'evento veniva attribuito a stato iperinfiammatorio. La paziente riferiva anche peggioramento della lombalgia. Nel sospetto di spondiloartrite con caratteristiche autoinfiammatorie veniva iniziata una terapia con ixekizumab con inziale risposta sugli indici di flogosi.
Conclusioni. Il quadro clinico, attualmente caratterizzato da manifestazioni di spondiloartrite con segni aggressivi tipici delle patologie autoinfiammatorie, evolve nel tempo, evidenziando l'eterogeneità delle patologie immunomediate. L'esiguità di dati concreti sulla gestione di queste forme patologiche e il ridotto armamentario terapeutico disponibile determinano una lacuna nella corretta presa in carico di questi pazienti.

INDEX

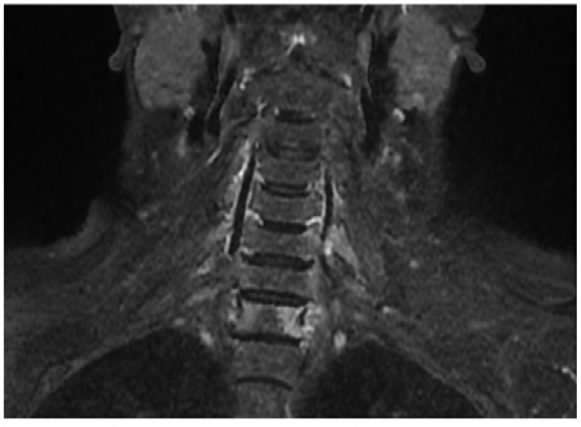
PO:11:204

IL DOLORE OSTEOARTICOLARE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO: QUANDO IL TIMORE DI SECONDARISMO OSSEO RISCHIA DI CONDURRE FUORI STRADA

M. Perino [1], A. Amati [1], A. Murgo [2], R. Caporali [1]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Differenziare clinicamente l'interessamento osteoarticolare da parte di patologia infiammatoria dal secondarismo osseo in paziente oncologico.
Materiali e metodi. Descrizione del caso clinico attraverso revisione retrospettiva della documentazione sanitaria della paziente, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Una paziente donna di 60 anni affetta da K mammario sottoposto a quadrantectomia e radioterapia di radicalizzazione veniva trattata con inibitori delle aromatasi e terapia antiriassorbitiva (Denosumab), quest'ultima abbandonata per motivi non specificati dopo due anni.
A poche settimane dall'introduzione di anastrozolo la paziente accusava la progressiva comparsa di artralgie periferiche infiammatorie, per cui gli oncologi suggerivano lo switch a exemestane, con apparente beneficio. Nell'arco dei mesi successivi comparivano però rachialgia lombosacrale, ipostenia degli arti inferiori e severa limitazione funzionale del rachide cervicodorsale.
In ragione della patologia in anamnesi e della sintomatologia invalidante, veniva eseguita una scintigrafia ossea, che mostrava un incrementato rimaneggiamento osseo delle articolazioni interapofisarie e costovertebrali del rachide cervicodorsale e delle sincondrosi sacroiliache, di dubbio significato flogistico-degenerativo. A completamento venivano eseguite RMN e TC del bacino (Fig. 1), che escludevano patologia infiammatoria attuale, fratture e rimaneggiamenti ossei secondari ma mostravano un esteso sovvertimento delle strutture ossee per presenza di aree di sclerosi e addensamenti ossei. La valutazione neurologica risultava inconcludente.
La paziente giungeva alla nostra attenzione con latenza di circa tre anni dall'esordio dei sintomi e veniva ricoverata nel nostro reparto. Durante la degenza emergevano incremento degli indici di flogosi, negatività del profilo autoanticorpale e lieve ipocalciuria isolata. Per studiare l'atteggiamento obbligato in flessione non riducibile del collo veniva eseguita RMN del rachide cervicodorsale (Fig. 2), che mostrava edema spongioso del soma di T1 (vertebra d'avorio) e sinovite dell'articolazione costovertebrale bilaterale. Per escludere secondarietà ossee veniva eseguita una TC mirata che confermava le alterazioni compatibili con patologia di natura infiammatoria.
Alla revisione da parte del nostro servizio radiologico delle immagini TC del bacino eseguite in precedenza emergevano plurime fratture da fragilità delle ossa iliache e del sacro.
Conclusioni. Alla luce dei dati clinici e laboratoristici ottenuti si poneva diagnosi di spondiloartrite a interessamento assiale in fase attività, in paziente con comorbidità neoplastica e concomitante osteoporosi fratturosa favorita dalla sospensione della terapia antiriassorbitiva. Soppesando l'elevato carico di malattia e l'impatto severo sulla qualità di vita della paziente, si poneva indicazione a terapia con farmaco biotecnologico off label e a infusione di bifosfonato.
A poche settimane dall'introduzione del bDMARDs si rilevava un notevole miglioramento clinico-laboratoristico. Contestualmente veniva intrapreso un percorso riabilitativo volto al recupero funzionale della paziente.


Fig.1 Immagine TC assiale di bacino


Fig.2 Immagine RMN STIR rachide cervico-dorsale coronale

INDEX

PO:11:205

UNO STRANO CASO DI MIMICKER DI MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO

L.K. Sarmiento [1], C. Marvisi [1,2], E. Cocchiara [2], F. Muratore [1,2], C. Salvarani [1,2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Arcispedale Santa Maria Nuova AUSL Reggio Emilia

Si presenta il caso di un paziente uomo di 32 anni. Nell'estate 2021, il paziente presentava febbre persistente (fino a 38°C), faringodinia e artralgie infiammatorie. Agli esami bioumorali si segnalava leucocitosi eosinofilica (1130, 13%), aumento di VES, PCR e transaminasi. All'autoimmunità si segnalava positività ANA 1:640 omogeneo, in assenza di positività ENA. Negativi plurimi esami infettivologici. completamento venva effettuata HRTC torace che mostrava multiple aree ground glass. Per il riscontro di ipereosinofilia, veniva effettuata BOM che risultava negativa. Alla luce del quadro clinico, veniva posta diagnosi di malattia di Still e intrapresa terapia steroidea con buona risposta clinica e radiologica.
Alla sospensione della terapia, il paziente presentava nuovamente febbre, poliartralgie e rash diffuso che veniva biopsiato. All'istologico si evidenziavano macrofagi e infiltrato linfocitario con necrosi Kikuchi-like. Agli esami bioumorali, inoltre iperferritinemia (22.000 mg/dl), leucopiastrinopenia e ipertrligiceridemia. Nel sospetto di sindrome da attivazione macrofagica (MAS), veniva intrapresa terapia steroidea ad alte dosi ed Anakinra 300 mg/die con conseguente buon controllo della sintomatologia. Veniva inoltre eseguito test genetico per FMF e TRAPS che risultava negativo.
Nel corso del follow-up, il paziente continuava a presentare recidiva della sintomatologia alla riduzione della terapia steroidea sotto i 10 mg al giorno. Inoltre ad Aprile 2023 comparivano noduli sottocutanei al torace e agli arti. Veniva quindi sospesa Anakinra ed effettuata biopsia cutanea. L'istologico mostrava tessuto adiposo ipodermico con marcato infiltrato linfoistiocitario, con aree di necrosi e granulomi non necrotizzanti. I linfociti presentavano nucleo ipercromico e tendevano a circondare i lobuli adiposi, realizzando un evidente rimming. All'immunofenotipo si segnalava: CD3+, CD8+, TIA +/-, Granzyme -, CD56 -, CD20 -, CD4 -; con attività proliferativa pari al 70%. I reperti risultavano indicativi di linfoma a linfociti T periferici, simil-panniculite sottocutanea. Venivano quindi effettuate TC total-body e PET/TC che non mostravano altre localizzazioni di malattia. La BOM non mostrava segni di infiltrazione midollare. Il paziente veniva preso in carico presso l'ematologia per l'inizio di un trattamento chemioterapico secondo schema CHOEP.
Conclusioni. Il linfoma a linfociti T simil-panniculite sottocutanea è un tumore raro che si manifesta dal punto di vista istologico come un quadro di panniculite citofagica istiocitaria e si caratterizza dal punto di vista clinico per la presenza di noduli o placche sottocutanei associati a manifestazioni sistemiche. Di conseguenza, è da considerare tra le diagnosi differenziali della malattia di Still, soprattutto in caso di incompleta risposta agli immunosoppressori e sintomi atipici.

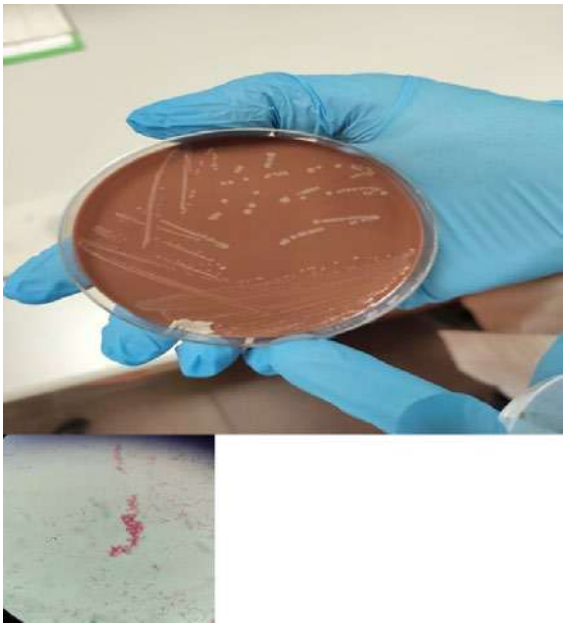
INDEX

PO:11:206

CONCOMITANZA DI ARTROPATIA DA CRISTALLI E ARTRITE SETTICA IN UN PAZIENTE CON MONOARTRITE DEL GINOCCHIO: L'IMPORTANZA DELL'ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE NELLA FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI CORRETTA

I. Franch, L. Di Sanzo, L. Mastromanno, E. Molteni, C. Alessandri, R. Scrivo, F. Conti
Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La diagnosi differenziale di monoartrite deve contemplare oltre alle forme settiche anche quelle da microcristalli, senza escludere la coesistenza tra le due. Descriviamo il caso di un uomo con monoartrite del ginocchio destro con le relative implicazioni cliniche e terapeutiche.
Materiali e metodi. Un uomo di 45 anni, ex-magazziniere, si recava al Pronto Soccorso del nostro Nosocomio per febbre fino a 38 °C associata a dolore e tumefazione del ginocchio destro insorti nei due giorni precedenti in assenza di traumi o infezioni recenti. Negava di aver avuto episodi simili in passato. Riferiva abitudine tabagica, pregresso uso di droghe e familiarità per gotta e psoriasi.
Risultati. All'esame obiettivo il ginocchio destro appariva tumefatto, caldo e dolorabile, con limitazione funzionale alla mobilizzazione attiva e passiva. Gli esami di laboratorio mostravano: leucocitosi neutrofila (14910x109/L), aumento degli indici di flogosi (VES 120 mm/h e PCR 46 mg/dL), livelli di acido urico nel range di normalità (4.2 mg/dL), mentre l'ecografia del ginocchio interessato mostrava la distensione del recesso sottoquadricipitale, ipertrofia sinoviale ma power Doppler negativo. Veniva eseguita artrocentesi con aspirazione di 90 mL di liquido sinoviale (LS) torbido, in cui si contavano 14.000 leucociti, prevalentemente polimorfonucleati e dall'analisi al microscopio a luce polarizzata venivano messi in evidenza cristalli di urato monosodico. Si poneva quindi diagnosi di gotta e si impostava terapia con colchicina ed indometacina. Poiché il paziente non riferiva beneficio, si aggiungevano glucocorticoidi per os a dosaggio medio con miglioramento del quadro clinico. Successivamente, i test microbiologici eseguiti sul LS identificavano diplococchi Gram negativi compatibili con Neisseria gonorrhoeae (Figure 1a e b). Veniva iniziata terapia con ceftriaxone endovena e, a seguito di un consulto multidisciplinare con gli specialisti infettivologo ed ortopedico, previa acquisizione del consenso informato, il paziente veniva sottoposto ad intervento di sinoviectomia (esame istologico: sinovite cronica iperplasica) e debridement chirurgico, al fine di eradicare l'infezione. Veniva poi intrapreso un percorso di riabilitazione, prima passiva e poi attiva con l'utilizzo di dispositivi appositi e proseguita terapia con glucocorticoidi a dosaggio basso ed antiinfiammatori, con gestione ottimale del dolore. Il paziente veniva dimesso con l'indicazione ad assumere ceftriaxone per via intramuscolare per un mese, sostituito poi con minociclina e trimethoprim/sulfametossazolo per un ulteriore mese. Durante la visita di controllo a distanza di un mese dal termine della terapia antibiotica il paziente aveva riacquisito la completa funzionalità del ginocchio che non era più dolorabile né tumefatto.
Conclusioni. Il caso clinico che presentiamo sottolinea l'importanza dell'analisi del LS per eseguire una diagnosi differenziale in caso di monoartrite; inoltre, l'approccio multidisciplinare si è rivelato cruciale per evitare una compromissione funzionale permanente e raggiungere la remissione clinica.



INDEX

PO:11:207

UN CASO DI LINFOADENOPATIA GENERALIZZATA CON PROGRESSIVA TRASFORMAZIONE DEI CENTRI GERMINATIVI E SOSPETTA MALATTIA IgG4-CORRELATA: APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

I. Fischetti [1], I. Del Giudice [2], C. Giordano [3], M. Caliste [1], L. Mastromanno [1], F. Conti [1], R. Priori [1,4]
[1]UOC Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]UOC Ematologia, Sapienza Università di Roma; [3]UOC Anatomia Patologica, Sapienza Università di Roma; [4]Saint Camillus International University of Health and Medical Science, UniCamillus, Roma

Introduzione. La malattia correlata ad IgG4 (IgG4-RD) è una patologia fibro-infiammatoria caratterizzata dalla formazione di masse pseudo-tumorali in diversi distretti, costituite da infiltrati di plasmacellule IgG4-positive, fibrosi storiforme e flebite obliterativa, e spesso associata ad un aumento delle IgG4 sieriche. Il quadro clinico estremamente polimorfo e la sua rarità rendono particolarmente complessa la diagnosi.
Scopo dello studio. Descrizione del caso clinico di una paziente con linfoadenopatia generalizzata in cui è stato avanzato il sospetto di IgG4-RD.
Materiali e metodi. Una donna di 35 anni, in precedenti buone condizioni di salute, ha manifestato da novembre 2022 astenia associata alla comparsa di linfoadenopatia generalizzata, con indici di flogosi nella norma e sierologia negativa per EBV, CMV ed HHV8. Alla PET-TC total body con 18-F-FDG si evidenziavano multiple formazioni linfonodali con iperaccumulo del tracciante, per cui veniva sospettata una patologia linfoproliferativa. Eseguiva biopsia su linfonodo ascellare, con riscontro di "alcuni follicoli di grosse dimensioni con espansione della zona mantellare con protrusioni all'interno del centro germinativo, come da progressiva trasformazione dello stesso; non cellule Reed-Stendberg ed Hodgkin-like; in sede intrafollicolare cospicua quota di plasmacellule CD138+ politipiche, con plasmacellule IgG4+ 100/HPF e rapporto IgG4+/IgG+ >40%". Una successiva biopsia linfonodale confermava questo riscontro. La concentrazione delle IgG4 sieriche risultava nella norma in più occasioni, indici di flogosi spenti ed autoanticorpi assenti. Ripeteva, a un anno di distanza dalla precedente, PET-TC total body con 18-F-FDG che confermava la persistenza di ipercaptazione nelle sedi note ed evidenziava nuovi reperti in sede retropettorale ed ascellare ed iperfissazione a livello delle tonsille palatine, che venivano bioptizzate senza riscontro di un loro coinvolgimento istologico.
Risultati. Come noto, la linfoadenopatia è presente nel 30-55% dei pazienti affetti da IgG-RD e ne rappresenta spesso un segno di esordio1. Il quadro anatomo-patologico riscontrato nel caso presentato è uno dei possibili 5 patterns istologici della linfoadenopatia associata ad IgG-RD, tuttavia al momento non è possibile porre tale diagnosi poiché sono assenti altre manifestazioni d'organo legate alla patologia stessa. La progressiva trasformazione dei centri germinativi, d'altra parte, può anche essere associata al successivo sviluppo di un linfoma metacrono.
Conclusioni. In accordo alla letteratura, in caso di linfoadenopatia isolata con sospetto di IgG4-RD è opportuno uno stretto follow-up eseguendo biopsie linfonodali ripetute3. Data la complessità del caso, la paziente è seguita secondo un approccio "watch and wait" da un'equipe multidisciplinare composta da reumatologo, ematologo ed anatomopatologo.

BIBLIOGRAFIA
1. Sato, et al. Modern Pathology. 2012.
2. Hartmann S, et al. Human pathology. 2015.
3. Bookhout, et al. Surgical Pathology Clinics. 2016.

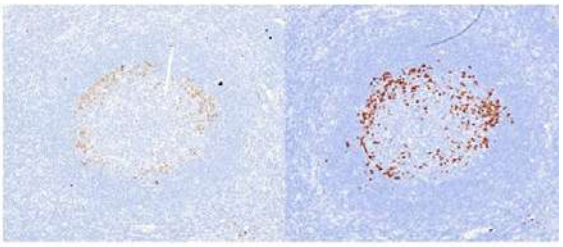


Fig.1 Istologico su biopsia linfonodale: a sinistra plasmacellule IgG+, a destra plasmacellule IgG4+

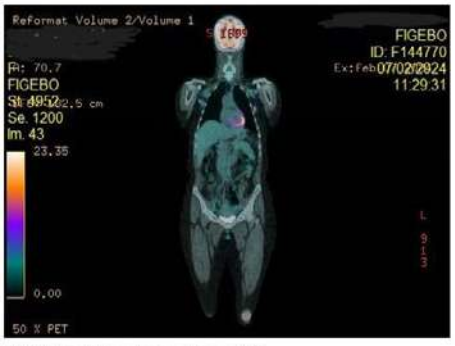


Fig.2 PET-TC total body ripetuta a febbraio 2024

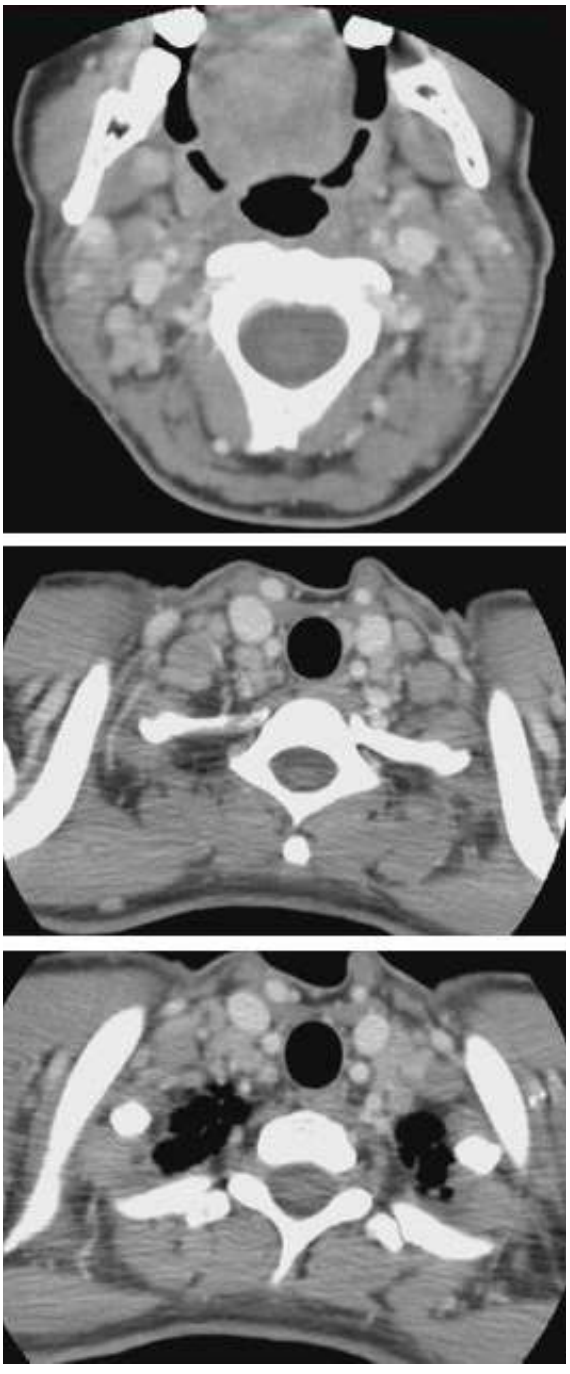
INDEX

PO:11:208

A CAVALLO TRA L'EMATOLOGIA E LA REUMATOLOGIA: UN CASO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO CONFONDENTE

I. Magi [1,2], A. Murgo [1], M. Gerosa [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]ASST G. Pini-CTO, U.O.C. di Clinica Reumatologica, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Materiali e metodi. Si espone il seguente caso clinico previa revisione della documentazione clinica a disposizione.
Risultati. B.S., donna ucraina, 39 anni, anamnesi patologica e famigliare mute, non esposizioni professionali o viaggi recenti. Fumatrice attiva fino a 3 mesi prima di giungere in visita reumatologica presentando rash cutaneo eritematoso a guttata nummulare su tronco e arti, tumefazione e artralgie alle mani, nodulo sottocutaneo 3x5cm laterocervicale sx, duro, dolente, presente da circa 1 mese, linfoadenomegalie sovraclaveari, ascellari e inguinali. Lamentava inappetenza, calo ponderale di 15 kg in 3 mesi, febbre fino 40°C e sudorazioni notturne. Si ricoverava riscontrando leucopenia neutrofila assoluta, anemia normocitica, indici di flogosi aumentati, ipertransaminasemia, IgA, IgG e IgM elevate, C3 consumato, Ab anti-dsDNA negativi, ANA positivi (fine speckled 1:1280), Ab anti-ENA RNP+ Sm+, Ab anti-C1q positivi e triplice negatività degli Ab antifosfolipidi. Per escludere una sindrome linfoproliferativa associata a Lupus Eritematoso Sistemico (LES), si eseguiva striscio di sangue periferico (nella norma), TC collo-torace-addome cmc (Figura) con evidenza di estese tumefazioni linfonodali laterocervicali colliquate a sx, a shunt ilari bilateralmente e sovraclaveari colliquate a dx (TC-PET: SUV max 6,7).
Si eseguiva biopsia di linfonodo sovraclaveare. Si effettuava biopsia renale per severa cilindruria ialino-granulosa, microematuria, leucocituria e proteinuria (max 960 mg): sofferenza tubulare acuta, assenza di malattia glomerulare proliferativa. Peggiorava l'iperferritinemia (da 1360 a 18000 ng/mL), il consumo di C3 e C4 e l'ipergammaglobulinemia; sottoclasse IgG4 nei limiti di norma, aumentate le classi I e III come da malattia da immunocomplessi. Per valori di Hb fino a 7.7 mg/dl si trasfondeva con emazie concentrate. Nel sospetto di evoluzione in sindrome da attivazione macrofagica si avviava terapia steroidea ev (1g die x 3 gg), quindi per OS a scalare, con miglioramento clinico-laboratoristico. Emocolture ai picchi febbrili, urinocoltura, PCR per Leishmania, HHV8-DNA, CMV, EBV e Toxoplasma negativi. L'istologico della biopsia linfonodale escissionale diagnosticava infine linfoadenite necrotizzante tipo linfadenite di Kikuchi in corso di lupus sistemico, escludendo definitivamente patologie linfoproliferative.
Discussione. Il LES è una malattia infiammatoria autoimmune che colpisce soprattutto donne in età fertile, coinvolgendo potenzialmente qualsiasi organo, in particolare cervello, reni, cute, cuore e sangue. Come altre malattie reumatologiche, comporta un aumentato rischio di malignità, in particolare linfomi: la disregolazione del sistema immunitario e l'infiammazione cronica sono riconosciuti come fattori promotori.
Conclusioni. In considerazione degli accertamenti laboratoristici, strumentali e istologici eseguiti, veniva posta diagnosi di LES ad interessamento ematologico, cutaneo e sistemico, escludendo una patologia linfoproliferativa indipendente o associata ad esso. Si impostava lento décalage steroideo e terapia di fondo con micofenolato mofetile e idrossiclorochina, programmando uno stretto follow-up.



INDEX

PO:11:209

NON È MAI UN'ARTRITE SETTICA: ESORDIO SISTEMICO DI ARTRITE PSORIASICA

K. Khalid, A. Giollo, A. Doria, M. Salvato, F. Frizzera
Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Illustrare la difficoltà nella diagnosi eziologica delle artriti monoarticolari con un caso paradigmatico.
Metodo. Case report di una paziente con iniziale diagnosi di monoartrite settica di ginocchio che si rivela essere un esordio di artrite psoriasica.
Risultato. Una donna di 65 anni accedeva a ricovero per persistenza di gonartrite destra e comparsa di febbre fino a 38.5°C. La gonalgia era presente da quattro mesi ed era stata trattata con infiltrazioni di metilprednisolone e prednisone per os e FANS, con risultati modesti. Agli esami ematochimici in ricovero si evidenziava leucocitosi neutrofila e rialzo degli indici di flogosi (PCR 161 mg/L, procalcitonina 0.60 ng/mL). All'ecografia del ginocchio si osservava moderato versamento articolare ipo-anecogeno con moderata ipertrofia sinoviale e segnale pD 3+. L'artrocentesi mostrava un abbondante liquido sinoviale torbido con spiccata leucocitosi (GB 74.440/uL di cui PMN 94%) ed assenza di cristalli, mentre l'esame colturale risultava negativo. Una radiografia del ginocchio escludeva lesioni ossee (Figura 1). Nel sospetto di un'artrite settica veniva avviato un trattamento antibiotico empirico ad ampio spettro per via parenterale. Durante il ricovero veniva sottoposta ad un primo intervento di pulizia articolare chirurgica con scarso beneficio. Infatti, la paziente persisteva febbrile, agli esami ematochimici gli indici di flogosi permanevano elevati e alla TC con mdc post-intervento si evidenziava moderato versamento articolare con ispessimento della membrana sinoviale (Figura 2). Veniva sottoposta ad una ulteriore pulizia chirurgica con ampio debridement articolare. Le indagini microbiologiche eseguite sui campioni di liquido sinoviale e di tessuto sinoviale risultavano negative. Si assisteva, infine, ad un calo degli indici di flogosi e della curva termica, per cui si procedeva alla dimissione con sospensione progressiva della terapia antibiotica a domicilio.
A due mesi di distanza, alla visita di controllo, la paziente presentava nuova comparsa di artrite di caviglia destra e sinistra con incremento della PCR a 66.8 mg/L. Pertanto, avvalorando il dato anamnestico di pregressa psoriasi cutanea e di onicopatia psoriasica, si concludeva per diagnosi di artrite psoriasica attiva (DAPSA=23). Si avviava terapia con metotrexato e adalimumab con raggiungimento della remissione della sintomatologia nell'arco di quattro mesi (DAPSA=2).
Conclusioni. Questo caso sottolinea come quadri di monoartrite con eziologie completamente differenti, e che richiedono trattamenti radicalmente diversi, possano presentarsi con segni e sintomi sovrapponibili, generando significative difficoltà nella corretta diagnosi e trattamento dei pazienti.

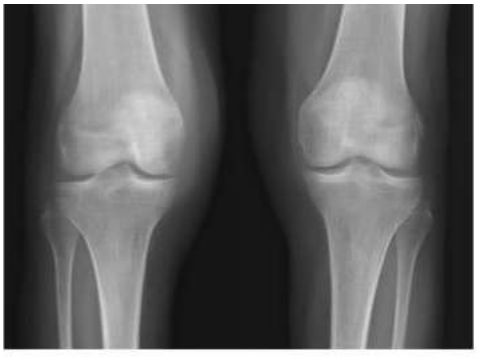


Figura 1

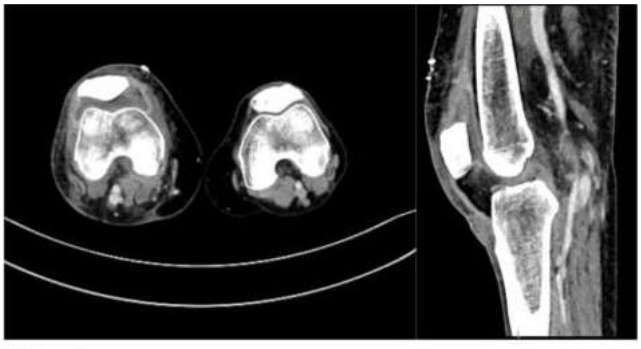


Figura 2

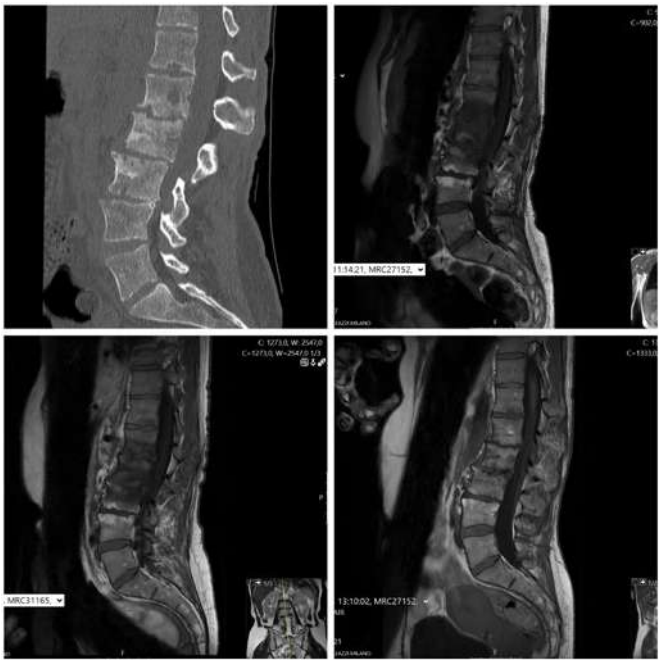
INDEX

PO:11:210

NON SONO SPONDILOARTRITE TUTTI GLI ANGOLI CHE LUCCICANO

D. Cirillo [1], A. Lovi [2], S. Sirotti [2], G. Pellegrino [2], E. Cumbo [2], M. Arese [1], R. Fabbri [1], A. Lucia [1], P. Sarzi Puttini [1,2], G. Filippou [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]IRCSS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano

Introduzione. La diagnosi di spondiloartrite si basa su elementi clinici, anamnestici e radiologici. Tuttavia, non sempre essi volgono nella stessa direzione.
Case Report. Ad Aprile 2023, giungeva in ambulatorio una donna di 50 anni con lombalgia acuta.
Dal punto di vista anamnestico la paziente riferiva familiarità per psoriasi cutanea e una scoliosi destro convessa con diffuse alterazioni spondilo artrosiche a livello lombare, che in passato le avevano causato diversi episodi di lombalgia.
La paziente riferiva la presenza da circa 2 mesi di dolore lombare continuo e lancinante (VAS 10/10) sine trauma, che peggiorava durante la notte, non era responsivo ad antidolorifici, e poco responsivo ai FANS. Veniva riferito infine, un mese prima dell'esordio della lombalgia, un episodio influenzale con febbre e sintomatologia respiratoria, risolto spontaneamente in circa una settimana.
La paziente era stata valutata precedentemente dall'Unita di Chirurgia Vertebrale c/o il nostro centro per cui veniva dapprima indicato intervento di artrodesi, non eseguito alla luce della TC rachide che evidenziava irregolarità del profilo osseo, erosioni e coinvolgimento discale.
Nel sospetto di una patologia infiammatoria si richiedevano esami ematici che mostravano un rialzo degli indici di flogosi (PCR 1,5 mg/dl), e RMN rachide lombare che mostrava edema spongioso associato a intenso contrast-enhancement a livello dei somi nel tratto L1-L3, con coinvolgimento delle relative articolazioni interapofisarie, come da entesite. Dopo revisione delle immagini RMN e data la storia anamnestica di infezione, si riteneva utile escludere genesi infettiva.
Si eseguiva quindi a giugno una biopsia ossea TC-guidata con evidenza di infiltrato infiammatorio aspecifico senza monoclonalità, per cui veniva impostata terapia antibiotica per 2 mesi con Rifampicina 600 mg e Levofloxacina 500 mg, con miglioramento del quadro clinico.
Al controllo di ottobre si riscontrava un netto miglioramento del quadro radiologico, con esiti compatibili con pregressa spondilodiscite senza reperti infiammatori in atto, e del quadro clinico, con paucisintomaticità.
Discussione. Il quadro clinico della paziente, nonostante l'evidenza di fenomeni erosivi ed entesite a livello lombare, si caratterizza dalla presenza di molteplici fattori che lo rendono di difficile interpretazione: l'esordio acuto con dolore trafittivo, la pregressa infezione e la familiarità per psoriasi. è stato quindi necessario procedere valutando ogni possibile eziologia in maniera approfondita.
Conclusione. Dinnanzi a una lombalgia infiammatoria appare fondamentale che ci sia un corretto inquadramento clinico e un'ampia diagnosi differenziale affinché si abbia una migliore gestione sia diagnostica che terapeutica. Il caso riportato di intensa lombalgia esemplifica come nonostante le evidenze radiologiche di marcato edema vertebrale, erosioni ed entesite, vadano escluse genesi infettivologiche o alternative, in particolare di elementi clinici atipici o in assenza di alterazioni infiammatorie a livello delle articolazioni sacroiliache.



INDEX

PO:11:212

A RARE CASE OF OVERLAP SYNDROME OF LIMITED SYSTEMIC SCLEROSIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS SECONDARY TO INVASIVE DUCTAL BREAST CARCINOMA AND COVID-19

S. Alexander [1], M. Bracci [2], A. Bergamini [1], M.S. Chimenti [1], G.D. Sebastiani [2]
[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, University of Rome Tor Vergata, Rome; [2]Rheumatology Unit, San Camillo-Forlanini Hospital, Rome

An interesting and clinically challenging rare case of a patient with limited systemic sclerosis presenting with arthritis and rheumatoid nodules after a diagnosis of breast carcinoma and COVID-19. Is this an overlap syndrome or a continuous spectrum of the disease?

Informed consent was obtained from the patient prior to collecting clinical, instrumental and laboratory data.

The patient is a 75 year old caucasian, Italian female with a diagnosis made at the age of 35 of limited systemic sclerosis, consisting mainly of raynaud's phenomenon and facial telangiectasia, treated with nifedipine and infusions of iloprost during colder months.

A routine HRCT chest in June 2021, showed a suspicious mass and numerous isolated axillary lymph nodes. Upon conducting further imaging and subsequently an ultrasound-guided core biopsy a diagnosis of invasive ductal breast carcinoma, NST, Grade, Er 95%, PgR 95%, ki 65 10% Her2 +1 negative was made, treated in October 2021 with total left mastectomy and complete axillary dissection. Letrozole was prescribed but after three months it was suspended due to intolerance. The patient remained stable until January 2022, when she contracted COVID-19, which caused an exacerbation of her anxiety disorder. This led her to remain reclusive at home, failing to show up for the scheduled outpatient visits.

In March 2024, the patient came in complaining of malaise, fatigue and morning stiffness lasting more than 30 minutes. Assessment showed diffusely painful and swollen, wrists, ankles, metcarpophalangeal (MCF) joints, proximal interphalangeal (PIP) joints, and metatarsal phalangeal (MTF) joints. Bilaterally at the elbows she presented with multiple firm nodules. Autoimmunity confirmed ANA 1:280 centromere pattern, antibodies positive for CENP A/B as well as RF 47.60 UI/ml, ACPA 272,5 IU/ml and increased inflammatory CRP 5.85 mg/dl. Radiographs suggested possibile erosions at the right ulnar styloid, bilateral I MCF, II right MCF, and V MCF bilaterally. Ultrasound showed diffuse joint effusions and synovial proliferation at the hands and wrists, rheumatoid nodules at the elbows and confirmed erosions bilaterally at the V MTF. Based on the ACR/EULAR 2010 Classification Criteria, a diagnosis of Rheumatoid Arthritis was made. DAS28-CRP was 5.25, equivalent to a high disease activity. Methotrexate 15 mg once weekly was chosen as initial disease-modifying anti-rheumatic drug and a systemic glucocorticoid (prednisone 20 mg) tapered over two weeks was prescribed for initial symptomatic control of inflammation while awaiting the response to DMARD therapy.

To the best of our knowledge, limited SSc-RA overlap syndrome secondary to breast carcinoma has not been reported thus far. Our patient highlights the heterogeneity and evolving nature of autoimmune diseases. A strategy must be formulated to monitor and screen patients early on, to prevent erosive arthritis and reach better outcomes in patients with systemic sclerosis.



INDEX

PO:11:213

CASO DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE DI DIFFICILE CONTROLLO COMPLICATA DA OSTEONECROSI BILATERALE DELLE TESTE FEMORALI

L.K. Sarmiento [1], E. Cocchiara [2], C. Marvisi [1,2], F. Muratore [1,2], C. Salvarani [1,2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Arcispedale Santa Maria Nuova AUSL di Reggio Emilia

Il paziente descritto è un uomo nato nel 1999. Nel 2014 veniva posta diagnosi di artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico per presenza di rash cutaneo, artrite di ginocchia e polsi, pericardite e rialzo degli indici di flogosi. Per un progressivo scadimento delle condizioni generali e iniziale pancitopenia, veniva sospettata una MAS; veniva quindi somministrato steroide ad alte dosi con buona risposta clinica e Anakinra, successivamente switchato a Canakinumab per inefficacia primaria. Nel 2017 si associava Metotrexato per scarso controllo del quadro articolare.
Nel 2019 si sospendeva Canakinumab per inefficacia secondaria ed eseguito swap a Tocilizumab settimanale con iniziale risposta, ma necessità di spacing del farmaco per insorgenza di neutropenia.
Discreto benessere fino al 2022, periodo in cui si assisteva ad una recidiva con impegno poliarticolare e necessità di terapia steroidea a dosi medio-alte.
Compariva inoltre coxalgia per cui veniva effettuata RM del bacino con riscontro di osteonecrosi di entrambe le teste femorali, confermata alla TC, per cui veniva posta indicazione chirurgica, a condizione di remissione di malattia.
Per la malattia di base, veniva interrotto Tocilizumab e iniziato Tofacitinib con scarsa risposta clinica. A Novembre 2023 veniva quindi intrapresa terapia con Upadacitinib.
Tuttavia, a dicembre 2023 per scarso controllo dell'artrite e rialzo degli indici infiammatori (PCR 17.28 mg/dL), si somministravano boli di metilprednisolone, con remissione delle artralgie. Eseguito quindi passaggio ad infliximab, sospeso dopo la quarta infusione per inefficacia e verosimile reazione allergica con senso di oppressione toracica.
In considerazione dei plurimi fallimenti terapeutici, veniva quindi eseguita biopsia sinoviale a livello della radio-carpica destra con riscontro di sinovite di alto grado (punteggio di Krenn=7) e infiltrato plasmacellulare CD 20 positivo. Si decideva per tale motivo di intraprendere terapia con Rituximab secondo schema per artrite reumatoide.
Conclusioni. L'artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico può evolvere in un severo quadro poliarticolare. Se non trattata tempestivamente, l'artrite può essere gravata da frequenti flares di malattia e da disabilità precoce a causa dell'impegno di grandi articolazioni, come le coxofemorali. Il caso sottolinea come la biopsia sinoviale possa indirizzare la diagnosi corretta e la migliore scelta terapeutica in caso di pazienti multi-failure.



INDEX

PO:11:216

QUANDO SENTI RUMORE DI ZOCCOLI, A VOLTE NON SONO CAVALLI. UN CASO CLINICO DI ARTRITE DIFFICULT-TO-TREAT

M. Arese [1], G. Pellegrino [2], G. Filippou [1,2], E. Cumbo [2], D. Cirillo [1], R. Fabbri [1], A. Lucia [1], P. Sarzi Puttini [1,2], S. Sirotti [2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano

Background. Viene definita artrite difficult-to-treat un'artrite in progressione o attiva dopo due o più linee di terapia con farmaci bDMARDs o tsDMARDs.
Presentiamo il caso di un paziente di 51 anni con artrite indifferenziata non responsiva a plurime linee terapeutiche, con anamnesi patologica muta.
Caso clinico. Nel 2016 veniva posta diagnosi di artrite indifferenziata con interessamento delle grandi articolazioni ad andamento palindromico, FR e anti-CCP negativi. Il paziente iniziava un trattamento con clorochina e MTX 15 mg con parziale beneficio; successivamente venivano associate diverse linee terapeutiche con farmaci biologici (etarnecept, sarilumab, baricitinib, adalimumab), senza mai ottenere un completo controllo di malattia.
Al controllo di aprile 2024, il paziente riferiva manifestazioni febbrili da un mese con picchi fino a 40°C, associate a calo ponderale di 5 kg, inappetenza, intensa astenia e sudorazioni notturne. All'esame obiettivo si riscontrava artrite attiva al polso sinistro, ginocchia e caviglie. Allo studio ecografico delle articolazioni si evidenziava sinovite ai polsi, ai gomiti ed alle caviglie e tenosinovite dei tendini flessori ed estensori delle mani. Gli esami di laboratorio mostravano leucocitosi neutrofila (GB 14.9/mm3, N 85% assoluti 12.7/mm3), ed elevazione degli indici di flogosi (VES 59mm/h, PCR 146 mg/L). Per escludere patologie linfoproliferative, eteroformative o vasculiti dei grossi vasi si eseguiva studio PET, risultato negativo.
Il paziente veniva ricoverato per ulteriori accertamenti. Le emocolture, urinocolture e sierologie per HIV, CMV, Bartonella, Brucella, Borrelia e Leishmania risultavano negative. Si confermava assenza di tubercolosi attiva o latente. L'ecocardiografia trans-esofagea escludeva vegetazioni valvolari. La TC torace e addome con mezzo di contrasto non mostrava aree di flogosi, ma evidenziava unicamente linfonodi reattivi a livello ascellare, mediastinico e mesenteriale di cui non veniva eseguita biopsia per le loro dimensioni esigue.
Nonostante l'assenza di sintomi gastrointestinali veniva eseguita infine ricerca di Tropheryma Whipplei su urine, feci e saliva, che risultava positiva in quest'ultima. La presenza del batterio veniva confermata alle biopsie eseguite in esofagogastroduodenoscopia e colonscopia. Si avviava quindi terapia di induzione con ceftriaxone 2g die con apiressia. Il paziente veniva dimesso con terapia di mantenimento con Bactrim con relativo miglioramento delle artralgie.
Conclusioni. Nella letteratura vengono descritti casi di malattia di Whipple con sintomi del tutto sovrapponibili ad artriti sieronegative, che quindi possono rientrare nei rispettivi criteri classificativi. Il caso in questione, non presentando sintomi gastrointestinali, non è stato di chiara interpretazione fin da subito.
Non sempre la patologia più frequente è anche quella corretta; in caso di numerosi fallimenti terapeutici, in particolare in presenza di febbre, leucocitosi e indici di flogosi elevati sarebbe necessario rivalutare il caso considerando altre patologie che possono manifestarsi con coinvolgimento articolare.

INDEX

PO:11:218

UN CASO DI SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ IN PAZIENTE CON RECENTE DIAGNOSI DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F. Muscatiello, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore
Policlinico Riuniti - Università di Foggia

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da manifestazioni cliniche multiorgano, queste includono l'interessamento del sistema nervoso periferico, sotto forma di mono- o polineuropatie, per tale ragione in alcuni pazienti affetti da LES può insorgere la sindrome di Guillain-Barré (SGB).
Materiali e metodi. In questo report viene presentato un caso di LES di recente diagnosi, con insorgenza di sindrome di Guillain-Barré in corso di terapia steroidea ad alto dosaggio.
Risultati: paziente di 64 anni, la storia clinica insorgeva nel 2022 con poliartrite di mani e piedi, trattata con FANS, steroidi e metotrexato (completa remissione a dicembre 2023). Ad aprile 2024 si ricoverava per riscontro di marcata piastrinopenia (PLT 5.000 UI), ANA positività e versamento pericardico. Nel corso della degenza, si poneva diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico. Veniva trattata con metilprednisolone e.v. (dosaggio 1 mg/kg/die per circa 15 giorni) ed immunoglobuline umane e.v. (2 g/kg/die per 5 giorni) con beneficio (PLT 358.000 UI in dimissione). Si impostava terapia domiciliare con metilprednisolone (16 mg dosaggio di mantenimento) e idrossiclorochina 400 mg /die per 5 giorni a settimana. In previsione l'aggiunta del micofenolato mofetile. Tuttavia, a fine maggio la paziente presentava polmonite infettiva, per cui effettuava nuovo ricovero. Nel corso della degenza manifestava progressiva e repentina riduzione di forza agli arti inferiori e successivamente superiori, per cui si effettuavano rachicentesi e studio elettroneurografico (in accordo con i colleghi neurologi). Si poneva diagnosi di sindrome di Guillain-Barré secondaria a LES. Nonostante i case report della letteratura scientifica indicassero la ciclofosfamide come terapia di prima scelta per la SGB secondaria a LES, considerato lo stato settico della paziente, si optava per una terapia aggressiva con boli di metilprednisolone (1 gr/die) e Ig e.v. (400mg/Kg/die) in contemporanea per 5 giorni. Successivamente metilprednisolone 100 mg/die e.v. per circa 15 giorni, in associazione a fisiochinesiterapia con netto miglioramento clinico e progressiva ripresa dal deficit motorio.
Conclusioni. La sindrome di Guillain-Barré è una polineuropatia infiammatoria acuta, rapidamente progressiva, in rari casi secondaria a lupus eritematoso sistemico. Se non tempestivamente diagnosticata e trattata, nei casi più gravi, può condurre a sequele neurologiche permanenti o ad exitus per insufficienza respiratoria. Un corretto e rapido inquadramento diagnostico, nel contesto della patologia di base, rappresenta una sfida per il clinico. Una terapia aggressiva con steroidi endovena ad alto dosaggio in combinazione con infusione di immunoglobuline umane può essere una valida alternativa all'utilizzo di ciclofosfamide.

INDEX

PO:11:219

CARENZA DI VITAMINA B12: POSSIBILE MIMICKER E "ALLEATO" IN REUMATOLOGIA. UN CASO CLINICO

A. Elia [1], E. Elefante [2], F. Ferro [2], A. Delle Sedie [2], C. Tani [1], M. Mosca [1]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, U.O. Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere il caso clinico di un paziente con sospetta malattia reumatica e carenza severa di vitamina B12.
Materiali e metodi. Descrizione dei dati clinico-laboratoristici e strumentali riguardanti il caso clinico di seguito riportato e revisione della letteratura scientifica.
Risultati. Si descrive il caso clinico di un uomo di 60 anni che da qualche anno lamentava astenia ingravescente, mialgie, crampi, parestesie, debolezza e affaticamento muscolare, disturbi del visus, della memoria e di concentrazione. I sintomi sono andati incontro a progressivo peggioramento nel corso del tempo. Sono state escluse inizialmente cause neurologiche ed endocrinologiche. In seguito al riscontro di ANA 1:160 e debole positività degli anticorpi anti PM-Scl75 il paziente è stato indirizzato a valutazione reumatologica. Gli accertamenti eseguiti hanno permesso di escludere una malattia autoimmune sistemica con interessamento muscolare infiammatorio (enzimi muscolari nella norma, non altre specificità auto-anticorpali, RM muscolare negativa per edema muscolare, non disfagia, non fenomeno di Raynaud). La sintomatologia descritta appariva suggestiva di una sindrome fibromialgica, nonostante la presentazione clinica atipica. Tuttavia, gli esami di approfondimento diagnostico hanno evidenziato una carenza severa di vitamina B12 e folati indosabili, associati a positività degli anticorpi anti-parete gastrica ad alto titolo e un quadro di gastrite atrofica alla EGDS. Il paziente è stato quindi trattato con vitamina B12 ad alte dosi con graduale miglioramento della sintomatologia muscolare e astenica.
I dati della letteratura evidenziano come la carenza di vitamina B12 possa manifestarsi con sintomi comuni ad alcune malattie reumatologiche: astenia, mialgie e affaticabilità muscolare come in fibromialgia e miopatie infiammatorie, glossite e aftosi orale come nella sindrome di Sjogren o nel morbo di Behçet.
D'altro lato, alcuni studi condotti su pazienti reumatologici evidenziano anche come la carenza di vitamina B12 sia frequente in tali pazienti a causa di terapie che ne impediscono l'assorbimento (es: inibitori di pompa protonica), malnutrizione (es: nei pazienti con Sclerosi Sistemica) e malattie gastrointestinali associate (es: celiachia, IBD).
Conclusioni. Questo caso clinico sottolinea come la carenza di vitamina B12 possa mimare una patologia reumatologica e quanto sia importante indagare un eventuale suo deficit soprattutto nei pazienti con quadri clinici atipici o fattori di rischio per malassorbimento.
Inoltre, dalla letteratura emerge l'opportunità del dosaggio anche in pazienti con malattia reumatologica definita poiché la sua carenza può aggravare in modo significativo il quadro clinico; inoltre è dimostrato che la terapia suppletiva con vitamina B12, indipendentemente dai valori iniziali, possa essere utile nel controllo del dolore grazie ad un effetto sinergico con i farmaci antidolorifici.

INDEX

PO:11:220

A 12-MONTHS FOLLOW UP CASE REPORT OF ETANERCEPT THERAPY FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A HIGH-RISK PATIENTS FOR SEVERE COMORBIDITIES

S. Del Vescovo, M.G. Anelli, G.G. Dipietrangelo, A. Cito, G. Roselli, S. Stano, L. Giuseppe, F. Iannone
University of Studi Bari Aldo Moro - UOC Reumatologia, Bari

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory arthritis primarily affecting the spine and sacroiliac joints. Managing AS in patients with multiple comorbidities is challenging due to the need to balance treatment efficacy with potential risks. Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) have revolutionized AS treatment but pose risks, particularly for patients with significant comorbidities.
Case. We present a 58-year-old male with long-standing undiagnosed AS and multiple severe comorbidities, including NYHA class III heart failure and a history of refractory pulmonary tuberculosis treated with pneumonectomy. He had severe restrictive ventilatory defect on spirometry (VC 28%, FVC 29%, FEV1 36%). Moreover, from 2016 to 2022, serum creatinine levels increased from 1.82 mg/dL to 5.21 mg/dL, leading to a diagnosis of stage G5A3 chronic kidney disease attributed to focal and segmental glomerulosclerosis, necessitating dialysis. Additionally, he had a past medical history of treated syphilis. The patient had experienced, for years before coming to the rheumatologist attention, severe inflammatory spinal pain and significant mobility impairment, necessitating wheelchair use. Pelvic and spinal X-rays revealed advanced AS with complete sacroiliac joint ankylosis and bamboo spine formation. The patient tested positive for HLA-B27 and had had in the past recurrent anterior uveitis (with no recent recurrence). The patient autonomous medical regimen included prednisone 25 mg daily for self-pain management, which posed substantial risks given his comorbid conditions. After a thorough evaluation, etanercept, a TNFi, was chosen for its relatively favorable safety profile. Despite the advanced disease stage and high-risk profile, the patient reported significant pain relief and improved ASDAS-CRP and BASDAI scores shortly after initiating etanercept therapy. Over the 12-month treatment period, the patient reduced his dependence on steroids and NSAIDs without experiencing any infections or adverse events, demonstrating the steroid-sparing effect of etanercept.
Discussion. This case underscores the complexities in managing arthritis in patients with severe comorbidities. The patient's advanced disease stage, coupled with NYHA class III heart failure and chronic kidney disease, presented significant challenges in selecting an appropriate treatment. The decision to initiate etanercept therapy was based on a careful risk-benefit analysis, considering the impaired quality of life and the potential risks associated with TNFi use. Of note, despite recurrent anterior uveitis being a common indication for monoclonal anti-TNF agents, the absence of recent uveitis episodes, along with the safety profile of Etanercept, justified this choice.
Etanercept proved to be a safe and effective option, offering substantial pain relief and reducing the need for corticosteroids, which are associated with numerous side effects in this patient population.
Conclusion. Etanercept confirms to be a viable and safe treatment option for arthritis patients with significant comorbidities, provided that a comprehensive assessment and multidisciplinary approach are employed.

INDEX

PO:12:221 - PO:12:236 SESSIONE POSTER

DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA

INDEX

PO:12:221

FIBROMIND: L'UTILIZZO DELLA MINDFULNESS-BASED STRESS REDUCTION (MBSR) COME POSSIBILE TERAPIA AGGIUNTIVA PER LA SINDROME FIBROMIALGICA E SUO IMPATTO SUI LIVELLI DI SPERANZA

F. Trunfio [1], D. Currado [1,2], E. Corberi [1], L. Kun [1], F. Saracino [1], L. Lamberti [1], B. Biticchi [1], B. Rosa [3], M. Vomero [1,2], A. Marino [1], R. Giacomelli [1,2], L. Navarini [1,2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Roma;
[2]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology Fondazione Policlinico Campus Biomedico, Roma;
[3]Psychiatrist, Psychotherapist, certified Teacher mindfulness-based Programs, contract Professor at Universiy Campus Bio, Roma

Scopo dello studio. La hope è un costrutto cognitivo orientato al raggiungimento di vari obiettivi, che consta di due componenti: pathways (ideazione di strategie volte a raggiungere gli obiettivi prefissati) ed agency (elaborazione di pensieri che motivano a perseguirli).
Nelle malattie reumatiche, la speranza è correlata alla compliance del paziente e si associa con lo sviluppo di depressione, col peggioramento dei sintomi clinici ed una scarsa risposta al trattamento.
Pertanto, il presente studio mira a valutare i livelli di speranza nei pazienti affetti da fibromialgia (FM) rispetto ai soggetti sani (HS) e ad indagare se un intervento di "Mindfulness-based stress reduction" (MBSR) possa aumentare i livelli di speranza nei pazienti con FM e migliorare il loro stato fisico e psicologico.
Materiali e metodi. 64 pazienti di sesso femminile con FM sono state arruolate consecutivamente ed assegnate in maniera randomizzata ad un intervento di MBSR (n=31, consistente in 6 sessioni online una volta a settimana) o a proseguire con il treatment-as-usual (n=32). Inoltre, sono stati reclutati 47 controlli sani, come riportato in Tabella 1.
Tutti i gruppi hanno completato il questionario Adult Hope Scale (AHS) al baseline.
Solo i pazienti con FM hanno completato diversi questionari psicometrici al basale e dopo tre mesi.
Le variabili continue sono state analizzate utilizzando il test di Mann-Whitney per variabili indipendenti e il test di Wilcoxon per dati appaiati, mentre le tabelle di contingenza sono state analizzate utilizzando il test Chi2. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando Stata v.14.
Risultati. I pazienti con FM hanno mostrato livelli di speranza ridotti rispetto agli HS (p<0.0001) (Tabella 2).
I pazienti con FM sottoposti all'intervento di MBSR hanno mostrato un miglioramento rispetto al basale dell'AHS (p=0.046), specificamente nella componente Agency (p=0.0059) e non nella componente Pathways (p=0.28), così come nel WPI (p=0.0300), SSS (p=0.0141), FSS (p=0.0104), FIQ-R (p<0.0001), HADS (p=0.0005), PCS (p=0.0004), VAS-dolore (p=0.0006) e PSS (p=0.0431). I pazienti con FM non hanno mostrato invece miglioramenti in SCS (p=0.0888), TAS-20 (p=0.4535), RS-14 (p=0.0885) e SF-36 (p=0.0545). Tali risultati sono mostrati nella Tabella 3.
I pazienti con FM che non hanno seguito l'intervento di MBSR non hanno mostrato miglioramenti rispetto al basale in nessuna variabile psicometrica.
Conclusioni. I livelli di speranza nei pazienti con FM sono significativamente ridotti rispetto alla popolazione sana. In tali pazienti, l'intervento di MBSR induce un miglioramento nei livelli di speranza e, più specificamente, nella sua componente di Agency. Questo aumento è associato a un miglioramento simultaneo della funzione fisica e di varie variabili psicometriche. Pertanto, l'MBSR è un metodo di trattamento promettente per la Sindrome Fibromialgica. Tuttavia, questa condizione cronica richiede ancora studi per indagare vari aspetti della malattia, inclusa l'identificazione di terapie specifiche ed efficaci per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche della popolazione dello studio

Caratteristiche demografiche	Gruppo 1 Pazienti FM	Group 2 Controlli sani
Popolazione totale	64	47
Età, mediana (25°-75° percentile)	51 (45-56.5)	48 (36-57)
Sesso femminile, N (%)	100%	100%

Tabella 2 – Valutazione della *hope* al baseline

	Gruppo 1 Pazienti FM N= 64	Group 2 Controlli sani N= 47	p-VALUE
AHS *Agency*	10 (9-12)	13 (12-14)	<0.0001
AHS *Pathways*	12 (10-13)	13 (12-14)	<0.0001
AHS	22 (19-24)	26 (24-27)	<0.0001

AHS, Adult Hope Scale.

TABELLA 3- Valutazione dei parametri clinici e psicologici pre e post-intervento di MBSR

Parametri	Baseline	Post MBSR	p-VALUE
WPI	11.5 (8-14)	10 (6-12)	**0.0300**
SSS	9 (8-10)	8 (6-9)	**0.0141**
FSS	20 (17-23)	17 (14-23)	**0.0104**
FIQ-R	66 (49-76)	51 (38-63)	**<0.0001**
AHS *Agency*	9.5 (9-10)	10.5 (9-11)	**0.0059**
AHS *Pathways*	11.5 (9-13)	12 (10-13)	0.2801
AHS	21 (18-23)	21 (19-24)	**0.0462**
HADS *Ansia*	11.5 (10-16)	9 (7-10)	**0.0005**
HASD *Depressione*	10 (8-13)	8 (5-11)	**0.0063**
HADS	23 (19-26)	17 (14-20)	**0.0006**
SCS *Auto-Gentilezza*	3 (2.4-3.6)	3.1 (2.2-3.8)	0.5493
SCS *Auto Giudizio*	2.7 (2.2-3.4)	3.1 (2.4-3.8)	**0.0345**
SCS *Umanità Comune*	2.5 (1.75-3.5)	2.75 (2.25-3.75)	0.1430
SCS *Isolamento*	2.5 (1.75-3.5)	3.25 (2.25-4)	**0.0078**
SCS *Mindfulness*	2.75 (2-3.5)	2.6 (2-3.25)	0.4069
SCS *Sovra-identificazione*	2.75 (2.25-3.5)	2.75 (2.5-3.75)	0.0979
SCS	2.83 (2.55-3.1)	2.91 (2.58-3.16)	0.0888
RS-14	63.5 (59-71)	68 (61-80)	0.0885
PCS *Helplessness*	17 (9-20)	12 (9-15)	**0.0005**
PCS *Rumination*	12 (5-14)	8 (5-11)	**0.0054**
PCS *Magnification*	7.5 (5-9)	6 (4-7)	**0.0125**
PCS	36 (27-42)	27.5 (19-33)	**0.0004**
PSS	15 (13-23)	20 (17-23)	**0.0431**
TAS-20	60 (52-70)	58.5 (51-72)	0.4535
SF-36 *Attività Fisica*	42.5 (25-55)	50 (30-65)	**0.0493**
SF-36 *Limitazioni di Ruolo dovute alla salute fisica*	0 (0-25)	25 (0-50)	**0.0028**
SF-36 *Limitazioni dovute allo stato emotivo*	16.65 (0-33.3)	33.3 (33-66.7)	0.0589
SF-36 *Energia/Fatica*	27.5 (15-50)	42.5 (30-55)	0.1104
SF-36 *Benessere Emotivo*	44 (32-60)	58 (48-64)	0.0593
SF-36 *Attività Sociali*	31.25 (25-50)	56.25 (37.5-75)	**0.0003**
SF-36 *Dolore*	22.5 (0-22.5)	43.75 (23-45)	**0.0001**
SF-36 *Percezione dello stato di Salute Generale*	27.5 (15-40)	30 (25-40)	0.0545
SF-36 *Health Change*	25 (25-50)	50 (25-75)	**0.0020**
VAS-dolore	8 (7-9)	7 (5-8)	**0.0006**

WPI, Widespread Pain Index; SSS, Symptom Severity Scale; FSS, Fibromyalgia Severity Scale; FIQ-R, Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; AHS, Adult Hope Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; RS-14, 14-item Resilience Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; VAS-pain, Visual Analogue Scale; SCS, Self-Compassion Scale; PSS, Perceived Stress Scale; TAS-20, Toronto Alexithymia Scale; SF-36, Short-Form Health Survey.

INDEX

P0:12:222

UTILIZZO DI ESTRATTO VEGETALE LIQUIDO DI CANNABIS 10 mg/ml ^9 TETRAIDROCANNABINOLO- 10 mg/ml CANNABIDIOLO IN PAZIENTI CON SINDROME FIBROMIALGICA: DATI PRELIMINAR

G. Pellegrino [1], A. Lucia [2], D. Cirillo [2], L. Bazzichi [1], E. Cumbo [1], S. Sirotti [1], M. Arese [2], R. Fabbri [2], G. Filippou [1,3], P. Sarzi Puttini [1,3]

[1]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano; [2]Università degli Studi di Milano; [3]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Sebbene sia stata ipotizzata un'alterazione del sistema cannabinoide endogeno in pazienti con sindrome fibromialgica (FM), gli studi relativi all'utilizzo della cannabis medicale (CM) in questa patologia sono limitati e i dati a nostra disposizione risultano spesso inconcludenti. Tra i vari composti a base di fitocannabinoidi disponibili, è noto che quelli contenenti dosaggi simili di ^9 tetraidrocannabinolo (THC) e di cannabidiolo (CBD) siano maggiormente tollerati. Questo perché il CBD è in grado di bloccare il metabolita attivo del THC, riducendo il rischio di effetti psicoattivi, senza comprometterne l'efficacia.
Obiettivo di questo studio è quello di analizzare i dati relativi all'utilizzo di CM costituita da un dosaggio stabile di THC (10 mg/ml) e CBD (10 mg/ml) in pazienti con FM.
Materiali e metodi. In questo studio osservazionale prospettico sono stati raccolti i dati di pazienti con diagnosi di FM, secondo i criteri ACR del 2016, a cui fosse prescritta una terapia con estratto vegetale liquido a base di Cannabis con un titolo 10 mg/ml di THC e 10 mg/ml di CBD. I pazienti sono stati inclusi in maniera consecutiva a partire da gennaio 2024 ad aprile 2024, i dati clinici e demografici sono stati raccolti al basale, dopo 15 giorni di terapia (T15) e dopo 30 giorni di terapia (T30). Ad ogni visita venivano sottoposti a questionari autosomministrati di valutazione dei sintomi più comuni della patologia (WPI, SSS, VAS, FIQR, PSQI, FACIT-F). L'endpoint primario era il miglioramento del dolore, valutato tramite la scala VAS, a 30 giorni dall'inizio della terapia. Gli endpoint secondari prevedevano la valutazione degli score relativi ai principali questionari somministrati, dopo 30 giorni dall'inizio della terapia.
Risultati. Sono stati analizzati i dati di 36 pazienti, tutti di sesso femminile, con età mediana di 50 anni (IQR=43-55) e una durata di malattia mediana di 5 anni (IQR=1-6.9).
Il confronto tra i valori medi della VAS dolore ha mostrato una riduzione significativa tra il basale e il T30 (p0.0002), già osservabile dopo 15 giorni di terapia (p0.038) (Fig. 1). È stato osservato un miglioramento al T30 anche degli score dei seguenti questionari: WPI (p0.002); SSS (p0.001); FIQR (p0.008); FAS (p<0.0001); FACIT-F (p0.006). Inoltre, alcuni sintomi, valutati nell'ambito del questionario FIQR, sono risultati significativamente migliorati al T30 (Fig. 2). Implementando modelli di regressione logistica multivariata non si sono osservate associazioni statisticamente significative tra l'endpoint primario ed alcune caratteristiche cliniche (durata di malattia/indice di massa corporea), demografiche (lavoro manuale/disoccupazione) e l'utilizzo di altri farmaci per il trattamento della FM.
Conclusioni. Il nostro studio mostra che il trattamento con CM (CBD 10 mg/ml-THC 10 mg/ml) può costituire una valida strategia terapeutica per la FM. È prevista un'estensione temporale e campionaria dello studio per consolidare i dati ottenuti.

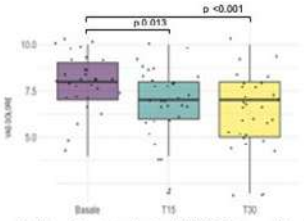


Figura 1. Boxplot di confronto tra i valori di VAS dolore al basale, T15 e T30

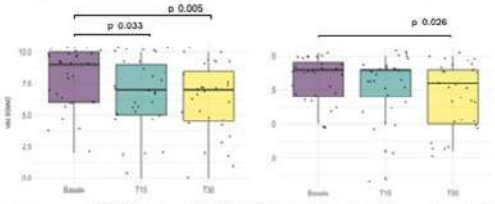


Figura 2. Confronto tra score «SONNO» (a) e «STANCHEZZA» (b) nell'ambito del questionario FIQR al basale, T15 e T30.

INDEX

PO:12:223

THE VAGUS NERVE AND SURAL NERVE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA MAINTAIN AN INCREASED CROSS-SECTIONAL AREA OVER TIME: RESULTS FROM A 24-MONTH LONGITUDINAL STUDY

B. Bianchi, E. Cipolletta, S. Farah, F. Salaffi, M. Di Carlo
Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi

Objective. The pathophysiology of fibromyalgia (FM) is still far from being definitively clarified. While central sensitization, currently defined as nociplastic pain, is accepted as the predominant causative mechanism of pain symptoms, numerous evidences suggest an involvement of the peripheral nervous system, defined as small fiber neuropathy. Previous work by our group has documented that in patients with FM, an increased cross-sectional area (CSA) of some nerves, including the vagus nerve and the sural nerve, are detectable by ultrasound (US) in comparison with healthy subjects. The aim of this study is to verify the persistence of increased CSA over time in patients with FM compared with healthy subjects.
Methods. Patients with FM (diagnosed according to the 2016 ACR criteria) and healthy controls, all female, were evaluated at baseline and after 24 months. The evaluation included the completion of clinimetric questionnaires aimed at monitoring disease activity and an ultrasound examination aimed at detecting CSA of two peripheral nerves, namely the vagus nerve and sural nerve, at baseline and after 24 months. Differences were assessed with Student's t test and Chi square.
Results. The study included 32 patients and 20 healthy controls. Differences in CSA, measured as the final value minus baseline (delta), showed no statistically significant differences in patients and healthy subjects (Table 1). However, both CSA values at baseline and after 24 months were found to be increased in FM patients for both vagus and sural nerves (Figure 1).
Conclusion. Increased CSA of vagus and sural nerves, easily accessible by US examination, is a finding that maintains persistence over time and could be a useful imaging biomarker in identifying FM patients with peripheral involvement.

Table 1. CSA values (expressed as means and standard deviations of the sum of right and left nerves) at baseline, final values and delta values.

CSAs	Controls (n = 20)	Patients (n = 32)	Total (n = 52)	p value
Sural nerve CSA (mm^2) baseline	5.5 (1.1)	8.9 (2.8)	7.6 (2.8)	<0.001
Vagus nerve CSA (mm^2) baseline	5.7 (1.5)	8.2 (1.4)	7.2 (1.9)	<0.001
Sural nerve CSA (mm^2) final	5.2 (1.1)	8.1 (2.4)	7.0 (2.4)	<0.001
Vagus nerve CSA (mm^2) final	5.8 (1.3)	8.4 (1.5)	7.4 (1.9)	<0.001
Sural nerve CSA delta values (mm^2)	-0.3 (1.2)	-0.8 (2.1)	-0.6 (1.8)	0.289
Vagus nerve CSA delta values (mm^2)	0.1 (1.6)	0.3 (1.5)	0.2 (1.5)	0.765

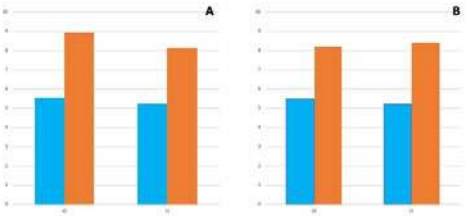


Figure 1. Histograms showing differences between the CSAs of the sural (A) and vagus (B) nerves in healthy subjects (blue bars) and FM patients (orange bars), at baseline (t0) and at the 24-month follow up (t1). CSAs are expressed as means of the sum of right and left nerve values.

INDEX

PO:12:224

EFFICACIA DELLA COMBINAZIONE FISSA DI PALMITOILETANOLAMIDE (PEA) E MELATONINA NEL MIGLIORAMENTO DI DOLORE, SONNO E DISABILITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: UNO STUDIO PILOTA

R. Terribili, M. Bardelli, S. Gentileschi, B. Frediani
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Le Scotte, Dipartimento di Scienze Mediche, Siena

Scopo del lavoro. Con Sindrome fibromialgica si fa riferimento alla condizione patologica tipicamente caratterizzata dalla triade di dolore cronico diffuso, stanchezza e disturbi del sonno. Le più recenti teorie eziopatogenetiche includono la fibromialgia nelle sindromi da sensibilizzazione centrale, attribuendo l'origine delle manifestazioni cliniche ad un'alterata percezione ed elaborazione degli stimoli nocicettivi, con lo sviluppo di iperalgesia (sensibilizzazione periferica) e allodinia (sensibilizzazione centrale). L'approccio terapeutico alla fibromialgia rimane ad oggi complesso, in assenza di trattamenti farmacologici pienamente efficaci e tollerati dai pazienti. La palmitoiletanolamide (PEA, un'ammide endogena degli acidi grassi) e la melatonina (ormone prodotto dalla ghiandola pineale) sono due sostanze che hanno dimostrato, in vitro e in vivo, effetti antidolorifici e di miglioramento della sintomatologia in diverse condizioni di dolore cronico, non da ultimo la stessa fibromialgia, con eccellenti profili di sicurezza. Abbiamo perciò condotto uno studio pilota circa gli effetti dell'impiego di una combinazione di PEA e melatonina sul dolore, il sonno e la qualità di vita di una coorte di pazienti affetti da fibromialgia.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati tra Giugno 2023 e Marzo 2024 pazienti consecutivi con diagnosi di fibromialgia (secondo i criteri ACR del 2016) ed è stata somministrata loro una combinazione fissa di 1200 mg di PEA e 0.2 mg di melatonina al giorno per 3 mesi. I partecipanti sono stati valutati al baseline (T0), ad 1 mese (T1), 3 mesi (T2) e 4 mesi (T3, 1 mese dopo sospensione di PEA + melatonina) raccogliendo i punteggi della Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore, dell'Insomnia Severity Index (ISI), e dell'Health Assesment Questionnaire (HAQ) e valutando la positività dei Tender Points (TPs).

Risultati. Sono stati trattati 50 pazienti, con un'età media di 54.12±13.3 anni e un rapporto di circa 3:1 tra femmine e maschi. Al baseline si sono registrati valori medi di VAS 7.12±0.96, ISI 17.36±4.95, HAQ 2.11±0.53 e una positività di 15 TPs. Sia ad 1 mese che a 3 mesi si è osservato un miglioramento statisticamente significativo ($p<0.01$) di questi parametri, con il mantenimento di tale guadagno anche a 4 mesi. Non si sono verificati eventi avversi nel corso della durata dello studio.

Conclusioni. Il nostro è il primo lavoro che valuta l'efficacia di una composizione nutraceutica di PEA e melatonina come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da fibromialgia. I nostri risultati hanno evidenziato la riduzione del dolore percepito ed il miglioramento del sonno e della qualità della vita nel gruppo di soggetti trattati, con mantenimento d'efficacia anche ad 1 mese dalla sospensione della terapia.

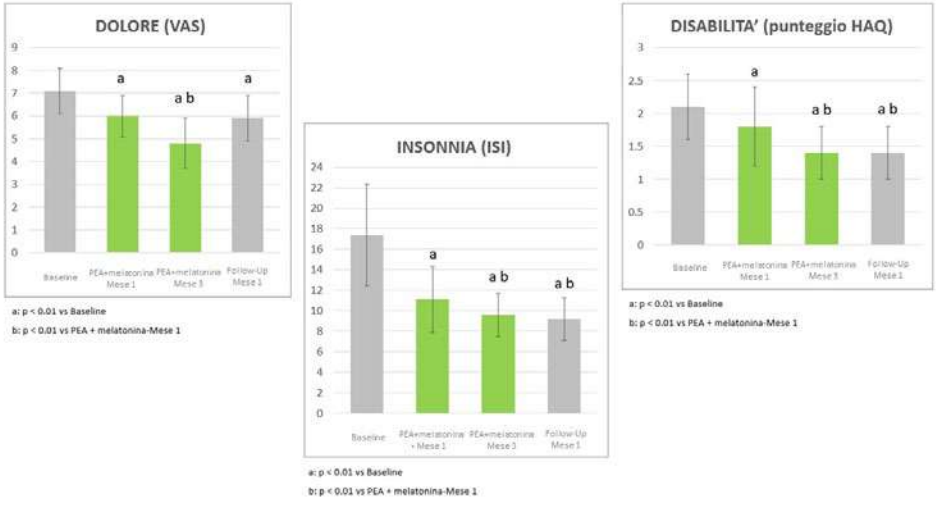


Immagine 1: Variazioni della clinimetria a T1, T2 e T3

INDEX

PO:12:225

IMPATTO DI FATIGUE, DEPRESSIONE E DOLORE NEUROPATICO SULLE COMPONENTI DELLA QUALITÀ DEL SONNO NEI PAZIENTI CON FIBROMIALGIA

A. Citarella, A. Milone, M. Patrone, F. Ciccia, R. Tirri
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Fatigue, dolore neuropatico e depressione sono tra le manifestazioni che incidono maggiormente sull'outcome nei pazienti con Fibromialgia (FM). Abbiamo valutato la loro correlazione con le varie componenti del sonno in un gruppo di pazienti fibromialgici.
La fatigue è un sintomo invalidante e multiforme altamente diffuso. Molti pazienti percepiscono fatigue e sonno strettamente correlati.
È stata dimostrata un'associazione significativa tra qualità del sonno e diversi aspetti della fatigue.
Il dolore neuropatico si correla a disturbi del sonno e una scarsa qualità del sonno sembra associata ad una maggiore sensibilità al dolore.
La depressione è associata nel 90% dei casi a una ridotta qualità del sonno.
La qualità del sonno è un costrutto multifattoriale, di natura prevalentemente soggettiva, difficile da definire e misurare oggettivamente tenuto conto anche della grande variabilità tra individui. Il PSQI, il questionario più utilizzato per indagare la qualità del sonno, ha dimostrato una buona affidabilità e validità.
Materiali e metodi. Sono stati reclutati 484 pazienti che avevano ricevuto diagnosi di FM secondo i criteri classificativi ACR/EULAR del 2016. La qualità del sonno è stata valutata mediante il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), la fatigue è stata valutata con il FACIT-F, il dolore neuropatico è stato valutato con la scala di valutazione Pain Detect Questionnaire (PDQ), la depressione è stata valutata con il Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Tutti i questionari sono stati somministrati al momento della diagnosi.
Il PSQI è è una scala di valutazione che fornisce una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno indagando la presenza e le caratteristiche di sette componenti del sonno.
La correlazione tra le varie componenti del sonno con fatigue, dolore neuropatico e depressione è stata valutata attraverso l'utilizzo dell'indice di correlazione R per ranghi di Spearman.
Risultati. Nel gruppo di pazienti arruolati (F 94.3%, età media 54.1) il PSQI è risultato patologico nel 90,5% dei casi. La fatigue correlava positivamente con più scarsa qualità soggettiva del sonno (p=0.0004), disturbi del sonno (p=0.0037), uso di ipnotici (p=0.0388) e disturbi durante il giorno (p=0.0003); il dolore neuropatico correlava positivamente con scarsa qualità soggettiva del sonno (p=0.0185), efficacia abituale del sonno (p=0.0089), disturbi del sonno (p=0.0189) e uso di ipnotici (p=0.0145); la depressione correlava positivamente con scarsa qualità soggettiva del sonno (p<0.0001), latenza del sonno (p=0.0232), disturbi del sonno (p<0.0001), uso di ipnotici (p=0.0009), disturbi durante il giorno (p<0.0001). Fatigue, dolore neuropatico e depressione non mostravano correlazione positiva con la durata del sonno (rispettivamente p=0,8479, p=0,1437, p=0,0804).
Conclusioni. Il risultato del nostro studio conferma l'alta prevalenza di disturbi del sonno nei pazienti con FM. Fatigue, dolore neuropatico e depressione sono correlati positivamente a tutte le componenti che indagano la qualità del sonno, tranne che alla componente durata (Tab. 1).

Tabella 1. Correlazione tra le varie componenti del sonno e fatigue, depressione e dolore neuropatico.

	FACIT-F	PHQ-9	PDQ
COMP 1 Qualità soggettiva del sonno	0,0004*	<0,0001*	0,0185
COMP 2 Latenza del sonno	0,3755	0,0232*	0,0690
COMP 3 Durata del sonno	0,8479	0,1437	0,0804
COMP4 Efficacia del sonno	0,1633	0,0710	0,0089*
COMP5 Disturbi del sonno	0,0037*	<0,0001*	0,0189*
COMP 6 Uso di ipnotici	0,0388*	0,0009*	0,0145*
COMP 7 Disturbi durante il giorno	0,0003*	<0.0001*	0,1132

*p <0,05

INDEX

PO:12:226

PHYSICAL ACTIVITY AS A POTENTIAL APPROACH TO MITIGATE PAIN PERCEPTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

R. Berti [1], G. Farina [1], F. Ceccarelli [2], F. Conti [2], F.R. Spinelli [2], C. Crescioli [1]
[1]Department of Movement, Human and Health Science, Univesity of Rome Foro Italico, Roma; [2]Department of Clinical Internal, Anaesthesiological and Cardiovascular Science, Sapienza, Roma

Aim of the study. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rheumatic autoimmune disease characterized by a chronic pain due to systemic and organ inflammation, affecting quality of life (QoL) (Kaul, et al. 2016). Despite therapy effectiveness, current drug regimen in SLE further exposes patients to detrimental side effects and pain. The constant pain perception in SLE causes sedentary lifestyle, social isolation and kinesiophobia, that is the fear of worsening symptoms with physical activity (PA) (Baglan Yentür, et al. 2019). Conversely, PA is known to ameliorate health besides metabolic and cardiovascular beneficial effects, simultaneously down toning pain perception and inflammation (Sharif, et al. (2018; Spinelli&Berti et al. 2023). The aim of the study is to investigate the possible association between PA and pain perception in SLE subjects.
Methods. The ELASTIC study (Esercizio fisico nel Lupus eritemAtoso siSTemICo) consisted in a survey composed of an anonymous short form IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), with additional questions concerning SLE, including pain perception (Visual Analogical Scale, VAS), year of diagnosis (years), therapeutic regimen, comorbidities. Furthermore, a pilot interventional study in three volunteer SLE patients (women), each of them with different clinical features and fitness level, was performed to investigate pain perception before and after home-based remote-tailored combined (aerobic/resistance) PA exercise program, consisting in a 6-week PA protocol (4 session/week; 50 min each), designed according to WHO and EULAR guidelines. Statistical analysis was performed with t-test and ANOVA.
Results. The results from ELASTIC survey, filled by 32 SLE patients, show no statistically significant difference or association between pain perception and: drug assumption, either combined or not with biological drugs (Fig. 1a,b); perceived PA level (high/moderate/low) expressed as MET.min-1/week, reflecting energetic/metabolic expenditure (Fig. 1c); disease duration in years (Fig. 1d). In SLE subjects undergone home-based tailored 6-week mixed PA program VAS score decreased to zero (Fig. 2).
Conclusions. In SLE patients, pain perception is independent from energetic expenditure, that reflects active or sedentary lifestyle, that seems a common habit in this population. Interestingly, pain score decreased after a remote-tailored combined PA treatment of the patients, regardless their clinical condition. In light of these findings, we could speculate that tailored/adapted PA intervention could help to manage pain in SLE. Further studies are mandatory in a larger group, better if performed by in-person sessions. Nevertheless, a remote modality, like telemedicine, could be a promising approach to start with and motivate SLE subjects to overcome kinesiophobia and enter PA program.

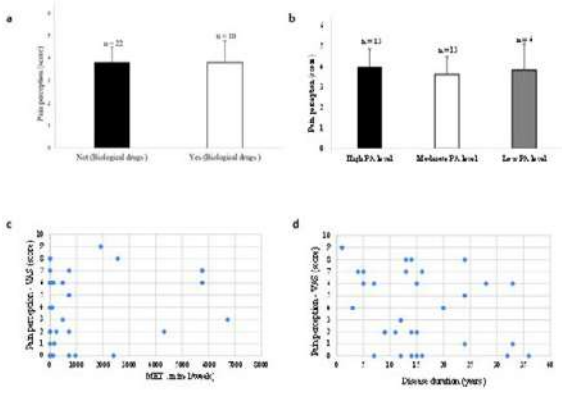


Figure 1. Data from ELASTIC survey. Pain perception is analyzed related to drug treatment (a) PA level/MET (b,c) and disease duration (d).

	Age	Disease duration	Biomarkers	Disease involvement	Overlapping Syndromes	Comorbidities	Current treatment	SLEDAI	SLICC CI	VAS before	VAS after
Patient A	59	9 yr	ANA, SSA	Cutaneous, hematologic	-	-	Immunosup, Hydrox.	2	0	1	0
Patient B	50	8 yr	ANA, SSA, SSB, antiphospholipids	Kydney, TIA,	LN, Neuropsychiatric Lupus, SS	Dyslipidemia, Dialysis, FM, cytopenia	Hydrox., antiplatelet	0	1	2	0
Patient C	60	> 10 yr	DNA SSA	Joints, hematological, TIA, mood disorder	FM, neuropathy from hydrox.	Dyslipidemia, hypertension, depression, cytopenia, BMI > 30	immunosup., antiplatelet	0	1	2	0

SLEDAI: SLE disease activity index; SLICC CI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics damage index; VAS: visual analogic scale; ANA: anti nuclear antibody; SS (A,B): Sjögren Syndrome antibodies; TIA: transitory ischemic attack; LN: lupus nephritis; SS: Sjögren syndrome; FM: Fibromyalgia

Figure 2. Characteristists of SLE subjects and VAS score are reported.

INDEX

PO:12:227

EFFICACIA DELL'UTILIZZO COMBINATO DI REALTÀ VIRTUALE E BIOFEEDBACK SUL DOLORE CRONICO FIBROMIALGICO E SULL'IMPATTO DELLA FIBROMIALGIA SULLA VITA QUOTIDIANA: UNO STUDIO PILOTA RANDOMIZZATO CONTROLLATO

S. Longhino [1], M. Serafini [2], S. Cacioppo [1], L. Chittaro [2], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine; [2]Human-Computer Interaction Lab, Dipartimento di Informatica, Matematica e Fisica, Università degli Studi di Udine

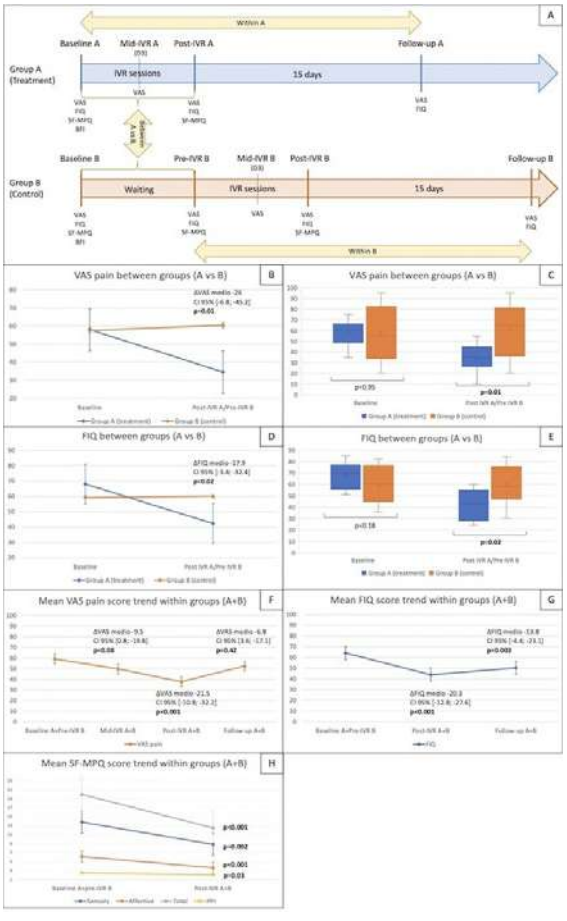
Scopo del lavoro. La fibromialgia (FM) colpisce il 2% della popolazione globale, causando dolore cronico, affaticamento, disturbi del sonno e dell'umore, e conseguente riduzione della qualità di vita. Nonostante diverse terapie disponibili, il trattamento della FM rappresenta un unmet need con un rischio elevato di abuso di antidolorifici. La realtà virtuale immersiva (VR) è una promettente opzione terapeutica, in particolare se combinata a strategie non farmacologiche come il biofeedback (BF). Lo studio mira a valutare l'efficacia dell'intervento combinato VR-BF nella riduzione del dolore cronico fibromialgico e nel miglioramento dell'impatto della FM sulla vita quotidiana.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti affetti da FM secondo i criteri ACR2016 e randomizzati in un gruppo A (trattamento) e B (controllo). Subito dopo la randomizzazione, il gruppo A ha svolto 5 sedute di VR-BF, mentre il gruppo B ha atteso prima di sottoporsi alle sedute con le medesime modalità (Fig. 1a). Durante lo studio sono stati somministrati questionari volti ad indagare: intensità e percezione del dolore nella FM (VAS, SF-MPQ rispettivamente), impatto sulla vita quotidiana (FIQ) e i principali tratti di personalità delle pazienti (BFI). La sessione di VR-BF consisteva in 15 minuti di immersione in ambiente virtuale mediante visore MetaQuest2 e un joystick in cui si richiedeva di eseguire specifici esercizi di respirazione e rilassamento.

Risultati. Sono state arruolate 20 donne: 10 nel gruppo A e 10 nel gruppo B. Dopo le 5 sedute di VR-BF, il gruppo A ha mostrato una riduzione del punteggio VAS e FIQ rispetto al gruppo B (p=0.01, p=0.02 rispettivamente) (Fig. 1b-e); considerando cumulativamente le 20 pazienti, il punteggio VAS si riduce rapidamente in confronto al basale, raggiungendo il nadir all'ultima sessione (p<0.001) ma incrementando nel follow-up sino a valori comparabili ai livelli pretrattamento (p=0.42). Un andamento simile si osserva anche per il punteggio FIQ con una netta riduzione post-intervento (p<0.001) e un lieve incremento alla visita di follow-up, rimanendo comunque significativamente minore rispetto ai livelli di FIQ basale (p=0.003) (Fig. 1f-g). Riguardo il SF-MPQ sono stati riscontrati miglioramenti nei domini sensoriali, affettivi, totali e PPI nel post-intervento rispetto al basale nelle 20 pazienti considerate (p=0.002, p<0.001, p<0.001, p=0.03, rispettivamente).

Infine, non sono emerse correlazioni tra punteggi VAS, FIQ, SF-MPQ e tratti di personalità secondo BFI (p>0.05). Quasi tutti i pazienti (90%) hanno espresso soddisfazione dopo la VR-BF in assenza eventi avversi gravi.

Conclusioni. La VR-BF sembra essere un trattamento non-farmacologico efficace, innovativo e promettente che potrebbe implementare l'armamentario terapeutico della FM. Tale approccio contribuisce a migliorare significativamente l'intensità e la percezione del dolore cronico fibromialgico e ad alleviare l'impatto complessivo della FM sulla vita quotidiana dei pazienti. L'efficacia, tuttavia, tende ad esaurirsi nel tempo rendendo verosimilmente necessario un ritrattamento periodico.



PO:12:228

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA IN UN CENTRO DI III LIVELLO: RISULTATI DI UNA SATISFACTION SURVEY ED EFFETTO SULLA PERCEZIONE DEL DOLORE

F. Cuzzocrea [1,2], A. D'Isanto [1,2], C. Danesini [5], S. Bugatti [1,2], M. Ilardi [3], E. Montagna [4], G. Di Natali [6], F. Bobbio Pallavicini [2]
[1]Università di Pavia - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia; [2]IRCCS Policlinico San Matteo - SC di Reumatologia, Pavia; [3]IRCCS Policlinico San Matteo - SS di Terapia del Dolore, Pavia; [4]IRCCS Policlinico San Matteo - Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Pavia; [5]IRCCS Policlinico San Matteo - SC di Oncologia, Pavia; [6]IRCCS Policlinico San Matteo - SC di Riabilitazione Specialistica, Pavia

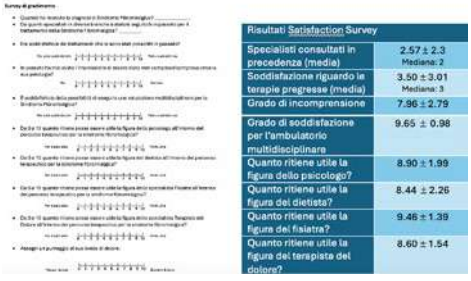
Scopo dello studio. La fibromialgia (FM) è una patologia a eziopatogenesi incerta caratterizzata da dolore muscoloscheletrico cronico associato ad astenia e diversi disturbi disfunzionali, la cui diagnosi e trattamento rimangono difficili e dibattuti (1). I pazienti affetti da FM necessitano di una gestione multidisciplinare come dimostrato da recenti studi; purtroppo sono ancora esigui i centri ospedalieri in Italia in grado di fornire un approccio multispecialistico integrato. Sono tuttora scarsi i dati su come una presa in carico multidisciplinare possa influenzare la soddisfazione del paziente con FM e la percezione del dolore (2). Il presente studio mira a indagare questi aspetti in una coorte di pazienti affetti da FM afferenti ad un centro ospedaliero di III Livello.
Materiali e metodi. In una casistica monocentrica di pazienti affetti da FM moderata/severa (definita come PDS>16 o FIQ-R>41 (3)) è stato condotto un sondaggio telefonico (Fig. 1) a una settimana dalla prima visita effettuata presso l'ambulatorio multidisciplinare, con contemporanea valutazione reumatologica, dietistica e psicologica, e possibile successiva valutazione, tramite circuito preferenziale, da parte di fisiatra e terapista del dolore. La valutazione di gradimento nei diversi item è stata valutata su scala da 1 a 10.
Risultati. I pazienti, valutati dal 29-03 al 30-06-2024 (n=60, età media: 56±11,8), erano principalmente donne (F:M 57:3) con una durata mediana d malattia di 4 anni (da 0,5 a 25 anni). Il 35% presentava FM concomitante a patologia reumatologica (Fig. 2). La severità di malattia è stata valutata secondo PDS (media 21.95±4,7), e FIQ-R (media 68,42±17,7) la cui differenza non risultava statisticamente significativa.
In Fig. 3 sono riportati i risultati relativi ai diversi item della survey, in particolare:
1) Il 35% dei pazienti si è rivolto a più di 3 specialisti, prima di incorrere nella corretta diagnosi e in un servizio che offrisse la possibilità di riunire più professionisti nello stesso momento;
2) il grado medio di soddisfazione per le terapie precedentemente proposte era di 3.5;
3) la soddisfazione media del servizio multidisciplinare raggiungeva un valore di 9.6;
4) valutando la percezione di gradimento e necessità delle diverse valutazioni specialistiche emergeva un punteggio maggiore per la valutazione fisiatrica in funzione di un progetto riabilitativo mirato;
5) Si rilevava in una percentuale significativa di pazienti una riduzione almeno temporanea della percezione del dolore (fino a 3 punti in alcuni pazienti) su scala da 1 a 10 rispetto alla rilevazione avvenuta durante la visita.

Conclusioni. La nostra indagine preliminare evidenzia l'effettiva soddisfazione sanitaria e almeno una temporanea riduzione della percezione del dolore nei pazienti affetti da FM severa presi in carico con approccio multidisciplinare, suggerendo aree di miglioramento nel management di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarzi-Puttini P, et al. doi: 10.1038/s41584-020-00506-w.
2. Wigers SH, et al. doi: 10.1515/sjpain-2023-0141.
3. Salaffi F, et al. https://doi.org/10.1186/ar2792.





Risultati Satisfaction Survey	
Specialisti consultati in precedenza (media)	2.57 ± 2.3 Mediana: 2
Soddisfazione riguardo le terapie pregresse (media)	3.50 ± 3.01 Mediana: 3
Grado di incomprensione	7.96 ± 2.79
Grado di soddisfazione per l'ambulatorio multidisciplinare	9.65 ± 0.98
Quanto ritiene utile la figura dello psicologo?	8.90 ± 1.99
Quanto ritiene utile la figura del dietista?	8.44 ± 2.26
Quanto ritiene utile la figura del fisiatra?	9.46 ± 1.39
Quanto ritiene utile la figura del terapista del dolore?	8.60 ± 1.54

INDEX

PO:12:230

IMPACT OF MOOD DISORDERS ASSESSED WITH DASS-21 (DEPRESSION ANXIETY STRESS SCALE) ON DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND FIBROMYALGIA

M. Giannotta, M. Fornaro, M.G. Anelli, F. Gatti, C.L. Ammoscato, C. Scioscia, G. Lopalco, F. Iannone
A.O.U.C. Policlinico di Bari- Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Bari

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease that primarily affects the joints, impacting patients' quality of life and contributing to mood disorders. The presence of fibromyalgia (FM), a central sensitization syndrome, adds complexity due to overlapping symptoms that impact mood. This study aimed to evaluate the impact of mood disorders in a cohort of patients with both RA and RA+FM, using the Depression Anxiety Stress Scales Short Version (DASS-21).

A cross-sectional study was conducted at our Rheumatology clinic involving 76 patients with RA, defined by the ACR/EULAR 2010 criteria. 36 were also diagnosed with FM according to the 2016 diagnostic criteria. We collected demographic and clinical data, including HAQ, SDAI, CDAI, DAS28-CRP, tender and swollen joint counts. The DASS-21, a recognized self-reported questionnaire, was used to assess mood disorders. From DASS-21 we can derive a global score for mood disorders, with three scores for anxiety, depression, and stress [1]. Group comparisons were conducted using one-way ANOVA and Fisher's test. Correlation analyses using the Pearson test were performed to assess associations between DASS-21 and disease activity scores. The ROC curve was constructed to evaluate the association between DASS21 scores and FM diagnosis. Statistical significance was defined as a p-value ≤ 0.05. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0.

The study included 97.4% female patients, with an average age of 59.8 years and an average disease duration of 11.9 years for RA. No significant differences were observed between the RA and RA+FM groups in terms of demographic and treatment data. Significant differences were noted in disease activity, with higher scores in the RA+FM group according to the HAQ (mean±S.D.: 0.76±0.8 in RA patients vs. 1.2±0.8 in RA+FM patients) and the DAS28-CRP (mean±S.D: 2.24±1.1 in RA patients vs. 2.74±1.0 in RA+FM patients). A statistically significant difference was found in the DASS- 21 scores (mean±S.D: 9.3±11.8 in RA patients vs. 23.11±11.8 in RA+FM patients, p<0.001).

Correlation analysis, conducted separately for RA and RA+FM patients, revealed that the majority of correlations were observed in RA without FM. Positive correlations were found between DASS-21 and its subscales for depression and anxiety, and disease activity indexes (refer to Table Ia). In patients with RA+FM, only a correlation between anxiety and TJC was found (refer to Table Ib).

According to the ROC curve (AUC: 0.858), a DASS-21 threshold score of 12.5 has a sensitivity of 86.1% and specificity of 82.5% for diagnosing FM in patients with RA (Figure 1).

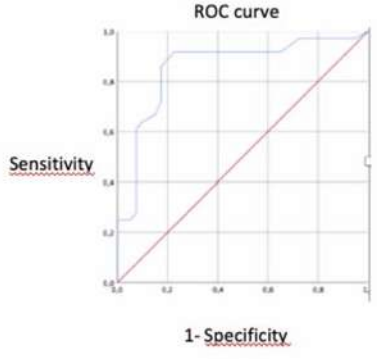
Patients with RA+FM demonstrated higher levels of disease activity and more severe mood disorders. A positive correlation between mood disorders and disease activity was observed in RA without FM. This suggests that the presence of FM may impact on the relationships between mood disorders and disease activity.

RA+FM	HAQ	CDAI	SDAI	DAS28-PCR	TJC	SJC
DASS-21	r=0.18 p=0.31	r=0.13 P<0.05	r=0.1 p=0.55	r=0.14 p=0.4	r=0.13 p=0.4	r=0.06 p=0.74
Depression	r=0.21 p=0.21	r=-0.008 p=0.96	r=-0.35 p=0.84	r=-0.003 p=0.98	r=-0.057 p=0.74	r=0.1 p=0.56
Anxiety	r=0.29 p=0.082	r=0.3 p=0.078	r=0.28 p=0.095	r=0.314 p=0.06	**r=0.35 p<0.05**	r=0.02 p=0.89
Stress	r=0.14 p=0.4	r=0.006 p=0.97	r=-0.003 p=0.98	r=0.55 p=0.75	r=-0.11 p=0.94	r=-0.064 p=0.712

RA	HAQ	CDAI	SDAI	DAS28-PCR	TJC	SJC
DASS-21	**r=0.32 P<0.05**	**r=0.32 P<0.05**	**r=0.36 P<0.05**	**r=0.4 p=0.01**	**r=0.54 p=0.001**	r=0.01 p=0.99
Depression	**r=0.32 P<0.05**	r=0.3 p=0.06	r=0.31 p=0.056	**r=0.4 p=0.01**	**r=0.42 P<0.05**	r=-0.12 p=0.94
Anxiety	**r=0.32 P<0.05**	r=0.27 p=0.09	r=0.27 p=0.09	**r=0.32 P<0.05**	**r=0.58 p=0.01**	r=-0.75 p=0.65
Stress	r=0.105 p=0.52	r=0.16 p=0.32	r=0.17 p=0.29	r=0.21 p=0.19	r=0.25 p=0.13	r=0.09 p=0.57

Table 1: a: Correlations analysis in RA group. b: Correlation analysis in RA+FM group.

Figure 1. ROC Curve Analysis Demonstrating the Performance of DASS-21 in Diagnosing FM Among RA Patients.



1. Bottesi G et al. C.Compr Psychiatry. 2015

INDEX

PO:12:233

LA RELAZIONE FRA IL MEDICO E IL PAZIANTE FIBROMIALGICO NEL SETTING E NEL VISSUTO MEDICO: UNO STUDIO DI RICERCA QUALITATIVA

A. Orlando [1], A. Marino [1], E. Corberi [1], M. Vomero [2], D. Currado [1], M.G. De Marinis [3], M. Piredda [3], F. Trunfio [1], M. Canzoni [4], A. Capacci [5], R. Giacomelli [2], L. Navarini [2]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, School of Medicine, University of Rome Campus Bio-Medico, Roma;
[2]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma;
[3]Research Unit Nursing Science, Campus Bio-Medico University of Rome, Department of Orthopaedic and Trauma Surgery, Roma;
[4]Primary Care Department, Local Health Unit (ASL) Roma-1, Roma-4 and Viterbo, Local Health Unit (ASL) Roma-1, Roma;
[5]Department of Medical and Surgical Sciences, Agostino Gemelli General Hospital Foundation-IRCCS, Rome, Dep, Roma

Scopo del lavoro. La fibromialgia è una patologia cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, astenia, confusione mentale e disturbi dell'umore in assenza di infiammazione. La sua natura cronica e complessa e le varie comorbidità che si possono associare, rendono diagnosi e trattamento molto difficili. Inoltre vi è spesso un background emotivo complesso che può influenzare le decisioni mediche e portare ad un coinvolgimento emotivo del curante.
Il setting medico, i processi legati all'empatia e la gestione delle emozioni nei medici sono aree in gran parte inesplorate. La relazione medico-paziente è un fattore critico nella gestione delle malattie reumatiche, soprattutto per la fibromialgia.
Questo studio ha l'obiettivo di analizzare il rapporto medico-paziente nel setting ospedaliero, indagando i fattori che favoriscono o ostacolano il trattamento dei pazienti fibromialgici.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio di ricerca qualitativa fenomenologico-ermeneutico, per descrivere l'esperienza dei reumatologi che gestiscono pazienti fibromialgici. I partecipanti allo studio, 11 medici afferenti a diverse unità di Reumatologia, sono stati sottoposti a interviste semi-strutturate audio-registrate, poi trascritte e analizzate da due operatori indipendenti.
Risultati. Sono emersi quattro temi di interesse che fanno luce sull'esperienza del trattamento dei pazienti fibromialgici, sul rapporto medico-paziente, sui fattori che influenzano e ostacolano il trattamento e sulle sfide comunemente incontrate.
Riguardo l'obiettivo primario: nella maggior parte dei casi i medici hanno descritto la loro esperienza come impegnativa sia dal punto di vista clinico che relazionale. Tutti hanno espresso frustrazione poiché la terapia prescritta non è sempre efficace e spesso il paziente ha una ridotta compliance.
In secondo luogo il rapporto medico-paziente in fibromialgia si differenzia da quello stabilito con pazienti affetti da altre malattie reumatiche, essendo interamente costruito su fiducia ed empatia e richiedendo molto più tempo e impegno bilaterale. A volte si instaura un rapporto positivo, mentre in altri casi una relazione quasi conflittuale dovuta alla mancanza di fiducia da parte dei pazienti e alla difficoltà dei medici di essere empatici senza risorse cognitive adeguate.
I fattori che favoriscono il processo di cura includono una maggiore compliance del paziente, che si fida pienamente del medico e aderisce alle terapie prescritte. I fattori sfavorevoli, invece, riguardano la ridotta compliance e la presenza di comorbidità, come la depressione, che complicano la gestione e impattano sulla qualità di vita del paziente.
Infine le sfide comunemente incontrate dai curanti sono la mancanza di tempo per la gestione di un paziente complesso e l'assenza di un team multidisciplinare per supportare in modo adeguato i pazienti.
Conclusioni. La fibromialgia risulta una patologia difficile da curare, andando a interessare nel profondo il rapporto medico paziente. Creare un team multidisciplinare è una strategia che potrebbe aiutare paziente e reumatologo a migliorare la qualità di vita e il processo di cura.



Fig. 1: la ruota delle emozioni di plutchik è costituita da otto emozioni di base e otto emozioni avanzate, ciascuna composta da due emozioni di base. Si tratta di uno strumento visivo utile a comprendere le emozioni provate.

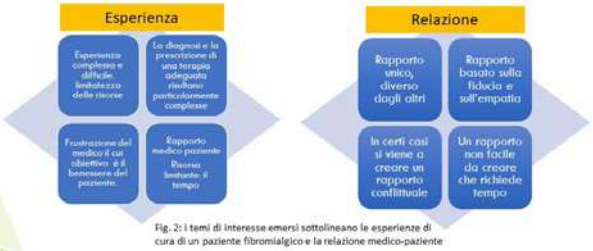


Fig. 2: i temi di interesse emersi sottolineano le esperienze di cura di un paziente fibromialgico e la relazione medico-paziente



Fig. 3: sono state identificate differenti problematiche: la mancanza di tempo, la complessità del paziente e l'assenza di un team multidisciplinare per trattare il paziente fibromialgico.

INDEX

PO:12:234

IMPATTO DELLA SINDROME FIBROMIALGICA SU UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI INFIAMMATORIE

M. Favretti [1], E. Tempesti [2], G. Dolcini [1], D. Franculli [1], A. De Vita [1], C. Cauli [1], C. Iannuccelli [1], F. Conti [1], M. Di Franco [1]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Anestesiologiche e Cardiovascolari, UOC Reumatologia, Sapienza Università di Roma;
[2]Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La fibromialgia (FM) è una sindrome dolorosa cronica che può svilupparsi da sola o in associazione ad altre patologie e la prevalenza stimata, in corso di artrite infiammatoria, è 18-21%. Ad oggi, il trattamento delle artriti infiammatorie deve tendere alla remissione. Il conseguimento di tale obiettivo viene definito attraverso la valutazione dell'attività di malattia che si basa, almeno in parte, su autovalutazioni dei pazienti. Dolore muscoloscheletrico diffuso, disturbi del sonno e del tono dell'umore, che si osservano in pazienti affetti da FM, possono influire negativamente su tali valutazioni. Obiettivo dello studio è stato valutare la prevalenza di FM in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) ed artropatia psoriasica (AP) e determinare l'impatto sia della FM che di disturbi del sonno e del tono dell'umore su diversi indici di valutazione dell'attività di malattia.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da AR ed AP di cui sono stati registrati dati demografici e clinici, questi ultimi utilizzati per il calcolo degli indici clinimetrici (DAS28PCR, SDAI, RADAI-5). La diagnosi di FM è stata posta in base ai criteri diagnostici ACR2016. La presenza di disturbi del sonno e del tono dell'umore è stata valutata mediante questionari specifici (ZUNG ansia e depressione, Insomnia Severity Index).
Risultati. Sono stati arruolati 143 pazienti e la prevalenza di FM è risultata pari al 20%. Nel sottogruppo di pazienti con artrite infiammatoria ed FM, sono stati osservati livelli significativamente maggiori di DAS28PCR (0.02), SDAI (0.004) e RADAI-5 (<0.001). In particolare, nei pazienti con FM sono stati osservati un numero significativamente maggiore di articolazioni dolenti (0.01) e livelli significativamente maggiori di global assessment (<0.001) mentre non sono state osservate differenze significative nel numero di articolazioni tumefatte, nei livelli di valutazione di attività di malattia da parte del medico e nei livelli di PCR. Nel sottogruppo di pazienti che presentavano ansia e depressione sono stati osservati un numero significativamente maggiore di articolazioni dolenti (0.01-ansia e 0.03-depressione) e livelli significativamente maggiori di global assessment (0.004-ansia e 0.01-depressione). Infine, sia nel sottogruppo di pazienti che presentavano disturbi del tono dell'umore che in quello di pazienti che presentavano disturbi del sonno sono stati osservati livelli significativamente maggiori di RADAI-5 (0.01-ansia e depressione e <0.001-insonnia).
Conclusioni. Tali risultati sottolineano l'importanza della valutazione della presenza di FM, disturbi del tono dell'umore e disturbi del sonno nei pazienti con artriti infiammatorie poiché questi potrebbero contribuire ad un incremento dei livelli di attività di malattia non necessariamente dovuto alla persistenza dello stato infiammatorio. In questi pazienti è necessaria l'ottimizzazione del trattamento della FM, dei disturbi del sonno e del tono dell'umore per evitare un overtreatment con terapia immunosoppressiva e per garantire un complessivo miglioramento della qualità di vita.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti affetti da artriti infiammatorie con e senza concomitante FM.

	Artrite infiammatoria (n = 114)	Artrite infiammatoria + FM (n = 29)	*p-value*
Sesso femminile (n/%)	88/77	25/86	ns
Età (media; DS)	59,2; 12,5	58,5;11,3	ns
BMI (media; DS)	25; 4,5	25,4;4,3	ns
Durata di malattia (media; DS)	109,7; 76,7	130,4;109	ns
RDCI (media; DS)	0,8; 0,9	0,86;0,9	ns
GC (n/%)	19/16	6/20	ns
AD (media; DS)	1,3;2,2	2,5;2,8	**0.01**
AT (media; DS)	0,3;0,8	0,3;0,9	ns
ptGA (media; DS)	3,1;2,5	5,1;1,9	**< 0.001**
phGA (media; DS)	0,8;1,3	1;1,3	ns
PCR mg/L (media; DS)	3,1;4,8	2,8;3,9	ns
DAS28-PCR (media; DS)	2,44;0,9	2,8;1	**0.02**
SDAI (media; DS)	8,7;8,1	11,9;7,3	**0.004**
RADAI-5 (media; DS)	3,8;3,7	5,1;1,8	**< 0.001**
ZUNG ansia (media; DS)	37,2; 5,9	44,8;6,3	**< 0.001**
ZUNG depressione (media; DS)	38,7; 7,5	45,4;7	**< 0.001**
ISI (media; DS)	6,3;4,8	12,5;5,4	**< 0.001**

Abbreviazioni. BMI: body mass index; bits DMARDs: biologic/target synthetic disease modifying antirheumatic drug; csDMARDs: conventional disease modifying antirheumatic drug; DAS28-PCR: disease activity index – proteina C reattiva; DS: deviazione standard; FM: fibromialgia; GC: glucocorticoidi; ISI: insomnia severity index; RADAI-5: rheumatoid arthritis disease activity index; RDCI: rheumatic disease comorbidity index; SDAI: simplified disease activity index; TP: tender points.

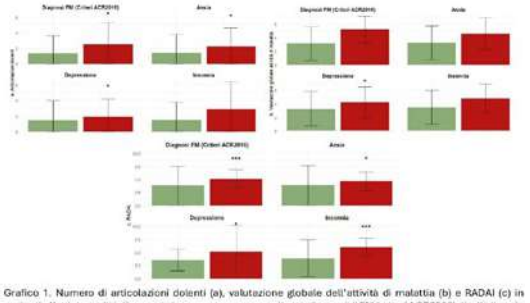


Grafico 1. Numero di articolazioni dolenti (a), valutazione globale dell'attività di malattia (b) e RADAI (c) in pazienti affetti da artriti infiammatorie con e senza concomitante diagnosi di FM (criteri ACR2016), livelli di ansia medio-alta (questionario ZUNG), livelli di depressione medio-alta (questionario ZUNG) e insonnia clinicamente significativa (Insomnia Severity Index).

INDEX

PO:12:235

PRACTICING MINDFULNESS IN GROUP: AN ALTERNATIVE STRATEGY TO ALLEVIATE CHRONIC PAIN IN RHEUMATOLOGIC PATIENTS

E. Capparelli [1], A. Rossi [2], P. Madera [3], B. Terstini [4], F. Varalta [2], S. Roccato [3], S. Pezzato [4], M.E. Bortolotti [4], S. Lombardi [4]
[1]Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[2]Department of Mental Health, AULSS9 Scaligera, Verona; [3]Clinical Psicology Unit, AULSS9 Scaligera, Verona;
[4]General Medicine, Fracastoro Hospital AULSS9 Scaligera, Verona

Introduction. Mindfulness, defined as the mindful and non-judgmental attention to the present moment, has been successfully applied to treat both psychological and physical disorders, including widespread musculoskeletal pain. It aims to enhance awareness of bodily sensations, reduce reactivity to pain, and improve emotional responses to external stimuli. This study evaluates the effectiveness of a mindfulness therapeutic group program in managing chronic pain among patients with rheumatological disorders. A secondary aim was to assess patients' satisfaction levels with the program.
Methods. The study was designed as a cross-sectional observational analysis recruiting a total of 13 individuals (10 with fibromyalgia and 3 with inflammatory arthritis, all experiencing widespread chronic pain and fibromyalgia symptoms). Patients participated in a five-sessions mindfulness group therapy program from November to December 2023. The group therapy sessions were conducted once a week by two experienced psychologists one of them was specialized in mindfulness practices. A final satisfaction questionnaire, consisting of 20 items, was administered to all the participants who attended at least 80% of the program. Feedback and self-reported outcomes from the questionnaire were collected to assess the program's impact on chronic musculoskeletal pain.
Results. Over 90% of participants attended the program for the whole period, indicating strong engagement. All the participants positively reported classes attainment, with over 90% indicating they receive benefit. Specifically, 8 out of 13 (61,5%) participants rated the benefit from attending as 8 to 10. Post-session outcomes revealed several emotional responses, with improvements in relaxation (8 participants; 60.5%), general relief (5 participants; 38.5%), and feeling understood (6 participants; 46.2%). Additionally, 75% of participants felt they could express their emotions better in front of others. The program was noted to improve pain management strategies for over 50% of participants, increase relaxation skills in over 54%, and reduce anxiety in over 36%. Moreover, 82% reported enhanced self-confidence and better management of negative emotions.
Conclusion. This study underscores the positive impact of group therapy and mindfulness approaches in managing chronic pain. Participants reported significant benefits, including improved emotional expression, enhanced pain management skills, and reduced anxiety. These findings suggest that structured group interventions can play a pivotal role in supporting individuals with chronic pain, emphasizing the importance of integrating such programs into comprehensive pain management strategies. Future studies could explore further psychological interventions to address specific rheumatologic patients' needs.

INDEX

PO:12:236

FIBROMIALGIA E CATASTROFISMO: UN INTERVENTO COGNITIVO-COMPORTAMENTALE DI TERZA GENERAZIONE

M. Bonomi, G. Lopresti, L. Vergani, C. Commito, O.M. Epis, P. Notaro, F. Barile
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La sindrome fibromialgica (FMS) è una condizione cronica di dolore persistente e diffuso, percepito a livello dei siti muscolo-scheletrici. In letteratura è ampiamente dimostrato come variabili cognitive, affettive e comportamentali siano correlate all'adattamento e al benessere in condizioni di dolore cronico, e il catastrofismo si è rivelato una delle variabili psicologiche con la più robusta e consistente correlazione al dolore cronico centralizzato.
Il catastrofismo è definito come un insieme di risposte cognitive-affettive esagerate e negative a una reale sensazione dolorosa o a una anticipazione della stessa; si basa su previsioni negative e irrazionali di eventi futuri, preoccupazione e incapacità di distogliere l'attenzione dal dolore stesso. In questo costrutto sono presenti tre dimensioni: ruminazione, impotenza appresa ed esagerazione.
Il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare gli effetti di una terapia di gruppo, cognitivo- comportamentale (CBT) di terza generazione, nella gestione dei correlati psicologici della sindrome fibromialgica, in particolar modo riferiti ai vissuti di catastrofismo.

Materiali e metodi. L'intervento ad oggi ha visto la partecipazione di 36 pazienti con diagnosi di FMS e ha previsto 8 incontri dalla durata di 90 minuti ciascuno, a cadenza settimanale.
Sono state effettuate valutazioni prima (T0), dopo l'intervento (T1) e a 3 mesi dal termine (T2). Sono stati misurati i livelli di catastrofizzazione (PCS), le strategie di coping (CSQ-R-I) e la qualità della vita (FIQ-I).
Risultati. Le analisi, effettuate ad oggi, su 22 pazienti, hanno evidenziato una significativa riduzione dei livelli di catastrofizzazione, in particolar modo nel costrutto di ruminazione. Si è osservata inoltre la tendenza a prendere le distanze dal proprio dolore e un positivo incremento nella percezione della qualità di vita. Tali miglioramenti sembrano persistere anche a 3 mesi dal termine del trattamento di gruppo. Saranno presentati ulteriori risultati delle analisi in corso.
Conclusioni. I risultati ottenuti suggeriscono una buona risposta dei partecipanti all'intervento di gruppo, in termini di riduzione del bias di catastrofismo, implementazione di strategie di coping funzionali e miglioramento della qualità della vita.

INDEX

PO:13:237 - PO:13:248 SESSIONE POSTER

L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

INDEX

PO:13:238

DIFFERENZE DI GENERE NELLA MALATTIA DI BEHÇET: DATI DEL NETWORK INTERNAZIONALE AIDA DAL REGISTRO SULLA MALATTIA DI BEHÇET

J. Sota [1], G. Lopalco [2], S. Guerriero [3], P. Triggianese [4], M. Piga [5], P. Ruscitti [6], M. Govoni [7], A. Iagnocco [8], F. Carubbi [9], M.S. Chimenti [4], A. Alunno [9], S. Gentileschi [1], C. Gaggiano [1], A. Vitale [1], V. Caggiano [1], S. Monti [10], M. Frassi [11], R. Giacomelli [12], F. Ciccia [13], G. Emmi [14], O. Viapiana [15], G.D. Sebastiani [16], M. Cattalini [17], E. Bartoloni Bocci [18], M.T. [1], S. Guiducci [19], B. Frediani [1], C. Fabiani [20], L. Cantarini [1]

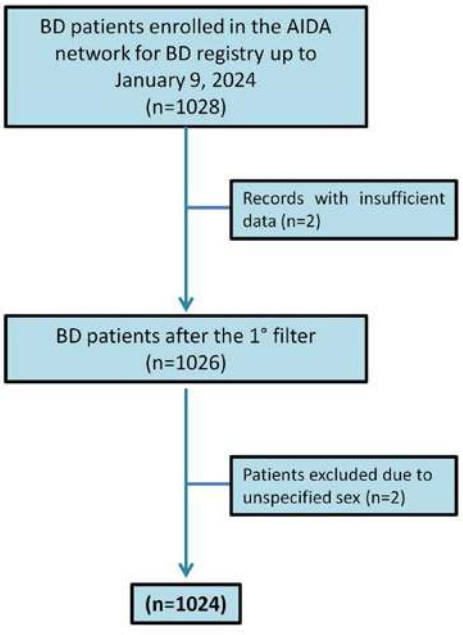
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, AOUS, Siena; [2]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Unità di Reumatologia, Bari; [3]Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, Bari; [4]Dipartimento di Medicina dei Sistemica, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Tor Vergata, Roma; [5]Dipartimento di Scienze Mediche e della Salute Pubblica, Unità di Reumatologia, Cagliari; [6]Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Unità di Reumatologia, L'Aquila; [7]Dipertimento di Scienze Mediche, Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - Ferrara; [8]Academic Rheumatology Center, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; [9]ASL1 Avezzano-Sulmona-L'Aquila, San Salvatore Hospital, L'Aquila; [10]IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, University of Pavia, Unità di Reumatologia, Pavia; [11]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; [12]Dipartimenti di Medicina, Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Cinica, Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma; [13]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [14]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, unità di Reumatologia e Medicina Clinica, Osp. di Cattinara, Trieste; [15]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona; [16]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [17]Clinical Pediatrica, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia; [18]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Reumatologia, Perguia; [19]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Reumatologia, Firenze; [20]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Oculistica, AOUS, Firenze

Scopo del lavoro. La malattia di Behçet (MB) presenta un'estrema eterogeneità clinica, conseguenza, almeno in parte, di uno specifico background genetico nonché di una marcata variabilità geografica. Il sesso con i suoi potenziali effetti sulle singole manifestazioni della MB può rappresentare un fattore aggiuntivo in grado di incrementando ulteriormente il complesso panorama clinico della MB. Il suo impatto sull'espressività fenotipica della MB è stato appositamente indagato solo in pochi studi con ampie casistiche. L'obiettivo principale dello studio era quello di esaminare le differenze di genere in una vasta coorte di pazienti affetti da MB.

Materiali e metodi. I dati sono stati estratti dal network Internazionale AIDA relativo al Registro per la MB. Sono state valutate le differenze tra maschi e femmine in termini di Behçet's syndrome Overall Damage Index (BODI), le differenze nelle manifestazioni della malattia all'esordio e nelle manifestazioni cumulative durante tutto il decorso della malattia, nonché differenze nel rischio cardiovascolare. Infine, sono stati investigati i fattori predittivi di interessamento d'organo maggiore.

Risultati. Sono stati arruolati nello studio 1024 pazienti con BD (567 maschi, 457 femmine), con un rapporto maschi/femmine di 1,24/1. L'origine etnica era composta principalmente da pazienti caucasici (n=640) e arabi (n=286), seguiti da pazienti africani (n=22), ispanici (n=21) e asiatici (n=14), altri (n=3), non specificati (n=38). I pazienti di sesso maschile mostravano un BODI medio ± DS significativamente più alto (1,92 ± 2,09) all'ultimo follow-up, rispetto alle pazienti femmine (1,25 ± 1,87) (p<0,0001). L'uveite (p<0,0001) e il coinvolgimento vascolare (p=0,0076) erano significativamente più frequenti tra i maschi, mentre le pazienti di sesso femminile risultavano significativamente più affette da artralgia (p<0,0001), da artrite (p=0,00025), da cefalea non strutturale (p<0,0001), dal coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) (p=0,040) e dal coinvolgimento gastrointestinale (p=0,00046). Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, non sono emerse differenze tra i due gruppi (p=0,617). Quattro variabili erano associate allo sviluppo di coinvolgimento d'organo maggiore: il sesso maschile (OR=2,104, C.I. 1.353-3.273, p=0,001), il trattamento attuale con farmaci biotecnologici (OR=2,257, C.I. 1.459-3.493, p=0,0003), la provenienza da paesi endemici (OR=2,661, C.I. 1.494-4.738, p=0,0009) e la durata della malattia espressa in anni (OR=1,002, 1.0003-1.004, p=0,024).

Conclusione. La MB mostra un decorso più severo negli individui di sesso maschile. Questo sottogruppo sviluppa più danni irreversibili e presenta più frequentemente coinvolgimento oculare e vascolare durante il corso della malattia. D'altra parte, le pazienti di sesso femminile sono inclini a manifestare coinvolgimento articolare, cefalea non strutturale, coinvolgimento del SNC e interessamento gastrointestinale. I dati del presente studio suggeriscono una forte influenza del sesso nell'espressività fenotipica della MB.



INDEX

PO:13:239

DIFFERENZE DI GENERE DEL DOLORE RESIDUO NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE

S. Perniola [1], M. Calabretta [1], M. Gessi [2], L. Petricca [3], M.R. Gigante [3], D. Bruno [4], A. Capacci [3], C. Di Mario [5], D. Campobasso [5], B. Tolusso [5], S. Alivernini [3], E. Gremese [6]

[1]UOSD Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Istituto di Patologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]UOC Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; [5]Immunology Research Core Facility, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [6]Reumatologia e Immunologia Clinica, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano

Scopo dello studio. L'Artrite Reumatoide (AR) è una patologia cronica che si accompagna ad un elevato grado di disabilità. Il target terapeutico è rappresentato dal raggiungimento della remissione che, tuttavia, si può associare alla persistenza del dolore. Scopo di questo studio è stato quello di valutare:
1) la dimensione del dolore e la sua percezione e
2) le eventuali differenze di genere in pazienti con AR in remissione.

Materiali e metodi. Centodiciassette pazienti affetti da AR (criteri 2010 ACR/EULAR), di cui 58 in remissione clinica e ultrasonografica sostenuta (femmine=49 (84%)) (REM-AR) e 29 in alta attività di malattia DAS28-PCR (femmine=20(80%)) (HDA-AR) sono stati arruolati nello studio. Trenta pazienti affetti da fibromialgia (criteri 2016 ACR) sono stati arruolati come gruppo di controllo (FIBRO). Per ciascun paziente sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche e ultrasonografiche e per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti Patient Reported Outocomes: GHQ per la valutazione dei disturbi psichiatrici, CSI per la valutazione della centralizzazione del dolore, VAS-dolore per la quantificazione del dolore, FACIT per la valutazione della fatigue e RAID per la valutazione del proprio stato di malattia. I pazienti affetti da AR sono stati sottoposti a biopsia sinoviale mini-invasiva eco-guidata al fine di valutare il grado di sinovite secondo lo score di Krenn (KSS).

Risultati. Nonostante il gruppo REM-AR presentasse punteggi migliori di VAS-dolore, FACIT e GHQ rispetto al gruppo HDA-AR ($p<0.0333$, $p=0.0007$, $p<0.0001$, rispettivamente) e al gruppo FIBRO ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, rispettivamente), il 48% dei pazienti del gruppo REM-AR presentavano un dolore non accettabile(VAS-dolore>20) in un quadro di remissione DAS28-PCR, ultrasonografica e istologica (KSS=2 (IQR 1-2)) e in assenza di condizioni da dolore cronico(determinato tramite CSI). Ulteriore conferma si è avuta con il questionario RAID: il 61% dei pazienti REM-AR presentavano un RAID≥2, indice di una percezione di malattia da parte del paziente diversa dalla remissione. Stratificando per genere, le pazienti AR (fAR) presentavano una VAS-dolore più alta rispetto ai pazienti AR (mAR) sia nel gruppo REM-AR ($p=0.0119$) che in quello HDA-AR ($p=0.0005$) e anche la percentuale di fAR con RAID≥2 risultava superiore (69%) a quella dei mAR (34%, $p=0.0386$). Infine, stratificando il gruppo fAR sulla base del punteggio RAID<2 o RAID≥2, il 73% delle fAR con una percezione di malattia in remissione presentava un dolore residuo accettabile rispetto al 23% delle fAR con una percezione di malattia diversa dalla remissione ($p=0.0010$).

Conclusioni. La remissione in AR si associa ad uno stato generale psico-fisico migliore rispetto ai pazienti in alta attività di malattia, pur presentando un certo grado di dolore residuo, indipendentemente dal grado di sinovite subclinica. Inoltre, la differente percezione del proprio stato clinico di malattia tra maschi e femmine, suggerisce l'esistenza di meccanismi biologici differenti, e che il dolore residuo possa rappresentare uno strumento utilizzato dal paziente per esprimere il proprio malessere.

INDEX

PO:13:240

MALE PERSPECTIVE ON REPRODUCTIVE HEALTH IN RHEUMATOLOGY PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

C. Gagliardi [1], M.C. Gerardi [1], E. Giacobbe [1], S. Benedetti [2], G. Di Raimondo [2], A. Ascione [3], M. Barichello [4], N. Ughi [1], A. Adinolfi [1], L. Belloli [1], C. Casu [1], M. Di Cicco [1], D.A. Filippini [1], M. Longhi [1], B.L. Palermo [1], M. Schettino [1], G. Segatto [1], E. Verduci [1], O.M. Epis [1]

[1]S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ginecologia e Ostetricia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]S.C. Urologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]S.S.D. Psicologia Clinica, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Objectives. As reproductive health is gathering attention in rheumatology and all medical fields, the male perspective on the matter is often overlooked as not directly related to pregnancy and lactation. The objective of this study was to describe male perception of sexuality, fertility, contraception, conceiving related to their rheumatic disease, and their need to explore these aspects in a dedicated counselling session.

Methods. In this cross-sectional observational study, a survey about reproductive health (sexuality, contraception, fertility, conceiving, pregnancy, lactation, transmissibility) in relation to their disease has been administered to consecutive patients with immune-mediated diseases aged 18 to 50years, attending a Reproductive Health Counselling Clinic.

Results. From January 2023 to February 2024, 110 male patients completed the survey (Table I).

Regarding sexuality, 9.1% of patients noted a change after the diagnosis, 20% thought their rheumatic disease influences their sexuality and 3.6% believed their partner sexual behavior changed after the rheumatological diagnosis; 61.8% affirmed not to use condoms.

10% and 16.5% of patients reported their fertility may be influenced by their disease or the drugs taken for it, respectively. 37% of patients were worried both for the effect that their disease or the drugs taken for it could have on conceiving. From our data, 61% were worried about transmissibility of their disease to children.

Almost half (44.5%) of the patients had never addressed any reproductive health issue with any physician, while 41.8% had already discussed these topics with a rheumatologist, 2.7% with a urologist and 6.4% with their general practitioner.

Figure 1 shows which aspects of reproductive health had already been addressed during routine visit and which aspects patients needed to address. Topics that patients needed to address the most were transmissibility of their disease (56%), sexuality (28%) and fertility (28%). Only 35% of patients requested to receive more information in a dedicated counselling session.

Conclusions. Male patients worry that their disease and drugs may influence their sexuality and fertility and about the possibility to transmit the disease to their children. Nevertheless, 50% of them has never addressed these aspects during any routine visit.

	Male patients (n 103)
Ethnicity, n (%)	
African	4 (3.9)
Asian	0 (0.0)
Center/South American	6 (5.8)
Caucasian	90 (87.4)
Years old, median [min; max]	33[21; 50]
Diagnosis, n (%)	
RA	21 (20.3)
PsA	25 (24.3)
SpA	35 (34.0)
CTD	7 (6.8)
Vasculitis	8 (7.8)
Other	6 (5.8)
Disease duration, median [min; max]	4 [0; 27]
Therapy	
glucorticoids	10 (9.7)
cs-DMARDs	27 (26.2)
b-DMARDs	70 (68.0)
ts-DMARDs	1 (1.0)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Legend: CTD, connective tissue diseases, PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthropathies; b-DMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; cs-DMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ts-DMARDs, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

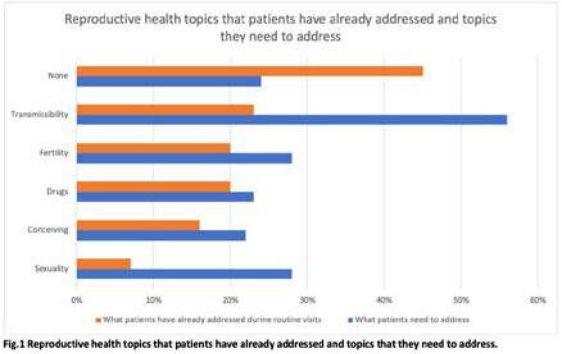


Fig.1 Reproductive health topics that patients have already addressed and topics that they need to address.

INDEX

PO:13:241

LA MEDICINA DI GENERE NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: UNO STUDIO DI COORTE OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

V. Liakouli [1], G. Forte [1], M. Brancaccio [1], S. Marrone [1], R. Giacomelli [2], F. Ciccia [1]
[1]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Scopo dello studio. Valutare l'influenza delle differenze biologiche, socioeconomiche e culturali sulle manifestazioni cliniche, sierologiche, comorbidità, approccio terapeutico e impatto psicologico/sociale in una coorte monocentrica di pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (MII).
Materiali e metodi. Lo studio ha coinvolto 65 pazienti con MII. Sono stati raccolti dati clinici, sierologici, radiologici, socioeconomici e relativi all'impatto psicologico dei pazienti, analizzati tramite il software statistico SPSS versione 20. Le variabili qualitative sono state descritte in termini di frequenza, mentre le variabili continue sono state esposte come media±deviazione standard e le variabili categoriche come numeri assoluti e percentuali o mediana e intervallo interquartile. Per confrontare le variabili continue tra donne e uomini, è stato utilizzato il test T di Student o il test di Mann-Whitney, mentre la distribuzione di frequenza delle variabili categoriche è stata valutata mediante il test del chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher. È stata condotta un'analisi statistica per valutare l'associazione di ciascuna covarianza identificata nell'insorgenza di ILD, selezionata tra manifestazioni cliniche, sierologiche, comorbidità, approccio terapeutico, prognosi e impatto psicologico e sociale, nei pazienti affetti da MII. Il livello di significatività statistica è stato fissato a P<0.05.
Risultati. Nella nostra coorte di pazienti, è stata osservata una prevalenza femminile, con 51 donne (78.5%) e 14 uomini (21.5%), e un'età media alla diagnosi simile tra i due sessi (45.56±13.34 vs 48.92±13.01, P<0.419), così come un ritardo diagnostico non statisticamente significativo (2.16±3.97 vs 1.36±1.748, P=0.504). Non sono emerse differenze statisticamente significative nella distribuzione dei vari sottogruppi di MII. Tuttavia, è stata osservata una aumentata prevalenza di positività per gli ANA nelle donne rispetto agli uomini (89.2% vs 46.2%, P<0.001). Inoltre, la presenza di interstiziopatia polmonare (ILD) è risultata essere più frequente negli uomini rispetto alle donne (71.4% vs. 33.3%, P<0.010), così come il trattamento con micofenolato mofetile (64.3% vs. 21.6%, P<0.002) e con nintedanib (14.3% vs. 0%, P<0.007). Dopo un'analisi univariata, la presenza di anticorpi anti-JO1, la sindrome anti-sintetasica (ASyS), l'artrite e la disfagia sono risultati fattori associati alla ILD, mentre la presenza di rash cutanei è risultata protettiva. Tra le comorbidità, la fibromialgia e l'osteoporosi sono risultate più frequenti nelle donne rispetto agli uomini (21.6% vs 0%, P<0.05 e 23.5% vs. 0%, P<0.044, rispettivamente).
Conclusione. Nei maschi è stata osservata una più elevata frequenza di ILD, associata alla presenza di anticorpi anti-JO1, ASyS, l'artrite e la disfagia. Nonostante queste differenze osservate, la ricerca sulla medicina di genere nelle MII è ancora in fase di sviluppo e sono necessari ulteriori studi per comprendere appieno le implicazioni di genere nella diagnosi, gestione e trattamento delle MII.

INDEX

PO:13:242

EFFETTI DEL FOLLOW-UP MULTIDISCIPLINARE SULLA STABILITÀ CLINICA E LE COMPLICANZE GRAVIDICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA ARTRITE REUMATOIDE: UN'ANALISI RETROSPETTIVA DI 74 GRAVIDANZE

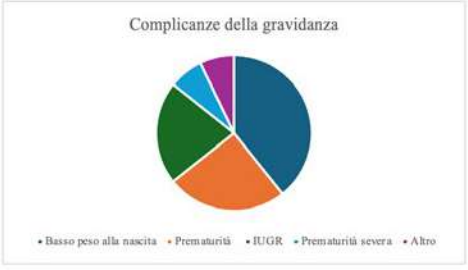
N. D'Angelo [1,2], L.M. Argolini [1], G. Carrea [1,2], M. Barbieri [2,3], F. Locati [2,3], L. Trespidi [3], I. Cetin [2,3], R. Caporali [1,2], M. Gerosa [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]Dipartimento Area Materno-Infantile, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano

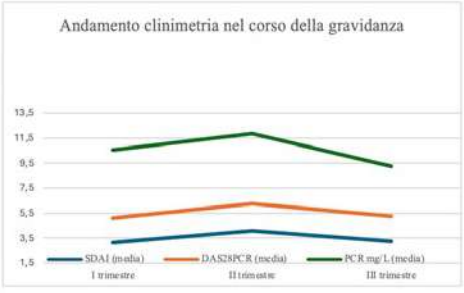
Scopo dello studio. L'artrite reumatoide è una delle malattie croniche più prevalenti tra le donne in età riproduttiva. Negli ultimi anni il numero di gravidanze tra le pazienti affette da artrite reumatoide ha subito un incremento, anche grazie alle possibilità sempre crescenti di raggiungere e mantenere una remissione duratura. È noto che circa metà delle pazienti vada incontro a un miglioramento clinico nel corso della gravidanza, mentre un'altra metà è a rischio di sviluppare un flare di malattia, fattore che espone a un maggior rischio di complicanze. Scopo di questo studio è valutare se il monitoraggio stretto da parte di un team multidisciplinare di reumatologi e ginecologi prevenga il rischio di riacutizzazione della malattia e migliori l'outcome gravidico.
Metodi. Sono state analizzate retrospettivamente 74 gravidanze di 67 pazienti affette da artrite reumatoide, seguite a intervalli di 4 settimane in un ambulatorio multidisciplinare che comprendeva reumatologi e ginecologi. Alla prima visita sono stati raccolti dati demografici, clinici, biochimici e relativi al trattamento. Ad ogni visita sono stati raccolti dati clinimetrici utilizzando gli score SDAI, DAS28-PCR e il valore della PCR. I flare sono stati definiti secondo la più recente definizione validata (1) (incremento dello SDAI di almeno 4.7 punti).
Risultati. Le caratteristiche demografiche delle pazienti sono illustrate nella tabella 1. In 13 delle 74 gravidanze (17.57%) abbiamo registrato un flare di malattia, più frequentemente nel secondo trimestre. Inoltre, in 7 gravidanze (9.46%) compariva interessamento articolare che, sebbene non soddisfacesse i criteri per la definizione di flare, richiedeva una modifica nella terapia (incremento della dose di steroide o di idrossiclorochina). Complicanze gravidiche si sono verificate nel 21.62% dei casi, le più frequenti sono state prematurità (12.16%) e basso peso alla nascita (14.86%); in nessuna delle pazienti in cui è stata modificata la terapia per prevenire flare di malattia sono state descritte complicanze. La positività per fattore reumatoide o per anti-CCP non è stata associata a una maggiore incidenza di complicanze. La terapia con bDMARDs nel corso della gravidanza è stata identificata come fattore protettivo contro i flare (p=0.05), soprattutto nei pazienti trattati con certolizumab (p=0.03). Infine, è stata registrata una tendenza globale al miglioramento dei valori clinimetrici nelle ultime fasi della gravidanza, con una significativa riduzione dello SDAI tra il secondo e il terzo trimestre (p=0.01).
Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che un follow-up stretto da parte di un team di reumatologi e ginecologi permetta di identificare e trattare tempestivamente anche minime variazioni cliniche, prevenendo così i flare di malattia e verosimilmente riducendo il rischio di complicanze ostetriche, la cui incidenza è notoriamente associata all'attività di malattia. Questo approccio integrato e proattivo può migliorare significativamente gli esiti materno-fetali nelle pazienti affette da artrite reumatoide.

BIBLIOGRAFIA

1. Konzett, et al. Ann Rheum Dis. 2024.

	Totale	Pazienti che hanno avuto un flare (N=13)	Pazienti che non hanno avuto un flare (N=61)	P value
Età al concepimento (anni, media±DS)	34.9 ± 4.3	35.2 ± 4	34.8 ± 4.4	0.7
Durata di malattia al concepimento (anni, media ±DS)	8.64 ±5.9	9.6 ± 7.5	8.43 ± 5.4	0.1
FR (%)	28.38%	7.7%	32.73%	**0.09**
Anti-CCP (%)	33.78%	15.38%	37.70%	0.2
aPL (%)	4.05%	4.92%	0%	0.5
BMI >30 (%)	6.76%	15.38%	4.92%	0.2
Complicanze gravidiche pregresse (%)	1.35%	0%	1.64%	1
Remissione (SDAI < 3.3, %)	75.68%	76.92%	75.41%	0.9
csDMARDs (HCQ, SSZ)	71.62%	70%	72.22%	0.8
GCs (%)	40.54%	46.15%	39.34%	0.7
bDMARDs (CTZ, ADA, ETN) (%)	16.22%	5%	20.37%	**0.05**
Complicanze della gravidanza (%)	21.62%	15.38%	22.95%	0.7
Prematurità <37	9.46%	7.69%	13.11%	0.5
Prematurità <34	2.70%	0%	3.28%	0.5
Ipoviluppo	14.86%	15.38%	14.75%	0.9
Altro	9.46%	7.69%	3.28%	0.9
Caratteristiche delle pazienti al primo trimestre				
SDAI (media ±DS)	3.17 ± 4.05	2.99 ± 2.79	3.24 ± 4.44	0.1
DAS28PCR (media ±DS)	1.96 ± 0.76	1.91 ± 0.59	1.97 ± 0.82	0.4
PCR (media ±DS)	0.54 ± 0.75	0.41 ± 0.52	0.59 ± 0.81	**0.02**
Caratteristiche delle pazienti al secondo trimestre				
SDAI (media ±DS)	4.06 ± 4.06	7.65 ± 4.9	2.68 ± 2.64	**0.02**
DAS28PCR (media ±DS)	2.21 ± 0.84	2.64 ± 0.96	1.75 ± 0.49	**<0.001**
PCR (media ±DS)	0.56 ± 0.66	0.65 ± 0.63	0.31 ± 0.22	0.4
Caratteristiche delle pazienti al terzo trimestre				
SDAI (media ±DS)	3.24 ± 3.56	6.29 ± 5.06	2.02 ± 1.68	**<0.001**
DAS28PCR (media ±DS)	2.01 ± 0.77	2.64 ± 0.96	1.76 ± 0.49	**<0.001**
PCR (media ±DS)	0.40 ± 0.41	0.65 ± 0.64	0.31 ± 0.22	**<0.001**





INDEX

PO:13:243

RILEVANZA DELLA MEDICINA DI GENERE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: REVISIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA CASISTICA AMBULATORIALE DENSITOMETRICA DI SOGGETTI DI SESSO MASCHILE

F. Ghellere [1], S.E.L. Della Pina [2], M. Fredi [2], L. Andreoli [2], A. Campana [2], A. Ferlin [3], G. Fontana [2], G.I. Gozzoli [2], M. Mazza [4], E. Piovani [2], M.S. Rocca [3], C. Sottini [4], A. Tincani [2], C. Tomasi [2], F. Franceschini [2]

[1]Unit of Rheumatology, Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia, Dipartiment, Brescia; [3]Unit of Andrology and Reproductive Medicine, Department of Medicine, University of Padova; [4]UOC Recupero e Rieducazione Funzionale, ASST Spedali Civili of Brescia

Scopo del lavoro. Le malattie reumatiche si caratterizzano per l'andamento subdolo e progressivo che può rendere difficile l'inquadramento diagnostico e l'inizio precoce della terapia. Tali problematiche sono in comune con forme di osteoporosi maschile, che spesso nei soggetti non viene correttamente indagata. Nel sesso maschile risultano più comuni forme di osteoporosi secondaria (tra 40-64% dei pazienti in presenza di una frattura da fragilità in letteratura). È noto quanto la presenza di una diagnosi di malattia reumatica possa essere legata ad un peggiore stato di salute ossea. Con questo studio abbiamo approfondito la valutazione osteometabolica dei soggetti di sesso maschile che effettuavano densitometrie ossee, con una attenzione particolare per l'eventuale presenza di malattie reumatologiche a carattere flogistico.

Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati clinici e densitometrici di 435 soggetti di sesso maschile recatisi ad effettuare esami DXA presso un centro specialistico di terzo livello, suddividendoli in base al tipo di patologia (flogistica o non flogistica) da cui risultavano affetti, oltre che sulla effettiva presenza di una malattia reumatologica. Le diagnosi di osteoporosi sono state classificate in primitiva o secondaria, annotandone le caratteristiche e le terapie effettuate.

Risultati. È stata osservata un'elevata prevalenza di osteoporosi già complicata da fratture, presenti in questa casistica nel 42% dei soggetti. Tra i soggetti con più di 50 anni circa il 65% ha un T-score ≤-2,5, nel 44% anche fratture da fragilità; tra chi ha un'età minore si rileva nel 22% dei casi uno Z-score inferiore al range atteso per età e nella stessa percentuale, già presenza di fratture da fragilità. Spesso pazienti con malattia infiammatoria sistemica hanno molteplici fattori di rischio (più di 2-3) gravanti sulla salute ossea. Score validati per il calcolo del rischio fratturativo sono utili ma devono essere interpretati correttamente: FRAX risulta aumentato in pazienti affetti da malattia flogistica, ma anche falsamente rassicurante in soggetti affetti da spondiloartriti. L'utilizzo di teriparatide in pazienti maschi risulta limitato da complessità e comorbidità. Esiste un rilevante treatment-gap nella terapia dell'osteoporosi che rende necessari provvedimenti. La presenza di una malattia reumatica risulta il maggiore fattore di rischio per peggiore stato osseo in questa popolazione, inoltre tra i soggetti con ridotti valori di T-score risulta più comune la presenza di una malattia infiammatoria reumatologica, in particolare per individui con età minore di 50 anni.

Conclusioni. Questi riscontri di prevalenza da un lato mettono in luce quanto l'osteoporosi maschile sia una problematica comune nella pratica clinica e dall'altro quanto tutt'oggi la diagnosi sia ancora tardiva dopo il riscontro di complicazioni come una frattura da fragilità. Le diverse patologie reumatiche presentano un importante coinvolgimento osseo che necessita di regolare monitoraggio ed approfondimento specialistico in considerazione delle differenti possibili complicazioni se non riconosciuto in fase precoce.

Classificazione DXA su 435 soggetti divisi per età

		Età minore di 50 anni (97 pz)	Età maggiore o uguale a 50 anni (338 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ2 di Pearson
Stato di salute ossea	T-score ≥ -1	38 (39,2%)	37 (11%)	75 (17,1%)	
	-2,5< T-score <-1	24 (24,7%)	83 (24,6%)	107 (24,6%)	
	T-score ≤ -2,5	14 (14,4%)	69 (20,4%)	83 (19,1%)	
	T-score ≤ -2,5 & fratture da fragilità	21 (21,6%)	149 (44,1%)	170 (39,1%)	
Z-score (82 pz)	Inferiore all'atteso	18 (22%)	0	18 (22%)	
Diagnosi (435 pz)	Patologia Reumatologica Infiammatoria	54 (55,7%)	138 (40,8%)	192 (44,1%)	0,009*

La statistica χ2 viene considerata significativa per valori di p <0,05.

Prevalenza OP primitiva e fattori di rischio per OP secondaria

		Età < 50 anni (97 pz)	Età ≥ 50 anni (338 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ2 di Pearson
Osteoporosi primitiva	su 253 pz osteoporotici	1 (2,9%)	41 (18,8%)	42 (16,6%)	0,019*
Osteoporosi secondaria	su 435 pz	81 (83,5%)	272 (80,5%)	353 (81,1%)	0,501
Fattori di rischio per OP secondaria su 435 pz	Non diagnosi specifica	14 (14,4%)	53 (15,7%)	67 (15,4%)	
	Malattia infiammatoria non reumatica	3 (3,1%)	14 (4,1%)	17 (3,9%)	
	Malattia infiammatoria reumatica	54 (55,7%)	132 (39,1%)	186 (42,8%)	
	Altra malattia non infiammatoria non reumatologica	14 (14,5)	74 (22%)	88 (20,2)	
	Possibile effetto iatrogeno (steroidi, terapia antiormonale, terapia antiretrovirale)	2 (2%)	51 (15,1%)	53 (12,2%)	
	Ipogonadismo/klinefelter	10 (10,3%)	14 (4,1%)	24 (5,5%)	

La statistica χ2 viene considerata significativa per valori di p <0,05.

INDEX

PO:13:244

SESSO DEL REUMATOLOGO E RISULTATI A LUNGO TERMINE TRA I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON TERAPIE BIOLOGICHE: UNO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO

A. Giollo, M. Salvato, F. Frizzera, K. Kiren, C. Botsios, A. Calligaro, M. Zen, R. Ramonda, A. Doria
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedale Università Padova

Scopo del lavoro. Esplorare l'influenza del sesso del reumatologo sugli esiti a lungo termine nei pazienti con artrite reumatoide (AR) in trattamento con terapie biologiche. Si intende valutare se e come il sesso del medico possa influenzare il controllo della malattia e la remissione clinica.
Materiali e metodi. Studio di coorte prospettico e monocentrico condotto su pazienti con AR sottoposti a terapia con b/tsDMARDs tra il 2014 e il 2022. Sono stati inclusi pazienti adulti diagnosticati secondo i criteri ACR/EULAR 2010. I dati sono stati raccolti in un registro elettronico che include informazioni dettagliate su caratteristiche dei pazienti, trattamenti e risultati clinici. Il sesso del reumatologo è stato determinato e utilizzato come variabile principale, mentre altre variabili come l'età del medico e l'esperienza clinica sono state considerate come modificatori di effetto. Tutti i dati relativi sono stati raccolti da un investigatore indipendente ed anonimizzati prima dell'analisi finale. L'associazione tra il sesso del medico e gli esiti è stata valutata utilizzando una regressione multivariabile con equazioni di stima generalizzate.
Risultati. Sono stati analizzati 1171 pazienti (81% donne) con un'età media di 57 anni e una durata media della malattia di 14 anni, una media di 5 valutazioni e un tempo mediano di osservazione di 4 anni. Il 68% dei pazienti presentava un'attività di malattia (DAS28) moderata o elevata al momento dell'inclusione. Le analisi multivariate hanno mostrato che i pazienti trattati dalle reumatologhe presentavano uno score DAS28 inferiore (2.80, 95% CI 2.72-2.89 vs. 3.00, 95% CI 2.97-3.03; p<0.0001) e una maggiore probabilità di remissione (aOR 1.29, 95% CI 1.16-1.42; p<0.001) rispetto ai pazienti seguiti da reumatologi uomini. Questo effetto era dovuto a valori più bassi di PCR (5.4 mg/L, 95% CI 4.9-6.0 vs. 6.4 mg/L 95% CI 5.9-6.9; p<0.001) e non da differenze nel PGA (39 mm vs 39 mm) o nella conta delle articolazioni dolenti o tumefatte. L'effetto tendeva tuttavia ad attenuarsi nel corso del follow-up (Figura). Non sono state riscontrate differenze significative nell'uso dei glucocorticoidi tra i medici dei due sessi. La progressione radiografica era meno frequente nei pazienti trattati da reumatologhe, ma l'effetto si riduceva considerando l'esperienza clinica (aOR 0.96, 95% CI 0.93-0.99, p=0.018).
Conclusioni. I risultati suggeriscono che il sesso del reumatologo può influenzare significativamente il controllo della malattia nei pazienti con AR, con le reumatologhe che ottengono risultati migliori in termini di attività di malattia e remissione. Questo effetto sembra essere indipendente dall'esperienza clinica e da altri fattori demografici e clinici dei pazienti. La maggiore empatia e capacità comunicativa delle reumatologhe potrebbe spiegare questi risultati. Questi dati potrebbero avere implicazioni rilevanti per la formazione e la pratica clinica in reumatologia, suggerendo l'importanza di considerare le caratteristiche del medico nel percorso terapeutico dei pazienti con AR.

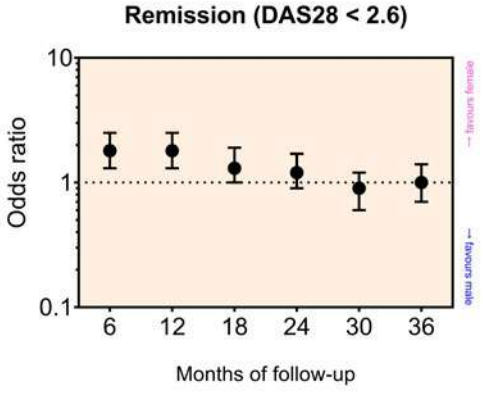


Figura. Probabilità di remissione in 1171 pazienti con AR trattati da reumatologhe vs. reumatologi.
AR, artrite reumatoide; DAS28, disease activity score in 28 joints

INDEX

PO:13:245

ANALISI DELLA SICUREZZA E DELL'EFFICACIA DEI BIOSIMILARI IN GRAVIDANZA: STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO

G. Fontana [1], G.I. Gozzoli [1], E. Giacobbe [2], C. Nalli [1], M.C. Gerardi [2], O.M. Epis [2], L. Andreoli [1], A. Tincani [1], F. Franceschini [1]
[1]UO Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;
[2]SC Reumatologia, ASST GOM. Niguarda, Milano

Scopo dello studio. I farmaci biologici biosimilari (B-bDMARDs) rappresentano una valida opzione terapeutica nelle patologie reumatologiche come indicato nelle attuali linee guida (3), tuttavia vi sono pochi dati sul loro utilizzo in gravidanza (1, 2) rispetto agli originator.
Materiali e metodi. Questo studio prospettico ha arruolato tra il 2020 e il 2024 16 pazienti trattate con B-bDMARDs durante la gravidanza e seguite presso due centri italiani, raccogliendo dati clinico-demografici, su eventi avversi alla terapia, flare di malattia, complicanze ostetrico/neonatali.
Risultati. Delle 17 gravidanze analizzate (di cui 2 della stessa paziente), 14 sono avvenute in pazienti in terapia con B-bDMARDs prima del concepimento (durata mediana terapia: 4 anni, IQR 3-5). 3 pazienti hanno iniziato il B-bDMARDs durante la gravidanza, tra cui una paziente con sindrome di Evans che, per trattare la severa trombocitopenia autoimmune, ha necessitato di un ciclo di rituximab durante il II trimestre. 2 pazienti (1 Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) e 1 Artrite Psoriasica) per recidiva di artrite hanno reintrodotto etanercept nel I trimestre, sospeso nel preconcezionale per remissione clinica. Una recidiva di malattia di Crohn è stata registrata in una donna con malattia di Behçet dopo sospensione di adalimumab al III trimestre. La recidiva di malattia di Crohn e di artrite nell'AIG sono state trattate con prednisone </=10 mg/die. Delle 16 gravidanze in terapia con TFNa-inibitori, in 6 il farmaco è stato sospeso al II trimestre (mediana 22 settimane di gestazione (SG), IQR 20.5-23.5) (5 in adalimumab, 1 in infliximab), mentre in 9 al III trimestre (mediana 30 SG, IQR 28-32) (4 in adalimumab, 5 in etanercept). Una paziente con polincondrite ricorrente non ha mai interrotto etanercept per elevato rischio di recidiva con buon controllo della patologia. 3 donne hanno sviluppato diabete gestazionale, di cui 2 sono state trattate con corticosteroidi in gravidanza e 1 presentava BMI >/=30. Delle 15 gravidanze concluse, 3 hanno richiesto taglio cesareo (TC) elettivo, di cui 2 per placenta previa. Il TC d'urgenza è stato necessario in 1 gravidanza gemellare per alterazioni alla velocimetria doppler e in 1 paziente per distocia. Sono state registrate 5 gravidanze pre-termine tardive (mediana 36.1 SG, IQR 35-36.3), compresa quella gemellare. 4 neonati erano small for gestational age (peso mediano alla nascita: 1980 g, IQR 1872,5-2265). Non sono emerse altre complicanze ostetrico-neonatali. Il B-bDMARDs è stato ripreso entro 6 mesi dal parto nell'80% (mediana mesi dal parto: 6, IQR 4-12), nell'67% durante l'allattamento. Le caratteristiche delle pazienti arruolate sono riassunte nella Tabella 1.
Conclusioni. Come gli originator, i B-bDMARDs possono essere utilizzati in gravidanza in sicurezza. Per ottenere un miglior controllo della patologia ed evitare flare potrebbe essere utile non interrompere i B-bDMARDs nel preconcezionale o nei primi mesi di gravidanza. Sono necessari studi più ampi per confermare i dati.

Tabella 1: Caratteristiche clinico-demografiche delle 16 pazienti incluse

Età al concepimento [mediana (IQR)]		30.5 (29.8 – 36.2)
Etnia	Caucasica, n (%)	14 (88%)
	Sud americana, n (%)	1 (6%)
	Africana, n (%)	1 (6%)
Patologia reumatologica	Malattia di Behçet, n (%)	6 (38%)
	Artrite psoriasica, n (%)	3 (19%)
	Artrite idiopatica giovanile, n (%)	1 (6%)
	Artrite reumatoide sieronegativa, n (%)	2 (13%)
	Spondilite anchilosante, n (%)	1 (6%)
	Sindrome di Evans, n (%)	1 (6%)
	Spondiloartrite in malattia di Crohn, n (%)	1 (6%)
	Policondrite ricorrente, n (%)	1 (6%)
Biosimilare	Adalimumab, n (%)	9 (53%)
	Etanercept, n (%)	6 (35%)
	Infliximab, n (%)	1 (6%)
	Rituximab, n (%)	1 (6%)
Autoanticorpi	ANA[1], n (%)	4 (25%) (1 1:160 pattern nucleolare - 3 1:160 pattern punteggiato)
	ENA[2], n (%)	1 (6%) (PM-Scl dubbio)
	aPL[3], n (%)	3 (19%) (1 LAC, 1 aCL IgG a basso titolo, 1 aβ2GPI IgG ad alto titolo)
	a-TG/a-TPO[4], n (%)	2 (13%)
Anni dalla diagnosi di malattia reumatologica [mediana (IQR)]		10.5 (5 – 13.5)
Comorbilità	Asma, n (%)	1 (6%)
	Malattia di Crohn, n (%)	2 (13%)
	Obesità (Body Mass Index ≥30), n (%)	1 (6%)
	Pregressa TBC, n (%)	1 (6%)
	Psoriasi, n (%)	1 (6%)
	Ipotiroidismo	1 (6%)
Primipare, n (%)		12 (75%)
Gravidanze indotte, n (%)		1 (6%) → sospensione a inizio
Settimana gestazionale di interruzione del biosimilare anti-TNFa [mediana (IQR)]		25 (22 - 30.25)
Altra terapia effettuata durante la gravidanza	Corticosteroidi orali (≤10 mg/die), n (%)	6 (35%)
	Corticosteroidi endovena, n (%)	1 (6%)
	Immunoglobuline endovena, n(%)	1 (6%)
	Ciclosporina, n (%)	2 (12%)
	Idrossiclorochina, n (%)	1(6%)
	Azatioprina, n (%)	1 (6%)
	Eparina a basso peso molecolare, dosaggio profilattico, n (%)	3 (17%)
	Acido acetilsalicilico, n (%)	10 (59%)
	Levotiroxina, n (%)	3 (17%)
***Flare* in gravidanza**		4 (24%)
Complicanze gestazionali	Aborto	0 (0%)
	Diabete gestazionale	3 (18%)
	Parto pretermine tardivo*, n (%) [mediana (IQR)]	5 (33%) 36.1 (35 - 36.3)
Settimana gestazionale al parto* [mediana (IQR)]		37.7 (36.3 – 39.4)
Tipo di parto	Vaginale spontaneo*	10 (67%)
	Cesareo elettivo*	3 (20%)
	Cesareo emergenza*	2 (13%)
Peso neonatale, g [mediana (IQR)]		2840 (2546.2 - 3136.25)
Neonati SGA[5], n (%) [mediana (IQR)]		4 (25%) 1980 (1872.5 – 2265)
Allattamento al seno*		10 (67%)
Terapie introdotte nel post-partum*	Biosimilari	12 (80%)
	Corticosteroidi orali (≤10 mg/die), n (%)	1 (7%)
	Methotrexate	1 (7%)

(1) ANA: anticorpi anti-nucleo; (2) ENA: anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili; (3) aPL: anticorpi antifosfolipidi; (4) aTG: anticorpi anti-tireoglobulina; (5) aTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi; (6) SGA: small for gestational age
* Calcoli effettuati sulle 15 gravidanze concluse

BIBLIOGRAFIA: 1) doi:10.1177/1753495X211028779 – 2) doi: 10.1435/amgh201820 – 3) https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac551

INDEX

PO:13:246

RILEVANZA DELLA MEDICINA DI GENERE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: STUDIO PILOTA SULLA FREQUENZA DI OSTEOPOROSI ED IPOGONADISMO IN PAZIENTI DI SESSO MASCHILE NELL'AMBULATORIO PRIME VISITE REUMATOLOGICHE

F. Ghellere [1], S.E.L. Della Pina [2], M. Fredi [2], L. Andreoli [2], A. Campana [2], A. Ferlin [3], G. Fontana [2], G.I. Gozzoli [2], M. Mazza [4], E. Piovani [2], M.S. Rocca [3], C. Sottini [4], A. Tincani [2], C. Tomasi [2], F. Franceschini [2]

[1]Unit of Rheumatology, Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia; Brescia, Italy. Dipartiment, Brescia; [3]Unit of Andrology and Reproductive Medicine, Department of Medicine, University of Padova; [4]UOC Recupero e Rieducazione Funzionale, ASST Spedali Civili of Brescia

Scopo del lavoro. Malattie reumatiche come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide risultano più rare negli uomini, che presenterebbero inoltre manifestazioni cliniche differenti ed a volte più severe rispetto al sesso femminile. È noto in letteratura come l'ipogonadismo maschile sia associato ad un'aumentata incidenza di malattie autoimmuni, lasciando ipotizzare un possibile effetto protettivo svolto dagli ormoni sessuali. Nell'uomo l'osteoporosi (OP), sebbene di carattere più spesso secondario e facilmente inquadrabile con approfondimenti, frequentemente non viene diagnosticata. Lo studio si pone l'obiettivo di valutare la presenza di tale diagnosi o un sospetto ipogonadismo in soggetti afferiti per una prima valutazione reumatologica specialistica, esaminando inoltre i legami di tali condizioni con la diagnosi di malattia reumatica.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 24 pazienti divisi in gruppi in base alla diagnosi di patologia reumatologica infiammatoria o non. Tramite lo studio densitometrico sono stati valutati nei soggetti: la densità minerale ossea nei distretti usuali (colonna, femore); la composizione corporea su scansione total-body con calcolo dello skeletal muscle index (SMI) per avere un dato su una possibile sarcopenia; il trabecular bone score (TBS) come stima di qualità della trabecolatura ossea; la morfometria vertebrale per l'approfondimento di possibili cedimenti vertebrali. Su tutti i soggetti sono state effettuate inoltre la ricerca di mutazioni del recettore degli androgeni, una routine endocrino/osteometabolica ed autoimmunitaria reumatologica ed una visita specialistica dedicata con valutazione della forza muscolare.
Risultati. La frequenza totale di osteoporosi negli individui di età superiore a 50 anni è risultata del 23,1%, più di 3 volte maggiore di quella attesa secondo la letteratura, sovrapponibile quindi a quella delle donne. La frequenza di ipogonadismo risulta compatibile con quella attesa sulla popolazione generale. Sono stati evidenziati nel gruppo delle patologie reumatologiche infiammatorie (gruppo 2): un trend di BMD diminuita, un ridotto TBS medio, oltre ad una incrementata frequenza di sarcopenia. I soggetti affetti da tale condizione sono stati individuati all'interno del gruppo 2, in pazienti con concomitante osteopenia e, in due casi su tre, affetti da artrite reumatoide sieropositiva. Lo studio del recettore degli androgeni ha evidenziato due mutazioni, entrambe in individui appartenenti al gruppo 1, una di esse con un possibile significato patogenetico.
Conclusioni. Lo studio mette in evidenza come vi sia una quota non trascurabile di pazienti con già uno scadente quadro osseo al momento della prima diagnosi di patologia reumatologica. Terapie cardine come lo steroide in fase acuta potrebbero ulteriormente peggiorare tale dato. Il dato relativo all'aumentata frequenza di sarcopenia in corso di malattie infiammatorie sistemiche, anche in patologie non di lungo corso, deve essere inoltre considerato ai fini di una migliore assistenza del paziente.

POPOLAZIONE	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)		GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)		
	Media ± DS	Mediana (min / max)	Media ± DS	Mediana (min / max)	*P<
Età (anni)	45 ± 16	48 (23 / 71)	57 ± 14	59 (26 / 77)	0,06
Dose equivalente steroide cumulativa (mg prednisone)	0	0	760,1 ± 973,2	436,5 (0 / 2681)	***0,014***
Body Max Index (BMI)	25,1 ± 2,7	25,3 (21,1 / 30,4)	26,9 ± 2,9	27,2 (20,9 / 32,2)	0,101
T-score VERTEBRE (L1-L4)	0,8 ± 1,6	1,0 (-1,7 / 3,5)	-0,5 ± 1,4	-0,6 (-2,3 / 2,1)	0,068
T-score COLLO FEMORE Sn	-0,3 ± 1,1	0,1 (-2,6 / 0,8)	-0,8 ± 1,2	-0,9 (-2,6 / 1,1)	0,378
T-score FEMORE Sn TOTALE	0,7 ± 0,7	0,9 (-1,0 / 1,6)	0,1 ± 1,1	0,1 (-1,7 / 2,1)	0,101
TRABECULAR BONE SCORE vertebre lombari (TBS)	1,42 ± 0,103	1,423 (1,153 / 1,571)	1,32 ± 0,081	1,341 (1,199 / 1,475)	***0,007***

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05

FREQUENZE RILEVATE SU SOGGETTI DI SESSO MASCHILE DI ALTERATA DXA, IPOGONADISMO, SARCOPENIA CONFRONTATE CON ATTESE PER ETÀ SECONDO DATI DISPONIBILI IN LETTERATURA			
		FREQUENZA	
		Rilevata	Attesa
		N° (%)	%
DENSITÀ MINERALE OSSEA			
DXA alterata[#]		7 (53,8%)	
	Osteopenia	4 (30,7%)	
	Osteoporosi	3 (23,1%)	6,9%[##]
STATO GONADICO			
Ipogonadismo[§]		6 (35,3%)	38,7%[§§]
MASSA MUSCOLARE			
Sarcopenia[^]		3 (33,3%)	10%[^^]

[#] su soggetti di età ≥ 50 anni [##] Kanis JA et al. Arch Osteoporos 2021;16.
[§] su soggetti di età ≥45 anni [§§] Mulligan T, et al. Int J Clin Pract 2006;60:762–9.
[^] su soggetti di età ≥60 anni [^^] Shafiee G, et al. J Diabetes Metab Disord 2017;16.

INDEX

PO:13:247

HOW TO IMPROVE SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE TO FEMALE AND MALE PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: THE EXPERIENCE OF A REPRODUCTIVE HEALTH COUNSELLING CLINIC

E. Giacobbe [1], M.C. Gerardi [1], C. Gagliardi [1], S. Benedetti [2], G. Di Raimondo [2], A. Ascione [3], M. Barichello [4], N. Ughi [1], A. Adinolfi [1], L. Belloli [1], C. Casu [1], M. Di Cicco [1], D.A. Filippini [1], M. Longhi [1], B.L. Palermo [1], M. Schettino [1], G. Segatto [1], E. Verduci [1], O.M. Epis [1]

[1]S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ostetricia e Ginecologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]S.C. Urologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]S.S.D. Psicologia Clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Purpose. Reproductive health is growing attention in all medical fields. As rheumatic diseases can affect men and women at a young age, reproductive health is an important aspect in the management of our patients. The aim of this study is to assess whether reproductive health counselling is a valid tool for patients with rheumatic diseases.

Methods. In January 2023 a Reproductive Health Counselling Clinic was created to provide information about sexuality, contraception, fertility, pregnancy, lactation, transmissibility in relation to their rheumatic disease to male and female patients. A survey on reproductive health is administered to every patient with immune-mediated or autoinflammatory diseases aged 18 to 50 years before routine visit. Patients can ask to receive more information in a dedicated session (on site or by televisit, with or without their partner) by rheumatologists of our unit. A satisfaction survey is administered after counselling. Patients' needs and their perception of this service were analyzed in this observational study.

Results. From January 2023 to February 2024, 299 patients completed the reproductive health survey, of which 106 (35.5%) asked for counselling. 41 counselling have already been carried out (Tab.1). Topics that patients needed to address during counselling were sexuality (18, 43.9%), fertility (26, 63.4%), contraception (12, 29.3%), conceiving/pregnancy/lactation (23, 56.1%), drugs used for their rheumatic disease (22, 53.7%) (Fig. 1). After counselling, 24 (58.5%) patients were referred to other specialists: 4 women to a gynecologist, 1 man to a urologist, 2 to a sexologist and 2 patients to other specialists, while 15 women were referred to our rheumatic-gynecological multidisciplinary clinic for broodiness. As shown in Fig. 2 most patients reported a reduction in their concerns and an optimal satisfaction after counselling.

Conclusion. Reproductive health counselling conducted by dedicated rheumatologists, in-person or remotely, seems to be an effective method for conveying useful information and providing appropriate guidance to male and female patients. The level of patients' satisfaction was found to be high, both for the quality of the information received and the positive impact on reducing fear and stress in relation to these issues, suggesting implementing this tool may improve the management and the quality of life of patients living with rheumatic diseases.

	Males 16 (39%)	Females 25 (61%)
Ethnicity, n (%)		
African	1 (6.3)	2 (8.0)
Center/South American	1 (6.3)	0 (10.1)
Caucasian	14 (87.4)	23 (92.0)
Age, median [min; max]	38 [24; 47]	37 [25; 49]
Diagnosis, n (%)		
RA	2 (12.4)	6 (24.0)
PsA	4 (25.0)	1 (4.0)
SpA	8 (50.0)	3 (12.0)
CTD	1 (6.3)	12 (48.0)
Vasculitis	1 (6.3)	3 (12.0)
Disease duration, median [min; max]	6.5 [1; 19]	5.5 [0; 31]
Therapy		
glucocorticoids	0 (0.0)	10 (40.0)
cs-DMARDs	3 (18.8)	11 (44.0)
b-DMARDs	13 (81.2)	10 (40.0)
ts-DMARDs	0 (0.0)	1 (4.0)
Televisit		
Yes	2 (12.5)	3 (12.0)
No	14 (87.5)	22 (88.0)
With partner		
Yes	7 (43.8)	11 (44.0)
No	7 (43.8)	14 (56.0)

Table 1. Demographic characteristics of patients
Legend: b-DMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; cs-DMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; CTD, connective tissue disease, PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthropathies; ts-DMARDs, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

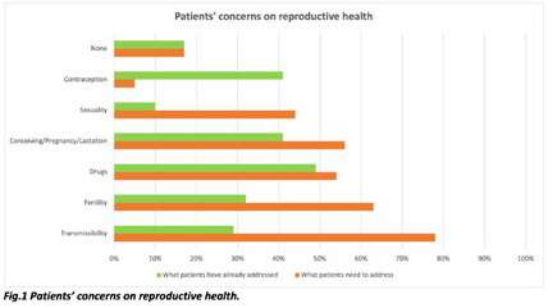


Fig.1 Patients' concerns on reproductive health.

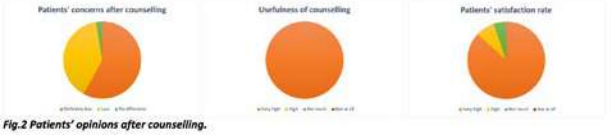


Fig.2 Patients' opinions after counselling.

INDEX

PO:13:248

RILEVANZA DELLA MEDICINA DI GENERE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: APPROFONDIMENTI SUL QUADRO ENDOCRINO-OSTEO-METABOLICO SU PAZIENTI DI SESSO MASCHILE AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE

F. Ghellere [1], S.E.L. Della Pina [2], M. Fredi [2], L. Andreoli [2], A. Campana [2], A. Ferlin [3], G. Fontana [2], G.I. Gozzoli [2], M. Mazza [4], E. Piovani [2], M.S. Rocca [3], C. Sottini [4], A. Tincani [2], C. Tomasi [2], F. Franceschini [2]

[1]Unit of Rheumatology, Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia, Dipartiment, Brescia; [3]Unit of Andrology and Reproductive Medicine, Department of Medicine, University of Padova; [4]UOC Recupero E Rieducazione Funzionale, ASST Spedali Civili of Brescia

Scopo del lavoro. Tra le malattie reumatiche vi è una netta predominanza femminile, ed i maschi affetti presentano delle differenze nelle manifestazioni o gravità. Forme di ipogonadismo sono correlate all'incidenza di malattie autoimmuni, lasciando supporre un effetto protettivo degli ormoni sessuali maschili. Uomini affetti da patologia reumatica inoltre hanno spesso una concomitante osteoporosi. Il progetto si pone l'obiettivo di valutare le frequenze di osteoporosi (OP) ed ipogonadismo in soggetti di sesso maschile ottenute dalla revisione della casistica ambulatoriale densitometrica; inoltre, con uno studio pilota su pazienti maschi afferiti all'ambulatorio reumatologico in prima visita, abbiamo valutato l'ipotesi di una correlazione tra le due con una malattia reumatica all'esordio.
Materiali e metodi. Il progetto è condotto su due coorti:

1) lo studio trasversale su pazienti arruolati consecutivamente presso l'ambulatorio prime visite reumatologiche, con esecuzione in fase di malattia precoce di indagini specifiche, tra cui una stima della massa muscolare alla DXA;
2) la revisione retrospettiva della casistica densitometrica raccolta, per valutare la prevalenza di diagnosi di OP primitiva o secondaria.

I pazienti reclutati in entrambi i casi sono stati suddivisi in gruppi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria cronica anamnestica per ricercare correlazioni tra stato di flogosi e tali problematiche.
Risultati. Lo studio trasversale ha evidenziato un precoce danno osseo e muscolare in presenza di malattia reumatica. Lo studio retrospettivo ha evidenziato una elevata prevalenza di fratture da fragilità (41,6%). Fattori di rischio per osteoporosi sono risultati comuni tra individui con malattia infiammatoria (2 o più fattori nel 48% dei casi), in particolare con AR+ o connettiviti. I livelli di testosterone sono risultati diminuiti in soggetti con malattia infiammatoria cronica e hanno mostrato una correlazione con gli indici di flogosi. Il PTH è risultato diminuito in soggetti affetti da malattia infiammatoria cronica e, tra i pazienti reumatologici i valori più bassi si sono riscontrati in quelli affetti da spondiloartriti (36/37 pg/ml in AP-AR/SA versus 75,9 pg/ml in connettiviti) lasciando ipotizzare una correlazione con il coinvolgimento osseo, tipicamente neoappositivo, in tali malattie. La valutazione delle terapie remineralizzanti assunte ha evidenziato un treatment-gap importante.

Conclusioni. Lo studio porta interessanti informazioni riguardanti le relazioni tra equilibri osteo-metabolici e del sistema immunitario, evidenziando l'elevata prevalenza di OP maschile nei pazienti reclutati. Il riscontro retrospettivo di OP già complicata da fratture in numerosi soggetti evidenzia la necessità di un intervento diagnostico e terapeutico più rapido per prevenire complicanze a lungo termine. L'ipogonadismo andrebbe maggiormente approfondito come possibile diagnosi differenziale in ambulatorio reumatologico. Non si deve dimenticare che patologie come l'osteoporosi o l'ipogonadismo possono coinvolgere anche soggetti giovani e di sesso maschile, in relazione al peggiore esito in complicazioni e qualità di vita di una mancata diagnosi.

Fratture da fragilità ossea e fattori di rischio per osteoporosi su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.

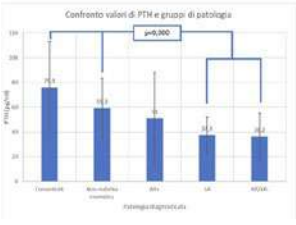
		Patologia non infiammatoria (219 pz) n. (%)	Patologia infiammatoria (216 pz) n. (%)	Totale (435 pz) n. (%)	p χ2 di Pearson
Frattura da fragilità	su 435 pz	93 (42,5%)	88 (40,7%)	181 (41,6%)	0,715
N° fattori di rischio OP su 435 pz	Nessun fattore di rischio	67 (30,6%)	0	67 (15,4%)	0,000*1
	1 fattore di rischio	121 (55,3%)	112 (51,9%)	233 (53,6%)	
	2 fattori di rischio	23 (10,5%)	56 (25,9%)	79 (18,2%)	
	3 o più fattori di rischio	8 (3,7%)	48 (22,2%)	56 (12,9%)	

La statistica χ2 viene considerata significativa per valori di p <0.05.
*1calcolata su tabella 2x2 tramite test esatto di Fisher confrontando 0+1 fattore di rischio vs 2+3 fattori di rischio.

Esami ematochimici su pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.

	Non malattia reumatica (243 pz)		AR+ (33 pz)		Connettiviti (37 pz)		AP/AR- (77 pz)		SA (34 pz)	
Variabile	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX
25OH vitamina D (ng/ml) su 196 pz	30,7 ± 13	6 / 94	30,7 ± 25	10 / 90	33,1 ± 19	5 / 76	28,6 ± 12	5 / 63	31,6 ± 16	7 / 62
PTH (pg/ml) su 128 pz	50,3**,° ± 24	23 / 129	51,0 ± 37	17 / 121	75,9**,° ± 37	40 / 132	36,2**,° ± 19	12 / 99	37,2**,° ± 15	15 / 74

Nota: i valori nella stessa riga che non condividono lo stesso indice sono diversi con p< .05 nel test di eguaglianza bilaterale per riecie colonna. Le celle senza indice non sono incluse nel test. I test presumono varianze uguali. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni. °tale dato non utilizzato nei confronti in quanto la somma dei pesi del caso è inferiore a due. Si segnala il livello di significatività.
*: p< 0.05; **: p<0.01.
AR+: Artrite Reumatoide Sieropositiva - SA: Spondilite Anchilosante - AP: Artrite psoriasica - AR-: artrite reumatoide sieronegativa





INDEX

PO:14:249 - PO:14:267 SESSIONE POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (I)

INDEX

PO:14:249

MODULAR GENE EXPRESSION CHANGES IN THE SLEEK PHASE 2 STUDY OF UPADACITINIB AND ABBV-599 IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

E. Marchetta [1], M.D. Catalina [2], I. Filip [2], A. Iyer [2], P.K. Wung [2], K. D'Silva [2], M.-C. Gaudreau [2], J.T. Merrill [3]
[1]Medical Department AbbVie, Rome; [2]AbbVie Inc., North Chicago, Chicago, USA; [3]Arthritis & Clinical Immunology Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, USA

Objectives. To characterize the mechanism of action of UPA and ABBV-599 in patients from SLE phase 2 clinical trial (NCT03978520).
Methods. Blood samples were collected at baseline, and weeks 2, 12, 24, and 48. RNAseq analysis was compared from 147 patients who received placebo, UPA (30mg QD), or ABBV-599 (elsubrutinib 60mg + UPA 30mg QD). Limma mixed-model analyses were used to determine significant differentially expressed genes between timepoints and to predict responders/non-responders to UPA, ABBV-599 high dose, or placebo. Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was used to construct gene networks and to determine the modulation (significance by paired Wilcoxon test) of these networks. Total immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), and anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) IgG concentrations were measured from serum using an immunoturbidimetric assay and enzyme linked immunosorbent assay. Immune cell subsets and counts were identified using flow cytometry.
Results. Differentially expressed genes (FDR<.05) for all timepoints compared with baseline were detected for both UPA and ABBV-599, but not placebo. Distinct differences between UPA and ABBV-599 in the number of differentially expressed genes at all timepoints suggested unique mechanisms for the drugs. WGCNA of the 147 baseline samples formed 14 modules of highly correlated genes and 12 of these modules overlapped previously identified WGCNA-derived SLE gene modules perturbed in the blood of patients with SLE compared with healthy controls. Module trait correlation demonstrated significant relationships between module scores and clinical traits (P<.01; R>.3), but not with response to treatment, in agreement with baseline heterogeneity of gene module expression for responders demonstrated by hierarchical clustering (Figure 1). The change in module eigengene values demonstrated that the BTK inhibitor led to a significant increase in neutrophil module scores, and flow cytometry demonstrated a significant increase in the percentage of neutrophils in ABBV-599, but not UPA–treated patients. However, ABBV-599 did not demonstrate a unique effect on B-cell modules, with comparable significant impacts of both UPA and ABBV-599 on post-baseline decrease in total IgG, anti-dsDNA antibodies and increase in B cells by flow cytometry. As expected, UPA significantly changed gene module values for type I IFN compared with placebo and also decreased the expression of basophil, cell cycle, and cytotoxic T-cell gene modules.
Conclusions. ABBV-599 increased neutrophil and other myeloid cell gene module scores compared to UPA, but this effect could have neutral impact related to its role in neutrophil extravasation. The BTK inhibitor in combination with UPA had little additional effect on B cells compared to UPA alone. In addition to the expected decreased expression of type I IFN gene modules, UPA treatment was associated with decreased basophil, cytotoxic T-cell, and cell cycle gene modules accounting for its efficacy in SLE patients with different baseline gene expression patterns.

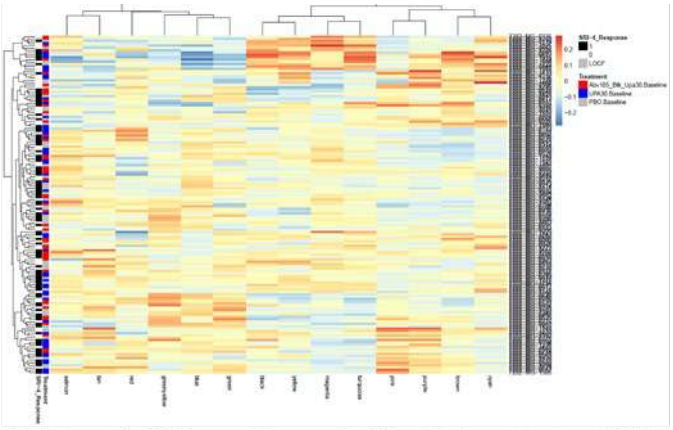


Figure 1. Baseline heterogeneity in SLE gene module expression. SLE, systemic lupus erythematosus; LOCF, last observation carried forward; PBO, placebo; SRI-4, SLE Responder Index 4; UPA, upadacitinib

INDEX

PO:14:250

APPLICATION OF A CARBON FOOTPRINT ANALYSIS APPROACH IN ANA TESTING

I. Cecchi, S. Foddai, M. Radin, A. Barinotti, D. Roccatello, S. Sciascia
Università degli Studi di Torino

Background. Healthcare systems, as the guarantor of communal health, must also lead the way in embracing programs and practices by becoming their own stewards and defenders, enforcing their Hippocratic Oath of first, do no harm by significantly decreasing emissions. Clinical laboratories, which serve various functions from routine analysis to medical research, consume significant resources such as energy, water, chemicals, and single-use materials, leaving an environmental footprint.
Objectives. This study aimed to analyze the environmental effect of a specific laboratory procedure adopting a Carbon Footprint (CF) analysis. As a proof of concept, ANA testing was conducted in a referral laboratory in Turin, Italy.
Methods. We used a gate-to-grave strategy for our system, assessing the impact of ANA testing in Mauriziano Hospital's tertiary referral laboratory, from blood collection to result production.
This method assesses the environmental effect of a product or process, from ANA test performance (gate) to disposal (grave). It gives a full perspective of resource use, energy consumption, emissions, and waste creation at all stages, allowing for more informed decisions about sustainable practices. In detail, we did a thorough process analysis of the system, from testing tube arrival to the lab, to technician processing and machine utilization, to clinician analysis interpretation and validation of the results. We then proceeded with data collection analysis, including the following variables: machinery and instruments utilization, electricity consumption and quantity of process materials used, type and quantity of consumables used, and type and quantity of waste generated. Further, we conducted a mass balance analysis considering raw weight of materials and consumable used such as cover slips, sample vials, precision balance, microscope slide, and cuvettes.
Results. We analyzed the environmental impact of the process associated with climate change impact category and expressed in terms of Global Warming Potential (GWP), evaluating results of a single analytical session for ANA testing (average of 60 patients).
As GWP, 52.71 kg CO2eq were generated per ANA session, while the impact per patient was estimated to be of 0.88 kg CO2eq. Electric power consumption accounted for 84% of the total GWP, waste disposal for 12%, material utilization for 3%, consumables 1%.
In order to make our results more readable, we converted the obtained impact in other greenhouse gases (GHGs) equivalencies of different activities. To read, 51.71 kg CO2eq corresponded to the same amount of GHGs emissions to produce 35 kg of pasta; travel by train for 1146 km; drive a gasoline car for 275 km, recharge 6412 smart phones.
Conclusion. Our analysis, despite being initial, proved how extensive is the environmental impact of clinical laboratories, calling for clinicians attention to moderate requests and their appropriateness.

INDEX

PO:14:251

EPIDEMIOLOGY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE ITALIAN SCENARIO - ESCULAPIO STUDY

E. Biancalana [1], I. Mattioli [1], A. Bettiol [1], E. Chiara [1], A. Doria [2], M. Govoni [3], F. Franceschini [4], M. Mosca [5], G.D. Sebastiani [6], R. Giacomelli [7], M.A. D'Agostino [8], A. Bergamini [9], F. Conti [10], A. De Paulis [11], I. Mormile [11], F. Ciccia [12], F. Iannone [13], A. Vacca [14], M. Piga [15], L. Quartuccio [16], E. Silvestri [1], G. Emmi [17]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; [2]Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova; [3]Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [4]UOC Reumatologia e Immunologia Clinica - ASST Spedali Civili Brescia; [5]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Pisa; [6]Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini - UOC Reumatologia, Roma; [7]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia e Immunologia - Università di Roma Campus Biomedico, Roma; [8]UOC Reumatologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma; [9]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica - Dipartimento di Medicina dei Sistemi , Università di Roma Tor Vergata, Roma; [10]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma La Sapienza, Roma; [11]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli; [12]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [13]Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi (DETO), Università di Bari Aldo Moro, Bari; [14]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRe-J), Univeristà di Bari Aldo Moro, Bari; [15]AOU Cagliari - UO Reumatologia, Cagliari; [16]Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), UO Reumatolgoia, Udine; [17]Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica con un decorso clinico recidivante-remittente che può coinvolgere diversi distretti, tra cui cute, articolazioni, cuore, reni e sistema nervoso centrale. La complessità della malattia invita a gestire questi pazienti presso centri di riferimento nazionali altamente qualificati.
Nonostante il peso rilevante della malattia, i dati epidemiologici sul LES nazionali sono limitati a stime isolate, ricavate da diverse fonti di dati; tuttavia, ad oggi non sono disponibili dati nazionali sull'epidemiologia del LES presso i centri di riferimento in Italia.
Questo studio ha l'obiettivo di valutare la prevalenza e l'incidenza dei pazienti affetti da LES seguiti presso i centri terziari di riferimento in Italia.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale, trasversale su pazienti affetti da LES seguiti presso centri terziari di riferimento in province rappresentative del Nord, Centro, Sud e Isole d'Italia (Brescia, Padova, Udine, Ferrara, Firenze, Pisa, Roma, Bari, Napoli, Cagliari). Sono stati inclusi nello studio dati da cartelle cliniche di pazienti che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR 2019.
La stima della prevalenza è stata calcolata come numero di pazienti con LES residenti nella provincia del centro di riferimento ospedaliero (numeratore) sul totale della popolazione residente nelle province italiane incluse (denominatore), secondo l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Per stimare l'incidenza, sono stati riportati tutti i pazienti con nuova diagnosi di LES residente nel centro di afferenza negli anni 2017, 2018, 2019 (numeratore) sul totale della popolazione residente nei distretti italiani inclusi negli stessi anni (denominatore).
Risultati. Sono stati identificati 5414 pazienti con LES seguiti presso 16 centri di riferimento in Italia.
Al momento della diagnosi, l'età mediana era di 33 anni (IQR 24-45) e l'88% dei pazienti era di sesso femminile. 2263/5414 risiedevano nei distretti appartenenti ai centri di riferimento.
La prevalenza complessiva stimata del LES è stata di 17,01 casi per 100.000 individui.
Stratificando i risultati per area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole), la prevalenza stimata variava da 25,8 (Nord) a 11,4 (Sud e Isole) casi per 100.000 individui.
Inoltre, l'incidenza complessiva stimata del LES è stata di 0,46 casi per 100.000 individui/anno 2017, 0,39 casi per 100.000 individui/anno 2018, 0,42 casi per 100.000 individui/anno 2019 (Tabella 1).
Conclusioni. Lo studio ha stimato la prevalenza e l'incidenza del LES in centri terziari di riferimento rappresentativi in Italia. Questi risultati mostrano per la prima volta la proporzione di pazienti con LES, suggerendo una diversa distribuzione nelle aree geografiche del Paese.

Tabella 1: Prevalenza ed incidenza del LES nei centri di riferimento terziari in Italia

	Nord	Centro	Sud ed Isole	Totale
N. di pazienti con LES seguiti presso i centri di riferimento coinvolti nello studio	1728	2453	1233	5414
N. di pazienti residenti nelle province dei centri (%) coinvolti nello studio	786 (45.5%)	950 (38.7%)	527 (42.7%)	2263 (41.8%)
N. di pazienti femmine (%) residenti nelle province dei centri coinvolti nello studio	696 (88.5%)	818 (86.1%)	483 (91.7%)	1997 (88.2%)
Prevalenza (casi per 100.000 individui)	25.81	16.86	11.39	17.01
Incidenza (casi per 100.000 individui) nel 2017	0.52	0.37	0.56	0.46
Incidenza (casi per 100.000 individui) nel 2018	0.46	0.40	0.37	0.39
Incidenza (casi per 100.000 individui) nel 2019	0.33	0.40	0.51	0.42

INDEX

PO:14:252

PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE SECONDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES): DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI

M. Guerini [1], F. Bottazzi [1,2], G. Franchi [1,2], M. Grigis [1,2], A. Santaniello [3], L.I. Belli [4], V. Codullo [1,2], G. Zanframundo [1,2], L. Cavagna [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; [4]Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'enterite lupica è una rara manifestazione del LES, la cui gestione risulta pertanto poco codificata. Riportiamo i casi clinici di due pazienti affette da LES che hanno sviluppato flare di malattia a livello gastroenterico.

Materiali e metodi.

Caso 1. Donna, 40 anni, affetta da LES dal 2002 con interessamento renale (nefrite classe IV trattata con ciclofosfamide ed azatioprina), articolare, ematologico (anemia e linfopenia) e neurologico (paresi ed epilessia in esiti di stroke), accedeva a dicembre 2019 presso ospedale periferico per addominalgia e vomito fecaloide in quadro di subocclusione intestinale. Alla TC addome distensione delle anse ileali, con pareti edematose anche a livello di cieco e colon e livelli idroaerei (Figura 1). Si trasferiva al nostro reparto dove si riscontrava anemia emolitica con test di Coombs diretto positivo, linfopenia, consumo di C3 e C4, proteinuria 1.59 g/24 ore; si eseguiva colonscopia (flogosi cronica e microaggregati linfoidi) e, previa esclusione di cause infettive, si avviava metilprednisolone 1 mg/kg/die e ciclofosfamide (protocollo EuroLupus) per flare renale e gastroenterico di malattia. Al termine della terapia di induzione, si impostava micofenolato mofetile (MMF) 1 g con persistente remissione clinica e laboratoristica.

Caso 2. Donna, 35 anni, affetta da LES dal 2019 con interessamento ematologico (anemia emolitica con test di Coombs positivo, C4 consumato, anti-dsDNA positivi ad alto titolo, triplice positività degli anticorpi anti-fosfolipidi) trattato con Immunoglobuline endovena e rituximab, poi con MMF 1 g/die. A maggio 2024 si ricoverava per emesi, addominalgia e stranguria con riscontro a TC addome di ispessimento flogistico delle anse ileali (Figura 2), versamento libero in addome, ispessimento ed iperemia delle pareti di ureteri e vescica. Si eseguivano esofagogastroduodenoscopia e colonscopia (infiltrato linfo-plasmacellulare della lamina propria), paracentesi con evacuazione di 5 cc di liquido citrino, esami microbiologici negativi. Agli ematochimici si osservava piastrinopenia (fino a 54.000/ul), anti-dsDNA positivi ad alto titolo, test di Coombs diretto positivo. Si impostava metilprednisolone 250 mg/die per tre giorni, poi 1 mg/kg/die con beneficio sulla sintomatologia gastroenterica e urinaria, a seguire immunoglobuline endovena e rituximab con progressiva normalizzazione della conta piastrinica.

Risultati. Nei casi descritti la diagnosi di enterite lupica è rafforzata dalla presenza di indici sierologici di attività di malattia, dai concomitanti flare di malattia a livello renale ed ematologico (1) e dalla presenza di aspetti clinici e radiologici compatibili con cistite lupica, la cui possibile associazione è stata descritta in alcuni case reports (2, 3).

Conclusioni. Per quanto rara ed insidiosa, la diagnosi di enterite lupica va considerata nei pazienti con LES che sviluppano addome acuto e pseudo-ostruzione intestinale. Può complicarsi ed associarsi a flare di malattia in altri distretti, richiedendo pertanto una adeguata e rapida terapia immunosoppressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. DOI: 10.1093/rheumatology/kead689.
2. PMID: 19569279.
3. DOI: 10.1177/0961203312455111.



Figura 1: TC addome con evidente ispessimento delle pareti intestinali (Caso 1).

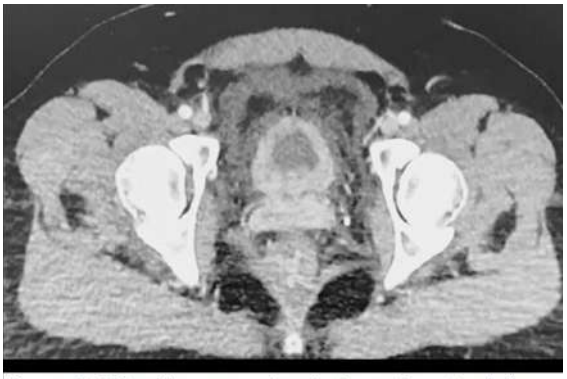


Figura 2: TC addome mostrante ispessimento delle pareti vescicali (Caso 2).

INDEX

PO:14:253

ROLE OF THE TNFS13B GENE VARIANT IN FLARE RISK ASSESSMENT: 4 YEARS FOLLOW UP STUDY IN LES PATIENTS TREATED WITH BELIMUMAB

G. Rizzo [1], F. Congiu [1], M.P. Pireddu [1], E. Ragusa [1], E. Chessa [2], M. Congia [2], M.M. Angioni [1], M.R. Naitza [1], A. Floris [1,2], A. Cauli [1,2], M. Piga [1,2]

[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari

Aim of the study. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a clinical course characterized by flares that are often unpredictable. Recently, a functional variant (BAFFvar) of the TNFS13B gene has been associated with a higher risk of developing SLE, higher levels of soluble B-cell stimulating factor (BAFF) and an increased risk of flare. Belimumab is a biologic drug inhibiting BAFF. The aim of the study is to evaluate the association between the TNFS13B gene variant and risk of flare in a 4 years follow up study of SLE patients receiving Belimumab.

Methods. We conducted a retrospective observational study on a monocentric cohort of SLE patients recruited on the basis of the following inclusion criteria:

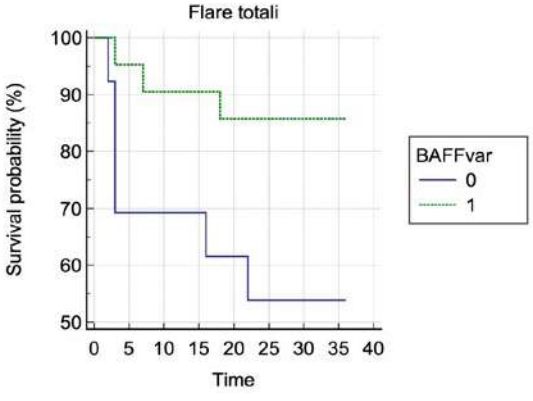
a) diagnosis in accordance with ACR/EULAR 2019 and/or SLICC 2012 and/or ACR 1997 criteria;
b) genotyping for BAFFvar;
c) treatment with Belimumab.

At the start of treatment with Belimumab demographic variables, clinical manifestations, serological profile, and concomitant therapy were assessed. During an observation period of 48 months, flares defined according to SELENA Flare Index were recorded. Survival models were used to identify baseline factors associated with future flare development. Values of $p<0.05$ were considered significant.

Results. Thirty-five patients were included in the study of which 13 (37%) had the wild-type variant of the BAFF gene and 22 (63%) had BAFFvar; 32 (91.4%) patients were female; the mean duration of disease pre-Belimumab therapy and mean age were 12.8 (10.9) years and 41.4 (13.4) years, respectively. No statistically significant differences were identified in the BAFFwt compared to BAFFvar patient group (see table). Out of 35 patients, 9 had at least one flare during the 48-month follow-up, for a total of 11 flares. Patients with BAFFvar had a flare rate of 13.6% (3/22) while BAFFwt carriers had a flare rate of 46.1% (6/13) ($p=0.033$). Kaplan-Meier curve showed a 0.22 Hazard Ratio (95%CI 0.05-0.90; $p=0.035$) for risk of flare in BAFFvar carrier treated with belimumab compared to other SLE patients (see figure). Cox proportional-hazard model including renal involvement, anti-SM and relapsing-remitting course analysis confirmed the independent predictive effect of BAFFvar ($p=0.028$) in the risk of flare at 48 months in patients treated with Belimumab. There was no correlation with the remaining variables assessed at enrolment including concomitant therapy ongoing at the start of treatment with Belimumab.

Conclusions. Our updated follow up at 4 years confirmed that BAFFvar patients had a lower flare risk than BAFFwt patients while treated with Belimumab, showing an opposite trend compared to when they take conventional therapy. A better understanding of this association could allow personalization of biological treatment in SLE patients according to a precision medicine perspective.

Features	BAFFwt group	BAFFvar group
Patients	13	22
Female	12 (92,3%)	20 (90,9 %)
Age (mean,S.D.)	42 (11,5)	41 (13,5)
Disease duration before Belimumab (mean,S.D.)	11 (7,62)	14 (10,9)
SEROLOGIC FEATURES		
Anti-dsDNA	13 (100%)	21 (95,4%)
Anti-SM	4 (30,8%)	7 (31,8%)
Anti-SSA	8 (61,5%)	10 (45,4%)
Anti-SSB	2 (15,4%)	1 (4,5%)
Anti-U1RNP	6 (46,1%)	10 (45,4%)
C3 (mean,S.D.)	11 (5)	9 (5,6)
C4 (mean,S.D.)	76 (21)	67 (18,7)
Anti-dsDNA (mean,S.D.)	188 (326)	129,1 (181,8)
CONCOMITANTMEDICATION		
Immunosuppressants	11 (85%)	21 (95%)
Hydroxychloroquine	10 (76,9%)	16 (72,7%)
Prednisone, mg/die	10,3 (8,06)	11,8 (9,31)
CLINICAL FEATURES		
Mucocutaneous	11 (84,6%)	17 (77,3 %)
Renal	4 (30,8%)	6 (27,3%)
Haematological	2 (15,4%)	5 (22,7%)
Articular	8 (61,5%)	8 (36,4%)
Costituzional	9 (69,2%)	14 (63,6%)



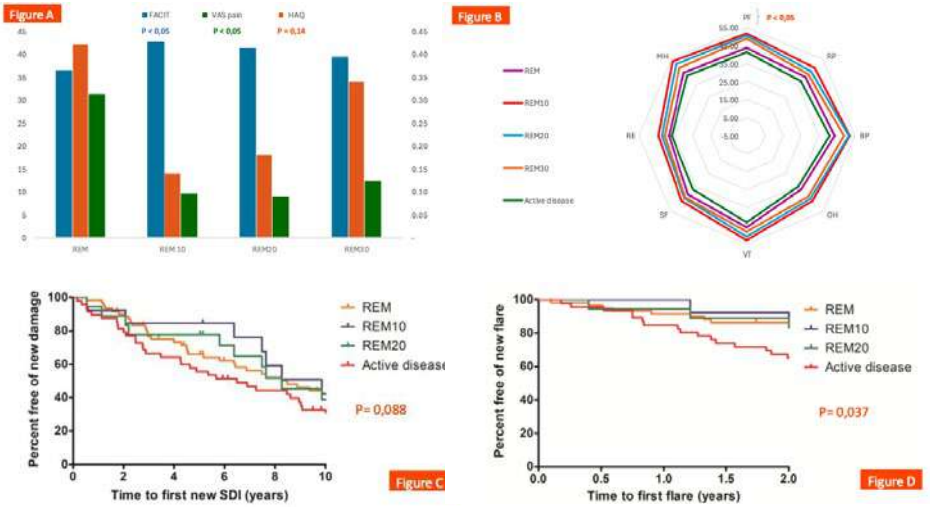
INDEX

PO:14:254

A NEW DEFINITION OF REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DO PATIENTS WHO FEEL IN REMISSION DEVELOP LESS DAMAGE AND FLARE?

E. Ragusa [1], M. Congia [2], M.P. Pireddu [1], F. Congiu [1], G. Rizzo [1], E. Chessa [2], A. Floris [1,2], A. Cauli [1,2], M. Piga [1,2]
[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari

Objective. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) has a large impact on patient's quality of life (QoL). Physicians focus on controlling the disease activity to prevent the occurrence of organ damage, while patients focus more on the impact of disease on their daily life. Currently the definition of disease remission does not include the patient's perspective. This study aims to investigate if including patient perspective in the definition of remission would impact on QoL and reduce the likelihood of organ damage accrual and development of flare.
Material and methods. 112 SLE patients were followed-up for 10 years. Demographics, fibromyalgia, serologic abnormalities, SLEDAI-2k, prednisone dose, other SLE medications and SLICC/Damage Index (SDI) were assessed at baseline. The following PROs: SF-36, FACIT, HAQ, VAS-pain scale and visual analogue scale global health (VAS-GH) were recorded. The SDI was evaluated after one year, five years and ten years. Time to worsening of SDI, time to first flare were recorded. Remission (REM) was defined as clinical SLEDAI=0 on prednisone <=5 mg/day and stable background therapy. We tested new definitions of remission REM10, REM20 and REM30 by including VAS-GH<=10, VAS-GH<=20, VAS-GH<=30, respectively, into the definition of REM.
Results. Out of 112 patients (mean age 47.3±13.7; disease duration 15.1±7.4 years), 6 (5.4%) were male. The REM rate at baseline was 55,4%, REM30 was 22.3%, REM20 16.9%, and REM10 11.6%. Patients in REM10 (age 37,9; IQR 35,6-56,7) and REM20 (age 37,9; IQR 35.2-45.9) were younger ($p<0.05$) than REM (age 47.7; IQR 38.7-57.6). They were also younger than REM30 (age 40; IQR 35,9-53,1), but this difference did not reach statistical significance. No significant difference in disease duration was observed among the four groups. REM10 and REM20 had better values in FACIT, HAQ and VAS-pain than REM30 and REM (figure_A). REM10, REM20 and REM30 had better values than REM in every subcategory of the SF-36 (figure_B). The proportion of patients suffering from fibromyalgia was 12.7% in REM and less than 5% for REM10, REM20, and REM30. During 10 years of follow-up, 63,5% of patients accrued at least 1 point in SDI, and 44.6% had at least 1 flare. Kaplan-Meier analysis (figure_C) showed no significantly higher rate of patients with new damage in REM (30,3%) than in REM20 (9,8%), REM10 (7,1 %) and active disease (32,1). The 2-year truncated Kaplan-Meier analysis didn't show a higher rate of patients with flare in REM (19,6%) than in REM20 (8%) and REM10 (6,2%), but showed more patients with flare in active disease (25 %) (Log rank test p=0.037). (Figure_D).
Conclusions. Adding VAS-GH into the definition of remission had an impact on QoL but was not associated with a lower risk of damage accrual or flare development than the classic definition of remission.



INDEX

PO:14:255

PROTEINASE 3 AS A POTENTIAL URINARY BIOMARKER OF INTRA-RENAL INFLAMMATORY ACTIVITY IN LUPUS NEPHRITIS AND VASCULITIS

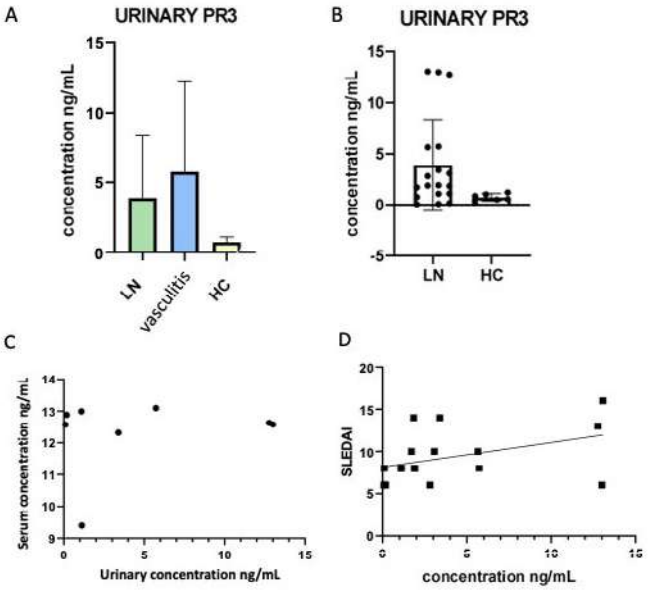
A.I. Celia [1], F.R. Spinelli [1], C. Nobili [1], A. Fava [2], C. Alessandri [1], F. Conti [1]
[1]Lupus Cinic, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza, Roma;
[2]Rheumatology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Aim of the study. Renal biopsy is still necessary for the diagnosis of lupus nephritis (LN) because proteinuria does not distinguish between treatable inflammation and chronic damage, nor does it differentiate histological classes. Additionally, renal biopsy is invasive and can be difficult to repeat in all patients with LN. A urinary biomarker that reflects intra-renal pathology could lead to early diagnosis and guide treatment by evaluating the response in real-time. Previous urinary proteomics studies in patients with LN have shown that a myeloid urinary signature is associated with histological activity. Among these, proteinase 3 (PR3) stands out, a known neutrophil degranulation product and a key antigen in the pathogenic process of certain vasculitis. The aim of the study was to evaluate the urinary and serum levels of this biomarker in a cohort of patients with LN and patients with nephritis due to vasculitis.

Materials and methods. Patients with LN, nephritis due to vasculitis, and healthy individuals were enrolled. A urine and serum sample was collected at the time of biopsy from patients with LN, from patients with vasculitis candidates for renal biopsy, and from healthy controls. PR3 levels in the samples were measured by ELISA.

Results. 29 patients were enrolled (86% F, 14% M), divided into patients with LN (62%), vasculitis with renal involvement (24%), and healthy individuals (19%). Patients with LN had a proliferative class (III or IV) in 87% of cases or non proliferative (II or V) in 13% of cases. Comparison between groups showed higher urinary PR3 levels in patients with LN and vasculitis compared to healthy controls (p=0.07), with a statistically significant difference between LN and healthy controls (p=0.03) (Figures A and B). In a subgroup of patients with LN, urinary levels were compared to serum levels which were elevated in every patient, showing that the PR3 urinary level is not a reflection of the serum concentration but it can trace intra-renal disease activity (Figure C). Additionally, a significantly higher concentration was observed in patients with reduced complement levels (p=0.006) and in proliferative classes, in patients with anti-dsDNA antibodies, although without reaching significance. Figure D also shows a trend of increasing urinary PR3 concentration for patients with higher SLEDAI.

Conclusions. This pilot study shows that urinary PR3 levels are higher in patients with LN or vasculitis compared to healthy controls. Furthermore, it reports the search for this marker for the first time in a subset of patients with vasculitis. This preliminary study suggests that urinary PR3 could be a promising biomarker for intra-renal inflammatory activity in LN and renal vasculitis.



INDEX

PO:14:256

2023 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA IN EXISTING RESEARCH COHORTS

M. Radin, S. Foddai, I. Cecchi, D. Rossi, A. Barinotti, D. Roccatello, S. Sciascia
Università degli Studi di Torino

Background. The newly released APS classification criteria (ACR/EULAR 2023) have the potential to represent a step forward in understanding this complex disease and they might have important implications for patients' management and treatment.
Objective. Assessing the impact of the updated ACR/EULAR APS classification criteria to our research cohort.
Methods. Consecutive patients who tested persistently positive for at least one aPL in the last three years were enrolled. The first APS Sydney index event was considered and computed for the comparison between Sydney and 2023 APS criteria. When computing the 2023 APS criteria, additional manifestations were also considered.
Results. The cohort comprised 249 patients (185 with APS and 64 aPL carriers according to Sydney criteria). The 185 patients had as first index event VT in 55 cases (29.8%) AT in 63 (34%) and PM in 67 (36.2%). When applying the updated criteria, 90 subjects (48.7%) failed to reach the composite score of the new criteria. The percentage of thrombotic APS per Sydney criteria decreased from 47.3% to 34.9% because of high cardiovascular risk in 23 cases, IgM aPL profile in 6 cases and in 2 patients for both reasons. Patients with PM decreased from 26.9 to 3.2% (39 cases of recurrent early pregnancy loss and 20 of foetal losses). Consequently, the percentage of aPL carriers increased from 26% to 61%. When looking at the disease evolution at follow-up, 32 additional patients out of 90 (35.6%) fulfilled the new APS criteria, after developing additional clinical manifestation following index event.
Conclusion. When applying the new APS criteria to our research cohort, not negligible differences exist in patients' classification. A multidisciplinary approach will be mandatory to assess the impact into research and, ultimately, patient's care of new criteria.



INDEX

PO:14:257

IL RUOLO DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI UTILIZZANDO CELLULE ENDOTELIALI "COLONY-FORMING" DERIVATE DA PAZIENTI

F. Calcaterra [1,2], C. Iannone [3,4], M. Gerosa [3,4], R. Ciceri [1], M. Bacci [5], A. Cancellara [1], F. Tuminiello [1,5], A. Saresini [6], L.M. Argolini [3,4], M.P. Donadini [6], S. Della Bella [2,3], C. Lodigiani [5], D. Mavilio [2,3], R. Caporali [1,2]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Milan; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milan; [3]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Rozzano; [4]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Rozzano; [5]IRRCS Humanitas, Centro di Emostasi e Malattie Emorragiche, Rozzano; [6]Università dell'Insubria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Varese

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune che può verificarsi come condizione primaria (APS primaria, PAPS) o come comorbidità di una malattia autoimmune sottostante. L'APS è caratterizzata da tromboembolismo venoso, trombosi arteriosa e/o complicanze della gravidanza in presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) a titolo medio/alto. Lo sviluppo delle manifestazioni trombotiche dell'APS è significativamente associato alla disfunzione endoteliale (DE). Tuttavia, non è noto se la DE sia una conseguenza diretta del legame degli aPL alle cellule endoteliali o rappresenti un fattore di suscettibilità dell'ospite. In questo contesto, le cellule endoteliali che formano colonie (ECFC) sono uno strumento prezioso per studiare le alterazioni del compartimento endoteliale in un contesto specifico per il paziente. Questo studio si propone di studiare la fisiopatologia dell'ED nei pazienti con APS.

Metodi. Sono stati arruolati diciannove pazienti con diagnosi di APS primaria (PAPS), 11 portatori asintomatici di aPL e 27 controlli sani. La PAPS è stata diagnosticata secondo i criteri di classificazione aggiornati del 2006 e i pazienti avevano una storia di eventi trombotici e/o complicanze ostetriche; i portatori di aPL soddisfacevano i criteri di classificazione di laboratorio aggiornati del 2006, ma non presentavano segni clinici di malattia. L'isolamento e l'espansione delle ECFC dal sangue periferico sono stati eseguiti utilizzando un protocollo precedentemente ottimizzato nel nostro laboratorio (1). Per studiare la DE, abbiamo valutato:

a) l'efficienza di isolamento delle ECFC e la senescenza cellulare,
b) il fenotipo delle ECFC mediante citometria a flusso;
c) la capacità delle ECFC di promuovere la formazione di trombina in un saggio di generazione di trombina (TGA) basato sulle ECFC (2);
d) i livelli plasmatici dei marcatori solubili di DE sono stati misurati mediante Legendplex.

Risultati. Pur avendo isolato le ECFC con un'efficienza simile da pazienti con PAPS, portatori di aPL e controlli, la presenza di DE costitutiva è stata osservata solo nelle ECFC ottenute da pazienti con PAPS.

In particolare, le ECFC dei pazienti con PAPS promuovevano una generazione più rapida di trombina quando utilizzate come substrato nel TGA ed erano caratterizzate da livelli di espressione più elevati della molecola di adesione VCAM-1 e della molecola pro-coagulante fattore tissutale (TF). Infine, la presenza di DE nei pazienti con PAPS è stata ulteriormente confermata dai livelli plasmatici aumentati della forma solubile delle molecole di adesione VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1 ed E-selectina.

Conclusioni. Nel complesso, i nostri risultati indicano la presenza di DE costitutiva negli individui con PAPS, suggerendo il suo potenziale ruolo nella patogenesi nella trombosi correlata all'APS.

INDEX

PO:14:258

IMPATTO DI ANIFROLUMAB SUL DISEASE BURDEN NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DATI DI REAL-WORLD DA UNA COORTE MONOCENTRICA

B. Ciribè, C. Cardelli, C. Stagnaro, E. Elefante, V. Signorini, D. Zucchi, O. Mazzarella, C. Tani, M. Mosca
UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Anifrolumab (ANI) è un antagonista del recettore dell'interferone di tipo I recentemente approvato per il trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Trial clinici randomizzati controllati ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza, tuttavia i dati di real-world sono ad oggi limitati. Scopo del lavoro è stato valutare l'impatto di ANI sulla qualità di vita (QdV) in una coorte monocentrica di pazienti con LES refrattario.

Materiali e metodi. Pazienti adulti consecutivi affetti da LES (criteri EULAR/ACR 2019) sono stati arruolati prospetticamente alla prescrizione di ANI. All'arruolamento sono stati raccolti dati relativi a caratteristiche clinico-demografiche, terapie pregresse e SLICC-DI. Alla prima infusione di ANI e dopo 1, 3 e 6 mesi di trattamento sono state eseguite le seguenti valutazioni clinimetriche: SLEDAI-2K, SLE-DAS, Physician Global Assessment (PGA), conta articolare, Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI-A per l'attività e -D per il danno).
La prospettiva del paziente è stata valutata mediante Patient Reported Outcomes (PROs) validati: Lupus Impact Tracker (LIT) per valutare l'impatto complessivo del LES sulla QdV; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-F) specifico per la fatigue e il suo impatto sulle attività quotidiane; Skindex16, PRO specifico per la malattia cutanea.

Risultati. Sono stati arruolati 12 pazienti (91,7% femmine, 100% caucasici) con un'età mediana di 42 anni (IQR 32-51) e una durata mediana di malattia di 9,5 anni (IQR 6-18). Tutti i pazienti (100%) avevano una storia di coinvolgimento articolare, 11 (91,7%) di coinvolgimento mucocutaneo, 8 (66,7%) di coinvolgimento ematologico, 3 (25%) di nefrite lupica, 2 (16,7%) di sierosite e 2 (16,7%) di impegno neuropsichiatrico. Al baseline, 11 pazienti (91,7%) assumevano terapia steroidea (dose giornaliera mediana di prednisone-equivalente 10 mg, IQR 5-15), 9 (75%) idrossiclorochina e 10 (83,3%) terapia immunosoppressiva (7 methotrexate, 3 micofenolato mofetile). Le manifestazioni attive all'arruolamento erano nella maggior parte dei casi mucocutanee (8/12, 66,7%), seguite da artrite (6/12, 50%) e impegno ematologico (2/12, 16,7%). Come riportato in Tabella 1, dopo l'inizio di ANI tutti gli indici di attività di malattia hanno mostrato un progressivo miglioramento nel tempo. Parallelamente, durante il follow-up, LIT e Skindex-16 hanno mostrato punteggi progressivamente e significativamente migliorati, mentre non sono state osservate variazioni sostanziali nei punteggi FACIT-F. In particolare, il punteggio Skindex-16 è risultato significativamente migliorato già 4 settimane dopo la prima infusione (p<0,046), mentre il miglioramento del LIT ha raggiunto la significatività statistica dopo 12 settimane (p=0,017) di trattamento, mantenendo in entrambi i casi il risultato raggiunto nel tempo.

Conclusioni. I nostri dati preliminari confermano la rapida efficacia clinica di ANI nel LES, dimostrando inoltre un significativo miglioramento della QdV dei pazienti fin dai primi mesi di terapia. Sono necessari ulteriori studi a lungo termine su casistiche più ampie per confermare e avvalorare questi risultati.

Tabella 1. Valutazioni clinimetriche, PROs e terapia steroidea nel tempo.

	Baseline(T0)	A 1 mese(T1)	A 3 mesi (T2)	A 6 mesi (T3)	*p-value*
SLEDAI-2K (mediana, IQR)	7 (5-10)	4,5 (4-6)	4 (2-6)	2 (1-6)	T0 vs T1: 0,05 T0 vs T2: 0,028 T0 vs T3: 0,042
SLE-DAS (mediana, IQR)	6,18 (5.23-12,02)	6,02 (5,01-7,37)	5,21 (3,74-5,87)	1,32 (1,12-5,21)	T0 vs T1: ns T0 vs T2: ns T0 vs T3: 0,018
PGA (mediana, IQR)	1,1 (1,0-1,3)	0,7 (0,5-1,0)	0,4 (0,2-0,6)	0,3 (0-0,5)	T0 vs T1: 0,005 T0 vs T2: 0,005 T0 vs T3: 0,028
Tender joints (mediana, IQR)	6 (0-10)	2 (0-10)	0 (0-5)	0 (0-4)	T0 vs T1: ns T0 vs T2: ns T0 vs T3: ns
Swollen joints (mediana, IQR)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	T0 vs T1: 0,05 T0 vs T2: ns T0 vs T3: ns
CLASI-A (mediana, IQR)	14 (0-22)	4 (0-12)	4 (0-8)	0 (0-5)	T0 vs T1: 0,017 T0 vs T2: 0,017 T0 vs T3: 0,027
CLASI-D (mediana, IQR)	3 (0-12)	3 (0-12)	3 (0-15)	5 (0-18)	T0 vs T1: ns T0 vs T2: ns T0 vs T3: ns
LIT (mediana, IQR)	42,5 (25-60)	30 (10-46,3)	22,5 (12,5-27,5)	12,5 (10-12,5)	T0 vs T1: ns T0 vs T2: 0,017 T0 vs T3: 0,006
FACIT-F (mediana, IQR)	32 (26-41)	33 (28-43)	37 (23-46)	34 (25-39)	T0 vs T1: ns T0 vs T2: ns T0 vs T3: ns
Skindex-16 symptoms (mediana, IQR)	72,9 (42,7-92,7)	8,3 (0-87,5)	25,0 (0-70,8)	12,5 (0-41,7)	T0 vs T1: 0,046 T0 vs T2: 0,043 T0 vs T3: 0,018
Skindex-16 emotions (mediana, IQR)	84,5 (39,9-93,5)	7,1 (2,4-95,2)	21,4 (4,8-85,7)	14,3 (2,4-66,7)	T0 vs T1: 0,043 T0 vs T2: 0,018 T0 vs T3: 0,018
Skindex-16 functioning (mediana, IQR)	60,0 (12,5-90,8)	3,3 (0-86,7)	13,3 (0-76,7)	16,7 (0-50)	T0 vs T1: 0,043 T0 vs T2: 0,043 T0 vs T3: 0,043
Dose giornaliera di steroide (predn-eq, media± DS)	10,9±7,4 mg (min.5 – max.30)	8,0±6,2 mg (min.0 – max.25)	5,6±3,4 mg (min.0 – max.12,5)	5,5±3,0 mg (min.0 – max.10)	T0 vs T1: 0,039 T0 vs T2: ns T0 vs T3: ns

INDEX

PO:14:259

IS COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL AN ACHIEVABLE OUTCOME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS? RESULTS FROM A MONOCENTRIC COHORT

F. Ceccarelli, C. Ciancarella, L. Picciariello, F. Natalucci, C. Garufi, A. Gattamelata, S. Mancuso, A.I. Celia, S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche e Anestesiologiche, Sapienza Università di Roma

Objective. Remission achievement represents a relevant goal in the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE), resulting in beneficial effects on the prevention of chronic damage. However, the damage is a multifactorial phenomenon: indeed, besides disease activity, other factors could contribute to its development. From this comes the possible damage development despite the control of disease activity. Into this scenario fits the concept of Comprehensive Disease Control (LupusCDC), which underlines as the achievement of remission must go along with the damage control. Thus, in the present cross-sectional study we assessed the prevalence of LupusCDC, defined for the presence of remission as for DORIS definition and the lack of damage progression, as assessed by SLICC Damage Index (SDI).

Methods. We evaluated consecutive SLE patients (2019 ACR/EULAR criteria). Demographic, clinical, laboratory, and therapeutic data were collected in a standardized computerized electronically filled. We evaluated remission according to DORIS definition [presence of (i) clinical SLEDAI-2k=0, (ii) PGA<0.5, (iii) PDN minore o uguale 5mg/daily, (iv) stable immunosuppressant treatment] at the time of the enrolment, while SDI was calculated at the same time and in the visit performed 12 months before to assess its progression. Finally, we evaluated the prevalence of LupusCDC condition.

Results. Our analysis included 273 SLE patients [M/F 18/255; median age 49 years (IQR 17); median disease duration 14 years (IQR 14.5)]. A DORIS remission was found in 178 patients (65.2%). This condition significantly correlated with a longer disease duration (p=0.005), a lower prevalence of acute skin manifestations (p=0.02) and proteinuria >0.5g/24h (p=0.03), a higher prevalence of lower C3/C4 levels (p=0.003), the latter confirmed at logistic regression (p=0.01; OR=1.9; 95%CI 1.1-3.2). Interestingly, 41 patients (15.0%) did not achieve remission due to the lack of one criterion, prevalently represented by PGA<0.5 (39.0%). SDI>0 was found in 147 patients (53.8%; mean 1.03, SD 1.34); the presence of damage was significantly associated with age (p<0.001), disease duration (p<0.001), GCs treatment (p=0.009), hypertension (p<0.0001), hyperuricemia (p<0.0001), concomitant antiphospholipid syndrome (p=0.04). The comparison with the assessment performed 12 months before demonstrated the increase of SDI values in 27 subjects (9.9%). This progression was significantly associated with age (p=0.01).

A condition of LupusCDC was found in 164 patients (60.1%) (Figure 1). The lack of achieving LupusCDC was significantly associated with low levels of C3/C4 (p=0.03), proteinuria >0.5g/24h (p=0.006), oral ulcers (p=0.009), acute skin lupus (p=0.01), serositis (p=0,03).

Conclusions. The results of the present study demonstrated that a condition of comprehensive disease control is an achievable goal even in a heterogeneous disease such as SLE.

By including DORIS definition, the outcome proposed in this study encompasses disease activity, acceptable treatment, and chronic damage, providing an all-around evaluation of SLE patients.

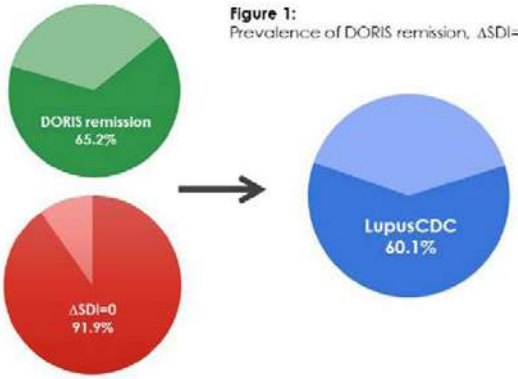


Figure 1:
Prevalence of DORIS remission, ΔSDI=0 and LupusCDC.

INDEX

PO:14:260

RICLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME OSTETRICA DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI CON I NUOVI CRITERI CLASSIFICATIVI ACR/EULAR 2023

A. Calligaro [1], M. Tonello [1], M. Favaro [1], T. Del Ross [1], A. Zambon [2], A. Ruffatti [1], M. Zen [1], A. Doria [1]
[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]UOC Clinica Ginecologica Ostetrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. I criteri classificativi ACR/EULAR 2023 per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) introducono delle novità importanti. In particolare i criteri clinici per la definizione dell'impegno ostetrico della APS sono stati modificati e sono state considerate insufficienti per la classificazione di APS sia le perdite di gravidanza precoci che le morti fetali. Variazioni importanti riguardano anche il laboratorio, dove l'isotipo IgG anticardiolipina (aCL) o anti-B2-glicoproteina I (aB2GPI) e il lupus anticoagulant (LA) vengono esaltati rispetto all'isotipo IgM, che, se presente isolato, ha un valore insufficiente. Vengono inoltre definiti dei livelli numerici fissi di cut-off per la positività degli aCL e aB2GPI.
Abbiamo valutato la performance dei criteri ACR/EULAR APS 2023 in una coorte di pazienti con APS ad esclusivo impegno ostetrico (OAPS) e in precedenza classificate secondo i criteri di Sydney.
Materiali e metodi. Le pazienti, reclutate tra il 1999 e il 2023 e classificate come OAPS sulla base dei criteri di Sydney, sono state riclassificate sulla base dei criteri ACR/EULAR 2023.
Risultati. Il gruppo di studio includeva 96 donne con età media 34,3±4,8 anni. In accordo con i criteri di Sydney, 49 avevano avuto perdita fetale da causa sconosciuta alla o dopo la 10^ settimana di gestazione (sg), 9 nascita prematura prima della 34^ sg per eclampsia o severa preeclampsia o insufficienza placentare e 38, 3 o più aborti consecutivi da causa sconosciuta prima della 10^ sg. Il profilo anticorpale delle pazienti con OAPS era il seguente: 10 avevano triplice positività, 40 aCL e aB2GPI, 1 aCL e LA, 1 aB2GPI e LA, 2 LA isolato e 42 aCL o aB2GPI. Applicando i nuovi criteri 2023 ACR/EULAR soltanto 16 donne raggiungevano lo score clinico e quello di laboratorio necessari per la classificazione di OAPS. Infatti 49/96 (51%) pazienti avevano un sufficiente score di laboratorio e solo 16/96 (16.7%) un sufficiente score clinico.
Le 80 pazienti che non risultano classificate come OAPS secondo i nuovi criteri, dopo la diagnosi di OAPS hanno avuto una o più gravidanze trattate con protocollo terapeutico convenzionale (eparina e aspirina a basso dosaggio), con esito favore e senza effetti indesiderati.
Conclusioni. L'applicazione dei nuovi criteri di classificazione ACR/EULAR 2023, standardizzati e rigorosi, utilizzati per finalità di ricerca, non consente di classificare come APS un numero elevato di pazienti con storia di aborti ripetuti e perdite fetali, che nella realtà clinica erano affette da OAPS e avevano beneficiato del trattamento anticoagulante durante le successive gravidanze.
I nostri risultati ribadiscono l'importanza di non applicare i criteri classificativi come criteri diagnostici per la APS, a causa della loro bassa sensibilità. Sono auspicabili ulteriori studi orientati maggiormente alla pratica clinica e finalizzati a definire criteri diagnostici dell'APS.

INDEX

PO:14:261

ITALIAN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS: OVERVIEW OF THEIR QUALITY OF LIFE AND UNMET NEEDS

L. Moroni [1], G. De Marchi [2], R. Pelissero [3], M. Callori [3], I. Agresta [4], A. Celano [4], E. Cosentino [5], S. Tamanini [5], A. Delli Carri [5], G.A. Ramirez [6], A. Nano [7], L. Quartuccio [8], L. Dagna [6]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Disease, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano; [2]Division of Rheumatology, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine; [3]Gruppo LES Italiano ODV, Leini (TO); [4]APMARR Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS ETS, Lecce; [5]Medical Affairs GSK, Verona; [6]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Disease, IRCCS San Raffaele Hospital and Università Vita Salute, Milano; [7]Rheumatology Clinic, Department of Medicine, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o University of Udine; [8]Division of Rheumatology Department of Medicine, University of Udine Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

Aim. SLE is a complex autoimmune disease characterized by multi-systemic manifestations. SLE presents unique challenges that require integrated action among stakeholders (patients, clinicians, industry and institutions). Starting from "PaLESiamoci!", an unprecedent Nationwide patient listening analysis, we identified unmet needs on quality of life for Italian SLE patients. Then, through the Advisory Board (AB) methodology, we facilitated dialogue between rheumatologists and SLE patients. The aim was to incorporate patients' perspectives in decision-making processes and bridge the viewpoints of patients and rheumatologists, enhancing quality of care and SLE management.

Methods. "PaLESiamoci!" project was a patient listening analysis conducted by IQVIA with the involvement of two patients advocacy groups (PAGs), Gruppo LES Italiano and Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare. A qualitative assessment was performed on 10 patients upon narrative diaries writing, plus in-depth interviews. Based on this, 151 patients on a voluntary basis filled in a PAG-vehiculated patient questionnaire, which included the validated 12-item Medical Outcome Short Form (SF-12) and a set of questions on physical, emotional and daily life perception. After the analysis, 6 topics were identified and deepened in a dedicated AB, that was structured in two segments: first, a group of 6 patient representatives and a group of 2 rheumatologists discussed the topics separately, later the two groups discussed together, leading to insights/advice collection.

Results. The Nationwide listening project collected many concerns on SLE patients QoL. It emerged patients have lower Physical (-13.4) and Mental (-14.0) Component Summary scores compared to average Italian population, and both the scores decreased upon severity. SLE resulted in serious limitations on social activities: 23% of mild, 33% of moderate, and 60% of severe cases claimed SLE impacted social life more than marginally. Work ability was also impacted: only 33% of mild cases reported no impediment, as ~90% of severe cases were deeply affected. 65% reported strict therapeutic adherence. Despite EULAR recommendation on steroids discontinuation, 64% were on corticosteroid. Notably, only 44% of patients were seen by multidisciplinary SLE centers, remarking the need of a specialized team for the patient's journey. Interestingly, during the AB, different perceptions of unmet needs emerged between patients and rheumatologists, such as varying awareness of organ damage progression risk or adverse events from corticosteroids, perception of low adherence, relevance of non-pharmacological therapy, and role of multidisciplinarity in patient journey.

Conclusions. The project revealed several insights, identifying unmet needs and improvement areas for SLE patients, underlining impact on QoL and work ability, even in mild cases. Since many barriers still exist to reach SLE remission with the lowest dose of steroids, PAGs and rheumatologists agreed on the opportunity to develop ad hoc informative materials for patients, increase face-to-face rheumatologist-patient dialogue, and promote better multidisciplinary paths.

References

- IQVIA PaLESiamoci research 2024
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15-29

Funding

This study was conducted by IQVIA and funded by GSK. Medical writing support was provided by Sprim and funded by GSK.

INDEX

PO:14:262

QUANDO IL RASH MALARE NON È QUELLO CHE SEMBRA: CASO CLINICO DI SARCOIDOSI CUTANEA

G.P. Grieco [1], F. Bottazzi [2], C. Rocca [1], E. Manna [1], F. Maggiore [1], E. Marazzi [1], M. Grigis [1], G. Zanframundo [2], V. Codullo [2], L. Cavagna [2]
[1]Università di Pavia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia; [2]IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Sia il lupus eritematoso sistemico (LES) che la sarcoidosi sono patologie sistemiche che possono presentarsi con manifestazioni cutanee. Sebbene la loro patogenesi e la loro espressione siano differenti, alcune caratteristiche cliniche, in particolare cutanee, sono simili e non sempre è semplice distinguere le due malattie.
Materiali e metodi. Descriviamo il caso di una paziente con rash eritematoso in regione malare, sospetto per LES in prima valutazione, ma rivelatosi sarcoidosi cutanea a seguito di biopsia cutanea.
Risultati. C.C. è una paziente di 50 anni che dal 2020 presenta rash eritematoso al volto (Fig. 1) a distribuzione a farfalla e artralgie infiammatorie, con ANA (1:160 fine speckled) e anti Ro60 +. Posta diagnosi di LES si avviava terapia con idrossiclorochina 200 mg/die e prednisone 25 mg/die a scalare con solo minimo beneficio. Nel 2021 eseguita biopsia cutanea: IFI negativa, danno attinico, lieve edema, depositi di mucina e focolai di flogosi cronica linfoistiocitaria peripapillare ad iniziale carattere granulomatoso compatibile quadro di rosacea con lievi depositi di mucina. Nel 2022 per persistente attività cutanea di malattia, veniva avviato micofenolato mofetile 2 g/die con solo parziale miglioramento. Nel maggio 2024 veniva quindi ripetuta biopsia cutanea con evidenza di dermatite cronica granulomatosa orientativa per dermatite sarcoid-like. Dopo il riscontro istologico si sospendeva per inefficacia micofenolato, si riavviava prednisone topico in sede di lesione e venivano eseguiti accertamenti nel sospetto di sarcoidosi: non evidenza di coinvolgimento polmonare alla HRCT torace, ma agli esami di laboratorio elevazione dell'ACE (99 U/L). Si modificava la diagnosi in sindrome overlap tra sarcoidosi e connettivite indifferenzata, iniziando percorso multidisciplinare pneumo-reumatologico tuttora in atto, mantenendo in attesa del prossimo controllo terapia steroidea topica e idrossiclorochina.
Conclusioni. Quando un clinico si trova in presenza di lesioni eritematose al volto, è fondamentale non fermarsi alla prima impressione e ai primi dati di laboratorio, specialmente in caso di scarsa risposta alla terapia standard, anche considerando che alcune patologie possono presentarsi in overlap. Nella diagnosi differenziale del rash malare possono rientrare diverse patologie: rosacea, erisipela, dermatomiositi, e anche la sarcoidosi cutanea (Tab. 1). Il principale aiuto in questi casi è la biopsia cutanea, che deve, se non dirimente, essere ripetuta per guidare la diagnosi.

Rash malare	Aspetto macroscopico	Aspetto microscopico
Rosacea	Eritema, teleangectasie e pustole o papule senza comedoni ad interessamento di guance, mento, naso, fronte, palpebre	Vasi dilatati, infiltrazione linfoistiocitaria perifollicolare e perivascolare, neutrofili nell'area intrafollicolare ed edema. Iperplasia delle ghiandole sebacee
Sarcoidosi	Placche violacee o eritematose, indurite, distribuite su naso e guance	Granulomi a cellule epitelioidi non caseosi con diverse cellule di Langerhans
Lupus	Rash eritematoso in regione malare e risparmio di piega naso-geniena	Sparsa infiltrazione linfocitaria nel derma. Alla IFD deposizione di IgG, IgM, C3 sulla membrana basale sia nella pelle coinvolta che in quella non coinvolta dei pazienti affetti da LES



INDEX

PO:14:263

ANALISI RETROSPETTIVA SULLA RIATTIVAZIONE DI HERPES ZOSTER IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI

F. Arru, F. Vesentini, I.A. Gennaio, C. Cruciani, Z. Rahmé, G. Hulej, M. Zen, A. Doria
Università degli Studi di Padova - DIMED - UOC Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è gravato da una maggiore incidenza e prevalenza di Herpes Zoster (HZ) rispetto alla popolazione generale, a causa di fattori dipendenti dalla malattia stessa e dal trattamento. Il nostro obiettivo era analizzare, in un'ampia coorte di pazienti con LES, nell'era precedente all'utilizzo del vaccino ricombinante per HZ, l'incidenza e prevalenza di HZ, le caratteristiche degli episodi ed i fattori di rischio.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva basata sui dati raccolti durante le visite ambulatoriali della nostra Lupus clinic dal 2008, tenendo conto solo degli episodi di HZ verificatisi dopo la diagnosi di malattia. Abbiamo considerato: dati demografici, valutazioni di malattia (tramite SLEDAI-2K e SLICC damage index, SDI) prima e dopo gli episodi di HZ, terapie somministrate fino a un anno prima, caratteristiche degli episodi di HZ. Abbiamo poi tenuto conto della presenza di immunodeficit, incluse ipogammaglobulinemia e anomalie alle sottopopolazioni linfocitarie.
Abbiamo quindi analizzato i dati dei pazienti con infezione da HZ (LES-HZ) e confrontati con quelli degli altri pazienti della nostra coorte di pazienti con LES, applicando test univariati (t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney, chi-quadro).

Risultati. Tra i 586 pazienti affetti da LES si sono riscontrati 112 episodi di HZ in 109 pazienti, con una prevalenza del 19% e una incidenza di 12.7 per 1000 pazienti/anno. Le caratteristiche dei pazienti al momento di HZ e le caratteristiche dell'evento sono riassunte in Tabella. Prima dell'episodio di HZ nessun paziente aveva ricevuto un vaccino anti-HZ. Rispetto al resto della coorte, i LES-HZ non presentavano differenze demografiche, compresa l'età e la durata di malattia. I LES-HZ presentavano una maggiore esposizione agli immunosoppressori (p=0,033), in particolare micofenolato/acido micofenolico (p=0,004), una frequenza significativamente minore di remissione prolungata (p=0,046), meno frequente interruzione degli immunosoppressori durante la remissione (p=0,021) e una maggiore frequenza di leucopenia (p=0,045).
Al contrario, il coinvolgimento renale (e CKD), neurologico o vascolare, la positività per antifosfolipidi (ever), lo SDI e l'esposizione a idrossiclorochina non differivano tra i LES-HZ e i controlli, come anche l'esposizione (nei 12 mesi precedenti) a belimumab o rituximab non era associata a un aumento del rischio di HZ. Infine, tra i LES-HZ, un clinical-SLEDAI-2K più elevato (p=0,027) e una maggiore dose cumulativa di glucocorticoidi (p<0,001) si associavano a nevralgia post-erpetica.

Conclusioni. Questo lavoro analizza l'incidenza, le caratteristiche ed i fattori di rischio di HZ in un'ampia corte di pazienti LES. Rispetto a precedenti studi [1,2], la durata della malattia, l'età o la gravità di malattia non hanno influenzato incidenza e prevalenza. Sebbene gli immunosoppressori convenzionali si associno solitamente a un'aumentata frequenza di HZ, belimumab e rituximab non sembrano condividere lo stesso rischio.

Tabella – Eventi HZ e caratteristiche del paziente all'episodio HZ (n= 112)

N° di pazienti	109
Età media allo HZ	43,2 ± 18,8
Durata media di malattia allo HZ	13,2 ± 8,4
Sesso alla nascita femminile	93 (82,3%)
Gruppo etnico	
Caucasico	93 (82,3%)
Afro-Americano	7 (6,2%)
Asiatico	4 (3,5%)
Arabo	3 (2,7%)
Ispanico/Nativo americano	6 (5,3%)
Localizzazione	
Tronco	43 (50%)
Testa e Collo	15 (17,4%)
Arti	16 (18,6%)
Siti Multipli	12 (14%)
Nevralgia post-erpetica	19 (18,6%)
Altre complicanze	3 (3%)
Terapia per VZV	
Nessuna	5 (5,9%)
Topica	5 (5,9%)
Orale	70 (82,4%)
Intravenosa	2 (2,4%)
Topica + Orale	3 (3,5%)
cSLEDAI medio	2,4 ± 4,2
N° di pazienti in remissione clinica	52 (46%)
SLICC medio all'episodio	1,0 ± 1,2
Pazienti non in GC	31 (29,5%)
Pazienti in GC low-dose GC	43 (38%)
Pazienti non in IS (qualsiasi)	32 (80,8%)
Pazienti in HCQ/CQ	32 (30,5%)

INDEX

PO:14:264

PREDICTORS OF REMISSION IN THE MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT OF EARLY LUPUS PROJECT 1.0: 5-YEARS FOLLOW-UP UPDATE

C. Scirocco [1], V. Orefice [1], I. Prevete [1], A. Cauli [2], M. Piga [2], F. Iannone [3], L. Coladonato [3], A. Bortoluzzi [4], E. Silvagni [4], C. Tani [5], F. Trentin [5], A. Doria [6], L. Iaccarino [6], F. Franceschini [7], M. Fredi [7], F. Conti [8], F.R. Spinelli [8], R. D'Alessandro [9], G.G. Estrella [9], C.A. Scirè [10], G. Carrara [11], D. Rozza [11], C. Di Nicola [11], G.D. Sebastiani [1]

[1]UOC Reumatologia AO San Camillo-Forlanini, Roma; [2]Reumatologia Policlinico Universitario AOU Cagliari; [3]Reumatologia Azienda Ospedaliera e Università di Bari; [4]Unità di Reumatologia Dip. di Scienze Mediche Univ. di Ferrara; [5]Unità di Reumatologia Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [6]Unità di Reumatologia, Dip. di Medicina DIMED Univ. di Padova; [7]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali civili di Brescia, Dip. di Scienze Cliniche e Sperim. Univ. di Brescia; [8]Sez. di Reumatologia Dip. di Scienze Clinic., Intern., Anestesiol. e Cardiov., Università di Roma; [9]UOC di Reumatologia AO Senese, Siena; [10]Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Milano e Centro Studi SIR, Milano; [11]Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Aim. Management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) should aim at remission of disease signs and symptoms, prevention of damage accrual and minimisation of drug side-effects, as well as improvement of quality of life. Prevention of disease flares is an additional milestone in SLE treatment. The aim of the present study was to identify remission predictive factors at 5 years of follow-up in the cohort of patients of the Early Lupus Project 1.0, promoted by the Italian study group on early SLE.

Material and methods. We analysed data from the multicentre prospective study Early Lupus Project 1.0 that consecutively enrolled SLE patients (1997 ACR classification criteria) with a disease duration less than 12 months, evaluated every six months. A large panel of data concerning demographic, clinical and serological aspects was collected. Baseline disease characteristics were recorded using the ACR definition and the BILAG glossary. Disease activity was evaluated using ECLAM, organ damage using SDI. Remission was defined as ECLAM=0. Univariable and multivariable Cox models were used to evaluate the association of predictors and the achievement of remission in this cohort of patients. Variable selection was implemented with the LASSO method.

Results. Overall, data from 288 patients enrolled in the study [250F (87.1%); mean age ±DS 37.5±14.2 years] were available at 60-month follow-up; among them, 210 patients obtained a remission state (75%).

The univariate analysis showed that the following baseline characteristics were negative predictors for remission achievement: musculoskeletal disease and immunological manifestations (ACR 1997 criteria), ESR value higher than 30 mm/hour and CRP value above 0.5 mg/dl, C4 reduction, BILAG haematological and renal domain (p=0.022, p=0.023, p=0.029, p=0.016, p=0.001, p=0.009 and p=0.048, respectively).

The multivariate analysis, through the implementation of the LASSO method, confirmed that the most relevant variables negatively associated with remission outcome were musculoskeletal disease, CRP level above 0.5 mg/dl, C4 reduction and BILAG haematological domain (p=0.022, p=0.01, p=0.001, p=0.009, respectively).

Conclusions. The present study documented that 75% of the enrolled early diagnosed SLE patients obtained a remission state within the first 5 years of follow-up. Baseline haematological and musculoskeletal manifestations were negatively associated with remission, confirming previous results from analysis at 36 months of follow up. Furthermore, baseline CRP level and C4 reduction both resulted as additional negative predictive factors for remission suggesting that more active disease could influence the attainment of this outcome.

Figure 1. A. Baseline main demographic, clinical and serological patients' characteristics. **B.** Univariate analysis **C.** Multivariate analysis

A

Baseline characteristics	All patients N=288	Remission at 60 mo. N=210	No remission at 60 mo. N=78
Female, n(%)	250(87.1%)	181 (86.2%)	69 (89.6%)
Male, n(%)	37 (12.9%)	29 (13.8%)	8 (10.4%)
Age, mean(SD)	37.5 (14.2)	37.3 (14.1)	38.4 (14.6)
Caucasian, n(%)	250 (89.6%)	190 (90.5%)	60 (87.2%)
BMI, median(IQR)	22.5 (19.8 - 25.1)	22.3 (19.8 - 25.1)	22.5 (19.8 - 25.4)
ECLAM, median(IQR)	2.5 (1.5 - 4.5)	2.5 (1 - 4)	3 (2 - 4.9)
C3 <= 70 mg/dL, n(%)	105 (43.2%)	76 (42.5%)	29 (45.3%)
C3 mg/dL, median(IQR)	78 (58-97)	78 (58 – 97)	78 (54 – 97)
C4 mg/dL, median(IQR)	12 (8 - 17)	12 (8 - 17.5)	10 (7 - 15)
C4 <= 14 mg/dL, n(%)	152 (63.6%)	109 (60.9%)	43 (71.7%)
CRP > 0.5 mg/dL, n(%)	179 (67.8%)	125 (64.4%)	56 (76.7%)
ESR > 30 mm/hour, n(%)	108 (41.5%)	74 (39.4%)	34 (47.2%)
CRP mg/dL, median (IQR)	1.1(0.30 – 3.28)	1 (0.3 – 3.4)	1.4 (0.5 – 3.2)
ESR mm/hour, median (IQR)	24.5 (14 – 47.2)	24 (14 – 46)	25 (14 – 51)
anti_dsDNA, n(%)	213 (76.6%)	153 (75.7%)	60 (78.9%)
ACR arthritis, n(%)	164 (63.9%)	130 (61.9%)	54 (69.2%)
ACR haematological, n(%)	158 (54.9%)	113 (53.8%)	45 (57.7%)

C

Variables	HR (95% CI for HR)	p-value
C4 level (< 14 mg/dl)	0.6 (0.45-0.82)	**0.001**
ACR arthritis	0.72 (0.54-0.95)	**0.022**
BILAG haematological	0.69 (0.52-0.91)	**0.0096**
CRP> 0.50 mg/dl	0.69 (0.51-0.93)	**0.016**

B

Variables	HR (95% CI for HR)	p-value
ACR malar rash	0.86 (0.64-1.2)	0.31
ACR photosensitivity	1.2 (0.88-1.6)	0.29
ACR oral ulcers	1.1 (0.72-1.5)	0.8
ACR arthritis	0.72 (0.54-0.95)	**0.022**
ACR serositis	1 (0.73-1.4)	0.99
ACR renal disorder	0.77 (0.57-1)	0.057
ACR neurological	0.77 (0.46-1.3)	0.31
ACR haematological	0.94 (0.72-1.2)	0.65
ACR immunological	0.58 (0.36-0.93)	**0.023**
ESR > 30 mm/hour	0.72 (0.54-0.97)	**0.029**
CRP > 0.5 mg/dl	0.69 (0.51-0.93)	**0.016**
C3_level (ref> 70 mg/dl)	0.93 (0.69-1.3)	0.64
C4_level (ref < 14 mg/dl)	0.6 (0.45-0.82)	**0.001**
APL	1.1 (0.8-1.5)	0.58
Anti-dsDNA	0.85 (0.61-1.2)	0.31
BILAG Constitutional	0.76 (0.59-1)	0.093
BILAG Mucocutaneous	0.87 (0.66-1.1)	0.31
BILAG Neuropsychiatric	0.73 (0.42-1.3)	0.25
BILAG Musculoskeletal	0.76 (0.58-1)	0.053
BILAG Cardiorespiratory	0.99 (0.71-1.4)	0.94
BILAG Gastrointestinal	1 (0.54-1.9)	0.97
BILAG Ophthalmic	4 (1.5-11)	**0.0061**
BILAG Renal	0.74 (0.55-1)	**0.048**
BILAG Haematological	0.69 (0.52-0.91)	**0.0096**
PDN dose	1 (1-1)	0.13

INDEX

PO:14:265

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A RULE-BASED FRAMEWORK FOR AUTOMATED IDENTIFICATION OF LONGITUDINAL CLINICAL FEATURES ABOUT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS FROM ELECTRONIC HEALTH RECORDS

A. Ortolan [1], L. Lilli [1], S.L. Bosello [1,2], L. Antenucci [1], C. Masciocchi [1], J. Lenkowicz [1], P.G. Cerasuolo [2], L. Lanzo [1], S. Piunno [2], G. Castellino [3], M. Gorini [3], S. Patarnello [1], M.A. D'Agostino [1,2]

[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS, Roma; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Astra Zeneca, MIND, Milano

Aim. Electronic Health Records (EHRs) contain a wealth of patient data: Artificial Intelligence (AI) and its application Natural Language Processing (NLP) can help to organize and extract longitudinal information from EHRs in complex diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Our aim was to develop a framework combining AI with clinical knowledge to longitudinally characterize SLE patients.

Materials and methods. Data from a training set (development cohort) was used to develop a standardized framework combining AI with human intelligence. The framework adopted the following steps (2,3, and 5 AI-based):

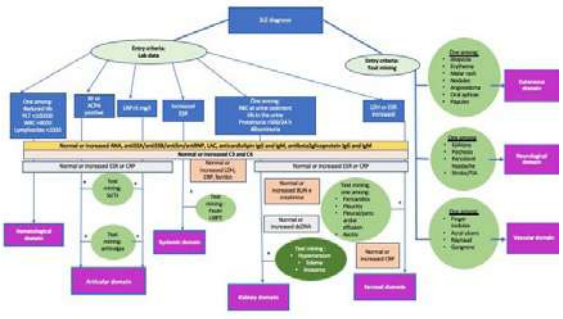
1) ontology definition: relevant SLE attributes characterizing patient status at the time of the visit are defined (i.e. current symptoms, laboratory analysis, therapies, disease activity expressed as SLEDAI-2K);
2) creation of a structured body of knowledge: EHRs are selected and preprocessed;
3) extraction of information specified in step 1 by an automated NLP algorithm;
4) development of a rule-based framework: it is decided how SLE attributes are combined to define disease domains (Figure 1) and disease activity;
5) implementation of the rule based-framework.

The clinical records of 56 patients (excluded from the training set) were used as a validation cohort, and examined by a group of physicians, who manually extracted SLE attributes. Thereafter, accuracy of the NLP algorithm was tested against the gold standard (manual extraction further revised by a second team of clinicians). Furthermore, distribution of SLEDAI-2K extracted with the algorithm (proxy SLEDAI) was compared to the SLEDAI-2K annotated by physicians (manual SLEDAI).

Results. The framework was applied to 262 SLE patients, with a median of 18 (11-28) contacts, in a temporal window of 7 (4-10) years, for a total of 4567 EHRs. In the 56 patients of the validation cohort the most frequently involved disease domains were articular (59%), cutaneous (62%), hematological (60%), neurological (20%), kidney (34%), serosal (20%), systemic (16%) and vascular (30%). Among symptoms, the most frequent were arthromyalgia (78%) and erythema (64%). Antimalarials, traditional immunosuppressant and biologics were used by 79%, 75% and 27% of the patients. These percentages reflected plausible values for an SLE population (face validity). Accuracy [n of true positives and negatives/all observations] for the NLP algorithm was 99-100% for disease domains, 97-99 % for symptoms, and 93-98% for therapies. Variance distribution of SLEDAI and proxy SLEDAI was not significantly different (Levene's test 1.58, p=0.21) (Figure 2). The mean time to extract lupic features through the framework was 10 mins for a cohort of 262 patients, to be compared with an effort of 2 hours per patients through HI.

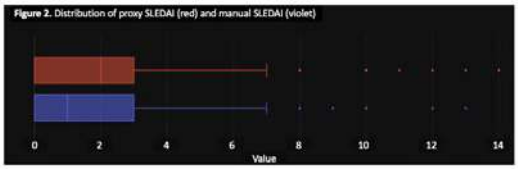
Conclusions. The proposed framework is able to provide a validated longitudinal phenotype characterization for SLE patients. The application of this technique seems promising and feasible, with a relevant spare of human effort.

Figure 1. Rule-based framework for the detection of each SLE domain



Legend. Involved disease domains could be identified either via text mining (cutaneous, neurological and vascular involvement) or via a combination of laboratory examinations, that constituted the entry criteria and text mining (hematological, articular, systemic, kidney and serosal involvement). Lab data indicated in blue squares, and text mining data indicated in light green circles were compulsory in order to fulfill the definition. Other data (ie. dark green circle, salmon squares, yellow squares, grey squares) were considered but were not conditional to fulfilling the definition.
Abbreviations: Hb=Haemoglobin, Plts=Platelets, WBC=White Blood Cell Count; RF=Rheumatoid Factor, ACPA=Anti Cytrullinated Polycyclic Peptide, CRP=C Reactive Protein, ESR= Erithrocyte Sedimentation Rate, RBC=Red Blood Cells, LDH= Lactate Dehidrogenase, ANA= Anti Nuclear Antibodies, SSA= Anti Sjogren's Syndrome A Antibodies, SSB= Anti Sjogren's Syndrome B Antibodies; Sm=Anti Smith Antibodies, LAC= Lupus Anti Coagulant, SJ/TJ= Swollen Joints/Tender Joints*
*at least 2 swollen joint were needed to fulfill the "articular" domain

Figure 2. Distribution of proxy SLEDAI (red) and manual SLEDAI (violet)



INDEX

PO:14:266

OCULAR MICROVASCULAR INVOLVEMENT IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: APPLICATION OF POSTERIOR SEGMENT-OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AS NON-INVASIVE TECHNIQUE

M. Iacovantuono [1], P. Conigliaro [1], S. Ferrigno [1], B. Kroegler [1], A. Bergamini [1], M. Cesareo [2], M.S. Chimenti [1]
[1]University of Rome Tor Vergata, Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Systems Medicine, Rome;
[2]University of Rome Tor Vergata, Ophthalmology, Department of Experimental Medicine and Surgery, Rome

Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS) is a rare autoimmune systemic syndrome where anti-phospholipid antibodies cause arterial, venous and pregnancy morbidities. Ocular abnormalities are observed in 8-88% of patients (1), and although these changes are not considered in the microvascular items of new classification criteria, many vascular ocular changes have been described (2). Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a non-invasive technique for detecting blood flow in the retinal vasculature and has proven effective in evaluating retinal impairment in systemic lupus erythematosus (SLE) patients (3). This study aims to explore the role of OCTA in identifying subclinical microvascular alterations in a PAPS cohort compared to a group of healthy controls (HC) and SLE patients without APS.

A cross-sectional study enrolled consecutive PAPS, HC, and SLE patients, matched for age and sex. OCTA was performed by the AngioVue Imaging System and vessel density (VD) was evaluated as % in both superficial and deep retinal plexi, analyzing whole, parafoveal, and foveal regions. Statistical analysis was conducted via GraphPad Prism v9 using t-test/MannWhitney and Pearson/Spearman tests as appropriate.

The study included 14 PAPS, 34 HC, and 31 SLE patients. Demographic and clinical data are presented in Figure 1A.

OCTA data revealed that PAPS patients had lower VD compared to HC in the superficial whole and parafoveal regions (p=0.01 and p= 0.002, respectively, Figure 1B-C). A trend of hypovascularization was observed in deep superficial and parafoveal VD, even not statistically significant. We observed an increased VD in the deep foveal region in PAPS compared to both HC and SLE patients (p=0.04 and p=0.003, respectively, Figure 1D-E) and also in superficial foveal region compared with SLE patients (p=0.03) (Figure 1F).

Stratifying patients based on obstetric or thrombotic disease, an increased VD in superficial and deep foveal plexi was observed in thrombotic PAPS patients compared to obstetric ones (p= 0.02 for both comparisons).

According to patients' clinical parameters in the PAPS cohort, we observed a negative correlation between disease duration and both deep parafoveal and whole VD (p=0.03, r=-0.4 for both comparisons). Additionally, age also negatively correlate with superficial, deep whole, and deep parafoveal VD (p=0.02, r-0.5; p=0.0001 r=-0.6 and p=0.0007, r=-0.6). No differences were detected in VD according to the thrombotic risk profile (high versus low) and LAC positivity.

Our results show that PAPS patients exhibit increased vascularization in the foveal region compared to HC and SLE patients, while a reduction in superficial whole and parafoveal fields is observed compared to HC.

Moreover, the reduced vascular density correlates with longer disease duration and age. This study is the first to highlight the microvascular alterations detected at the ocular level and to explore the potential role of OCTA in better characterizing clinical manifestations of PAPS.

	PAPS (n=14)	HC (n=34)	SLE (n=31)
female (n/%)	11 (78.5)	16 (80)	23 (88.5)
age (mean ± SD)	48.8 ±13.3	46 ± 8.9	49.6 ± 13.6
disease duration from diagnosis (months)	72 (12-324)	/	180 (11-410)
thrombotic APS (n/%)	8 (57.1%)	/	0 (0)
obstetric APS (n/%)	9 (64.3%)	/	0 (0)
thrombotic + obstetric APS (n/%)	3 (21.4)	/	0 (0)

Figure 1A

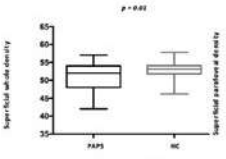


Figure 1B

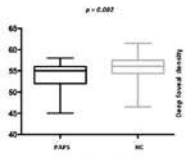


Figure 1C

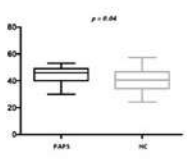


Figure 1D

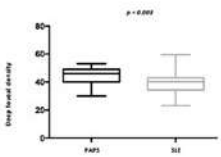


Figure 1E

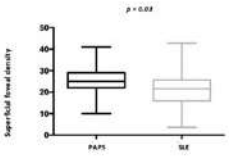


Figure 1F

INDEX

PO:14:267

TRENDS IN DISEASE MANAGEMENT AND MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PREGNANCIES: A RETROSPECTIVE STUDY COMPARING TWO GROUPS OF PREGNANCIES FOLLOWED IN A SINGLE ITALIAN CENTRE IN THE PERIOD 2013-2022 VERSUS 1988-2012

A. Gatti [1], F. Crisafulli [1], C. Sottili [1], M.G. Lazzaroni [1], M. Fredi [1], C. Nalli [1], M. Filippini [1], M. Taglietti [1], S. Zatti [2], R. Orabona [2], F. Franceschini [1], L. Andreoli [1], A. Tincani [1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili of Brescia and University of Brescia; [2]Obstetrics and Gynaecology Unit, ASST Spedali Civili of Brescia

Objectives. In the last decades, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) pregnancies outcome has greatly improved thanks to pregnancy planning, preconception counselling, multidisciplinary follow-up and availability of compatible drugs. However, patients are burdened by an increased risk of disease flares and adverse maternal-fetal events.

The aim of this study was to assess how SLE pregnancies management has changed over time and how this has affected the maternal-fetal outcome.

Methods. We conducted a retrospective observational study comparing SLE (ACR 1997 and/or SLICC 2012 criteria) pregnancies followed in our pregnancy clinic in two different time intervals: Group 1 (1988-2012) versus Group 2 (2013-2022). Twin pregnancies were excluded.

Data were collected from preconception counselling throughout the three trimesters.

Statistical analysis was performed using Mann-Whitney, Fisher or chi-square test when appropriate. $p<0.05$ was considered significant.

Results. 204 pregnancies in 141 SLE patients were included. Compared to Group 1 (n=103), Group 2 (n=101) showed higher age at conception (30 vs 33 years; p=0.013), lower frequency of Caucasian patients and lower rate of performed preconception counselling (90% vs 63%, $p<0.0001$) (Table 1). Moreover, pregnancies in Group 2 showed:

- lower median disease activity (SLEPDAI score) and higher median C4 levels in each trimester (Table 1);
- higher rate of hydroxychloroquine usage (66% vs 92%; $p<0.0001$);
- lower rate of glucocorticoids usage (84% vs 67%; p=0.011) with lower median weekly dose (50mg vs 25 mg; $p<0.00001$).

No statistically significant differences were observed in disease history, pattern of organ involvement, immunosuppressive treatment and maternal-fetal outcome between the two groups (Table 1).

Conclusions. Our data show how the approach to SLE pregnancies management has changed over time thanks to increasing knowledge and awareness in this field, as highlighted by recent recommendations. Notably, a significant reduction in preconception counselling was observed. This unexpected finding is probably due to the increasing number of patients referred to our pregnancy clinic when already pregnant. The consequent lack of preconception counselling, crucial for an adequate risk stratification, together with higher age at conception and higher disease duration, can account for finding the maternal-fetal outcome of the last decade not improved compared to the previous one, despite the documented general management improvement. Indeed, a lower median disease activity was achieved despite a reduced usage of glucocorticoids, which has recently been addressed as an essential measure in all SLE patients, but notably the percentage of live births was high in both groups and the number of complications was low.

Table 1

	Group 1 Pregnancies 1988-2012 (n = 103)	Group 2 Pregnancies 2013-2022 (n = 101)	p-value
DEMOGRAPHIC FEATURES			
Age at SLE diagnosis, years (median; IQR)	24 (20-28)	22 (20-27)	0.110
Age at conception, years (median; IQR)	30 (28-35)	33 (28-36)	0.013
Disease duration at time of conception, years (median; IQR)	5 (3-9)	8 (3-13)	0.005
ART, n (%)	4 (4%)	8 (8%)	0.250
Ethnicity, n (%)			
Caucasian	89 (86%)	76 (75%)	0.040
Performed pre-conception counselling, n (%)	93 (90%)	64 (63%)	< 0.0001
DISEASE ACTIVITY			
Pre-conception data (median; IQR)			
Disease activity (SELENA-SLEDAI)	2.6 (0-4) n=85	1.5 (0-2) n=74	0.003
C3 values	91 (78-106) n=88	87 (78-104) n=78	0.600
C4 values	14 (10-18) n=88	16 (12-20) n=78	0.009
First trimester (median; IQR)			
Disease activity (SLEPDAI)	2.3 (2-4) n=92	1.5 (0-2) n=74	0.003
C3 values	91 (78-106) n=88	87 (78-104) n=78	0.600
C4 values	14 (10-18) n=88	16 (12-20) n=78	0.009
Second trimester (median; IQR)			
Disease activity (SLEPDAI)	2.3 (0-4) n=91	1.5 (0-2) n=85	0.030
C3 values	105 (83-117) n=90	111 (94-123) n=84	0.009
C4 values	14 (11-20) n=90	18 (14-23) n=84	0.003
Third trimester (median; IQR)			
Disease activity (SLEPDAI)	1.9 (0-4) n=86	1.3 (0-2) n=76	0.090
C3 values	109 (97-129) n=84	113 (101-128) n=79	0.300
C4 values	16 (11-20) n=84	18 (14-22) n=79	0.003
MATERNAL-FETAL OUTCOME			
Live births, n (%)	91 (88%)	90 (90%)	0.860
Fetal loss, n (%)			
Early miscarriage (< 10th gestational week)	8 (8%)	9 (10%)	0.800
Late miscarriage (> 10th gestational week)	4 (4%)	1 (1%)	0.180
Perinatal death, n (%)	0 (0%)	1 (1%)	0.500
Preterm deliveries, n (%)			
Early preterm deliveries (< 34th GW)	1 (1%)	3 (4%)	0.370
Late preterm deliveries (> 34th GW)	11 (12%)	19 (20%)	0.120
SGA (< 5th percentile), n (%)	6 (7%)	12 (13%)	0.130
Hypertensive disorders of pregnancy, n (%)			
Pre-eclampsia	5 (5%)	4 (4%)	1.000
Eclampsia	2 (2%)	0 (0%)	0.500
HELLP syndrome	0 (0%)	0 (0%)	1.000

Legend: IQR: Interquartile range; ART: Assisted Reproductive Techniques; SLEPDAI: SLE Pregnancy Disease Activity Index; SGA: Small for Gestational Age; GW: Gestational Week; HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

INDEX

PO:15:268 - PO:15:286 SESSIONE POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (II)

INDEX

PO:15:268

EVOLUTIONARY TRAJECTORY OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE: IMPACT OF THE 2019 EULAR/ACR CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

C. Ciancarella, F. Ceccarelli, L. Picciariello, F. Natalucci, A.I. Celia, C. Garufi, S. Mancuso, S. Truglia, A. Gattamelata, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti

Lupus Clinic, Department of Clinical Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Roma

Purpose. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is a condition characterized by serological evidence of autoimmunity and occurrence of clinical symptoms suggestive of systemic autoimmune diseases, yet not fulfilling specific classification/diagnostic criteria. From an evolutionary point of view, three situations can be observed: UCTD could represent an early stage of a specific autoimmune disease; UCTD could remain stable without progressing to another disease; UCTD could resolve, with the disappearance of clinical and serological symptoms. The early identification of patients at risk to develop a defined disease could help to introduce an appropriate treatment and to prevent chronic damage. Finally, the update of different classification criteria could modify the UCTD epidemiology due to the possibility to capture more patients affected by specific autoimmune diseases. In the present longitudinal, observational, retrospective study we aimed to analyze the evolution of UCTD course, focusing on the impact of 2019 EULAR/ACR classification criteria for SLE.
Methods. Since 2008 we have consecutively collected data about patients diagnosed with UCTD. Indeed, we retrospectively applied the 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria at the first and last visit in our out-patient clinic.
Results. We included 201 UCTD patients [F/M 191/10, median age at first visit 50 years (IQR 19.5), median disease duration at first visit 6 years (IQR 7.5)]. At the first visit, 27 patients (13.4%) already met the 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria. In these patients, the most frequent clinical manifestation was joint involvement (70.4%), followed by thrombocytopenia (29.6%) and positivity for antiphospholipid antibodies (29.6%) (Figure 1). We found a significant association between SLE classification and thrombocytopenia (p=0.0001), serositis (p=0.02), joint involvement (p=0.03), low levels of C3 and C4 (p=0.03, p=0.0001 respectively), positivity for anti-dsDNA/antiSm (p=<0.0001). Logistic regression analysis confirmed the association with thrombocytopenia (OR 25.4, p<0.0001), anti-dsDNA/anti-Sm positivity (OR 18.6, p=0.001), low C4 levels (OR 12.7, p=0.02), joint involvement (OR 4.9, p=0.01). We longitudinally followed the remaining 174 UCTD patients (Figure 2). During a mean observation period of 45.9±35.6 months, 33 patients (18.9%) were lost to follow-up, while 141 patients were followed. At the last visit, additional 11 patients (7.8%) could be classified as having SLE, 3 Sjögren Syndrome, 1 psoriatic arthritis, and 1 rheumatoid arthritis. Indeed, 125 patients (88.6%) remained UCTD and 3 patients (2.1%) experienced a resolution of clinical and serological manifestations.
Conclusions. The results of our analysis confirmed that a relevant proportion of UCTD patients could be reclassified as having SLE according to the most recent classification criteria. Thrombocytopenia, antiDNA/antiSm positivity and low C4 levels represent the most associated factors. However, it should be considered the possible evolution to other autoimmune conditions and serological/clinical remission in a small proportion of patients.

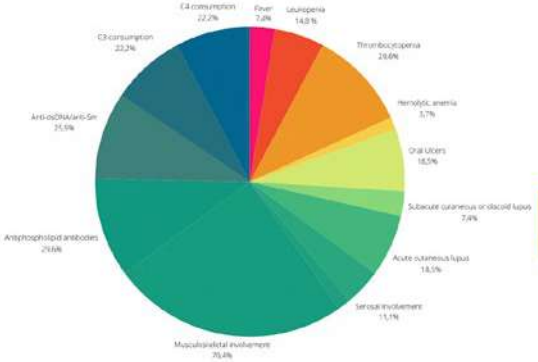


Figure 1: Clinical and laboratory manifestations of SLE patients (N=27) re-classified at first visit according to 2019 EULAR/ACR criteria.

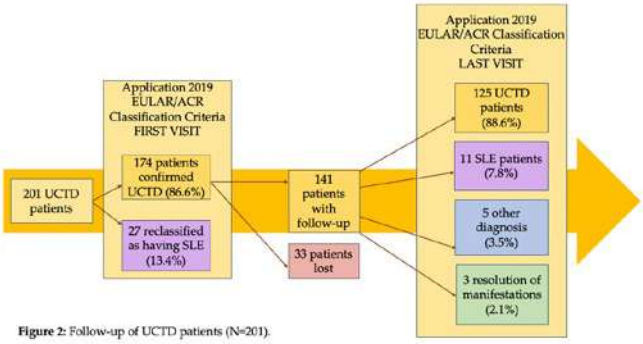


Figure 2: Follow-up of UCTD patients (N=201).

INDEX

PO:15:269

TO WHICH PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS ANIFROLUMAB PRESCRIBED IN CLINICAL PRACTICE IN ITALY? PRELIMINARY INSIGHTS FROM THE MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY REVEAL

C. Cardelli [1,2], C. Tani [1], L. Moroni [3], G.A. Ramirez [3], E. Silvagni [4], F. Nogarin [4], M. Fredi [5], F. Ceccarelli [6], G. De Marchi [7], M. Piga [8], L. Coladonato [9], M. Gatto [10], E. Biancalana [11], J. Blagojevic [12], R. De Angelis [13], L. Manfredi [14], A. Lo Gullo [15], P. Conigliaro [16], A. Cauli [8], L. Quartuccio [7], F. Conti [6], F. Franceschini [5], A. Bortoluzzi [4], L. Dagna [3], M. Mosca [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [2]Department of Medical Biotechnologies, University of Siena; [3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS Ospedale San Raffaele – San Raffaele University, Milan; [4]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara - AOU S. Anna, Ferrara; [5]Rheumatology and Clinical Immunology Unit - ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili of Brescia and University of Brescia; [6]Rheumatology Unit, Dep. of Clinical Internal Anaesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza University of Rome; [7]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DAME), University of Udine; [8]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari; [9]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), University of Bari; [1] Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin - AO Mauriziano, Turin; [11]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [12]Division of Rheumatology, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [13]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Jesi; [14]Department of Internal Medicine, Marche University Hospital, Ancona; [15]Rheumatology Unit, ARNAS Garibaldi Hospital, Catania; [16]Rheumatology Unit, Department of Medicina dei Sistemi, Tor Vergata University of Rome

Purpose. Anifrolumab (ANI) is a type I interferon receptor antagonist recently approved for the treatment of moderate-to-severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE). REal world eVidencE of Anifrolumab in systemic Lupus erythematosus (REVEAL) is a multicenter observational study aimed at collecting real-word data on ANI use, which to date are still limited. The aim of this work is to characterise SLE patients currently prescribed ANI in Italian daily clinical practice.

Materials and methods. Adult SLE patients (2019 EULAR/ACR criteria) were enrolled at ANI prescription. Clinico-demographic features, previous therapies and SLICC-DI were retrieved from clinical charts at enrollment, together with the collection of actual data on disease activity (SLEDAI-2K, SLE-DAS, Physician Global Assessment, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index - CLASI, joint count), concomitant therapies and patients' quality of life (LIT and FACIT-F). Potential differences were analysed between patients who started ANI through early access program (EAP) and those who started treatment after marketing authorization.

Results. We included 84 patients from 15 Italian centers, mostly female (91.7%) and Caucasian (94.0%), with a median age of 46 years (IQR 36-55) and a median disease duration of 11 years (IQR 4-18). Of these, 31 (36.9%) had started ANI through EAP. Active disease manifestations at the time of ANI prescription were in most cases mucocutaneous (62/84, 73.8%), articular (46/84, 54.8%) and haematological (18/84, 21.4%). All but one of the patients had previously received glucocorticoids (98.8%). Three patients (3.6%) were naive to immunosuppressants (IS, both conventional and biological) and in 20 cases (23.8%) ANI was the first biological drug prescribed. Patients not naive to biological therapy had been mostly treated with belimumab (55/64, 85.9%), followed by rituximab (12/64, 18.8%). Whereas most patients started ANI in combination with one or more traditional IS (50/84, 59.5%), in 5 cases (6.0%) ANI was added to antimalarial monotherapy. More than half of the patients had a history of Herpes Zoster (44/84, 52.4%) and about the same percentage (46/84, 54.8%) had received at least one dose of Herpes Zoster vaccine before starting ANI. Table 1 depicts the detailed characteristics of the cohort. Patients treated through EAP had previously been treated more often with bDMARDs (p=0.02) and with a higher number of conventional IS (2.9±1.4 vs 2.0±1.1, p=0.003).

Conclusions. This is one of the first studies to characterise the real-word use of ANI in the management of SLE patients in Italy. Most of the patients receiving ANI were DMARDs-experienced, but for a non-negligible proportion of them ANI was the first biological DMARD. Mucocutaneous and joint involvement are confirmed as the main indications for prescribing ANI. Ongoing prospective data collection will allow to define which patients may benefit most from ANI, even as a first-line DMARD.

Table 1. Baseline characteristics of the whole cohort of SLE patients (N=84).

Female	77 (91.7%)
Age[1] [years]	46 (36-55)
Disease duration[1] [years]	11 (4-18)
Ethnicity: Caucasian / non-Caucasian	79 (94.0%) / 5 (6.0%)
Organ involvement *[cumulative / ongoing]*	
Mucocutaneous	76 (90.5%) / 62 (73.8%)
Articular	75 (89.3%) / 46 (54.8%)
Haematological	47 (56.0%) / 18 (21.4%)
Renal	17 (20.2%) / 5 (6.0%)
Serositis	19 (22.6%) / 2 (2.4%)
Neuropsychiatric	6 (7.1%) / 0
Active serology at baseline (anti-dsDNA and/or hypocomplementemia)	68 (81.0%)
Secondary Antiphospholipid Syndrome	8 (9.5%)
Secondary Sjögren's Syndrome	7 (8.3%)
Comorbidities	
Obesity	7 (8.3%)
Arterial hypertension	22 (26.2%)
Diabetes mellitus	5 (6.0%)
Dyslipidaemia	7 (8.3%)
Fibromyalgia	16 (19.0%)
Thyroid disease	17 (20.2%)
Malignancy	3 (3.6%)
Previous glucocorticoids (GCs)	83 (98.8%)
Cumulative GCs dosage[1] [g]	10.3 (6.8-18.5)
Cumulative GCs dosage in the year before ANI prescription[1] [g]	2.0 (1.1-4.0)
Previous csDMARDs	79 (94.0%)
N° of previous csDMARDs[1]	2 (1-3)
Previous bDMARDs	64 (76.2%)
N° of previous bDMARDs[1]	1 (1-1)
Previous csDMARDs+bDMARDs	62 (73.8%)
Concomitant therapies	
Hydroxychloroquine (HCQ)	61 (72.6%)
Glucocorticoids	74 (88.1%)
GCs daily dose[1] [mg prednisone-equivalent]	5.0 (3-10)
Immunosuppressants	50 (59.5%)
Methotrexate	23 (27.4%)
Azathioprine	5 (6.0%)
Mycophenolate Mofetil	15 (17.9%)
Cyclosporin	6 (7.1%)
Tacrolimus	2 (2.4%)
HCQ only / GCs only	5 (6.0%) / 13 (15.5%)
SLEDAI-2K[1]	8 (6-10)
SLE-DAS[1]	7.31 (5.89-10.60)
SLICC-DI >0	38 (45.2%)
SLICC DI[1]	2 (1-3)
CLASI activity[1] / damage[1] (in patients with mucocutaneous involvement)	9 (4-15) / 1 (0-3)
Tender joints[1] / Swollen joints[1] (in patients with joint involvement)	5 (3-8) / 2 (0-4)
Physician Global Assessment[1] (0-3)	1.4 (0.8-2.0)

[1] Median (IQR)

INDEX

PO:15:270

EFFICACY OF BELIMUMAB IN DIFFERENT PHENOTYPES OF JOINT AND SKIN MANIFESTATIONS OF SLE: PRELIMINARY DATA FROM THE NEW NATIONAL BELIMUMAB IN REAL LIFE SETTING STUDY-NEW JOINT AND SKIN (BERLISS-NEJS)

M. Bracalenti [1], M. Zen [1], M. Tizian [1], E. Ruffato [1], A. Cauli [2], L. Cavagna [3], R. De Angelis [4], G. Emmi [5,13], R. Gerli [6], M. Govoni [7], A. Lo Gullo [8], S. Negrini [9], L. Quartuccio [10], M. Rossini [11], C. Salvarani [12], P. Tomietto [13], A. Vacca [14], A. Doria [1], L. Iaccarino [1]

[1]University of Padova; [2]University of Cagliari; [3]University of Pavia; [4]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [5]University of Firenze; [6]University of Perugia; [7]University of Ferrara; [8]Garibaldi Hospital, Catania; [9]University of Genova; [10]University of Udine; [11]University of Verona; [12]University of Modena and Reggio Emilia, Modena-Reggio Emilia; [13]University of Trieste; [14]University of Bari

Aim of the study. To evaluate the efficacy of belimumab on different skin and joint manifestations of the disease in a nationwide prospective multicenter cohort (BeRLISS-NeJS) of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods. In this retrospective observational study, we stratified adult SLE patients treated with belimumab (10 mg/kg/month EV or 200 mg/week SC) based on the joint (nondeforming non-erosive arthritis -NDNE-, Jaccoud's arthropathy and rhupus) and skin phenotype (acute, subacute, chronic, cutaneous vasculitis, alopecia/lupus hair, livedo reticularis) at belimumab initiation. We analyzed the variation of DAS28, CLASI-A, CLASI-D scores at baseline, 12, 24, 36 months of follow-up. Parametric and nonparametric tests were used according to the data distribution.

Results. A total of 443 patients was enrolled (F=394; 88.9%); mean age at diagnosis 29.9±13.2 years, mean treatment duration 52.2±38.0 months. At belimumab initiation 272 patients had joint manifestations (61.4%): 221 NDNE (50.7%), 30 Jaccoud's arthropathy (6.9%) and 21 rhupus (4.8%); 231 patients (52.1%) had skin manifestations: 112 acute (25.9%), 54 subacute (12.5%) and 18 chronic cutaneous lupus (4.2%), 48 cutaneous vasculitis (11.1%), 23 livedo reticularis (5.3%), 79 alopecia/lupus hair (18.2%).

DAS28 and CLASI-A scores decreased from baseline at 12, 24, and 36 months in all phenotypes (Tables 1 and 2).

A statistically significant decrease in DAS28 compared with baseline was reported at 6 and 12 months for NDNE (p<0.001), Jaccoud's arthropathy (p=0.005) and rhupus (p=0.011). Significant further improvement of DAS28 in patients with NDNE was also observable when comparing DAS28 at 6 versus 12 months (p=0.046).

A statistically significant decrease in CLASIa from baseline was observed at as early as 6 months for the acute (p<0.001) and subacute phenotype (p<0.001), as late as 12 months for the chronic one (0-6months p = 0.297, 0-12 months p=0.003) and as late as 18 months for livedo reticularis (0-12 months p=0,066, 0-18 months p=0,027). No significant decrease in CLASIa was found for the other nonspecific skin manifestations of SLE.

CLASId scores remained approximately stable at 36 months compared with baseline for all specific skin phenotypes (p=0.508, p=1.000, p=0.770, respectively).

Conclusions. Belimumab was effective at reducing joint involvement activity at 6, 12, 24 and 36 months with significant decrease in DAS28 being observable as early as 6 months from treatment start across all joint phenotypes. Significant CLASIa reduction was achieved at 6 months for the acute and subacute phenotype, but at 12 months in the chronic phenotype. CLASId stability hints at a lessened damage accrual over the span of 36 months across all skin specific phenotypes.

Joint phenotype	NDNE	Jaccoud's arthropathy	Rhupus
DAS28 at baseline (n=257)	**3.7 (2.7 - 4.5)**	**4.1 (3.1-5.1)**	**4.3 (3.2-5.2)**
Baseline vs 6 months	*p<0.001*	*p=0.005*	*p=0.011*
DAS28 at 6 months (n=230)	**2.2 (1.6-2.9)**	**2.8 (1.5-3.6)**	**2.8 (2.0-4.6)**
6 vs 12 months	*p=0.046*	*p=0.595*	*p=0.522*
DAS28 at 12 months (n=207)	**2.0 (1.5 - 2.8)**	**2.1 (1.7-3.3)**	**3.2 (2.3-4.0)**
12 vs 18 months	*p=0.224*	*p=0.197*	*p=0.841*
DAS28 at 18 months (n=173)	**1.9 (1.2-2.5)**	**2.2 (1.7-3.8)**	**3.3 (2.1-5.3)**
18 vs 24 months	*p=0.094*	*p=0.563*	*p=0.162*
DAS28 at 24 months (n=158)	**1.6 (1.1-2.4)**	**1.8 (1.6-3.4)**	**2.5 (2.0-3.2)**
24 vs 30 months	*p=0.554*	*p=0.954*	*p=0.705*
DAS28 at 30 months (n=145)	**1.6 (0.1-2.4)**	**2.5 (1.6-3.6)**	**2.4 (1.9-4.4)**
30 vs 36 months	*p=0.738*	*p=0.563*	*p=0.925*
DAS28 at 36 months (n=118)	**1.6 (1.2-2.5)**	**2.1 (1.4-2.7)**	**2.7 (2.1-3.7)**
Baseline vs 36 months	*p<0.001*	*p<0.001*	*p=0.047*

Table 1. Stratification of DAS28 score variation for different joint phenotypes. DAS28 scores are reported as median and interquartile range. P values were assessed by Friedman's test.

Cutaneous phenotype	Acute	Subacute	Chronic
CLASIA at baseline (n=231)	**3.5 (1.0-6.0)**	**5.0 (2.0-8.0)**	**6.0 (2.0-7.0)**
Baseline vs 6 months	*p<0.001*	*p<0.001*	*p=0.297*
CLASIA at 6 months (n=214)	**1.0 (0.0-3.0)**	**2.0 (0.0-5.0)**	**2.0 (0.0-6.0)**
6 vs 12 months	*p=0.416*	*p=0.215*	*p=0.005*
CLASIA at 12 months (n=193)	**0.0 (0.0-2.0)**	**0.0 (0.0-3.5)**	**2.0 (0.0-3.0)**
12 vs 18 months	*p=0.321*	*p=0.821*	*p=1.000*
CLASIA at 18 months (n=168)	**0.0 (0.0-0.0)**	**0.0 (0.0-2.5)**	**1.0 (0.0-2.0)**
18 vs 24 months	*p=0.682*	*p=0.496*	*p=0.655*
CLASIA at 24 months (n=150)	**0.0 (0.0-0.0)**	**0.0 (0.0-2.5)**	**0.5 (0.0-2.0)**
24 vs 30 months	*p=0.825*	*p=0.850*	*p=0.351*
CLASIA at 30 months (n=130)	**0.0 (0.0-2.0)**	**0.0 (0.0-2.0)**	**2.0 (0.5-5.0)**
30 vs 36 months	*p=1.000*	*p=1.000*	*p=0.707*
CLASIA at 36 months (n=104)	**0.0 (0.0-0.0)**	**0.0 (0.0-1.0)**	**2.0 (0.0-2.5)**
Baseline vs 36 months	*p<0.001*	*p<0.001*	*p<0.001*

Table 2. Stratification of CLASIa score variation for different skin phenotypes. CLASIa scores are reported as median and interquartile range. P values were assessed by Friedman's test.

INDEX

PO:15:271

LA MODULAZIONE DEGLI ECTOENZIMI E DELL'ADENOSINA NEL LES: NUOVE PROSPETTIVE NELLA PROFILAZIONE DEL PAZIENTE

S. Parisi, M.C. Ditto, G. Tanti, F. Ghellere, S. Panaro, C.L. Peroni, F. Pileio, F. Piccione, E. Fusaro
SC Reumatologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Scopo del lavoro. Diverse molecole e enzimi svolgono ruoli cruciali nel metabolismo e nella regolazione dell'adenosina, una molecola che ha importanti funzioni biologiche, inclusa la modulazione dell'infiammazione e delle risposte immunitarie. Il CD38 è un enzima di superficie cellulare che converte il NAD+ in ADP-ribosio ciclico, regolando indirettamente la produzione di adenosina. L'ENPP1 (PC1), un enzima di membrana, idrolizza i nucleotidi, convertendo l'ATP in AMP, che può diventare adenosina. Il CD39 idrolizza ATP e ADP in AMP, preparando il substrato per il CD73, che trasforma AMP in adenosina, cruciale nel metabolismo extracellulare dei nucleotidi. L'adenosina prodotta può quindi esercitare le sue funzioni regolatorie tramite i recettori dell'adenosina presenti sulla superficie cellulare.
I livelli trascrizionali di enzimi come CD38, PC1, CD39 e CD73 sono alterati in patologie infiammatorie come Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e sono correlati alla modulazione di citochine circolanti. L'inibitore del CD38, Daratumumab, ha mostrato miglioramenti nei sintomi articolari e rallentato la progressione della malattia in modelli animali e pazienti con AR e LES. L'iperespressione del CD38 in malattie autoimmuni lo rende un potenziale bersaglio terapeutico. Tuttavia, le implicazioni cliniche e patogenetiche rimangono incerte.
Lo studio mira a comprendere meglio il ruolo di questi enzimi, i fattori che regolano la loro espressione e gli effetti della loro modulazione nelle malattie infiammatorie.
Materiali e metodi. In questa prima fase dello studio (osservazionale e prospettico) sono stati selezionati pazienti affetti da LES. L'espressione di CD38, PC1, CD39 e CD 73 è stata analizzata con citofluorimetria sulle PBMC (plasmablasti e B cell) ottenute da prelievo di sangue periferico rispettivamente alla visita basale (T0), prima di iniziare la terapia secondo pratica clinica e dopo 6 mesi di osservazione (T6). I pazienti sono stati sottoposti al (T0) e al (T6) alle valutazioni cliniche, clinimetriche e laboratoristiche atte, secondo pratica clinica, a valutare l'attività di malattia e l'impegno d'organo.
Risultati. Sono stati reclutati 35 Pazienti (4M/31F) consecutivi affetti da LES secondo i Criteri EULAR/ACR 2019 in trattamento farmacologico con immunomodulanti (vedi caratterischie in Tab. 1 e Fig. 1). Quello che emerge da una nostra prima valutazione esplorativa è che l'espressione degli ectoenzimi sulle diverse popolazioni cellulari analizzate hanno mostrato correlazioni significative con l'attività di malattia e l'impegno d'organo (vedi Tab. 2). In particolare, analizzando le due popolazioni cellulari, l'espressione di CD39 e PC1 sembra correlare con l'impegno renale e la maggiore attività di malattia. Mentre il CD73 sembra avere un ruolo protettivo sulle manifestazioni d'organo.
Conclusioni. In questa analisi prelinimare emerge il potenziale ruolo degli ectoenzimi come biomarcatori dell'evoluzione della malattia e del coinvolgimento d'organo, nonché come possibili target terapeutici. Saranno necessari studi su un numero maggiore di pazienti e su ulteriori popolazioni cellulari per confermare questi risultati.

Caratteristiche	Valore
Età (m±ds)	48.56±16.76
Durata di Malattia (m±ds)	9.32±6.10
SLEDAI (m±ds)	8±6.72
Terapia steroidea (m±ds)	7.87±5.67
Terapia immunomodulante (n/tot)	
HCQ	35/35
AZA	11/35
MTX	4/35
LFN	1/35
MMF	12/35
CYA	5/35
CYC	2/35
BEL	15/35
ANI	1/35
RTX	3/35

Tab.1 Caratteristiche dei paziente analizzati

Plasmablasti			
Marker	**Variabili Cliniche**	**Correlation**	**P-value**
CD38	Proteinuria	0.35	0.046
CD39	Versamento pleurico/pericardico	-0.496626	0.003
CD73	Lesioni cutanee acute	-0.492469	0.003
PC1	GN Classe III IV	0.365448	0.033
Bcell			
CD39	Proteinuria	0.360	0.036
	Nefrite	0.375	0.013
PC1	SLEDAI	0.413	0.002
	Proteinuria	0.264	0.049
	Nefrite	0.333	0.034
	GN Classe III IV	0.409	0.012

Tab.2 Correlazione tra espressione CD nelle popolazioni cellulari analizzate e attività di malattia/interessamento d'organo



Fig.1 Manifestazioni lupiche principali nella coorte di pazienti (%)

INDEX

PO:15:272

DESCRIZIONE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LES IN TRATTAMENTO CON BELIMUMAB DOPO 10 ANNI DALLA SUA INTRODUZIONE: DATI PRELIMINARI SU EFFICACIA A LUNGO TERMINE E SICUREZZA

S.E.L. Della Pina [1], A. Caproli [1], G. Babaglioni [2], S. Piantoni [1], C. Nalli [2], M. Fredi [1], F. Franceschini [1]
[1]UO Reumatologia ed Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;
[2]SC Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia, Farmacologia e Tossicologia Clinica, Dipartimento di Medicina Mo, Brescia

Scopo del lavoro. In Italia, Belimumab (BEL) è disponibile dal 2013; ad oltre 10 anni dalla sua approvazione i dati disponibili dimostrano che è associato ad un miglioramento degli outcomes quali la riduzione dell'uso e della dose giornaliera di GC, la riduzione dei flares e la prevenzione della progressione del danno. Scopo di questo studio è stato analizzare l'utilizzo di BEL nella real life in una coorte monocentrica, esaminando l'efficacia, la retention rate e i principali motivi di sospensione.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato le cartelle cliniche di 87 pazienti con diagnosi di LES seguiti presso la nostra Lupus Clinic dal 2013 al 2024 ed in terapia con BEL, valutandone le caratteristiche demografiche, la durata di malattia prima dell'introduzione di BEL, il dominio attivo a T0, la presenza di eventi avversi severi (AES) e la retention-rate del farmaco. I pazienti sono stati poi divisi in due gruppi: in terapia con BEL (CB) e non più in terapia con BEL (SB) all'ultimo f-up (LF). È stato eseguito un confronto tra CB e SB riguardo la terapia concomitante, l'attività di malattia (SLEDAI) e il danno cumulativo (SLICC) a T0. Il gruppo CB è stato poi valutato a T0 e LF. Per il gruppo SB sono state infine esaminate le cause della sospensione e le modifiche terapeutiche successive.

Risultati. L'87,3% (n=76) dei pazienti erano caucasici, l'89,7% (n=78) erano donne e l'età media alla diagnosi di LES era 30,3 anni (±12,1). La durata del f-up prima dell'introduzione di BEL era 12,2 anni (±10,3). I principali domini di malattia attivi a T0 erano: articolare (n=38, 45%), sierologico e cutaneo (rispettivamente n=36, 43% e n=35, 42%). Si sono registrati 10 AES infettivi in tutta la coorte. Le caratteristiche di CB e SB a T0 sono descritte in Tabella I: si nota come i pazienti CB avevano un f-up significativamente più lungo di quelli SB. Per i CB a LF la continuazione di BEL si associava ad una riduzione statisticamente significativa dell'uso di GSc, csDMARS e dello SLEDAI e ad un aumento dei pazienti in LLDAS (n= 49, 89,1%) e in remissione DORIS (n=42, 76,4%), come descritto in Tabella II. Per i due gruppi CB e SB, la durata media del f-up è stata rispettivamente di 74,3 mesi (±32,8) e 45,7 mesi (±34,5). Le cause di sospensione e le modifiche terapeutiche del gruppo SB sono descritte in Tabella3: il 57,8% (n=11) sospendeva per inefficacia secondaria e introduceva nel 73,3% (n=11) un altro bDMARDs che nell'81,8% (n=9) era Anifrolumab.

Conclusioni. In accordo con le attuali evidenze della letteratura anche i dati preliminari della nostra coorte monocentrica confermano la sicurezza e l'efficacia di BEL nella riduzione dell'uso e della dose giornaliera di GCs e csDMARDs e il raggiungimento di migliori outcomes.

Tabella 1. Confronto tra pazienti CB) ed SP a T0 e LF.

	CB a T0 n=62 (71,2%)	SB a T0 n=20 (23%)	p value
Anni di malattia	13,1 (±9,3)	9,6 (±12,4)	**p=0,024**
SLEDAI	7,5 (±3,4)	5,8 (±2,41)	p=0,1465
GCs n	55/59 (93,2%)	19/20 (95%)	p=1,000
GCs mg/die	9,6 (±9,07)	12,7 (±7,6)	p=0,057
HCQ n	46/60 (76,7%)	13/20 (65%)	p=0,380
csDMARDS n	48/60 (78,7%)	12/20 (60%)	p=0,140
SLICC	0,7 (±1,01)	0,7 (±0,8)	p=1,000

GCs= Glucocorticoidi; HCQ= Idrossiclorochina; csDMARDs= Conventional Sintentic Disease Modifying Antirheumatic Drugs; bDMARDS=Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs. Le variabili categoriche sono state riportate come proporzione e/o percentuale, le variabili continue sono state espresse come valori medi (± deviazione standard). Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test unidirezionale di Anova o Mann-Whitney, le variabili categoriche con il test del Chi quadrato o il test esatto di Fisher.

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti CB a T0 e a LF.

	CB a T0 (n=62)	CB a LF (n=62)	p value
GCs n	55/59 (93,2%)	22/55 (40%)	**p< 0.0001[1]**
GCs mg/die	9,66 (±9,07)	3,5 (±4,8)	**p< 0.0001**
HCQ n	46/60 (76,7%)	46/55 (83,6%)	p=0,3425
csDMARDs n	48/60 (78,7%)	30/55 (54,5%)	**p=0,0095[2]**
SLEDAI	7,5 (±3,4)	1,7 (±1,8)	**p< 0.0001**
LLDAS	6/55 (11%)	49/55 (89,1%)	**p< 0.0001[3]**
DORIS	0/55 (0%)	42/55 (76,4%)	**p< 0.0001[4]**
SLICC	0,7 (±1,01)	0,62 (±0,92)	p=0,7208

[1]OR=20,63 (95% CI 6,532-65,12); [2]OR=3,07 (95% CI 1.368-6.923); [3]OR=0,01 (95% CI 0.004611 0.05081); [4]OR= 0,002 (95% CI 0.0001683 0.05047).
GCs= Glucocorticoidi; HCQ= Idrossiclorochina; csDMARDs= Conventional Sintentic Disease Modifying Antirheumatic Drugs; bDMARDS=Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs.

Tabella 3. Cause di sospensione di BEL e modifiche terapeutiche dei CB a LF

Cause di sospensione di BEL		
Inefficacia primaria		2/19 (10,5%)
Inefficacia secondaria		11/19 (57,9%)
AES		1/19 (5,3%)
Decisione del paziente		2/19 (10,5%)
Perso al f-up		3/19 (15,8%)
Modifiche terapeutiche		
Introduzione di altro bDMARDS		11/15 (73,3%)
	Anifrolumab	9/11 (81,8%)
	Rituximab	1/11 (9%)
	Abatacept	1/11 (9%)
Introduzione di altro csDMARDS		1/15 (6,7%)
Restante terapia invariata		3/15 (20%)

INDEX

PO:15:273

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E LA SINDROME DI SJOGREN (SjS) SONO DUE FACCE DELLO STESSO SPETTRO DI MALATTIA?

G. Franchi [1], S.P. Silva [2], F. Bottazzi [1], V. Morandi [1], D. Sorace [1], A. Paladini [3], G. Zanframundo [1], V. Codullo [1], C. Montecucco [1], L. Cavagna [1]

[1]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Centro Académico Clínico Egas Moniz Health Alliance, Unidade Local de Saúde Região de Aveiro, Aveiro, Portugal; [3]Università Politecnica delle Marche, Ancona

Obiettivi. Il LES e la SjS sono connettiviti caratterizzate da molte similarità cliniche, laboratoristiche e immunopatologiche, tali per cui la diagnostica differenziale non sempre è agevole, considerando anche il fatto che non raramente queste due malattie si presentano in overlap. In questo studio, il nostro obiettivo è di valutare e confrontare le differenze cliniche, sierologiche, immunologiche e terapeutiche nei pazienti con LES e SjS primitiva (pSjS), comprenderne le caratteristiche distintive o condivise.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo includendo pazienti con LES secondo i criteri classificativi SLICC 2012 e/o ACR-EULAR 2019 e con pSjS secondo i criteri classificativi ACR-EULAR 2016, afferenti alla nostra UOC tra marzo 2023 e marzo 2024. I pazienti che soddisfacevano entrambi i criteri venivano classificati come LES-SjS. La statistica è stata condotta mediante SPSS v. 27 impiegando Chi-Square Test, Fischer's Exact Test, ANOVA o Kruskal-Wallis test a seconda del caso; seguiva analisi post-hoc in caso di significatività statistica con correzione di Bonferroni, a influenzare il livello di significatività, inizialmente posto a $p<0.05$.

Risultati. Sono stati inclusi 283 pazienti, 121 con LES (43%), 131 con pSjS (46%) e 31 con LES-SjS (11%). Il gruppo LES-SjS risultava più anziano all'esordio e all'inclusione, con decorso più lungo di malattia. Sindrome sicca, fenomeno di Raynaud e interstiziopatia polmonare erano più frequenti nei pazienti con pSjS e LES-SjS. I pazienti con LES e LES-SjS avevano maggior coinvolgimento cutaneo (lupus cutaneo acuto, alopecia e aftosi orale) e presentavano più frequentemente citopenie, glomerulonefrite e artrite. Sierositi e anemia emolitica erano maggiormente presenti nel gruppo LES. Anti-SSA, anti-SSB, fattore reumatoide (FR) e ipergammaglobulinemia erano più frequenti nei gruppi SjS e LES-SjS. Ipocomplementemia, anti-dsDNA e antifosfolipidi erano maggiormente osservati nei pazienti con LES. I pazienti con LES anti-SSA/Ro positivi avevano più spesso sindrome sicca, aftosi orale, ipergammaglobulinemia, anti-Sm +, anti-SSB/La + e FR+. Il LAC era invece maggiormente presente nei LES anti-SSA/Ro negativi. Non sono state riscontrate differenze negli score di attività di malattia e di danno tra i vari gruppi. Per quanto riguarda il trattamento, i pazienti con LES risultavano più spesso in terapia con steroidi, idrossiclorochina e immunosoppressori.

Conclusioni. Come atteso, nonostante molti aspetti clinici e sierologici simili, i pazienti con LES e SjS si configurano più spesso come soggetti con caratteristiche distintive tra loro, mentre i pazienti con LES-SjS come un sottogruppo con caratteristiche cliniche e sierologiche in overlap. Differenziandoli sulla base della presenza degli anti-Ro/SSA, i pazienti con LES anticorpo positivi erano più simili ai pazienti con SjS rispetto ai LES anticorpo negativi. Ciò solleva la possibilità che le due condizioni, LES e SjS, facciano parte di uno stesso spettro. Sono necessari ulteriori studi per comprenderne la fisiopatologia di base e i biomarcatori e per migliorare la gestione di questi pazienti.

INDEX

PO:15:274

PIASTRINOPENIE AUTOIMMUNI E LES: APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO IN UNA POPOLAZIONE DI 21 PAZIENTI

F.E. Coviello, C. Rotondo, L. Nardella, A. Carafa, N. Maruotti, A. Corrado, F.P. Cantatore
Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. La piastrinopenia autoimmune (ITP) è una patologia immunomediata caratterizzata da valori di piastrine inferiori a 100x109/L. In clinica reumatologica tende ad associarsi ad altre patologie che caratteristicamente causano un attacco autoimmune contro cellule ematiche, in primis LES e APS. Il trattamento è indicato in caso di PLT<20-30x109/L o per valori di piastrinopenia meno grave ma associati a sanguinamento. Il presente lavoro passa in rassegna diversi approcci terapeutici condotti in una popolazione di pazienti affetti da ITP.
Materiali e metodi. Il campione in esame è costituito da 21 pazienti ricoverati da giugno 2021 a gennaio 2024 presso il nostro centro, ove si è posta diagnosi di ITP e impostata terapia per l'acuzie e il mantenimento della malattia.
Risultati. Nella popolazione in esame l'età media è di 57 anni al momento del ricovero (range 33 - 78 anni, rapporto F:M circa 6:1); 10 pz avevano diagnosi di LES, 4 altre connettiviti (Sjögren, UCTD, SSa), 2 artrite reumatoide; in 7 pazienti anche diagnosi di APS secondaria, in 8 c'era evidenza laboratoristica di anticorpi anti-piastrine. Degli individui considerati il 57% era stato precedentemente trattato, prevalentemente con supporto trasfusionale, Ig e.v. o TPO-Ras, presso altri centri reumatologici o ematologici. L'approccio terapeutico all'emergenza è stato nel 62% dei pazienti con terapia steroidea, 2 dei quali trattati con boli di 1g/die, 6 con 1mg/kg/die ed i restanti con dosaggi inferiori; in 4 (25% del totale) alla terapia steroidea si è aggiunta la somministrazione di Ig e.v., al dosaggio cumulativo di 2g/kg in 5 giorni, con efficacia clinica. In due casi, per valori di PLT<5x109, si è posta necessità di supporto trasfusionale preventivo con pool piastrinico. Come terapia di mantenimento in caso di connettivite o APS si è impostato in 8 pazienti MMF (1-2g/die), in 6 HCQ (1,4-7g/sett), in 2 AZA (100mg/die). In soltanto due pazienti (in terapia di fondo con MMF 2g/die) si è reso necessario, per ripresentazione clinico/laboratoristica dell'acuzie, un nuovo ciclo di Ig e.v. Gli altri pazienti sono stati persistentemente in remissione per un tempo medio di follow-up di 12±6 mesi. La presenza di anticorpi anti-piastrine risulta correlata nel 75% dei pazienti a diagnosi di connettivite (50% LES) e non risulta tuttavia correlata a un profilo di più alto rischio clinico, infatti solo il 25% di questi pazienti è stato avviato a Ig e.v. e circa il 37% a terapia steroidea ad alte dosi (1 mg/kg/die o bolo).
Conclusioni. La prevalenza di crisi piastrinopeniche più gravi, necessitanti di ospedalizzazione e terapia con boli di steroide e Ig e.v. (contestualmente al supporto trasfusionale) risulta associata a LES. La terapia di fondo con MMF o AZA sembra avere un buon profilo di efficacia raggiungendo la remissione clinica stabile nel tempo per almeno 12 mesi.

INDEX

PO:15:275

NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN FASE DI REMISSIONE, I LIVELLI SIERICI DI BAFF/BLYS MISURATI AL MOMENTO DELLA SOSPENSIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSORE SONO PIÙ ELEVATI NEI PAZIENTI CON SUCCESSIVE RIACUTIZZAZIONI

I.A. Gennaio, M. Zen, C. Cruciani, F. Vesentini, F. Arru, Z. Rahme, G. Hulej, N. Merra, C. Franco, L. Iaccarino, A. Ghirardello, A. Doria
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Padova

Scopo del lavoro. Lo scopo è stato quello di valutare i predittori sierologici di riacutizzazione in pazienti con LES che hanno interrotto le terapie immunosoppressive dopo aver raggiunto la remissione.
Materiali e metodi. Sono stati valutati pazienti con diagnosi di LES (criteri ACR, SLICC/ACR o EULAR/ACR) avvenuta tra il 1990 e il 2018, attualmente in follow-up, che avessero interrotto la terapia immunosoppressiva a causa del raggiungimento della remissione di malattia, definita come SLEDAI-2K=0 in pazienti in terapia immunosoppressiva e/o antimalarica stabile e/o prednisone inferiore o uguale a 5 mg/die. Le riacutizzazioni sono state definite sulla base dello SLEDAI-Flare-Index. I livelli sierici di C3c, C3a, BAFF/BLyS, APRIL, anticorpi anti-C1q e anti-pentrassina 3 (PTX3) sono stati misurati entro 6 mesi dalla sospensione delle terapie immunosoppressive con kit ELISA disponibili in commercio. È stato utilizzato il test di Mann-Whitney e sono state generate curve ROC con AUC.
Risultati. Su una coorte di 484 pazienti che hanno raggiunto la remissione almeno una volta nel corso della malattia, sono stati valutati 57 sieri ottenuti da altrettanti pazienti. Quindici pazienti (26%) hanno presentato una riacutizzazione, dopo un follow-up mediano di 53 mesi (range 9-132) dalla sospensione della terapia immunosoppressiva. Non sono state riscontrate differenze nei livelli sierici di C3c, C3a, APRIL, anti-PTX3 e anti-C1q al momento dell'interruzione delle terapie immunosoppressive tra i pazienti che hanno sviluppato o meno una riacutizzazione. D'altra parte, i livelli sierici di BAFF/BLyS al momento dell'interruzione dell'immunosoppressore erano più alti nei pazienti che poi hanno sviluppato una riacutizzazione (1,12, IQR 0,86-4,55) rispetto ai pazienti senza riacutizzazione (0,75, IQR 0,64-1,03, p=0,009), sebbene le concentrazioni sieriche fossero generalmente basse. L'AUC della curva ROC per BAFF/BLyS era pari a 0,72. Il cut-off con migliore accuratezza è stato 0,90 ng/mL, mostrando una sensibilità di 0,73 ed una specificità di 0,64.
Conclusioni. Nei pazienti in remissione, i livelli sierici di BAFF/BLyS più elevati al momento dell'interruzione delle terapie immunosoppressive sono associati a un aumento del rischio di successive riacutizzazioni. Tuttavia, questo biomarcatore ha mostrato una bassa accuratezza nel predire le riacutizzazioni.

INDEX

PO:15:276

ADMINISTRATION OF BELIMUMAB IN EARLY ACTIVE LUPUS PATIENTS HINDERS ACCRUAL OF EULAR/ACR CRITERIA WITHIN THE FIRST 12 MONTHS OF TREATMENT

P.F. Pilo [1], C. Cruciani [2], E. Bellis [1], D. Donzella [1], R. Depascale [2], D. Rossi [3], D. Roccatello [3], A. Doria [2], A. Iagnocco [1], S. Sciascia [3], M. Gatto [1]

[1]Academic Rheumatology Centre, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Mauriziano Hospital, Turin; [2]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova; [3]University Center of Excellence on Nephrologic, Rheumatologic and Rare Diseases, ERK-Net, ERN- Reconnect and RITA-ERN Me, Turin

Objective. To assess the effect of belimumab administration on disease progression in early active lupus patients.

Background. Addition of biologic drugs to standard of care (SoC) in systemic lupus erythematosus (SLE) is advised in refractory patients. Evidence is needed on the effectiveness of early biologic use in influencing SLE course.

Methods. We performed a multicentric observational study on patients with early SLE receiving either belimumab or SoC alone and compared the rate of EULAR/ACR 2019 criteria (1) accrual between the two groups as a measure of lupus progression over time. Patients were defined as early active if they were diagnosed within 12 months from treatment initiation and displayed up to two EULAR/ACR clinical criteria, excluding major organ involvement, with active serology (i.e. positive anti-dsDNA antibodies and/or decreased serum complement). Clinical, demographic and serological data were collected in an anonymized fashion at baseline and at 3, 6, and 12 months. Kaplan-Meier curves with log-rank comparison were used to assess criteria accrual throughout the first 12 month of follow-up.

Results. We included 57 early active SLE patients, 24 (42.1%) receiving SoC alone and 33 (57.9%) receiving add on belimumab to SoC and followed up for at least 12 months from baseline. The groups were comparable in terms of age, gender, disease duration, background immunosuppression and overall disease activity at baseline. Patients doomed to early belimumab displayed higher mean SLICC and steroid daily dosage (Table 1).

Overall, 8.7 events/100-pts years occurred in our cohort. Twenty-five percent of patients on SoC while 3.2% of patients on early belimumab accrued at least one EULAR/ACR criterion throughout the follow-up (p=0.035). Patients on SoC displayed development of skin rash (2 cases), arthritis (1 case), lupus nephritis (1 case), while one case of pericarditis occurred in the belimumab group.

Criteria-free survival was significantly longer in patients receiving early belimumab as compared to those receiving SoC alone (log-rank 5.78, p=0.016) Figure 1. Mean time-to-event (months) was shorter in patients on SoC alone (10.3±3.33 vs. 11.8±1.07, p=0.027).

Conclusions. Timely use of belimumab in patients with early active SLE can significantly delay disease progression, potentially preventing development of severe manifestations.

REFERENCE

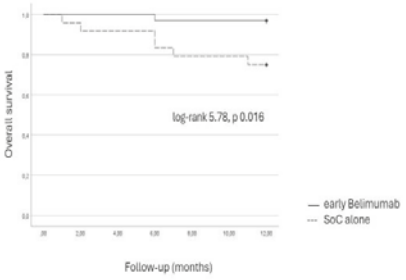
1. Aringer M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 1400-12. doi: 10.1002/art.40930.

Table 1. Baseline clinical and demographic features of early SLE patients

	Belimumab	SoC	P
Age	30.12±11.64	39.39±15.96	0.085
Gender, F (%)	29 (87.9)	23 (95.8)	0.385
HCQ n (%)	30 (90.9)	17 (70.8)	0.077
IS n (%)	26 (78.8)	21 (87.5)	0.494
PDN mg/d	8.75±6.67	5.00±10.61	0.054
Anti-dsDNA titers (kU/L)	201.04±282.95	88.91±46.86	0.020
C3 mg/dl	79.54±27.41	82.48±23.91	0.348
C4 mg/dl	12.00±5.12	10.77±3.53	0.180
cSLEDAI-2K	5.42±1.76	5.75±1.33	0.227
SLICC	0.12±0.42	0.00±0.00	0.052

Continuous variables expressed as mean±SD

Figure 1. Kaplan-Meier curves depicting criteria-free survival in patient groups



INDEX

PO:15:277

CXCL13 SERUM LEVELS ARE INCREASED IN A COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH ARTHRITIS

E. Pazzi, A. Caproli, P. Airò, F. Franceschini, M. Fredi, S. Piantoni
Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia

Background and objectives. C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13), a key chemokine driving the formation of lymphoid follicles within the inflamed synovium, is one of the most promising biomarkers recently identified in the field of chronic arthritis, because of its association with active synovitis (Bechman et al. BMC Rheumatology 2020) and with a poor prognosis in rheumatoid arthritis (RA) (Bugatti et al. Rheumatology 2014). We recently demonstrated its higher levels in seronegative RA than in psoriatic arthritis, suggesting its possible value in the differential diagnosis of these two subsets of arthritis (Piantoni et al. EULAR abstract 2022). Recently, higher CXCL13 levels were found in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), even if an association with arthritis was not demonstrated (Ribeiro Sa et al. Lupus 2018).
The aim of this study is to evaluate CXCL13 levels in our cohort of SLE patients with a clinical history of arthritis in comparison with RA patients and healthy controls (HC).
Methods. Cross sectional analysis of patients with SLE and arthritis [n:80; male/female=2/78; median age (25°-75° percentile) =26 (19-33) years; SLEDAI score=4 (2-6)] and with RA [n:143; male/female=30/113; age=62 (50-70) years; CRP-DAS28=2.1 (1.5-2.8)] was performed. 100 sex and age-matched healthy controls (HC) were also enrolled. CXCL13 serum levels were assessed through commercial ELISA test (R&D).
Results. CXCL13 serum levels were higher in all the subgroups of patients [SLE: 93 (42-169) pg/mL, $p<0.01$; RA: 77 (53-108) pg/mL, $p<0.01$] than in HC (22 (18-34) pg/mL). No difference was found between SLE and RA ($p=0.38$). No correlations were found between CXCL13 serum levels and the diseases activity indexes, SLEDAI 2K for SLE ($r=0.18$; $p=0.07$) and CRP-DAS28 for RA ($r=0.06$; $p=0.60$). Among SLE patients, comparing patients according with their clinical manifestations, other than arthritis, the subgroup of those with an history of lupus nephritis (LN) had the tendency to have higher levels than the others (119 (53-232) vs 79 (32-144); $p=0.06$).
Conclusions. These results demonstrated the potential value of CXCL13 as a biomarker in the field of chronic arthritis. In SLE, not so many data are available regarding its potential clinical significance. Further studies are needed to better define the correlation with a specific SLE clinical domain. The finding of high levels in patients with an history of LN confirmed the results of previous research (Zeng Y et al. Clin Exp Med 2021). CXCL13 may induce B-cell infiltration into the kidneys via its receptor CXCR5 and enhances albuminuria and organ damage (Moreth K, et al. J Clin Invest 2010).

INDEX

PO:15:278

ANTICORPI ANTI-B2GPI/PF4 NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

S. Truglia [1], F. Villani [2], A. Capozzi [3], F.M. Ucci [1], M. De Michele [4], S. Mancuso [1], L. Rapino [1], G. Tripodi [1], V. Manganelli [3], G. Riitano [3], R. Misasi [3], M. Sorice [3], F. Conti [1], C. Alessandri [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università Sapienza, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Traslazione e di Precisione, Università Sapienza, Roma; [3]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza, Roma; [4]Dipartimento di emergenza, Università Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi ricorrenti, complicanze legate alla gravidanza e anticorpi antifosfolipidi circolanti nel siero dei pazienti, tra questi gli anticorpi anti-B2-glicoproteina I (B2GPI) sono considerati i più rilevanti sia da un punto di vista patogenetico che diagnostico. Il fattore piastrinico 4 (PF4) è una proteina pro-coagulante espressa dalle piastrine attivate. È considerato un potenziale ligando piastrinico per la B2GPI ossidata e questa interazione può svolgere un ruolo nelle manifestazioni trombotiche dell'APS. Questo studio mira a valutare la presenza di autoanticorpi specifici per il complesso B2GPI/PF4 nei sieri di pazienti con APS che hanno presentato eventi trombotici. Come gruppi di controllo sono stati studiati pazienti con trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT) e infezione da SARS-CoV-2.

Materiali e metodi. I sieri di 73 pazienti con APS, 3 pazienti con VITT, 20 pazienti con COVID-19 e 45 donatori sani sono stati analizzati mediante test ELISA per rilevare anticorpi diretti verso il complesso B2GPI/PF4, dopo aver indotto un'ossidazione spontanea "in vitro" della proteina B2GPI.

Risultati. Anticorpi anti-B2GPI/PF4 sono stati rilevati nel 34,24% dei pazienti con APS e in tutti i pazienti VITT; la prevalenza degli anticorpi anti-B2GPI/PF4 era significativamente più alta nei pazienti con APS rispetto al gruppo dei donatori sani. Nella popolazione APS è stata riscontrata un'associazione significativa tra la positività agli anticorpi anti-B2GPI/PF4 e lo sviluppo di complicanze trombotiche venose (p=0,032) così come l'insorgenza della malattia prima dei 35 anni di età (p=0,01). Inoltre, il titolo anticorpale correlava con la giovane età alla diagnosi (p<0,001).

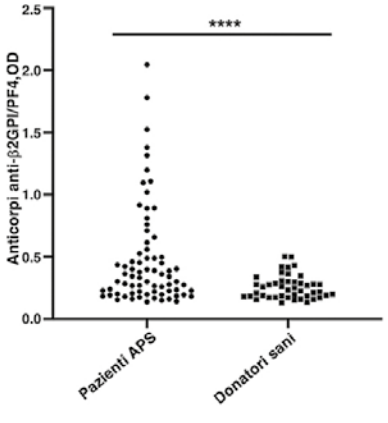
Conclusioni. Questo studio dimostra la presenza di anticorpi anti-B2GPI/PF4 in pazienti con APS, dove sembrerebbe correlato ad un maggior rischio di sviluppare trombosi, soprattutto nella popolazione giovane, e ad una recidiva di manifestazioni trombotiche nonostante la terapia anticoagulante.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con APS

	APS n= 73
Femmine/maschi	51/22
Mediana età in anni (IQR)	52 (45.2-61.7)
Caratteristiche n (%)	
PAPS	43 (58.9)
SAPS	28 (38.36)
APS catastrofica	2 (2.74)
Trombosi	
Trombosi arteriose	
Infarto del miocardio	11 (15.06)
Ictus ischemico	28 (38.35)
Trombosi periferiche	42 (57.53)
Trombosi venose	
Trombosi venosa profonda e superficiale	41 (56.16)
Trombosi ricorrenti	34 (46.57)
Manifestazioni extra-criterio	
Manifestazioni extra-criterio	38 (52.05)
Livedo reticularis	10 (13.69)
Trombocitopenia	13 (17.8)
Emicrania	8 (10.95)
Anemia emolitica autoimmune	3 (4.1)
Valvulopatia	5 (6.84)
Nefropatia da APS	3 (4.1)
Fattori di rischio cardiovascolari	
Ipercolesterolemia	20 (27.39)
Fumo	22 (30.13)
Ipertensione	25 (34.24)
Diabete	5 (6.84)
Anticorpi anti-β2-glicoproteina I IgM +	27 (36.98)
Basso titolo	9 (12.32)
Medio titolo	10 (13.69)
Alto titolo	8 (10.95)
Anticorpi anti-β2-glicoprotcina I IgG +	43 (58.9)
Basso titolo	7 (9.58)
Medio titolo	11 (15.06)
Alto titolo	25 (34.74)
Anticorpi anti-Cardiolipina IgM +	33 (45.20)
Basso titolo	11 (15.06)
Medio titolo	13 (17.8)
Alto titolo	9 (12.32)
Anticorpi anti-Cardiolipina IgG +	56 (76.71)
Basso titolo	10 (13.69)
Medio titolo	20 (27.39)
Alto titolo	26 (35.61)
LAC +	33 (45.20)
Tripla positività	18 (24.65)

APS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi; PAPS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria; SAPS: sindrome da anticorpi antifosfolipidi secondaria

Figura 1



INDEX

PO:15:279

LA QUADRUPLA POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI È ASSOCIATA AD AUMENTATO DANNO ACCUMULATO NELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI

A. Hoxha, S. Gavasso, F. Sartorelli, M. Lovisotto, N. Perin, E. Manente, M. Zerbinati, P. Simioni
UOC Clinic Medicca 1 ad Indirizzo Trombotico-Emorragico, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova

Scopo del lavoro. Gli anticorpi contro il complesso fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) sono descritti fortemente associati con le manifestazioni trombotiche e le complicanze gravidiche tardive nella sindrome da antifosfolipidi (APS), sottolineando la potenziale utilità clinica dell'inclusione degli anticorpi aPS/PT nella valutazione diagnostica dell'APS, in particolare nell'identificazione dei soggetti a rischio più elevato di eventi trombotici e di eventi avversi. Qui, abbiamo valutato l'associazione degli anticorpi aPS/PT con il danno accumulato nell'APS.
Pazienti e metodi. Abbiamo condotto uno studio trasversale esplorativo monocentrico. Lo studio ha incluso 143 pazienti che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR 2023 per APS. Gli anticorpi immunoglobuline (Ig)G/IgM aPS/PT, IgG/IgM anticardiolipina (aCL) e IgG/IgM anti-2 glicoproteina I (anti-β2 GPI) sono stati rilevati utilizzando il test ELISA e il lupus anticoagulant (LA) con una serie di test di coagulazione.
Risultati. aPS/PT IgG, ma non aPS/PT IgM, erano associati a eventi di trombosi sia arteriosa che venosa (p=0,036) riguardanti la sola trombosi arteriosa o venosa (42,9% vs 34,9% vs 22,2%). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sottogruppi IgG/IgM aPS/PT e APS ostetrico. aPS/PT IgG e IgM erano significativamente associati al dominio microvascolare (p=0,01 e p=0,005, rispettivamente), mentre aPS/PT IgG erano associati alla valvulopatia (p= 0,022). Sia la tripla positività aPL (IgG/IgM aCL+IgG/IgM anti-β2 GPI +LA) che la quadrupla positività aPL (IgG/IgM aCL+IgG/IgM anti-β2 GPI +LA) sono state associate al danno accumulato (p=0,035 e p=0,003, rispettivamente). Tuttavia, alla regressione logistica multivariata, solo un la positività quadrupla per aPL ha mostrato un rischio di danno accumulato di 4 volte maggiore nei pazienti con APS (OR 4,2, IC 95% 1,1-16,4, p=0,038).
Conclusioni. I nostri dati attribuiscono rilevanza clinica agli anticorpi aPS/PT sia IgG che IgM. Sia l'aPS/PT IgG che IgM erano associati a sottogruppi di APS più severi, come la presenza di trombosi arteriosa e venosa, nonché i domini microvascolari e valvulopatia. Inoltre, la quadrupla positività dell'aPL è stata associata al danno accumulato, suggerendo la loro utilità nella stratificazione del rischio nei pazienti con APS.

INDEX

PO:15:280

IL CASO CLINICO DI UN COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE NEL LES: UNA SFIDA DIAGNOSTICA

B. Ciribè [1], C. Tani [1], C. Stagnaro [1], E. Elefante [1], D. Zucchi [1], C. Cardelli [1], F. Ferro [1], C. Cigolini [1], G. Vergaro [2], G. Todiere [2], A. Pucci [3], A. Barison [2], M. Mosca [1]

[1]U.O Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]Cardiologia e Medicina Cardiovascolare, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa; [3]Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, U.O.C. Anatomia Patologica, Pisa

Background. La diagnosi differenziale del coinvolgimento cardiovascolare nel LES può rappresentare una sfida clinica. La condizione autoimmune di fondo, le comorbidità e i farmaci impiegati nel LES possono svolgere un ruolo differente nella sua eziopatogenesi.

Presentazione del caso. Una donna di 46 anni con storia di LES ed associata sindrome di Sjogren da 17 anni, è stata ricoverata presso la nostra unità in Settembre 2022, a causa di un dolore toracico associato a dispnea.

Il suo impegno di malattia in storia si è caratterizzato principalmente per un coinvolgimento cutaneo e articolare.

La paziente ha assunto terapia con idrossiclorochina (HCQ) e glucocorticoidi (GCs) per un lungo periodo, durante il quale la malattia è rimasta in remissione.

Nel 2021, in considerazione di un rialzo dei biomarkers cardiaci associato a persistente dolore toracico, è stata eseguita diagnosi di miopericardite, ed impostata terapia con colchicina, GCs, HCQ e belimumab, con miglioramento clinico. Al nuovo ricovero nel 2022 presso la nostra unità, i suoi biomarkers cardiaci erano aumentati (troponina HS, 119 ng/L) come anche l'NT-proBNP (1,351 ng/L). L'amiloide A sierica risultava minimamente aumentata (7,2 ug/L).

La risonanza magnetica cardiaca ha mostrato volumi e funzione biventricolare nella norma, pseudoipertrofia ventricolare sinistra, con lieve e diffuso edema miocardico cosi come il late gadolinium enhancement, indicativi di una possibile cardiomiopatia infiammatoria, tossica o amiloidea.

La PET con 18F-FDG ha mostrato una captazione miocardica diffusa.

La biopsia endomiocardica ha rivelato aspetti di ipertrofia diffusa e vacuolizzazione del sarcoplasma dei miociti, fibrosi interstiziale ed endomiocardica (Figura 1), suggerendo una possibile eziologia mitocondriale, da accumulo o tossica. La colorazione Rosso Congo e le indagini immunoistochimiche sono risultate negative, cosi come la transtiretina, in assenza di restrizione monotipica per le catene leggere.

La storia clinica, i risultati laboratoristici, strumentali ed istologici hanno mostrato un quadro compatibile con cardiotossicità indotta da HCQ. Dopo interruzione della terapia con HCQ, è stato osservato un miglioramento clinico dopo poche settimane.

Conclusioni. Il trattamento prolungato con HCQ è una potenziale causa, sebbene rara, di cardiomiopatia nel LES.

La diagnosi differenziale può includere eziologie di tipo infettivo, autoimmuni concomitanti, cardiomiopatie metaboliche, malattie da accumulo acquisite, od altre cause tossiche.

La biopsia endomiocardica e l'imaging multimodale sono utili nella diagnosi e possono guidare il trattamento più appropriato.

La sospensione della terapia con HCQ è indicata in particolare nelle fasi precoci, potendo sussistere una reversibilità parziale della cardiomiopatia (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Tselios K, et al. J. of Clinical Rheumatology. 2016.

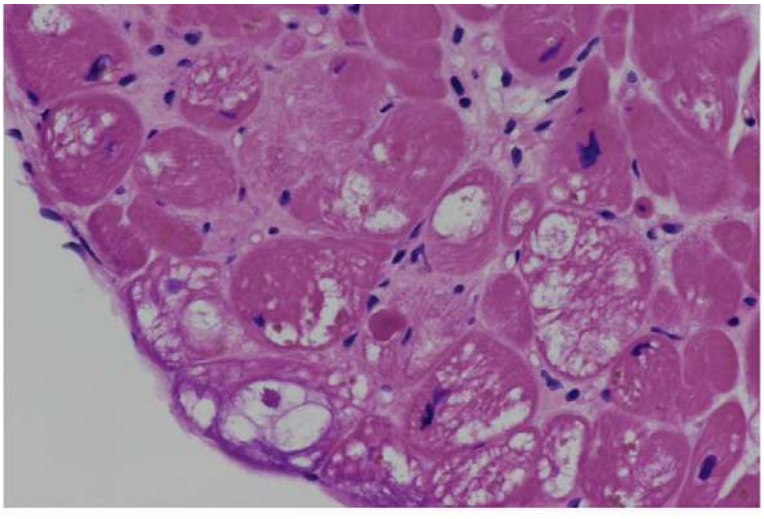


Figura 1: L'ipertrofia miocitaria è associata a vistosa vacuolizzazione del sarcoplasma e alla fibrosi interstiziale (colorazione con ematossilina ed eosina, ingrandimento originale 40x).

INDEX

PO:15:281

EPIDEMIOLOGIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: THE EASIEST STUDY

E. Biancalana [1], I. Mattioli [1], A. Bettiol [1], A. Ferraro [1], E. Chiara [1], D. Malandrino [1], A. Palermo [1], M.L. Urban [1], E. Silvestri [1], E. Alti [2], G. Emmi [3]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; [2]AUSL Toscana Centro, Firenze; [3]Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune cronica, multisistemica, con andamento recidivante e remittente. Ad oggi, studi epidemiologici condotti sul LES presentano notevoli discordanze nei risultati, rendendo difficile la stima della reale prevalenza globale della malattia; inoltre, ad oggi, non vi sono chiari dati sull'andamento della prevalenza e dell'incidenza del LES nel tempo in Italia. Questo studio ha l'obiettivo di caratterizzare e analizzare i principali dati epidemiologici relativi al LES nel territorio della provincia di Firenze nel tempo.

Materiali e metodi. Lo studio è stato svolto tramite la somministrazione di un questionario fornito ai medici di medicina generale (MMG) operanti sul territorio della provincia di Firenze. Sono stati contattati 681 MMG dal Dipartimento di Medicina Generale dell'Azienda USL Toscana Centro, ricevendo 84 risposte valide, e generando un campione di 119.093 assistiti complessivi, tra cui 143 pazienti affetti da LES. Il questionario ha permesso di raccogliere dati relativi a prevalenza e incidenza e confrontarli con i dati epidemiologici emersi dallo studio Pro-Fi '10 condotto nel 2010 con stessa metodologia ed area geografica.

Risultati. La prevalenza stimata è risultata pari a 120/100.000 abitanti (C.I. 95%: 94-146), con una prevalenza media per singolo MMG di 1,15 (C.I. 95%: 0,93-1,46); l'incidenza media annua, tenendo conto degli anni dal 2018 al 2022, è risultata di 9,24 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno (Fig. 1).
Nello studio Pro-Fi '10, la prevalenza è risultata di 75/100.000 abitanti (CI 95% 54-86), mentre l'incidenza di 5.4/100.000 abitanti (CI 95% 1-9).

Conclusioni. I risultati dello studio mostrano come l'incidenza e la prevalenza del LES risultino significativamente incrementati rispetto ai dati registrati nello studio Pro-Fi '10 del 2010 condotto con metodologia analoga, nella medesima area geografica.

Fig.1 Dati di prevalenza ed incidenza di LES

PERIODO DELLO STUDIO	2010	2023
MODALITA' RACCOLTA DATI	MMG	MMG
SEDE DELLO STUDIO	Provincia di Firenze	Provincia di Firenze
RESIDENTI FIRENZE	970.414	988.194
CAMPIONE	110.788	119.093
NUMERO DI LES	83	143
INCIDENZA	5.4 (CI 95% 1-9)	9,24* (CI 95% 1-9)
PREVALENZA	75 (CI 95% 54-86)	120 (CI 95% 94-146)

* Incidenza media 2018-2022

INDEX

PO:15:282

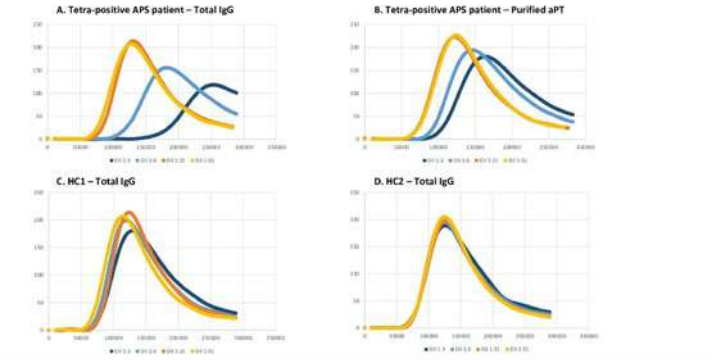
LUPUS ANTICOAGULANT PHENOMENON AND THROMBIN GENERATION ACTIVITY INDUCED BY ANTI-PROTHROMBIN ANTIBODIES: AN EX-VIVO DEMONSTRATION

A. Barinotti, S.G. Foddai, I. Cecchi, B. Montaruli, D. Roccatello, S. Sciascia, M. Radin
Università di Torino

Objectives. Lupus Anticoagulant phenomenon in antiphospolipid syndrome is thought to be caused mostly by antibodies against beta2-Glycoprotein I and prothrombin (PT). The precise role of aPT and its clinical significance needs to be further investigated.
To isolate and functionally characterize aPT by testing their contribution to LA and to thrombin generation activity.
Material and methods. Serum from one tetra-positive female APS patient (aPL at high titers) with history of recurrent unprovoked venous thrombotic event (while under anticoagulation) and extra-criteria manifestation, was collected. Two female aged-matched healthy controls were recruited. Total IgG were purified through gel filtration. aPT were isolated employing a resin conjugated to native PT. Purified total IgG and aPT were spiked into normal pool plasma (NPP) employing different dilutions [1:3, 1:6, 1:21, 1:51]. Functional evaluation was assessed through LA testing (Silica Clotting Time-HemosIL) and TGA (Technothrombin TGA kit-Techonoclone) for each sample and dilution.

Results. When performing TGA testing on NPP enriched with HCs total IgG, we did not observe any effect on TGA curves (Figure 1). When testing the same samples for LA, SCT was not prolonged and LA ratio resulted negative at all dilutions .
When performing TGA testing on NPP enriched with APS patient's total IgG, we observed a prolongation of tLag and tPeak, progressively increasing from higher to lower concentrated samples. The same was obtained with isolated aPT (Figure 1). When testing for LA, SCT testing was prolonged for both patient's total IgG and aPT purified enriched samples, with positive LA ratios at 1:3, 1:6 and 1:21 dilutions for total IgG, and 1:3, 1:6 dilutions for anti-PT purified.
Conclusions. aPT antibodies isolated from a high-risk APS patient showed an overt LA activity and TGA effect when compared with healthy donors. These results might help clarifying the actual contribution of aPT to the LA phenomenon.

Figure 1. Thrombin Generation Assay curves. Panel A) normal pool plasma (NPP) enriched with total IgG isolated from a tetra-positive APS patient at different dilutions; panel B) NPP enriched with purified aPT from a tetra-positive APS patient at different dilutions; panel C) and D) NPP enriched with total IgG from healthy control number 1 (HC1) and number 2 (HC2), respectively.



INDEX

PO:15:283

UNA RARA MANIFESTAZIONE DELL'IMPEGNO CUTANEO IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: L'ANETODERMIA

A. Nano [1], L. Occhipinti [1], E. Errichetti [2], L. Quartuccio [1], G. De Marchi [1]
[1]Clinica di Reumatologia - Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Udine;
[2]Clinica di Dermatologia - Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Udine

Background. Il termine anetoderma deriva dal greco anetos-rilassato e derma-pelle; tale condizione fu descritta per la prima volta da Jadassohn nel 1892 (1). È una rara patologia cutanea caratterizzata da aree circoscritte di pelle lassa dovuta alla perdita di fibre elastiche nel derma. È classificabile in una forma primaria (Schweninger-Buzzi se insorge su cute sana o Jadassohn-Pellizzari se si presenta in seguito a un processo flogistico aspecifico), e in una forma secondaria: quest'ultima è correlata a svariate patologie autoimmuni, in particolar modo sembrerebbe associarsi maggiormente al Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e alla Sindrome da anticorpi-antifosfolipidi (2).
Qui presentiamo il caso clinico di una paziente di 29 anni affetta da LES ad impegno ematologico e cutaneo; segnaliamo positività di ANA, anti-SSA/Ro60, anticorpi anti-piastrine e test di Coombs diretto e indiretto.
Esordio nel '18 caratterizzato dall'insorgenza di aree rotondeggianti/ovalari di cute assottigliata, anelastica con margini ben definiti, diffuse al volto, al decollette, al tronco e ai quattro arti; concomitavano chiazze eritemato-desquamative al volto e cuoio capelluto. Contestualmente si riscontrava anemia emolitica autoimmune e piastrinopenia autoimmune. Si sottoponeva la paziente a biopsia delle lesioni: presente nel derma lieve infiltrato infiammatorio linfo-istiocitario con rare plasmacellule a distribuzione perivascolare superficiale e focalmente perianessiale con focale aggressione della giunzione dermo-epidermica. Dato il quadro compatibile con anetodermia in Lupus Eritematoso Discoide (LED), si poneva diagnosi di LES ad impegno cutaneo ed ematologico. Si avviava Idrossiclorochina (HCQ 400mg/die) con progressivo ma incompleto miglioramento clinico; in seguito la paziente procedeva a graduale riduzione della dose di HCQ ed infine ad autosospensione del farmaco. In seguito alla sospensione si assisteva a peggioramento clinico con ricomparsa delle lesioni discoidi e comparsa di nuove lesioni anetodermiche. Si riavviava HCQ 400mg/die e, dato l'importante impegno cutaneo e le evidenze positive in letteratura dell'uso dei Jak-inibitori (Jak-i) nell'impegno cutaneo di LES, si procedeva ad avvio off-label di Baricitinib 4mg/die. In seguito all'avvio del Jak-i si osservava miglioramento sulle lesioni discoidi, con successiva regressione, e sulle lesioni anetodermiche, senza comparsa di nuove lesioni. A tre anni dall'avvio del farmaco la paziente si presenta in stabile controllo clinico.
Conclusioni. l'anetodermia è una rara condizione la quale si può presentare come manifestazione cutanea in quadro più ampio di malattia lupica. Al giorno d'oggi non vi sono delle chiare indicazioni sulle linee terapeutiche da intraprendere ma, come si evince dal nostro case report, il primo in letteratura sull'uso dei Jak-i in anetodermia, l'uso di tali farmaci può rappresentare una valida scelta nel trattamento di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kineston DP, et al. Anetoderma: a case report and review of the literature. Cutis. 2008 Jun.
2. Álvaro Iglesias-Puza, et al. Anetoderma and Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Literature Review, Acta Derm Venereol. 2019.

INDEX

PO:15:284

IMPATTO DI BELIMUMAB SUI PATIENT'S REPORTED OUTCOMES NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

F. Ruffilli, M. Rizzo, C. Garaffoni, E. Silvagni, M. Govoni, A. Bortoluzzi
Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, AOU S. Anna, Ferrara

Scopo. Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia cronica in cui la qualità della vita è un aspetto rilevante. L'obiettivo primario dello studio è la valutazione dell'impatto della terapia con belimumab, il primo farmaco biotecnologico approvato per il trattamento del LES, sulla salute utilizzando i patient's reported outcomes (PROs); l'obiettivo secondario è quello di definire se i PROs influenzino la persistenza in terapia di belimumab.
Metodi. Si tratta di uno studio prospettico osservazionale monocentrico condotto tra aprile 2014 e marzo 2024 in pazienti con LES in trattamento con belimumab. In ciascun paziente è stata effettuata un'osservazione di 36 mesi, con la somministrazione dei PROs ogni tre mesi per il primo anno di trattamento e ogni sei per il secondo ed il terzo. Sono stati impiegati l'EQ-5D-3L, l'SF-36, il Lupus QoL e la scala per l'affaticamento FACIT-F. Le misure PRO sono state interpretate considerando le rispettive Minimal Clinical Important Difference (Tab. 2).
Risultati. Sono stati analizzati 44 pazienti (Tab. 1: caratteristiche demografiche e di malattia). In tutte le scale di misurazione la qualità di vita dei pazienti con LES è apparsa compromessa rispetto alla popolazione sana in diversi ambiti, dalla salute fisica, alla salute mentale e al funzionamento sociale.
Analizzando la variazione dei PROs a 12 mesi dall'arruolamento, per il questionario SF-36 sono stati osservati miglioramenti clinicamente rilevanti in tutti i domini, con risultati significativi su "energia/fatica", "funzionamento sociale", "dolore" e "salute generale". Seppur non significativo, c'è stato un trend positivo anche nei mesi successivi. Il EQ-5D-3L ha attestato un miglioramento rilevante sullo stato di salute globale, con un incremento di 22 punti nella scala VAS nei primi 12 mesi. Il Lupus-QoL ha documentato miglioramenti significativi nei domini "onere per gli altri" e "salute emotiva". Nel FACIT-F si è osservato un aumento di 6 punti durante il primo anno di trattamento, risultato clinicamente rilevante.
È stato inoltre indagato se i PROs influenzino la persistenza in terapia di belimumab. Analizzando i pazienti che hanno sospeso il farmaco per inefficacia e stratificando in base al miglioramento della salute a 6 mesi nell'SF-36 (>25 o <25), è emersa una perdita maggiore di pazienti nel gruppo che presentava una risposta peggiore sullo stato di salute (17% vs 0% nell'altro gruppo a T36).
Conclusioni. Nel nostro studio si è osservato un impatto positivo di belimumab nei primi 12 mesi di trattamento su diversi domini della salute, con un trend favorevole anche nei 2 anni successivi, confermando i dati della letteratura1. Il miglioramento dello stato di salute rilevato dal questionario SF-36 ha dimostrato un impatto nella persistenza di belimumab in terapia. Nonostante i limiti legati alla casistica monocentrica, è stato confermato l'effetto favorevole di belimumab sulla qualità di vita dei soggetti affetti da LES.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e di malattia.

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE	N= 44
Età media alla prima assunzione di belimumab (anni)	42 (33, 50)
Età media alla diagnosi di LES (anni)	27 (21, 34)
Durata media di malattia (anni)	13 (5, 20)
Sesso (N, %)	41 F (93%) e 3 M (7%)
INDICI PROGNOSTICI BASALI	**N=44**
SLICC_DI	1.00 (0.00, 2.00)
SLEDAI-2K	8.0 (6.0, 10.0)
PGA	2.00 (1.50)

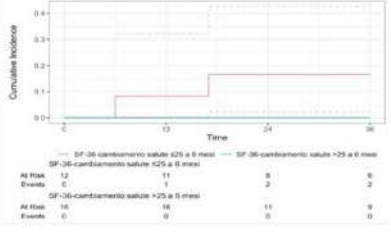
Tabella 2. Punteggi al T0 e al T12 degli strumenti SF-36, EQ-5D-3L, FACIT-F.

QUESTIONARI E SCALE CON I LORO RISPETTIVI DOMINI	T0 N = 44	T12 N = 44	p-value
SF-36			
Funzionamento fisico	60 (50, 80)	78 (58, 90)	0.080
Limitazioni dovute a salute fisica	75 (25, 100)	100 (56, 100)	0.2
Energia/fatica	35 (15, 55)	53 (33, 65)	**0.038**
Benessere emotivo	60 (40, 72)	68 (53, 83)	0.052
Funzionamento sociale	50 (38, 63)	75 (50, 100)	**0.002**
Dolore	45 (33, 66)	65 (45, 79)	**0.004**
Salute mentale	33 (25, 45)	40 (30, 50)	0.082
Cambiamento di salute	50 (25, 50)	75 (75, 100)	**<0.001**
EQ-5D-3L			
Capacità di movimento	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	0.7
Cura della persona	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)	0.7
Attività abituali	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	0.3
Dolore o fastidio	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	**0.026**
Ansia o depressione	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	0.3
Livello di salute con scala visuo-analogica (VAS)	55 (40, 73)	77 (70, 80)	**0.002**
Lupus QoL			
Salute fisica	2.30 (1.50, 3.10)	2.80 (2.00, 3.30)	0.2
Dolore	3.00 (2.00, 3.50)	3.00 (2.00, 4.00)	0.6
Pianificazione	2.50 (1.70, 3.70)	3.00 (2.00, 4.00)	0.4
Relazioni intime	2.00 (0.60, 3.00)	2.30 (1.00, 3.80)	0.2
Onere per gli altri	2.15 (1.30, 2.78)	3.00 (2.60, 3.30)	**0.007**
Salute emotiva	2.60 (1.70, 3.05)	3.00 (2.00, 3.80)	**0.029**
Immagine corporea	2.80 (1.95, 3.53)	3.00 (2.20, 3.60)	0.7
Astenia	2.50 (1.45, 3.08)	2.50 (2.00, 3.30)	0.4
SCALA FACIT-F			
VAS affaticamento (0-52)	32 (22, 39)	38 (25, 43)	0.071

EQ-5D-3L: Euro-quality of life a cinque domini su 3 livelli; SF-36: indagine sulla salute in formato breve; Lupus Qol: Lupus quality of life; FACIT-F: scala per la rilevazione dell'affaticamento.

Definizione MCID (Minimal Clinical Important Difference):
- SF-36: aumento ≥ 5 punti nei punteggi dei domini individuali
- EQ-5D-3L: aumento ≥ 10 punti su una VAS (0-100)
- FACIT: aumento ≥ 4 punti)

Figura 1. Sospensione di belimumab per inefficacia in base al valore del dominio SF-36 cambiamento di salute a 6 mesi, condotta mediante analisi di sopravvivenza.



INDEX

PO:15:285

FENOTIPO CLINICO DEI FLARE DI MALATTIA ASSOCIATI A INFEZIONI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AMBULATORIALI

C. Calabrese [1], G.A. Ramirez [1,2], M. Secci [1,2], G.D. Gallina [1,2], L. Moroni [1,2], E.P. Bozzolo [1], M. Matucci Cerinic [1,2], L. Dagna [1,2]
[1]Unità di Immunologia, Reumatologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) sono particolarmente vulnerabili agli eventi infettivi, che, a loro volta, costituiscono un fattore di innesco per le riacutizzazioni di malattia. Le caratteristiche qualitative di tali eventi sono tuttavia poco note.
Materiali e metodi. Abbiamo quindi analizzato retrospettivamente i dati di >300 pazienti con LES, identificando coppie di visite consecutive caratterizzate da uno stato di bassa attività di malattia (definito come lupus low disease activity state, LLDAS), seguito da un flare (definito come perdita di LLDAS). Sono state quindi distinti flare associati a infezioni (IAF) e altri flare di malattia (OF), considerando come eventi infettivi significativi quelli verificatisi tra due visite e tali da richiedere terapia antimicrobica e/o assenza da lavoro/scuola. I dati clinici e le scelte terapeutiche rilevate dalle e sono stati confrontati a livello intra- e interindividuale, utilizzando il systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) e il British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 per stimare l'attività di malattia sistemica, il DAS-28 per l'attività articolare e lo SLE International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index (SDI) per l'accumulo di danno. Il titolo di anticorpi anti-DNA (ADNA) è stato valutato utilizzando una scala arbitraria discreta da 0 a 4.
Risultati. Abbiamo ottenuto dati analizzabili da 114 pazienti per 134 coppie di visite, tra cui 38 IAF. Sono state riscontrate 11/38 infezioni virali, incluse tre riattivazioni del virus Varicella Zoster (VZV, nessuna in corso di terapia steroidea) e un'infezione da severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Le infezioni batteriche e fungine sono state rispettivamente responsabili di 25/38 e 2/38 casi. Le IAF hanno dimostrato il coinvolgimento di 1-2 domini BILAG nell'80% dei casi. Le più frequenti manifestazioni sono state di tipo ematologico (61%), mucocutaneo (24%), muscoloscheletrico (34%) e renale (18%). Le manifestazioni cardiopolmonari sono state numericamente meno frequenti negli IAF rispetto agli OF (0/38 vs 9/96; p=0.060). Gli IAF erano caratterizzati da punteggi DAS-28 più alti [2,6 (2,3-4,1), n=12] rispetto agli OF [2,0 (1,6-2,7), n=47; p=0,024], i confronti intraindividuali hanno mostrato punteggi DAS-28 più alti durante gli IAF rispetto agli OF (10/11 vs 1/11; p=0,004). Rispetto agli OF, gli IAF virali erano associati a titoli ADNA più bassi [0 (0-0) vs 2 (0-3); p=0,046], minore frequenza di consumo di complemento (2/11 vs 52/96; p=0,029) e livelli più alti di creatinina [1,2 (0,8-1,3) vs 0,8 (0,7-0,9) mg/dl]; p=0,016]. Non sono state trovate differenze nei profili di trattamento delle riacutizzazioni tra IAF e OF, né nell'accumulo di danno a lungo termine.
Conclusioni. IAF e OF presentano differenze fenotipiche sensibili, che potrebbero sottendere la presenza di meccanismi fisiopatologici divergenti nell'ambito dello spettro del LES. Studi successivi sono necessari per identificare strategie diagnostico-terapeutiche personalizzate per affrontare questi diversi scenari.

INDEX

PO:15:286

TRATTI AUTO INFIAMMATORI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

G. Benanti [1], G.A. Ramirez [1,2], C. Vitellaro [1], S. Nannipieri [1], L. Moroni [2], E.P. Bozzolo [2], M. Matucci Cerinic [1,2], L. Dagna [1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]IRCCS San Raffaele, Unità Immunologia Reumatologia Allergologia e Malattie Rare, Milano

Introduzione. Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia caratterizzata da disfunzione a più livelli della risposta immunitaria e da prevalenti manifestazioni autoimmunitarie. Una frazione minoritaria di pazienti sviluppa quadri clinico-patologici simili a quelli osservati nel contesto delle patologie autoinfiammatorie. Sono disponibili pochi dati circa le caratteristiche distintive di questi pazienti in termini di presentazione clinica generale del LES e implicazioni prognostiche. Qui ci proponiamo di caratterizzare il profilo clinico di pazienti con tali caratteristiche all'interno di un'ampia coorte di pazienti LES

Metodi. Abbiamo rivalutato le caratteristiche cliniche di 300 pazienti affetti da LES, identificando un gruppo con caratteristiche autoinfiammatorie (AIG) definito come:

1) febbre non di natura infettiva o comunque con scarsa risposta ad antibiotico, della durata di almeno 2 settimane e/o resistente a 0.5mg/kg di prednisone(PDN);
2) anamnesi di febbre non infettiva maggiore o uguale a 40°C;
3) pregressa sindrome da attivazione macrofagica (MAS);
4) velocità di eritrosedimentazione (VES) >75 mm/h in tre determinazioni consecutive;
5) proteina C reattiva almeno doppia rispetto a normalità, in tre determinazioni consecutive, oppure;
6) iperferritinemia (>600 ng/ml) nonostante PDN 0.5/mg/kg.

Una serie di 140 pazienti consecutivi senza tali criteri è stato quindi utilizzato come gruppo di controllo (CG). Dati clinici e demografici così come l'accumulo di danno (misurato in base a SLICC/ACR Damage Index (SDI) sono stati raccolti per entrambi i gruppi.

Risultati. Tredici soggetti hanno soddisfatto i criteri di inclusione per AIG. Le principali manifestazioni AI erano febbre non infettiva e/o resistente agli steroidi più lunga di due settimane (n=8, 62%), seguite da incremento di VES persistente (n=7, 54%), mentre MAS, elevazione persistente di PCR e ferritina erano presenti nel 31% (n=4). Cinque soggetti (39%) hanno avuto un esordio concomitante di LES e AID (Tabella I). Rispetto a CG, i pazienti AIG avevano una proporzione significativamente più alta di sintomi costituzionali (77% vs 38%, p=0,032), inclusa la febbre (92% vs 16%, p<0.001), come atteso. Inoltre, AIG avevano una prevalenza maggiore di sintomi gastrointestinali (31% vs 2%, p<0.001), mentre era meno frequente la positività di anticorpi anti-fosfolipidi, in particolare di anti cardiolipina (0% vs 32%; p=0.015). Per quanto riguarda l'accumulo di danno, infine, i pazienti AIG avevano un maggior rischio di progressione di danno nel tempo (HR 5.2, 95%C.I. 1.4-19.5 p=0.012).

Conclusioni. Le caratteristiche simil-autoinfiammatorie, sebbene poco frequenti, possono rappresentare una manifestazione clinicamente significativa all'interno dell'ampio spettro di malattia del LES. Inoltre, i pazienti con tali caratteristiche mostrano un quadro clinico distinto e un accumulo di danno più rapido se confrontate con gli altri pazienti affetti da LES. I nostri dati preliminari sembrano suggerire peculiari meccanismi patogenetici nei pazienti con manifestazioni AI, che potrebbero non essere ancora del tutto coperte dalle strategie diagnostico-terapeutiche attuali.

	AIG (N=140)	CG (N=13)	p-value
Dati Demografici			
Sesso (femminile) n (%)	10 (77%)	122 (86%)	0.306
Esordio LES età (anni): mediana (IQR)	26 (20-33)	26 (19-34)	0.992
Esordio caratteristihe AI età (anni): mediana (IQR)	28.2 (21.5-46.9)	-	-
Età diagnosi LES (anni) mediana (IQR)	26.5 (19-41)	-	-
Ritardo tra esordio manifestazioni LES e AI (mesi): median (IQR)	40 (13-9)	-	-
Dati clinici: n (%)			
Sintomi costituzionali	10 (77%)	54 (38%)	0.032
Febbre n (%)	12 (92%)	23 (16%)	**<0.001**
Linfoadenopatia n (%)	4 (31%)	20 (14%)	0.118
Artrite	9 (69%)	111 (78%)	0.399
Manifestazioni cutanee	8 (62%)	100 (70%)	0.454
Vasculite	1 (8%)	15 (11%)	0.733
Nefrite Lupica	5 (39%)	64 (45%)	0.615
Manifestationi cardiopolmonari	2 (15%)	15 (11%)	0.609
Sierosite	6 (46%)	50 (35%)	0.455
Malattia cardiaca	0 (0%)	13 (9%)	0.251
Malattia polmonare	0 (0%)	3 (2%)	0.594
Manifestazioni Neuropsichiatriche (ACR criteria)	2 (15%)	35 (25%)	0.439
Manifestazioni Gastrointestinali	4 (31%)	3 (2%)	**<0.001**
Interessamento Epatico	1 (8%)	13 (9%)	0.849
Manifestazioni Ematologiche	11 (85%)	111 (78%)	0.647
Interessamento oculare	0 (0%)	2 (1%)	0.594
APS	1 (8%)	17 (12%)	0.643
LAC	2 (15%)	31 (22%)	0.570
aCL IgG/IgM	0 (0.0%)	45 (32%)	**0.015**
aB2GPI IgG/IgM	2 (15%)	24 (17%)	0.087
ADNA	8 (62%)	115% (82%)	0.073

INDEX

PO:16:287 - PO:16:305 SESSIONE POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (III)

INDEX

PO:16:287

CONFRONTO DEL PROFILO DI SICUREZZA DEI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI BIOLOGICI E NON BIOLOGICI NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INCLUSI NEL REGISTRO LIRE - LUPUS ITALIAN REGISTRY

F.R. Spinelli [1], C. Scirocco [2], E. Bartoloni Bocci [3], A. Bortoluzzi [4], E.P. Bozzolo [5], L. Cavagna [6], L. Coladonato [7], P. Conigliaro [8], M.C. Ditto [9], G. Emmi [10], M. Frassi [11], M. Gerosa [12], S. Guiducci [13], L. Iaccarino [14], G. Pazzola [15], I. Prevete [2], G.A. Ramirez [5], N. Romeo [16], S. Scarpato [17], E. Silvagni [4], C. Tani [18], C.A. Scirè [19], G. Carrara [19], A. Doria [14], G. Sebastiani [2], F. Conti [1]

[1]Sapienza Università di Roma; [2]AO San Camillo Forlanini, Roma; [3]Università di Perugia; [4]Università degli Studi di Ferrara; [5]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [6]Università di Pavia; [7]Università di Bari; [8]Università di Roma Tor Vergata, Roma; [9]AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [10]Università di Trieste; [11]Spedali Civili di Brescia; [12]Università di Milano Statale, Milano; [13]Università di Firenze; [14]Università degli studi di Padova; [15]Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; [16]ASO S. Croce e Carle, Cuneo; [17]ASL Salerno; [18]Università di Pisa; [19]Unità di Epidemiologia Centro Studi SIR, Milano

Il registro LIRE (Lupus Italian REgistry), istituito nel Settembre 2015, ha lo scopo di confrontare efficacia e sicurezza di due coorti di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES): pazienti trattati con farmaci immunosoppressori (IS) biologici (BIO) e pazienti trattati con farmaci IS non biologici (nonBIO). L'obiettivo della presente analisi è stato confrontare l'incidenza di eventi avversi tra le due coorti durante un follow-up di 5 anni.

Alla visita basale sono stati registrati i dati demografici, clinici, sierologici e la terapia in atto e pregressa. Ad ogni visita - ogni 6 mesi - sono stati registrati eventuali eventi avversi, inclusi eventi avversi gravi, ospedalizzazioni e decessi. I dati sono stati descritti come media±deviazione standard o mediana (range interquartile) a seconda della distribuzione; il test del chi quadro è stato utilizzato per confrontare gli eventi avversi nei 2 gruppi. L'incidenza degli eventi è stata riportata con Incidence Rate e Incidence Rate Ratio (IRR). L'analisi multivariata è stata eseguita con modello di Cox grezzo e aggiustato tramite un Propensity Score calcolato sulla base delle variabili ritenute fondamentali predittori della propensione al trattamento (età, sesso, dose di prednisone, attività di malattia, nefrite lupica). Valori di $p<0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Sono stati inclusi nel registro 348 pazienti: 155 nel gruppo BIO [23 (17%) trattati con rituximab, 125 (84.5) con belimumab e 4 (3.4%) con altri farmaci] e 193 nel gruppo nonBIO. La Tabella 1 riporta i dati demografici e la durata di malattia delle due coorti. Al basale, le due coorti non differivano per prevalenza delle diverse manifestazioni cliniche (sintomi costituzionali, manifestazioni mucocutanee, muscoloscheletriche, renali, ematologiche, cardiorespiratorie, gastrointestinali, oftalmiche) né per profilo sierologico (ANA, anti-dsDNA, frazioni C3 e C4 del complemento, anticorpi anti-ENA, anti-fosfolipidi). I due gruppi non differivano per terapia con idrossiclorochina e glucocorticoidi (GC), fatta eccezione per la dose cumulativa di GC>10 g, assunta da un numero significativamente superiore di soggetti nel gruppo BIO (58% vs 34.6%, $p<0.001$). La Tabella 2 riporta gli eventi avversi registrati nell'intera coorte e nei due gruppi. L'analisi multivariata ha evidenziato un rischio significativamente maggiore di ospedalizzazione nei pazienti trattati con belimumab rispetto al gruppo nonBIO [HR aggiustato 2.99 (1.317-6.788, p=0.009)]. Non è emersa nessuna differenza nel rischio di eventi avversi, eventi avversi gravi, infezioni, eventi cardiovascolari, eventi neoplastici e decessi tra IS-BIO e IS-nonBIO, belimumab e azatioprina, belimumab e micofenolato.

L'analisi a 5 anni non ha evidenziato sostanziali differenze di sicurezza tra farmaci BIO e nonBIO, fatta eccezione per un maggior tasso di ospedalizzazioni nel gruppo trattato con belimumab; tale dato, tuttavia, potrebbe essere gravato dall'effetto confondente dettato dall'indicazione e riflettere la maggiore gravità della malattia dei pazienti trattati con farmaci biologici.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento

Caratteristiche pazienti	Coorte totale (N=348)	BIO (N=155)	nonBIO (N=193)	P-value
Sesso f, n (%)	304 (87.4)	134 (86.5%)	170 (88.1%)	0.812
Età, media (DS)	43.1 (13.9)	42.2 (13.3)	43.9 (14.3)	0.234
Durata malattia, mediana (IQR)	6.2 (1-14.3)	8 (2.9-14.5)	4.6 (0.2-13.8)	0.002
Charlson index, mediana (IQR)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.216
Ospedalizzazioni (12 mesi)	207 (60.3%)	110 (71%)	97 (51.6%)	0.001

BIO=biologici, nonBIO=non biologici

Tabella 1. frequenza degli eventi avversi nella coorti totale e nelle coorti trattate con biologici e immunosoppressori non biologici

Evento avverso	Coorte totale [280/348(80.5%)]	BIO [130/155(96.8%)]	nonBIO [150/193 (77.7%)]
Infezioni	125 (29.6%)	64 (33.9%)	61 (26.2%)
Sintomi gastrointestinali	44 (10.4%)	10 (5.3%)	34 (14.6%)*
Manifestazioni cutanee	38 (9%)	14 (7.4%)	24 (10.3%)**
Muscoloscheletrici	29 (6.9%)	10 (5.3%)	19 (8.2%)
Generali	19 (4.5%)	8 (4.2%)	11 (4.7%)
Respiratori	18 (4.3%)	10 (5.3%)	8 (3.4%)
Sistema nervoso	17 (4%)	7 (3.7%)	10 (4.3%)
Immunologici	13 (3.1%)	7 (3.7%)	6 (2.6%)
Cardiaci	9 (2.1%)	5 (2.6%)	4 (1.7%)
Vascolari	9 (2.1%)	5 (2.6%)	4 (1.7%)
Apparato riproduttivo	9 (2.1%)	2 (1.1%)	7 (3%)
Neoplasie	8 (1.9%)	2 (1.1%)	6 (2.6%)
Renali	8 (1.9%)	2 (1.1%)	6 (2.6%)
psichiatrici	6 (1.4%)	3 (1.6%)	3 (1.3%)
oftalmologici	6 (1.4%)	5 (2.6%)	1 (0.4%)

BIO=biologici, nonBIO=non biologici; *p<0.005; ** p<0.001

Tabella 1. Incidenza degli eventi di specialse interesse nelle coorti trattatae con biologici e immunosoppressori non biologici

IR (95%IC) eventi/100 anni/paziente	BIO [348]	nonBIO [155(96.8%)]	IRR
≥1 evento avverso	2.74 (2.29, 3.26)	2.7 (2.29, 3.17)	1.02 (0.8, 1.29)
Eventi avversi gravi	1.37 (1.06, 1.75	1.24 (0.97, 1.57)	1.1 (0.77, 1.57)
Infezioni	1.98 (1.58, 2.45)	1.73 (1.38, 2.14)	1.15 (0.84, 1.56)
Neoplasie	0.17 (0.07, 0.33	0.14 (0.06,0.28)	1.17 (0.38, 3.58
Eventi cardiovascolari	0.82 (0.59, 1.13)	0.7 (0.5, 0.96)	1.17 (0.73, 1.87)
Ospedalizzazione	1.01 (0.75,1.34)	0.76 (0.55,1.02)	1.34 (0.87, 2.08)
Decesso	0 (0-0,08)	0.11 (0.04,0.24)	0 (0,1)

INDEX

PO:16:288

ATTIVITÀ DI MALATTIA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CONFRONTO FRA INDICI COMPOSITI E STIMA DEL PAZIENTE

V. Moretti, F. Ceccarelli, D. Iaria, C. Ciancarella, F. Natalucci, F.R. Spinelli, F. Conti
Lupus Clinic, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma

Obiettivo. Come raccomandato dall'EULAR, la valutazione dei pazienti affetti da LES deve necessariamente considerare la percezione del paziente della propria attività di malattia. Ciò è necessario per migliorare la qualità di vita e l'aderenza al trattamento. Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare la correlazione tra l'attività di malattia valutata dal paziente mediante la somministrazione di questionari di auto-valutazione e l'attività di malattia valutata dal medico mediante indici specifici.
Metodi. Nel presente studio trasversale abbiamo arruolato pazienti con diagnosi di LES (criteri ACR/EULAR 2019). Sono stati raccolti dati clinici, laboratoristici e terapeutici. L'attività di malattia è stata valutata mediante lo SLEDAI-2k e lo SLE-DAS. Al momento dell'arruolamento, tutti i pazienti hanno compilato i seguenti questionari: il q-SLAQ (Quick Systemic Lupus Activity Questionnaire), il PGA (Patient Global Assessment, range 0-3), l'NRS (Numerical Rating Scale) per valutare l'attività della malattia riferita dal paziente negli ultimi 3 mesi (range 0-10).
Risultati. La nostra analisi ha incluso 195 pazienti [M/F 24/171; età media 49 anni (DS 12.9), durata media di malattia 204 mesi (DS 160.9)]. Relativamente alla valutazione del medico, abbiamo registrato un valore medio di SLEDAI-2k pari a 2.0 (DS 2.9), SLE-DAS 2.55 (DS 4.2). Riguardo il paziente, si osservava un valore medio di SLAQ pari a 9.9 (DS 6.8), PGA 0.66 (DS 0.9), NRS 3.4 (DS 2.9).
Abbiamo identificato una correlazione significativa fra valori di PGA e valori di SLE-DAS ($p<0.001$, $R=0.27$) e SLEDAI-2k ($p=0.003$, $R=0.21$); analogamente, i valori di NRS correlavano in maniera significativa con lo SLE-DAS ($p<0.001$, $R=0.26$) e lo SLEDAI-2k ($p=0.007$, $R=0.2$). Al contrario, non si evidenziavano correlazioni significative fra il q-SLAQ e i suddetti indici di attività. Tuttavia, dividendo i pazienti in base ai valori di SLE-DAS (cut-off 7.64), i pazienti con attività di malattia moderato-alta presentavano valori medi di q-SLAQ significativamente più alti dei pazienti con attività lieve [13.7 (DS 4.5) versus 9.6 (DS 6.6), $p=0.004$; Figura 1A].
Abbiamo quindi valutato l'impatto di una concomitante fibromialgia (FM - criteri ACR 2016) sulla percezione dell'attività da parte del paziente. Come rappresentato in figura 2, i pazienti con FM (N=37) presentavano valori significativamente più alti di q-SLAQ ($p<0.001$), PGA ($p=0.01$), NRS ($p=0.009$).
Conclusioni. I risultati dello studio suggeriscono una buona corrispondenza fra attività di malattia valutata dal medico e dal paziente. In particolare, abbiamo evidenziato una correlazione significativa soprattutto quando il paziente valuta l'attività con questionari semplici e di rapida esecuzione, quale il PGA e l'NRS. Per quanto riguarda il q-SLAQ, tale questionario appare in grado di discriminare pazienti con differenti livelli di attività secondo lo SLE-DAS. Infine, di rilievo il contributo di una concomitante fibromialgia, che sottolinea ancora una volta la necessità di individuare e gestire le comorbidità in corso di LES.

Figura 1: Valori di q-SLAQ in accordo con il livello di attività di malattia secondo SLE-DAS

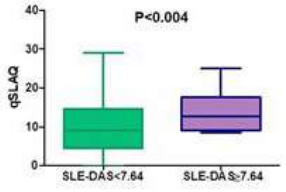
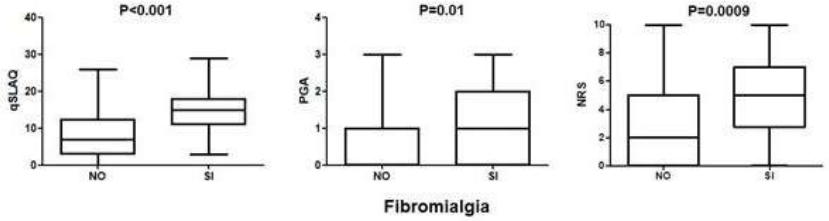


Figura 2: Valori di q-SLAQ, PGA (Patient Global Assessment) e NRS (Numerical rating Score) dell'attività di malattia del paziente in accordo con la presenza di Fibromialgia



INDEX

PO:16:289

CAPACITÀ FUNZIONALE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE CON I DIFFERENTI FENOTIPI DEL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE

D. Iaria, F. Ceccarelli, V. Moretti, C. Ciancarella, F. Natalucci, F.R. Spinelli, F. Conti
Lupus Clinic, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - La Sapienza, Roma

Scopo dello studio. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia estremamente eterogenea da un punto di vista clinico; in particolare il coinvolgimento articolare rappresenta una delle manifestazioni cliniche più frequenti, potendo coinvolgere fino al 90% dei pazienti.
In tale contesto si inserisce la possibile compromissione della capacità funzionale, con conseguente difficoltà nello svolgimento delle fisiologiche attività quotidiane. Pertanto, l'impiego del questionario HAQ (Health Assessment Questionnaire) nei pazienti con LES potrebbe fornire ulteriori informazioni sul fenotipo di malattia. Nel presento studio abbiamo quindi analizzato la capacità funzionale mediante HAQ in una coorte di pazienti affetti da LES e valutato la presenza di eventuali correlazioni con i diversi fenotipi del coinvolgimento articolare.
Metodi. Nella presente analisi trasversale abbiamo arruolato in maniera consecutiva pazienti affetti da LES (criteri ACR/EULAR 2019). Sono stati raccolti dati clinici, laboratoristici e terapeutici. L'attività di malattia è stata valutata mediante lo SLEDAI-2k e lo SLE-DAS, il danno cronico mediante lo SLICC Damage Index (SDI). Al momento dell'arruolamento, tutti i pazienti hanno compilato il questionario HAQ (range 0-3).
Risultati. Abbiamo arruolato108 pazienti (M/F 10/98; età mediana 50 anni, IQR 18; durata mediana di malattia 189.5 mesi, IQR 242), che presentavano un valore medio di HAQ pari a 0.4 (DS 0.55; mediana 0.125, IQR 0.625). In dettaglio, 53 pazienti (49.1%) presentava un HAQ >1. L'analisi di Spearman ha evidenziato una correlazione significativa fra i valori di HAQ ed età del paziente (p=0.02, R=0.22), durata di malattia (p=0.002, R=0.28), danno cronico valutato mediante SDI (p<0.001, R=0.49) (Figura 1A-C). Focalizzando sul coinvolgimento articolare (figura 2A), pur non raggiungendo una differenza significativa, i pazienti con artrite (N=41) presentano valori mediani di HAQ più alti rispetto ai pazienti con artralgie (N=29) e a coloro che non avevano presentato manifestazioni articolari durante la storia di malattia (N=38), [0 (IQR 0.5), 1.125 (IQR 0.56), 0.375 (IQR 1.0), rispettivamente; p=0.05). Abbiamo quindi valutato i pazienti che presentavano artrite (figura 2B): in questo sottogruppo i valori mediani di HAQ risultavano più alti nei pazienti con artropatia di Jaccoud [N=7, 1.375 (IQR 1.87)] rispetto ai pazienti che avevano una artrite non erosiva (N=24, 0 (IQR 0.5), p=0.03) e a coloro che presentavano una artrite erosiva [N=11, 0.375 (IQR 1.2), p=0.2].
Conclusioni. L'impiego dell'HAQ ha evidenziato una compromissione della capacità funzionale nella metà dei pazienti valutati. In particolare, una maggiore disabilità funzionale si associava ad una più lunga durata di malattia e alla presenza di danno cronico. Ancora, i pazienti con Artropatia di Jaccoud presentano valori di HAQ significativamente maggiori, indicativi di una più severa compromissione della capacità funzionale. Pertanto, il presente studio suggerisce la necessità di utilizzare il questionario HAQ per una più ampia conoscenza dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana dei nostri pazienti.

Figura 1: Correlazione fra HAQ e età (anni, A), durata malattia (mesi, B), danno cronico (valori di SDI, C)

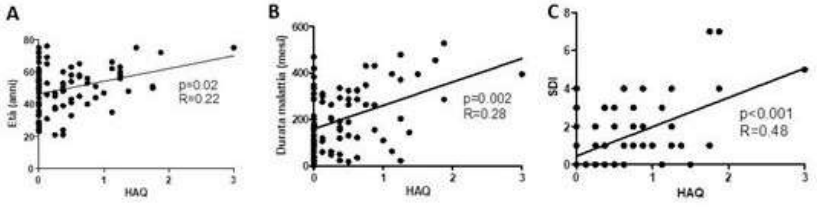
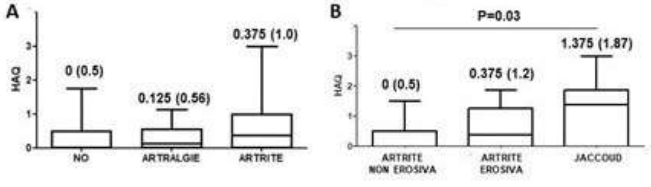


Figura 2: Valori di HAQ [mediana (IQR)] in accordo con il fenotipo del coinvolgimento articolare in generale (A) e specificatamente dell'artrite (B)



INDEX

PO:16:290

LA NEFROPATIA DA ANTIFOSFOLIPIDI È ASSOCIATA AD UN AUMENTO DEL RISCHIO DI INSUFFICIENZA RENALE: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

A. Hoxha [1], M. Lovisotto [1], N. Perin [1], F. Nalesso [2], D. Del Prete [2], P. Simioni [1]
[1]UOC Clinic Medica 1 ad indirizzo Trombotico-Emorragico, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;
[2]UOC di Nefrologia, Centro di trapianti ed emodialisi, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Scopo del lavoro. La nefropatia da anticorpi antifosfolipidi (aPL) (aPL-N) è una complessa manifestazione clinica dovuta a lesioni microvascolari. Valutare la prognosi renale e i fattori predittivi di outcome renale nel aPL-N.
Pazienti e metodi. Una revisione sistematica della letteratura è stata eseguita, utilizzando i database Pubmed, Scopus, Cochrane Library ed EMBASE. Due revisori hanno condotto in modo indipendente lo screening della letteratura, estraendo i dati a cieco secondo metodica standardizzata. È stato utilizzato un modello a effetto casuale per raggruppare l'odds ratio (OR) (con IC al 95%) per l'analisi primaria, il rischio di insufficienza renale. Sono state eseguite analisi di sottogruppi per le caratteristiche cliniche e di laboratorio prognostiche di danno renale. L'eterogeneità è stata valutata dal 12%.
Risultati. 899 pazienti provenienti da 9 studi sono stati inclusi nella revisione sistematica della letteratura; 297 (33,0%) soddisfacevano i criteri di classificazione di Sapporo aggiornati per APS. La diagnosi istologica di aPL-N è stata riscontrata in 238/832 (28,6%). L'insufficienza renale acuta (AKI) era presente alla diagnosi in 20/65 (30,8%), mentre 73/233 (31,3%) pazienti con aPL-N hanno sviluppato malattia renale cronica/malattia renale allo stadio terminale (CKD/ESKD) al follow-up. L'ipertensione arteriosa e la lieve proteinuria (<2,5 g/24 h) sono state le manifestazioni cliniche più presentate alla diagnosi, rispettivamente nel 73% e nel 66,7%. Lesioni acute definite come microangiopatia trombotica erano presenti in 102/210 (48,6%) dei pazienti. La lesione cronica più frequente è stata la FIH presentata in 138/208 (66,3%). È interessante notare che 69/111 (62,2%) delle biopsie hanno mostrato la coesistenza di glomerulonefrite membranosa.
Nella meta-analisi sono stati inclusi 6 lavori che coinvolgevano 709 pazienti. L'analisi aggregata ha mostrato che l'APL-N era associato a un aumento del rischio di CKD/ESKD [OR 6,89, IC 95%: 2,42-19,58] e AKI [OR 2,97, IC 95%: 1-4-6,29]. Inoltre, l'ipertensione arteriosa e la positività per LAC, aCL e anticorpi anti-β2GPI erano associati ad un aumento del rischio di sviluppare aPL-N [OR 3,7, IC 95%: 1,9-7,23], [OR 4,01, IC 95%: 1,88 -8,53], [OR 2,35, IC 95%: 1,31-4,21] e [OR 19,2, IC 95%: 2,91-125,75], rispettivamente. L'analisi aggregata riguardante la tripla positività aPL non è stata possibile perché solo uno studio ha riportato l'associazione tra aPL-N e tripla positività aPL.
Conclusioni. Questa meta-analisi riassume l'evidenza attuale sull'impatto di aPL-N sull'outcome renale e sui fattori predittivi dell'outcome renale nell'aPL-N. L'analisi aggregata ha mostrato che l'aPL-N è associata a outcome renale sfavorevole. L'ipertensione arteriosa e la positività agli aPL sono stati identificati come predittori di outcome renale sfavorevole. È urgentemente necessario eseguire studi multicentrici metodologicamente rigorosi sull'aPL-N nei pazienti con PAPS. Nel frattempo, i risultati presentati forniscono ai medici conoscenze aggiornate sull'outcome renale e sui fattori predittivi dell'outcome renale nell'aPL-N, consentendo un follow-up personalizzato e un approccio terapeutico.

INDEX

PO:16:291

INFLUENZA DELLA PANDEMIA DA SARS-CoV-2 SUL LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO, DATI DA UNA COORTE MULTICENTRICA

M. Ferraioli [1], C. Bonini [1], P. Conigliaro [1], S. Ferrigno [1], M. Teoli [2], C. Paganini [3], V. Maffei [3], M. Galluzzo [3], M. Talamonti [3], A. Bergamini [1], M.S. Chimenti [1]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome; [2]Porphyria and Rare Diseases Unit, San Gallicano Dermatological Institute - IRCCS, Rome; [3]Dermatology Unit, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome

Scopo del lavoro. Valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti con Lupus Eritematoso Cutaneo (LEC) durante il periodo principale della pandemia da SARS-CoV2 e l'impatto della stessa sulle caratteristiche cliniche della malattia.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico su pazienti affetti da LEC. Sono stati arruolati consecutivamente a marzo 2022 tutti i pazienti che avessero effettuato un follow-up continuo nei 4 anni precedenti.
Criteri di inclusione:
1) diagnosi di LES (criteri ACR/EULAR 2019);
2) età > 18 anni.
Criteri di esclusione:
1) assenza anamnestica di coinvolgimento cutaneo.
Per ciascun paziente, sono state registrate le visite effettuate nel periodo 1 marzo 2018 - 28 febbraio 2022; sono stati raccolti i dati presenti in Tabella 1. Le riacutizzazioni cutanee sono state valutate tramite BILAG score, l'attività di malattia tramite SLEDAI-2K, le riacutizzazioni sistemiche considerando un incremento di quest'ultimo >4 punti. Il danno d'organo è stato misurato utilizzando lo SLICC Damage Index (SDI).
Successivamente, i dati riferiti al periodo pre-pandemico sono stati confrontati con quelli rilevati durante la pandemia.
Risultati. Di 120 pazienti arruolati, 80 sono stati inclusi; esclusi: 15 per assenza di coinvolgimento cutaneo e 25 per follow-up inferiore a 4 anni. Dati demografici e clinici in Tabella 1.
Nel periodo precedente la pandemia sono state effettuate 398 (97) visite su 410 programmate, mentre solo 180 (77.5) su 232 previste nel secondo periodo.
Confrontando i due periodi, il numero di visite svolte durante la pandemia è risultato significativamente ridotto (<0.00001). Inoltre, nel secondo biennio analizzato, si è ritrovato un numero significativamente maggiore di riacutizzazioni cutanee rispetto al primo (p=0,03), nonché un'incidenza maggiore di LEC acuto (p<0,01), livedo reticularis (p<0,03) e minore di LEC cronico (p=0,02).
I pazienti valutati nel secondo periodo presentavano uno SLEDAI-2k score più basso (p=0,02) rispetto al periodo precedente. Tuttavia, prendendo in considerazione i soli domini cutanei dello stesso indice, essi sono risultati statisticamente più elevati (p=0,04).
Circa le terapie, si è osservata una riduzione significativa nella prescrizione di farmaci topici nel secondo periodo (p=0,008), mentre non si è osservata una variazione significativa nelle altre terapie in atto.

Conclusioni. I dati presentati descrivono una significativa riduzione nell'accesso alle cure durante la pandemia da SARS-CoV2 per i pazienti affetti dal LEC. Inoltre, è possibile speculare come la riduzione nel numero di visite si sia tradotta in un aumento delle riacutizzazioni cutanee di LEC sia specifiche (LEC acuto) che aspecifiche (livedo reticularis), ancor più testimoniato dalla significativa riduzione delle terapie topiche prescritte.
In conclusione, i dati descritti sembrano riportare un impatto notevole della pandemia sulle manifestazioni di LEC, testimoniato da un peggioramento degli indici di malattia che tuttavia non si è associato ad un conseguente impatto sistemico.

		1° periodo 1-mar-18 - 29-feb-20	2° periodo 1-mar-20 - 28-feb-22	p
Pazienti		80	80	-
Età, anni, m ± ds		55,2±14,3		
Femmine, %(n)		81.25 (65)		
Durata di malattia, anni, m ± ds		32,1±19,8		
ANA + % (n)		90 (72)		
Profilo ENA % (n)		51.25 (41)		
anti-dsDNA % (n)		43.75 (35)		
anti-fosfolipidi % (n)		31.25 (25)		
Vaccinazione con ≥2 dose % (n)		95 (76)		
Infezione SARS-Cov2 % (n)		37.5 (30)		
Visite svolte/previste, %(n)		97 (398/410)	77.5 (180/232)	**<0.00001**
N° riacutizzazioni cutanee % (n)		8.8 (28)	23.3 (42)	**0.03**
N° riacutizzazioni sistemiche % (n)		27.5 (22)	16.2 (13)	-
LEC, specifico:	ACLE % (n)	15 (12)	30% (24)	**0.03**
	SCLE % (n)	2.5 (2)	6.2 (5)	-
	CCLE % (n)	13.7 (11)	2 .5 (2)	**0.01**
LEC, non-specifico	Livedo % (n)	10 (8)	1.2 (1%)	**0.03**
	Raynaud's % (n)	6.2 (5)	11.2 (9)	-
	Purpura % (n)	3.7 (3)	6.2 (5)	-
	Alopecia % (n)	15 (12)	6.2 (5)	-
SLEDAI-2K, m ± ds		2.6±1.1	2.1±0.9	**0.02**
SLEDAI2K domini cutanei, m ± ds		0.8±0.83	1.1±0.9	**0.04**
SDI, m ± ds		1.4±1.2	1.1±1.3	-
Prednisone (mg), m ± ds		2.6±2	2.8±2.1	-
Prednisone % (n)		67.5 (54)	63.7 (51)	-
Terapia topica % (n)		31.2 (25)	13.7 (11)	**0.008**
Idrossiclorochina % (n)		78.7 (63)	80 (64)	-
csDMARDs % (n)		13.7 (11)	8.7 (7)	-
bDMARDs % (n)		6.2 (5)	8.7 (7)	-

Tabella 1. Dati demografici, clinico-laboratoristici e relativi alle terapie in corso della popolazione studiata. N: numero; m: media; ds: deviazione standard; LEC: Lupus Eritematoso cutaneo; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus disease index; SDI: SLICC damage Index.

INDEX

PO:16:292

CARATTERIZZAZIONE DELLE MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

I. Cristiano, P. Conigliaro, S. Ferrigno, M. Fatica, A. Bergamini, M.S. Chimenti
Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Le manifestazioni ematologiche sono sintomi comuni del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). L'obiettivo dello studio è valutare la prevalenza delle manifestazioni ematologiche e la correlazione con i parametri clinici e sierologici.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti con diagnosi di LES secondo i criteri ACR/EULAR 2019. Sono stati valutati dati demografici, clinici-laboratoristici, la presenza e la severità del coinvolgimento ematologico. Sono state escluse citopenie indotte da farmaci. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il t-test/Mann-Whitney, chi-test, l'indice di correlazione di Spearman/Pearson e l'analisi multivariata ove appropriato.
Risultati. La coorte totale è costituita da 89 pazienti (Tab. 1). Il 76.4% dei pazienti presentava un coinvolgimento ematologico, in particolare il 58.8% (n=40) anemia, 47% linfopenia (n=32), 27.9% piastrinopenia (n=19), 26.4% neutropenia (n=18) e 5.8% pancitopenia (n=4). La causa più frequente di anemia era la forma infiammatoria (55%), seguita dalla sideropenica (27.5%), emolitica (12.5%), aplastica e ipo-rigenerativa (2.5%). L'anemia era lieve nel 75% dei casi (n=30) e moderata-severa nel 25% (n=10) e correlava positivamente alla neutropenia (p 0.002, r 0.3) e linfopenia (p 0.007, r 0.3). La piastrinopenia era lieve nel 63% dei pazienti (n=12) e moderata-severa nel restante 37% (n=7) e si associava negativamente all'età alla diagnosi (p 0.001, r -0.4), positivamente agli anticorpi anti-beta2GPI (p 0.002, r 0.3) e al LAC (p 0.02, r 0.3). La neutropenia era lieve nel 61% (n=11) dei pazienti e moderata-severa nel restante 39% (n=7) e correlava positivamente con linfopenia (p 0.012, r 0.3). La linfopenia risultava lieve nel 62.5% dei casi (n=21) e moderata-severa nel restante 37.5% (n=12) e correlava positivamente agli anticorpi anti-dsDNA (p 0.04, r 0.2), anti-Sm (p<0.001, r 0.5), anti-RNP (p 0.004, r 0.3), anti-Ro (p 0.003, r 0.3), anti-La (p 0.005, r 0.3) e alla nefrite lupica (p 0.025, r 0.2). Gli anticorpi anti-beta2GPI e la giovane età alla diagnosi si sono rivelati fattori di rischio per la piastrinopenia (OR 4.8, p 0.02; OR 0.92, p 0.03), e la linfopenia un fattore di rischio per la neutropenia (OR 3, p 0.04). Gli anti-Ro (OR 4.9, p 0.006), la nefrite lupica (OR 4.8, p 0.01) e la neutropenia (OR 5.3, p 0.01) emergono come fattori di rischio per la linfopenia.
Conclusioni. L'anemia è la citopenia più frequente; con l'anemia infiammatoria e sideropenica quali cause più comuni. Nella maggior parte dei casi si tratta di citopenie lievi; tuttavia, la piastrinopenia e la neutropenia hanno la più alta prevalenza di casi severi. Fattori di rischio per le manifestazioni ematologiche sono gli anticorpi antibeta2GPI IgG, la giovane età alla diagnosi per la piastrinopenia, gli anticorpi anti-Ro e la nefrite lupica per la linfopenia. Infine, la neutropenia e la linfopenia sono fattori di rischio indipendenti l'uno per l'altro.

	LES (N=89)
Donne, n (%)	80 (90)
Razza caucasica, n (%)	80 (90)
Durata di malattia (anni), media±DS	15.4±9
Età alla diagnosi (anni), media±DS	38.6±14.3
SLICC, media±DS	1.5±1.8
Manifestazioni ematologiche, n (%)	68 (76.4)
Anemia, n (%)	40 (58.8)
Anemia infiammatoria, n (%)	22 (55)
Anemia sideropenica, n (%)	11 (27.5)
Anemia emolitica, n (%)	5(12.5)
Anemia aplastica, n (%)	1 (2.5)
Anemia ipo-rigenerativa, n (%)	1 (2.5)
Piastrinopenia, n (%)	19 (27.9)
Neutropenia, n (%)	18 (26.4)
Linfopenia, n (%)	32 (47)
Pancitopenia, n (%)	4 (5.8)
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, n (%)	20 (22.4)
Sindrome di Sjogren, n (%)	14 (15.7)
Anti-dsDNA, n (%)	56 (62.9)
Anticardiolipina IgG, n (%)	21 (23.6)
Anticardiolipina IgM, n (%)	20 (22.5)
Anti-beta2 GPI IgG, n (%)	18 (20.2)
Anti-beta2 GPI IgM, n (%)	14 (15.7)
Lupus anticoagulant, n (%)	31 (34.9)
Anti-Ro, n (%)	36 (40.4)
Anti-La, n (%)	9 (10.1)
Anti-Sm, n (%)	10 (11.2)
Anti-RNP, n (%)	10 (11.2)
Nefrite lupica, n (%)	26 (29.2)

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche della coorte. Le variabili categoriche sono espresse in percentuale e le variabili continue come media ± deviazione standard.

INDEX

PO:16:293

CAREGIVER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CROSS-SECTIONAL SURVEY

C. Ciancarella, F. Ceccarelli, F. Natalucci, V. Moretti, D. Iaria, C. Alessandri, F. Conti
Lupus Clinic, Department of Clinical Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Roma

Purpose. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous disease with a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from mild to severe or even life-threatening. Due to its chronic nature, frequent lifelong follow-up is required. It's well known that SLE patients' quality of life is severely compromised. In contrast, the impact of the disease on caregivers isn't frequently evaluated. For this reason, we conducted a one-time cross-sectional survey, aiming to understand the demographic characteristics of SLE patients' caregivers and to examine the impact of caring on their lives.
Methods. For the present study, we involved consecutive SLE patients (ACR/EULAR 2019 criteria). We asked the patients about the presence of someone (relative/friend) who helps them in the management of the disease. Then, according to the patient answer we submitted the questionnaire Caregivers Burden Inventory (CBI) to the indicated person. CBI is composed of 24 items, divided into 5 sections, and allows the assessment of different stress factors: objective, psychological, physical, social and emotional burden. Responses are rated from 0 (not at all disruptive) to 4 (very disruptive). The scores for each item are then summed, with higher total scores corresponding to higher levels of perceived burden. We also collected data on the corresponding patients, including clinical, laboratory and therapeutic data. Disease activity was assessed using the SLE-DAS and chronic damage using the SLICC Damage Index (SDI).
Results. Our analysis included 151 SLE patients [F:M 137/14, median age 48 years (IQR 18), median disease duration of 131,5 months (IQR 155)]. Seventy-six patients (50.3%) indicated a caregiver who helps them with the disease management. Finally, a total of 46 caregivers (60.5%) completed the survey (Figure 1). The carer was a spouse/partner in 60.9% of cases, a parent in 21.7%, a sibling in 10.9%, a son/daughter in 4.35% and a friend in 2.2% (Figure 2). We registered a mean CBI value equal to 10.9 (DS 11.5). For 6 caregivers (13%), CBI values indicate a need to seek some form of respite care (CBI ≥24), while one caregiver shows a risk of burning out (CBI >36). According to caregiver response, the greatest load is the objective load, (the time spent helping the patient) (mean score 1, DS 0,77), followed by the psychological load (mean score 0.56, DS 0,73) (Table 1). CBI scores didn't correlate with patients' age, gender, disease duration, disease activity or SDI. Instead, we found a statistically significant correlation between the CBI score and PtGA (p=0.01, R=0.16).
Conclusions. In conclusion, our survey shows that half of the patients have a caregiver. The correlation between CBI score and PtGA shows an aligned view of the disease between patient and caregiver. The lack of correlation between CBI score and objective measures (such as disease activity and physician-rated impairment) may suggest that the burden of care is highly personal and depends largely on subjective factors.

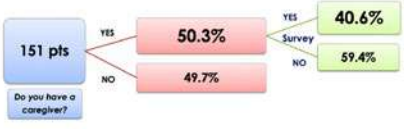


Figure 1. Enrolled patiens

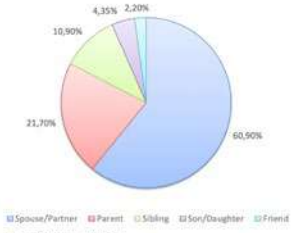


Figure 2. Degree of kinship

CBI sections	Mean Score (DS)
Objective burden (items 1-5)	1 (0,77)
Psychological burden (items 6-10)	0,56 (0,73)
Physical burden (items 11-14)	0,54 (0,68)
Social burden (items 15-19)	0,34 (0)
Emotional burden (items 20-24)	0,1 (0,2)

Table 1. Mean scores of CBI sections

INDEX

PO:16:294

CLINICAL AND SEROLOGICAL MARKERS OF OLFACTORY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

L. Bruno, G. Cafaro, M. Di Berardino, R. Dal Pozzolo, A. Colangelo, F. Tromby, M. Nicchi, G. Cruciani, B. Pianese, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci, C. Perricone

Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

Objective. Olfactory dysfunction represents a relatively frequent manifestation in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and appears to be associated with the presence of neuropsychiatric manifestations and disease activity. In the present study we have evaluated the prevalence of olfactory dysfunction in patients with SLE and the correlation with clinical and laboratory variables.

Methods. Patients with SLE diagnosed according to 1997 ACR/EULAR criteria were enrolled. Clinical history and main laboratory parameters were collected. Olfactory functions were evaluated using IOIT (Italian Olfactory Identification Test). CNS involvement was evaluated using Beck's Depression Inventory I (BDI-I). Disease activity was assessed with SLEDAI-2K and chronic damage using SLICC/ACR damage index. IOIT scores were analyzed according to SLE disease activity and CNS involvement.

Results. Twenty SLE patients were enrolled. The cohort had a mean±SD age of 56 years±12.37, with a disease duration of 280.4±152.7 months; the female:male ratio was 9:1. Olfactory dysfunction (hyposmia) was found in 8/20 (40%) of SLE patients. Hyposmia was correlated with chronic damage assessed by SLICC (P=0.007, r=0.34) and with older age (P<0.001, r=0.54) (Figures 1 and 2). Furthermore, hyposmia was more frequent in patients with anti-beta2GPI antibodies (P=0.049) and the presence of such antibodies appears to confer a risk of smell deficiency of 1.6 (95% CI 0.935-2.737). The use of antidepressants was the main risk factor for smell deficiency in multivariable analysis (P=0.004, OR=33.000, 95% CI 2.455-443.591).

Conclusion. Our findings confirm that SLE patients have an olfactory dysfunction. The association between hyposmia and the use of antidepressants confirms the close relationship between the sense of smell and mood regulation. Furthermore, the presence of anti-beta2GPI appears predictive for the development of hyposmia. Finally, a reduced sense of smell is correlated with both age and chronic damage. We suggest that olfactory dysfunction represents another piece of the spectrum of the neuropsychiatric disorders in patients with SLE given its high prevalence and the pathogenetic mechanism linked to ischemic damage and neuroinflammation.

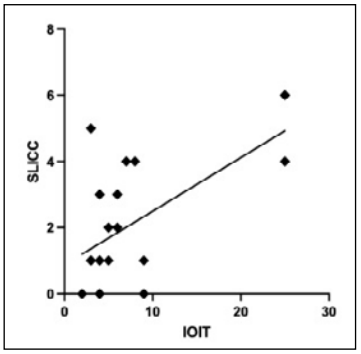


Figure 1 - Correlation between SLICC/ACR damage index and IOIT ((P=0.007, r=0.34).

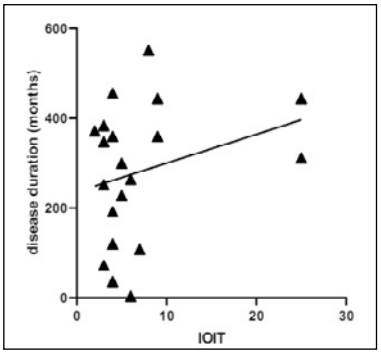


Figure 2 - Correlation between SLICC/ACR damage index and patients' age (P<0.001, r=0.54).

INDEX

PO:16:295

ANTI SMITH ANTIBODIES POSITIVELY CORRELATE WITH HEMATOLOGICAL INVOLVEMENT AND NPSLE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

R. Borrelli, S. Nicola, F. Corradi, N. Rashidy, E. Saracco, A. Quinternetto, I. Badiu, I. Vitali, L. Lo Sardo, L. Brussino, F. Meli
Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder characterized by a variety of both signs and symptoms which mainly affects women of childbearing age.
Systemic Lupus Erythematosus is often described as an antibodies-driven disease as its clinical manifestations are usually associated with the presence of specific antibodies.
Among patients with SLE, up to 12.4% can manifest neuropsychiatric conditions related to the disease (NPSLE), namely delirium, psychosis and seizures; on the other hand, three SLE patients out of four present either haemolytic anemia or thrombocytopenia. The objective of this study is to analyse both haematological and neuropsychiatric manifestations in patients diagnosed with systemic lupus erythematous (SLE) and determine the correlation with the presence of anti-Smith antibodies using real-world data.
Materiali e metodi. A retrospective analysis was conducted, utilising the 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus to categorise patients with SLE.
Information regarding serological profiles, i.e. Antinuclear antibodies (ANA) and anti-Smith antibodies, was collected in conjunction with medical records documenting clinical symptoms.
The relationships between autoantibodies and symptoms were determined using Chi squared /Fisher's exact test. Calculations were performed to determine the odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI). No correction was applied for multiple testing; as such, only a p-value of 0.01 or below was deemed significant.
Risultati. A total of 127 patients (n=127, mean age 53.43±14.02, F:M 8.77:1) were included in this study.
Thrombocytopenia (OR95% 5.68, p-value<0.001) and autoimmune hemolytic anaemia (AIHA, OR95% 5.85, p-value 0.003) showed a strong correlation in patients who tested positive for anti-Smith antibodies.
Additionally, there was an elevated risk assoociated with their presence for the development of NPSLE (OR95% 5.15, p-value 0.005); data can ben seen in Table 1.
Conclusioni. Our investigation verified a more-than-fivefold increased risk for the presence of haematological manifestations in patients with anti-Smith antibodies. Moreover, patients appeared to be at higher risk for neuropsichiatric manifestations when compared to anti-Sm negative controls.

Antibody	Clinical manifestation	OR (95% CI)	p-value	no of patients with the clinical manifestation (%)
Anti-Sm	NPSLE	5.15 (1.46; 18.12)	**0.005**	**14 (11.02)**
	AIHA	5.85 (1.63; 21.02)	**0.003**	**13 (10.24)**
	Thrombocytopenia	5.68 (1.82; 17.67)	**<0.001**	**42 (33.07)**

INDEX

PO:16:296

EFFICACIA DI ANIFROLUMAB IN UN PAZIENTE CON LES EMATOLOGICO

E. Praino [1], I.B. Santo [2], I. Santo [3], L. Santo [1]
[1]ASL BT PO Barletta, UOSVD Reumatologia, Barletta; [2]ASL BT PO Barletta, SIT Barletta; [3]UOC Ematologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. L'efficacia di Anifrolumab sulla componente ematologica dei pazienti con Lupus Eritematoso sistemico (LES), negli studi registrativi è stata scarsamente indagata. Si presenta il caso clinico di un paziente con diagnosi di LES ed una compromissione ematologica

Materiali e metodi. NN,62 maschio, BMI:27, abitudine tabagica con storia di Ipertensione arteriosa, Epilessia a 20 anni con crisi tonico cloniche e assenze, infarto mesenterico a 48 anni, due episodi di TVP agli arti inferiori in terapia con warfarin. A 58 anni esordio del Fenomeno di Raynaud con alterazioni capillaroscopiche aspecifiche ed associato a leucopenia, piastrinopenia, Ipergammaglobulinemia, sieropositività per ANA 1/1280, anti ds-Dna positivi ed anti ENA positivi con specificità Sm, Scl-70, Ro-52. Esegue Visita Reumatologica con diagnosi di LES e terapia con idrossiclorochina 200 mgx2/die e Prednisone a dosaggio imprecisato che il paziente assume solo per pochi mesi e poi sospende autonomamente.

Risultati. All'età di 61 anni (ottobre 2023) si ricovera in urgenza in Neurologia per emiparesi dx, rallentamento ideomotorio, deficit del VII nervo cranico dx, stato confusionale, astenia. Riscontro ad una Angio-TC Cranio di ipodensità in sede insulare a sx e filiforme opacizzazione dell'arteria Carotide Interna sx estesa per 2 cm in senso cranio-caudale. Si associava Leucopenia (GB 2.900microL), Piastrinopenia (45.000 microL), Iper-Omocisteinemia, Ipergammaglobulinemia, ANA positivo 1/2560 con pattern granulare e citoplasmatico granulare, anti ds-DNA positivo, Anti ENA positivo con specificità multipla (Nucleosomi, Sm, Scl-70, Ro-52), riduzione del C3 e C4 normale, funzionalità renale nella norma. Obiettivamente: rash eritemato malare, artrite delle MCF del II e III dito mano dx e del ginocchio dx. Eseguito calcolo di SLEDAI(44 punti) e SLICC(7 punti). Sottoposto a rivascolarizzazione dell'ACI sx (trombo-endo-arterectomia con patch in poliuretano). A novembre 2023 nuovo ricovero in Medicina per Broncopolmonite a focolai multipli con febbre 38°C, astenia e artromialgie, dispnea, riduzione della pO2 (67,5 mmHg) e riscontro ad una TC HR Polmone di infiltrati polmonari plurimi bilaterali con aree di vetro smeriglio ed ispessimento trama broncovascolare. Incremento della PCR (13,1 mg/dl) ed una Leucocitosi neutrofila (GB: 12.500_microL, Neutrofili 78%). Dimesso alla risoluzione del quadro polmonare e ripresa della terapia reumatologica con Idrossiclorochina 200 mgx2/die, Prednisone 25 mg/die a scalare

I controlli ematochimici domiciliari dell'emocromo eseguiti nei mesi successivi rilevavano una riduzione dei GB e delle Piastrine (Tabella).

In accordo con le recenti linee guida EULAR 2023 si decideva di associare alla terapia con Idrossiclorochina la terapia con Anifrolumab 300 mg ogni 4 settimane per via infusionale endovenosa che il paziente iniziava a maggio 2024. Dopo 2 infusioni di Anifrolumab il controllo dell'emocromo rilevava un pronto ripristino dei valori dei GB e delle Piastrine (Tabella).

Conclusioni. Il caso descritto evidenzia come l'Anifrolumab potrebbe svolgere avere un ruolo importante nella gestione del paziente con LES e compromissione ematologica.

Tabella

	Marzo '24	Aprile '24	Maggio '24	Luglio '24
GB	3,7	3,5	3,3	5,85
PLT	73	79	68	147

INDEX

PO:16:297

ARTRITE LUPICA DIFFICULT TO TREAT, TRATTATA CON SUCCESSO CON JAK-I

V. Piccin [1], M. Guerini [1,2], E. Bozzalla Cassione [1,2], G. Zanframundo [1,2], V. Codullo [1], L. Cavagna [1,2]
[1]IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Università degli studi di Pavia

Scopo del lavoro. Illustrare un caso di artrite lupica efficacemente trattato con Jak inibitore.
Materiali e metodi. M.F., donna, 22 anni, affetta dal 2010 da LES a esordio pediatrico con anemia, leucopenia, piastrinopenia, aftosi orale, artrite (SELENA-SLEDAI 10). Inizialmente trattata con alto dosaggio di prednisone (PDN) e idrossiclorochina (HCQ) con miglioramento clinico ed ematochimico (SLEDAI 2), per ripresa dell'artrite avviava a 06/2018 MTX fino al dosaggio di 22,5 mg/wk a scopo steroido-risparmiatore. Alla riduzione dello steroide fino a 12.5 mg/die, recidivava l'artrite (DAS 28 4.96 SLEDAI 6) per cui veniva avviato Belimumab sc (BEL), efficacemente mantenuto in terapia senza eventi avversi e con buon controllo su tutti gli interessamenti di malattia fino al 2021, quando, per nuovo flare articolare con artrite simmetrica e poliarticolare alle piccole articolazioni delle mani veniva sospeso. La paziente afferiva dunque al nostro centro in terapia con steroide ad elevato dosaggio (PDN 25 mg/die), e farmaci convenzionali (MTX e HCQ). Nella nostra UOC: FR e ACPA negativi, non erosioni a RX, ANA> 1:640 omogeneo, antidsDNA positivi ad alto titolo, ipocomplementemia. (DAS28 5.77, SLDEAI 7).
Si poneva indicazione a step-up terapeutico con Rituximab (RTX, schema AR) ma durante la seconda infusione si verificava reazione allergica con rash cutaneo maculo-papulare pruriginoso, esteso a tutta la superficie corporea, nonostante premedicazione con steroide e antistaminico (successivamente accertata sensibilizzazione al principio attivo).
Alla luce dell'artrite difficult-to-treat refrattaria a multiple linee bDMARD si optava per l'introduzione di tsDMARD, per cui si avviava Filgotinib a febbraio 2024.
Risultati. A 4 mesi dall'avvio della terapia con Filgotinib lo steroide è stato ridotto fino a 2,5 mg/die con ottimo controllo della componente articolare (DAS28 1.36), ma anche degli altri interessamenti di malattia, con persistenza della sola ipocomplementemia (SLEDAI 2). Non è stato registrato alcun evento avverso.
Conclusioni. Caso di artrite lupica trattata con successo con Jak-Inibitore selettivo e controllo globale di malattia.
Non vi sono dati di letteratura circa il trattamento dell'artrite lupica con Jak-I, si è appena concluso uno studio di fase 2 che prevedeva l'utilizzo di Filgotinib per il trattamento di Lupus cutaneo, in attesa di pubblicazione.

INDEX

PO:16:298

UN CASO CLINICO DI SINDROME DI BUDD-CHIARI IN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON SINDROME ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI SECONDARIA

A. Fasiello [1], L. Asmundo [1], A. Adinolfi [2], D. Artioli [2], M. Carbone [3], D. Filippini [2], M.C. Gerardi [2], M. Schettino [2], I. Vicentin [2], O.M. Epis [2]

[1]Università degli Studi di Milano; [2]ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]Università degli Studi di Milano - Bicocca, Milano

Scopo del lavoro. La sindrome di Budd-Chiari, una ostruzione del deflusso venoso epatico che si origina a qualunque livello tra le piccole vene epatiche all'interno del fegato fino alla vena cava inferiore e all'atrio destro, può essere una rara manifestazione clinica della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS). Scopo del presente lavoro è descrivere il caso clinico di una sindrome di Budd-Chiari in una giovane paziente indiana con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL).

Caso clinico. A luglio 2024 una giovane donna indiana di 22 anni giungeva al Pronto Soccorso del nostro ospedale per dolore epigastrico, nausea, vomito e febbre con brivido. La paziente era giunta dall'India in Italia 3 settimane prima per motivi di studio. In anamnesi la paziente era affetta da LES (esordio nel 2017 con artralgie e rash malare, successiva GN classe IV per cui Ciclofosfamide 6 gr totali; a livello sierologico positività per ANA, anti-Sm, anti-RNP, anti-dsDNA, LAC) in attuale terapia con idrossiclorochina 200 mg/die, micofenolato 500 mgx2/die con buon controllo della malattia negli ultimi anni, salvo per la presenza di subittero negli ultimi mesi. In anamnesi mai eventi trombotici e/o complicanze ostetriche. Agli esami ematochimici in PS presentava anemia (Hb 8.8 gr/dl), allungamento del PTT (48.4 sec), transaminasi nella norma, incremento della bilirubina totale (4.23 mg/dl) e della PCR (4.5 mg/dl) con procalcitonina negativa. Nel sospetto di colecistite acuta si impostava terapia antibiotica e si eseguiva una ecografia addome che mostrava non dilatazioni delle vie biliari intra ed extra-epatiche, una colecisti contratta con pareti ispessite e di aspetto slaminato, contenente fango biliare, con associata sottile falda fluida pericolecistica e sottoepatica, a livello del fegato ipertrofia del lobo caudato con 2 formazioni iperecogene. Una TC addome con mdc (Figura 1) mostrava un quadro suggestivo per epatopatia vascolare (possibile web cavale), con dubbie alterazioni parenchimali, per cui veniva richiesta una RM. Gli esami microbiologici escludevano un'origine infettiva. Alla RM addome con mdc (Figura 2) si riscontravano lesioni epatiche sospette per lesioni ischemiche-necrotiche, marcata stenosi della vena cava inferiore intraepatica e delle vene sovraepatiche, allo sbocco in cava con vasi venosi accessori, ipertrofiche ed ectasiche in quadro di sospetto web cavale. Si concludeva per sindrome Budd-Chiari cronica da web della vena cava inferiore in LES con APS e si iniziava terapia con Eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico.

Conclusioni. Abbiamo descritto il caso clinico di una giovane paziente affetta da LES con nota positività per gli aPL (LAC) in cui la sindrome Budd-Chiari, rara, è stata la prima manifestazione clinica della APS secondaria al LES. Il trattamento profilattico con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, fin dall'esordio della malattia, avrebbe probabilmente aiutato a prevenire tale manifestazione che è importante individuare precocemente e trattare.



Figura 1. TC addome con mdc

L'immagine coronale TC venosa (A) mostrava un fegato globoso con enhancement disomogeneo ed associata stenosi della Vena Cava Inferiore in sede intraepatica (freccia) con l'immagine assiale venosa (B) che alcuni circoli collaterali venosi (freccia corta).
Collateralmente, l'immagine assiale TC arteriosa (C) e la successiva venosa (D) mostravano un'alterazione parenchimale ipodensa alla cupola epatica di circa 4 cm con riempimento tardivo (freccia nera).
Il quadro era indicativo per epatopatia vascolare (possibile web cavale), con dubbie alterazioni parenchimali, per cui veniva richiesta una RM.

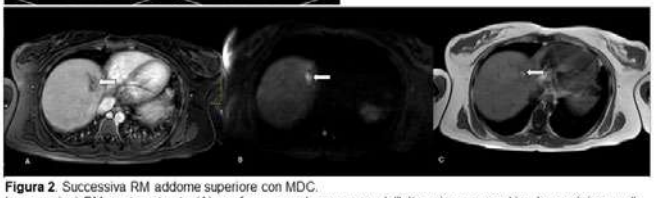


Figura 2. Successiva RM addome superiore con MDC.
Le scansioni RM post-contrasto (A) confermavano la presenza dell'alterazione parenchimale serpiginosa alla cupola epatica (freccia), che presentava restrizione della diffusività molecolare nelle immagini pesate in diffusione (B) ed iperintensità intralesionale nelle sequenze pesate in T1 (C). Tale lesione deponeva per un'alterazione di natura ischemica, anche in considerazione della Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi associata a LES, noto in anamnesi. La RM confermava inoltre la diagnosi TC di web cavale, in quadro di Sindrome di Budd-Chiari.

INDEX

PO:16:299

POLITERAPIA E RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEL LES: STUDIO RETROSPETTIVO PILOTA

M. Secci [1], E. Jori [2], G.D. Gallina [2,3], G. Benanti [2,3], M.B. Cilona [2,3], L. Moroni [2,3], E.P. Bozzolo [2,3], G.A. Ramirez [2,3], L. Dagna [2,3]
[1]Università degli studi di Cagliari; [2]Università Vita e Salute San Raffaele, Milano; [3]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) presentano quadri clinici complessi che richiedono frequentemente una politerapia farmacologica. La co-somministrazione di farmaci con potenziale interazione farmacologica è pertanto frequente ma sono disponibili pochi dati circa l'effettivo profilo di sicurezza di tali associazioni nel LES.
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente dati di pazienti con LES, arruolati consecutivamente e trattati con le seguenti potenziali interazioni farmacologiche: metotrexate(MTX) con inibitori di pompa protonica(PPI), acido acetilsalicilico (ASA), cotrimossazolo; idrossiclorochina con chinolonici, altri farmaci che prolungano l'intervallo QT, SSRI/SNRI, macrolidi; Azatioprina (AZA) con cotrimossazolo.
Le reazioni avverse (ADR) sono state definite secondo la classificazione CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). L'attività di malattia è stata valutata tramite Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) mentre il danno accumulato tramite SLICC/ACR damage index (SDI).I dati sono espressi come mediana (range interquartile, IQR) salvo dove diversamente indicato.
Risultati. Sono stati valutati 66 pazienti (61 donne, 5 uomini) con età 44 (34-53) e 90 potenziali interazioni, identificando nove soggetti (14%, tutte donne) con 11 ADR (12%). La durata della terapia di combinazione è stata di 90(5-350) giorni. La tipologia di evento più frequente è stata la nausea e ha portato sempre alla sospensione del farmaco. 7/11 ADR hanno portato alla sospensione di uno dei farmaci, 3/11 ad un adeguamento della dose, 1/11 a nessuna variazione. Solo una ADR di grado lieve e senza implicazioni cliniche (allungamento aspecifico del QT) ha presentato una possibile correlazione con la combinazione terapeutica in esame (HCQ + amitriptilina) e non ha richiesto la sospensione della terapia. La maggior parte delle ADR sono state rilevate in corso di terapia con MTX (8/90) rispetto ad altri farmaci (3/90; Test Chi-Quadrato=13,6; $p<0,001$) e in particolare in corso di associazione con inibitori di pompa protonica(PPI). I valori di SLEDAI-2K e SDI non differivano significativamente tra pazienti con e senza ADR.
Conclusioni. In un campione relativamente ristretto di pazienti con LES trattati con combinazioni farmacologiche a potenziale rischio di interazione non sono state osservate ADR clinicamente rilevanti correlabili all'associazione farmacologica. La maggior parte delle ADR sono state correlate a eventi avversi parte del profilo di rischio intrinseco dei singoli farmaci di interesse o ad altri fattori e non hanno avuto conseguenze cliniche significative. Sono necessari studi su coorti più ampie per validare questi dati preliminari.

INDEX

PO:16:300

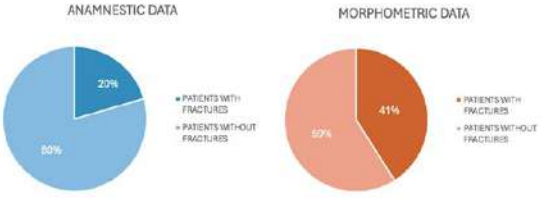
PREVALENCE OF MORPHOMETRIC VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERITEMATOSUS

D. Rotta, G. Orsolini, O. Viapiana, R. Bixio, F. Pistillo, I. Galvagni, F. Ruzzon, C. Benini, C. Dartizio, D. Gatti, M. Rossini
UOC di Reumatologia, Verona

Background. Systemic Lupus Eritematosus (SLE) is an autoimmune disease with protean manifestations and bone involvement is among them. The prevalence of osteoporosis in SLE patients is about 4-42% according to literature, but bone mineral density (BMD) alone is not sufficient to explain the prevalence of vertebral fractures, which also occur with normal BMD and often without symptoms [1,2].
Objectives. The first aim of the study was to investigate the prevalence of morphometric vertebral fractures in a cohort of SLE patients. Secondary objectives were to correlate these findings with disease, demographic and therapeutic variables.
Methods. 39 patients were enrolled, with a diagnosis of SLE according to ACR/EULAR 2019 criteria. Information was collected about disease activity and history, risk factors for osteoporosis and fractures, steroid exposure, anti-rheumatic and anti-osteoporotic drugs. Dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA) and morphometric exams were performed and major fracture risk was calculated with FRAX and DEFRA algorithms
Results. 37 patients were women (menopause n=24). Medium age was 55.18±12.62 years and medium disease duration was 20.49±12.52 years; 43.6% of the cohort was currently taking glucocorticoids (medium dose 3.08±1.25mg); medium cumulative dose of glucocorticoids was 14.14±17.04 g; 20.5% patients reported anamnestic fractures, nevertheless at least one vertebral fracture was found in 41% (n=16) patients according to the morphometric exam but only 10 of them shown an osteoporotic T-score. Patients with fractures had a higher age and showed a tendency for higher cumulative steroid dose (20.9 vs 9.4g, p=0.065) and higher SDI score (1.19 vs 0.61, p =0.087). No differences emerged within disease activity indexes. The number of fractures correlated with cumulative GC exposure (p=0.025), GC exposure duration (p<0.001), GC present consumption (p=0.002), disease duration (p=0.002), DEFRA (p<0.001), and FRAX (p=0.001). DEFRA score (25.9%) were more adherent than FRAX (14.6%) to the real prevalence of fractures.
Conclusions. Patients with SLE, expecially those with higher corticosteroid exposure, show an increased prevalence of vertebral fractures. Since they often occur without clinical manifestations, half of them remains unkonwn unless a morphometric exam is performed. This concept must be taken into considerations when assessing SLE damage accumulation.

REFERENCES

1. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jan; 64(1): 2-8. doi: 10.1002/acr.20568. PMID: 22213721.
2. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, Viapiana O, Gatti D. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. Int J Mol Sci. 2019 Nov 22; 20(23): 5867. doi: 10.3390/ijms20235867. PMID: 31766755; PMCID: PMC6928928.



	PATIENTS WITH VERTEBRAL FRACTURES (mean ± standard deviation)	PATIENTS WITHOUT VERTEBRAL FRACTURES (mean ± standard deviation)	p-value
Age (years)	60.53 ± 12.53	51.46 ± 11.52	0.025
Weight (kg)	62.00 ± 16.19	65.84 ± 14.34	ns
Height (cm)	161.75 ± 10.33	164.91 ± 7.67	ns
BMI (kg/m²)	23.59 ± 4.91	24.18 ± 5.06	ns
SDI (SLICC Damage Index)	1.19 ± 1.16	0.61 ± 0.85	ns
CCI (Charlson Comorbidity Index)	2.75 ± 1.84	1.83 ± 1.37	ns
Disease duration (years)	24.09 ± 14.05	17.99 ± 10.97	ns
SLEDAI 2k	1.88 ± 1.70	1.65 ± 2.05	ns
SLEDAS	1.26 ± 0.01	1.48 ± 1.46	ns
Glucocorticoid (GC) current dose (mgPC/die)	1.71 ± 1.99	0.83 ± 1.12	ns
GC duration (months)	189.25± 190.71	105.13± 111.841	ns
GC cumulative dose (g)	20.91 ± 21.59	9.43 ± 11.26	ns
Antiresorptive therapy duration (years)	4.65 ± 4.69	2.30 ± 1.29	ns
DEXA T score – femoral neck	-1.53 ± 1.08	-0.70 ± 0.91	0.014
DEXA T score – total hip	-1.38 ± .077	-0.39 ± 0.94	0.001
DEXA T score – lumbar	-1.45 ± 1.40	-0.74 ± 1.39	ns
DEXA Z score – femoral neck	-0.60 ± 0.58	-0.06 ± 0.70	0.019
DEXA Z score – total hip	-0.46 ± 0.04	0.04 ± 0.68	0.026
DEXA Z score – lumbar	-0.18 ± 1.06	0.50 ± 1.40	ns
DEFRA %	25.87 ± 19.16	6.00 ± 2.51	0.003
FRAX mof %	14.64 ± 10.92	5.80 ± 2.85	0.007
FRAX hip %	4.12 ± 5.16	0.71 ± 0.81	0.024

INDEX

PO:16:301

PERFORMANCE DEI CRITERI CLASSIFICATIVI ACR/EULAR 2023 PER SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Z. Rahmé [1], F. Carta [2], I.A. Gennaio [1], F. Arru [1], F. Vesentini [1], G. Hulej [1], C. Cruciani [1], R. Depascale [1], L. Iaccarino [1], M. Zen [1], A. Doria [1]

[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi di Padova;
[2]Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova

Scopo. Lo scopo del lavoro è valutare la performance dei criteri classificativi ACR/EULAR 2023 per sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) con precedente diagnosi di APS secondaria secondo i Criteri di Sidney.

Pazienti e metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo monocentrico, includendo pazienti affetti da LES con diagnosi di APS secondaria secondo i criteri di Sidney, che soddisfacevano i requisiti di ingresso dei criteri classificativi ACR/EULAR 2023. I dati riguardanti anticorpi anti-cardiolipina (aCL) IgG e IgM ed anticorpi anti-beta2 glicoproteina I (anti-B2GPI) IgG e IgM si riferiscono ad analisi eseguite con test ELISA e confermate con due misurazioni a distanza di 12 settimane. La misurazione del Lupus Anticoagulant (LAC) è stata considerata persistente se confermata in 2 o più misurazioni. I dati clinici e sierologici sono stati raccolti secondo le voci proposte dai nuovi criteri classificativi ACR/EULAR 2023.

Risultati. Sono stati inclusi 58 pazienti, di cui 38 (65,5%) di sesso femminile. L'età media alla diagnosi era 28,6±12,3 anni, la durata media di malattia 24,6±9,8 anni.

Clinicamente, le manifestazioni cliniche maggiormente osservate sono state tromboembolismo venoso (TEV) in 48 casi (82,8%), di cui 40 (69%) occorsi in profili a basso rischio per TEV, e trombosi arteriosa in 18 casi (31%), di cui 10 (17,2%) in profilo a basso rischio cardiovascolare (Tab. 1).

Al momento delle manifestazioni cliniche descritte, in 35 casi (60%) si rilevava contestuale attività di malattia lupica, in 10 casi (17,2%) sindrome nefrosica e 8 pazienti (13,8%) erano in trattamento con prednisone uguale o superiore a 25 mg.

Sierologicamente, si rilevava LAC positivo in 52 casi (89,7%), di cui 46 (79,3%) persistente. Abbiamo osservato titoli moderati-alti di aCL IgM in 20 casi (34,5%) e IgG in 40 casi (69%) e di antiB2GPI IgM in 13 casi (22,4%) e IgG in 31 (53,43%). Lo score clinico medio è stato di 4,3±2,5 e quello laboratoristico di 12,2±4.

Otto casi (13,8%) non soddisfacevano i criteri di classificazione, sette (12,1%) per criteri clinici e uno (1,72%) per criteri sierologici. Di questi, in quattro casi (6.8%) la TEV in profilo ad alto rischio era l'unica manifestazione clinica, in un caso (1,7%) vi era una trombosi arteriosa in contesto ad alto rischio e in un caso (1,7%) vi era una morte fetale in assenza di preeclampsia o insufficienza placentare.

Conclusioni. Oltre 10% dei pazienti classificati come APS secondo i criteri di Sidney non veniva classificati con i nuovi criteri ACR/EULAR 2023.

Il motivo più frequente era il non raggiungimento dello score clinico, legato alla concomitante presenza di fattori di rischio lupus-relati (alta attività di malattia). I nuovi criteri classificativi ACR/EULAR 2023 riducono quindi la probabilità che un paziente con LES possa essere classificato come APS.

Manifestazione clinica	N (%)
Tromboembolismo venoso (tot)	48 (82.8)
In profilo ad alto rischio TE	8 (13.8)
In profilo a basso rischio TE	40 (69.0)
Trombosi arteriosa	18 (31.0)
In profilo ad alto rischio CV	8 (13.8)
In profilo a basso rischio CV	10 (17.2)
Lesioni microvascolari (sospette)	5 (8.6)
Lesioni microvascolari (istologiche)	
Nefropatia da aPL	7 (12.1)
Interessamento valvolare	3 (5.2)
Ispessimento valvolare	2 (3.4)
Vegetazione valvolare	1 (1.7)
Trombocitopenia non correlata a LES	2 (3.4)
Manifestazioni ostetriche	7 (12.1)
≥3 morti pre-fetali/fetali consecutive (<16w)	3 (5.2)
PE con caratteristiche gravi	3 (5.2)
Morte fetale senza PE o PI	1 (1.7)

Tab.1 Manifestazioni cliniche in APS secondaria della coorte esaminata

*TE: tromboembolico, CV: cardiovascolare, aPL: anticorpi antifosfolipidi, PE: preeclampsia, PI: insufficienza placentare

INDEX

PO:16:302

ACCELERATED DAMAGE ACCRUAL IN PATIENTS WITH LONG-STANDING SLE UNDERGOING GLUCOCORTICOID THERAPY

M.B. Cilona [1], G.A. Ramirez [2], L. Moroni [2], S. Nannipieri [1], E.P. Bozzolo [3], M. Matucci Cerinic [1,2], L. Dagna [1,2]
[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [3]Unit of General Medicine and Advanced Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan

Background. Corticosteroids are the mainstay of treatment in Systemic Lupus Erythematosus but also associate with damage accrual even with short exposures to naïve subjects. Current guidelines suggest a target prednisone dose lower or equal to 5mg/day to minimize its detrimental impact. Little is known about the effectiveness of this target in patients with long-standing disease. Our aim was to assess whether short-term exposure to high-dose corticosteroids affects damage accrual in patients with SLE flares.

Methods. We retrospectively analyzed data from 206 SLE patients followed from January 2015 to December 2023. Inclusion criteria were SLE with a flare after remission and more than 2 visits post-flare. Patients unable to reduce prednisone to lower or equal to 5mg/day were categorized as high-dose, compared to low-dose patients. We evaluated demographics, clinical history, baseline features, and organ involvement using the BILAG index. Disease activity was measured with SLEDAI-2K and a 0.0-3.0 PGA scale. Damage was assessed using the SDI. Cox regression estimated cumulative damage progression rates. Data are expressed as mean ± standard deviation.

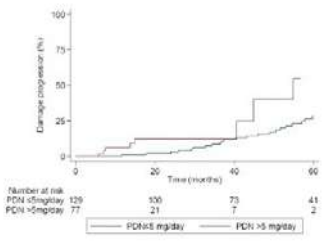
Results. The study sample consisted in 129 patients (63%) receiving low-dose and 77 (37%) high-dose prednisone. There were no significant differences in terms of sex, age and disease duration between groups. Compared to patients treated with low-dose steroids, patients in the high-dose group had a higher prevalence of skin manifestations, especially of alopecia and cutaneous vasculitis in their history, along with a higher frequency of cardiac involvement and lymphadenopathy (Table 1). The mean disease duration at time of flare was 11±8 years in the high-dose group and 15± 9 years in the low-dose group. Patients in the high-dose group at SLE flares had a higher SLEDAI-2k (7±6 vs 3±2, p<0.001) PGA scores (1.5±0.8 vs 0.5±0.4, p<0.001) compared to the low-dose group. In patients with high-dose prednisone, SLE flares at presentations were characterised by prominent activity in the renal (21% vs 16%, p=0.006), mucocutaneous (31% vs 14%, p=0.003), and constitutional BILAG domain (10% vs 3%, p=0.030) compared to patients in the low-dose group. Over time, patients in the high-dose group had a higher risk of SDI progression compared to patients treated with lower steroid doses (HR=2.55, 95% CI, 1.17 to 5.53; p=0.02; Figure 1. SDI progression occurred early in the treatment course, with an estimated 12% vs 3% 24-month damage accrual incidence in the high- and low-dose group, respectively.

Conclusion. Patients with long-standing SLE treated with prednisone doses >5mg/day are characterised by broader disease extent and rapidly accrue damage even with relatively short steroids. Prednisone doses lower or equal to 5mg/day significantly minimise, although do not abate damage accrual in patients with longstanding SLE.

Table I. Clinical profile of SLE patients treated with high- vs low-dose prednisone

	Prednisone ≤5mg/day (n=129)	Prednisone >5mg/day (n=77)	P-value
Cutaneous involvement (%)	82 (64%)	59 (77%)	0.051
Alopecia: n (%)	5 (4%)	13 (17%)	0.001
Cutaneous vasculitis: n (%)	3 (2%)	11 (14%)	<0.001
Raynaud's phenomenon: n (%)	20 (16%)	15 (19%)	0.462
Joint involvement: n (%)	105 (81%)	62 (80%)	0.876
Serositis: n (%)	37 (29%)	32 (42%)	0.058
Pericarditis: n (%)	13 (10%)	16 (21%)	0.033
Heart involvement: n (%)	4 (3%)	9 (7%)	0.009
Myocarditis: n (%)	2 (2%)	8 (10%)	0.004
Constitutional symptoms: n (%)	40 (31%)	33 (43%)	0.085
Lymphadenopathy: n (%)	8 (6%)	13 (17%)	0.014
Neuropsychiatric SLE: n: (%)	21 (16%)	19 (25%)	0.141
Lupus nephritis: n (%)	52 (40%)	28 (36%)	0.573
Anaemia: n (%)	17 (13%)	26 (34%)	<0.001
Leukopenia: n (%)	53 (41%)	46 (60%)	<0.001
Antiphospholipid syndrome: n (%)	9 (7%)	12 (16%)	0.048
Serology: SLE associated antibodies			
anti-dsDNA: n (%)	82 (64%)	60 (78%)	0.031
anti-Sm: n (%)	19 (15%)	21 (27%)	0.027
anti-Ro: n (%)	35 (27%)	31 (40%)	0.051
Anti-La: n (%)	14 (11%)	15 (19%)	0.085
Lupus anticoagulant (LAC): n (%)	27 (21%)	18 (23%)	0.071
Anticardiolipin-IgG: n (%)	35 (27%)	22 (29%)	0.823
Anticardiolipin-IgM: n (%)	12 (9%)	25 (32%)	0.063
Anti-Beta2GPI-IgM: n (%)	8 (6%)	12 (16%)	0.027
Anti-Beta2GPI-IgG: n (%)	15 (12%)	19 (25%)	0.015

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for SDI progression



INDEX

PO:16:303

RENAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PREDICTORS OF RENAL RESPONSE AND LONG-TERM OUTCOMES

C. Orlandi [1], S.E.L. Della Pina [1,2], C. Barison [1,2], C. Nalli [2], M. Fredi [1,2], F. Franceschini [1,2]
[1]Università degli Studi di Brescia; [2]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, ERN-ReCONNET, Brescia

Purpose. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease affecting multiple organs, including the kidneys, causing lupus nephritis (LN) in 40-75% of patients. LN is a serious SLE complication with significant clinical and prognostic implications, but the effect of the timing of its onset is unclear. This study aims to compare the clinical characteristics and outcomes of LN patients with renal involvement at the onset of the disease (initial-onset) versus those who develop it later (late-onset). Additionally, it examines the differences between patients who experienced disease relapses and those who did not.

Materials and methods. 243 SLE patients diagnosed between 1970 and 2019 at a Lupus Clinic were included. Patients with renal involvement were divided into 'initial-onset" and 'late-onset' groups. Demographic, laboratory, histological, and therapeutic data were collected. Categorical variables were reported as proportion and/or percentage, continuous variables were expressed as mean (±standard deviation) values. Continuous variables were compared using one-way Anova or Mann-Whitney test, categorical variables with Chi-Squared or Fisher's exact test. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Of these 243 SLE patients, 82 (33.74%) had renal involvement, mostly female (98.78%) and Caucasian (90.24%). The average duration of LN among these patients is 19.79 years (±11.33) and at the last check-up 85.37% were in remission according to DORIS, 15.35% had reduced kidney function (eGFR <60 ml/min/1.73 m²), 2.44% were on dialysis and 1.22% had undergone a kidney transplant. 67.07% were "initial-onset" while 32.92% were "late-onset", in the latter case LN occurred about 5.73 years (±6) after the onset of SLE. Patients with late-onset renal involvement were older when they developed LN, whereas those with initial-onset had a longer duration of renal disease (Table 1). The late-onset group had a higher frequency of anti-Ro antibodies (p=0,021). Remission rates within one year and relapse rates were similar between the groups, but recurrences took longer to occur in the late-onset group.

Those with renal flares tended to be younger at the onset of SLE and exhibited more blood-related issues. There were no significant differences in kidney function, disease activity or organ damage between those with and without flares. Patients experiencing flares were more likely to be on long-term treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Conclusions. Most SLE patients with renal involvement experience it at disease onset. Those with late-onset renal disease are usually older, have a shorter duration of renal disease, higher prevalence of anti-SSA/Ro antibodies and longer remission periods before recurrence, suggesting a better prognosis. Patients with recurrent renal flares typically have more severe systemic disease and require prolonged immunosuppressive treatment. There were no significant differences in irreversible kidney damage rates between groups. These preliminary findings need confirmation with data from the entire SLE patient cohort.

Table 1	Total (n=82)	Initial onset (n=55)	Late onset (n=27)	P value
Age at LN onset (years)	27,72 (±10,04)	25,91 (±9,71)	31,41 (±9,86)	**0,019**
Female sex	81 (98,78)	54 (98,18)	27 (100)	1
Caucasian	74 (90,24)	48 (87,27)	26 (96,30)	0,369
Cigarette smoking	29 (35,37)	19 (34,55)	10 (37,04)	1
Serology				
anti-Sm	10 (12,20)	4 (7,72)	6 (22,22)	0,073
anti-Ro	27 (32,93)	13 (23,64)	14 (51,85)	**0,021**[1]
anti-La	5 (6,10)	3 (5,45)	2 (7,41)	1
anti-U1RNP	14 (17,07)	6 (10,91)	8 (29,63)	0,071
Other manifestations				
mucocutaneous	72 (87,80)	48 (87,27)	24 (88,89)	1
musculoskeletal	73 (89,02)	48 (87,27)	25 (92,59)	0,711
neuropsychiatric	26 (31,71)	18 (32,73)	8 (29,63)	0,975
hematological	53 (64,63)	34 (61,82)	19 (70,37)	0,606
Renal parameters				
ISN/RPS class				
I	1 (1,22)	1 (1,82)	0 (0)	1
II	8 (9,76)	6 (10,91)	2 (7,41)	1
II-III	2 (2,44)	2 (3,64)	0 (0)	1
III	9 (10,98)	5 (9,09)	4 (14,82)	0,468
III-IV	1 (1,22)	1 (1,82)	0 (0)	1
IV	29 (35,37)	20 (36,36)	9 (33,33)	0,981
IV-V	2 (2,44)	1 (1,82)	1 (3,70)	1
V	9 (10,98)	6 (10,91)	3 (11,11)	1
Not performed	15 (18,29)	8 (14,55)	7 (25,93)	0,343
Remission at 1 year	62 (75,61)	42 (76,36)	20 (74,07)	1
Relapse after remission	20 (24,39)	11(20)	9 (33,33)	0,295
One relapse	14 (17,07)	8 (14,55)	6 (22,22)	0,578
More than one relapse	6 (7,32)	3 (5,45)	3 (11,11)	0,390
Time from remission to first relapse (years)	4 (±3,43)	2,64 (±2,80)	5,67 (±3,54)	**0,046**
Last evaluation				
Duration of renal disease (years)	19,79 (±11,33)	22,04 (±11,67)	15,22 (±9,20)	**0,009**
DORIS remission	70 (85,37)	47 (85,45)	23 (85,19)	1
LLDAS	73 (89,02)	49 (89,09)	24 (88,89)	1
SLEDAI-5K	1,52 (±2,25)	1,67 (±2,43)	1,14 (±1,70)	0,347
SLICC-SDI	1,07 (±1,55)	0,96 (±1,54)	1,30 (±1,56)	0,363
eGFR <60 ml/min/1.73 m²	13 (15,85)	8 (14,55)	5 (18,52)	0,750
Dialysis	2 (2,44)	1 (1,82)	1 (3,70)	1
Transplant	1 (1,22)	1 (1,82)	0 (0)	1
Current therapy				
Steroid therapy	37 (45,12)	25 (45,45)	12 (44,44)	1
Hydroxychloroquine	61 (74,39)	43 (78,18)	18 (66,67)	0,393
DMARDS	47 (57,32)	28 (50, 90)	19 (70, 37)	0,151
Biologics	17 (20,73)	8 (14,55)	9 (33,33)	0,092

[1]OR: 0,287, (95% CI 0,108-0,764)
Data are presented as mean ± standard deviation or n (%).
DMARDs= Disease Modifying Antirheumatic Drugs; DORIS= Definition Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus; eGFR=Estimated Glomerular Filtration Rate; ISN/RPS=International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; LLDAS= Lupus Low Disease Activity State; LN= Lupus nephritis; SLEDAI-2K= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index.

Table 2	Total (n=82)	No flares (n=62)	One or more flares (n=20)	P value
Age at SLE onset (years)	24,96 (±9,44)	26,13 (±9,82)	21,35 (±7,22)	**0,048**
Age at LN onset (years)	27,72 (±10,04)	28,56 (±10,16)	25,10 (±9,44)	0,181
Female sex	81 (98,78)	61 (98,39)	20 (100)	1
Caucasian	74 (90,24)	56 (90,32)	18 (90)	1
Cigarette smoking	29 (35,37)	24 (38,71)	5 (25)	0,397
Serology				
anti-Sm	10 (12,20)	7 (11,29)	3 (15)	0,700
anti-Ro	27 (32,93)	20 (32,26)	7 (35)	1
anti-La	5 (6,10)	4 (6,45)	1 (5)	1
anti-U1RNP	14 (17,07)	9 (14,52)	5 (25)	0,458
Other manifestations				
mucocutaneous	72 (87,80)	54 (87,10)	18 (90)	1
musculoskeletal	73 (89,02)	57 (91,94)	16 (80)	0,211
neuropsychiatric	26 (31,71)	20 (32,26)	6 (30)	1
hematological	53 (64,63)	20 (32,26)	13 (65)	**0,020**[1]
Renal parameters				
Initial LN	55 (67,07)	44 (70,97)	11 (55)	0,295
ISN/RPS class				
I	1 (1,22)	1 (1,61)	0 (0)	1
II	8 (9,76)	6 (9,68)	2 (10)	1
II-III	2 (2,44)	2 (3,23)	0 (0)	1
III	9 (10,98)	10 (16,13)	1 (5)	0,279
III-IV	1 (1,22)	0 (0)	1 (5)	1
IV	29 (35,37)	22 (35,48)	7 (35)	1
IV-V	2 (2,44)	2 (3,23)	0 (0)	1
V	9 (10,98)	8 (12,90)	1 (5)	0,442
Not performed	15 (18,29)	9 (14,52)	6 (30)	0,221
Last evaluation				
Duration of renal disease (years)	19,79 (±11,33)	18,89 (±11,60)	22,60 (±10,22)	0,205
DORIS remission	70 (85,37)	53 (85,48)	17 (85)	1
LLDAS	73 (89,02)	55 (88,71)	18 (90)	1
SLEDAI-2K	1,52 (±2,25)	1,60 (±2,32)	1,26 (±2,02)	0,570
SLICC-SDI	1,07 (±1,55)	1,08 (±2,65)	1,05 (±1,19)	0,939
eGFR <60 ml/min/1.73 m²	13 (15,85)	7 (11,29)	6 (30)	0,101
Dialysis	2 (2,44)	2 (3,23)	0 (0)	1
Transplant	1 (1,22)	0 (0)	1 (5)	1
Current therapy				
Steroid therapy	37 (45,12)	26 (41,94)	11 (55)	0,446
Hydroxychloroquine	61 (74,39)	46 (74,19)	15 (75)	1
DMARDS	47 (57,32)	31 (50)	16 (80)	**0,021**[2]
Biologics	17 (20,73)	12 (19,35)	5 (25)	0,822

[1]OR: 0,256 (95% CI 0,089-0,742); [2]OR: 0,250 (95% CI 0,075-0,833)
Data are presented as mean ± standard deviation or n (%).
DMARDs= Disease Modifying Antirheumatic Drugs; DORIS= Definition Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus; eGFR=Estimated Glomerular Filtration Rate; ISN/RPS=International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; LLDAS= Lupus Low Disease Activity State; LN= Lupus nephritis; SLEDAI-2K= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index.

INDEX

PO:16:304

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK: APPLICATION OF QRISK3 ALGORITHM TO A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. Bertocchi, E. Pedretti, M. Brunelli, I. Pramoth Kodikara, I. Cavazzana, M. Fredi, F. Franceschini
Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili of Brescia, University of Brescia

Aim. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a risk factor for cardiovascular disease (CVD) and traditional CVD risk algorithms do not capture non-traditional risk factors that can contribute to CVD development in SLE. In 2017 a new model for CVD risk stratification, QRISK3, including specific items as the presence of SLE and the use of glucocorticoids, was validated. The aim of the study is to assess QRISK3 performance in predicting CVD risk over the next 10 years (yrs) in a cohort of SLE patients.

Materials and methods. Patients with a diagnosis of SLE (2019 ACR/EULAR criteria) in follow-up at our Lupus Clinic were included between January-August 2023. QRISK3 scores were calculated at the most recent clinic appointment (T1) and as close to 10 yrs prior (T0), stratifying patients into two groups: low-risk (score <10%) and high-risk (score >/equal to 10%). Previous major adverse cardiovascular events (MACE) (e.g. coronary artery disease/myocardial infarction, transient ischemic attack/ischemic stroke, peripheral artery disease, pulmonary embolism) and age <25/>84 yrs were exclusion criteria for QRISK3 assessment. Traditional risk factors, ongoing therapies, comorbidities and SLE-specific evaluations were obtained through medical records. Data are presented as median or mean, subgroups were compared using T-test. Logistic regression model was used to individuate variables independently associated with increased CVD risk.

Results. 180 patients were enrolled (96% females, median age 52 yrs [41-62], median disease duration 19 yrs [12-26]). At T1 QRISK3 was calculated in 154 patients (26 were excluded for age or MACE) and revealed a mean risk score of 8.6% ± 8.1 with 47 patients (31%) at high-risk. Statistical associations by univariate analysis of patients presenting high-risk profile are shown in Table 1. In multivariate logistic regression analysis the variables independently associated with increased CVD risk were age (p<0.001) and having organ damage (SLICC p=0.001). At T0 QRISK3 was calculated in 130 patients (50 were excluded for age, MACE or a follow up <10 yrs) and revealed a mean risk score of 6.8% ± 6.4, with 28 patients (22%) at high-risk significantly older (p<0.001). During the 10-year follow-up period 13 patients (10% vs 7% of predicted) experienced at least one cardiovascular event (Table 2) and, of these, 46% had a QRISK3 score >/equal to 10% at T0. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value at T0 for QRISK3 >/equal to 10% were respectively: 46.2%, 81.2%, 21.4% and 93.1%.

Conclusion. 31% of SLE patients presented a high-risk CVD profile and, according to previous data. QRISK3 demonstrated a good performance in predicting CV ri in our cohort. Nevertheless, low positive predictive value and sensitivity reflect limitations of QRISK3 in its discriminatory ability, highlighting as the presence of SLE and active corticosteroid use may be not sufficient to accurately gauge CVD risk in SLE patients.

Table1. Comparison between patients considered at T_1 to be at high-risk by QRISK3 and those considered at low-risk

	QRISK3≥10% (n=47)	QRISK3<10% (n=107)	p value	odd ratio (OR)
Female (%)	44 (93.6)	105 (98.1)	ns	
Caucasian (%)	44 (93.6)	99 (92.5)	ns	
Age (yrs) median (IQR)	64 (58-66)	44 (39-52)	**<0.001**	
Disease duration (yrs) median (IQR)	20 (13-33)	17 (11-21)	**<0.001**	
Joint involvement (%)	43 (91.5)	95 (88.8)	ns	
Skin involvement (%)	44 (93.6)	87 (81.3)	**0.048**	3.4 (1-12)
Kidney involvement (%)	10 (21.3)	41 (38.3)	**0.029**	0.4 (0.2-1)
Neuropsychiatric involvement (%)	21 (44.7)	20 (18.7)	**0.001**	3.5 (2-7)
ds-DNA (%)	44 (93.6)	103 (96.3)	ns	
Triple positivity for aPL (%)	13 (27.7)	12 (11.2)	**0.011**	3 (1-7)
SLEDAI at diagnosis median (IQR)	6 (4-9)	8 (4-12)	ns	
SLICC ≥1 (%)	30 (63.8)	30 (28)	**<0.001**	4.5 (2-9)
Corticosteroids (%)	47 (100)	100 (93.5)	ns	
Immunosuppressants (%)	38 (80.9)	90 (84.1)	ns	
BMI (Kg/m²) median (IQR)	22 (20-27)	23 (20-26)	ns	
Smoking habit (%)	18 (38.3)	30 (28)	ns	
Arterial hypertension (%)	25 (53.2)	16 (15)	**<0.001**	6.5 (3-14)
Diabetes mellitus (%)	3 (6.4)	2 (1.9)	ns	
Total cholesterol high values (%)	17 (36.2)	11 (10.3)	**<0.001**	3.8 (1-10)

aPL: antiphospholipid antibodies, BMI: body mass index, ns: not significant, yrs: years

Table2. Features of SLE patients with at least one MACE documented during 10-year-follow-up period

	variables included in QRISK3			variables NOT included in QRISK3			
MACE	Gender	Age (yrs)	Corticosteroids	Disease duration (yrs)	SLEDAI at MACE	aPL positivity	QRISK3 T_0
PE	Female	38	Y	20	2	Y	31%
Ischemic stroke	Female	62	N	29	10	Y	14%
TIA	Female	60	Y	30	0	N	6%
PE	Female	43	N	22	5	N	2%
TIA	Female	73	N	30	0	Y	14%
Ischemic stroke	Female	50	Y	19	2	Y	5%
PE	Female	64	N	0	2	Y	18%
TIA	Female	45	Y	9	2	Y	4%
CAD	Female	53	Y	30	2	Y	5%
IM	Male	51	Y	15	5	N	15%
IM	Female	43	Y	12	2	Y	3%
IM	Female	55	Y	13	8	N	5%
PE	Female	63	Y	12	3	N	13%

aPL: antiphospholipid antibodies, CAD: coronary artery disease, IM: myocardial infarction, MACE: major adverse cardiovascular event, N: no, PE: pulmonary embolism, TIA: transient ischemic attack, Y: yes, yrs: years

INDEX

PO:16:305

THE ROLE OF NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

T. Vojinovic [1], A. Antovic [2], F. Faustini [2], R. Campitiello [1], C. Pizzorni [1], E. Gotelli [1], A. Sulli [1], M. Cutolo [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genoa; [2]Division of Rheumatology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Background. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a reliable and highly sensitive method for morphological analysis of microvasculature in autoimmune rheumatic diseases [Smith V. et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023]. The presence of autoantibodies and circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus (SLE) can cause vascular inflammation and damage the endothelial cells, leading to multiple organ dysfunctions. It is worthwhile to elucidate the contribution of NVC in detecting the microvascular status present in SLE patients.

Objectives and methods. The aim was to describe the NVC profile in SLE patients from two tertiary centers and identify the correlation between morphological NVC parameters, autoantibodies and disease activity. NVC was performed on 51 SLE patients fulfilling SLICC 2012 criteria [Petri et al. Arthritis Rheum 2012]. Detailed NVC parameters describing the microvascular status were analyzed, like capillary morphology and loss of capillaries (linear/mm) [Smith V. et al. Autoimmun Rev. 2020]. The results were categorized into "non-scleroderma" pattern ("normal" and "non-specific alterations") as well as "scleroderma pattern" and "scleroderma-like pattern'. Patients were treated with low dose glucocorticoids and c/b/tDMARDs.

Results. The patient's mean age at the time of NVC was 46.4±14 years, mostly women (88%). Twenty-seven (53%) presented Raynaud phenomenon (RP) and only one presented digital ulcers (Table 1). Fifty-one percent presented almost normal NVC aspects and 39% had a varying degree of microvascular nonspecific findings, like tortuosity, capillary crossing and abnormal shaped (ramified) capillaries. "Scleroderma-like" pattern was observed in 5 patients (9.8%), with the following features: dilatations, giant capillaries, microhaemorrhages, abnormal capillary shapes with ramifications and reduced mean capillary number. No patient presented a real "scleroderma pattern". The following nonspecific parameters were prevalent in this SLE cohort: tortuous capillaries, capillary abnormal morphology and microhemorrhages.

Dilated capillaries (<50μ) positively correlated with both frequency of RP events and dsDNA positivity (p=0.041 and p=0.001, respectively). No statistical significance was found between NVC parameters and other clinical features. The disease activity (SLEDAI≥4) was significantly associated with abnormal shaped capillaries (angiogenesis) (p=0.007). The presence of the "scleroderma-like" pattern was associated with active disease at the time of NVC evaluation (p=0.046). There was also a significant correlation between both anti-SSA autoantibodies and lower density of capillaries and RNP autoantibodies and microhemorrhages (p=0.026 and p=0.044, respectively). No correlation was found with other laboratory parameters.

Conclusions. This study confirms the presence of abnormal NVC changes in SLE patients, correlating with disease activity even if a specific NVC pattern still not identifiable. The presence of the NVC scleroderma-like pattern, often associated with other CTDs, together with specific autoantibodies, mostly in the presence of RP, might help identify a possible concomitant overlap syndrome.

Table 1. Demographic characteristics of SLE patients

	n. 51 (%)
Female/Male	45/6 (7.5:1)
Current age, years, mean (standard deviation, SD)	46.4 (14.0)
Age at diagnosis, years, mean (SD)	34.8 (14.3)
dsDNA+	30 (59)
Sm+	8 (15.7)
RNP+	12 (23.5)
Ribosomial+	2 (3.9)
SSA/Ro+	27 (52.9)
Raynaud phenomenon	27 (52.9)
Digital ulcers	1 (2)
Malar rash	27 (52.9)

INDEX

PO:17:306 - PO:17:324 SESSIONE POSTER

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (IV)

INDEX

PO:17:306

UTILIZZO REAL-LIFE DI ANIFROLUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISITEMICO

D. Catameró, L. Coladonato, M. Fornaro, M. Morrone, F. Iannone
Unità di Reumatologia, Dipartimento di Precisione e Medicina Rigenerativa - Area Jonica (DiMePRe-J), Università di Bari

Introduzione. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da coinvolgimento di vari sistemi e organi, tra cui quello mucocutaneo. Le principali tipologie di manifestazioni cutanee sono il lupus cutaneo acuto, subacuto e cronico. L'impegno cutaneo viene quantificato col CLASI, validato strumento di valutazione che misura sia l'attività di malattia che l'estensione del danno. Uno dei farmaci più promettenti nel trattamento delle manifestazioni cutanee è risultato essere l'anifrolumab, anticorpo monoclonale umano diretto contro la subunità 1 del recettore dell'interferone di tipo I 3.

Caso clinico 1. A Luglio 2023 giungeva in visita una paziente di 44 anni con diagnosi di LES, in terapia con Prednisone 12,5 mg/die, Idrossiclorochina e Micofenolato Mofetile. La paziente presentava notevole impegno cutaneo con lesioni da lupus subacuto e cronico al volto, avambracci, dorso e alopecia cicatriziale al cuoio capelluto. Si confermava la terapia e si riduceva la posologia del Prednisone a 10 mg/die e si prescrivevano esami di screening nelle more di avviare terapia con Anifrolumab. A febbraio 2024, alla luce del riferito peggioramento dell'impegno cutaneo, valutato come CLASI A 17 e D6, e della negatività dello screening richiesto, si programmava infusione con Anifrolumab che la paziente eseguiva a Marzo. Al primo controllo post-infusione, ad Aprile, si obiettivava sensibile miglioramento delle lesioni cutanee, con riduzione del CLASI (A 7 e D6) che trovava conferma anche alla successiva rivalutazione di Luglio (CLASI A 4 e D9).

Caso clinico 2. A Maggio 2024 giungeva un paziente di 40 anni affetto da LES con impegno cutaneo, compatibile con lupus discoide, a carico del volto, del capillizio con aree di alopecia, degli arti superiori e dei padiglioni auricolari, documentato da esame bioptico. Il paziente aveva assunto a partire dal 2018, in modo intermittente, Idrossiclorochina e steroide. Alla valutazione fatta in corso di visita si delineava CLASI A 21 e D 12. Alla luce del notevole impegno cutaneo si prendeva in considerazione avvio di terapia con Anifrolumab e pertanto si approntava screening con esecuzione di test Quantiferon, markers epatite e RX torace. A Giugno 2024 il paziente si sottoponeva alla prima infusione del farmaco. Circa un mese dopo, giunto per la successiva infusione, riferiva un importante miglioramento delle lesioni cutanee: si obiettivava, infatti, presenza di lesioni in attività ma nettamente migliorate a carico di volto, padiglioni auricolari, braccio e avambraccio sinistro; esiti ipocromici residuavano a carico del dorso. Si riquantificava l'impegno cutaneo emergendone un CLASI A 16 e D 14 in discreta riduzione rispetto a Maggio.

Conclusioni. L'impiego di Anifrolumab nei pazienti affetti da LES con notevole impegno cutaneo mostra avere ottimi risultati in termini di miglioramento delle lesioni così come messo in luce dalla riduzione dei valori di CLASI al follow-up post-infusione.



INDEX

PO:17:307

PROGETTO PANEL: CONSENSUS MULTIDIMENSIONALE PER NUOVI PERCORSI DI CURA AVANZATI A FAVORE DEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA

G.D. Sebastiani [1], S. Bianchi [2], A. Doria [3], F. Franceschini [4], M. Piga [5], G. Moroni [6], S. Feriozzi [7], S. Sciascia [8], I. D'Aria [9], R. Pelissero [10], T. Giuliano [10], M.L. Ditaranto [10], R. Bilancini [1], O. Carofei [7], D. Fernandez [11], G.L. Colombo [12], L. Degli Esposti [13], F. Ferrante [14], A. Marinozzi [15], D. Lenzi [16], F.F. Bernardi [17], S. Eandi [18], F. Adinolfi [19], S. Remiddi [19]

[1]AO San Camillo Forlanini, Roma; [2]Società Italiana di Nefrologia, Livorno; [3]DIMED Divisione Reumatologia Università di Padova; [4]Ospedali Civili di Brescia; [5]AOU Università di Cagliari; [6]IRCCS Humanitas, Milano; [7]ASL Viterbo; [8]Università di Torino; [9]Medikea TV, Roma; [10]Gruppo LES Italiano OdV, Leini (TO); [11]Car giver, Pandino (CR); [12]Istituto SAVE, Milano; [13]CliCon Centro di Farmacoeconomia, Ravenna; [14]UOC Farmacia, ASL Frosinone; [15]ASL4 Teramo; [16]AO Università di Siena; [17]AOU Vanvitelli, Napoli; [18]SEEd Medica, Torino; [19]Nume Plus, Firenze

Scopo del lavoro. La nefrite lupica (NL) rimane una malattia difficile da curare. I nuovi trattamenti, in grado di prolungare la sopravvivenza renale, rappresentano una grande opportunità per i pazienti ma pongono nuove sfide per clinici e per decisori della spesa sanitaria. Il progetto PANEL è stato disegnato con l'obiettivo di analizzare l'attuale modello di cura italiano, in modo da identificarne le criticità (Scenario AS IS) e poi proporre possibili soluzioni da implementare nel futuro (Scenario TO BE).

Materiali e metodi. Ventidue esperti hanno analizzato i due scenari in una consensus multiprofessionale, suddivisi in tre differenti tavoli: clinici (reumatologi e nefrologi), pazienti (associazioni dei pazienti, caregivers, giornalisti, infermieri), organizzazioni sanitarie (farmacisti ospedalieri, economisti). Ciascun tavolo ha sviluppato statements relativi ai diversi domini della malattia (impatto della NL, diagnosi, trattamento, supporto al paziente, percorsi di cura integrati, team multidisciplinari, modello economico di spesa). La metodologia Delphi applicata ha stabilito il livello di consenso raggiunto tra gli esperti che hanno votato tutti gli statements in plenaria. Un cut-off point del 75% è stato scelto come soglia di consenso, utilizzando una scala Likert a 5 punti.

Risultati. Per lo Scenario AS IS, 28 statements sono stati votati raggiungendo il 75% di consenso, mentre per lo Scenario TO BE, il consenso è stato raggiunto per 21 statements. Esempi di raccomandazioni formulate e condivise sono state: l'importanza di specifici programmi educazionali per diversi professionisti (compresi MMG e PLS) per migliorare la diagnosi precoce, proposte di implementazione per la refertazione delle biopsie renali (anche con il futuro impiego di strategie supportate dall'AI), promozione della ricerca sui biomarkers per identificare i pazienti con LES a più alto rischio di sviluppare NL, auspicare PDTA o percorsi semplificati in ogni Regione (inclusa l'implementazione delle Lupus Clinics), attivazione di team multidisciplinari e programmi di supporto a pazienti e caregivers con l'inclusione di servizi in ambito sociale, lavorativo e psicologico.

Conclusioni. Il progetto PANEL si è posto l'obiettivo di coinvolgere, per la prima volta in questa malattia, tutti i principali protagonisti coinvolti nel modello di cura del paziente con NL: non soltanto gli esperti clinici, ma anche rappresentanti dei pazienti, loro caregivers e altri professionisti coinvolti nel modello di cura. I nuovi trattamenti con approccio target (come ad esempio belimumab, voclosporina) hanno il potenziale di cambiare il decorso clinico di questa grave malattia, tuttavia l'esperienza del progetto PANEL dimostra che per sfruttare al meglio tale opportunità è necessario considerare: la sostenibilità, la possibilità di anticipare i benefici di alcuni trattamenti, la capacità di selezionare il miglior trattamento per ogni paziente in funzione del diverso livello di gravità della malattia.

Gli eventi del progetto PANEL hanno ricevuto il patrocinio della SIR, della SIN, della SIFO e dell'Associazione pazienti Gruppo LES Italiano OdV.

INDEX

PO:17:308

MONONEURITE DEL VI NERVO CRANICO SINISTRO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

N. D'Angelo [1,2], L.M. Argolini [1,2], M. Gerosa [1,2], R. Caporali [1,2]
[1]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano

Scopo del lavoro. Si presenta il caso di un paziente affetto da sindrome da anticorpi antifosfolipidi e mononeurite del VI nervo cranico sinistro.
Materiali e metodi. Il materiale utilizzato nella descrizione del caso è frutto della revisione retrospettiva della documentazione clinica del paziente.
Risultati. Paziente maschio di 42 anni di origine caucasica. In anamnesi diagnosi di epilessia in età adolescenziale in terapia con acido valproico, carcinoma rinofaringeo indifferenziato EBV-correlato nel 2012.
Nel 2021 compariva diplopia confermata allo schermo di Hess Lancaster ed ipoacusia neurosensoriale bilaterale in assenza di altri sintomi, agli esami ematochimici si segnala positività per LAC, IgG e IgA anti-cardiolipina, IgG anti-beta2glicoproteinaI ad alto titolo, ANA 1:160 fs e anti-SSA positivi ad alto titolo, complemento consumato, anti-MAG e ANCA negativi, ipergammaglobulinemia policlonale, indici di flogosi negativi. Eseguiva valutazione neurologica che, in assenza di alterazioni all'RMN encefalo e all'EEG, concludeva per mononeurite del VI nervo cranico sinistro, veniva quindi impostata terapia con acido acetil salicilico a basso dosaggio. A luglio 2022 per persistenza di diplopia associata ad astenia giungeva alla nostra attenzione, nel sospetto di una genesi infiammatoria associata a positività per anti-SSA si impostava prednisone 25 mg die e idrossiclorochina con beneficio sulla sintomatologia.
Alla ripetizione di RMN encefalo di settembre 2022 si evidenziava esito gliotico malacico in sede frontale e fronto-opercolare sinistro di verosimile natura ischemica, lesioni puntiformi microischemiche in sede frontale destra, oltre a dislocazione caudale del III medio del tratto intracisternale del VI nervo cranico sinistro causata dall'AICA omolaterale. Veniva dunque impostata terapia anticoagulante orale (INR 2-3). Dopo aver accertato la negatività dell'ecocolordoppler transcranico, dell'ecocardiografia con microbolle e aver escluso la miastenia gravis, al controllo di marzo 2024 si introduceva micofenolato mofetile a scopo steroid-sparing con regressione della sintomatologia oculare.
Discussione. Il quadro clinico è stato dominato da un episodio di mononeurite del VI nervo cranico non di univoca interpretazione in paziente con triplice positività per anticorpi antifosfolipidi, ipergammaglobulinemia e positività per anti-SSA. Il miglioramento della diplopia dopo introduzione della terapia steroidea ha fatto propendere per una genesi almeno in parte infiammatoria; tuttavia, il reperto ischemico di nuova insorgenza non può far escludere una causa trombotica/ischemica.
Il rapido susseguirsi delle nuove manifestazioni cliniche e la pronta risposta alla terapia steroidea e immunosoppressiva hanno orientato la diagnosi per una sindrome da anticorpi antifosfolipidi con evoluzione verso una forma sistemica simil Lupus Eritematoso Sistemico. A supporto di tale ipotesi i criteri EULAR/ACR (1), seppur non diagnostici, ne vengono soddisfatti. Il caso dimostra quanto nelle patologie autoimmuni sistemiche sia talvolta sfidante inquadrare l'interessamento neuropatico periferico ed interpretarne l'eziologia.

BIBLIOGRIAFIA
1. Aringer, et al. Arthritis Rheumatology, 2019.

INDEX

PO:17:309

DAILY PREDNISONE DOSE NEGATIVELY INFLUENCES HRQOL INDEPENDENTLY FROM REMISSION STATUS IN PATIENTS WITH SLE

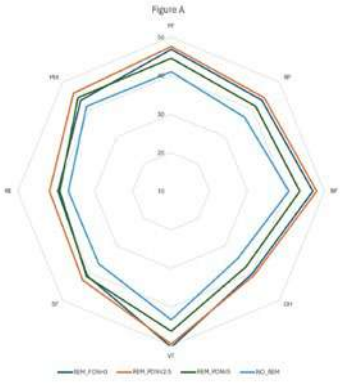
M.P. Pireddu [1], E. Ragusa [1], F. Congiu [1], G. Rizzo [1], E. Chessa [2], M. Congia [2], A. Cauli [1,2], M. Piga [1,2]
[1]Università degli Studi di Cagliari; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Cagliari

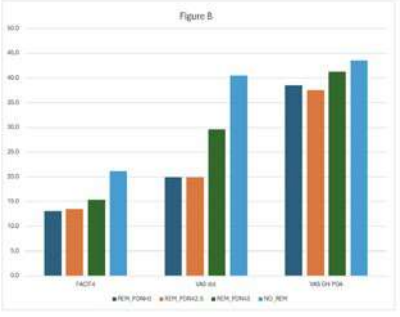
Background. Glucocorticoids (GCs) represent a cornerstone in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). Oral GCs should be tapered to maintenance doses targeting remission and ideally discontinued to minimise the detrimental effects of chronic exposure. This is crucial as the definition of remission incorporate GC thresholds of 5 mg/day of prednisone (PDN) equivalent. However, it is universally recognised that GCs can independently contribute to HRQoL perception and mood disorders. The aim of this study is to investigate whether GCs influence HRQoL independently from disease activity status in SLE patients.

Methods. Consecutive SLE patients classified according to the 2019 EULAR/ACR criteria were enrolled. Demographics, serologic abnormalities, SLEDAI-2k, prednisone dose, other SLE medications and SLICC/Damage Index (SDI) were assessed at baseline. The following patient-reported outcomes (PROs) were recorded: SF-36, FACIT, HAQ, visual analogue scale (VAS)-pain scale and VAS global health (VAS-GH). Remission was defined as clinical SLEDAI=0 on prednisone <= 5 mg/day and stable background therapy. We analysed the results of the PROs in different subgroups of patients categorized according to PDN daily dose (PDN=0mg/day, PDN≤2.5mg/day, PDN≤5mg/day) and disease activity status (remission or not). Summary statistics and univariate analysis were performed. P value <0.05 was considered significant.

Results. Data from 100 patients were analysed, of whom 95 (95%) were female, with a mean age of 46.6 (±13.1) years and disease duration of 14.9 (±7.0) years. The active disease rate was 44%; after stratifying patients in remission according to PDN daily dose 20% was on PDN=0mg/day, 34% on PDN≤2.5mg/day, 56% on PDN≤5mg/day. Patients with REM_PDN=0 and REM_PDN≤2.5 showed better values than REM_PDN≤5 and patients without remission in every subcategory of the SF-36 (Figure_A). Physical component summary of the SF-36 was higher in REM_PDN=0 (p=0.012), REM_PDN≤2.5 (p=0.010), REM_PDN≤5 (p=0.096) when compared to patients not in remission but no significant difference was found for mental component summary and between remission subgroups. FACIT and VAS-pain scored better in patients in REM_PDN=0, REM_PDN≤2.5 and REM_PDN≤5 than patients not in remission while no difference in VAS-GH was found (figure B).

Conclusions. GCs withdrawal is an achievable goal in SLE and should be attempted after remission is achieved. This action, which should be considered in patients with a stable remission state, may lead to an improvement in the perceived health status of lupus patients.





INDEX

PO:17:310

VALIDATION OF MACHINE LEARNING ALGORITHM TO CHARACTERIZE DISEASE COMPLEXITY AND FLARES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

L. Lanzo [1], S.L. Bosello [1,2], A. Ortolan [1], P.G. Cerasuolo [2], S. Piunno [2], L. Lilli [2,3], C. Masciocchi [2,3], L. Antenucci [2,3], J. Lenkowicz [2,3], G. Castellino [4], M. Gorini [4], S. Patarnello [2,3], M.A. D'Agostino [1,2]

[1]Department of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCSS Rome; [2]Catholic University of Sacred Hearth, Roma; [3]Gemelli Generator, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCSS, Roma; [4]Astra Zeneca, MIND, Milano

Objectives. The aim of our work was to validate a machine-learning methodology developed to identify Systemic Lupus Erythematosus (SLE) phenotypes and flare trajectories from Electronic Health Records (EHRs).

Methods. An observational retrospective monocentric study was performed using EHRs of our Tertiary Care University Hospital. First, we developed a SLE Data Mart combining all EHRs. Then, a machine learning algorithm, based on Natural Language Processing (NLP), was created, to define disease complexity and flares. Adult SLE patients with at least one hospitalization were selected as primary cohort to develop the NLP algorithm. Then, the algorithm was validated in a second cohort of SLE patients followed only in outpatient setting (internal validation cohort). For each patient, clinical reports including demographics, anamnesis, clinical symptoms, laboratory values, medication orders and therapy were extracted from the Data Mart, through the NLP pipeline.

Baseline and longitudinal descriptive analyses were performed using median and interquartile ranges for numerical values and percentage for categorical ones. A p-value<0.05 was considered as significant.

Results. A total of 255 SLE patients was identified in our EHRs as primary cohort, while 91 SLE patients as the internal validation cohort. The 2 cohorts were comparable in age, sex and disease duration. The median number of clinical domains involved at baseline was higher in the primary cohort [4 (2.5-5)] than in the validation cohort [2 (1, 2.5)], (p<0.01). Differences in clinical phenotypes were confirmed in the longitudinal analysis: the median number of clinical domains was higher in the primary cohort [5 (4-6)] than the validation cohort [4 (3-4)],(p<0.01).

At baseline, SLE complexity was categorized as low, medium and high (13.7%, 34.5% and 51.8% in the primary cohort and 47.3%, 35.2% and 17.6% in the validation cohort, respectively (p< 0.01 for low and high grups).

The more complex SLE phenotype in the primary cohort was confirmed by the higher number of flares [5.0 (2.0-9.0 vs 3 (1-5)] and by the higher number of clinical contacts (i.e. visits) (17.0 (11.0-25.5) vs 12 [6-19.5]), respectively (p<0.01 for both comparisons). Indeed, median number of flares significantly increased with disease complexity in the primary cohort [(3.5 (2.0-6.0), 4.0 (2.0-8.0), 6 (3.0-9.2), p<0.05], while they were comparable in the validation cohort [3 (1.0-5.0), 3 (1.0-5.0), 3 (1.0-6.0)].

Moreover, the use of steroids was higher in the primary cohort (78.6%), than the validation cohort (52.7%), as well as conventional immunosuppressive therapies (73.2% vs 45%) and biologic treatment (29.0% vs 9.8%) (p<0.00001 for all comparisons). The percentage of patients treated with antimalarial was comparable (79.8 vs 87.5%, p=ns).

Conclusions. The proposed machine learning algorithm can help to describe SLE heterogeneity and to characterize clinical phenotypes and longitudinal trajectories of SLE patients based on clinical complexity.

INDEX

PO:17:311

A CASE-CONTROL STUDY ON AUTOIMMUNE POLYENDOCRINE SYNDROMES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

G.I. Gozzoli [1], E. Piovani [1], S.E.L. Della Pina [1], C. Barison [1], C. Orlandi [1], C. Tomasi [2], M. Fredi [1], C. Cappelli [3], F. Franceschini [1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili, Brescia; [2]Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia; [3]Endocrinology and Metabolism Unit, ASST Spedali Civili of Brescia

Observational studies have identified infections, cardiovascular disease, diabetes mellitus (DM), osteoporosis and certain types of cancer as common cause of morbidity in SLE. However, to our knowledge, there are no data about the association of SLE and Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS). APS 1 is due to gene AIRE mutations; APS 2 is characterized by Addison's disease (AD) associated with Hashimoto thyroiditis (HT) or Graves diseases (GD) and/or type 1 DM; HT/GD with any other autoimmune disease (excluding AD and hypoparathyroidism) falls under APS 3; APS 4 includes the remaining combinations of autoimmune forms affecting at least one endocrine organ. The aim of this study is to compare SLE patients with APS (APS+) and APS-free and to assess if the presence of APS may predict higher disease activity or worse outcomes. Clinical charts of 943 SLE patients referring to our Centre between 2008 and 2022 were analysed. Patients affected by APS were identified using ORPHA code definitions; 185 patients without APS, randomly enrolled, served as controls.

Forty-seven (5%) patients were diagnosed with APS, 43 women and 2 men affected by APS 3 and 2 women by APS 4. Tables 1 and 2 show patients epidemiological features and the sequence in which autoimmune diseases manifest. Only 4 women presented with more than two autoimmune diseases (table 3). The median latency in years (IQR) between first and second manifestations was 3 (1-10), 1.5 (0.25-0.45) between second and third and 5 (0.75-7.25) between third and fourth. The median age in years (IQR) at first autoimmune manifestation onset was 29 (21-43); 35 (26-49) at second, 27.5 (25-32.5) at third and 35.5 at fourth. Data of APS+ patients were compared with those of 185 APS-free: a statistical association was found for pulmonary hypertension and microangiopathy (4% vs 0.5%, p=0.044). Although without significance, there are higher prevalences in patients APS+ of tumid SLE (2% vs 0.5%, p=0.293), sicca syndrome (32% vs 26%, p=0.457), cardiac involvement (32% vs 24%, p=0.253), neurological involvement (32% vs 28%, p=0.607), retinal vasculitis (25% vs 17%, p=0.198), thrombocytopenia (25% vs 15%, p=0.092), constitutional symptoms (85% vs 81%, p=0.546) and thrombosis (11% vs 8%, p=0.596). Prevalence of anti-ribosomal P protein, anti-Ki, anti-histone, and anti-nucleosome antibodies is higher in APS+ patients compared to controls (6% vs 2%, p=0.066). Table 4 shows accumulated damage, disease activity and current therapy at the last evaluation.

The incidence of APS among SLE patients is significantly higher than in general population (5% vs 0.05%). SLE was the onset manifestation in half of patients and most of them suffer from APS 3, characterised by thyroid disorders. However, no clinical or serological differences between APS patients and controls were found and APS seem not associated with worse disease outcomes.

Table 1: Clinical and serological features of patients with and without APS

	SLE with APS	SLE without APS	P value
Total SLE patients	**47**	**185**	-
Age in years (median [IQR])	54 (41-65)	52 (42-62)	0,930
Age in years at LES onset (median [IQR])	28 (23-43)	27 (20-34)	0,047
Disease duration in years (median [IQR])	21 (11-24)	23 (15-32)	0,010
Tabacco exposure n(%)	15 (32)	53 (29)	0,860
BMI (median (IQR))	24 (22-26)	22 (21-26)	0,251

SLE= Sistemic Lupus Erythematosus; BMI=Body Mass Index

Table 2: Sequence of autoimmune diseases presetation in patients with SLE and APS

First disease n(%)	Median age at first disease onset (years)	Second disease n(%)	Median age at second disease onset (years)	Third disease	Median age at third disease onset (years)	Fourth disease	Age at fourth disease onset
HT 21 (45)	32	SLE 20 (43)	35	-	-	-	-
		Vitiligo 1 (2)	33	Atrophic gastritis	34	SLE	43
SLE 22 (47)	28	HT 15 (32)	35	-	-	-	-
		GD 4 (9)	51,5	-	-	-	-
		DM1 2 (4)	30	-	-	-	-
		Multiple sclerosis 1 (2)	36	HT	28	-	-
GD 2 (4)	42	SLE 2 (4)	50,5	-	-	-	-
RA 1 (2)	31	HT 1 (2)	37	DM1	27	SLE	28
AU 1 (2)	8	SLE 1 (2)	19	HT	24	-	-

SLE= Sistemic Lupus Erythematosus; HT= Hashimoto tyroiditis; GD= Graves disease; RA= Reumatoid Arthritis; DM= Diabetes Mellitus; AU=Autoimmune Uticaria

Table 4: Damage, disease activity and current therapy at the last evaluation in SLE patients with and without APS

	SLE with APS	SLE without APS	P value
Total SLE patients	**47**	**185**	-
SLEDAI (median [min-max])	0 (0-8)	2 (0-10)	0,002
SLEDAS (median [min-max])	0,37 (0-22,7)	1,12 (0-20,1)	0,038
SLICC (median [min-max])	1 (0,5)	0 (0,0)	0,669
DORIS remission n (%)	38 (81)	152 (83)	0,665
Corticosteroids n (%)	23 (49)	85 (46)	0,714
Prednisone mg/wk (median (min-max))	0 (0,75)	0 (0-70)	0,538
Hydroxychloroquine n (%)	38 (81)	149 (80)	0,870
DMARDs n (%)	21 (45)	102 (56)	0,175

SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLEDAS=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity State; SLICC=Systemic Lupus International Collaborating Clinics; DMARDs=Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs

Table 3: Clinical and serological features of 4 women presented with more than two autoimmune diseases

	First manifestation (age in years)	Second manifestation (age in years)	Third manifestation (age in years)	Fourth manifestation (age in years)	Clinical features	Serological profile	SLEDAI	SLICC
#1	HT (20)	Vitiligo (33)	Atrophic gastritis (34)	SLE (43)	malar rash, discoid lupus, photosensitivity, Raynaud phenomenon, sicca syndrome, asthenia, arthralgias, leukopenia, lymphopenia	ANA+, dsDNA+, Ro/SSA+, C3-C4 ↓	2	0
#2	RA (21)	HT (27)	DM type 1 (27)	SLE (28)	livedo reticularis, fever, asthenia, erosive arthritis, pericarditis, pleurisy, glomerulonephritis, hemolytic anemia, leukopenia, osteoporosis with fractures	ANA+, dsDNA+, Ro/SSA+, C3-C4↓, Coombs+, aCCP+, RF+, aCL IgM+	0	3
#3	SLE (18)	Multiple Sclerosis (26)	HT (28)	-	malar rash, asthenia, arthralgias, deforming arthritis, leukopenia, depression, venus thrombosis	ANA+, dsDNA+, anti-ribosomal P protein+, C3-C4 ↓, aCCP+, RF+, LA+	0	1
#4	Autoimmune Uticaria (8)	SLE (19)	HT (24)	-	malar rash, photosensitivity, asthenia, glomerulonephritis	ANA+, dsDNA+, C3-C4 ↓, aCL IgG+, aB2GPI IgG+	0	0

HT= Hashimoto tyroiditis; SLE= Sistemic Lupus Erythematosus; RA= Reumatoid Arthritis; DM= Diabetes Mellitus; ANA= antinuclear antibodies; dsDNA= anti-double stranded DNA; aCLP= anti-cyclic citrullinated peptide, aCL: anti-cardiolipin, aB2GP=anti-B2glicoprotein I, RF= rheumatoid factor; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC=Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

INDEX

PO:17:312

INFEZIONI SEVERE E IL LORO IMPATTO CLINICO IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

A. Valevich [1], D. Schilirò [1], G. Cascarano [1], C. Stagnaro [2], E. Elefante [2], V. Signorini [2], F. Ferro [2], L. Carli [2], D. Zucchi [3], C. Cardelli [3], L. Gualtieri [1], C. Tani [1], M. Mosca [1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; [3] GenOMeC PhD, Università di Siena

Scopo. Le infezioni sono tra le principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). L'incidenza annuale delle infezioni nei pazienti LES è più alta rispetto alla popolazione generale e varia tra il 10% e il 25%. I fattori di rischio principali includono terapia immunosoppressiva, comorbidità, nonché attività di malattia elevata. L'obiettivo dello studio è di definire le caratteristiche cliniche, fattori di rischio e outcome delle infezioni severe in corso di LES.

Materiali e metodi. In questo lavoro abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici dei pazienti ricoverati in corso di infezioni gravi. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di LES (soddisfacenti criteri ACR/EULAR 2016) regolarmente seguiti presso il nostro centro, ricoverati dal 2019-2024 per infezioni gravi o insorte durante il ricovero di rivalutazione. Abbiamo raccolto i dati riguardo alle caratteristiche demografiche, cliniche, attività (indice SLEDAI-2k) e danno (indice SLICCDI) da malattia, terapie, eziologia infettiva. Abbiamo definito come evento infettivo severo quello che necessitava terapia endovenosa.

Risultati. Arruolati 34 pazienti (4 uomini, 30 donne) con età media 48.5±14,45, durata media di malattia di 18.5±14,5 anni. I pazienti presentavano i seguenti impegni d'organo cumulativo: 22/34(64,7%) renale, 26/34(76,5%) articolare, 14/34(41,2%) sierositico, 1/34(2,9%) neurologico periferico, 22/34(64,7%) cutaneo, 26/34(76,5%) ematologico, 19/34(55,9%) costituzionale. La media dello SLICC DI è risultata 2±2,45. 20/34(58,8%) pazienti presentavano segni di malattia attiva al momento dell'infezione con una media di SLEDAI-2k di 8±7,4. Tra i fattori di rischio infettivo 10/34 (29,4%) pazienti presentavano leucopenia, 16/34 (47%) linfopenia, 8/34(23,5%) ipogammaglobulinemia. L'infezione più frequente era l'infezione polmonare in 16/34(47%) pazienti, di cui 4 correlati a SARS-CoV2 e restanti da altra causa (S.pneumoniae, H1N1, P.jiroveci, Aspergillo). In 11/34(32,4%) si riscontrava sepsi batterica (MRSA, P. aeruginosa), in 3/34(8,8%) infezione intestinale (parassiti, C.difficile), 4/34(11,8%) infezione cutanea (H.zoster, MSSA). Valutando la terapia emergeva che 26/34(76,5%) pazienti assumevano steroide al momento dell'infezione con una dose media di 12.5 mg/die con una media dose cumulativa di 26 g. Inoltre 24/34(70,6%) pazienti assumeva immunosoppressori al momento dell'insorgenza dell'infezione (18/34(52,9%) convenzionali, 13/34(38,2%) farmaci biotecnologici, 10/34(29,4%) terapie combinate), sospesi fino a guarigione. L'outcome delle infezioni è stato buono con risoluzione in tutti i pazienti.

Conclusioni. Dai risultati emerge come la gestione delle infezioni severe in corso di LES possa essere difficile per la frequente coesistenza di attività di malattia; inoltre, il flare di malattia può essere favorito sia dalla sospensione della terapia immunosoppressiva di fondo in concomitanza dell'infezione ma non si può escludere che l'infezione stessa rappresenti un trigger di riacutizzazione di malattia. Tali dati sottolineano l'importanza della sorveglianza infettivologica e della profilassi vaccinale nei nostri pazienti.

Terapia immunosopressiva	n° pazienti in corso di terapia/totale pazienti (%)
Azatioprina (AZA)	1/34 (2%)
Ciclofosfamide (CFX)	1/34 (2%)
Tacrolimus (TAC)	2/34 (5,8%)
Micofenolato mofetile (MMF)	9/34 (26,4%)
Leflunomide (LEF)	5/34 (14,7%)
Rituximab (RTX) nell'anno precedente all'infezione	4/34 (11,8%)
Belimumab	10/34 (29,4%)
TAC + MMF	1/34 (2%)
MMF + Belimumab	3/34 (8,8%)
MMF + RTX	2/34 (5,8%)
LEF + Belimumab	3/34 (8,8%)
RTX + Belimumab	1/34 (2%)

INDEX

PO:17:313

EFFICACIA E SICUREZZA DI BELIMUMAB NEL TRATTAMENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN UN SETTING DI REAL-LIFE

A. Napoletano, L. Coladonato, M. Fornaro, M.G. Anelli, C. Scioscia, C.L. Ammoscato, M. Giannotta, G. Lopalco, F. Iannone
Unità di Reumatologia, Dipartimento di Precisione e Medicina Rigenerativa- Area Jonica (DiMePRe-J), Università di Bari

Obiettivo. Valutare l'efficacia e la sicurezza di belimumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) in un setting di real life.
Materiali. In questo studio retrospettivo sono stati inclusi pazienti con diagnosi di LES, secondo i criteri ACR 1997, SLICC 2012 o EULAR/ACR 2019, seguiti da Aprile 2014 a Febbraio 2024 che avevano avviato terapia con belimumab per un coinvolgimento attivo di malattia.
Sono state raccolte variabili demografiche, cliniche e laboratoristiche, terapia concomitante all'inizio della terapia e a 12 mesi. La risposta al farmaco è stata valutata attraverso indici di attività di malattia quali SLEDAI- 2K, DAS28, CLASI e PGA. Il danno d'organo è stato valutato attraverso lo SDI. È stato registrato il motivo di sospensione del belimumab e gli eventi avversi. Sono state determinate le differenze tra le misurazioni a T0 e a 12 mesi mediante t-test a campioni accoppiati.
Risultati. 34 pazienti (F/M: 30/4, età media (SD) 40,29 ± 12,24) sono stati inclusi e seguiti per un periodo di follow-up mediano (IQR) di 21 mesi (11-50).
Le manifestazioni di malattia erano: cutanee (20,59%), ematologiche (41.17%), renali (44.11%), articolari (61,76%), costituzionali (41,17%). In 14 (41,17%) pazienti vi era una positività degli antidsDNA. La percentuale di pazienti che assumevano una dose >5 mg/die di prednisone è passata da 50% a 30,76% (Figura 1). I valori medi (SD) dello SLEDAI-2K sono passati da 6,73 (2,43) a valori di 2,05 (2,01), il PGA è passato da valori medi pari a 1,21 (0,47) a 0,596 (0,51), entrambi con significatività statistica (P = 0,001) (Figura 2). A 12 mesi il 61,5% dei pazienti raggiunge una bassa attività di malattia, definita secondo i criteri EULAR. Tra gli esami laboratoristici, è emerso un aumento del valore di emoglobina da 11,97 (1,64) g/dL a 12,73 (1,11) g/dL, (P = 0,004). Nessuna differenza è stata riscontrata nei valori di globuli bianchi (e in particolare dei linfociti), delle piastrine e del complemento. Nei pazienti con impegno articolare e renale, è emersa una riduzione significativa rispettivamente del DAS28 (P=0,007) e dei valori di proteinuria (P=0,010) (Tabella 1). Il valore medio dello SDI è passato da 0,35 a 0,46, senza significatività statistica (P=0,083). La persistenza in terapia è stata del 67,6% (Figura 3). 11(32,4% del totale) dei 34 pazienti hanno sospeso belimumab (2,9% per non aderenza alla terapia, 5,9% per eventi avversi, 23,5% per inefficacia). Gli eventi avversi erano per il 53,8% di tipo infettivo, il 92,86% dei quali di tipo lieve-moderato e il 7,14% di tipo severo.
Conclusioni. Belimumab è un anticorpo monoclonale efficace su varie manifestazioni di malattia, con un buon profilo di sicurezza. Inoltre in aggiunta allo SoC consente di ridurre la dose giornaliera di prednisone al di sotto dei 5 mg/die.

Tabella 1 Tabella degli indici valutati nello studio

Variabile, media (DS)	Valore basale	Valore dopo 12 mesi	P value
PDN (mg/die)	8,31 (6,13)	5,43 (2,64)	0,018
SLEDAI-2K	6,73 (2,43)	2,05 (2,01)	0,001
PGA	1,21 (0,47)	0,596 (0,51)	0,001
SLICC	0,35 (0,562)	0,46 (0,647)	0,083
Hb (g/dl)	11,97 (1,64)	12,73 (1,11)	0,004
GR (/µL)	5542,00 (1990,11)	5750,80 (1795,96)	0,605
Linfoci (/µL)	1538,44 (859,61)	1422,08 (582,38)	0,351
Piastrine (/µL)	229680,00 (82415,47)	224720,00 (75003,06)	0,530
C3 (mg/dl)	88,73 (25,50)	92,3 (20,86)	0,435
C4 (mg/dl)	16,15 (8,75)	17,32 (6,87)	0,489
CLASI a (2 pazienti)	8 (4,24)	8 (4,24)	0,144
DAS 28 (10 pazienti)	4,13 (1,43)	2,43 (0,81)	0,007
Proteinuria 24h (g/die) (11	1,497 (1,247)	0,445 (0,206)	0,010

Figura 1 Variazione percentuale dell'utilizzo di corticosteroidi in pazienti in trattamento con belimumab

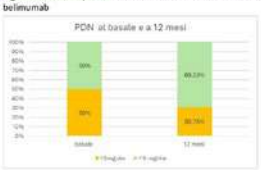


Figura 2 Modifiche dei valori di SLEDAI, in relazione al PDN e del PGA tra il basale e a 12 mesi di pazienti in trattamento di belimumab

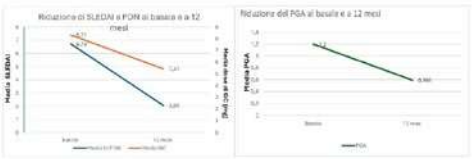
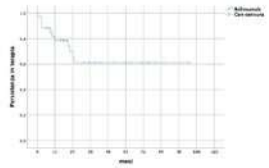


Figura 3 Curva di Kaplan-Meier per la persistenza in terapia dei pazienti in belimumab



DS, deviazione standard; SLEDAI-2KSystemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; PGA, Physician Global Assessment; DAS 28, Disease Activity Score 28; CLASI, Cutaneous LE Disease Area and Severity Index; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics; PDN, prednisone; GC, glucocorticoid.

INDEX

PO:17:314

NEW FRONTIERS FOR ANIFROLUMAB: IMPROVEMENT IN RECALCITRANT CUTANEOUS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS WITH ASSOCIATED LICHEN PLANUS AFTER ANIFROLUMAB TREATMENT

F. Ambrogio, C. Foti, B. Tirone, P. Leone, V. Racanelli, M. Prete
Section of Dermatology and Venereology, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), Bari

Background/Objective. Anifrolumab is an anti-interferon alpha receptor 1 (IFNAR1) monoclonal antibody approved in 2021 for the treatment of moderate to severely active systemic lupus erythematosus (SLE) in adults whose disease is not well controlled with standard therapies (oral corticosteroids, immunosuppressants, and antimalarials). The recommended dose is 300 mg, administered intravenously every 4 weeks.
IFN 1 is a cytokine family consisting of 17 members, namely: 13 subtypes of IFNalpha, IFNbeta, IFNsigma, IFNkappa, and IFNpsi. Increased production of type 1 IFNs by plasmacytoid dendritic cells plays a pivoted role in pathogenic mechanisms of rheumatological and dermatological autoimmune diseases, including SLE, dermatomyositis, Sjogren's syndrome, psoriasis, lichen planus (LP), morphea, and alopecia.
We propose the case of a patient with SLE and LP who responded to anifrolumab therapy after conventional drugs failed.
Materials and methods. Here, we report a case of a 40-year-old SLE patient with SLE with predominant and refractory skin and joint involvement since 2004. In 2018 she performed a kidney biopsy that depicted class V lupus nephritis.
In 2021 appearance of butterfly skin rash on the face with papular-erythematous desquamative lesions on the scalp, chest, and lower limbs. In 2022 appearance of lesions in the perianal and vulvar region for which she received the histological diagnosis of SLE (in the perianal region) and erosive lichen planus (in the vulvar region) respectively.
In October 2023 she underwent dermatological consultation and received a diagnosis of SLE associated with oral and genital LP.
Results. The patient underwent various immunosuppressant and biological therapies (hydroxychloroquine, azathioprine, cyclosporine, belimumab, rituximab, and antiJAK inhibitor) without achieving clinical and hematological stable control of the disease.
Topical corticosteroids were used for the LP lesions. At the check-up, in March 2024 there was a persistence of lesions of the face, décolletage, arms, perianal, and genital region (CLASI 23).
The patient performed the first infusion of Anifrolumab on 05/04/2024 and two weeks later we observed a marked improvement in the clinical picture of both SLE and LP lesions (CLASI 0).
Conclusions. Anifrolumab is a drug recently introduced in the treatment of SLE that acts on the so-called IFN signature typical of this disease. By blocking IFNRI, it downstream inflammatory/ immunological processes, including the production of type 1 IFN by peripheral blood mononuclear cells and plasmacytoid dendritic cells. In our patient, anifrolumab is associated with rapid and sustained improvement of refractory SLE after the failure of several previous therapies. What was even more surprising was the almost complete resolution of associated LP lesions that had been present for more than one year. This improvement corroborates the importance of IFN in the pathogenesis of LP and looks interesting for a future indication of anifrolumab also in several further dermatological diseases.

INDEX

PO:17:315

NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO L'ESPOSIZIONE PROLUNGATA E A DOSI CUMULATIVE MAGGIORI DI GLUCOCORTICOIDI E L'USO DEL RITUXIMAB COSTITUISCONO FATTORI DI RISCHIO PER IL RICOVERO OSPEDALIERO LEGATO A INFEZIONI

G. Hulej, C. Cadore, C. Cruciani, F. Arru, F. Vesentini, Z. Rahmé, I.A. Gennaio, M. Zen, A. Doria
Azienda Ospedale-Università Padova

Scopo del Lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico(LES) è una malattia autoimmune cronica che richiede una terapia immunosoppressiva di lunga durata. Sia la malattia che la terapia espongono i pazienti ad infezioni: quest'ultime rappresentano una causa principale di morbilità e mortalità, oltre che di ricoveri ospedalieri. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il tasso di ricoveri ospedalieri correlati a infezioni(irHA) in una coorte monocentrica di pazienti con LES. Sono stati inoltre analizzate possibili associazioni fra irHA e attori correlati alla malattia e al trattamento.
Materiali e metodi. Sono stati considerati tutti i pazienti con LES seguiti presso il nostro ambulatorio dal 1990 al 2023. Sono stati analizzati retrospettivamente dati raccolti prospetticamente comprendenti: demografia, manifestazioni cliniche secondo SLEDAI-2k(ever), profilo autoanticorpale, dose cumulativa di glucocorticoidi(GC), sospensione dei GC(ever), terapia immunosoppressiva, raggiungimento della remissione(ever). È stata registrata la distribuzione di ciascun dato nel sottogruppo dei pazienti, ospedalizzati e non, ed inoltre è stata studiata la loro associazione con il ricovero tramite analisi univariata.
Risultati. Sono stati considerati 533 pazienti con LES(età media±DS 46±12,9 anni, durata media±DS di malattia 20±10 anni, etnia caucasica 92%). Sono state registrate 142 irHA, con un'incidenza di 0,01 ricoveri per paziente per anno. I pazienti che hanno manifestato una irHA presentavano una dose cumulativa di GC significativamente maggiore rispetto al sottogruppo non ospedalizzato(25,68 g vs. 19,99 g, p<0,05) e avevano significativamente meno probabilità di aver sospeso i GC durante il periodo di osservazione (15% vs. 85% rispettivamente, p<0,001). Il raggiungimento della remissione per almeno 2 anni e la terapia con idrossiclorochina non si sono dimostrate protettive nei confronti del irHA(p=0,1). Tra le manifestazioni cliniche, la sierosite e la vasculite sono state le uniche manifestazioni di malattia statisticamente associate alle irHA(p=0,08 e p=0,015). Tra i farmaci immunosoppressori, il Rituximab è stato l'unico farmaco significativamente associato a un aumento del rischio di irHA(p=0,01), dato non osservato nel caso del belimumab.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti il tasso di ricoveri ospedalieri correlati a infezioni è stato inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura[1](0,16 vs 0,01). Le ragioni di questo risultato potrebbero risiedere nella forma meno grave di LES, che solitamente colpisce la popolazione caucasica, e nella facile accessibilità al sistema sanitario che si osserva in Italia rispetto ad altri Paesi. L'esposizione più prolungata e per dosi cumulative maggiori di GC e il Rituximab sembrano associati ad un aumento delle irHA, mentre la sospensione dei GC è risultata essere protettiva. La natura retrospettiva del nostro studio rappresenta una limitazione ai nostri risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Busch, et al. Hospitalizations among Danish SLE patients: a prospective study on incidence, causes of admission and risk factors in a population-based cohort.

INDEX

PO:17:316

INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR AND THROMBOEMBOLIC EVENTS IN FOUR AUTOANTIBODY-DEFINED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS CLUSTERS

S. Ferrigno [1], E. Arkema [2], L.M. Diaz-Gallo [3,4], I. Gunnarsson [4], P. Conigliaro [1], A. Zickert [4], E. Svenungsson [4]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome; [2]Department of Medicine Solna, Clinical Epidemiology Unit, Stockholm, Sweden; [3]Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; [4]Division of Rheumatology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) patients have higher cardiovascular (CV) risk compared to the general population, with a 2-3 standardized mortality rate due to CV events, and a 3-4 fold higher risk of venous thromboembolism (VTE). SLE-related risk factors contributing to these conditions haven't been completely identified.

Four autoantibody-defined SLE clusters have been identified in 911 Caucasian SLE patients (1) and associated with different HLA-DRB1 genotypes, clinical manifestations and inflammatory cytokine patterns.

Our aim was to estimate and compare CV disease and VTE risk among these clusters and to compare each cluster with a general population control group.

Methods. In this prospective, cohort study, SLE patients aged 18-85, fulfilling ACR/SLICC criteria were enrolled between 1995-2015. SLE were categorized in four clusters, each cluster dominated by different autoantibodies (1). Individuals with CV events history were excluded.

A control group without SLE was randomly selected from the Total Population Register, 1:10-matched to each patient based on birth/sex/residence.

Outcomes were defined through National Patient Register ICD codes as ischemic heart disease (IHD), cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, VTE. Data on death due to CV events were extracted from National Cause of Death Register.

End of follow-up was death, migration, end of the study (December 2022), first event.

Hypertension, diabetes, chronic kidney disease were assessed at baseline in patients and controls using ICD codes. Smoking, BMI, cholesterol levels, C3, C4, disease duration, SLE clinical manifestations, antiphospholipid antibody syndrome (APS), SLEDAI-2K score, SLICC Damage Index, ongoing treatments were collected in SLE.

Incidence rate (IR) for outcomes was calculated in SLE and controls. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) from Cox proportional hazards models were used to estimate the relative risk of incident vascular events adjusted for specific confounders.

Results. 461 SLE patients, 4262 controls were enrolled (mean follow-up: 14.3±5.8 years).

Table 1 shows the characteristics of the study population. SLE patients in cluster 2 were younger at inclusion, younger at first CV and VTE event compared to the others. SLE were younger at first event compared to controls.

Cluster 3 had the highest HR of CV events, IHD, cerebrovascular events, while cluster 2 had the highest HR of heart failure, VTE compared to the others (Table 2). Cluster 4 didn't have an increased risk of IHD, cerebrovascular events and VTE compared to controls (Table 3). HRs for CV events were confirmed in all-variables adjusted model (Table 2-3).

Conclusions. CV risk in SLE depends on autoantibody profile. Autoantibody-defined clusters can be used to predict CV and thromboembolic risk in SLE, with higher risk in patients belonging to cluster 2 (higher prevalence of nephritis) and 3 (aPL positive) and lower risk in autoantibody-negative patients (cluster 4).

REFERENCE

1. Diaz-Gallo LM, et al. ACROpenRheum. 2022.







INDEX

PO:17:317

IMMUNE SUPPRESSIVE DRUGS HAVE A MINOR IMPACT ON SARS-CoV-2-SPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: RESULTS FROM A PROSPECTIVE LONGITUDINAL CASE-CONTROL STUDY ON BNT162b2 MRNA VACCINATION

M. Ferraioli [1], I. Prevete [2], A. Aiello [3], L. De Marco [1], S. Meschi [4], D. Mariotti [4], V. Vanini [3], G. Cuzzi [3], A. Salmi [3], F. Maggi [4], M.S. Chimenti [1], D. Goletti [3], G.D. Sebastiani [2]

[1]Rheumatology, Immunology and Clinical Allergology Unit, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome; [2]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Rome; [3]UOSD Laboratorio di Ricerca Traslazionale, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanza-ni-IRCCS, Rome; [4]UOC Laboratorio di Virologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani-IRCCS, Rome

Aim of the study. To compare the immunogenicity of BNT162b2 mRNA vaccine in subjects - who had not contracted SARS-CoV-2 infection - affected by Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with a cohort of Healthy Controls (HC). Secondary aim: to assess the impact of Immunosuppressive (Is) drugs on vaccine's immunogenicity in SLE patients.

Materials and methods. This is a prospective longitudinal real-life study conducted on an inception cohort of SLE patients consecutively enrolled between March 2022 and January 2023. Inclusion criteria: age >18, SLE diagnosis (according to EULAR/ACR 2019 criteria) prior to SARS-CoV-2 outbreak, vaccination with 3 doses of BNT162b2 vaccine. Exclusion criteria: high disease activity (SLEDAI-2K >10) or ongoing disease flare at inclusion, treatment with rituximab or intravenous Immunoglobulins in the last 12 or 2 months respectively, SARS-CoV-2 infection.

Patients and HC were enrolled 7 days after their 3rd vaccine shot (T0) when demographic data (tab 1) were collected. Six (T1) and 12 months (T2) after inclusion, humoral [anti-receptor binding domain (RBD) IgG antibodies (Ab) and neutralizing (Neu) Ab] and cellular (interferon (IFN)y release) immune responses were evaluated (both qualitatively and quantitatively).

Patients were divided into 2 groups based on therapy at T0:

– Is: receiving Is drugs, including prednisone (>5mg/day), regardless of concomitant hydroxychloroquine therapy
– Non-Is: not receiving any Is drugs [i.e. hydroxychloroquine or prednisone (<5mg/day) alone or in combination; patients not receiving any drugs]

Subsequently, patient's and therapy groups' data were compared among each other and with those related to HC.

Results. Out of the 51 patients composing the original cohort, 36 (70.5%) were included (Tab 1) together with 43 HC. Is and Non-Is groups included 16 (44.4%) and 20 (55.6%) patients, respectively. At T2, 15 (41.6%) patients [Is group = 7 (46.7%), Non-Is group = 8 (53.3%)] and 8 HC subjects were available. No significant differences were observed between groups.

As for immunogenicity analyses (tab. 2), both at T1 and T2, the SLE cohort did not differ from HC, apart from a significantly higher IFNy release retrieved in the latter at T1 (p=0.01) when compared to the whole SLE group. Similarly, the two SLE therapy groups were not significantly different.

Interestingly, immunogenicity's longitudinal analyses showed, at T2, a significant increase in Neu Ab quantitative and qualitative responses (p=0.04, for both). Likewise, anti-RBD Ab titers resulted significantly increased (p=0.04) during the follow-up.

Conclusion. Serology response to SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA in SLE patients is similar to that found in HC, up to one year after the booster dose. Cellular immunity resulted higher in the HC cohort, even though exclusively 6 months from the third dose. Notably, Is drugs do not seem to influence neither cellular nor humoral immune responses. Moreover, the later appears to increase over time.

Tab 1. Demographic data at inclusion (7 days after the third dose of BNT162b2 vaccine).

			SLE N=36	HC N=43	p value: Within SLE cohort	p value: SLE vs HCWs
Females, n(%)		Total	32(88.8)	35(81.4)		0.5
		Is	13/16(81.2)		0.1	0.9
		Non- Is	19/20(95)			0.2
Age, years		Total	52.9±11.7	48.1±10.9		0.05
		Is	49.7±11.5		0.1	0.9
		Non- Is	55.8±11.1			0.2
Disease duration, years		Total	18.8±8	-		-
		Is	17.7±6.5		0.1	
		Non- Is	21±8.1			

Categorical variables reported as frequency (percentage), quantitative measures reported as mean ± standard deviation SLE: systemic lupus erythematosus; HC: Healthy controls.

Table 2. Qualitative and quantitative evaluation of humoral and cellular responses induced by the third Anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Healthy controls (HC) subjects.

			T1				T2			
			SLE N= 36	HCWs N= 43	p value: Within SLE cohort	p value: SLE vs HCWs	SLE N= 15	HCWs N= 46	p value: Within SLE cohort	p value: SLE vs HCWs
anti-RBD Ab	Qualitative response	Total	33 (91.7)	43 (100)		0.09	13 (86.7)	8 (100)		0.5
		Is	15/16 (93.7)		>0.9	0.2	7/7 (100)		0.4	>0.9
		Non- Is	18/20 (90)			0.08	6/8 (75)			0.4
	Quantitative response, M (IQR)	Total	718.7 (137-2176)	1043 (529-2348)		0.09	1958 (50.6-5611)	728.4 (538.7-2487)		0.7
		Is	687 (182-1107)		>0.9	0.4	2044 (50.6-5611)		>0.9	>0.9
		Non- Is	779 (115.4-2460)			>0.9	1739 (340.4-5444)			>0.9
Neu Ab	Qualitative response	Total	11 (30.6)	17 (39.5)		0.4	8 (53.3)	2 (25)		0.3
		Is	3/16 (18.7)		0.2	0.2	3/7 (42.8)		0.6	0.6
		Non- Is	8/20 (40)			>0.9	5/8 (62.5)			0.3
	Quantitative response, M (IQR)	Total	5 (5-10)	5 (5-10)		0.6	10 (5-40)	5 (5-16.2)		0.2
		Is	5 (5-5)		0.6	0.6	5 (5-80)		>0.9	>0.9
		Non- Is	5 (5-17.5)			>0.9	20 (5-40)			0.4
spike IFN-γ levels	Qualitative response	Total	30 (83.3)	40 (93.0)		0.2	13 (86.7)	8 (100)		0.5
		Is	13/16 (81.2)		>0.9	0.3	6/7 (85.7)		>0.9	0.4
		Non- Is	17/20 (85)			0.3	7/8 (87.5)			>0.9
	Quantitative response, M (IQR)	Total	66.7 (20.1-219.4)	154.4 (67.3-345)		0.01	68.1 (39.3-274.6)	173.6 (51.6-374.6)		0.2
		Is	60.5 (17.5-221.6)		>0.9	0.09	50.9 (39.3-274.6)		>0.9	0.7
		Non- Is	70.9 (23.4-216.5)			0.1	82 (24.9-315.6)			>0.9

SLE: Systemic Lupus Erythematosus; HC: Healthy controls; IFN-γ: Interferon, measured in pg/ml. Median (IQR); Ab: antibody; anti-RBD: anti-Receptor Binding Domain, measured in BAU/ml. Median (IQR); Neu ab: Neutralising Ab, measured in reciprocal of serum dilution; N: Number; M: median; IQR: Interquartile range; Is: patients undertreatment with immunosuppressive drugs; Non-Is: patients not under any immunosuppressive treatments.

Tab 3. Longitudinal observation of qualitative and quantitative humoral and cellular responses in SLE subjects. Patients were stratified according to the therapy at the vaccination, and evaluated 6 (T1) and 12 (T2) months after their third anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination.

		T1 n=15	T2 n=15	P
Qualitative response, n (%)	anti-RBD Ab responders	12 (80%)	13 (86.7%)	0.3
	Neutralising Ab responders	4 (26.7%)	8 (53.3%)	**0.04**
	Cellular responders	12 (80%)	13 (86.7%)	0.3
Quantitative response, M (IQR)	anti-RBD titres	897.5 (101-2358)	1958 (50.6-5611)	**0.04**
	Neutralising Ab titres	5 (5-10)	10 (5-40)	**0.04**
	spike IFN-γ levels	45.8 (19.4-180.8)	68.1 (39.3-274.6)	0.1

Ab: antibody; anti-RBD: anti-Receptor Binding Domain, expressed as BAU/mL; Neutralising Ab titers expressed as reciprocal of serum dilution; spike IFN-γ levels expressed as pg/mL. M: median; IQR: interquartile range; n: number

INDEX

PO:17:318

WHEN IS THE RIGHT TIME TO CHANGE THERAPY? AN OBSERVATIONAL STUDY OF THE TIME TO RESPONSE TO IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

G. Cascarano [1], C. Tani [1], M. Maffi [1], C. Stagnaro [2], L. Carli [2], E. Elefante [2], V. Signorini [2], F. Ferro [2], D. Zucchi [1,3], C. Cardelli [1,3], M. Menchini [1], L. Manca [1], M. Mosca [1]

[1]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [2]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, University of Pisa; [3]GenOMeC PhD, University of Siena

Purpose. To analyze the 12-month response to immunosuppressants (IS) in extra-renal flares of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and determine the optimal timing for adjusting therapeutic strategies during follow-up.

Methods. This single-centre observational cohort study included SLE patients with extra-renal flares requiring changes in immunosuppressive therapy between 2015 and 2022. Baseline data included demographics, previous organ involvement, antiphospholipid and Sjogren's syndromes overlap, hypocomplementemia and/or anti-dsDNA presence, ongoing therapies and new medications including glucocorticoids (GC) for flare treatment. Follow-up assessments at 1-3-6 and 12 months recorded disease activity according to SELENA-SLEDAI and BILAG, the latter calculated for the most severe organ manifestation that guided the therapeutic choice. At each time-point, clinical remission criteria (according to DORIS definition, excluding patient global assessment) and modified Lupus Low Disease Activity State (LLDAS5, excluding patient global assessment and with a daily GC dosage <or= 5 mg) were assessed. A 4-point SLEDAI score improvement was considered significant. Organ damage was evaluated at baseline and 12 months using the SLICC/ACR-Damage Index. A Cox survival analysis to study the association between IS changes, as a time varying covariate, and the remission was implemented.

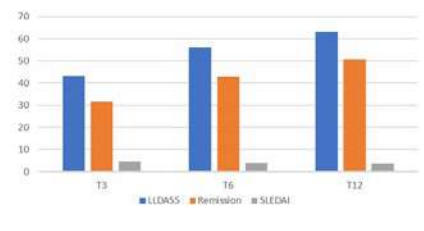
Results. Among 444 SLE patients considered, a total of 81 extra-renal flares that required a change in the IS treatment (adding or changing IS) were included in this analysis. Table1 summarizes the demographic and clinical characteristics. In most cases (63, 77.8%), a new IS was added to the background therapy, while in 18 cases (22.2%) IS was changed. Conventional IS was introduced in 47 cases (58%) and biological drugs in 52 cases (64.2%). In 12 cases (14.8%) patients also received GC-pulses, while 63 (77.8%) received oral GC-therapy (median dose 7.5 mg of prednisone equivalent). Fig.1 shows the detailed clinical outcomes at different time-points. Among flares in LLDAS5 at 12 months we identified two subgroups ('late responders' and 'early responders') which showed no significant differences in demographics, baseline clinical data, cumulative GC-dosage or IS type. Cox model analysis showed a significant association between IS change (p=0.019) and achieving LLDAS5. Contingency table analysis indicated a significant relationship (p=0.004) between IS change at 6 months and individuals achieving LLDAS5 and remission at 12 months. In repeating the analysis using remission as outcome, contingency table analysis showed a significant association (p=0.015) between IS change at 6 months (19% of flares) and remission rate at 12 months (51% of flares).

Conclusion. Our findings reveal that in a considerable percentage of cases, extra-renal manifestations respond rapidly to established therapy, achieving the first clinically significant target within 3 months of treatment onset. Moreover, clinical improvement occurs in the majority of cases within 6 months of therapy. This timeframe could represent an appropriate timing to evaluate the response in a treat-to-target approach in SLE.

Table 1. Demographic, clinical data and ongoing treatment at study enrollment (flare occurrence)

Demographic data and clinical history	Whole Cohort (N=81)
Age (yr, mean ± SD)	41 ± 12.4
Disease duration (yr mean ± SD)	9.9 ± 9.9
Female % (N)	88.9 (72)
Caucasian % (N)	93.6 (79)
APS % (N)	9.9 (8)
Sjögren Syndrome % (N)	4.9 (4)
Clinical characteristics at flare occurrence	
Anti-dsDNA % (N)	62 (49)
SLEDAI (mean±SD)	8.3 ± 4.8
Hypocomplementemia C3 % (N)	72.8 (59)
Hypocomplementemia C4 % (N)	39.5 (32)
Mucocutaneous BILAG domain % (N)	24.7 (20)
Musculoskeletal BILAG domain % (N)	49.4 (40)
Cardiopulmonary BILAG domain % (N)	12.4 (10)
Hematological BILAG domain % (N)	9.2 (2)
Vascular BILAG domain % (N)	1.2 (1)
Neuropsychiatric BILAG domain % (N)	1.2 (1)
BILAG A % (N)	45.7 (37)
BILAG B % (N)	43.2 (35)
BILAG C % (N)	11.1 (9)
SLICC/DI >=0 % (N)	30.8% (24)
SLICC/DI median (IQR)	2 (1-2)
Ongoing treatments at flare occurrence	
IS therapy %	35.8 (29)
Belimumab % (N)	8.6 (7)
Azathioprine % (N)	8.2 (5)
Mycophenolate mofeltile % (N)	7.4 (6)
Metotrexate % (N)	13.6 (11)
Cyclophosphamide % (N)	2.5 (2)
Cyclosporine % (N)	3.7 (3)
Leflunomide % (N)	2.5 (2)
Rituximab % (N)	1.2 (1)
IS naive % (N)	27.2 (22)

Fig.1. Clinical outcomes at 3, 6 and 12 months of follow-up



INDEX

PO:17:319

ANIFROLUMAB IN MONOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO MULTISISTEMICO: UN CASO CLINICO

M. Nuara [1], F. Petrillo [1], S. Testoni [1], C. Cabassi [1], A. Manfredi [2], M. Orlandi [1], D. Giuggioli [1], G. Cassone [2]
[1]SC Reumatologia, Università di Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena; [2]SC Reumatologia, Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Anifrolumab, antagonista del recettore dell'interferone di tipo I, è stato recentemente approvato per il trattamento del LES. Tuttavia, i dati di real-life sono limitati e il suo target rimane poco chiaro. Descriviamo un caso di LES con coinvolgimento articolare, cutaneo, sierositico ed ematologico trattato con anifrolumab in monoterapia.
Caso clinico. Nel settembre 2023, una donna cubana di 49 anni è stata ricoverata presso il reparto di Reumatologia per un sospetto di LES. Anamnesi patologica remota muta, mentre da gennaio 2023 presentava alopecia completa, artralgia, poliartrite simmetrica e sindrome sicca.
Gli esami di laboratorio hanno mostrato neutropenia (1340) e linfopenia (810), aumento di VES e PCR (114mm/h e 0,5 mg/dl), consumo di C3 e C4 (38 mg/dl e 1 mg/dl). All'autoimmunità: ANA 1:160 punteggiato con U1RNP (316 U/ml), anti-SSARo 52kDa (240 U/ml) e 60kDa (282 U/ml), e anti-dsDNA (217 U/ml). L'ecografia articolare ha confermato l'artrite di mani, polsi e ginocchia e all'ecocardiografia era presente un lieve versamento pericardico (max 23 mm). Al momento del ricovero lo SLEDAI era 13.
È stata inizialmente trattata con corticosteroidi e idrossiclorochina 400 mg/die, poi micofenolato mofetile 1000 mg/die. Tutti i farmaci sono stati sospesi pochi giorni dopo a causa di reazioni avverse. Infine, è stata dimessa con azatioprina 100 mg/die.
Al successivo follow-up, gli esami ematici hanno mostrato un'attività di malattia persistente (linfopenia, consumo di complemento, alto titolo di anti-dsDNA); all'esame obiettivo, artrite attiva (TJ 5, SJ 2) e alopecia persistente. La paziente ha riferito di non aver mai assunto azatioprina per scelta personale, optando invece per trattamenti naturali/omeopatici.
Su richiesta della paziente e per migliorare la sua compliance, è stata iniziata a dicembre 2023 la terapia con anifrolumab 300 mg ogni quattro settimane in monoterapia.
Successivamente, la nostra paziente ha sperimentato un miglioramento delle condizioni cliniche con riduzione dell'alopecia, delle riacutizzazioni dell'artrite e miglioramento del versamento pericardico. Gli esami di laboratorio non hanno rivelato alterazioni dell'emocromo, miglioramento dei livelli di C3 e C4 e riduzione degli anti-dsDNA, con uno SLEDAI di 2 (remissione). Tuttavia, dopo 4 mesi, è stata osservata artrite attiva ai polsi; quindi, è stata introdotta una terapia di combinazione con methotrexate.
Conclusioni. Questo case report conferma l'efficacia dell'anifrolumab, anche in monoterapia, nel raggiungere una rapida remissione della malattia in una paziente con LES ad interessamento multisistemico. In particolare, viene evidenziata la sua efficacia nel trattamento della linfopenia e della sierosite. Per quanto riguarda il coinvolgimento articolare, l'anifrolumab consente una riduzione dei flare di malattia, ma è stata necessaria una terapia combinata con cDMARD.
Sono necessari ulteriori studi di real-life con coorti più ampie per confermare l'efficacia e la sicurezza dell'anifrolumab e approfondire sottotipi clinici e domini di malattia in cui il suo uso potrebbe essere più efficace.

INDEX

PO:17:320

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE IN UNA GIOVANE DONNA CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: NEUROLUPUS O SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI?

C. Sgorbini [1], B. Dei [1], E. Elefante [2], F. Ferro [2], A. Delle Sedie [2], M. Mosca [1]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa

Scopo. Descrivere il caso di una giovane donna con Lupus Eritematoso Sitemico (LES), positività degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) e insorgenza di manifestazioni neurologiche.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati e raccolti i dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali relativi al caso.
Risultati. Donna caucasica, 25 anni, fumatrice, nessuna comorbidità. Nel 2017 (19 anni) diagnosi di LES a impegno articolare, cutaneo, ematologico per piastrinopenia. Agli esami immunologici anti-dsDNA e triplice positività degli aPL . Non storia di trombosi, storia ostetrica muta. Da allora in terapia con idrossiclorochina e cardioaspirina. Sostanziale benessere fino al 2023 quando comparivano manifestazioni neurologiche descritte come episodi di déjà-vu, associate a cefalea e artralgie infiammatorie non responsive a terapia analgesica . Agli esami ematici ipocomplementemia, persistente positività degli anti-dsDNA. Confermata positività del LAC, nuovo riscontro di anti-proteina P ribosomiale e anticorpi anti-protrombina/fosfatidilserina positivi. L'elettroencefalogramma risultava negativo per alterazioni epilettogene. La RM dell'encefalo mostrava delle aree di anintensità a carico della sostanza bianca sottocorticale dei giri frontali medi da entrambi i lati, come da depositi emosiderinici microemorragici o, da rallentamento del flusso su base microtrombotica. In considerazione delle manifestazioni neurologiche e del quadro imaging, suggestivo per impegno microangiopatico aPL-correlato, veniva posta diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (apS) e impostata terapia anticoagulante orale con coumadin. Dopo l'introduzione della terapia anticoagulante, la paziente ha presentato una significativa riduzione degli episodi di déjà-vu e di cefalea. È stata introdotta inoltre terapia con belimumab per la persistenza di attività clinica (artralgie infiammatorie) e bioumorale (ipocomplementemia e positività degli anti-dsDNA) di malattia.
Questo caso sottolinea la complessità diagnostica e gestionale dell'impegno neurologico centrale in pazienti con LES. La persistente attività bioumorale e clinica associata a positivizzazione degli anticorpi anti-proteina P ribosomiale poteva suggerire un impegno neurologico infiammatorio vasculitico; tuttavia, la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi e il quadro imaging di microangiopatia ischemico-emorragica ha suggerito una più probabile patogenesi aPL-correlata delle manifestazioni neurologiche, portando all'introduzione di terapia anticoagulante orale nonostante l'assenza di manifestazioni trombotiche maggiori.

INDEX

PO:17:322

A CASE OF SYSTEMIC ERITHEMATOSUS LUPUS PRESENTING AS LAMBERT EATON MYASTHENIC SYNDROME: A CASE REPORT OF RARE OUTSET AND LITERATURE REVIEW

M. Nucci, R. La Ferrara, S. Fiore, F. Cristiano, L. Petricca, M.A. D'Agostino
Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma

Objective. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is an autoimmune disorder characterized by muscle weakness and fatigability due to the presence of autoantibodies against presynaptic voltage-gated calcium channels. The coexistence of LEMS and rheumatic diseases is a rare occurrence, with only a few reported cases in the literature. The aim of his study was to summarize the clinical features of rheumatologic diseases-LEMS through a case report and systematic review.
Methods. We report a case of acute LEMS with the initial symptoms of a "pre-syncopal" event and a four limbs palsy on admission to hospital, with a 2-years history of progressive xerophtalmia and xerostomia and other SLE manifestations, such as swollen joints of the hands, incomplete Raynaud's phenomenon. Then a suggestive autoimmunity and lupus nephritis V/III, revealed through a kidney biopsy, were revealed by our findings. Furthermore, all cases of rheumatological systemic disorders combined with LEMS from 1985 to nowadays were reviewed to compare the disease's current treatment strategies and prognosis.
Results. Patients with LEMS and associated rheumatic diseases reported in literature are 15 all-female cases, with an average age of 46.89. LEMS not related with paraneoplastic syndrome is quite rare, less than 5% of all cases. In the rheumatologic field it presents most associated with SLE (53%) such as the case we present, and never with Rheumatoid Arthritis nor Spondylarthritis. The most present autoantibodies were the anti-dsDNA (46%), but the more related to enhanced neurological manifestations were anti-SSA and anti-SSB. Anti-cardiolipin antibodies too seem to be frequent in the neurological involvement (26.7% of cases). The presence of autoantibodies against presynaptic voltage-gated calcium channels (VGCC) were reported only in 2 cases, supporting the pure autoimmune related aetiology, excluding the more classical paraneoplastic origin of LEMS. In our case even a PET-TC scan was performed to detect possible tumoral trigger and excluding it. According to the prognostic grouping, a quicker recovery was observed in patients treated with high dosage of steroids and/or intravenous immunoglobulin (IVIG), with different maintaining treatments according to the rheumatic systemic involvement and 3,4-diaminopyridine to treat LEMS manifestations.
Conclusion. We offer a novel insight for this rare disease and possible treatment above all when it is associated to other rheumatic autoimmune diseases even though few cases were reported.

INDEX

PO:17:323

EFFICACIA DELLA VOCLOSPORINA NELLA NEFRITE LUPICA REFRATTARIA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO IN REAL-LIFE

L. Gamba [1], G. Montozzi [1], P. Fioretti [1], C. Cocco [1], L. Curina [1], C. Guidoni [1], L. Manfredi [2], G. Moroncini [1,2]
[1]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Azienda Ospedaliero, Universitaria delle Marche, Ancona

Scopo del Lavoro. Presentiamo di seguito il caso clinico di una giovane paziente di 25 anni, affetta dal 2017 da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) a coinvolgimento renale (all'esordio di malattia quadro istologico di nefrite lupica di classe III), articolare e sierositico con flare renale refrattario alla terapia standard impostata in accordo alle linee guida EULAR/ACR 2023 ed al momento trattato con terapia di combinazione micofenolato mofetile-Voclosporina.
Materiali e metodi. Nel 2017, a seguito di quadro clinico caratterizzato da vomito, dolore addominale, rash cutaneo, artralgie e proteinuria (circa 1 g/24h), veniva effettuata diagnosi di LES a coinvolgimento renale con nefrite lupica di classe III, articolare e sierositico, trattato con terapia di combinazione con Micofenolato mofetile, Belimumab per via endovenosa e steroide. Per persistenza di proteinuria in range sub-nefrosico nel 2020 veniva sottoposta a terapia infusiva con Rituximab 375 mg/m2 per 4 infusioni con negativizzazione della sierologia autoimmunitaria e remissione clinica fino al 2022.
A seguito di prolungato benessere clinico, da aprile 2021 a maggio 2022 la paziente sospendeva autonomamente la terapia, uscendo dal follow-up.
A maggio 2022 la paziente, seppur in condizioni di completa asintomaticità, effettuava esami ematici di controllo con evidenza di valori di proteinuria in range nefrosico (7 g/24h) per cui, sottoposta a valutazione ambulatoriale, si optava per reintroduzione di terapia con micofenolato mofetile 500 mg 4 cp/die, idrossiclorochina 200 mg/die e prednisone 5 mg/die. A novembre 2022, per persistenza di elevati livelli di proteinuria, si implementava la terapia con Belimumab per via sottocutanea, non precedentemente introdotto per ricorrenti infezioni del tratto urinario.
Risultati. A distanza di un anno dalla ripresa della terapia (febbraio 2023) persisteva proteinuria in range nefrosico (circa 5 g/24h) complicata da severa ipogammaglobulinemia, seppur in condizioni di asintomaticità. Si proponeva pertanto ripetizione di biopsia renale, rifiutata dalla paziente, per cui si decideva di effettuare nuovo ciclo di Rituximab (dosaggio 1 grammo per 2 infusioni), con contestuale supplementazione endovenosa di immunoglobuline.
Dopo sei mesi, per mancata risposta renale alla terapia effettuata, si procedeva con boli di steroide (metilprednisolone 500 mg/die per tre giorni consecutivi) e nuovo ciclo di gammaglobuline.
A dicembre 2023 la paziente accettava di ripetere una biopsia renale con riscontro di nefrite lupica di classe V per cui si decideva di sospendere il Belimumab e di intraprendere terapia di combinazione micofenolato mofetile con voclosporina al dosaggio standard.
Conclusioni. A solo un mese di distanza dell'inizio della terapia con voclosporina si è assistito ad importante riduzione dei valori di proteinuria delle 24h (a gennaio 2024 pari a 2.25 g/24h) e a sei mesi pari a 1.77 g/24h a fronte di una buona tolleranza e compliance terapeutica, in assenza di complicanze infettive.

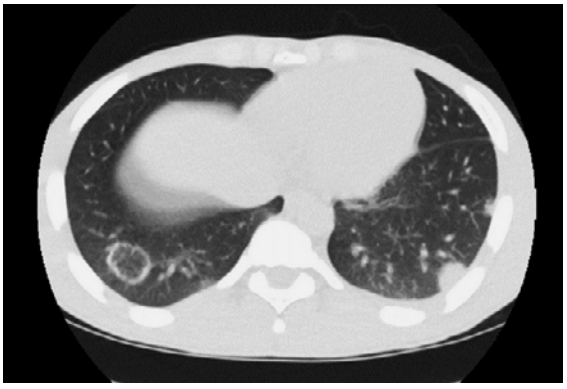
INDEX

PO:17:324

UN CASO DI LES A ESORDIO POLMONARE

G. Carabellese, C. Rotondo, G. Busto, R. Barile, A. Corrado, F.P. Cantatore
Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è caratterizzato da manifestazioni multiorgano, incluso il coinvolgimento pleuropolmonare, che può presentarsi come pleurite, forme infiammatorie e fibrotiche di interstiziopatia, emorragia alveolare, ipertensione polmonare, tromboembolia.
Materiali e metodi. In questo report viene presentato un caso di LES esordito con coinvolgimento polmonare manifestatosi come polmonite organizzativa.
Risultati. Nell'agosto 2022 un uomo di 22 anni di razza nera si ricovera per comparsa da circa 2 mesi di febbre, tosse secca, dispnea da sforzo, lesioni ipercromiche desquamative pruriginose a carico del tronco e arti, poliartrite. Alla TC torace riscontro di formazioni nodulari solide ai lobi inferiori con broncogramma aereo contestuale ed alcune ad impianto pleurico, e viene somministrata una terapia antibiotica empirica con ceftriaxone ev e steroidoterapia a basso dosaggio. I sintomi del paziente non migliorano con il suddetto trattamento. I test sierologici e colturali per agenti patogeni risultano negativi. Agli esami bioumorali riscontro di aumento degli indici di flogosi (VES 55 mm/I h, PCR 50 mg/l), ANA 1/1280 pattern granulare con anti-SSA e anti-SSB, proteinuria. Al BAL macrofagi cribrosi e antracotici con citoplasma molto vacuolizzato e contorno cellulare sfrangiato. Istologia delle lesioni cutanee caratterizzata da infiltrato linfomononucleare talora perivascolare nel derma. All'istologia del parenchima renale incremento della matrice mesangiale. Posta diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico ad impegno articolare, cutaneo, polmonare, ed impostata terapia di combinazione con corticosteroide alla posologia di PDN mg/kg e micofenolato mofetil. Miglioramento del quadro polmonare al controllo HRCT a 1 mese e di tutta la sintomatologia del paziente.
Conclusioni. La polmonite organizzativa è una rara ma importante manifestazione polmonare di diverse malattie del tessuto connettivo, incluso il LES. Dai case-reports presenti in letteratura sembra essere sempre associata ad altre manifestazioni tipiche della patologia, quali ad esempio febbre, lesioni cutanee, artrite, nefrite. L'inclusione della PO nella diagnosi differenziale e la precocità della sua identificazione sono fondamentali per un adeguato inquadramento diagnostico-terapeutico.



INDEX

PO:18:325 - PO:18:344 SESSIONE POSTER

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

INDEX

PO:18:325

PERVASIVE INFLAMMATION POISONS HEMATOPOIESIS AND DRIVES CLONAL DOMINANCE IN VEXAS SYNDROME

C. Campochiaro [1], R. Molteni [2], M. Fiumara [3], G. Pacini [3], A. Tomelleri [1], E. Diral [4], D. Stefanoni [2], A. Varesi [3], A. Weber [3], R. Alfieri [5], L. Albano [3], M. Panigada [2], E. Cantoni [2], D. Canarutto [3], L. Basso-Ricci [3], P. Quaranta [3], A. D'Alessandro [6], M. Matucci Cerinic [1], R. Di Micco [3], A. Aiuti [3], F. Ciceri [4], I. Martelli [3,5], L. Dagna [1], S. Scala [3], S. Cenci [2], L. Naldini [3], S. Ferrari [3], G. Cavalli [2]

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

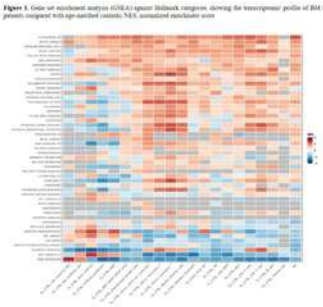
Background. VEXAS syndrome is an adult-onset, X-linked, life-threatening, autoinflammatory and hematological disease caused by somatic mutation in UBA1 gene. Our study aims at uncovering pathophysiology and mechanisms of clonal dominance in VEXAS.

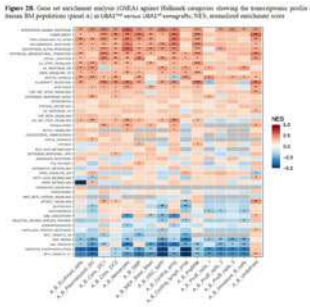
Methods. Nine VEXAS patients (p.Met41>Thr; p.Met41>Val; p.Met41>Leu; c.118-1 G>C) were recruited from our Unit. To introduce UBA1 mutations and develop VEXAS mouse models, base editing technologies were adopted in healthy human HSPCs. Bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) cells from patients and mouse xenografts were analyzed by single cell RNA sequencing (scRNA-seq).

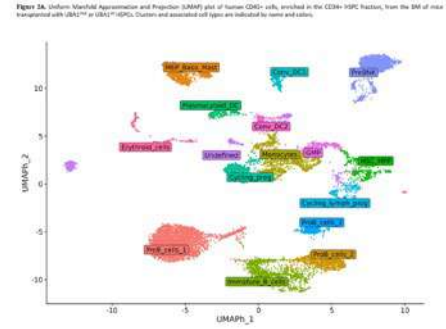
Results. UBA1mut cells from patients were dominant (>0.85 VAF) in HSPCs and myeloid cells. Conversely, VAF was below 0.05 in T and B cells, supporting a myeloid skewing of mutant HSPCs. Single-cell RNA-seq of bone marrow mononuclear cells (BMMNCs) identified specific HSPC subpopulations in VEXAS patients and revealed pervasive activation of inflammatory signatures and apoptotic responses paralleled by downregulation of cell cycle associated categories in several progenitor and differentiated compartments (Fig. 1). Transcriptional responses indicative of ineffective erythropoiesis were upregulated in VEXAS patients compared to healthy controls, specifically in p.Met41>Thr individuals.

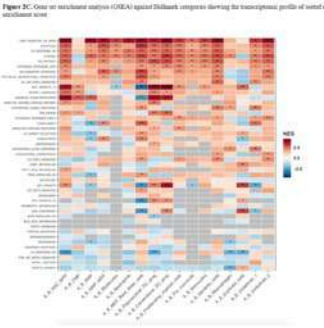
In vivo models of VEXAS syndrome generated by gene editing recapitulated patients' hematopoiesis and pathophysiology in vitro and in vivo. UBA1 mutations were installed at VAF>0.9 in HSPCs and generated a myeloid bias in vitro and in vivo. In line with evidence in patients, myeloid cells and HSPCs were mostly UBA1mut, while differentiated lymphoid cells were only UBA1wt. scRNA-seq on the human graft from UBA1mut mice revealed pervasive upregulation of inflammatory and apoptotic responses, and lower propensity to engage cell cycle across all hematopoietic subpopulations, particularly of myeloid origin (Fig. 2 A-C). Primitive human HSCs from UBA1mut mice showed early activation of inflammatory responses, premature aging, and transcriptional imprinting toward myelopoiesis. scRNA-seq on the bystander murine cells in UBA1mut mice revealed potent activation of NFkB-mediated inflammatory signatures and apoptosis stimulation. These data, together with competitive transplantation experiments in the mouse model, suggest a mechanism by which the VEXAS clone becomes dominant by poisoning wild-type HSPCs rather than expanding itself.

Conclusions. The in vivo model faithfully recapitulates hematopoiesis of VEXAS patients and highlights a novel mechanism governing clonal dominance that underlies VEXAS pathogenesis.









INDEX

PO:18:326

ESPERIENZA DI USO DI EMAPALUMAB IN UNA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA REFRATTARIA IN PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CASE REPORT

D. Corradini [1], M.L. Cadoni [2], L. Cantarini [4], F. De Benedetti [5], M. Piga [1], A. Cauli [1], G.L. Erre [2,3]

[1]UOC Reumatologia e Università degli Studi di Cagliari; [2]SSD Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; [3]Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia, Università degli Studi di Sassari; [4]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. Università degli Studi di Siena; [5]UOC Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Introduzione. La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una complicanza rara e potenzialmente fatale del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Agenti infettivi, incluso SARS-COV2, possono agire da trigger. Ad oggi, il trattamento si basa su poche evidenze da case-series o expert opinion. Emapalumab (EMA), anticorpo monoclonale anti-IFNgamma approvato da FDA per l'emofagocitosi primaria, ha mostrato efficacia nella MAS secondaria a m. di Still. Nonostante un buon profilo di sicurezza, in corso di trattamento con EMA sono emersi casi di riattivazione di CMV.

Case Report. Donna, 54 anni. In anamnesi sindrome HELPP. Diagnosi di LES (artrite, leucopenia, ANA+, anti-Ro+, triplice positività antifosfolipidi) e piastrinopenia severa trattata con multiple linee immunosoppressive (MMF, AZA, IVIg, RTX e belimumab).

Ricovero per febbre da 7gg (picchi giornalieri>39°C e defervescenza per crisi), infezione da SARS-COV2, grave citopenia trilineare (GB<1.000, Hb<8g/dl, PLT<10.000), colestasi intraepatica (bil. diretta>9mg/dl), ipofibrinogemia, rialzo D-dimero, ipertrigliceridemia e severa iperferritinemia (>3300 ng/ml). Gli esami strumentali mostrano linfo ed epatosplenomegalia, versamento pleurico bilat. ed escludono calcolosi VBP. Vengono escluse inoltre infezioni virali e batteriche comuni. Si pone diagnosi di MAS (H-score:271; probabilità MAS>99%) confermata da evidenza di figure emofagocitiche all'aspirato midollare (Fig. 1).

Si inizia immediatamente terapia steroidea e immunomodulante massimale (6-MP 1-2gr/die, IVIg 2g/kg, anakinra 10 mg/kg/die e ciclosporina 5mg/kg/die) e profilassi antibiotica, antimicotica e antivirale. Si assiste, tuttavia, a progressivo peggioramento delle condizioni generali con aggravamento della colestasi epatica (bil. diretta>40mg/dl nonostante multiple sedute di plasmaferesi), emorragia spontanea retroperitoneale e necessità di trasfusioni almeno quotidiane di emazie e PLT.

Dopo circa 20gg, data l'assenza di risposta, si sospendono anakinra e ciclosporina e si inserisce etoposide (ETO) 100 mg/m^2/settimana con drammatico crollo della conta leucocitaria (nadir 0 GB/mm^3 per 10gg consecutivi). Si sospende ETO e si opta per uso compassionevole di EMA (6mg/kg tempo 0, 3 mg/kg ogni 3 giorni e poi 3 mg/kg 2 volte/settimana) con rapido iniziale miglioramento del quadro clinico-laboratoristico (GB=11.000, Hb=9g/dL e PLT=50.000 senza esigenza di nuove trasfusioni; bil. totale 3.8mg/dl). Si tenta decalage steroide e re-inserimento MMF.

Dopo 3 settimane, nonostante profilassi, la pz sviluppa una sindrome citomegalica acuta, con replica CMV persistente nonostante trattamento combinato con ganciclovir e letermovir. Anche la replica di SARS-COV2, stabilmente monitorata, si mantiene elevata.

Si assiste a ripresa della MAS con deterioramento delle condizioni cliniche sino al decesso per verosimile shock settico.

Conclusioni. EMA può rappresentare un'importante chance terapeutica in pazienti con LES e MAS refrattaria al trattamento standard. La replica virale persistente (sostenuta in questo caso da co-infezione CMV e SARS-COV2), alimentando il meccanismo patogenetico IFN-driven della MAS, può rendere difficoltoso il mantenimento della risposta iniziale.

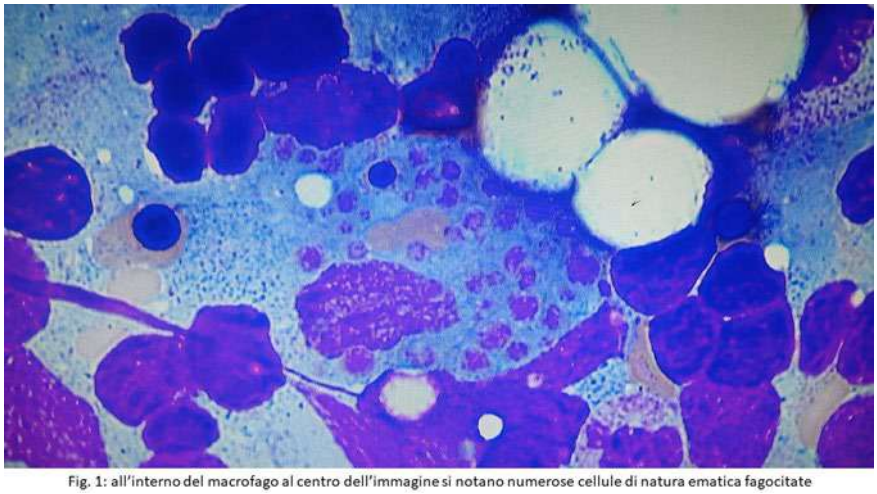


Fig. 1: all'interno del macrofago al centro dell'immagine si notano numerose cellule di natura ematica fagocitate

INDEX

PO:18:327

THE COMBINATION OF GENETIC, CYTOLOGICAL ANALYSIS, AND IMAGING MAY IMPROVE AND ACCELERATE THE DIAGNOSTIC PROCESS IN VEXAS PATIENTS

S. Bindoli [1], C. Baggio [1], R. Padoan [1], R. Bixio [2], R. Ramonda [1], A. Doria [1], P. Sfriso [1]
[1]UOC Reumatologia, DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]UOC Reumatologia, Università degli Studi di Verona

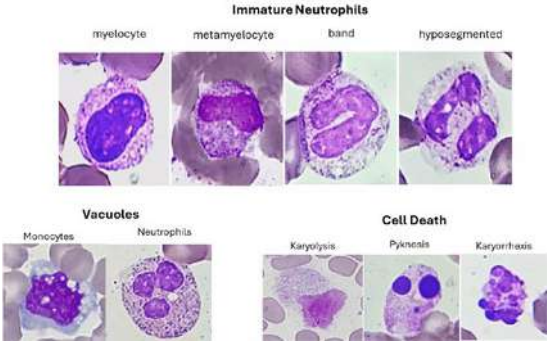
Scopo del lavoro. VEXAS is a newly described hemato-autoinflammatory syndrome resulting from somatic mutations in the UBA-1 gene. We aim to improve the diagnostic pathway in VEXAS patients by integrating genetics, imaging, and cytology.

Materiali e metodi. We gathered twelve (100%) suspected VEXAS males (mean age 75.5±6.1 years) and 16 healthy donors (HDs). Whole blood from patients was collected for exome analysis to assess the potential carriage of UBA1 mutations. In parallel, peripheral blood cells were examined. May-Grünwald Giemsa staining was used for studying cellular morphology, including cytoplasm, granules, and vacuoles and to perform a cytogenic evaluation of leucocytes. Interleukin (IL)-1β, TNFα, IL-1α, IL-18 and IL-8 were measured in plasma using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. As a preliminary work-up, a positron-emission tomography/computed tomography (PET-CT) scan was performed on 7/10 (70%) patients; the images were analysed drawing regions of interest (ROI), and a semi-quantitative analysis was performed by fixing Standardized Uptake Value (SUV).

Risultati. Table 1 shows the clinical and genetic characteristics of the patients. All patients (100%) presented mutations in UBA-1 gene. At cytology, hyposegmented and immature neutrophils were higher in VEXAS than HDs ($p<0.0001$). A moderate shift to the left (0.2 - 0.29) and a severe shift to the left (> 0.3) were observed in 3 and 7 VEXAS, respectively; this index was higher in VEXAS than HDs ($p<0.0001$). Vacuoles were observed in 10/12 (83%) patients and were absent in HDs ($p<0.0001$). No significant differences in the rate of binucleated monocytes between VEXAS and HDs were detected, but the percentage of vacuolated monocytes was higher in VEXAS ($p<0.05$). A significant difference in the rate of cell death between VEXAS and controls was observed ($p<0.001$). Regarding cytokines, no differences were found in the IL-1β levels between HDs and VEXAS. IL-18 ($p<0.0001$), IL-1α ($p<0.05$), TNFα ($p<0.01$) and IL-8 ($p<0.05$) levels were higher in VEXAS. The percentage of cell death positively correlated with IL-1β ($r = 0.840$, $p = 0.001$) and IL-8 ($r = 0.758$, $p = 0.006$). Finally, IL-8 levels positively correlated with the vacuoles ($r = 0.732$, $p = 0.009$) and micronuclei rate ($r=0.777$, $p=0.005$). All these findings were consistent with the suspected diagnosis (Figure 1). PET-CT scans showed diffuse uptakes mostly in the bone marrow and lymph nodes, supporting an inflammatory process and excluding neoplastic pathologies.

Conclusioni. This work seeks to advance a diagnostic pathway to better characterise VEXAS patients from the outset. The cytological evaluation appears to be a rapid and non-invasive way to detect abnormalities consistent with the diagnosis, while in waiting for genetics. PET-CT helps to rule out mimicking pathologies (e.g. lymphoproliferative other poly/monogenic autoinflammatory conditions), enabling in this way a prompt treatment start.





INDEX

PO:18:328

LO SPETTRO DERMATOLOGICO DELLA MALATTIA DI BEHÇET IN ITALIA: DATI DI REAL-LIFE DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA DEDICATO ALLA MALATTIA DI BEHÇET

A. Vitale [1], M. D'Onghia [2], E. Cinotti [2], A. Cartocci [2], V. Caggiano [1], L. Tognetti [2], J. Sota [1], S. Gentileschi [1], G. Lopalco [3], S. Guerriero [4], M. Govoni [5], S. Monti [6], P. Ruscitti [7], F. Li Gobbi [8], F. Carubbi [9], R. Giacomelli [10], F. Ciccia [11], M. Piga [12], G. Emmi [13], A.N. Olivieri [11], G.D. Sebastiani [14], F. Iannone [3], F. Ricci [15], C. Gaggiano [1], E. Bartoloni Bocci [16], O. Viapiana [17], B. Frediani [1], C. Fabiani [18], P. Rubegni [2], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena, Unità di Reumatologia, Siena; [2]Università di Siena, Unità di Dermatologia, Siena; [3]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Ionica (DiMePRe-J), Ospedal Policlinico, Università di Bari; [4]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari; [5]Unità di reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna-Ferrara, Università di Ferrara; [6]Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia; [7]Unità di Reumatologia, Università dell'Aquila; [8]Unità di Reumatologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; [9]Università dell'Aquila e ASL Avezzano-Sulmona-L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila; [10]Reumatologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Campus Biomedico, Roma; [11]Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [12]Unità di Reumatologia, Università e AOU di Cagliari; [13]Unità di Medicina Clinica e Reumatologia, Ospedale Universitario Cattinara, Trieste; [14]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [15]Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia e Spedali Civili di Brescia; [16]Unità di reumatologia, Università di Perugia; [17]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Unità di Reumatologia, Verona; [18]Unità di Oftalmologia, Policlinico Le Scotte, Università di Siena

Background. La malattia di Behçet (BD) è una malattia autoinfiammatoria eterogenea e multifattoriale caratterizzata da una moltitudine di manifestazioni cliniche. Le lesioni cutanee sono considerate segni distintivi della malattia. Tuttavia, ancora oggi manca una loro descrizione dettagliata nelle regioni con diffusione non endemica della malattia. Lo scopo di questo studio è stato dettagliare le manifestazioni cutanee della BD e la loro evoluzione durante il follow-up in Italia, nonché l'impatto prognostico dermatologico da parte di specifiche caratteristiche cutanee in pazienti con malattia di lunga data.

Metodi. I dati sono stati raccolti in modo duplice, sia retrospettivamente che prospetticamente, dal registro internazionale dell'AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) dedicato alla BD. Nell'analisi del decorso delle manifestazioni cutanee, è stata presa in considerazione la loro presenza distinguendola in costante o sporadica a seconda che fosse persistentemente riscontrata o riscontrata solo saltuariamente tra l'esordio di malattia e l'ultima visita di follow-up.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 458 pazienti italiani. Le ulcere orali (UO) (88.4%) e le ulcere genitali (UG) (52.6%), seguite dal coinvolgimento cutaneo (53.7%), rappresentavano le manifestazioni mucocutanee più comuni all'esordio della malattia. Al momento dell'arruolamento nel registro AIDA, 411 (93.8%) pazienti avevano sofferto di UO e 252 (57.9%) di UG; la pseudofollicolite (PF) rappresentava la manifestazione cutanea più comune (170 pazienti, 37.1%), seguita dall'eritema nodoso (EN) (102 pazienti, 22.3%), dalle ulcerazioni cutanee (9 pazienti, 2%) e dal pioderma gangrenoso (4 pazienti, 0.9%). Una visita di follow-up raccolta prospetticamente è stata eseguita in 261/458 pazienti; 24/148 (16.2%) soggetti che presentavano coinvolgimento cutaneo fin dall'esordio della BD hanno mantenuto le lesioni cutanee fino all'ultima visita di follow-up, mentre 120 (44.1%) pazienti hanno sofferto di coinvolgimento cutaneo in maniera sporadica. Al contrario, 94/113 (83.2%) pazienti che non presentavano coinvolgimento cutaneo all'esordio della malattia continuavano a non sviluppare lesioni cutanee in seguito. Alle visite di follow-up, il coinvolgimento cutaneo è stato osservato in 52 (20%) pazienti, con un'associazione statisticamente significativa tra PF e coinvolgimento cutaneo costante ($p = 0.031$).

Conclusioni. La BD in Italia è caratterizzata da un ampio spettro di presentazioni cliniche e manifestazioni cutanee in linea con quanto descritto nei paesi a prevalenza endemica. I pazienti con malattia cutanea all'esordio della sintomatologia sembrano essere destinati a presentare coinvolgimento cutaneo persistente durante il decorso di malattia; la presenza di PF sembrerebbe anticipare un andamento costante delle manifestazioni dermatologiche durante il decorso di malattia e dovrebbe spingere verso un'attenzione maggiore verso l'aspetto dermatologico della BD.

INDEX

PO:18:329

FLARES NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

F. Leone [1], C. Lombardi [1], P. Rubortone [2], F.G. Lazzaro [1], R. Masnata [1], M.R. Gigante [2], S.L. Bosello [2], A. Ortolan [2], M.A. D'Agostino [1,2]

[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Reumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Reumatologia, Roma

Obiettivi. Confrontare le caratteristiche cliniche e laboratoristiche all'esordio di malattia di Still dell'adulto (AOSD) dei pazienti con e senza flare nel corso del follow-up; valutare la frequenza dei flare nei pazienti non in terapia rispetto a quelli in terapia; confrontare la frequenza dei flare tra i pazienti in terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia convenzionali (cDMARD) e quelli in terapia con DMARD biologici (bDMARD).

Metodi. I pazienti con diagnosi di AOSD in follow-up presso il nostro centro dal 2000 al 2024, sono stati valutati retrospettivamente. Il flare di malattia è stato definito come un'improvvisa ricomparsa dei segni della malattia. Abbiamo definito come "in terapia" i pazienti in trattamento con cDMARD e/o bDMARD e/o prednisone equivalente >5 mg/die. Sono state eseguite misure statistiche descrittive, test chi-quadro per variabili categoriche e test di Mann-Whitney per variabili continue.

Risultati. Sono stati valutati 55 pazienti (23 maschi (41.8%)) con una mediana di follow-up di 78 mesi (IQR 32-120). L'età media alla diagnosi era di 40,5 +/- 16,95 anni. All'esordio i parametri laboratoristici erano i seguenti: valore mediano di proteina C-reattiva (PCR) 53 mg/L (IQR 30,15-166,5), valore mediano di ferritina 2084 mcg/L (IQR 1000-9015); il valore mediano di Pouchot score era di 5,5 (IQR 4-7). Di questi pazienti, 34 (61,8%) hanno avuto un flare (23/34 in terapia), 19 (34,5%) hanno avuto due flares (16/19 in terapia) e 8 (14,5%) hanno avuto tre flares (6/8 in terapia). Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti che hanno sperimentato/non hanno sperimentato flare in termini di sesso, età all'esordio, indice di massa corporea (BMI), esposizione a fumo, durata di malattia né in termini di parametri laboratoristici (PCR e ferritina) e di gravità della malattia misurata con Pouchot score all'esordio. Non è stato osservato un rischio maggiore di flare nei pazienti non in terapia rispetto a quelli in terapia: 61 flare totali, di cui 45 in corso di terapia e 16 non in terapia (p=0,46). Tra i pazienti in terapia al momento del flare, non è stata osservata alcuna differenza significativa (p=0,17) tra quelli che assumevano cDMARD (29/45), bDMARD (8/45) e solo glucocorticoidi (8/45).

Conclusioni. I risultati della nostra casistica, pur con i limiti di numerosità del campione, non permettono l'identificazione di fattori predittivi di flare. La tendenza ad un maggior rischio di flare nei pazienti in terapia rispetto ai pazienti non in terapia è verosimilmente spiegata dalla presenza di fenotipi clinici più aggressivi e più esigenti dal punto di vista terapeutico. Poiché al momento la scelta della prosecuzione a lungo termine della terapia è affidata all'intuito clinico, è necessario individuare i pazienti ad alto rischio di flare in modo da adottare strategie terapeutiche specifiche per questa categoria.

INDEX

PO:18:330

SINDROME VEXAS E RISCHIO INFETTIVO: ANALISI DI UNA COORTE E DESCRIZIONE DI UN CASO DI OSTEOMIELITE SEVERA IN CORSO DI FILGOTINIB

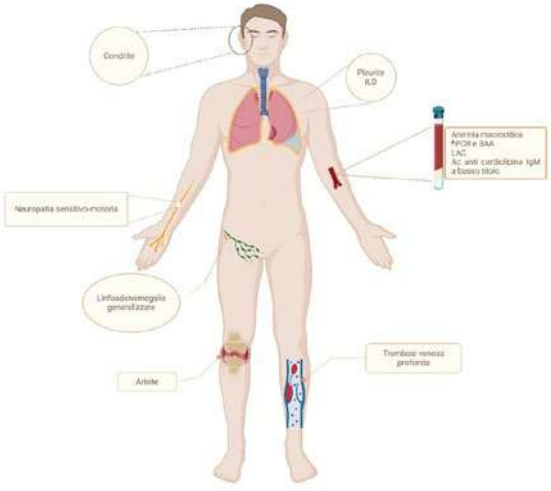
I. Guidea [1], C. Baggio [1], R. Bixio [2], A. Doria [1], P. Sfriso [1], S. Bindoli [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Università degli studi di Padova; [2]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Università degli studi di Verona

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS (Vacuoles, E1enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) è una malattia "emato-autoinfiammatoria" monogenica (mutazioni in UBA-1), con un largo spettro di manifestazioni cliniche dovute all'infiammazione sistemica ed alla frequente coesistenza di mielodisplasie. Le infezioni rappresentano una delle complicanze più severe. In questa analisi sono state descritte le manifestazioni infettive di un gruppo di pazienti affetti da sindrome VEXAS ed i relativi outcomes.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi 13 pazienti (età media 74 anni±7.2), afferenti a due Unità di Reumatologia (AO di Padova e AOUI di Verona), di cui dieci (77%) hanno sviluppato almeno un'infezione grave in corso di malattia. Le mutazioni a carico di UBA-1 erano: Met41Thr (5 pazienti), Met41Leu (3), Met41Val (1) e c.118-1G>C (1). Le terapie in corso al momento dell'infezione erano rappresentate da: glucocorticoidi (9 pazienti, dose media 15 mg/die), JAK inibitori (3 pazienti) e methotrexate (1 paziente).
Risultati. Cinque (50%) pazienti hanno contratto infezione da SARS-CoV2 (2 in forma lieve, 2 moderata e 1 grave); tre pazienti (30%) hanno presentato una polmonite, (2 da L.pneumophila ad esito fatale, 1 da H.huttiense con risoluzione); 1 paziente (10%) ha presentato un'endocardite batterica; un caso di difficile gestione è stato quello di un paziente di 86 anni, portatore di protesi d'anca bilaterale, con diagnosi di VEXAS da marzo 2023 (UBA1 c.118-1G>C). La Figura 1 ne illustra le principali manifestazioni cliniche e laboratoristiche. A seguito della diagnosi veniva intrapreso filgotinib 200 mg/die con progressivo beneficio clinico e bioumorale. Tuttavia, dopo sei mesi di terapia si manifestava iperpiressia con incremento della flogosi sistemica e una intensa coxalgia associata alla comparsa di una tumefazione teso-elastica in sede pertrocanterica destra. La TAC documentava una raccolta ascessuale nel contesto del muscolo ileopsoas con estensione in sede periprotesica coinvolgente anche i sottostanti piani muscolari. Dall'analisi microbiologica del liquido ascessuale emergeva la presenza di L.monocytogenes, mentre l'esame sul tessuto prelevato dopo toilette chirurgica documentava la presenza di P.mirabilis. La terapia con filgotinib veniva pertanto sospesa, con peggioramento sul piano ematologico (pancitopenia), necessità di supporto trasfusionale, sospensione dell'anticoagulazione, e contemporaneo sviluppo di multiple TVP agli arti inferiori e superiori. Il paziente veniva quindi trattato con antibioticoterapia e veniva mantenuta la sola terapia con prednisone 10 mg/die con lento ripristino della stabilità clinica.
Conclusioni. La sindrome VEXAS è associata ad un elevato rischio infettivo. Come recentemente riportato in letteratura 1 l'esordio di malattia >75 anni, la terapia con JAK-inibitori e l'uso prolungato dei glucocorticoidi sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni severe. Data la complessità ed il rischio di rapida evoluzione della malattia, è necessario provvedere all'inserimento di copertura di profilassi nei pazienti più a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. de Valence B, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Feb15; 83(3): 372-81.

Figura 1 Le manifestazioni cliniche e laboratoristiche



INDEX

PO:18:331

INIBIZIONE DELL'IL-1 IN PAZIENTI CON SINDROME DI SCHNITZLER: STUDIO MULTICENTRICO, DI REAL-LIFE, BASATO SUL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

A. Vitale [1], L. Calabrese [2], A. Cartocci [2], E. Martín-Nares [3], M. D'Onghia [2], V. Caggiano [1], J. Torres-Ruiz [3], O. Viapiana [4], K. Jahnz-Rozyk [5], K. Rybak [5], M. Frassi [6], F. Franceschini [6], F. Crisafulli [6], A. Tufan [7], A. Gidaro [8], F. Della Casa [9], I. Mormile [9], E. Cinotti [2], G. Lopalco [10], J. Sota [1], G. Emmi [11], A. Recke [12], S. Costi [13], P. Sfriso [14], S. Monti [15], C. Fabiani [16], B. Frediani [1], P. Rubegni [2], E. Wiesik-Szewczyk [5], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena, Unità di Reumatologia, Siena; [2]Università di Siena, Unità di Dermatologia, Siena; [3]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; [4]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Unità di Reumatologia, Verona; [5]Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Military Institute of Medicine, National Research Institu, Warsaw, Poland; [6]ASST Spedali Civili and Università di Brescia, Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; [7]Gazi University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey; [8]Ospedale Luigi Sacco, Università di Milano; [9]Sezione di Immunologia Clinica, Università di Napoli Federico II, Napoli; [10]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Ionica (DiMePRe-J), Ospedal Policlinico, Università di Bari; [11]Unità di Medicina Clinica e Reumatologia, Ospedale Universitario Cattinara, Trieste; [12]University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; [13]Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche dell'Adulto e del Bambino, Università di Milano; [14]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [15]Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia; [16]Unità di Oftalmologia, Policlinico Le Scotte, Università di Siena

Background. La sindrome di Schnitzler (SchS) è una malattia autoinfiammatoria rara caratterizzata da un primario coinvolgimento patogenetico dell'interleuchina (IL)-1. Pertanto, gli agenti anti-IL-1 sono attualmente considerati l'opzione terapeutica ottimale per i pazienti con SchS. Poiché i dati della real-life sono ancora limitati, l'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine degli inibitori dell'IL-1 anakinra e canakinumab impiegati in pazienti con SchS.

Materiali e metodi. I dati analizzati in questo studio sono stati estratti dal registro internazionale dell'AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) dedicato alla SchS.

Risultati. 28 pazienti con SchS, corrispondenti a 37 linee di trattamento, sono stati inclusi nello studio. Le percentuali dei pazienti che raggiungevano una risposta completa e parziale sono state rispettivamente del 73.08% e del 29.92% per anakinra e del 66.77% e del 33.33% per canakinumab. La Drug Retention Rate (DRR) trattamento con anakinra e canakinumab a 12, 36 e 60 mesi di follow-up erano rispettivamente dell'85.6%, 81.7% e 64.7%; la probabilità di sospendere gli inibitori dell'IL-1 a 12, 36 e 60 mesi a causa della perdita di efficacia era rispettivamente del 9.6%, 13.7% e 24.5%. I livelli massimi di proteina M IgG sono risultati significativamente più alti nei pazienti che hanno raggiunto una risposta parziale rispetto a quelli che hanno beneficiato di una risposta completa (p=0.032). La linfadenopatia rappresentava l'unico predittore di sospensione degli anti-IL-1 a causa della perdita di efficacia [HR 7.78 (CI: 1.27-47.9), p=0.027].

Conclusioni. Il presente studio conferma l'elevata efficacia degli inibitori dell'IL-1 nel controllare la SchS, inclusa la frequenza di risposta completa e parziale e la sopravvivenza a lungo termine. I livelli di proteina M IgG possono prevedere la risposta agli agenti anti-IL-1, mentre la presenza di linfadenopatia può anticipare la sospensione a causa della perdita di efficacia.

INDEX

PO:18:332

ESPERIENZE CLINICHE A CONFRONTO NEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI STILL DELL'ADULTO CON INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA 1

V. Spedicato, M. Morrone, M.G. Anelli, C. Scioscia, F. Iannone, G. Lopalco
Rheumatology Unit Department of Precision and Regenerative Medicine Jonian Area (DiPReMeJ), University of Bari

Scopo del lavoro. Il morbo di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia infiammatoria multisistemica rara, caratterizzata da febbre, leucocitosi, artromialgie e rash cutaneo. I glucocorticoidi rappresentano il trattamento di prima linea nella forma sistemica e la maggior parte delle linee guida raccomanda un'associazione precoce con csDMARD e bDMARD (anti-IL1 e anti-IL6) per permettere una rapida riduzione del dosaggio dello steroide, in modo da prevenirne gli effetti collaterali. Nelle forme articolari croniche è possibile utilizzare gli anti-TNF, che tuttavia hanno un'efficacia limitata nelle forme sistemiche. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia clinica degli inibitori dell'IL1 (anakinra e canakinumab).
Materiali e metodi. Abbiamo reclutato una coorte di 30 pazienti affetti da AOSD, seguiti presso il nostro centro e ne abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche (Fig. 1). Di questi, il 19% assumeva csDMARD (MTX, colchicina, SZS, ciclosporina), il 65% bDMARD in monoterapia e il 16% bDMARD in comboterapia. Il 20% era trattato con Anakinra, il 23% con Canakinumab, il 57% con altri farmaci (csDMARD, anti-TNF, anti-IL6 e antipiretici).
Risultati. Abbiamo selezionato 16 pazienti che assumevano anti-IL1 in mono e comboterapia, che presentavano al basale febbre, artralgia, rash cutaneo, mialgie ed erano in trattamento con steroide. Il 31% è stato trattato con canakinumab, il 69% con anakinra. Il 69% di questi riceveva il trattamento in prima linea, il 12% in seconda linea, il 13% in terza linea e il 6% in quarta linea. Si sono dimostrate delle riduzioni statisticamente significative in tutti i parametri clinici (febbre, rash, artralgia e mialgia) già dopo 6 mesi di trattamento (Fig. 2). Inoltre, questi pazienti presentavano una riduzione della ferritina e della PCR rispetto al basale, già a 6 mesi di terapia, risultato confermato anche al successivo follow up ($p<0.001$) (Fig. 3). È stato possibile effettuare anche un tapering dello steroide, con riduzioni statisticamente significative a 6 mesi e all'ultimo controllo ($p<0.01$) (Fig. 4). Anakinra ha, però, dimostrato una discontinuazione in 8 pazienti per inefficacia primaria nel 37.5%, inefficacia secondaria nel 12.5%, eventi avversi nel 37.5% e remissione nel 12.5%, per cui alcuni di questi pazienti hanno effettuato switch terapeutico a canakinumab. La curva di persistenza in terapia era sovrapponibile in chi assumeva mono e comboterapia e non era influenzata dalla linea di trattamento.
Conclusioni. Gli anti-IL1 rappresentano senza dubbio la pietra miliare per il trattamento dell'AOSD. Anakinra ha dimostrato una maggiore discontinuazione soprattutto per gli effetti avversi. Non c'è differenza nella persistenza in terapia a seconda della linea di trattamento e a seconda dell'associazione o meno a csDMARD. Inoltre, abbiamo notato una maggiore riduzione del dosaggio dei corticosteroidi con canakinumab.

Clinical features of 30 AOSD patients followed at Rheumatology Unit of Bari		
Sesso	n. (%), donne	16 (53.3)
BMI (25 pz)	media (SD)	25.94 (4.1)
Età esordio sintomi	media (SD)	42.4 (15.5)
Diagnosi entro un anno dall'esordio dei sintomi	n. (%)	14 (46.7)
Durata di malattia (mesi)	media (SD)	89.6 (54.4)
Diagnosi dopo un anno dall'esordio dei sintomi	n. (%)	15 (50)
Febbre	n. (%)	26 (86.7)
Skin Rash	n. (%)	18 (60)
Faringodinia	n. (%)	7 (23)
Mialgia	n. (%)	15 (50)
Artralgie	n. (%)	22 (73.3)
Epatite	n. (%)	1 (3.3)
TJC28	mediana (min-max)	4 (0-15)
SJC28	mediana (min-max)	0 (0-8)
Pericardite	n. (%)	4 (13.3)
Polmonite	n. (%)	0
Pleurite	n. (%)	5 (16.7)
PCR mg/dl	media (SD)	79.1 (75.6)
Ferritina ng/ml	media (SD)	4123.8 (4304.1)
Dose steroide mg/day (PDN-eq)	media (SD)	27.3 (16.4)

Fig.1

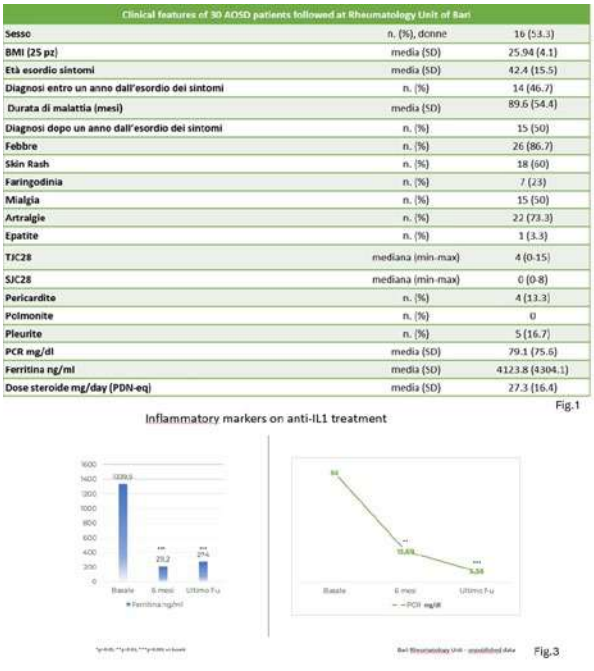


Fig.2

Fig.3

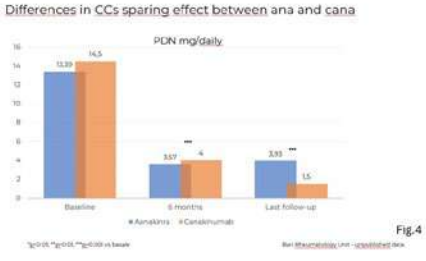


Fig.4

INDEX

PO:18:333

FEBBRI RICORRENTI DI ORIGINE AUTOINFIAMMATORIA, POSSIAMO PARLARE DI SURF (SYNDROME OF UNDIFFERENTIATED RECURRENT FEVER)? ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI IN ETÀ ADULTA

E. Manna [1], F. Bobbio Pallavicini [2], C. Montecucco [1], L. Obici [2]
[1]Università degli Studi di Pavia;
[2]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La febbre ricorrente associata a flogosi domina il quadro clinico in diverse malattie autoinfiammatorie. Oltre alle forme ereditarie, è stata recentemente definita in base a criteri clinici una nuova classe denominata SURF (1), che include pazienti con fenotipo simile alle malattie monogeniche in assenza di varianti genetiche di significato patologico e in assenza dei criteri per la diagnosi di PFAPA. Queste forme, dovute verosimilmente a una disfunzione dell'immunità innata (2), meritano di essere individuate per l'ottimizzazione del trattamento, evitando lo sviluppo di comorbilità.
Materiali e metodi. Descrizione di una casistica monocentrica di pazienti adulti con febbre ricorrente compatibile con l'ipotesi di malattia autoinfiammatoria monogenica, ricoverati presso un centro reumatologico di III Livello e per i quali è stata effettuata la ricerca delle principali mutazioni genetiche implicate.
Risultati. Su 209 ricoveri per FUO dal 2007 al 2023, 80 pazienti presentavano una febbre ricorrente da oltre 6 mesi compatibile con il sospetto di una malattia autoinfiammatoria ereditaria, essendo state preliminarmente escluse cause infettive, oncologiche o infiammatorie di altra natura. I dati clinici e laboratoristici sono risultati completi in 54 pazienti. Lo studio genetico ha confermato la diagnosi in 5 casi. La diagnosi conclusiva è stata morbo di Still in 10 pazienti, SURF in 13 e di altre patologie per i rimanenti (Tabella 1). Tutti i 13 pazienti inquadrati come SURF presentavano la triade di febbre ricorrente, artralgie/artrite e rialzo degli indici di flogosi oltre ad altri sintomi tipici (Tabella 2). In 11 su 13 pazienti si è osservata una soddisfacente risposta alla colchicina
Conclusioni. La recente definizione di SURF proposta da Papa R. et al. (3) consente di inquadrare una percentuale significativa di pazienti che presentano febbre ricorrente artrite/artralgie e rialzo degli indici di flogosi in età adulta.

BIBLIOGRAFIA
1. Broderick L. J. Allergy Clin. Immunol. 2020.
2. Luu I. Clin Immunol Orlando Fla 2021.
3. Papa R. J Clin Med. 2021.

DIAGNOSI	N	ETA' (anni)
Malattia autoinfiammatoria monogenica	5 (1 TRAPS, 2 FMF, 2 criopirinopatie)	43 (30-69)
Morbo di Still dell'adulto	10	43,9 (29-69)
Malattia di Behcet	6	37 (31-59)
Sindrome di Schnitzler	1	64
Sindrome VEXAS	1	73
Artrite infiammatoria (AR sieronegativa, UA, SpA)	4	42,3 (29-61)
Connettivite indifferenziata	1	57
Sindrome di Sweet	1	48
Malattia di Kikuchi	1	21
Neoplasia maligna	2 (LNH - K colon)	39,5 (22-57)
Morbo di Whipple	2	59 (57-61)
Persi al follow-up prima di una diagnosi definitiva	7	30,4 (19-54)
Malattia autoinfiammatoria non definita (SURF)	13	43,4 (22-70)

Tab 1 Diagnosi finali dei pazienti con FUO

CARATTERISTICHE	N
Febbre ricorrente (durata > 6 mesi), con diversi pattern e TC fino a 39°C	13
Rash cutaneo	2
Artralgie/artrite	13
Fatigue/malessere	13
Faringodinia	2
Aftosi	2
Linfoadenopatie	4
Dolore addominale	3
Epato/splenomegalia	0
Sierositi	5
Coinvolgimento infiammatorio oculare	2
Ulcere cutanee	1
LABORATORIO	
Aumento di PCR (≥ 0.5 mg/dl)	12
Aumento di VES	10
Anemia (Hb < 12 g/dl)	3
Terapia iniziale	
Colchicina	13

Tab 2 Caratteristiche dei pazienti con SURF

INDEX

PO:18:334

TRIGGERS E MANIFESTAZIONI LIFE-THREATENING NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

F. Leone [1], P. Rubortone [2], C. Lombardi [1], F.G. Lazzaro [1], M.R. Gigante [1], S.L. Bosello [1], A. Ortolan [1], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Reumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Reumatologia, Roma

Obiettivi. Individuare, qualora presenti, i triggers della malattia e/o delle riacutizzazioni nella malattia di Still dell'adulto (AOSD); valutare eventuali differenze nelle manifestazioni cliniche dei pazienti in cui sono stati identificati i triggers e dei pazienti in cui non sono stati identificati.
Metodi. I pazienti con diagnosi di AOSD in follow-up presso il nostro centro dal 2000 al 2024, sono stati valutati retrospettivamente. I trigger sono stati definiti come eventi potenzialmente perturbanti il sistema immunitario verificatisi entro due settimane dall'insorgenza delle manifestazioni della malattia. Pleuropericardite, miocardite, coagulazione intravascolare disseminata (DIC) e sindrome da attivazione macrofagica (MAS) sono state definite condizioni life-threatening (LT). I dati sono stati esaminati descrittivamente come frequenza (percentuale) o mediana (range interquartilico)/media (deviazione standard). Sono state eseguite misure statistiche descrittive, test chi-quadro per variabili categoriche e test di Mann-Whitney per variabili continue. I valori p <0,05 sono stati considerati significativi.
Risultati. Sono stati valutati 55 pazienti (32 femmine (58.1%), 23 maschi (41.8%)) con una mediana di follow-up di 78 mesi (IQR 32-120). L'età media alla diagnosi era di 40,5 +/- 16,95 anni. All'esordio il valore mediano di proteina C-reattiva (PCR) era 53 mg/L (IQR 30,15-166,5), il valore mediano di ferritina 2084 mcg/L (IQR 1000-9015); il valore mediano di Pouchot score 5,5 (IQR 4-7). In 20 pazienti (36,4%) sono stati individuati dei trigger di esordio o di flare, di cui 16 di natura infettiva, 2 vaccinali, 1 gravidanza, 1 intervento chirurgico. In totale 19 pazienti hanno riportato eventi LT all'esordio o in corso di follow-up: 12 pleuropericardite, 2 pleuropericardite e miocardite, 1 miocardite, 1 DIC, 1 DIC e MAS, 2 MAS. Un numero significativamente maggiore di pazienti in cui è stato individuato un trigger (13/20) ha presentato eventi LT rispetto ai pazienti per cui non è stato individuato uno specifico trigger (8/35; OR 6,27; CI 95% 1,8-20,2; p=0,003).
Conclusioni. Dai risultati emersi da questo studio, la presenza di fattori verosimilmente scatenanti la malattia si associa a fenotipi più aggressivi. Si potrebbe ipotizzare che la perturbazione dell'omeostasi immunologica, quando causata da eventi esterni, determini un maggiore storm citochinico. Dati su un numero maggiore di pazienti permetteranno di confermare questi risultati.

INDEX

PO:18:335

PPAR BETA/DELTA TARGETING AS A POSSIBLE ROUTE TO CONTROL AUTOIMMUNE OVERREACTION: EVIDENCE FROM HUMAN IN VITRO STUDY

G. La Spina [1], G. Farina [2], M. Sottili [3], G. Buoncuore [1], C. Alessandri [1], F. Ceccarelli [1], F. Conti [1], F.R. Spinelli [1], C. Crescioli [2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università degli Studi di Roma;
[2]Dipartimento di Scienze del Movimento, dell'Uomo e della Salute, Università di Roma Foro Italico, Roma;
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi Firenze

Aim of the study. An overreactive immune profile in which IFN-gamma signal deregulation precedes IFN-alpha aberrant profile and clinical manifestation, is involved in the pathogenesis of autoimmune diseases, i.e., Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (Spinelli et al. 2023). The chemokine CXCL10 acts at IFN- gamma/IFN-alpha signaling intersection and plays an early role in initiation and progression of autoimmune response (Lee et al. 2009). The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) beta/delta has emerged to function as a "molecular brake" in autoimmunity, limiting self-overreaction (Dunn et al. 2010).
This study investigates the impact of PPAR beta/delta activation by its specific ligand carbaprostacylin (CARB) on CXCL10 secretion and expression in human CD4+ T cells and dendritic cells (DCs), both widely engaged in autoimmune disease pathogenesis. TNF-alpha, IFN-gamma and IL-10 profile was also investigated. PPAR-gamma agonist rosiglitazone (RGZ) was used to verify drug class-related effects.
Materials and methods. Human CD4+ T cells and DCs were obtained from healthy donors and activated for 24-48h with P/I and LPS, respectively, as previously described (Sottili et al. 2022).
Cell supernatants were tested by Luminex for CXCL10, TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 level after the treatment with CARB or RGZ [10μM and 5μM near-therapy doses, respectively] at both time points. Specific mRNA for the same analyte pattern was investigated by Real Time q-PCR in extracts from cells in the same experimental conditions after 24h. Cells maintained in media w/ vehicle w/o stimuli were used as control. Statistical analysis was performed with SPSS 12.0 software package; p value less than 0.05 was considered significant.
Results. CXCL10 secretion was significantly reduced in CD4+ T cells and DCs 24 and 48h after CARB vs. P/I- or LPS-induced treatment ($p<0.05$ or $p<0.01$). While CARB significantly decreased TNF-alpha release induced in CD4+T cells and DCs at both time points, IFN-gamma secretion decreased only in DCs ($p<0.05$ or $p<0.01$ vs. induced secretion). mRNA expression was found significantly reduced ($p<0.01$), except for TNF-alpha in CD4+ T cells. CARB did not affect induced IL-10 secretion in CD4+ T cells and DCs, albeit the specific mRNA was up- or downregulated, respectively. RGZ never modified protein release and mRNA expression, except for CXCL10 release reduced after 48h in CD4+ T cells ($p<0.01$) (Figure 1 a-h).
Conclusion. The selective targeting of PPAR beta/delta in human CD4+ T cells and DCs significantly downregulated CXCL10, TNF-alpha and IFN-gamma, and might explain at least in part its role as a molecular brake in autoimmunity. The reduction of CXCL10 might be particularly relevant due to its early role at IFN-gamma/IFN-alpha signaling intersection. In this scenario, re-thinking of PPAR beta/delta agonists for therapeutic purposes in autoimmunity management might be suggested.

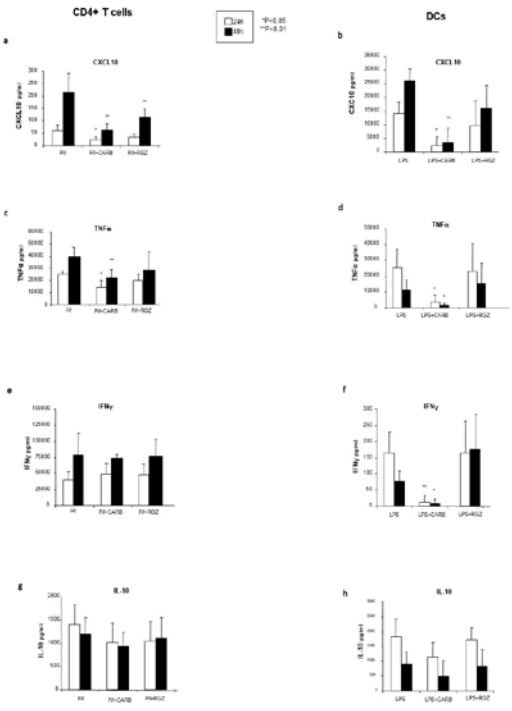


Figure 1. Effect of CARB or RGZ treatment in human CD4+T cells and DCs after 24-48h. **a,b** CXCL10 protein release in P/I-induced CD4+ T cells and LPS induced DCs. **c,d** TNFα secretion in CD4+T cells and DCs. **e,f** Release of IFNγ in P/I-induced CD4+ T cells and LPS-induced DCs. **g,h** IL-10 secretion in P/I-induced CD4+ T cells and LPS-induced DCs.
($p<0.05$ or $p<0.01$ vs. treatment-induced cells); CARB, Carbaprostacyclin; RGZ, Rosiglitazone.

INDEX

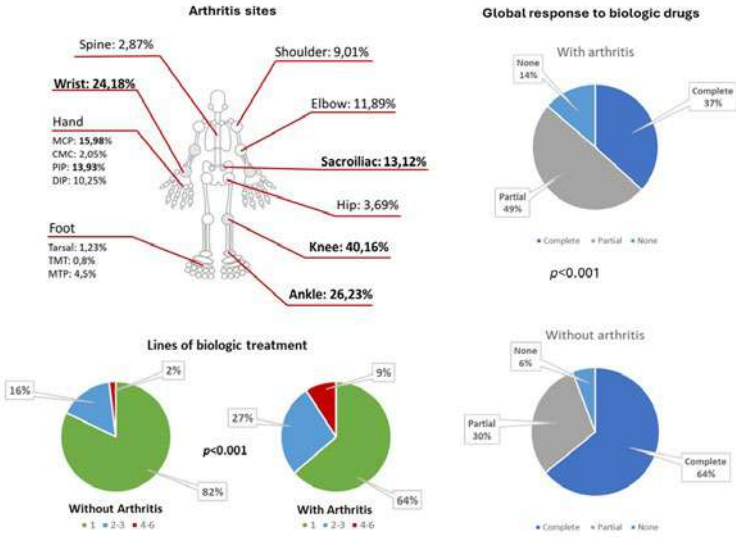
PO:18:336

L'ARTRITE NELLA MALATTIA DI BEHÇET: DATI DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA NETWORK

S. Gentileschi [1], C. Gaggiano [1], G. Lopalco [2], J. Sota [1], M. Govoni [3], A. Iagnocco [4], M. Piga [5], A. Vitale [1], S. Monti [6], P. Ruscitti [7], V. Caggiano [1], F. Carubbi [7], R. Giacomelli [8], P. Triggianese [9], M. Frassi [10], F. Ciccia [11], G. Emmi [12], O. Viapiana [13], S. Buonanno [1], G.D. Sebastiani [14], S. Costi [15], M. Cattalini [10], E. Bartoloni Bocci [16], S. Guiducci [17], A. Conforti [18], C. Baldi [1], P. Falsetti [1], C. Fabiani [1], B. Frediani [1], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena e Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; [2]Università di Bari e Policlinico di Bari; [3]Università di Ferrara e Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; [4]Università di Torino; [5]Università di Cagliari e AOU di Cagliari; [6]Università di Pavia e IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, Pavia; [7]Università de L'Aquila; [8]Università Campus Bio-Medico e Fondazione Campus Bio-Medico, Roma; [9]Università e Policlinico di Tor Vergata, Roma; [10]Università di Brescia e Spedali Civili, Brescia; [11]Università Federico II, Napoli; [12]Università di Trieste e Ospedale Universitario Cattinara, Trieste; [13]Università di Verona; [14]Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [15]ASST Gaetano Pini, Milano; [16]Università di Perugia; [17]Università di Firenze; [18]Ospedale San Paolo di Civitavecchia

Scopo del lavoro. La Malattia di Behçet (MB) è una patologia clinicamente eterogenea, caratterizzata dalla predilezione per le superfici di barriera, nonché per i tessuti suscettibili alla meccano-infiammazione, come le entesi e i vasi.
Gli obiettivi di questo lavoro sono: (1) descrivere le caratteristiche cliniche dell'artrite associata alla MB; (2) descrivere gli aspetti clinici e terapeutici correlati alla presenza di artrite nei pazienti con MB.
Materiali e metodi. Studio osservazionale basato sul registro internazionale della Malattia di Behçet dell'AIDA Network.
Risultati. Sono stati arruolati 954 pazienti affetti da MB. Tra questi, 244 (25,6%) riferivano almeno un episodio di artrite durante il corso della malattia. Il 21,3% di essi presentava una monoartrite, il 46,7% una oligoartrite e il 20,5% una poliartrite. Le ginocchia erano coinvolte nel 40,2% dei pazienti, le caviglie nel 26,2%, i polsi nel 24,2%, le articolazioni metacarpo-falangee nel 16,0%, le interfalangee prossimali nel 13,9% le sacroiliache 13,1%. Nel 6,6% dei casi, l'artrite aveva caratteristiche erosive.
L'artrite era significativamente associata al sesso femminile (p=0,002), all'HLA-B51 (p<0,001), alla presenza di aftosi orale (p<0,001), aftosi genitale (p<0,001), eritema nodoso (p<0,001), pseudofollicolite (p=0,001), sintomi gastrointestinali (p<0,001, non significativo includendo solo i pazienti con lesioni endoscopiche documentate), coinvolgimento del sistema nervoso periferico (p<0,001), manifestazioni psichiatriche (p=0,03), disturbi del sonno (p=0,002) e febbre (p<0,001). Non è emersa alcuna associazione tra artrite e coinvolgimento oculare o vascolare (p=0,23, p=0,06, rispettivamente).
Idrossiclorochina, metotrexato e sulfasalazina sono stati impiegati più frequentemente nei pazienti con artrite (6,9%, 14,4% e 7,5%, rispettivamente) rispetto a quelli senza artrite (0,2%, 4,0% e 1,3%, rispettivamente) (p<0,001). Non sono emerse differenze nella risposta terapeutica dell'artrite (completa versus nessuna/parziale risposta) ai diversi immunosoppressori convenzionali (p=0,61). Tutti gli inibitori del TNFα, ad eccezione di infliximab, e secukinumab erano impiegati più frequentemente nei pazienti con artrite rispetto a quelli senza artrite (p<0,001). In presenza di artrite, i farmaci biologici erano più frequentemente associati a metotrexato o sulfasalazina (p<0,001 e p=0,001, rispettivamente); al contrario, azatioprina, ciclosporina A e micofenolato Mofetile erano impiegati meno frequentemente nelle terapie di combinazione nei pazienti con artrite (p=0,001, p=0,003 e p<0,001, rispettivamente). La risposta terapeutica globale alle terapie biologiche era valutata come "parziale" o "assente" più frequentemente nei pazienti con artrite rispetto a quelli senza artrite (p<0,001).
Conclusioni. L'artrite è presente in un quarto dei pazienti affetti da MB. Ginocchia, caviglie e polsi sono le sedi più frequentemente coinvolte. Metotrexato, sulfasalazina e inibitori del TNFα sono i farmaci più usati nel trattamento dell'artrite nella MB. I pazienti con MB e coinvolgimento articolare raggiungono meno frequentemente la remissione in terapia con farmaci biologici.



INDEX

PO:18:337

FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF PYRIN AND CYTOLOGICAL EVALUATION OF LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH R202Q MEFV VARIATION

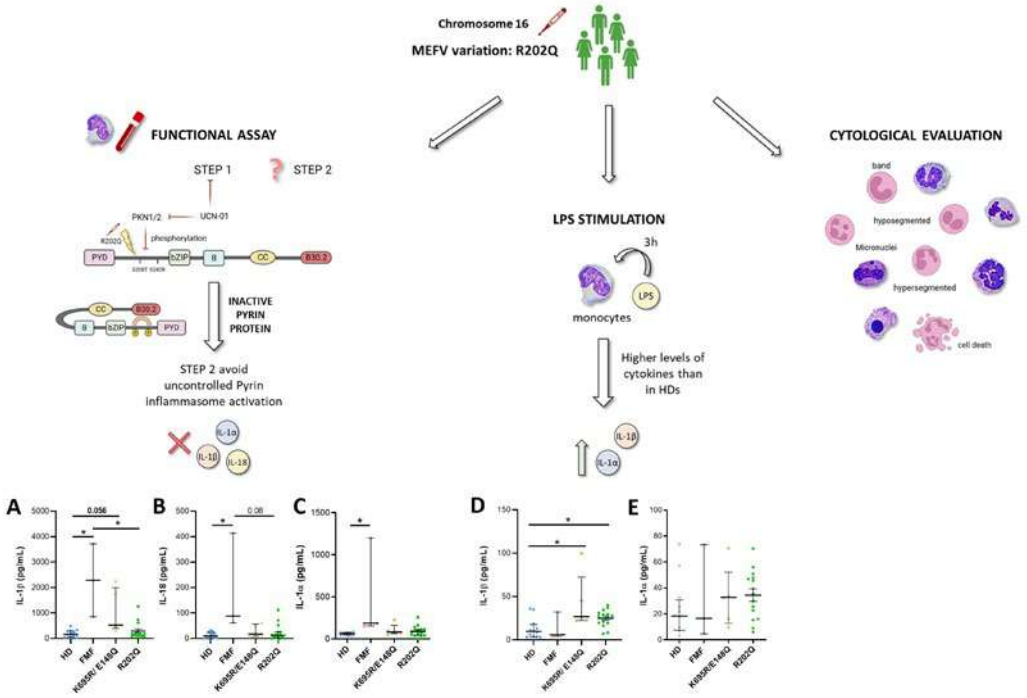
C. Baggio, S. Bindoli, I. Guidea, A. Doria, F. Oliviero, P. Sfriso
Università di Padova, Dipartimento di Medicina (DIMED), Unità di Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Familial Mediterranean fever (FMF) is caused by mutations in the MEFV gene, which encodes for Pyrin. Although genetic testing is widely implemented for FMF diagnosis, the interpretation of genetic results is often challenging. Therefore, the objective of this project was to characterize R202Q MEFV alteration through a functional test. Furthermore, we hypothesize that in these patients inflammation could affect genomic stability, leukocyte cell death, and neutrophilic (N) subsets.

Materiali e metodi. Primary monocytes were isolated from 15 patients with R202Q alteration along with 8 patients with FMF and 12 healthy donors (HD). Primary monocytes were incubated for 3h in the presence of LPS (10 ng/ml) or LPS + UCN-01 (12.5 μM). Monocytes were also pretreated with colchicine to assess its anti-inflammatory effect. Finally, we evaluated the levels of IL-1β, IL-18 and IL-1α by ELISA. May Grunwald-Giemsa staining was used to perform a cytogenic evaluation of leucocytes in air-dried blood smears.

Risultati. We found no significant differences between the levels of IL-1β and IL-18 in monocytes treated with LPS + UCN-01 from patients with R202Q variation and HD (Fig. A - B). In sharp contrast, monocytes from FMF patients released moderate to high levels of IL-1β and IL-18, leading to an average level 12-fold higher than the average level in the supernatant of HD monocytes ($p<0.05$). Intracellular IL-1β (pro-IL-1β) levels in monocytes treated with LPS + UCN-01 were lower in FMF patients than in the other groups. The same trend has also been observed for IL-1α ($p<0.05$) (Fig. C). Colchicine treatment reduced the levels of IL-1β and IL-18 about 30-fold in monocytes from FMF patients treated with LPS + UCN-01 ($p<0.05$). Conversely, in patients with R202Q and HD, colchicine treatment reduced IL-1β release only about 4-fold. Levels of IL-1 released from monocytes stimulated only with LPS was higher in R202Q patients than HD ($p<0.05$) (Fig. D - E). Preliminary experiments were conducted also on whole blood (Figure 7). The results were comparable to those obtained with the functional assay conducted on monocytes. Finally, we found that immature N were higher R202Q patients than in HD ($p<0.01$). In addition, we found an higher percentage of hypersegmented N ($p<0.01$) and N with micronuclei and buds in FMF and R202Q patients than in HD ($p<0.01$). Finally, although not significant, we found an higher cell date rate in leukocytes from R202Q patients than in HD ($p = 0.068$).

Conclusioni. Functional evaluation showed that the R202Q Pyrin variant responded similarly to wild- type Pyrin. Technical optimization showed this functional assay can be performed using a small volume of human whole blood to support FMF diagnosis. Cytologic PMN alterations could have a role in FMF pathophysiology influencing the resolution or chronicization of inflammation.



INDEX

PO:18:338

RISK FOR CANCER DEVELOPMENT IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND ASSOCIATED PREDISPOSING FACTORS: AN AMBIDIRECTIONAL COHORT STUDY FROM THE INTERNATIONAL AIDA NETWORK REGISTRIES

A. Vitale [1], V. Caggiano [1], A. Tufan [2], G. Ragab [3], E.D. Batu [4], P. Portincasa [5], E. Aragona [6], J. Sota [1], G. Conti [7], A. de Paulis [8], D. Rigante [9], A.N. Olivieri [10], A. Sahin [11], G. Lopalco [5], M. Cattalini [12], M.C. Maggio [13], A. Insalaco [14], P.P. Sfikakis [15], E. Verrecchia [9], A. Cauli [16], C. Gaggiano [1], J. Sbalchiero [1], P. Sfriso [17], J. Hernández-Rodríguez [18], P. Parronchi [19], D. Opris-Belinski [20], B. Frediani [1], C. Fabiani [1], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena; [2]Gazi University Hospital, Ankara, Turkey; [3]Cairo University, Giza, Egypt; [4]Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey; [5]University of Bari Aldo Moro, Bari; [6]Ospedali Riuniti Villa Sofia-Vincenzo Cervello, Palermo; [7]Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina, Turkey; [8]University of Naples Federico II, Napoli; [9]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [10]University of Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [11]Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty, Sivas, Turkey; [12]University of Brescia and Spedali Civili of Brescia; [13]University of Palermo; [14]Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [15]National and Kapodistrian University of Athens, Atene, Greece; [16]University and AOU of Cagliari; [17]University of Padua, Padova; [18]University of Barcelona, Barcellona, Italy, [19]University of Florence, Firenze; [20]Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Objective. Inflammation has been implicated in an elevated susceptibility to cancer development, while the activation of the innate immune system may mitigate the risk of malignancies. Familial Mediterranean fever (FMF) constitutes a severe systemic inflammatory disorder and represents a paradigm of innate immunity dysregulation. Consequently, this study aims to assess the cancer development risk in FMF.

Methods. The risk ratio (RR) for malignancies was independently compared between FMF patients and individuals with fibromyalgia, Still's disease, and Behçet's disease. Clinical parameters associated with cancer development in FMF patients were investigated via binary logistic regression.

Results. A cohort comprising 580 FMF patients, 102 fibromyalgia subjects, 1012 Behçet's disease patients, and 497 Still's disease patients was analyzed. The RR for malignant neoplasm occurrence was 0.26 (95% Confidence Interval [CI.] 0.10-0.73, p=0.006) in FMF patients compared to fibromyalgia subjects. Furthermore, the RR for malignant cancer incidence was 0.51 (95% CI. 0.23-1.16, p=0.10) in FMF patients compared to Still's disease and 0.60 (95% CI. 0.29-1.28, p=0.18) compared to Behçet's disease. The figure provides information about the RR for cancer development in patients with FMF compared to othe patients goups agter adjustment for age at enrollement, ethnicity, tabagism, biologic therapy employement, anti-interleukin-1 use. Logistic regression analysis revealed that the risk of malignant neoplasm occurrence in FMF patients was associated with the age at disease onset (Beta1 = 0.039, 95% CI. 0.001-0.071, p=0.02), age at diagnosis (Beta1 = 0.048, 95% CI. 0.039-0.085, p=0.006), age at enrollment (Beta1 = 0.05, 95% CI. 0.007-0.068, p=0.01), number of attacks per year (Beta1 = 0.011, 95% CI. 0.001- 0.019, p=0.008), use of biotechnological agents (Beta1 = 1.77, 95% CI. 0.43-3.19, p=0.009), and use of anti-IL-1 agents (Beta1 = 2.089, 95% CI. 0.7-3.5, p=0.002).

Conclusions. The cancer risk is reduced in Caucasic FMF patients; however, in cases where malignant neoplasms manifest, they tend to be more prevalent among FMF patients exhibiting a severe disease phenotype and demonstrating resistance to colchicine treatment.

A

Groups	FMF	FS	RR	p-value
FMF versus FS	9	6	0.26	0.006
Age < 30 years	1	0	0.22	0.22
Age > 30 years	8	6	0.58	0.3
Age < 40 years	4	1	0.17	0.07
Age > 40 years	5	5	0.62	0.62
Age < 50 years	6	1	0.59	0.61
Age > 50 years	3	5	0.56	0.4
Age < 60 years	7	2	0.52	0.4
Age > 60 years	2	4	0.7	0.7
Caucasics	9	6	0.27	0.006
Not Caucasics	0	0	0.18	0.17

B

Groups	FMF	SD	RR	p-value
FMF versus SD	9	15	0.51	0.1
Age < 30 years	1	0	1.01	1.00
Age > 30 years	8	15	0.66	0.32
Age < 40 years	4	0	1.96	0.49
Age > 40 years	5	15	0.45	0.1
Age < 50 years	6	6	0.86	0.79
Age > 50 years	3	9	0.59	0.4
Age < 60 years	7	10	0.59	0.29
Age > 60 years	2	5	0.95	0.95
Tabagism Yes	3	4	0.68	0.6
Tabagism No	6	11	0.66	0.4
Caucasics	9	13	0.63	0.28
Not Caucasics	0	2	0.26	0.21
Biologic use Yes	5	7	1.57	0.43
Biologic use No	4	8	0.28	0.03
IL-1 antagonists Yes	5	7	1.52	0.46
IL-1 antagonists No	4	8	0.31	0.04

C

Groups	FMF	BD	RR	p-value
FMF versus BD	14	26	0.51	0.18
Age < 30 years	1	3	0.28	0.23
Age > 30 years	8	23	1.02	0.96
Age < 40 years	4	6	0.88	0.81
Age > 40 years	5	20	0.77	0.6
Age < 50 years	6	12	0.79	0.63
Age > 50 years	3	14	0.73	0.61
Age < 60 years	7	21	0.58	0.2
Age > 60 years	2	5	1.22	0.81
Tabagism Yes	3	9	1	0.99
Tabagism No	6	17	0.64	0.34
Caucasics	9	22	0.66	0.28
Not Caucasics	0	4	0.46	0.47
Biologic use Yes	4	14	1.01	0.98
Biologic use No	5	12	0.56	0.27
IL-1 antagonists Yes	5	2	0.9	0.9
IL-1 antagonists No	4	24	0.33	0.03

INDEX

PO:18:340

IMPATTO DI HLA-B51 SULL'UVEITE E SULLA VASCULITE RETINICA: DATI DAL NETWORK INTERNAZIONALE AIDA SULLE PATOLOGIE INFIAMMATORIE OCULARI

J. Sota [1], S. Guerriero [2], G. Lopalco [3], A. Tufan [4], G. Ragab [5], I. Almaghlouth [6], M. Govoni [7], P.P. Sfikakis [8], M. Frassi [9], A. Vitale [1], P. Triggianese [10], M.S. Chimenti [10], M. Piga [11], S. Monti [12], G.D. Sebastiani [13], A. Conforti [14], S. Gentileschi [1], G. Emmi [15], M. Tarsia [1], P. Ruscitti [16], O. Viapiana [17], G. Hatemi [18], F. Crisafulli [9], A. Iagnocco [19], F. Iannone [3], V. Caggiano [1], C. Gaggiano [1], B. Frediani [1], L. Cantarini [1], C. Fabiani [20]

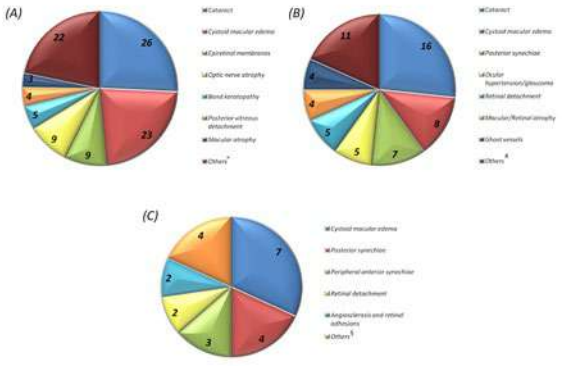
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. Reumatologia, AOUS, Siena; [2]Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, Bari; [3]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Unità di Reumatologia, Bari; [4]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gazi University Hospital, Ankara, Turkey; [5]Internal Medicine Department, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Cairo, Egypt; [6]Rheumatology Unit, Department of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [7]Dipartimento di Scienze Mediche, Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna-Ferrara; [8]Joint Academic Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Atene, Greece; [9]Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Spedali Civili, Brescia; [10]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Roma; [11]Dipartimento di Scienze Mediche, Unità di Reumatologia, Cagliari; [12]IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, University of Pavia, Unità di Reumatologia, Pavia; [13]U.O.C. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; [14]U.O. Medicina Generale, Ospedale San Paolo di Civitavecchia, ASL Roma 4, Roma; [15]Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Reumatologia e Medicina Clinica, Triesta; [16]Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologia, Unità di Reumatologia, L'Aquila; [17]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona; [18]Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Cerrahpasa Medical School, Istanbul, Turkey; [19]Academic Rheumatology Center, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; [20]Dipartimenti di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Oculistica, AOUS, Siena

Scopo del lavoro. L'uveite rappresenta una causa prevenibile di cecità a livello mondiale con alto impatto sulla qualità di vita, comportando di conseguenza elevati costi socioeconomici. Nella complessa patogenesi dell'uveite, un ruolo importante è rivestito dell'antigene leucocitario umano (HLA). La rilevanza clinica dell'HLA-B51 nell'uveite associata alla malattia di Behçet (MB) e nell'uveite non infettiva (UNI) non associata a MB, rimane in gran parte sconosciuta.

Materiali e metodi. I dati del presente studio sono stati raccolti prospetticamente dal network Internazionale AIDA per i Registri relativi alla MB e all'UNI. Sono state valutate le differenze tra i gruppi (UNI non correlata a MB e positiva per HLA-B51, uveite associata a MB positiva per HLA-B51 e uveite associata a MB negativa per HLA-B51) in termini di complicanze oculari, acuità visiva (VA) misurata con l'acuità visiva corretta (BCVA), pattern anatomico dell'uveite, vasculite retinica (VR) ed edema maculare nel tempo.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 213 pazienti per un totale di 341 occhi. Non sono emerse differenze nelle complicanze oculari tra i tre gruppi (p=0,465). Nello specifico, sono state individuate 101 complicanze in 56 su 171 occhi (32,7%) per l'uveite correlata alla BD positiva per HLA-B51, 60 complicanze in 31 su 120 occhi (25,8%) per l'uveite correlata alla BD negativa per HLA-B51 e 22 complicanze in 12 su 50 occhi (24,0%) nei pazienti con NIU positivi per HLA-B51. Le complicanze più frequenti rilevate nell'intera coorte erano rappresentate dalla cataratta (n=42, 12,31%), seguita dall'edema maculare (n=38, 11,1%), dalle membrane epiretiniche (n=12, 3,5%), dalle sinechie posteriori (n=11, 3,2%), dall'atrofia del nervo ottico (n=9, 2,6%), dal distacco della retina (n=9, 2,6%), dall'ipertensione oculare o dal glaucoma (n=7, 2,1%) e dalle sinechie anteriori periferiche (n=7, 2,1%). Per quanto riguarda la VA, è stata rilevata una differenza significativa nella BCVA mediana (p=0,046), che non è stata mantenuta dopo la correzione di Bonferroni (p=0,060). La VR era significativamente più prevalente nei pazienti affetti da UNI che risultavano positivi per HLA-B51, indipendentemente dalla diagnosi sistemica di MB (p=0,025). Non sono emerse differenze tra i tre gruppi per quanto riguarda la frequenza di edema maculare (p=0,99).

Conclusioni. I pazienti affetti da UNI e positivi per HLA-B51, indipendentemente dalla diagnosi sistemica associata, mostrano un decorso della malattia grave associata ad una prognosi oculare infausta. Il tasso di complicanze oculari irreversibili così come la VA sono comparabili tra i pazienti affetti da NIU non correlati a MB positivi per HLA-B51 e quelli con uveite associata a MB. I pazienti con UNI che risultano positivi per HLA-B51 mostrano una maggiore probabilità di sviluppare VR, indipendentemente dalla diagnosi sistemica di MB. Pertanto, è consigliabile eseguire la tipizzazione HLA locus B nei pazienti con UNI o VR, anche in assenza delle tipiche caratteristiche della MB.



INDEX

PO:18:341

DIAGNOSI, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP DI PAZIENTI CON SINDROME VEXAS: ANALISI RETROSPETTIVA E PROSPETTICA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

F. Angeli [1], L. Petraglia [1], F. Crisafulli [1], C. Cattaneo [2], D. Bertoli [3], A. Tucci [2], F. Franceschini [1], M. Frassi [1]
[1]ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; [2]ASST Spedali Civili di Brescia, UO Ematologia, Brescia; [3]ASST Spedali Civili di Brescia, UO Laboratorio Centrale Analisi Chimico Cliniche Oncologia Molecolare, Brescia

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) è una malattia autoinfiammatoria caratterizzata dalla presenza di una mutazione somatica del gene UBA1, che spesso coesiste con la sindrome mielodisplastica (MDS). Scopo del lavoro è descrivere le principali manifestazioni cliniche, l'approccio terapeutico e il follow-up di pazienti con VEXAS seguiti presso il nostro centro.
Materiali e metodi. Dati clinici dei pazienti con VEXAS seguiti presso il nostro centro sono stati raccolti in modo retrospettivo fino a dicembre 2022, prospetticamente da gennaio a dicembre 2023. La mutazione UBA1 è stata ricercata tramite tecnica Sanger.
Risultati. Sono stati inclusi 6 pazienti maschi con VEXAS: età mediana all'esordio dei sintomi 67.4 anni (IQR 63-77), età mediana alla diagnosi 74 anni (64-83) in 4 pazienti, con ritardo diagnostico di 3 anni; 2 diagnosi sono state effettuate post-mortem. La Tab. 1 riporta le caratteristiche cliniche-demografiche.
La biopsia osteo-midollare era disponibile in 5 casi (tutti con vacuoli intracitoplasmatici nei precursori eritroidi e mieloidi); 4 pazienti (67%) presentavano MDS.
Tutti i pazienti hanno assunto prednisone (dosaggio mediano minimo: 10,1mg/die (5-18,5); massimo: 39,5mg/die (25-50); durante ospedalizzazioni 43,5mg/die (0-100). È stato inoltre osservato un aumento progressivo della dose mediana giornaliera (Fig. 1).
Tre pazienti hanno ricevuto tocilizumab (durata media trattamento: 15 mesi (4-26)); 4 anakinra (4,7 mesi (1-14)) interrotto per reazioni cutanee febbrili farmaco-indotte; 3 baricitinib (3,6 mesi (1-6)). Ruxolitinib è stato utilizzato in 2 pazienti con un ottimale controllo della malattia. Un paziente è stato trattato con azacitidina sospesa per reazione avversa.
Il numero medio di ospedalizzazioni è stato di 5,8 (3-12), durata mediana di 15,9 giorni (1-60), con aumento significativo di 2,65 giorni/anno di malattia al progredire della malattia (p-value= 0,0091). La sopravvivenza mediana è stata di 67 mesi, e a 5 anni del 67%. In totale, dall'esordio della malattia, si sono osservati 4 decessi (67%) per infezioni batteriche, con un tempo mediano dall'esordio dei sintomi di 45 mesi (28-73).
Conclusioni. Nella nostra corte il numero limitato di pazienti e la scarsa eterogeneità delle mutazioni UBA1 non hanno permesso di evidenziare differenze fenotipiche di malattia. L'insorgenza dei sintomi è avvenuta in tutti i casi prima della definizione nosologica della VEXAS e non è escludibile che il ritardo diagnostico possa aver contribuito al fallimento delle terapie per inefficacia o complicanze in genere infettivologiche, che fanno anch'esse parte dello spettro della malattia. Questo rende difficile il controllo delle manifestazioni autoinfiammatorie ed ematologiche e spesso si deve utilizzare steroide ad alte dosi. Studi prospettici e collaborativi sono necessari per implementare l'approccio diagnostico e terapeutico, ricercare biomarcatori di risposta al trattamento e definire i fattori prognostici.

Tabella 1: caratteristiche demografiche, cliniche e terapie utilizzate nei 6 pazienti VEXAS.

Pazienti	Età (anno) di esordio	Età alla diagnosi	Follow-up (mesi)	Exitus (età in anni)	Diagnosi pregressa	Manifestazioni cliniche	Oculari	Polmonari	MDS	UBA1	Mutazioni associate	Dipendenza da trasfusioni	PDN	CS-DMARD	bDMARD tsDMARD	Agenti iponemizzanti
1	58.1 (2017)	62.1	76	No	PR	A, C, F, S, Sp, TVP	Episclerite, congiuntivite Dolore periorbitale	Polmonite asettica	–	p.Met41Thr (c.122T>C)	DNMT3A	sì	sì	MTX, Cy-A, Col	TCZ, ETA, ANA, SAR, ABA, ADA, OLU, RUX	–
2	83.1 (2019)	86.8	29	Sì (87.5)	PR	F		Polmonite asettica	MDS-MLD	p.Met41Thr (c.122T>C)	DNMT3A	no	sì	MTX,	ADA, OLU	Azacitidina
3	62.8 (2019)	65.3	48	No	PR	F, Sp, T		–	MDS-MLD	p.Met41Thr (c.122T>C)	–	no	Sì	–	–	–
4	63.6 (2010)	Post-mortem	109	Sì (72.7)	PR	A, C, F, P, S, Sp	Dolore retro-orbitale	Polmonite lobare	MDS-MLD	p.Met41Thr (c.122T>C)	–	no	sì	Cy-MTX, TAC	ANA, TCZ, ETA, ADA, RTX	–
5	71.2 (2015)	Post-mortem	26	Sì (73.4)	PR	Cf, S, Sp	Edema periorbitale	Polmonite lobare	MDS-MLD	p.Met41Thr (c.122T>C)	–	sì	sì	–	ANA, TCZ, ETA, TCZ	–
6	79.7 (2018)	83	61	Sì (84.8)	AR sieronegativa	F, S, Sp		–	–	p.Met41Leu (c.121A>C)	TET2 + JAK2	sì	sì	MTX	BAR ANA, ETA,	–

AR: artrite reumatoide; A: artrite; C: condrite, Cf: cefalea, F: febbre, M: meningite, P: paralisi nervo cranico, S: sindrome di Sweet; Sp: splenomegalia; T: tenosinovite, TVP: trombosi venosa profonda, PR: policondrite ricorrente. Farmaci utilizzati: ABA: abatacept, ADA: adalimumab, ANA: Ankinra, BAR: baricitinib, Cy-A: ciclosporina-A, Col: colchicina; ETA: etanercept, MTX: methotrexate, PDN: prednisone, TAC: tacrolimus, TCZ: tocilizumab, RTX: rituximab

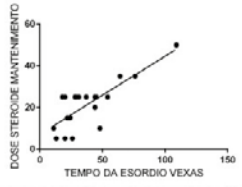


Figura 1. Variazione del dosaggio medio di mantenimento del prednisone col progredire della sindrome VEXAS. R-square = 7.058 p-value = < 0.0001 Y = 0.3742*X + 7.16

INDEX

PO:18:342

IL CONTINUUM DELLA MALATTIA DI STILL DALL'INFANZIA ALL'ANZIANITÀ: DATI DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA NETWORK SULLA MALATTIA DI STILL

V. Caggiano [1], A. Vitale [1], G. Lopalco [2], F. Iannone [2], F. Ciccia [3], P. Ruscitti [4], L. Dagna [5], R. Giacomelli [6], P. Sfriso [7], M. Govoni [8], S. Monti [9], G. Emmi [10], E. Bartoloni Bocci [11], A. Maier [12], A. Iagnocco [13], A.N. Olivieri [3], A. De Paulis [14], A. Lo Gullo [15], O. Viapiana [16], F. Carubbi [17], S. Costi [18], P. Triggianese [19], A. Conforti [20], M. Frassi [20], G.D. Sebastiani [20], A. Gidaro [20], A. Mauro [20], B. Frediani [1], C. Fabiani [1], L. Cantarini [1]

[1]University of Siena; [2]University of Bari; [3]University of Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [4]University of L'Aquila; [5]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [6]University of Rome Campus Biomedico, Roma; [7]University of Padua, Padova; [8]University of Ferrara; [9]Università di Pavia; [10]University of Trieste; [11]University of Perugia; [12]Central Hospital of Bolzano; [13]Università degli Studi di Torino; [14]University of Naples Federico II, Napoli; [15]ARNAS Garibaldi Hospital, Catania; [16]University of Verona; [17]San Salvatore Hospital, L'Aquila; [18]University of Milan; [19]University of Rome Tor Vergata, Roma; [20]Team AIDA

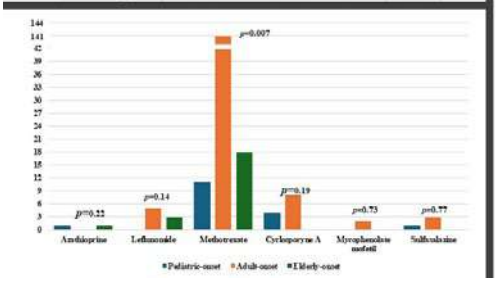
Scopo del lavoro. La malattia di Still è una condizione autoinfiammatoria sistemica poligenica ad eziologia sconosciuta. Sebbene sia più comunemente osservata nel contesto pediatrico, è importante notare che un esordio tardivo non è affatto insolito sia nell'età adulta che negli anziani. Lo scopo di questo studio è di individuare eventuali differenze nelle caratteristiche demografiche, cliniche e nella risposta al trattamento tra la malattia di Still che si manifesta in età pediatrica, adulta e anziana.

Materiali e metodi. I pazienti inclusi in questo studio sono stati reclutati dal registro internazionale della rete AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance) Network per la malattia di Still. La diagnosi della malattia di Still è stata effettuata in conformità con i criteri internazionali di Yamaguchi e/o Fautrel per i pazienti adulti e con i criteri della International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e/o della Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) per i pazienti di età inferiore a 16 anni. In particolare, nel gruppo di esordio pediatrico sono stati inclusi i pazienti che hanno presentato sintomi entro i 16 anni di età; nel gruppo di esordio in età adulta sono stati inclusi i pazienti con sintomi iniziali della malattia compresi tra i 16 e i 60 anni, mentre i pazienti con esordio dei sintomi a partire dall'età di 60 anni sono stati inclusi nel gruppo anziano.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 411 pazienti affetti da malattia di Still; la malattia è insorta nell'infanzia in 65 (15,8%) pazienti, nell'età adulta in 314 (76,4%) pazienti e negli anziani in 32 (7,8%) pazienti. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'analisi post-hoc delle caratteristiche demografiche dei pazienti tra l'esordio pediatrico, adulto e anziano della malattia di Still. L'eruzione cutanea evanescente colore salmone (p=0,004), l'artrite (p=0,009) e il dolore addominale (p=0,007) sono risultati significativamente più frequenti tra i pazienti pediatrici rispetto ai casi adulti, mentre la pleurite (p=0,015) e l'artralgia (p<0,0001) erano significativamente più frequenti tra i pazienti ad esordio senile rispetto ai soggetti ad esordio pediatrico. Per quanto riguarda i dati di laboratorio, la trombocitosi era significativamente più frequente tra i pazienti ad esordio pediatrico rispetto ai soggetti ad esordio adulto (p<0,0001), mentre la trombocitopenia era più frequente tra i pazienti ad esordio anziano, sebbene la significatività statistica fosse solo borderline. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella risposta ai vari trattamenti.

Conclusioni. Nonostante alcune minime differenze tra i gruppi, complessivamente, gli aspetti demografici, clinici, di laboratorio e i trattamenti della malattia di Still sono risultati simili nei pazienti di tutte le età. Questo suggerisce che la malattia di Still ad esordio pediatrico, in età adulta ed anziana potrebbe essere la stessa condizione clinica che si manifesta in diverse fasce d'età.

	Pediatric-onset (n=65)	Adult-onset (n=314)	Elderly-onset (n=32)	p-value
ESR at onset, median (IQR)	88.5 (55.75-106.25)	78.5 (54-102)	100 (64.50-116.50)	0.21
CRP at onset, median (IQR)	13.05 (8.075-18.525)	13.00 (8.8-23.6)	13.30 (6-33)	0.85
Anemia, n (%)	31 (47.7)	144 (45.8)	20 (62.5)	0.2
Leukocytosis, n (%)	38 (58.5)	182 (58)	19 (59.4)	0.99
Ferritin serum levels at onset, median (IQR)	1807.7 (518.8- 2703.2)	1852 (600.80- 4908)	2482 (1018 - 6948)	0.20
Thrombocytopenia, n (%)	4 (6.2)	22 (7)	5 (15.6)	0.05
Thrombocytosis, n (%)	25 (38.5)	45 (7.3)	4 (12.5)	<0.0001*
Abnormal liver tests, n (%)	19 (29.2)	120 (38.2)	10 (31.3)	0.32
Hypergammaglobulinemia, n (%)	7 (10.8)	38 (12.1)	5 (15.6)	0.79
Increased LDH, n (%)	26 (40)	80 (25.5)	11 (34.4)	0.04
LDH serum level at onset, median (IQR)	469 (373.5-607.3)	508 (395.5-778.5)	336 (313.5-612)	0.53



	Pediatric-onset (n=65)	Adult-onset (n=314)	Elderly-onset (n=32)	p-value
Sore throat, n (%)	31 (47.7)	170 (54.1)	16 (50)	0.60
Salmon-coloured skin rash, n (%)	50 (76.9)	179 (57)	18 (56.3)	0.01*
Atypical skin rash, n (%)	13 (20)	79 (25.2)	3 (9.4)	0.11
Splenomegaly, n (%)	21 (32.3)	103 (32.8)	9 (28.1)	0.86
Liver involvement, n (%)	18 (27.7)	105 (33.4)	13 (40.6)	0.43
Lymphadenopathy, n (%)	36 (55.3)	144 (45.6)	17 (32.1)	0.31
Thoracic pain, n (%)	2 (3.1)	33 (10.5)	3 (9.4)	0.17
Pneumonia, n (%)	3 (4.6)	17 (5.4)	2 (6.3)	0.94
Pleuritis, n (%)	2 (3.1)	46 (14.6)	6 (18.8)	0.02*
Pericarditis, n (%)	8 (12.3)	36 (11.5)	6 (18.8)	0.49
Abdominal pain, n (%)	16 (24.6)	35 (11.1)	3 (9.4)	0.01*
Peritonitis, n (%)	1 (1.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0.65
Myalgia, n (%)	30 (46.2)	151 (48.1)	16 (50)	0.93
Arthralgia, n (%)	58 (89.2)	254 (80.9)	21 (65.6)	0.02*
Arthritis, n (%)	44 (67.7)	154 (49)	18 (56.3)	0.02*
Monoarthritis, n (%)	5 (11.3)	6 (5.9)	1 (5.6)	0.16
Oligoarthritis, n (%)	17 (38.6)	61 (39.6)	9 (50)	0.67
Polyarthritis, n (%)	17 (38.6)	75 (48.6)	6 (33.3)	0.28
MAS*, n (%)	11 (16.9)	25 (7.9)	1 (3.1)	0.03
ARDS, n (%)	0 (0)	5 (1.6)	1 (3.1)	0.44
Fulminant hepatitis, n (%)	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	0.73
Cardiac complications, n (%)	3 (4.6)	5 (1.6)	0 (0)	0.19
Vascular complications, n (%)	0 (0)	4 (1.3)	0 (0)	0.54
New disease manifestations developed over time, n (%)	6 (9.2)	37 (11.8)	2 (6.3)	0.56

INDEX

PO:18:343

EFFICACIA DI TOFACITINIB NELLA SINDROME ANTI-SINTETASICA: CASO CLINICO

R. Fabbri [1], M. Arese [1], D. Cirillo [1], A. Lucia [1], E. Cumbo [2], G. Filippou [1,2], S. Sirotti [2], A. Varvaro [1], P. Sarzi Puttini [1,2], G. Pellegrino [2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano

Background. La sindrome anti-sintetasica (ASSD) è una malattia a patogenesi autoimmune che fa parte della famiglia delle miopatie infiammatorie (MI). Nonostante gli sforzi provenienti dalla comunità scientifica internazionale riguardante la definizione clinico-diagnostica di tale patologia, la scelta del trattamento rimane complessa. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi lavori che dimostravano l'efficacia dei JAK-inibitori (JAKi) in pazienti con MI (Tab. 1).

Caso clinico. A gennaio 2023 giungeva alla nostra osservazione un uomo di 41 anni proveniente dal Senegal, con diagnosi di polimiosite e artrite reumatoide effettuata nel 2021 presso un altro centro, per una sintomatologia caratterizzata da dolori muscolari e tumefazioni articolari. Dal 2021 il paziente era in terapia con metothrexate (MTX) 15 mg/settimana e prednisone 5 mg. Il paziente non riferiva artromialgie né astenia. Gli esami ematici mostravano un lieve incremento della creatinfosfochinasi (CPK) (437 U/L) e degli indici di flogosi, con funzione renale ed epatica nella norma, positività ANA 1:160 (pattern citoplasmatico), anticorpi anti-Jo1 anti-fibrillarina, anti- NOR90, anti-Th/To, anti-PM Scl75. All'ecografia muscoloscheletrica si osservava un quadro di sinovite di più compartimenti dei muscoli estensori delle mani bilateralmente e sinovite del ginocchio destro. Si poneva diagnosi di ASSD, si impostava terapia con ciclo di glucocorticoide a medio dosaggio e si incrementava il dosaggio di MTX a 20 mg a settimana.

A novembre 2023 a fronte di un quadro clinico caratterizzato da intensa astenia, lieve dispnea e deficit nelle prove di forza con riscontro di CPK >10000 U/L e mioglobina >1000 ng/mL, si ricoverava il paziente presso il reparto di Reumatologia del nostro Istituto e si impostavano boli di glucocorticoidi seguiti da terapia glucocorticoidea ad alti dosaggi per via orale con immediata risposta clinico-laboratoristica. A completamento diagnostico si sottoponeva il paziente a TC torace-addome ed ecocardiogramma transtoracico, nella norma. L'indagine ecografica mostrava persistenza di sinovite in più articolazioni della mano con concomitante tenosinovite dei muscoli estensori. Dopo miglioramento clinico-laboratoristico si dimetteva il paziente con indicazione a proseguire la terapia glucocorticoidea (con successivo decalage fino alla sospensione) e si introduceva tofacitinib citrato 10 mg/die. All'ultimo controllo di maggio 2024 la patologia era clinicamente stabile con assenza di astenia, dispnea, franche tumefazioni e stabili valori di CPK (354 U/L).

Conclusione. Diversi report in letteratura hanno descritto l'utilizzo di tofacitinib nella dermatomiosite con miglioramento sul coinvolgimento cutaneo, polmonare e muscolare, mentre sono rari i casi di tofacitinib utilizzato in pazienti con ASSD. (Tab 1) Si ritiene che i JAKi svolgano un ruolo nell'inibizione delle vie di segnalazione del IFN, che sembrerebbe ricoprire un ruolo importante nei meccanismi di danno muscolare ed endoteliale nelle IM. Il caso del nostro paziente concretizza l'efficacia di tofacitinib sulle manifestazioni cliniche del ASSD, fornendo prove per la sua futura applicazione clinica.

Pubblicazione	Tipo di studio	N° pazienti /diagnosi	Interessamento	Efficacia
Hornung et al .(2014)	Case report	1/DM	Cutaneo muscolare e ILD	Cutaneo e muscolare
Kurtzman et al. (2016)	Case series	3/DM	Cutaneo e 2 muscolare	Cutaneo e muscolare
Paik and Christopher-Stine et al. (2017)	Case report	1/DM	Cutaneo, muscolare	Cutaneo e muscolare
Hornig et al. (2018)	Case report	1/DM	Cutaneo e ILD	Cutaneo e polmonare
Alsarheed et al. (2018)	Case series	7/DM	Cutaneo	Cutaneo
Ladislau et al. (2018)	Case series	4/DM	Cutaneo e 2 con coinvolgimento muscolare	Cutaneo e muscolare
Kurasawa et al. (2018)	Case series	5/DM	Cutaneo e ILD	Cutaneo
Allenbach et al. (2018)	Case series	3/DM	Cutaneo e 1 con coinvolgimento muscolare	Cutaneo e muscolare
Landon-Cardinal et al. (2019)	Case series	12/DM	Cutaneo e ILD	Cutaneo
Moghadam-Kia et al. (2019)	Case series	4/DM	Cutaneo e 1 con coinvolgimento muscolare	Cutaneo e muscolare
Wendel et al. (2019)	Case series	2/DM	Cutaneo e muscolare	Cutaneo e muscolare
Delvino et al. (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo e muscolare	Cutaneo e muscolare
Fetter et al. (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo e muscolare	Cutaneo e muscolare
Fischer et al. (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Ishikawa et al. (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Jalles et al. (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo e muscolare	Cutaneo e muscolare
Navarro-Navarro et al. (2020)	Case series	2/DM	Cutaneo e 1 muscolare	Cutaneo e muscolare
Riggle et al. (2020)	Case series	4/DM	Cutaneo	Cutaneo
Shinjo and de Souza (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Williams and McKinney (2020)	Case report	1/DM	Cutaneo e muscolare	Cutaneo e muscolare
Walter Conca et al. (2020)	Case report	1/ASSD	Cutaneo e polmonare	Cutaneo e polmonare
Jasmine et al. (2021)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Min et al. (2021)	Case series	9/DM	Cutaneo e 4 muscolare	Cutaneo e muscolare
Shneyderman et al. (2021)	Case series	3/DM	Cutaneo	Nessun miglioramento clinico
Ohmura et al. (2021)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Paik et al. (2021)	Case series	10/DM	Cutaneo e 1 muscolare	Cutaneo
Crespo Cruz et al. (2021)	Case report	1/DM	Cutaneo	Cutaneo
Xueyan Shan et al. (2024)	Studio retrospettivo	20/ASSD	Cutaneo, polmonare e muscolare	Cutaneo, polmonare e muscolare

INDEX

PO:18:344

SINDROME VEXAS: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO DI UN PAZIENTE TRATTATO CON RUXOLITINIB

M. Costenaro, E. Bellis, V. Data, A. Iagnocco, M. Gatto, S. Perrone, E.M. Marucco, G. Liperoti, M. Saracco, P.F. Pilo
Centro Universitario di Reumatologia, AO Mauriziano, Torino

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso di sindrome VEXAS in un paziente non responsivo alla terapia con tocilizumab e infliximab.
Materiali e metodi. Uomo, 71 anni. In anamnesi cardiopatia ischemica, prostatectomia radicale nel 2015 per adenocarcinoma prostatico, neutropenia in follow-up ematologico.
A fine luglio 2022 si ebbe *comparsa di faringodinia* (trattata con terapia antibiotica) e successivamente insorsero *febbre, malessere, astenia, iporessia, tumefazione articolare e bruciore oculare*. Venivano riscontrate, inoltre, elevazione degli indici di flogosi ed *autoimmunità negativa*, ad eccezione di una positività isolata per anticardiolipina IgM. Il quadro clinico andò incontro a risoluzione con terapia a base di Ibuprofene 400mg 2/3 compresse/die.
A settembre 2022 esordì primo episodio di condrite auricolare sinistro trattato con Rocefin + Bentelan + Aureocort con beneficio (terapia ripetuta anche nel secondo episodio in data 11/2022).
In seguito, per ripetuti episodi di febbricola associati ad astenia, a luglio 2023 veniva effettuata una *PET*, la quale riscontrava *ipercaptazione diffusa in ambito osteomidollare*.
Nel sospetto di sindrome VEXAS per il quadro clinico (paziente di sesso maschile over50, febbricola ricorrente, marcata astenia, malessere generale, condrite auricolare) laboratoristico (alterazioni ematologiche, elevazione indici di flogosi e autoimmunità negativa) e strumentale (PET), si effettuavano analisi genetiche che mostravano positività per *mutazione del gene UBA1*, oltre che per i geni DNMT3A e ASXL1.
La biopsia osteomidollare confermava l'*ipercellularità del midollo osseo* con fenomeni di dismielopoiesi e vacuoli citoplasmatici nei precursori eritroidi e mieloidi.
Alla luce di tale quadro e dell'indagine genetica si poneva *diagnosi di sindrome VEXAS*.
A dicembre 2023 si impostava *tocilizumab ev* con beneficio fino a marzo 2024, quando si riscontravano *una trombosi venosa superficiale all'arto inferiore sinistro e pancitopenia* (Hb 12,6 gr/dL, leucociti 2600/mmc tra cui neutrofili 1100/mmc e linfociti 1390/mmc, piastrine 119.000/mmc) per cui veniva sospeso il biologico.
Si passava, pertanto, ad *infliximab ev*, associando terapia profilattica con Trimetroprim-Sulfametossazolo e Aciclovir.
Dopo le prime due infusioni di anti-TNF, compariva nuovamente febbre *fino a 39°C, mialgie e impotenza funzionale degli arti inferiori* tali da richiedere il ricovero nel mese di maggio 2024, durante il quale la TC del collo, del torace e dell'addome con mdc, l'urocoltura ed emocoltura risultavano negativi.
Dopo discussione collegiale con lo specialista ematologo, si impostava *Ruxolitinib (5 mg x2/die) e steroide (Medrol 12 mg/die)*.
Risultati. *Il trattamento risultava efficace* e, alla dimissione dopo 3 giorni da inizio terapia (26/05/2024), il paziente presentava *miglioramento della sintomatologia*, risultava apiretico e presentava normalizzazione dei valori di proteina C reattiva; persistevano lieve anemizzazione, leucopenia e piastrinopenia.
A metà novembre u.s. il paziente *manteneva globalmente una buona risposta* eccetto un aggravamento, poi stabilizzatosi, dell'anemia ritornando ai valori precedenti la nuova terapia (da 11 a 8-9 g/dL); l'anemia veniva trattata con più emotrasfusioni al Day Hospital ematologico. L'attuale terapia è il risultato di un graduale decalage steroideo da 12 a 6+4 a giorni alterni accompagnato da un graduale incremento posologico del JAKi, ora a 15 mg x2/die.
Conclusioni. La *VEXAS* è una rara malattia autoinfiammatoria caratterizzata da mutazioni del *gene UBA1* che porta ad insorgenza di febbre ricorrente, infiammazione sistemica, anomalie ematologiche e manifestazioni cutanee in uomini di età superiore ai 50 anni (tabella 1). In caso di un quadro clinico complesso come quello descritto, l'ipotesi diagnostica di VEXAS va tenuta presente. Lo studio di questo caso clinico mira a contribuire alla letteratura scientifica come esempio utile nella gestione di casi di sindrome VEXAS refrattari alle terapie di prima linea.

Categoria	Criteri diagnostici
Età e sesso	- Età > 50 anni. - Sesso maschile predominante (per via della mutazione somatica in un gene legato al cromosoma X).
Sintomi clinici	- Febbre persistente o ricorrente. - Poliartrite o condrite (es. condrite auricolare). - Stanchezza cronica e perdita di peso.
Manifestazioni cutanee	- Livedo reticularis. - Eruzioni cutanee vasculitiche o altre manifestazioni infiammatorie della pelle.
Coinvolgimento sistemico	- Malattia polmonare interstiziale o pleurite. - Infiammazione multiorgano senza causa evidente.
Alterazioni ematologiche	- Anemia refrattaria. - Trombocitopenia. - Segni di displasia midollare.
Test di laboratorio	- Elevazione di marcatori infiammatori (VES, PCR). - Negatività per autoanticorpi specifici (per escludere altre condizioni autoimmuni).
Diagnosi genetica	- Identificazione della mutazione somatica di **UBA1** (es. p.Met41Thr) mediante sequenziamento genetico nel sangue o midollo osseo.

Tabella 1: Criteri diagnostici di VEXAS
[VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment di Loeza-Uribe MP et al.]

INDEX

PO:19:001 - PO:19:018 SESSIONE POSTER

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

INDEX

PO:19:001

SHORT-TERM EFFECT OF ROMOSOZUMAB ON BONE MICROARCHITECTURE AND VOLUMETRIC BMD BY HRpQCT

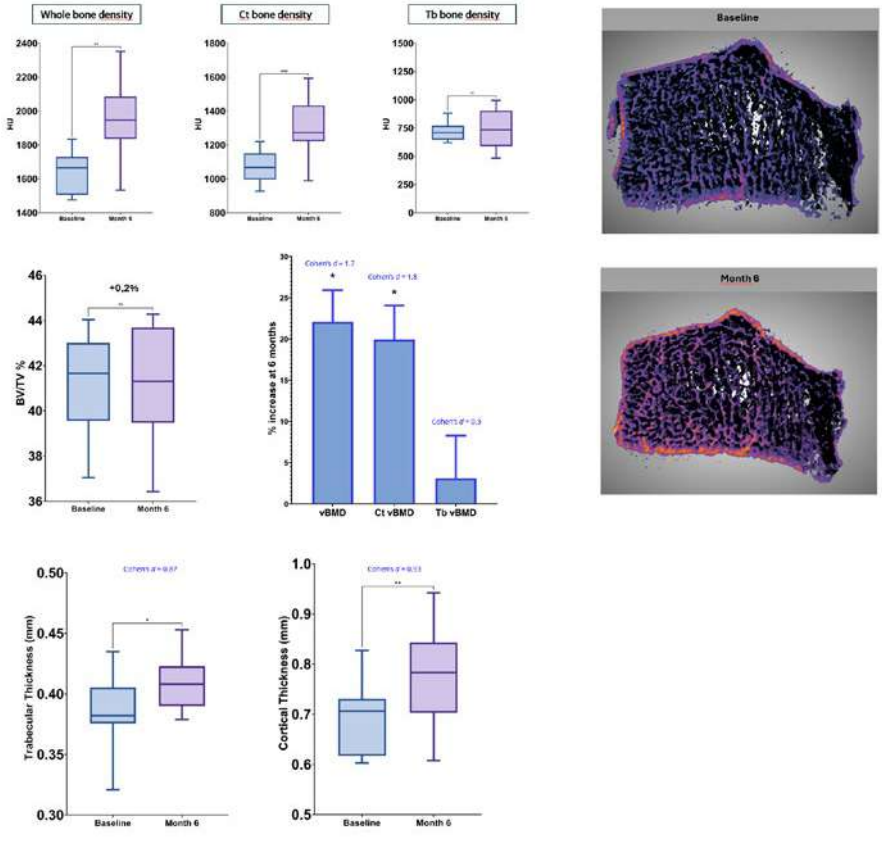
G. Adami, O. Viapiana, A. Fassio, C. Benini, D. Gatti, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Background. Post-menopausal osteoporosis is a prevalent condition characterized by decreased bone density and increased fracture risk. Romosozumab, a monoclonal antibody that inhibits sclerostin, has been shown to increase bone formation and decrease bone resorption. This study evaluates the effects of 6-month romosozumab treatment on vBMD and bone microstructure in post-menopausal women using High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HRpQCT) at the wrist.

Materials and methods. Nine post-menopausal women with osteoporosis were treated with romosozumab for 6 months. HRpQCT at the wrist was performed with the ARTiCAT HRpQCT scanner by RAR Srl, following the manufacturer's standard in vivo imaging protocol. ARTiCAT employs a 50 W, 80 kV X-ray source with a microfocus radiogenic tube (nominal 33 micrometers) and a CMOS-type flat-panel detector (153x153 mm). The LargeField HR protocol was used with a region of interest (ROI) of 4.5 cm x 4.5 cm and a voxel size of 65 um. Bone microstructure parameters evaluated included Trabecular vBMD, Total vBMD, Cortical vBMD, Trabecular bone volume fraction (BV/TV), Trabecular thickness (Tb.Th), Trabecular separation (Tb.Sp), Trabecular number (Tb.N), and Cortical thickness (Ct.Th).

Results. Total vBMD and Ct vBMD significantly increased from baseline (+22%, SD 4%, p-value 0.0005; +18%, SD 4%, p-value 0.014). We noted a trend toward increase also in Tb vBMD (+4%, SD 3%, p value NS). BV/TV did not increase significantly (+0.2%). Ct.Th ncreased from 0.694 mm on average at baseline to 0.777 at month 6. TbTh also increased from 0.385 mm on average at baseline to 0.409 mm at month 6. Tb.N, and Tb.Sp did not change significantly.

Conclusion. Romosozumab treatment for 6 months significantly improved total and cortical vBMD, as well as cortical and trabecular thickness in post-menopausal women with osteoporosis. The findings support romosozumab as an effective therapeutic option for enhancing bone density and microstructure. However, changes in trabecular vBMD and BV/TV were not statistically significant, indicating the need for further investigation to fully understand the effects of romosozumab on trabecular bone parameters.



INDEX

PO:19:002

PREVENZIONE SECONDARIA DELL'OSTEOPOROSI: VALUTAZIONE DELL'EFFECTIVENESS DI UN PDTA PROVINCIALE SU APPROPRIATEZZA ED ADERENZA ALLA TERAPIA ANTI-FRATTURATIVA

S. Grignaschi [1], L. Bogliolo [2], C. Klersy [2], P. Perotti [3], C. Montecucco [2], G. Giuffrè [3], M.C. Caffetti [1]
[1]ASST Pavia; [2]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [3]ATS Pavia

Scopo del lavoro. Valutare l'effectiveness del PRogetto Osteoporosi Multidisciplinare Ospedale-TERritorio (PrOMOTer) ed il suo PDTA su appropriatezza prescrittiva ed aderenza alla terapia anti-osteoporotica (AOD) in prevenzione secondaria.
Materiali e metodi. Studio caso-controllo di tutti i soggetti con almeno 50 anni che hanno subito una prima frattura maggiore da fragilità tra il 2016 ed il 2021 (2016-2018 periodo pre-PDTA vs 2019-2021 periodo post-PDTA). I dati sono stati estratti dal database della ATS locale grazie ai codici ICD-9CM e comprendono tutte le fratture di femore, vertebra, polso ed omero con accesso in PS o nei reparti di degenza, la prescrizione farmaceutica fino a giugno 2023, incidenza di mortalità e ri-fratture.
Appropriatezza è definita come il tasso di prescrizione di AOD secondo nota AIFA 79 entro 6 mesi dalla frattura indice. Aderenza è definita come il mantenimento in terapia ad un anno dalla prescrizione, con almeno l'80% dei giorni di copertura.
Risultati. 9186 soggetti con frattura maggiore durante i 6 anni di studio. Età media 78 anni (SD 11,4), femmine 74,7%. Durante il periodo di studio abbiamo osservato 1769 fratture vertebrali, 2682 di omero, 511 di polso e 4224 di femore. Abbiamo inoltre osservato che il periodo post-PDTA rende conto di un minor numero di fratture (4859 vs 4327, p=0.043).
Solo 1164 pazienti hanno avviato un AOD (12,7%) e 578 entro i 6 mesi dalla frattura indice (6,3%), con un lieve ma non significativo aumento della prescrizione appropriata nel post-PDTA (p=0.088). Solo i pazienti con fratture di omero/polso hanno evidenziato un aumento della appropriatezza prescrittiva in seguito all'applicazione del PDTA (p<0.001) anche se, valutando singolarmente gli anni in studio, si evidenzia un aumento generale dell'appropriatezza prescrittiva (p=0.046, img 1). Dall'applicazione del PDTA abbiamo inoltre osservato una riduzione della prescrizione farmaceutica in generale, ma anche di farmaci orali in favore dei sottocute ed endovenosi (p<0.001, img 2).
Solo il 52% dei soggetti in AOD è risultato aderente alla terapia ad un anno dall'avvio. Valutando il trend negli anni di studio si è evidenziato un aumento generale dell'aderenza (p<0.001, img 3), senza differenze nei due periodi di studio.
Conclusioni. Questo studio ha evidenziato quanto sia ancora sottotrattata la fragilità ossea anche in presenza di fratture maggiori, nonostante il percorso sia stato recepito sul territorio ed abbia portato ad un aumento della prescrizione di farmaci di II linea ed un progressivo aumento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'aderenza nel corso degli anni in studio. Da questi dati possiamo inferire un aumento della sensibilità al tema da parte del territorio ed un aumento delle valutazioni specialistiche. Il nostro percorso si mostra pertanto efficace nella real-life, anche se offre risultati più lentamente dell'atteso.



Immagine 1. Aumento dell'appropriatezza prescrittiva nei diversi anni di studio. * differenza statisticamente significativa.

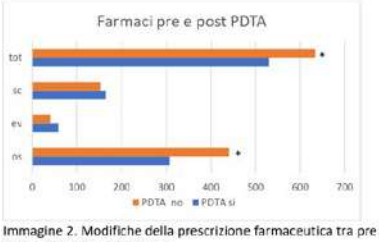


Immagine 2. Modifiche della prescrizione farmaceutica tra pre e post-PDTA. * differenza statisticamente significativa.



Immagine 3. Andamento dell'aderenza alla terapia anti-fratturativa negli anni di studio.

INDEX

PO:19:003

PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE RAGGIUNGONO IL SURROGATE THRESHOLD EFFECT (STE) DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA CON BIFOSFONATI, DENOSUMAB E TERIPARATIDE NELLA REAL LIFE

F. Ruzzon, G. Adami, A. Fassio, C. Benini, O. Viapiana, G. Virelli, E. Pedrollo, D. Gatti, M. Rossini
UOC Reumatologia, Università di Verona

Scopo del lavoro. Il surrogate threshold effect (STE) della densità minerale ossea (BMD) è la variazione di densità minerale ossea che può predire una riduzione del rischio di frattura con il 95% di sicurezza. L'STE per cambiamenti di valore di BMD a livello del femore è stato recentemente validato dal Progetto FNIH ASBMR SABRE. Nel nostro studio abbiamo valutato la percentuale di pazienti che raggiungono l'STE con un trattamento anti-osteoporotico nella real-life.
Metodi. Sono stati raccolti longitudinalmente dati appartenenti a pazienti di sesso femminile con un elevato rischio fratturativo che hanno iniziato un trattamento farmacologico per l'osteoporosi. Per l'analisi della proporzione di pazienti che hanno raggiunto l'STE nel tempo con il trattamento anti-osteoporotico sono state utilizzate curve di Kaplan-Meier con test dei ranghi logaritmici. Nello studio vengono presentate le quote di pazienti che raggiungono l'STE sia per la minima riduzione del rischio fratturativo (aumento dell'1.8% della BMD a livello femorale per tutte le fratture, 1.4% per le fratture vertebrali, 3.2% per le fratture femorali) sia per la massima riduzione del rischio di frattura (aumento del 5.1% della BMD al femore per una riduzione >30% del rischio di tutte le fratture, aumento del 4.6% per una riduzione >50% del rischio di fratture vertebrali e aumento del 5.8% per riduzione >30% del rischio di fratture femorali).
Risultati. Al baseline sono stati raccolti dati riguardanti 13.963 soggetti di sesso femminile ad alto rischio fratturativo; di questi 1.523 hanno avviato trattamento con bifosfonati, 390 con Denosumab e 104 con Teriparatide. Il follow-up mediano è stato id 2.18 anni (IQR 1.47-3.87 anni). Nella Figura 1 è presentata la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'STE stratificato per i diversi trattamenti. La curva stimata di Kaplan-Meier mostra la proporzione di pazienti che raggiungono l'STE nel tempo per bifosfonati vs Denosumab vs Teriparatide.
Discussione. In questo studio di real-life una piccola percentuale di pazienti trattati con bifosfonati ha raggiunto l'STE per la BMD dopo 2 anni di trattamento rispetto a pazienti in trattamento con denosumab e con teriparatide. Quasi tutti i soggetti hanno raggiunto l'STE ai 6 anni di follow-up.

INDEX

PO:19:005

FOTOGRAFIA SULL'UTILIZZO DELLA VITAMINA D ALL'INTERNO DI UN PDTA PROVINCIALE PER LA GESTIONE DELL'OSTEOPOROSI: FRATTURE DA FRAGILITÀ, APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA ED ADERENZA ALLA TERAPIA ANTI-FRATTURATIVA

S. Grignaschi [1], L. Bogliolo [2], C. Klersy [2], P. Perotti [3], C. Montecucco [2], G. Giuffrè [3], M.C. Caffetti [1]
[1]ASST Pavia; [2]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [3]ATS Pavia

Scopo del lavoro. All'interno del Progetto Osteoporosi Multidisciplinare Ospedale-TERritorio (PrOMOTer) e del PDTA relato, analizzare l'utilizzo della vitamina D (VD) nei soggetti con osteoporosi fratturativa.
Materiali e metodi. Studio caso-controllo di tutti i soggetti con almeno 50 anni che hanno subito una prima frattura maggiore da fragilità tra il 2016 ed il 2021 (2016-2018 periodo pre-PDTA vs 2019-2021 periodo post-PDTA). Dati estratti dal database della ATS locale utilizzando i codici ICD-9CM: comprendono tutte le fratture di femore, vertebra, polso ed omero con accesso in PS o nei reparti di degenza, prescrizione farmaceutica fino a giugno 2023, incidenza di mortalità e rifratture.
Appropriatezza definita come tasso di prescrizione di terapia anti-osteoporotica (AOD) secondo nota AIFA 79 entro 6 mesi dalla frattura indice. Aderenza definita come mantenimento in terapia ad un anno dalla prescrizione, con almeno l'80% dei giorni di copertura. Prescrizione completa è definita la prescrizione di AOD e VD congiuntamente.
Risultati. 9186 soggetti con prima frattura da fragilità nel periodo di studio, solo 5 assumevano vitamina D o analoghi prefrattura (0,05%). Popolazione di età media 78 anni (SD 11,4), a prevalenza femminile (3:1). Durante il periodo di studio abbiamo osservato che la sede di prima frattura è fortemente influenzata dall'età del paziente (p<0.001, immagine 1).
Successivamente alla frattura al 50,2% dei soggetti è stata prescritta VD, di cui il 64% entro i primi 6 mesi dall'evento. L'aderenza alla VD è risultata il 31,5%.
Al 12,7% è stata prescritta terapia con AOD. Nella popolazione totale solo l'11,7% ha ricevuto una prescrizione completa (88,3% dei soggetti in AOD), di cui il 42% hanno ricevuto un trattamento appropriato. Dall'applicazione del PDTA si è osservato un aumento significativo della prescrizione appropriata e completa (p=0.041; RR 1.16, 95% IC 1.01-1.34), ed un netto aumento della prescrizione di AOD e VD nei soggetti con fratture di omero/polso (p<0.001). L'aumento della prescrizione appropriata e completa è soprattutto evidenziabile quando si osserva il trend negli anni in studio (p=0.01, immagine 2).
L'aderenza ad entrambi i trattamenti ad un anno è risultata del 39,7%. Nei soggetti trattati in modo appropriato e completo (453 pz) l'applicazione del PDTA ha evidenziato un aumento significativo di aderenza al trattamento (p=0.009), e nello specifico un aumento di aderenza post-frattura di femore (p=0.004).
Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato quanto sia ancora scarsa la conoscenza dell'utilizzo della VD e dei suoi analoghi: abbiamo evidenziato che quasi nessun soggetto fratturato ne faceva utilizzo prima dell'evento indice, che anche dopo una prima frattura la tendenza generale è quella di prescrivere solo VD ed analoghi invece di una terapia completa con AOD e che l'aderenza ad un anno risulta piuttosto bassa. La sensibilizzazione del territorio ha portato ad un incremento della terapia appropriata, completa e della aderenza dei pazienti.

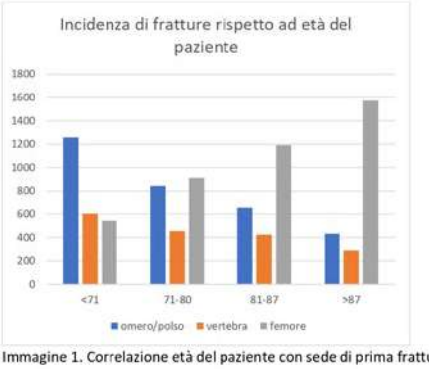


Immagine 1. Correlazione età del paziente con sede di prima frattura.

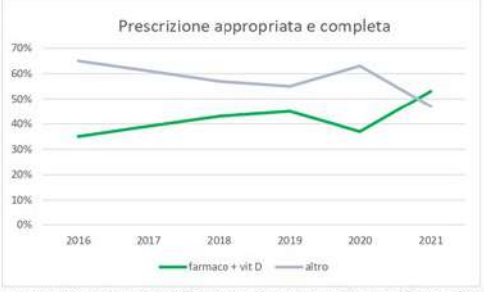


Immagine 2. Andamento dell'appropriatezza prescrittiva completa negli anni in studio.

INDEX

PO:19:007

CONFRONTO TRA METODICA DXA E REMS PER LO STUDIO DELL'OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

V. Messina, R. Bixio, A. Morciano, F. Mastropaolo, G. Adami, D. Gatti, O. Viapiana, L. Idolazzi, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

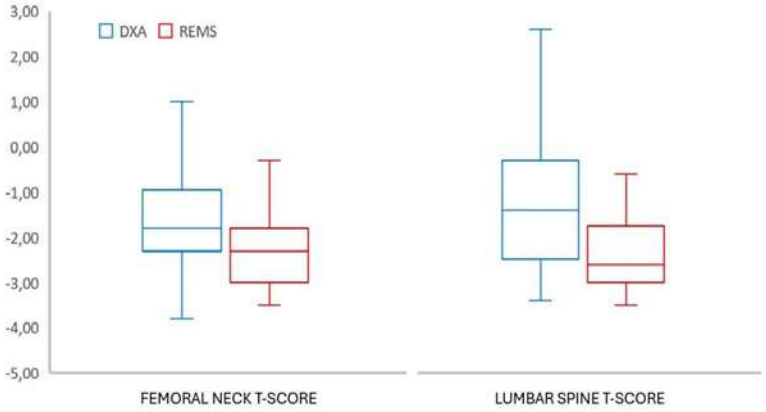
Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) hanno un rischio aumentato di osteoporosi (OP) e fratture. Il gold-standard per la diagnosi di OP è rappresentato dalla densitometria ossea (DXA), tuttavia nuove metodiche alternative come la Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) sono state validate nella popolazione generale. Lo scopo del nostro lavoro è confrontare per la prima volta i risultati di queste due metodiche in una coorte di pazienti affetti da SSc.

Materiali e metodi. Studio cross-sectional in cui abbiamo reclutato pazienti con diagnosi di SSc (criteri ACR/EULAR 2013). La massa ossea è stata valutata con DXA (Ge-Lunar iDXA) e REMS (EchoStation), utilizzandoi i cut-off dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la diagnosi densitometrica di OP. I dati clinici sono stati raccolti dalle cartelle elettroniche dei pazienti.

Risultati. Sono stati valutati 40 pazienti con SSc (donne 90%, età media 66.63±9.43 anni). Erano presenti fratture vertebrali nel 12.5% dei pazienti. Usando i valori DXA e REMS, sono risultati classificabili come osteoporotici rispettivamente 13 (32-5%) e 22 pazienti (55%) dei pazienti senza una concordanza significativa tra le due metodiche (k=-0.033; p=0.819). I valori di T-score (Figura 1) sono risultati significativamente inferiori con la metodica REMS rispetto a quella DXA a tutte le sedi (T-score L1-L4: - 2.43±0.72 vs -1.37±1.48; p=0.001; T-score total: -1.86±0.78 vs -0.91±0.92; p<0.001; T-score neck: -2.34±0.78 vs -1.71±0.92; p=0.005).

Conclusioni. Il nostro studio mostra come nei pazienti con SSc la metodica REMS e DXA non risultino concordanti nella diagnosi densitometrica di osteoporosi e come la metodica REMS riporti valori di T score significativamente inferiori a quanti riportati con metodica DXA in tutte le sedi esplorate. Questo risultato indicherebbe un rischio fratturativo verosimilmente sottostimato dal dato DXA, tuttavia la genesi ed il significato di questa differenza tra le metodiche non è chiara e necessita ulteriori studi.

Figura 1. T-score con metodica DXA e REMS a livello del collo femorale e colonna lombare nei pazienti con SSc



INDEX

PO:19:008

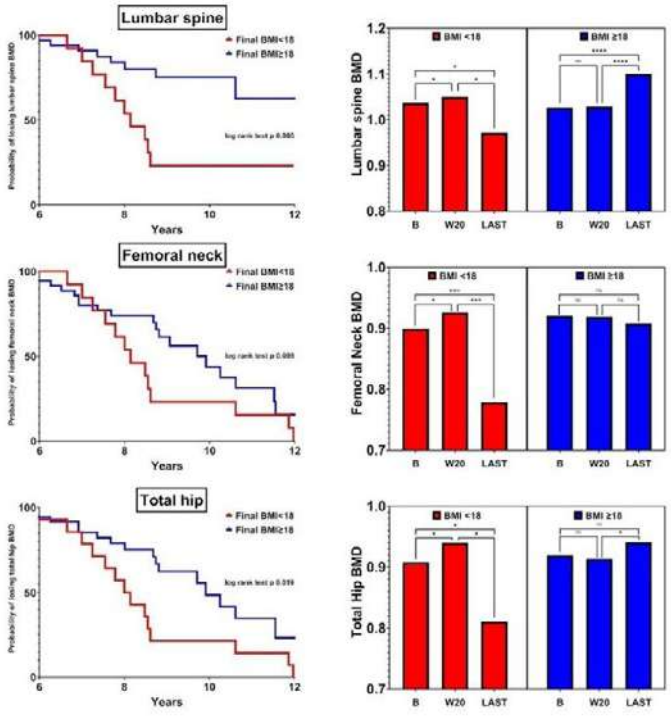
ANDAMENTO DELLA BMD IN PAZIENTI CON ANORESSIA NERVOSA ADERENTI AL PROGRAMMA TERAPEUTICO DI RIPRISTINO DEL PESO CORPOREO: RISULTATI A 8 ANNI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

A. Piccinelli [1], G. Adami [1], A. Fassio [1], D. Gatti [1], S. Calugi [2], M. Mologa [2], M. Chimini [2], B. Segattini [2], A. Dalle Grave [2], R. Dalle Grave [2], M. Rossini [1]

[1]Università di Verona, UOC Reumatologia, Verona; [2]Casa di Cura Villa Garda

Introduzione. L'anoressia nervosa è un disturbo alimentare caratterizzato da un indice di massa corporea (BMI) estremamente basso. Tali pazienti hanno come conseguenza una bassa densità minerale ossea (BMD) ed un maggiore rischio di fratture.
Scopo del lavoro. Studiare gli effetti a lungo termine del ripristino del peso corporeo sulla densità minerale ossea nei pazienti con anoressia nervosa.
Metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico su pazienti con anoressia nervosa seguiti presso una clinica per disturbi alimentari ed aderenti ad un programma intensivo di ripristino del peso tramite un iniziale ricovero (20 settimane) seguito da un follow-up ambulatoriale a lungo termine. Sono stati analizzati i dati clinici, demografici, di composizione corporea e di BMD raccolti al basale, alla settimana 20 (W20) e dopo >/= 5 anni. Abbiamo eseguito un'analisi di regressione lineare graduale per identificare i predittori significativi della differenza dello Z score tra basale e T2.
Risultati. Sono state arruolate 53 donne. L'età media al basale era di 32±9,2 anni e la mediana del follow-up è stato di 8.0 anni (IQR 9,1-7,0). Al basale sono stati raccolti i seguenti dati: BMI medio 15,8±1,7; BMD tramite punteggio z-score della colonna lombare -0,72±1,14, del collo del femore -0,37±0,97 e totale dell'anca -0,40±1,06. Tutte le pazienti avevano normali valori di 25-OH-vitamina D (>20 ng/mL).

Tutti i soggetti hanno raggiunto un BMI>/=18 alla W20 e contestualmente la BMD è aumentata in tutti i siti alla W20. Tuttavia, dopo un follow-up mediano di 8,1 anni (IQR 7,3-8,6), 14 pazienti avevano un BMI <18 (perdita di peso dopo la dimissione - in rosso nelle figure), mentre 39 soggetti hanno mantenuto un BMI >/=18 su una mediana follow-up di 8,0 anni (IQR 6,9-9,2), in blu nelle figure.
Il delta del BMI alla W20 è stato significativamente associato all'aumento dello Z-score nel tempo, indipendentemente dal fumo, dal recupero delle mestruazioni e dagli Z-score basali.
La Figura 1 mostra la probabilità cumulativa di perdita di BMD nei vari siti stratificati in base al mantenimento del BMI al di sopra o al di sotto della soglia di 18.
La Figura 2 mostra l'andamento dei livelli di BMD al femore e alla colonna lombare nei pazienti che hanno mantenuto BMI >/=18 o <18.
Conclusione. Nel complesso, il ripristino del peso a breve termine è stato associato a un aumento significativo della densità minerale ossea in tutti i siti. Il mantenimento del BMI >/=18 a lungo termine è stato associato a un effetto positivo senza-plateau sul BMD della colonna lombare. Al contrario, la perdita di peso dopo la dimissione si è associata ad una significativa perdita ossea in tutti i siti.



INDEX

PO:19:009

REMS: UNA METODICA UTILE NELLA PRATICA CLINICA, EFFICACE NELLA DIAGNOSI DI OSTEOPENIA ED OSTEOPOROSI IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE. UNO STUDIO PRELIMINARE

S. Torracchi [1], D. Melchiorre [1], P. Bernardini [1], A. Economou [1], I. Mauro [1], F. Nacci [1], M. Beltrami [2], L. Tofani [1], S. Guiducci [1]
[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, SOD Reumatologia AOU Careggi, Firenze;
[2]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, SOD Aritmologia, AOU Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Valutare l'utilità della Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) nella diagnosi di osteoporosi nei pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati con Dmards e farnaci biotecnologici.
Materiali e metodi. Sono stati esaminati due gruppi di pazienti (pz) di sesso femminile di età superiore a 50 aa affetti da AR secondo i Criteri ACR/EULAR 2010. Un gruppo A di 14 pz trattate con DMARDs e un gruppo B un gruppo di 16 pz trattate con farmaci biotecnologici. Tutte le pz sono state sottoposte ad esame DEXA ed esame REMS. Mediante Indice di LIN sono stati comparati i valori del BMD di tutte le pz ottenuti mediante DEXA con quelli ottenuti mediante REMS.
Risultati. Le pz del gruppo A di età media 62,6 presentavano le seguenti caratteristiche: peso kg 68,15, altezza cm 165,9, BMI kg/m^2 24,57, circonferenza vita cm 86,5, Body fat 33,47%, età media menopausale 49,5. I valori medi del BMD misurati mediante DEXA risultavano: L1-L4 0.919, collo femore 0.636, femore totale 0.502. I valori del BMD misurati mediante REMS risultavano: L1-L4 0.822, collo femore 0.600, femore totale 0.739. Le pz del gruppo B di età media 61,8 presentavano le seguenti caratteristiche: peso kg 64,5, altezza cm 163,9, BMI Kg/m^2 23,96, circonferenza vita cm 88,85, Body fat 34,3%, età media menopausale 50,9. I valori medi del BMD misurati mediante DEXA risultavano: L1-L4 0.873, collo femore 0.677, femore totale 0.430. I valori medi del BMD misurati mediante REMS risultavano: L1-L4 0.872, collo femore 0.627, femore totale 0.749. I dati sono riportati nella Tabella 1.a e 1 b. L'indice di LIN ha evidenziato una concordanza di 0,656 (I.C. 0,628-0.682) come riportato nel grafico di Bland & Altman (Fig. 1).
Conclusioni. I nostri risultati sono preliminari e necessitano di una più ampia casistica. L'indice di concordanza mostra che la REMS è una metodica comparabile con la DEXA per la diagnosi di osteoporosi e di osteopenia nei pz con AR indipendentemente dalla terapia.

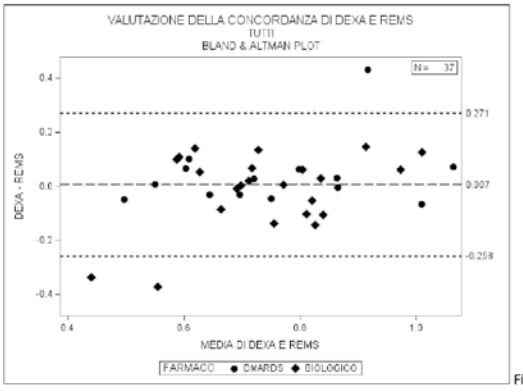


Figura 1

	Peso Kg	Altezza cm	BMI Kg/m²	Circonferenza cm	Body Fat %	Età menopausale Val Medio
Pazienti del gruppo A	68,15	165,9	24,57	86,5	33,47	49,5
Pazienti del gruppo B	64,5,	163,9	23,96	88,85,	34,3	50,9

Tabella 1a

	BMD L1-L4 DEXA Val. Medi	BMD Collo femore DEXA Val. Medi	BMD Femore tot DEXA Val. Medi	BMD L1-L4 REMS Val. Medi	BMD Collo femore REMS Val. Medi	BMD Femore tot REMS Val. Medi
Pazienti del gruppo A	0,919	0,636	0,502	0,822	0,600	0,739
Pazienti del gruppo B	0,873	0,677	0,430	0,872	0,627	0,749

Tabella 1b

INDEX

PO:19:010

PERSISTENZA IN TERAPIA CON DENOSUMAB IN UNA COORTE DI 100 PAZIENTI CON DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI

V. Rella, C. Rotondo, F. Erroi, C.C. Chiappinelli, A. Corrado, F.P. Cantatore
UOC Reumatologia OORR di Foggia

Scopo del lavoro. L'Osteoporosi è la malattia ossea sistemica più frequente nella popolazione. È caratterizzata da un'alterazione qualitativa e quantitativa della densità minerale ossea, che determina un aumentato rischio di frattura. Fra le opzioni terapeutiche disponibili, il Denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, rappresenta un potente agente antirissorbitivo, caratterizzato da un buon profilo di sicurezza. Lo scopo di questo studio osservazionale retrospettivo è valutare il tasso di persistenza di pazienti affetti da Osteoporosi in terapia con Denosumab, indagando sulle cause di interruzione della terapia, in particolare per nuove fratture in corso di terapia con Denosumab, miglioramento dei valori densitometrici e perdita in follow up, in relazione ai fattori di rischio tradizionali per Osteoporosi.
Metodi. Sono stati reclutati 100 pazienti affetti da Osteoporosi, valutando la durata della terapia con Denosumab e il tasso di persistenza in terapia con Denosumab, in relazione alla presenza di fattori di rischio tradizionali e precedenti terapie per Osteoporosi.
Risultati. Dei 100 pazienti, il 32% era affetto da Osteoporosi in ormonoterapia. Il 48% e il 20% dei pazienti era stato trattato precedentemente con bisfosfonati e teriparatide rispettivamente. La persistenza in terapia con Denosumab è risultata di 110 mesi ±7,7. Solo il 2% dei pazienti in trattamento ha interrotto per comparsa di nuova frattura. Il 19% risulta perso al follow-up. L'assenza di patologie croniche (quali artrite reumatoide, connettiviti e BPCO) era associata a una maggiore probabilità di sospensione (p=0,04). Il fumo di sigaretta, la presenza di fratture pregresse all'inizio della terapia con Denosumab, la terapia con steroide, la pregressa terapia con bisfosfonati o teriparatide non impattava sulla persistenza in terapia con denosumab.
Conclusioni. Il Denosumab si è dimostrato efficace nel prevenire nuove fratture. Fra i fattori di rischio, l'assenza di patologie croniche era associata a una maggiore probabilità di sospensione, verosimilmente perché la presenza di comorbidità potrebbe rendere il paziente più compliante alla terapia.

INDEX

PO:19:011

LONG-TERM FEMORAL NECK STRUCTURAL CHANGES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH DENOSUMAB: DATA FROM 3D-SHAPER

F. Pollastri [1], G. Adami [1], S. Andreola [2], M. Gatti [1], D. Gatti [1], M. Rossini [1], O. Viapiana [1], G. Gambaro [2], R. Bixio [1], A. Fassio [1]
[1]Università degli Studi di Verona, Reumatologia, Verona; [2]Università degli Studi di Verona, Nefrologia, Verona

Background and purpose. Denosumab is a monoclonal antibody without safety limitations in subjects with impaired kidney function; we investigated the effects of four-years denosumab therapy on kidney transplant recipients (KTR) and compared them to a matched untreated cohort.
Methods. We longitudinally followed KTR treated with denosumab and sex-age-matched control arm of untreated KTR-subjects, collecting clinical, biochemical and DXA scans at baseline and after four years for both groups. We used then the 3D-Shaper software on DXA scans at femoral site.
Results. Twenty-three denosumab-treated KTRs were enrolled, as well as twenty-three controls. The mean time from transplant to the start of denosumab therapy was 7.8±7.6 years.
The control arm showed a significant decrease in almost all the studied parameters (as shown in Table 1 and 2).
The between-groups p for interaction for denosumab treatment was statistically significant at all sites.
No significant changes in serum creatinine or cases of hypocalcemia were observed.
Conclusions. The whole area and the estimated strength areas of the femoral neck region worsened in the control group. That trend was not observed in the treated arm, which indeed showed opposite trajectories.

FEMORAL NECK	DMAB T0	DMAB T1	pT (DT0-DT1)	CTR T0	CTR T1	pT (CT0-CT1)	P for treatment interaction
Cortical sBMD	108 [98.2;117]	110 [100.2;119]	0.730	118 [110.3;125]	111 [103.6;119]	0.001	0.002
Cortical vBMD	706 [665;746]	709 [669;749]	0.970	771 [740;803]	743 [712;774]	<0.001	0.004
Trabecular vBMD	148 [127;170]	149 [126;171]	1.000	183 [169;203]	166 [149;184]	<0.001	0.005
Integral vBMD	262 [234;289]	262 [235;290]	0.999	307 [286;328]	282 [261;303]	<0.001	0.002
Cortical Thickness	1.57 [1.50;1.65]	1.59 [1.52;1.67]	0.782	1.57 [1.51;1.63]	1.53 [1.48;1.59]	0.135	0.040
Cortical BMC	2.16 [1.90;2.43]	2.22 [1.95;2.50]	0.448	2.27 [2.06;2.48]	2.19 [1.98;2.40]	0.055	0.007
Trabecular BMC	1.82 [1.50;2.14]	1.87 [1.54;2.19]	0.884	2.10 [1.84;2.35]	1.95 [1.69;2.21]	0.012	0.014
Integral BMC	3.99 [3.42;4.55]	4.09 [3.51;4.67]	0.627	4.37 [3.92;4.81]	4.14 [3.68;4.59]	0.006	0.003

Table 1

FEMORAL NECK, STRENGTH REGION	DMAB T0	DMAB T1	pT (DT0-DT1)	CTR T0	CTR T1	pT (CT0-CT1)	P for treatment interaction
Cross-sectional area (cm2)	0.828 [0.778; 0.999]	0.852 [0.675; 0.899]	0.689	0.889 [0.723; 0.934]	0.789 [0.745; 0.959]	<0.001	<0.001
Cross-sectional moment of inertia (cm4)	1.27 [1.03; 1.50]	1.37 [1.09; 1.58]	0.377	1.34 [1.09; 1.58]	1.20 [0.94; 1.45]	0.018	0.002
Section modulus (cm3)	0.610 [0.511; 0.708]	0.641 [0.535; 0.547]	0.592	0.687 [0.583; 0.790]	0.621 [0.510; 0.732]	0.075	0.011
Buckling ratio	11.3 [10.7; 12.0]	11.3 [10.7; 11.9]	0.999	11.4 [10.7; 12.0]	12.2 [11.5; 12.8]	<0.001	0.003

Table 2

INDEX

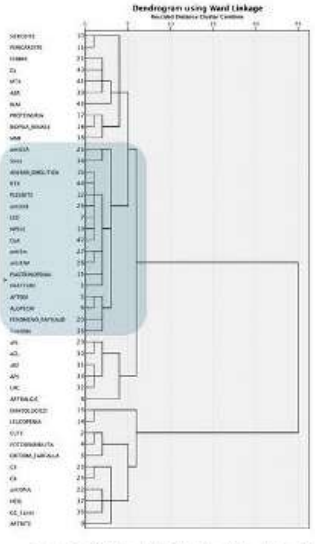
PO:19:012

OSTEOPOROSI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DELLA ANALISI DI CLUSTER PER L'IDENTIFICAZIONE DEL FENOTIPO CLINICO ASSOCIATO A FRATTURE DA FRAGILITÀ

G. Tripodi, F. Ceccarelli, F. Natalucci, C. Ciancarella, G. Olivieri, F.R. Spinelli, C. Alessandri, C. Fabrizio
Sapienza Università di Roma, Lupus Clinic, Roma

Scopo. L'osteoporosi associata alle fratture da fragilità (FF) è una comorbidità rilevante nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES). L'infiammazione sistemica, la predisposizione genetica associata alla familiarità per fratture, la necessità di evitare l'esposizione solare ed il management farmacologico determinano spesso una riduzione della densità minerale ossea. Tale fenomeno riguarda anche pazienti solitamente a basso rischio di FF, quali le donne in età pre-menopausale. Nel presente studio trasversale abbiamo applicato la cluster analysis in una ampia coorte di pazienti con LES di sesso femminile per identificare il fenotipo di malattia associato alla presenza di FF.
Metodi. Per la presente analisi abbiamo arruolato pazienti di sesso femminile affette da LES (criteri ACR/EULA 2019) che avevano eseguito nei tre mesi precedenti l'ultima visita una valutazione della densità minerale ossea mediante dual-energy X-ray absorptiometry (MOC DEXA). Sono stati registrati i principali dati epidemiologici, antropometrici, clinici e laboratoristici, unitamente all'anamnesi farmacologica. Il danno cronico è stato valutato mediante l'indice SLICC Damage Index (SDI). La presenza di FF è stata valutata mediante l'esecuzione di metodiche di radiologia convenzionale, mentre il rischio di fratture a 10 anni è stato stimato mediante indice DEFRA. È stata quindi eseguita una cluster analysis non supervisionata per variabili (SPSS versione 26-IBM).
Risultati. Abbiamo valutato 153 donne (età mediana 56 anni, IQR 14; durata mediana di malattia 216 mesi, IQR 204). Al momento della valutazione, 100 pazienti (65.3%) erano in menopausa, con età mediana all'insorgenza pari a 50.2 anni, IQR 9.25. In accordo con i valori di T-score della MOC-DEXA, 44 pazienti presentavano una condizione di OP (28.9%; Tscore mediano Femorale -1.6,I QR -1.45; Lombare -1.7, IQR -1.7). La valutazione radiografica rilevava la presenza di FF in 27 pazienti (17.7%). L'analisi univariata mostrava una associazione significativa fra la presenza di OP e SDI ≥1 (p=0.01), ulcere mucosali (p=0.03), assunzione di Ciclosporina A (p=0.02), e fra la presenza di FF e SDI ≥1 (p=0.00004), fotosensibilità (p=0.0005), anemia emolitica (p=0.001). In accordo con i valori di DEFRA, il 41.2% delle pazienti presentava un rischio di fratture a 10 anni superiore al 25%. La cluster analysis (Figura 1) ha evidenziato come, indipendentemente dal numero di cluster, la presenza di FF si inseriva all'interno di uno specifico fenotipo che includeva piastrinopenia, anemia emolitica, manifestazioni cutanee e neuropsichiatriche, pleurite, positività per ENA, tiroidite autoimmune.
Conclusioni. Nel presente studio, l'applicazione della cluster analysis ha consentito di identificare uno specifico fenotipo di malattia nel quale si posizionano le FF. L'associazione fra FF e manifestazioni ematologiche potrebbe essere giustificata dall'impiego di elevati dosaggi di glucocorticoidi per il trattamento delle suddette manifestazioni. Infine, la presenza della tiroidite autoimmune nello stesso cluster, sottolinea ancora una volta la necessità di una valutazione globale delle pazienti con LES, che includa anche le comorbidità.

Figura 1. Cluster Analysis: dendrogramma e dettaglio della distribuzione delle variabili in base al numero dei cluster.



VARIABILI	NUMERO DI CLUSTER			
	5 Clusters	4 Clusters	3 Clusters	2 Clusters
FRATTURE FRAGILITA'	1	1	1	1
INTERESSAMENTO CUTANEO	2	2	2	2
RASH MALARE	2	2	2	2
FOTOSENSIBILITA'	2	2	2	2
ULCERE MUCOSALI	1	1	1	1
ALOPECIA	1	1	1	1
LUPUS DISCOIDE	1	1	1	1
ARTRALGIE	3	3	3	1
ARTRITE	2	2	2	2
SIEROSITE	4	1	1	1
PERICARDITE	4	1	1	1
PLEURITE	1	1	1	1
MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE	5	4	2	2
LEUCOPENIA	5	4	2	2
PIASTRINOPENIA	1	1	1	1
ANEMIA EMOLITICA	1	1	1	1
PROTEINURIA >500mg/24h	4	1	1	1
NEFRITE LUPICA	4	1	1	1
NPSLE	1	1	1	1
FENOMENO DIRAYNAUD	1	1	1	1
FEBBRE	4	1	1	1
antiDNA +	2	2	2	2
RIDUZIONE C3	2	2	2	2
RIDUZIONE C4	2	2	2	2
antiSSA +	1	1	1	1
antiSSB +	1	1	1	1
antiSm +	1	1	1	1
antiRNP +	1	1	1	1
APL +	3	3	3	1
aCL +	3	3	3	1
aB2GPI +	3	3	3	1
LAC +	3	3	3	1
APS	3	3	3	1
SINDROME SECCA	1	1	1	1
Tiroidite Autoimmune	1	1	1	1
GC > 5 anni	2	2	2	2
HCQ	2	2	2	2
MMF	4	1	1	1
AZA	4	1	1	1
Cy	4	1	1	1
MTX	4	1	1	1
CyA	1	1	1	1
BLM	4	1	1	1
RTX	1	1	1	1

Legenda. APL: antifosfolipidi, aCL: anticardiolipina, aB2GPI: antiβ2 Glicoproteina I, LAC: Lupus Anticoagulant, APS: Sindrome da Anticorpi antifosfolipid; GC >5anni. Durata trattamento con Glucocorticoidi superiore a 5 anni; HCQ: idrossiclorochina; MMF: Micofenolato Mofetile; AZA: azatioprina; Cy: Ciclofosfamide; MTX: Methotrexate; CyA: Ciclosporina A, BLM: Belimumab; RTX: Rituximab.

INDEX

PO:19:014

LA MENOPAUSA CHIRURGICA È UN FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE RISPETTO ALLA MENOPAUSA SPONTANEA PER L'OSTEOPOROSI E LE FRATTURE DA FRAGILITÀ?

C. Crotti [1], R. Di Taranto [1,2], F. Orsini [1], F. Zucchi [1], M. Varenna [1]
[1]UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso. ASST Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Valutare se la menopausa indotta da ovariectomia (OVX) sia da considerarsi un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di Osteoporosi (OP) e di fratture da fragilità (FFx) in ragione della perdita dell'attività biosintetica residua postmenopausale di steroidi ad attività estrogenica.
Materiali e metodi. Tra le pazienti afferenti al nostro servizio ambulatoriale dal 1/2016 al 12/2023, sono state reclutate 531 pazienti (pz) in menopausa chirurgica, dopo esclusione delle pazienti che avevano seguito ormono-terapia sostitutiva >6 mesi (246 pz), soggetti affetti da altre patologie o che avevano assunto o assumevano terapie osteometaboliche o altri farmaci interferenti con il metabolismo osseo (128 pz), o sottoposte a OVX per patologie neoplastiche (113 pz). Il gruppo di controllo era rappresentato da 1593 donne in menopausa spontanea mai trattate per OP e selezionate con metodologia caso-controllo in rapporto 3/1, pareggiate per età (±1 anno) e età di menopausa (±1 anno). Le pazienti hanno eseguito valutazione densitometrica a livello lombare (L1-L4, Hologic DelphiW).
Il t test e il test chi-quadro sono stati usati per i confronti diretti, la regressione logistica stepwise ha esplorato le variabili che influenzano il rischio di OP e FFx.

Risultati. I due gruppi di pazienti non mostravano differenze significative relativamente al numero di anni di esposizione estrogenica, introito calcico, BMI, parità e abitudine al fumo e consumo di alcolici. Allo stesso modo, non è emersa nessuna differenza significativa per quanto riguarda i valori di BMD, la prevalenza di OP (37.5%), di fratture postmenopausali (9.9%) e la sede di frattura. L'analisi logistica non ha evidenziato un ruolo predittivo per OP e FFx da parte dell'OVX. Analizzando il gruppo di pz OVX con un gruppo di controllo costituito da soggetti sani pareggiati per età, ma in menopausa fisiologica (49,9±1,3 anni), la prevalenza di OP e il numero di FFx sono risultati significativamente superiori. Relativamente a tali variabili, l'analisi logistica ha mostrato un valore predittivo da parte del numero di anni di esposizione agli estrogeni (OR per ogni anno di riduzione estrogenica: 1.11, 95%IC 1.08-1.13 per OP; 1.07, 95% IC 1.04-1.11 per FFx).
Conclusioni. L'OVX non rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per l'OP postmenopausale e per le FFx rispetto alla menopausa spontanea. In assenza di adeguata terapia ormonale sostitutiva, l'età in cui le pz vengono sottoposte a OVX è la sola variabile predittiva del rischio di OP e FFx.

INDEX

PO:19:015

STUDIO SULL'IMPATTO DELLA KINESIOFOBIA E DEL COMPORTAMENTO DI EVITAMENTO DEL MOVIMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI: PROSPETTIVE DA UNA COORTE MONOCENTRICA

E. Capparelli, M. Iacovantuono, I. Cristiano, E. Cela, P. Conigliaro, E. Greco, A. Bergamini, M.S. Chimenti
Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. L'osteoporosi è una malattia sistemica che determina elevato rischio di fratture ossee. Fattori extra-scheletrici quali sarcopenia, inattività, e stile di vita sedentario sono implicati. Le fratture da fragilità, in alcuni casi, causano dolore intenso e localizzato, soprattutto nei primi mesi dopo l'evento. Ciò può instaurare modelli comportamentali di evitamento del danno attraverso l'astensione da attività fisiche erroneamente considerate dannose. Tali modelli possono persistere per lungo tempo aumentando ulteriormente il rischio di frattura. L'obiettivo di questa analisi è valutare la prevalenza della Kinesiofobia in pazienti con osteoporosi, a distanza di almeno sei mesi da una frattura incidente, e correlare la paura del movimento con la qualità della vita, confrontando questi dati con un gruppo di controllo.
Materiali e metodi. Uno studio caso-controllo è stato condotto su una coorte di 31 pazienti con osteoporosi, seguiti presso l'ambulatorio di Reumatologia del Policlinico Tor Vergata di Roma, tra luglio 2023 e aprile 2024. I livelli di comportamento di evitamento del movimento sono stati valutati utilizzando il questionario 1 della Tampa Scale of Kinesiophobia, versione italiana (domande 1, 2, 10, 14, 15, 17). Il grado di disabilità è stato valutato tramite HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Le fratture incidenti sono state registrate almeno sei mesi prima della somministrazione del questionario. Nessun paziente riportava in anamnesi malattie autoimmuni. L'analisi statistica è stata eseguita con i test T di Student, ANOVA e chi-quadro, mediante GraphPadPrism 8.0.2. P-value<.05 sono stati considerati statisticamente significativi.
Risultati. Lo studio ha arruolato 27 controlli e 31 pazienti osteoporotici. In base alla presenza di fratture da fragilità, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: presenza di frattura [n=16 (51,6%) Gruppo 1] e assenza di frattura [n=15 (48,4%) Gruppo 2]. È stata registrata una differenza statistica nell'età e nell'Indice di Massa Corporea (IMC), in particolare il Gruppo 1 ha mostrato un'età mediana più alta (p<0,05) e un IMC inferiore (p=0,001) (Tabella1). Dati statisticamente significativi sono stati registrati riguardo alla frequenza delle cadute recenti e familiarità per fratture tra il Gruppo 1 e il Gruppo 2 (p<0,0001 p<0,05). Nel Gruppo 1, le fratture vertebrali, non vertebrali e non femorali erano prevalenti (62,5%), mentre le fratture di femore 25%. Un trend di significatività si è osservato con menarca tardivo e menopausa precoce. I livelli di TSK1 sono risultati significativi tra i gruppi (p=0,0001), nonostante il punteggio HAQ-DI non mostri differenze.
Conclusioni. Questa analisi ha confermato che età avanzata, basso IMC, menarca tardivo, menopausa precoce, familiarità per fratture e storia di cadute recenti sono fattori di rischio significativi per lo sviluppo di osteoporosi e fratture da fragilità. I pazienti osteoporotici manifestano livelli più elevati di evitamento del movimento rispetto ai soggetti sani, soprattutto in presenza di pregresse fratture. Questi risultati sottolineano l'importanza di adottare un approccio mirato nella gestione dell'osteoporosi.

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	CONTROLLI	P-VALUE
	16	15	27	
FEMMINE, N (%)	13 (81.3)	13 (86.7)	22 (81.5)	
ETÀ (MEDIA±DS)	65.8±10.3	61.7±4.1	58.3±7.2	*
IMC (MEDIA±DS)	23.5±3.9	24.9±3.1	28.3±4.7	**
FUMO, N (%)	7 (43.8)	7 (46.7)	9 (33.3)	-
ALCOL, N (%)	2 (12.5)	2 (13.3)	3 (11.1)	-
OCCUPAZIONE				
IMPIEGATI, N (%)	5 (31.3)	6 (40)	15 (55.5)	-
DISOCCUPATI/PENSIONATI, N (%)	8 (50)	6 (40)	7 (25.9)	-
LAVORATORI MANUALI, N (%)	3 (18.8)	2 (13.3)	8 (29.6)	-
LIVELLO DI ISTRUZIONE				
NON ISTRUITI, N (%)	1 (6.3)	1 (6.7)	3 (11.1)	-
SCUOLA DELL'OBBLIGO, N (%)	6 (37.5)	5 (33.4)	6 (22.2)	-
DIPLOMA, N (%)	6 (37.5)	4 (26.7)	14 (51.8)	-
LAUREA, N (%)	0	5 (33.4)	7 (25.9)	-
MENARCA, (MEDIA±DS)	12.4±0.98	11.6±0.98		-
MENOPAUSA, (MEDIA±DS)	44.4±5.4	48.6±6.2		-
FAMILIARITA' PER FRATTURE	11 (68.8)	4 (26.7)	12 (44.4)	*
STORIA DI CADUTE NEGLI ULTIMI 12 MESI, N (%)	13	1 (6.7)		***
FRATTURE INCIDENTI - LOCALIZZAZIONE				
VERTEBRALI, N (%)	10 (62.5)			
FEMORALI N (%)	4 (25)			
NON-VERTEBRALI/NON-FEMORALI, N (%)	10 (62.5)			
TSK1, (MEDIA±DS)	22.4±7.0	16.4±8.5	9.5±5.3	***
HAQDI, (MEDIA±DS)	28.5±14.5	14.2±16.6		-

Tabella 1. (Gruppo 1= Pazienti osteoporotici con fratture da fragilità; Gruppo 2= Pazienti Osteoporotici senza fratture da fragilità; N= NumeroDS= Deviazione Standard; IMC= Indice di Massa Corporea; TSK1= Tampa Scale of Kinesiophobia 1; HAQDI= Health Assessment Questionnaire – Disability Index).

INDEX

PO:19:016

ROMOSOZUMAB COME TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA IPOFOSFATASIA

I. Galvagni, D. Gatti, A. Fassio, F. Ruzzon, O. Viapiana, M. Rossini, G. Adami
UOC di Reumatologia, Università di Verona

Scopo del lavoro. L'ipofosfatasia (HPP) è una rara condizione ereditaria causata da mutazioni loss-of-function nel gene ALPL codificante per TNSALP (Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase). HPP correla con un aumentato rischio fratturativo e al momento non vi sono trattamenti specifici. È noto che i bifosfonati riducano l'attività della ALP e potrebbero aumentare ulteriormente il rischio fratturativo.
Lo scopo del lavoro è proporre un nuovo approccio terapeutico, presentando un caso di HPP trattata con romosozumab, anticorpo monoclonale anti-sclerostina, valutandone efficacia e safety.
Materiali e metodi. Descrizione del caso clinico di una paziente con HPP trattata con romosozumab con stretto monitoraggio laboratoristico dei marker di turnover osseo, dosando ALP, CTX (telopeptide C-terminale collagene tipo 1) e P1NP (propeptide aminoterminale procollagene tipo 1) al tempo 0 e dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. Parallelamente è stata misurata la densità minerale ossea (BMD) al baseline e dopo 6 e 12 mesi.
Risultati. Una paziente di 89 anni è giunta alla nostra attenzione per multiple pregresse fratture da fragilità (3 vertebrali, femore e gomito). La paziente ha precedentemente ricevuto terapie con alendronato (12 mesi), ranelato di stronzio (12 mesi) e teriparatide (18 mesi). I dati densitometrici pregressi mostrano un continuo declino della BMD nonostante plurime terapie eseguite, con T-score alla nostra valutazione di -3.4 al Femoral Neck (FN), -3.2 al Total Hip (TH) e -2.2 alla colonna lombare (LS). I livelli di ALP sierica valutati retrospettivamente sono sempre stati inferiori al range di normalità anche prima della terapia con bifosfonati. È stata pertanto sospettata HPP, confermata dal sequenziamento del DNA del gene per TNSALP che ha rivelato una mutazione precedentemente non riportata al nucleotide 1252G>A (Gly418Arg) con codifica di un prodotto enzimatico difettoso. Alla luce dell'elevato rischio fratturativo, della controindicazione a bifosfonati e della terapia con teriparatide già eseguita, è stato deciso di avviare romosozumab con attento monitoraggio laboratoristico dei marcatori di turnover osseo (Tab. 1). Si è visto un aumento transitorio di ALP totale (Figura 1), isoforma ossea e P1NP al terzo mese e successivo graduale calo con ritorno al baseline. Non si sono registrate variazioni significative del CTX. La BMD è sorprendentemente aumentata al mese 6 (+25.2% al FN, +2.7% al TH, +16.9% alla LS) e ulteriormente al mese 12 (rispetto al baseline +31.8% al FN, +4.2% al TH, +24.8% alla LS). Non si sono verificati nuovi eventi fratturativi in corso di terapia, né eventi cardiovascolari maggiori.

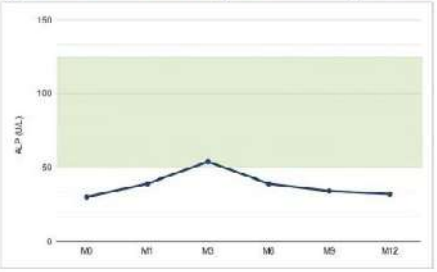
Conclusioni. HPP ha opzioni terapeutiche limitate: gli antiriassorbitivi sono controindicati e gli anabolici non sono pienamente efficaci. Riportiamo un caso di HPP trattato con romosozumab con transitorio aumento dei marcatori sierici di formazione e mineralizzazione ossea (P1NP, ALP, b-ALP) e aumento clinicamente significativo della BMD sia a livello corticale che trabecolare.

Tabella 1: Dati di laboratorio e densità minerale ossea in corso di terapia con romosozumab

	M0	M1	M3	M6	M9	M12
ALP (U/L)	30	39	54	39	34	32
B-ALP (ng/L)	4	6	8	6	4	4
CTX (ng/mL)	0.706	0.443	0.533	0.624	0.358	0.405
P1NP (ng/mL)	100	200	129	105	101	77
Creatinina (mg/dL)	0.66	0.59	0.55	0.57	0.54	0.57
Calcio (mg/dL)	9.6	9.1	9.2	9.3	9.2	9.3
Fosfato (mg/dL)	3.96	3.77	3.74	3.46	3.28	3.28
PTH (pmol/L)	6.7	7.6	10.2	7.7	6.7	9.3
25-OH vit D (ng/mL)	44.8	38.4	33.4	40.4	42.2	40.4
BMD						
Femoral Neck	0.468			0.586		0.617
Total Hip	0.549			0.564		0.572
Lumbar	0.805			0.941		1.005

Legenda: ALP: fosfatasi alcalina; B-ALP: fosfatasi alcalina isoforma ossea; CTX: telopeptide C terminale collagene tipo 1; P1NP: propeptide aminoterminale procollagene tipo 1; PTH: paratiroid hormone; BMD: bone mineral density; M0: month 0, M1: month 1, M3: month 3, M6: month 6)

Figura 1: andamento ALP in corso di terapia con romosozumab rispetto ai valori di normalità (area verde)



INDEX

PO:19:017

UN'ESPERIENZA DI FRACTURE LIASON SERVICE "ISORISORSE"

G. Rovera [1], A. Fiorenza [1], D. Murgia [1], M.L. Finotto [2], D.C. Aloj [2], R. Vitetta [1]
[1]S.S.D. Reumatologia - ASL VC - Ospedale S. Andrea, Vercelli; [2]S.C. Ortopedia e Traumatologia - ASL VC - Ospedale S. Andrea, Vercelli

Scopo del lavoro. Valutare l'utilità, la fattibilità e l'efficacia di un servizio di Fracture Liason Service in un contesto ospedaliero privo di risorse specificatamente dedicate.
Materiali e metodi. Da giugno 2022 a dicembre 2022 sono stati valutati i pazienti ricoverati per frattura di femore da trauma a bassa intensità presso l'ospedale di Vercelli. Sono stati indagati: pregresse fratture, introito calcico, abitudine tabagica, menopausa, terapie/supplementi per l'osteoporosi, comorbilità/terapie causa di osteoporosi secondaria. Sono stati eseguiti: esami di screening di I livello per le osteoporosi secondarie, 25-OH vitamina D, PTH. In dimissione è stata data indicazione all'integrazione di calcio in base alle abitudini alimentari e vitamina D in base a valori ematici. I pazienti sono stati ricontattati telefonicamente a 2 mesi dal ricovero. I pazienti disponibili sono stati rivalutati per l'impostazione della terapia con farmaci per l'osteoporosi. A 12 mesi sono stati verificati attraverso fascicolo sanitario gli outcome di frattura e di persistenza in terapia. Tutte le attività sono state svolte dai medici della S.S.D. di Reumatologia a rotazione. I dati sono stati analizzati con statistiche descrittive.
Risultati. Sono stati valutati 73 pazienti (57 femmine e 16 maschi) di età media 82,9 anni. Il 9,6% era fumatore attivo e l'8,8% delle donne aveva avuto una menopausa prima dei 45 anni. Il 30% presentava comorbilità associate a osteoporosi secondarie (prevalentemente diabete), 2 pazienti assumevano glucocorticoidi in cronico e 1 paziente era sottoposta a blocco ormonale adiuvante per neoplasia mammaria. Il 9,5% stava assumendo una terapia con farmaci antiriassorbitivi, il 40% supplementi di vitamina D, l'11% supplementi di calcio (a fronte di 89% con ridotto introito calcico con la dieta). Il 23% aveva già avuto fratture osteoporotiche minori e il 26% aveva già avuto in passato una frattura osteoporotica maggiore (femore/vertebra), ma il 63% di essi non stava assumendo nessun farmaco per l'osteoporosi. Il 41% dei pazienti è stato perso al follow-up a 2 mesi (Fig. 1). Ai 43 pazienti presi in carico sono state prescritte terapia antiosteoporotiche (Fig. 2).
I dati a 12 mesi (23 pz) hanno evidenziato una persistenza in terapia dell'87%. I motivi che hanno inficiato l'aderenza alla terapia sono stati: intolleranza (2 casi, bisfosfonati orali), incomprensione (1 caso). 2 pazienti (9%) hanno presentato una nuova frattura osteoporotica nei primi 12 mesi di trattamento (femore, in corso di bisfosfonato). La perdita di follow-up a 12 mesi è stata del 47%.
Conclusioni. I servizi di Fracture Liason Service, come dimostrato dalla letteratura internazionale e confermato dall'esperienza descritta, sono utili per migliorare la gestione di pazienti con frattura di femore e l'appropriatezza prescrittiviva dei farmaci antiosteoporotici. Per gestire al meglio tali servizi sarebbe necessario avere del personale dedicato in modo da ridurre al minimo la perdita di aderenza e massimizzarne i benefici clinici e farmaco-economici.

Fig. 1 Persi al Follow-up

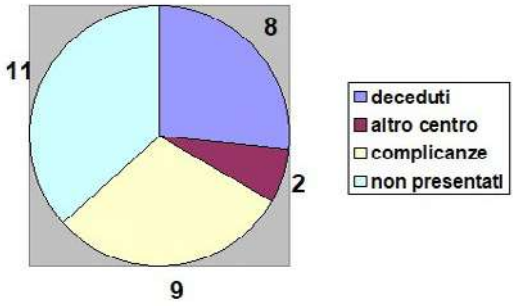
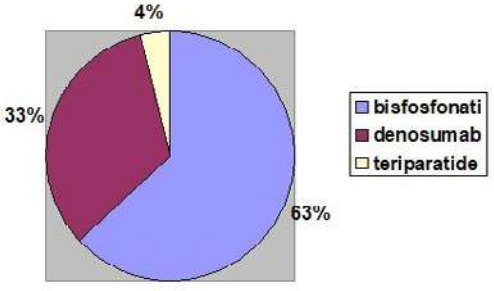


Fig. 2 Terapie prescritte



INDEX

PO:19:018

IMPATTO DEL PASSAGGIO DA DENOSUMAB A ZOLEDRONATO SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA: ANALISI DEL CALO DENSITOMETRICO E DEL MARKER DI RIASSORBIMENTO

F. Aldegheri, M. Appoloni, M. Rigo, L. Grigoletti, M. Rossini, O. Viapiana
Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro. È noto come la sospensione del denosumab (DB) si accompagni ad un aumento del turnover osseo e ad una perdita di massa ossea che viene generalmente gestita con la somministrazione di zoledronato (ZO). Abbiamo valutato retrospettivamente le variazioni di BMD e CTX nei pazienti che passano da DB a ZO in un contesto di real life.
Materiali e metodi. Analisi retrospettiva dei dati di pazienti (pz) che sono passati da DB a ZO con raccolta dei valori densitometrici di massa ossea (espressi come T-score) e del marker Telopeptide C-Terminale (CTX) a 0 e 12 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto una singola somministrazione di ZO a 6 mesi dall'ultima dose di DB (Fig. 1).
Risultati. Sono stati valutati 53 pz (durata media terapia DB di 8.79 y±4.78; età media 70.74±11.34). Di questi, 12 presentavano OP post-menopausale senza fratture, mentre 20 avevano OP complicata da fratture: 13 con una frattura vertebrale, 3 con due fratture vertebrali, 3 con tre fratture vertebrali, 2 con quattro fratture vertebrali, e 4 con frattura femorale (di cui 2 con fratture sia al femore che alle vertebre). 21 pz erano in prevenzione primaria per concomitante terapia con inibitori dell'aromatasi (IA). Le restanti caratteristiche di popolazione si trovano nella tab.1. Abbiamo osservato un incremento del CTX a 12 mesi (547.34%±499.09%), particolarmente significativo nei pazienti post-menopausa con IA, sebbene il numero di pazienti limitato renda i risultati non significativi (p=0.428). Non sono state trovate differenze significative nell'aumento del CTX in relazione alla precedente terapia con bisfosfonati o alla durata della terapia con DB, ma si osserva un trend di maggior aumento del CTX nei pazienti trattati con DB per oltre 3 anni. Le variazioni del T-score a 12 mesi mostrano una riduzione sia a livello lombare (-0.09±0.50) che al collo femorale (-0.21±0.40), senza significatività statistica correlata al tipo di OP o alla precedente terapia con DB. Sono stati osservati 5 casi di nuove fratture dopo ZO, suggerendo un aumento del rischio di fratture nel passaggio da DB a ZO.
Conclusioni. Con i limiti della dimensione campionaria i nostri risultati suggeriscono che l'incremento del CTX tenda ad essere più pronunciato con un trend ad una maggiore riduzione densitometrica nei pazienti che hanno assunto IA e con durata DB >3 anni.

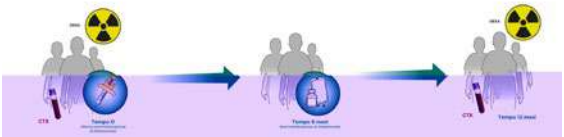
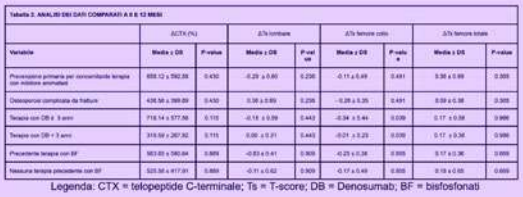


Fig.1 Flow chart. Legenda: CTX = Telopeptide C-terminale, DEXA = Densitometria

TAB 1. Descrizione demografica della corte durante terapia con Denosumab (N= 53)	
Età media (anni) ± DS	**70.74 ± 11.34**
Menopausa (anni) ± DS	**47.59 ± 5.30**
BMI (kg/m²) ± DS	**23.83 ± 3.06**
eGFR stimato (ml/min per 1.73m²) ± DS	**72.19 ± 18.20**
CTX (ng/mL) ± DS	**0.231 ± 0.404**
Tipo di osteoporosi	
Osteoporosi non complicata da fratture, n (%)	12 (22.64 %)
Osteoporosi complicata da fratture, n (%)	20 (37.73 %)
Prevenzione primaria per concomitante terapia con inibitori dell'aromatasi, n (%)	21 (39.62 %)
Terapia con Denosumab (n° anni) ± DS	**8.79 ± 4.77**
DXA basale (media ± DS)	
T-score lombare	-1.96 ± 1.00
T-score femorale collo	- 1.38 ± 0.821
T-score femorale totale	- 1.93 ± 0.873

Legenda: DS = Deviazione Standard; BMI = Body Mass Index; eGFR =estimation glomerular filtration rates; CTX = telopeptide C-terminale; DXA = densitometria.



Legenda: CTX = telopeptide C-terminale; Ts = T-score; DB = Denosumab; BF = bisfosfonati

PO:20:019 - PO:20:032 SESSIONE POSTER

MALATTIE RARE (I)

INDEX

PO:20:019

IDENTIFICATION OF RED FLAGS FOR IgG4-RELATED DISEASE. AN INTERNATIONAL EUROPEAN REFERENCE NETWORK FOR RARE CONNECTIVE TISSUE DISEASES (ERN-ReCONNET) FRAMEWORK

E. Della Torre [1], R. Talarico [2], J. Ballarin [3], E. Bozzalla Cassione [4], C. Cardamone [5], C. Cigolini [2], F. Ferro [2], T. Fonseca [6], G. Fragoulis [7], I. Galetti [8], M. Gerosa [9], J. Hernandez-Rodriguez [10], M. Lanzillotta [1], D. Marinello [2], T. Martin [11], F. Martinez Valle [12], M. Maslinska [13], M. Moretti [2], M. Mosca [2], U. Muller Ladner [14], C. Nalli [15], G. Orsolini [16], C. Pamfil [17], R. Priori [18], G. Quattrocchio [19], A. Ramming [20], F. Regola [20], V. Romao [20], J. van Laar [20], T. Alexander [20]

[1]Universita Vita Salute San Raffaele, Milan; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; [3]ERN ReCONNET Patient Advocacy Group, Pisa; [4]Universita degli Studi di Pavia; [5]AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d Aragona, Salerno; [6]Unidade Local de Saude de Santo Antonio, Porto, Portugal; [7]First Department of Propedeutic and Internal Medicine, Athens, Greece; [8]Federation of European Scleroderma Associations, Milan; [9]ASST PINI CTO, Milan; [10]Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; [11]Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; [12]Hospital Universitari Vall dHebron, Barcelona, Spain; [13]Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland; [14]Department of Rheumatology an Clinical Immunology, Bad Nauheim, Germany; [15]Spedali Civili, Brescia; [16]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; [17]Cluj Iuliu Haieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj, Romania; [18]AOU Policlinico Umberto I, Rome; [19]Nephrology and Dialysis Unit and Center, Turin; [20]Deutsches Rheuma Forschungszentrum a Leibniz Institute, Berlin, Germany

Aim. IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare and under-recognized fibro-inflammatory condition. Prompt disease recognition and early initiation of specific therapies is fundamental to prevent organ damage or failure. Hence, raising awareness of the disease is key to avoiding delays in diagnosis, where available diagnostic and classification criteria require established expertise in the field. The present research aims to define red flags that may increases the index of suspicion to IgG4-RD in primary care and to improve early diagnosis and referral to centres of expertise.

Methods. A Task Force of experts from the European Reference Network for Rare Connective Tissue Diseases (ERN-ReCONNET) IgG4-RD Disease Group, patients' representatives, and primary care physicians participated in this project. To identify potential red flags, we performed a systematic literature search focusing on signs and symptoms that may raise suspicion of IgG4-RD in a primary care setting. Diagnostic accuracy and prevalence of potential red flags were assessed by means of Rayyan and QUADAS-2 analysis. Subsequently, a level of agreement (LoA) exercise was performed to define a core set of red flags of IgG4-RD based on an agreement of >95% on consideration as red flag among experts and on a LoA >8 on a 0 to 10 point scale.

Results. Of the 4477 publications retrieved, 7 studies were included for qualitative analysis. From these articles, 32 potential red flags were identified and grouped into four domains:

1) clinical history, signs, and symptoms;
2) laboratory findings;
3) imaging findings; and
4) histopathological features.

Based on the LoA among experts, 9 red flags were identified, from which five reached a 100% agreement. These were swelling in one or more organ systems, pancreas and biliary tree involvement, increased serum IgG4, IgG4+ plasma cell tissue infiltration, and obliterative phlebitis.

Conclusions. Within this international framework, we have identified key red flags for early suspicion of IgG4-RD that are specifically intended for use in primary care. Increasing the suspicion of IgG4-RD will encourage early referral to confirm the diagnosis. Future red flags are likely to change as further characteristics as socio-demographic and risk factors emerge.

INDEX

PO:20:020

A COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF TNF INHIBITORS VERSUS APREMILAST IN TREATING ORAL ULCERS IN BEHÇET'S DISEASE

M. Morrone [1], V. Venerito [1], L. Cantarini [2], G. Emmi [3], G. Espinosa [4], G.M. Lledò [4], M. Mosca [5], R. Talarico [5], A. Cauli [6], M. Piga [6], J. Sota [2], C. Fabiani [2], E. Biancalana [7], I. Mattioli [7], L.M. Argolini [8], F. Di Cianni [5], R. Caporali [8], F. Iannone [1], G. Lopalco [1]

[1]Department of Precision and Rigenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), Bari; [2]Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Beh, Siena; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Firenze, Florence; [4]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Carrer de Villarroe, Barcelona, Spain; [5]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana and Department of Clinical and Experimental Medicine, Univer, Pisa; [6]UOC Rheumatology, AOU Cagliari; [7]Department of Experimental and Clinical Medicine, Florence; [8]Department of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Pediatric and Adult Rheumatic Diseases, Milan

Purpose of the work. This study aims to compare the effectiveness of TNFi inhibitors (TNFis) and apremilast in treating oral ulcers in patients with Behçet's disease (BD), a complex multisystemic inflammatory disorder marked by recurrent oral and genital ulcers and potential involvement of multiple organ systems, which can lead to severe and life-threatening complications. Given the lack of comparative data between these treatments, the study seeks to fill this gap by exploring the comparative effectiveness of these two therapies in managing these challenging clinical manifestations.

Materials and methods. Data were collected from patients meeting the International Criteria for BD at seven tertiary rheumatology centers. A retrospective analysis was conducted on patients treated with TNFis or apremilast from December 2016 to December 2021. Patients were included if they had refractory oral ulcers despite previous treatments. The primary outcome was the healing of oral ulcers at the 3 and 6-month follow-up visits, with secondary objectives including the improvement of genital ulcers and articular symptoms. The study also assessed corticosteroid-sparing effects and safety profiles. Propensity score matching was used to adjust for baseline differences.

Results. After matching, 78 patients were analyzed (39 on TNFis and 39 on apremilast). The cohort consisted of 24 males (30.8%) and 54 females (69.2%), with a mean age at BD diagnosis of 33.33 years and a mean age of 40.1 years before starting TNFis or apremilast. The TNFis group included 23 on adalimumab, 9 on infliximab, 1 on golimumab, 1 on certolizumab, and 5 on unspecified TNFis (details are depicted in Table 1). Both groups showed significant reductions in oral ulcers at 3 and 6 months, with no significant differences between treatments. Similar trends were observed for genital ulcers, with both treatments showing substantial improvements. Regarding articular symptoms, TNFis resulted in. a more significant reduction in joint inflammation at 3 months, whereas apremilast showed a modest reduction by 6 months. Apremilast demonstrated a greater corticosteroid-sparing effect, with a significant decrease in corticosteroid use observed at both follow-up points (Figure 1). However, the safety profile revealed higher discontinuation rates for apremilast, primarily due to gastrointestinal side effects.

Conclusions. This study is the first to compare TNFis and apremilast in managing refractory oral ulcers in BD. Both treatments effectively reduced the number of oral and genital ulcers, with no significant differences between them. TNFis proved more beneficial for patients with severe disease, whereas apremilast was advantageous in reducing corticosteroid use. Despite higher discontinuation rates for apremilast, both treatments offer valuable options for managing oral ulcers in BD. Further research involving larger cohorts is needed to confirm these findings and assess long-term effectiveness.

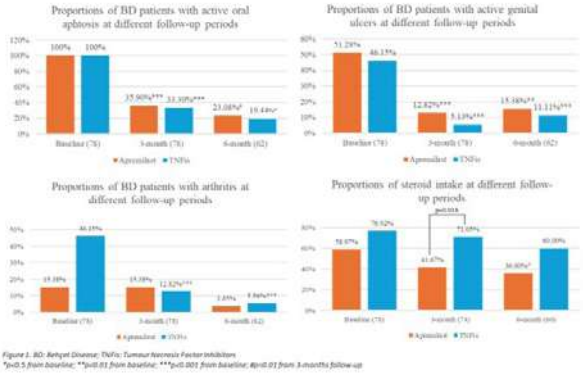
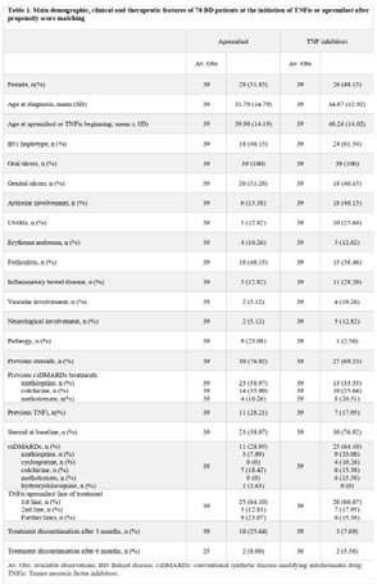


Figure 1. BD: Behçet Disease; TNFis: Tumour Necrosis Factor Inhibitors
*p<0.5 from baseline; **p<0.01 from baseline; ***p<0.001 from baseline; #p<0.01 from 3-months follow-up



INDEX

PO:20:021

GRAVIDANZA IN PANARTERITE NODOSA AD ESORDIO GIOVANILE CON DEFICIT DI ADA-DEAMINASI IN TERAPIA CON ETANERCEPT

J. Juela, P. Bernardini, C. Coccia, R. De Luca, A. Economou, J. Blagojevic, S. Guiducci
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso di gravidanza in vasculite da deficit di ADA-2 deaminasi trattata con Etanercept (anti-TNF alfa). Il deficit di ADA-2 deaminasi può mimare una panarterite nodosa ad esordio giovanile interessando principalmente le arterie muscolari di medio-piccolo calibro con conseguente ischemia tissutale secondaria.
Materiali e metodi. Raccolta dalla cartella clinica di dati clinici, laboratoristici e strumentali di una paziente giunta alla nostra attenzione per un deficit di ADA-2 deaminasi durante la gravidanza e sottoposta trattamento con farmaco biologico.
Risultati. Paziente di 29 anni con mutazione di cerc-1 in trattamento con Etanercept (ETN) e Micofenolato Mofetile (MMF) dal 2014 per pregresso duplice episodio ischemico cerebrale. La paziente aveva poi nel 2015 interrotto terapia con MMF per desiderio di gravidanza e stabilità del quadro clinico. Dopo un aborto spontaneo alla settima settimana avvenuto qualche mese prima, nel giugno 2022 la paziente tornava a visita riferendo una nuova gravidanza. Venivano pertanto eseguite multiple valutazioni tossicologiche e reumatologiche con indicazione, dopo attenta valutazione dei rischi collegati anche alla sospensione della terapia in atto, a proseguire il farmaco Etanercept per tutta la durata della gestazione. Durante questo periodo la paziente è stata anche sottoposta a due cicli di IVIG a dosaggio sostitutivo (0.4 g/kg/mese) per la concomitante ipogammaglobulinemia. La terapia con Etanercept veniva perciò mantenuta fino parto che si è esplicato con un taglio cesareo in urgenza alla 37ª settimana per insorgenza di preeclampsia (caratterizzata da ipertensione arteriosa, piastrinopenia, proteinuria, incremento di transaminasi). In tale occasione la cura è stata temporaneamente sospesa per l'alto rischio infettivo legato all'intervento e in seguito ad ematoma della sede chirurgica.
Alla nascita il neonato presentava buone condizioni generali ad eccezione di polidattilia a carico delle mani e sindattilia a livello dei piedi (da evidenziare che tali anomalie erano già presenti nella famiglia paterna). La paziente e il bambino all'ultimo controllo di febbraio 2023 si presentavano entrambi in buone condizioni generali.
Conclusioni. Questo è il primo caso di gravidanza riuscita in una paziente con deficit di ADA2. Secondo le linee guida la terapia con anti-TNF dovrebbe essere sospesa entro la trentesima settimana di gestazione al fine di evitare una risposta immunitaria alterata e un rischio infettivo per il neonato. In questo case report il trattamento è stato prolungato per tutta la gestazione con anti-TNF (Etanercept) in assenza di eventi avversi sia per la madre che per il neonato. Si evidenzia quindi la necessità di ulteriori studi sulla sicurezza di questa classe farmacologica in corso di gravidanza

INDEX

PO:20:023

MICROVASCULAR CHANGES IN MCTD: THE ROLE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AND NAILFOLD CAPILLAROSCOPY IN THE DETECTION OF DISEASE-RELATED DAMAGE

E. Capparelli [1], A. D'antonio [1], I. Cristiano [1], E. Greco [1], B. Kroegler [1], M. Turri [1], M.S. Chimenti [1], C. Nucci [2], M. Cesareo [2], C. Nesi [2], P. Triggianese [1]

[1]Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[2]Ophthalmology Unit, Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome

Objectives. Mixed connective tissue disease (MCTD) is a rare complex syndrome with features of different autoimmune connective tissue diseases (CTDs) in patients withwith antibodies targeting the U1 small nuclear ribonucleoprotein particle. In MCTD, there is often diffuse microangiopathy affecting multiple organs, potentially including the eyes. However, limited research has been conducted on the retinal microvasculature in MCTD. The objective of this study was to investigate the potential association between concurrent lung involvement, Nail-fold Videocapillaroscopic (NVC) patterns, and retinal microvascular damage using optical coherence tomography angiography (OCT-A). Additionally, we compared these findings to those of a healthy control group who underwent the same procedure.

Methods. We conducted a case-control study involving patients diagnosed with MCTD according to Kasuwaka Classification Criteria, who did not exhibit retinopathy. Recorded data encompassed clinical and laboratory findings, (NVC) patterns, and trans-thoracic echocardiographic Pulmonary Arterial Pressure (PAP) values (PAPs>25 mmHg defined PAH). Concomitant Interstitial Lung Disease (ILD) was determined based on chest computed tomography (chest CT) features. Quantitative analysis of vessel density (VD) was conducted using OCT-A in both the superficial capillary plexi (SCP) and deep capillary plexi (DCP) for all subjects and controls. Statistical analysis was conducted T student- ANOVA- and Chi-square tests. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results. The study cohort comprised 29 patients diagnosed with MCTD (95.8% women). However, due to retinopathy, only 10 patients with MCTD underwent OCT-A scanning. Consequently, the final study cohort consisted of 20 eyes from MCTD patients and 25 eyes from healthy controls.

Patients with ILD were 41.4% (Group 1) while patients without were 58.6% (Group 2). Disease duration was longer in Group 1 than Group 2 (p=0.02). Group 1 patients exhibited higher rates of various microvascular symptoms and NVC patterns (p<0.02, p<0.01) (Table 1). More cardiovascular and respiratory comorbidities were seen in Group 1. Arthritis was significantly more frequent in Group 2. Group 1 had higher prevalence of RoSSA-60 and -52 autoantibodies (p<0.01). Azathioprine and Mofetil Mycophenolate were more commonly administered in Group 1 than Group 2 (p<0.01). The case-control study demonstrated a significant reduction in vessel density in both superficial and deep plexi (p < 0.01, Table 2), except for deep foveal density. Interestingly, OCTA findings in MCTD did not correlate with Interstitial Lung Disease (ILD); however, a notable discrepancy in superficial whole density was observed regarding Nail-fold videocapillaroscopy (NVC) patterns (p<0,003).

Conclusion. In MCTD, specific microvascular damage at NVC correlates with ILD and subclinical retinal changes.

	ILD (n=12)	non ILD (n=17)	*p-value*
Women, N (%)	10 (83.3)	16 (94.1)	-
Age (yrs, Mean±SD)	66.7 ± 10.7	56.7 ± 13.3	-
BMI (Mean±SD)	20.6 ± 1.8	25.0 ± 3.0	-
Smokers, N (%)	4 (33.3)	3 (17.6)	-
Age at symptoms onset, (yrs, Mean±SD)	51.9±16.3	41.9±13.6	-
Age at MCTD Diagnosis (yrs, Mean±SD)	52.3 ± 16.4	47.5 ± 13.5	-
Disease Duration (yrs, Mean±SD)	13.8 ± 11.2	6.7 ± 4.8	*
Diagnostic Deelay, months (Mean±SD)	46.7.3 ± 48.6	62.35 ± 103.9	-
MCTD SUBTYPE			
SLE predominantly, N (%)	2 (16.7)	8 (47.1)	-
SSc predominantly, N (%)	7 (58.3)	6 (35.3)	*
IIM predominantly, N (%)	3 (25)	3 (17.6)	-
ILD SUBTYPE			
NSIP N (%)	8 (66.7)	/	/
UIP N (%)	4 (33.3)	/	/
COMORBIDITIES			-
Cardiovascular, N (%)	6 (50)	2 (11.7)	***
Diabetes, N (%)	1 (8.3)	1 (5.8)	-
Thyroid Diseases, N (%)	5 (41.7)	7 (41.2)	-
Dyslipidemia, N (%)	3 (25)	4 (23.5)	-
Gastrointestinal, N (%)	7 (58.3)	8 47.1)	-
Respiratory, N (%)	5 (41.6)	2 (11.8)	*
Malignancy, N (%)	3 (25)	2 (11.8)	-
CLINICAL FEATURES			-
Raynaud's Phenomenon, N (%)	12 (100)	17 (100)	-
Telangiectasias, N (%)	7 (68.3)	2 (11.8)	**
Digital Ulcers, N (%)	6 (50)	1 (5.8)	**
Pitting Scars, N (%)	8 (66.7)	3 (17.6)	**
Puffy Hands, N (%)	8 (66.7)	4 (23.5)	-
Arthritis, N (%)	5 (41.6)	14 (82.4)	*
Muscle weakness, N (%)	3 (25)	6 (35.3)	-
Serositis, N (%)	6 (50)	2 (11.8)	*
Trigeminal neuropathy, N (%)	1 (8.3)	0	-
Sicca Syndrome, N (%)	6 (50)	12 (70.6)	-
Dyspnoea, N (%)	8 (66.7)	4 (23.5)	*
PAH, N (%)	8 (66.7)	2 (11.8)	**
Nail-fold Videocapillary, N (%)			
RoSSA (52+/60+), N (%)	6 (50)	1 (5.8)	***
Azathioprine, N (%)	6 (50)	2 (11.8)	*
Mofetil Micophenolate, N (%)	6 (50)	2 (11.8)	

Table 1. (N= Number; %= Percentage; SD= Standard Deviation; BMI= Body Mass Index; MCTD= Mixed Connective Tissue Disease; SLE= Systemic Lupus Erythematosus; SSc: Systemic Sclerosis; IIM= Idiopathic Inflammatory Myositis; ILD= Interstitial Lung Disease; NSIP=Non-specific Interstitial Pneumonia; UIP= Usual Interstitial Pneumonia; NVC= Nail-fold Videocapillaroscopy; PAH= Pulmonary Arterial Hypertension; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001).

	MCTD	CONTROLS	
EYES, N	**20**	**25**	
Superficial Whole Density, (Mean±SD)	47.81 ± 4.85	51.88 ± 3.32	0,0028
Superficial Foveal Density, (Mean±SD)	18.18 ± 5.98	33.84 ± 5.25	0,0001
Superficial Para Foveal Density (Mean±SD)	49.53 ± 5.7	54.76 ± 3.64	0,0008
Deep Whole Density, (Mean±SD)	62.58 ± 7.26	57.65 ± 5.06	0,0101
Deep Foveal Density, (Mean±SD)	34.42 ± 4.64	36.56 ± 5.25	0,9604
Deep Parafoveal Density, (Mean±SD)	56.24 ± 6.2	61.28 ± 2.75	0,0009

Table 2. OCT-A scan findings between MCTD patients and controls

INDEX

PO:20:024

IDENTIFICAZIONE E VALIDAZIONE DEI CRITERI DI RISPOSTA E PROGRESSIONE RENALE NELL'AMILOIDOSI AA: RISULTATI DA UNO STUDIO COLLABORATIVO EUROPEO

M. Basset [1], U. Hegenbart [2], L. Obici [1], E. Riva [3], P. Milani [1], E. Pasquinucci [4], A. Foli [1], M. Nanci [1], M. Ciardo [1], C. Corpina [1], C. Bellofiore [1], F. Benigna [1], P. Benvenuti [1], G. Sanna [1], R. Mussinelli [1], M. Nuvolone [1], R. Albertini [5], G. Merlini [1], S. Schonland [2], N. Blank [2], G. Palladini [1]

[1]Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Pavia; [2]Division of Hematology, Oncology and Rheumatology, Department of Internal Medicine V, Amyloidosis Center, Heidelberg Uni, Heidelberg, Germany; [3]Hematology Department, Hospital de Clinicas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay; [4]Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni Hospital, Lecco; [5]Laboratory di Biochimica Clinica, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Nell'amiloidosi reattiva a flogosi cronica (AA) il rene è coinvolto in quasi la totalità dei casi. La terapia ha l'obiettivo di ottenere basse concentrazioni di siero amiloide A (SAA), che si traduce in una migliore sopravvivenza. Tuttavia, l'assenza di criteri di risposta e progressione renale rende difficile la gestione clinica dei pazienti. L'obiettivo dello studio è validare dei criteri di risposta e progressione renale nell'amiloidosi AA.

Materiali e metodi. I dati sono stati raccolti dal database prospettico di pazienti con nuova diagnosi di amiloidosi AA dei Centri Amiloidosi di Pavia (n=233) e di Heidelberg (n=302). I pazienti con almeno una seconda valutazione sono stati inclusi nello studio. I valori soglia di variazione di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e di proteinuria delle 24 ore, in grado di predire l'insufficienza renale terminale (ESRD) a 24 mesi dalla diagnosi, sono stati identificati con analisi ROC ed inclusi nei criteri di risposta e progressione renale. È stato inoltre valutato l'impatto della normalizzazione della SAA (i.e. SAA <6.4 mg/L) sull'incidenza cumulativa di ESRD. La coorte di Pavia è stata impiegata come coorte di testing, mentre quella di Heidelberg per la validazione.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 147 pazienti valutati a Pavia e 156 valutati ad Heidelberg (Tabella 1). Il coinvolgimento renale era presente in circa il 95% dei pazienti in entrambe le coorti. Le condizioni sottostanti allo stato flogistico cronico sono riportate nella Tabella 1. Nella coorte di Pavia è stato osservato un maggior numero di pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (14% vs. 5%; P=0.011) o malattie infettive croniche (9% vs. 3%: P=0.040). In quella di Heidelberg è stata riscontrata una percentuale più elevata di pazienti con malattie autoinfiammatorie ereditarie (31% vs. 10%; P<0.001). Nel gruppo di Heidelberg, una percentuale più elevata di pazienti era stata esposta a farmaci biologici al momento della seconda valutazione (44% vs. 22%; P<0.001). La risposta renale, definita come una riduzione della proteinuria delle 24 ore >40% in assenza di una riduzione dell'eGFR >20%, si è tradotta in una minore incidenza di ESRD in entrambe le coorti (Figura 1). La progressione renale, definita come un aumento dell'eGFR >20% dalla diagnosi, si è associata ad un maggior tasso in entrambi i gruppi di studio (Figura 2). In ultimo, i pazienti con concentrazione di SAA <6.4 mg/L dopo terapia avevano una minore incidenza di ESRD sia nella coorte di Pavia (a 5 anni: 7% vs. 36%; P<0.001) che in quella di Heidelberg (a 5 anni: 4% vs. 30%; P=0.045).

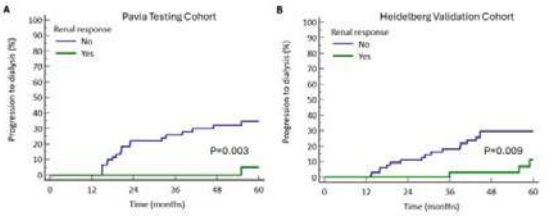
Conclusioni. I criteri di risposta e progressione renale identificati e validati in questo studio possono migliorare la gestione clinica e la progettazione di studi nell'amiloidosi AA.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Variabili	Pavia 147 pazienti N (%) – mediana (IQR)	Heidelberg 156 pazienti N(%) – mediana (IQR)
Età, anni	55 (46-66)	55 (43-64)
Sesso, maschile	62 (42)	68 (44)
Coinvolgimento d'organo: Rene / Cuore	140 (95) / 19 (13)	150 (96) / 21 (13)
SAA, mg/L	26.0 (10.5-70.7)	47.7 (19.7-114.2)
Proteina C reattiva, mg/L	18.3 (5.6-39.9)	20.1 (9.4-47.5)
Stadio di sopravvivenza*: I / II / III	75 (61) / 29 (24) / 18 (15)	73 (52) / 47 (34) / 19 (14)
Stadio renale**: I / II / III	90 (33) / 61 (48) / 37 (29)	35 (27) / 59 (46) / 35 (27)
Malattia infiammatoria sottostante: 'Malattie reumatologiche/ AA idiopatica' IBD / AID / Infezioni croniche	53 (36) / 43 (31) 21 (14) / 16 (10) / 14 (9)	57 (37) / 38 (24) 8 (5) / 48 (31) / 5 (3)
Terapia con farmaci biologici	33 (22)	68 (44)
Dialisi prima della diagnosi	17 (12)	20 (13)
Tempo alla seconda valutazione, mesi	12.5 (10.1-29.2)	11.0 (9.5-17.3)

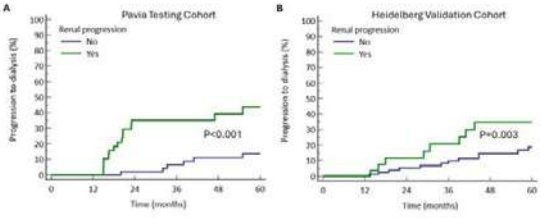
AID, malattia autoinfiammatoria; IBD, malattia infiammatoria croniche intestinali; IQR, intervallo interquartile; SAA, siero amiloide A
*Stadiazione di sopravvivenza. Stadio I: 0-1 fattori di rischio Stadio I. Stadio II: 2 fattori di rischio; Stadio III: 3 fattori di rischio. Fattori di rischio: età >65 anni, eGFR <45 mL/min/1.73 mq, NT-proBNP >1000 ng/L e/o BNP >130 ng/L
**Stadiazione renale. Stadio I: 0 fattori di rischio; Stadio II: 1 fattore di rischio; Stadio III: 2 fattori di rischio. Fattori di rischio: proteinuria >3.0 g/24h e eGFR <35 mL/min/1.73 mq
*AA idiopatica: amiloidosi AA in assenza di una chiara causa alla base dell'infiammazione cronica

Figura 1. Risposta renale ed incidenza cumulativa di insufficienza renale terminale



L'ottenimento di una risposta renale si traduce in una minore incidenza di insufficienza renale termina sia nella coorte di Pavia (a 5 anni: 5% vs. 34%, P=0.003; Pannello A), che in quella di Heidelberg (a 5 anni: 11% vs. 30%; P=0.009; Pannello B)

Figura 1. Progressione renale ed incidenza cumulativa di insufficienza renale terminale



La progressione renale si traduce in un'aumentata incidenza di insufficienza renale termina sia nella coorte di Pavia (a 5 anni: 14% vs. 44%, P<0.001; Pannello A), che in quella di Heidelberg (a 5 anni: 19% vs. 34%; P=0.003; Pannello B)

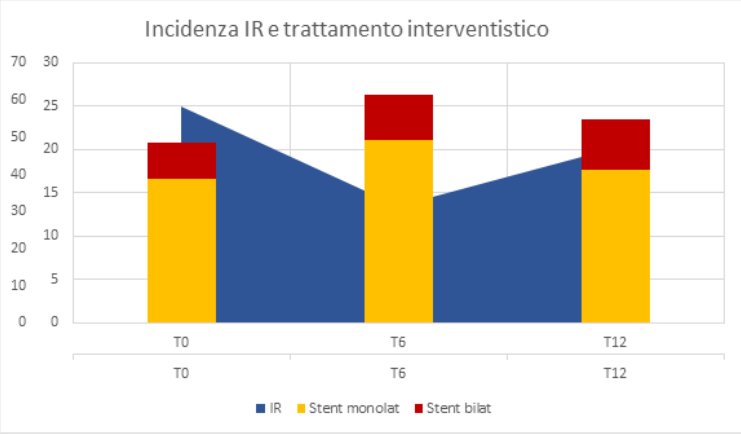
INDEX

PO:20:025

COMPLICANZE INIZIALI E AL FOLLOW-UP DELLA FIBROSI RETROPERITONEALE: INCIDENZA E CARATTERISTICHE

F.G. Lazzaro [1], P. Rubortone [2], F. Leone [1], R. Masnata [1], M. Nucci [1], C. Lombardi [1], E. Chiaradia [1], M.R. Gigante [2], A. Ortolan [2], S.L. Bosello [1,2], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore - UOC di Reumatologia, Roma; [2]Fondazione Policlinico Gemelli - UOC di Reumatologia, Roma

Background. La Fibrosi Retroperitoneale (FRP) è una patologia rara ad eziopatogenesi multifattoriale. La diagnosi precoce, la stratificazione del rischio e la gestione delle comorbidità sono essenziali per il corretto follow-up dei pazienti affetti da FRP e rappresentano ad oggi degli "unmet needs".
Scopo dello studio. Valutare l'incidenza, le caratteristiche delle complicanze al follow-up ed il tasso di ospedalizzazione nei primi 12 mesi dalla diagnosi nella nostra corte di pazienti affetti da FRP.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i sintomi all'esordio, i dati clinici e laboratoristici di 24 pazienti affetti da FRP afferenti alla nostra UOC. Inoltre, 19 di essi sono stati valutati durante un periodo di osservazione di 12 mesi, analizzandone l'andamento clinico e l'eventuale insorgenza di complicanze. Statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche e gli outcome.
Risultati. Il 71% dei pazienti giungeva all'attenzione medica per dolore lombare. Tra di essi il 67% erano maschi. L'età media d'esordio era di 57.6 (±14.8) anni. Il 69% presentava periaortite. Il 71% all'esordio presentava complicanze richiedenti ricovero (29% per Insufficienza renale (IR)). La complicanza più frequente era l'IR acuta, definita secondo criteri AKIN (n=14; 58.3%). Il valore medio della creatininemia era pari a 1.8 (±0.7) mg/dL. I valori di filtrato glomerulare (CKD-EPI) nei maschi rispetto alle femmine erano tendenzialmente minori (mediana (IQR) nei maschi: 52 (39-72) ml/min/1.73m^2 vs 94 (70.7-103.8) p=0.055). Nel 25% dei casi erano presenti aneurismi dell'aorta o dei suoi rami. Il 90% percento dei pazienti raggiungeva remissione clinica a 6 mesi; tuttavia, il 21% andava incontro a complicanze richiedenti ospedalizzazione (infezione delle vie urinarie (IVU) oppure eventi cardiovascolari), il 16% a complicanze non richiedenti ricovero (10% peggioramento dell'IR, 5% IVU). Tra le cause di morbilità il 32% presentava IR di grado 3. Tra i pazienti con IR già all'esordio il valore medio di creatininemia al T6 era pari 1.4 (±0.3) mg/dL. A 12 mesi il 78% risultava in remissione clinica (il 22% drug-free). Entro i primi 12 mesi il 10% veniva sottoposto a trattamento chirurgico degli aneurismi. Il tasso di complicanze richiedenti ricovero era del 16% (nel 11% dei casi per IVU complicata o per peggioramento dell'IR). A 12 mesi il 47% presentava IRC, con creatininemia media pari a 1.5(±0.4) mg/dL.
Conclusioni. Il danno renale e cardiovascolare sono le principali complicanze nella FRP. L'individuazione dei fattori di rischio di danno d'organo è essenziale per la gestione ottimale dei pazienti. Ridurre il ritardo diagnostico medio (9.6 mesi) è cruciale per diminuire morbilità e ospedalizzazione.



INDEX

PO:20:026

MANIFESTAZIONI INUSUALI NELLA MALATTIA DI STILL AD ESORDIO NELL'ADULTO, RISULTATI DI UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

A. Dionisi, P. Cipriani, P. Ruscitti
Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

Scopo del lavoro. La Malattia di Still a esordio nell'Adulto (AOSD) è un raro disordine multigenico autoinfiammatorio caratterizzato da un quadro clinico molto eterogeneo a causa della possibile presenza di manifestazioni inusuali insieme alla classica triade sintomatologica. Lo scopo di questo studio è stato quello di revisionare sistematicamente la letteratura scientifica per sintetizzare le manifestazioni inusuali della patologia.
Metodo. Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura scientifica sulle manifestazioni inusuali dell'AOSD seguendo le linee guida PRISMA ed includendo tutti gli articoli originali in lingua inglese utilizzando come motore di ricerca Medline (via Pubmed). Le manifestazioni inusuali sono state definite come quelle che avevano una prevalenza inferiore al 5% nelle più grandi coorti disponibili in letteratura. Sono stati raccolti e analizzati i dati demografici dei pazienti, i criteri diagnostici ed il tipo di manifestazione inusuale (con la sua eventuale presenza all'esordio della malattia). Considerando la rarità dell'AOSD e il nostro disegno di studio, i case reports sono stati inclusi nell'analisi della letteratura scientifica.
Risultati. Sono stati selezionati 140 articoli per un totale di 206 pazienti; il 67.9% di questi era di sesso femminile e il 73.7% presentava manifestazioni inusuali all' esordio di patologia. Quasi la totalità dei casi soddisfaceva i criteri diagnostici proposti da Yamaguchi (97%). La maggior parte di tali manifestazioni inusuali era riportato nella popolazione asiatica (40.7%).
Dall'analisi della letteratura, le manifestazioni inusuali più frequenti risultavano essere quelle cutanee atipiche, presenti nel 38.3% dei pazienti e la più frequente era il rash persistente (19.9% dei casi). Analizzando le manifestazioni inusuali cardiologiche, la miocardite era la più frequente con un 8.7% dei casi riportati nella nostra analisi della letteratura scientifica. In aggiunta il 6.7% di pazienti presentava un coinvolgimento epatico severo sotto forma di epatite fulminante. La meningite asettica era riportata nel 5.8% dei casi di pazienti con manifestazioni inusuali. Meno frequentemente la nostra analisi della letteratura scientifica ha mostrato pazienti con retinopatia Purtscher's-like (2.4%), perforazione del setto nasale (1.4%) e collapsing glomerulopathy (1.4%).
Conclusioni. In conclusione la nostra analisi della letteratura ha sintetizzato le manifestazioni inusuali che possono caratterizzare il quadro clinico dei pazienti con AOSD. Tali manifestazioni sembrerebbero più presenti nel sesso femminile e all'esordio della patologia, complicando ulteriormente il processo diagnostico di una patologia rara. In aggiunta, sebbene tali manifestazioni inusuali sembrerebbero riguardare maggiormente la cute, esse possono interessare anche altri organi come il cuore, l'encefalo ed il fegato.

INDEX

PO:20:028

IDIOPATHIC MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE IN OVERLAP WITH IgG4-RELATED DISEASE

J. Mahajne, L. Bongiovanni, T. Calimeri, F. Erbella, M. Lanzillotta, A. Ferreri, L. Dagna, M. Ponzoni, E. Della Torre
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Aims. To describe Idiopathic Multicentric Castleman Disease (iMCD) occurring in overlap with IgG4-related disease (IgG4-RD).
Methods. Patients followed at our IgG4-RD Clinic were retrospectively evaluated for features of iMCD. iMCD and IgG4RD were diagnosed based on available diagnostic criteria. Demographics, clinical characteristics, and laboratory findings were collected and analysed.
Results. Six patients (4 males) with a median age of 68 years (range 55-72) at the time of iMCD/IgG4RD diagnosis were included in the study. All patients fulfilled international diagnostic criteria for iMCD and IgG4-RD based either on histological, serological, or radiological features. All patients presented with constitutional symptoms (arthralgia, malaise, fatigue) but without fever >38°C. iMCD involved lymph nodes (LNs) in all patients. In particular thoracic and abdominal LNs were involved in 5 cases, pelvic LNs in 4 cases, cervical LNs in 4 cases, and axillary LNs in 3 cases. IgG4-RD involved salivary glands in 3 cases, pancreas in 2 cases, bile ducts and lacrimal glands in 1 case each. All patients had elevated serum IgG4 (median 5732 mg/L, normal<864 mg/L). The median serum IgG4/IgG ratio was 24% (range 7%-56%). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was elevated in all patients (range 44-120 mm/h, normal <15 mm/h). C-reactive protein (CRP) was elevated in 4 patients (range 1.5-11.3 mg/L, normal<6 mg/L). Serum interleukin-6 (IL-6) was elevated in 4 patients (range 8.7-21.5 pg/mL, normal <7 pg/mL). Serum B2-microglobulin was elevated in 3 patients (range 3-10.9 mg/L, normal <3 mg/L). Soluble interleukin 2-receptor assessed in only one patient was 4420 pg/mL (normal <2000 pg/mL). Serum IgA level was within normal range in all patients. Serum IgE level was elevated in 4 patients (range 2-468 IU/mL, normal <100 IU/mL). Polyclonal hypergammaglobulinaemia was observed in 4 patients. Low haemoglobin level was present in 3 patients. Platelets were normal in all patients. 5 patients were treated with glucocorticoids; one patient was kept on watchful waiting. Second line therapies included azathioprine and cyclophosphamide in 1 case each, and rituximab in 2 cases. Third line rituximab was used in the 2 patients treated with azathioprine and cyclophosphamide due to persistent disease activity. Rituximab led to iMCD/IgG4RD remission in all 4 cases but disease relapsed in 3 patients up to 3 times.
Conclusions. We here describe six patients presenting with iMCD and IgG4RD. Features characteristic of this overlap syndrome include elevated ESR, CRP, IL-6, and IgG4 levels, low haemoglobin, normal IgA and platelet levels. Of note, these patients had no fever and showed convincing response to B-cell depletion with rituximab. Whether clinical presentations of iMCD in overlap with IgG4RD represent smouldering forms of iMCD deserves further research and requires confirmation on larger cohorts.

Pts	s-IgG4	s-IgG4/IgG	IgA	IgE	ESR	CRP	s-IL6	B2-MG	s-IL2R	Hb	PLT	Polyclonal hyper-Ig	Treatment
Pt1	1400	8,55%	Normal	Normal	75	11,3	8,7	10,9	NA	Normal	Normal	Yes	PDN/RTX
Pt2	8234	30,68%	Normal	High	91	1,5	21,5	0	NA	Low	Normal	Yes	PDN/RTX
Pt3	2348	12,17%	Normal	High	120	85,6	42,5	3,87	NA	Low	Normal	Yes	Tocilizumab
Pt4	11200	56,00%	Normal	NA	0	0	14,6	3	NA	Low	Normal	No	PDN
Pt5	6400	9,28%	Normal	High	120	2	0	6	NA	Low	Normal	Yes	PDN/Cyc/RTX
Pt6	1183	7,51%	Normal	High	44	7	9	0	4420	Normal	Normal	No	WW
Pt7	5974	29,50%	Normal	High	120	5,4	0	NA	NA	Normal	Normal	Yes	PDN/AZA/RTX

INDEX

PO:20:029

GESTIONE TERAPEUTICA NELLA MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPATICA: UNA CASE SERIES DI 5 PAZIENTI

F. Pistillo, G. Orsolini, D. Rotta, I. Galvagni, S. Antolini, A. Piccinelli, F. Giorgio, R. Bixio, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Scopo del lavoro. Descrivere una serie di casi di mastite granulomatosa idiopatica (IGM) e riportare l'esito delle opzioni terapeutiche utili nella gestione della patologia.
Metodi. Abbiamo incluso 5 pazienti con diagnosi di IGM seguite presso il nostro centro che avessero follow-up clinico e di imaging di almeno due anni; è stata eseguita l'analisi dei dati clinici, anamnestici e strumentali.
Risultati. Sono state valutate 5 pazienti, tutte donne (età media 37±6,1 anni) affette da IGM; due pazienti erano di origine caucasica, due di origine asiatica e una di origine africana.
La patologia è insorta in tutti i casi dopo gravidanza/allattamento, con comparsa di nodulo mammario monolaterale dolente, in due pazienti accompagnato anche da sintomi simil-influenzali e rialzo degli indici di flogosi.
Le pazienti hanno eseguito, all'insorgenza dei sintomi, esami di imaging per caratterizzazione della lesione, in particolare ecografia mammella (Fig. 1), in due casi anche RM.
Per la conferma di diagnosi, in tutti i casi, è stata eseguita una biopsia della lesione con riscontro all'istologico di flogosi cronica granulomatosa non caseosa, compatibile con IGM; è stata inoltre effettuata la colorazione di Ziehl-Neelsen, risultata negativa.
Sono stati richiesti per tutte le pazienti esami ematochimici (ANCA, ACE, calcio, Quantiferon) e imaging del torace (RX/TC) per escludere altre malattie granulomatose, quali tubercolosi, sarcoidosi e vasculite ANCA-associata (considerando anche l'etnia delle pazienti), oltre ad esami dell'autoimmunità, tutti negativi.
In merito alla terapia le pazienti hanno avviato steroide (prednisone 25 mg/die) che hanno proseguito con decalage in 12-18 mesi; in due pazienti è stata inoltre avviata colchicina in concomitanza con lo steroide (sospesa in entrambi i casi per diarrea).
In quattro casi è stato poi proseguito lo steroide a scalare, mentre una paziente ha avviato Methotrexate 10 mg (MTX) per riacutizzazione di malattia alla riduzione dello steroide.
Dopo almeno due anni di follow-up si è osservato che tutte le pazienti avevano una patologia in remissione, valutata clinicamente e con ecografia/RM mammelle; due stavano proseguendo decalage dello steroide (2,5 mg/die), due avevano sospeso lo steroide, mentre una manteneva MTX.
Conclusioni. Nella casistica riportata si è potuto osservare come la IGM sia una patologia che insorge solitamente in donne giovani (30-40 anni), spesso successivamente a gravidanza/allattamento.
Il trattamento iniziale è costituito da steroide, con tempistiche di decalage che ricalcano quelle della sarcoidosi, ottenendo nella maggior parte dei casi la remissione e dimostrando come possa costituire un valido approccio terapeutico per controllare la patologia (non è stata necessaria infatti chirurgia); MTX si è rivelato utile nella gestione della patologia nell'unico caso in cui lo steroide non era risultato sufficiente.
In letteratura sono disponibili approcci terapeutici con vitamina C e colchicina, non dimostratisi efficaci nel controllo della malattia, deponendo a favore dell'utilizzo di steroide similmente alla nostra casistica.



Fig. 1

INDEX

PO:20:030

UN INSIDIOSO MIMICKER IN REUMATOLOGIA: LA SINDROME TAFRO

A. Nano [1], N. Cabas [1], S. Cacioppo [1], S. Longhino [1], L. Picco [2], A. Perin [2], G. De Marchi [1], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia - Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Udine; [2]SSD Reumatologia - ASFO, Pordenone

La sindrome (s.) TAFRO (Trombocitopenia, Anasarca, Febbre, Mielofibrosi Reticolinica, Organomegalie) è un raro disordine infiammatorio sistemico considerato una variante rara della Malattia di Castleman. L'impegno renale è uno dei principali target della patologia (1, 2). Presentiamo due casi clinici di sindrome TAFRO con impegno renale refrattario.

Caso 1. Uomo, 47 anni; novembre '23 comparsa di iperpiressia, stato anasarcatico, epatosplenomegalia, piastrinopenia severa, insufficienza renale (creatinina 2.0 mg/dL), linfadenopatia mediastino-addominale, sindrome emofagocitica e insufficienza respiratoria. BOM compatibile con Malattia di Castleman Multicentrica Idiopatica variante mista (plasmacellulare/sclero-ialina) che orientava verso una s. TAFRO. Il paziente veniva trattato con 6-metilprednisolone (&MP) 1mg/kg/die e Anakinra 100 mg/d con miglioramento clinico. Al decalage steroideo (8 mg) riacutizzazione di malattia e deterioramento della funzionalità renale (creatinina 1.9 mg/dL); si reincrementava lo steroide con switch a Siltuximab 11 mg/kg/3 settimane (wk) con beneficio. Ai successivi tentativi di tapering dello steroide si manifestavano plurime riacutizzazioni renali con progressiva perdita di filtrato (fin a creatinina 4.37 mg/dL) con necessità di emodialisi. Si sostituiva Siltuximab con Ruxolitinib 20 mg/d, Tocilizumab (TCZ) 8 mg/Kg ogni 2 wk e un'unica infusione di Ciclofosfamide (CFM) 1 g con netto miglioramento clinico e recupero sulla funzionalità renale (creatinina 1.3 mg/dL).

Caso 2. Uomo, 65 anni; giugno '23 ricovero per emorragia surrenalica dx, anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia, anasarca, epatosplenomegalia, linfadenopatia diffusa e impegno renale caratterizzato da microematuria, cilindruria, proteinuria fino a 2 g/d e insufficienza renale (creatinina 1,5mg/dl). Pur in assenza di elementi istologici dirimenti (BOM e duplice escissione linfonodale) veniva formulata diagnosi clinica di s. TAFRO (criteri Masaki et al. '19); la biopsia renale evidenziava aspetti di glomerulonefrite (GNF) con aspetti mesangiocapillare-like. Si avviava prednisone 1 mg/kg/d a scalare e TCZ 8 mg/kg ev a cadenza settimanale, poi bi/trisettimanale per comparsa di drug induced liver injury e per infezione polmonare intercorrente. Si otteneva remissione di malattia eccetto per persistente insufficienza renale e microematuria; si introduceva ciclosporina, sospesa dopo 4 wk per nefrotossicità e sostituita da CFM ev tutt'ora in corso; eseguiti anche 3 boli da 0.5 g di 6MP con tapering sino a 2.5 mg/d. Dopo il 2° ciclo di CFM persiste impegno renale (creatinina 2.5 mg/dl, eGFR 26 ml/min) nonostante remissione extra-renale.

Conclusioni. La s. TAFRO rappresenta un insidioso mimicker in reumatologia, condividendo manifestazioni cliniche tipiche delle connettiviti sistemiche, tra cui citopenie autoimmune e GNF. Si sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce e di una terapia appropriata e tempestiva per evitare l'insorgenza di danno permanente. L'impegno renale rappresenta, in quest'ottica, un challenge clinico, non essendoci a tutt'oggi delle linee guida codificate di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Yoshito N, et al. Am J Hematol. 2021.
2. Keiki S, et al. Kidney Med. 2021.

INDEX

PO:20:032

A NOVEL TMEM173 MUTATION IN A FAMILIAL CASE SERIES OF SAVI WITH ABSENCE OF SEVERE PULMONARY INVOLVEMENT AND VARIABLE UP-REGULATION OF IFN-SIGNATURE

G.G. Dipietrangelo [1], F. La Torre [2], S. Del Vescovo [1], M. Morrone [1], A. Cito [1], S. Guerriero [1], F. Ambrogio [3], S. Volpi [4], M. Gattorno [4], L. Gesualdo [5], F. Cardinale [2], F. Iannone [1], G. Lopalco [1]

[1]Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [2]Reumatologia Pediatrica, AOUC Policlinico di Bari-Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; [3]Department of Basic Medical Sciences, Neurosciences and Sense Organs, Institute of Ophthalmology, University of Bari; [4]Center for Autoinflammatory Diseases and Immunodeficiencies IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [5]Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Università di Foggia

Background. SAVI (STING- Associated Vasculopathy with onset in Infancy) is a rare type I interferonopathy with autosomal dominant transmission, caused by the constitutive activation of the TMEM173 gene. It is characterized by systemic inflammation and small vessel vasculopathy, along with interstitial lung disease (ILD). This case series considers a unique familial cluster, presenting a newly identified mutation of the TMEM173 gene in the absence of severe pulmonary involvement.

Case series. Case 1 (female, 15 years) and Case 2 (male, 17 years), cousins, were admitted to the Pediatric Hospital for livedo reticularis, acrocyanosis and, in Case 2, congenital nasal septum perforation with alopecia. Both tested negative autoimmunity and received only topical therapies. Suspecting a genetic syndrome, admission was also ordered for Case 1's father and for Case 2's mother (respectively Case 3 and Case 4). Case 3 (male, 47 years) had a history of nasal septum perforation, alopecia, bilateral panuveitis with refractory retinal vasculopathy (Fig. 1) and not-severe ILD. Case 4 (female, 54 years, Fig. 2) presented with a history of poliabortivity (with an intrauterine fetal demise), glomerular nephropathy (renal biopsy showed minimal glomerular lesions, mesangiolysis and arteriolosclerosis) and other disease features listed in Tab. 1. Gene sequencing was performed on each individual, revealing heterozygosity for the variant c.842G>T (pArg281Leu) in the TMEM173 gene. Interferon (IFN) signature analysis in peripheral blood tested negative (Fig. 3). For Case 4, after failure with cyclosporin, therapy with hydroxychloroquine and prednisone 5 mg/day was started, without any improvement. Baricitinib was started instead for Case 3, which, however,

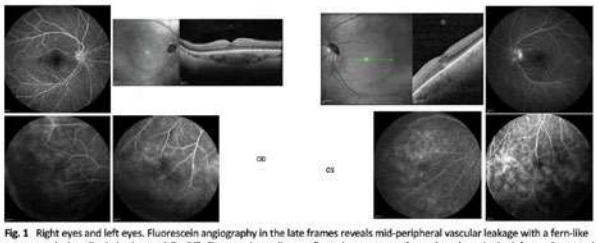


Fig. 1 Right eyes and left eyes. Fluorescein angiography in the late frames reveals mid-peripheral vascular leakage with a fern-like pattern and a hot disc in both eyes (LE > RE). Fluorescein pooling confirms the presence of macular edema in the left eye. Structural OCT reveals intraretinal fluid in the left eye, with the presence of a small sub-foveal neuroepithelium detachment



Fig.2 Alopecia areata, congenital nasal septum perforation, livedo reticularis in Case4

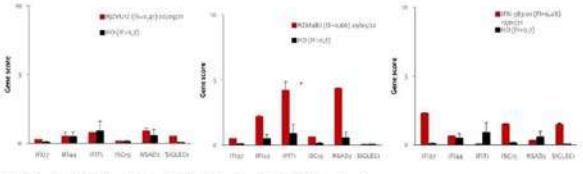


Fig 3: from the left to the right in order Case1, Case3 and Case4 interferon signature

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age	15	17	47	54
Sex	F	M	M	F
Skin	-	Alopecia areata Diffuse atopic dermatitis	Alopecia areata	Alopecia areata Malar rash
Vascular	Livedo reticularis Acrocyanosis	Livedo reticularis Acrocyanosis	Livedo reticularis Retinal vasculopathy Acrocyanosis	Livedo reticularis Periungueal edema Facial telangiectasias Acrocyanosis
Lung	-	-	Interstitial lung disease	Accentuated interstitial pattern
Eyes	-	-	Bilateral panuveitis Retinal vasculopathy	-
Ears	-	-	Bilateral mixed hearing loss	-
Kidneys	-	Proteinuria	-	Nephrotic syndrome
Joints	Arthralgias	-	Arthralgias	Arthralgias
Autoimmunity	ANA 1/80 homogeneous pattern	ANA 1/80 nuclear pattern	Negative	Negative
Capillaroscopy	Nonspecific changes largely attributable to acrocyanosis	Acrocyanotic microangiopathy	-	-
Other	-	Congenital nasal septum perforation	Congenital nasal septum perforation Earcup alterations	Congenital nasal septum perforation Recurrent miscarriages Recurrent urinary tract infections (UTIs)

Tab.1 Clinical findings in each patient

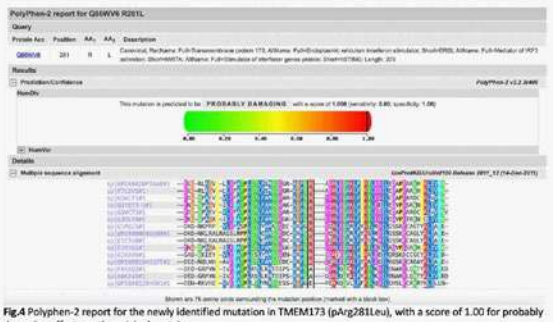


Fig.4 Polyphen-2 report for the newly identified mutation in TMEM173 (pArg281Leu), with a score of 1.00 for probably damaging effects on the original protein.

INDEX

was not effective on disease manifestations, especially for the ocular involvement.

Discussion. IFN signature analysis in whole blood tested negative, despite the typical constitutive activation of IFN seen in interferonopathies. This is consistent with reports in literature on SAVI, where IFN-I up-regulation could be demonstrated only in separated PBMCS but not in whole blood. Moreover, the pArg281Leu mutation in the TMEM173 gene has not been previously described. Bioinformatic analysis with PolyPhen-2 confirmed that this substitution is likely damaging with a score of 1.00/1.00, suggesting significant effects on protein function (Fig. 4). This finding aligns with pathogenic gain-of-function mutations at the same position (pArg281Trp, pArg-281Gln). The substitution of arginine positively charged residue, with leucine, which is hydrophobic and neutral, may significantly impact the protein structure, supporting the PolyPhen-2 analysis results.

Conclusion. This case series presents a family diagnosed with SAVI caused by a novel mutation in the TMEM173 gene, marked by the absence of severe pulmonary involvement and a lack of consistent interferon-signature up-regulation. It is possible that interferon-signature up-regulation may be transient and elicited by exogenous stimuli, such as viral triggers, thus not presenting a permanent feature in the patients' blood.

INDEX

PO:21:033 - PO:21:046 SESSIONE POSTER

MALATTIE RARE (II)

INDEX

PO:21:033

CONOSCENZE E PRATICHE CLINICHE NELL'UVEITE MONOGENICA: UNA SURVEY INTERNAZIONALE CONDOTTA DA IUSG E AIDA NETWORK

C. Gaggiano [1], V. Gupta [2], R. Agrawal [3,4], M.D. De Smet [5], B. Frediani [1], G.M. Tosi [1], M.P. Paroli [6], S. Sridharan [7], C.E. Pavesio [4], U. Pleyer [8], E.V. Denisova [9], K. Babu [10], A. de la Torre [11], P. Yang [12], J.L. Davis [13], E.T. Cunningham [14], E. Carreño [15], D. Goldstein [16], A. Fonollosa [17,18], L. Cantarini [1], L. Sobrin [19], C. Fabiani [1]

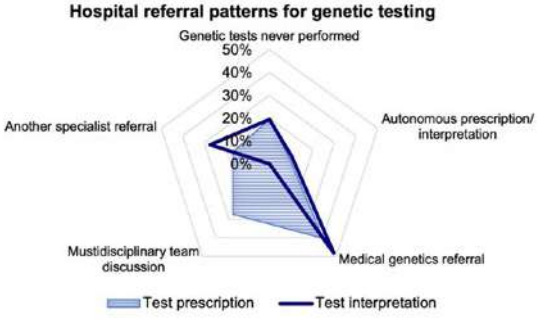
[1]University of Siena and Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [2]Advanced Eye Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; [3]National healthcare Group Eye Institute, Tan Tock Seng Hospital, Duke NUS Medical School, Singapore, Singapore; [4]Moorfields Eye Hospital, London, United Kingdom, [5]MicroInvasive Ocular Surgery Clinic, Lausanne, Switzerland; [6]Sapienza University of Rome and Policlinico Umberto I University Hospital, Rome; [7]Sankara Nethralaya, Tamil Nadu, India; [8]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; [9]Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moskow, Russia; [10]Prabha Eye Clinic and Research Centre and Vittala International Institute of Ophthalmology, Bengaluru, India; [11]Universidad del Rosario, Bogotà, Colombia; [12]The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China; [13]Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA; [14]California Pacific Medical Center, Stanford University School of Medicine, UCSF School of Medicine, San Francisco, USA; [15]Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz, Madrid, Spain; [16]Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA; [17]Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, University of the Basque Country, Barakaldo, Spain, [18]Instituto Oftalmológico Bilbao, Bilbao, Spain; [19]Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, USA

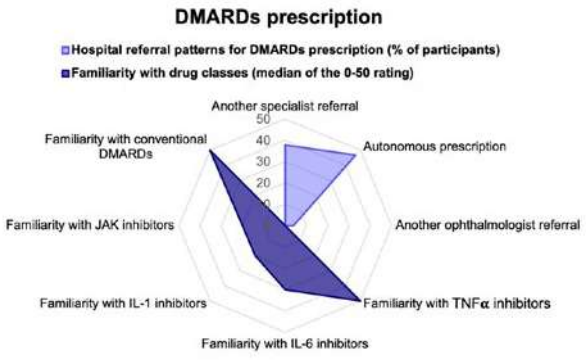
Scopo del lavoro. Questo studio mira a esplorare la consapevolezza, le conoscenze e le pratiche diagnostiche/ terapeutiche nell'uveite monogenica (UM) tra gli oftalmologi esperti di uveite.

Materiali e metodi. Si tratta di una survey esplorativa cross-sectional. Un questionario elettronico anonimo e semi-strutturato è stato somministrato agli oftalmologi esperti di uveite dell'AIDA Network e dell'International Uveitis Study Group (IUSG). Sono stati inclusi i partecipanti che hanno completato almeno il 50% del questionario.

Risultati. Settantasette partecipanti hanno valutato la propria conoscenza dell'UM come esperta (3,9%), adeguata (15,6%), sufficiente (16,9%) o scarsa (63,6%). Alla domanda sul primo gene associato all'UM che veniva loro in mente, il 60,4% ha menzionato NOD2, il 3,9% ha menzionato NLRP3 o MEFV e il 49,4% ha fornito risposte errate o nessuna risposta. I tassi di successo negli scenari clinici variavano dal 15,6% al 55,8% ed erano più alti per gli oftalmologi che lavoravano in team multidisciplinari (p<0,01). Il 41,6% dei medici dichiarava di prescrivere test genetici per sospetta UM. La disponibilità delle diverse tecniche di analisi molecolare non differiva significativamente in base all'area geografica di provenienza del partecipante (p>0,05). Il sistema sanitario pubblico garantiva una percentuale più alta di ottenimento del test genetico prescritto rispetto alle assicurazioni private (p<0,001). Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori, gli inibitori del TNFα erano quelli con cui gli esperti di uveite avevano maggiore familiarità. Le difficoltà incontrate nella richiesta di terapie off-label rappresentavano la principale barriera alla prescrizione di farmaci immunosoppressori per i pazienti con UM. Inoltre, la gravità di queste difficoltà correlava inversamente con il rapporto tra farmaci ottenuti e farmaci prescritti, in particolare per gli inibitori dell'interleuchina-1 (p=0,006) e dell'interleuchina-6 (p=0,007).

Conclusioni. Questa survey identifica aree di competenza, lacune e opportunità per migliorare la cura dei pazienti con UM. I risultati dello studio potrebbero guidare lo sviluppo di raccomandazioni a supporto della pratica clinica e facilitare futuri progetti collaborativi tra AIDA Network e IUSG, volti ad avanzare e diffondere le conoscenze scientifiche sull'UM.





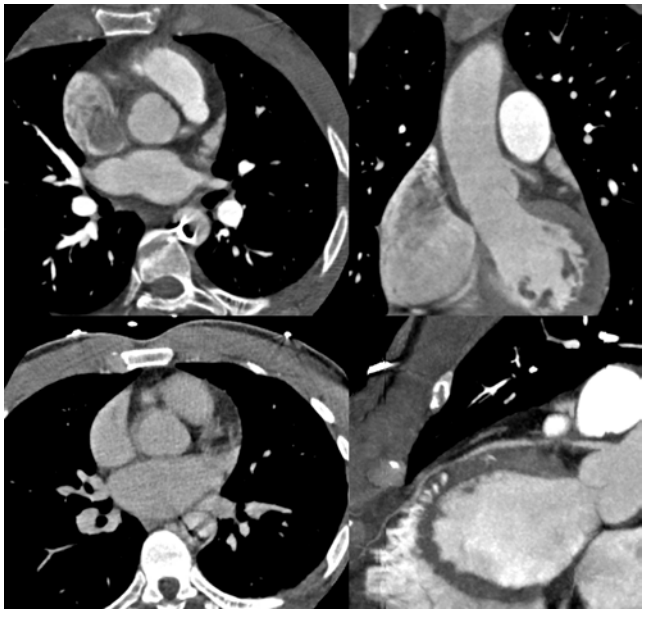
INDEX

PO:21:034

INFARTO MIOCARDICO ACUTO IN GIOVANE UOMO RIVELATOSI UN CASO DI PERIAORTITE E PERICORONARITE IgG4-RELATA

E. Marazzi [1], A. Milanesi [1,2], A. Valentini [2], P. Delvino [3], A. Nicrosini [1], V. Codullo [2], C. Montecucco [1,2]
[1]Università degli Studi di Pavia; [2]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

Scopo del lavoro. La malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una patologia fibroinfiammatoria sistemica istologicamente caratterizzata da fibrosi storiforme, infiltrazione di plasmacellule IgG4-secernenti e flebite obliterante. Può colpire vari organi e apparati, compreso il sistema vascolare. Lo scopo del lavoro è presentare una manifestazione rara ma potenzialmente fatale di malattia IgG4-relata e sottolineare l'importanza del dato istologico per una corretta diagnosi.
Materiali e metodi. Descrizione di manifestazione rara in corso di malattia IgG4-relata.
Risultati. Uomo caucasico di 29 anni e anamnesi patologica muta, giunto all'attenzione medica per dolore toracico persistente in corso di infarto miocardico acuto inferiore, condizionante fibrillazione ventricolare trattata con cardioversione elettrica. All'arrivo presso la sede ospedaliera più vicina, si eseguiva un'angiografia coronarica con riscontro di una lesione inizialmente interpretata come dissezione coronarica spontanea. È stato posizionato un contropulsatore con pompa a palloncino intra-aortico (IABP) e somministrata eparina ad alte dosi. Il paziente è stato poi trasferito presso la rianimazione del nostro centro. Al momento del ricovero gli esami evidenziavano troponina I elevata (2117 ng/L), leucocitosi neutrofila e rialzo della proteina C-reattiva (2,96 mg/dl). Un'angio-TC toracica mostrava ispessimento parietale dell'arco aortico, dall'anulus al segmento tubulare prossimale aortico; a livello del circolo coronarico (coronaria destra, tronco comune sinistro, arteria interventricolare anteriore, ramo diagonale, ramo intermedio, arteria circonflessa e rami marginali ottusi) è stato descritto tessuto molle circonferenziale con presa di contrasto nelle scansioni tardive. La rivascolarizzazione miocardica è stata eseguita mediante bypass aorto-coronarico. Al momento dell'intervento è stata esclusa la dissezione coronarica ed è stato prelevato un campione di parete aortica per l'esame istologico. Le analisi tossicologiche, autoimmuni e infettive sono risultate negative, il livello di IgG4 nel siero (835 ml/l) era normale con un elevato rapporto IgG4/IgG sieriche. Data la natura infiammatoria dei reperti aortici e coronarici, escluse cause infettive di vasculite, il paziente è stato trattato con corticosteroidi ad alte dosi con rapido miglioramento clinico e i livelli di troponina e PCR sono gradualmente ridotti. L'esame istologico ha mostrato infiltrazione di plamacellule IgG4-secernenti coerente con coinvolgimento coronarico in corso di malattia IgG4. A due mesi dall'inizio del trattamento, un'angio-TC aortica ha mostrato completa risoluzione dell'ispessimento vasale.
Conclusioni. Il caso presentato sottolinea l'importanza del riconoscimento precoce e del trattamento tempestivo di una manifestazione rara di malattia IgG4-relata ad esito potenzialmente infausto. Mette inoltre in evidenza il ruolo del dato istologico, raramente disponibile, per la diagnosi definitiva. Infatti il coinvolgimento vascolare isolato e l'età del paziente avrebbero potuto orientare verso vasculite di Takayasu ma l'analisi anatomo-patologica ha consentito una diagnosi corretta e un'adeguata terapia di mantenimento.



INDEX

PO:21:035

UN RARO CASO DI SINDROME DI MYHRE TRATTATO CON ANTI TNF-alpha

G. Busto, C. Rotondo, B. Capuano, N. Maruotti, F.P. Cantatore, A. Corrado
UOC di Reumatologia Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. La Sindrome di Myrhe è una malattia multi-sistemica del tessuto connettivo autosomica dominante (mutazione c.1486C>T del gene SMAD4), che coinvolge cute, apparato cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale e muscoloscheletrico.
Materiali e metodi. In questo case-report viene presentato un caso di Sindrome di Myhre con impegno articolare trattato con anti TNF-alpha
Risultati. Ad ottobre 2023 si ricoverava presso la nostra struttura un uomo di 31 anni affetto da Sindrome di Myrhe (presenza dalla nascita di dismorfismi facciali caratteristici come rime palpebrali strette, filtro corto, labbra sottili, ipoplasia mascellare e prognatismo per cui ha eseguito analisi genetico molecolare dell'esoma) per lombalgia infiammatoria da circa 10 anni che rispondeva parzialmente a FANS, associato a ridotta mobilità articolare e rigidità mattutina; nega episodi di artrite/entesite, uveite, psoriasi, disturbi dell'alvo; indici di flogosi sempre nei limiti. Venivano eseguiti Fibroscan (F3, S2) per riscontro di steatosi epatica di grado severo; ecocardio (assenza di versamento pericardico, cinetica e contrattilità del VSx conservata, assenza di versamento pericardico); RM Bacino per ASI e colonna in toto (assenza di sacroileite, presenza di sindesmofiti nel tratto lombare e nel passaggio dorso lombare e alterazioni di segnale nel muro anteriore di L2 rappresentante area di edema osseo circondata da tessuto adiposo); tipizzazione tissutale negativa per HLA B27, B5. Non venivano, quindi, soddisfatti i criteri classificativi ASAS per diagnosi di SpA. Agli esami ematochimici emocromo, funzionalità renale ed indici di flogosi nei limiti, lieve rialzo GPTx2 e GGTx3, ANA, ENA dsDNA, FR e AntiCCp assenti. ASDAS-PCR 3.11, BASDAI 6.45, BASMI 7. Si introduce in trattamento Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane sc. A 6 mesi di follow-up si osservava notevole beneficio clinico sulla sintomatologia articolare (ASDAS-PCR 1.83, BASDAI 3.35, BASMI 4).
Conclusioni. La Sindrome di Myhre è una patologia rara multisistemica con coinvolgimento muscoloscheletrico che può essere associata a lombalgia infiammatoria e morning stiffness (1). In letteratura non sono presenti evidenze di trattamento farmacologico per questi pazienti sulla componente assiale, pertanto gli anti TNF alpha, ed in particolare Adalimumab, potrebbero rappresentare un'ottima strategia terapeutica per questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. In AE, Scimone ER, Thom RP, et al. Emergence of the natural history of Myhre syndrome: 47 patients evaluated in the Massachusetts General Hospital Myhre Syndrome Clinic (2016-2023). Am J Med Genet A. Published online May 23, 2024. doi: 10.1002/ajmg.a.63638.

INDEX

PO:21:036

DA ARTRITE DIFFICULT TO TREAT A WHIPPLE DIFFICULT TO TREAT

A. Nicrosini, V. Morandi, C. Conte, L. De Stefano, C. Montecucco, S. Bugatti
Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La Malattia di Whipple (MW) è una rara malattia infettiva di interesse reumatologico per le precoci manifestazioni infiammatorie articolari che possono precedere anche di anni il coinvolgimento gastrointestinale o di altri distretti. La diagnosi precoce è di fondamentale importanza poiché l'effetto immunomodulante di disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), in particolare gli anti-TNF-alfa, può accelerare la progressione dell'infezione e aumentare il rischio di sviluppare, una volta impostata la cura antibiotica, una sindrome infiammatoria da immuno-ricostruzione (IRIS), condizione che può colpire fino al 10-20% dei pazienti con MW.
Noi presentiamo un caso misconosciuto di MW che, nel sospetto di artrite reumatoide (AR) sieronegativa è stato trattato per anni con DMARDs, e che, una volta iniziata la terapia antibiotica, ha sviluppato una IRIS.
Materiale e metodi. A giugno 2023 giungeva alla nostra attenzione un paziente di 51 anni con favismo e diagnosi di AR sieronegativa per FR e anticorpi anti-proteine cicliche citrullinate dal 2018, resistente a numerose linee di trattamento, sia con farmaci convenzionali sintetici (csDMARDs) come il metotressato, che con farmaci di seconda linea, biologici (bDMARDs) e targeted sintetici (tsDMARDs), nello specifico anti-TNF-alfa, anti-IL6 e JAK-inibitori, tutti sospesi per inefficacia primaria. Da marzo 2023 il paziente presentava anche diarrea con febbre ricorrente e calo ponderale, per cui nel sospetto di MW, si richiedeva una esofagogastroduodenoscopia per la raccolta di tessuto duodenale, che però non rilevava la presenza dei caratteristici macrofagi PAS-positivi a livello della lamina propria. A causa del forte sospetto clinico, si decideva di approfondire con analisi genetiche e immunoistochimiche su campioni di feci, saliva e tessuto intestinale. Queste, risultate tutte positive per Tropheryma Whipplei, permettevano di confermare il sospetto diagnostico di MW e di impostare quindi la terapia di induzione con ceftriaxone (2 g/die endovena).
Risultati. Pochi giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica, il paziente ha sviluppato cefalea ingravescente, artralgie e febbre, con incremento degli indici di flogosi (PCR 3,98 mg/dl). Il quadro, compatibile con il sospetto di IRIS, ha richiesto l'uso di steroide a medio dosaggio (40 mg/die di prednisone) per il controllo dei sintomi. Dopo la cura di induzione con ceftriaxone, e il controllo del quadro infiammatorio, è stata impostata una terapia di mantenimento con la sola doxiciclina. La presenza di favismo, infatti, controindicava l'uso dei farmaci di prima scelta (trimetoprim/sulfametossazolo e idrossiclorochina).
Conclusioni. Questo caso evidenzia innanzitutto come, in caso di sospetto clinico, l'assenza di macrofagi PAS-positivi all'esame istologico su tessuto intestinale non esclude la diagnosi di MW, ma può richiedere indagini di approfondimento, genetiche (PCR) e/o immunoistochimiche, su tessuti biologici. Questo caso inoltre conferma il rischio di IRIS in questi pazienti una volta impostata la terapia antibiotica, e come questa possa essere controllata con la terapia steroidea a medio dosaggio.

INDEX

PO:21:037

LA SARCOIDOSI E LE MALATTIE REUMATOLOGICHE: CASE REPORT DI ASSOCIAZIONE TRA SARCOIDOSI ED ARTRITE REUMATOIDE

A. De Vita, C. Gioia, G. Dolcini, D. Franculli, M. Favretti, C. Cauli, C. Iannuccelli, F. Conti, M. Di Franco
Policlinico Umberto I - Università Roma La Sapienza, Roma

La Sarcoidosi è rara una malattia infiammatoria multisistemica ad eziologia sconosciuta con coinvolgimento multiorgano, nell'ambito del quale è frequente l'interessamento articolare. Sono descritte associazioni della sarcoidosi con malattie autoimmuni, ma i dati riguardo la sua coesistenza con l'artrite reumatoide sono solo aneddotici e si limitano a pochi casi di artriti simmetriche erosive sieronegative che hanno richiesto la biopsia sinoviale per la conferma definitiva della diagnosi. Di seguito presentiamo il caso clinico di una paziente affetta da sarcoidosi alla quale è stata successivamente diagnosticata una forma di artrite reumatoide sieropositiva.

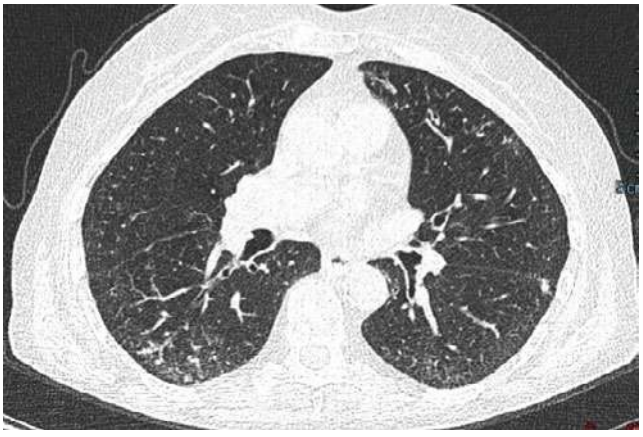
Caso clinico. Una donna di 69 anni riferiva tosse secca non produttiva da circa 4 mesi e da circa 2 settimane lesioni cutanee violacee non pruriginose e non rilevate su torace, addome ed arti, insieme a linfoadenopatie periferiche. Agli esami di routine riscontro di VES 120 mm/h, PCR 12 mg/dl (vn 0.5), iper-gammaglobulinemia di natura policlonale, ed aumento dell'ACE; alla HRTC torace si riscontrava un quadro reticolo-nodulare con aree GGO, linfoadenomegalie multiple ascellari, sovraclaveari, para e pretracheali), alla TC addome linfonodi nell'ilo-epatico, sottodiaframmatico e celiaci; alla fibrobroncoscopia con BAL ed esame citologico si rinveniva aumento del rapporto CD4/CD8 >3.5, ed infine una biopsia cutanea mostrava granulomatosi non caseificante non necrotizzante, compatibile con sarcoidosi.

Circa 10 anni dopo insorgevano artralgie di mani/ginocchia/caviglie/piedi bilateralmente, ed all'esame obiettivo si rilevavano diffuse tumefazioni articolari; i test sierologici mostravano FR 374 UI/mL (vn < 20), aCCP > 300 U/mL; data la presenza degli anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati ed il tipico coinvolgimento bilaterale, veniva quindi posta diagnosi di Artrite Reumatoide sieropositiva ed impostata terapia con GC a basse dosi e Methotrexate.

Conclusioni. La sarcoidosi è una patologia multisistemica che entra in diagnosi differenziale con numerose altre condizioni; tra queste vi sono anche le artriti croniche, con le quali tuttavia può raramente presentarsi anche in overlap, come nel caso presentato; in tali scenari risulta spesso complesso attribuire le manifestazioni cliniche all'una o all'altra patologia, e ciò può condizionare la decisione terapeutica finale (i farmaci anti-IL6 sono ad esempio attualmente in studio per la terapia della ILD da artrite reumatoide ma non vi sono ancora dati di efficacia comprovata nella sarcoidosi). La gestione di questi pazienti deve quindi essere affidata ad un team mutlidisciplinare di specialisti con expertise nella gestione delle rispettive branche.

BIBLIOGRAFIA

Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs.
O. Menard, et al. Case report: Association of histologically proven rheumatoid arthritis with pulmonary sarcoidosis.
Senol Kobak, et al. Case report: Co-occurrence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis.



INDEX

PO:21:038

IgG4 A LOCALIZZAZIONE INTRAMIDOLLARE CON IMPRONTA AB EXTRINSECO DEL SACCO DURALE

A. Capogna, E. Conticini, R. Terribili, L. Cantarini, B. Frediani
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliera Senese, Siena

Scopo del lavoro. La malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una malattia rara immuno-mediata caratterizzata dallo sviluppo di lesioni fibro-infiammatorie a carico di vari organi e tessuti e dall'incremento dei livelli sierici e tissutali di IgG4 policlonali. In base all'estensione di malattia, sono stati definiti 4 fenotipi principali: il più comune, presente in circa 1/3 dei pazienti, è il fenotipo pancreatico-biliare, seguito dall'impegno addominale con fibrosi retroperitoneale e aortite (24%), dalla malattia limitata al distretto testa-collo (24%) e infine dalla sindrome di Mikulicz con coinvolgimento sistemico (22%). Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale o periferico è estremamente raro e riportato solo in casi aneddotici. Lo scopo del presente lavoro è pertanto quello di riportare il caso di una paziente con IgG4 e coinvolgimento del SNC.
Materiali e metodi. Sono state valutate retrospettivamente le cartelle cliniche dei nostri pazienti affetti da IgG4-RD ed è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura per cercare e valutare l'approccio terapeutico più adeguato.
Risultati. Una paziente di 66 anni si è presentata nei nostri ambulatori per lombalgia sub-acuta, esordita 6 anni prima e rapidamente peggiorata dopo ciclo di Ozono terapia. Una RM del rachide eseguita in tale occasione evidenziava la presenza di una massa paravertebrale captante il mezzo di contrasto e con intenso uptake alla PET (SUV 9,3) disposta a livello del tratto D6-D8, con segni di compressione extradurale midollare. Nel sospetto di lesione discariocinetica, la paziente veniva sottoposta a biopsia incisionale: l'esame istologico mostrava la presenza di un tessuto fibroso diffusamente infiltrato da proliferazione linfoplasmacellulare atipica con modesta componente linfoide, in parte B CD20+/PAX 5+/IRTA-, associata a quota T CD3+, e ricca componente plasmacellulare CD138+/BCL-1 politipica per catene leggere k e lambda con incremento IgG4+ <40%, ma con >80 unità/HPF.
La paziente riferiva persistenza e peggioramento della lombodorsalgia, nonostante terapia steroidea, caratterizzato da dolorabilità alla palpazione dei processi spinosi e dei corpi vertebrali tra D6 e D8, nonché recente insorgenza di xeroftalmia e xerostomia. In tale occasione quindi è stata effettuata l'ecografia delle ghiandole salivari, risultata negativa.
Posta diagnosi di IgG4-RD, la paziente veniva trattata con aumento della terapia steroidea prednisone 0,5 mg/kg e Rituximab 1000 mg, due infusioni a distanza di 14 giorni l'una dall'altra.
Conclusioni. Il coinvolgimento del SNC rappresenta una forma estremamente rara di presentazione dell'IgG4-RD e, al momento, il nostro è il secondo caso riportato in letteratura. Il sospetto clinico risulta particolarmente difficile e la diagnosi differenziale va effettuata con le forme neoplastiche, per cui l'esecuzione di una biopsia appare essenziale. Nonostante la rarità della presentazione, la risposta allo steroide ed al rituximab appare ottimale, in maniera non dissimile dalle forme più comuni di IgG4-RD.



INDEX

PO:21:039

ARTRITE REUMATOIDE SIEROPOSITIVA O MALATTIA DA IgG4 A COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: QUAL È LA DIAGNOSI CORRETTA?

S. Cacioppo [1], L. Occhipinti [1], G. De Marchi [1], I. Giovannini [1], S. Sacco [1], L. Quartuccio [1], E. Pegolo [2], A. Zabotti [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine; [2]Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Udine

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso di artrite all'esordio ad impegno oligoarticolare con evidenza di positività per Fattore Reumatoide (RF) e anticorpi-antictrullina (ACPA), ma biopsia sinoviale in due distretti compatibile con localizzazione da malattia da IgG4 (IgG4-RD).
Caso clinico. Uomo di 68 anni, con pregresso reumatismo palindromico, giungeva in visita per comparsa negli ultimi 12 mesi di tumefazione a carico di spalla destra e polso sinistro. Durante la visita si confermava clinicamente ed ecograficamente sinovite di spalla e di polso (Figura A-B). Agli ematici, elevazione degli indici di flogosi (PCR 25 mg/L), positività per RF (66.5 UI/ml) e ACPA (47.5 UI/ml). Per meglio caratterizzare le erosioni alla spalla riscontrate ecograficamente, eseguiva TC con riscontro di erosioni della corticale della testa omerale e di due processi espansivi intraossei a carico della testa omerale e della glena scapolare, non ulteriormente caratterizzabili. Considerato il severo coinvolgimento articolare alla spalla, si procedeva a biopsia open che mostrava presenza di tessuto sinoviale sede di plurifocale denso infiltrato linfoplasmacellulare associato a fibrosi microangioproduttiva, talora a pattern storiforme, e marcata congestione vasale; 65 plasmacellule IgG4/HPF e rapporto IgG4/IgG stimabile in ca 45%, non restrizione monotipica delle catene leggere kappa e lambda. In considerazione dell'esito inatteso dell'esame istologico, al fine di escludere possibili ulteriori localizzazioni d'organo correlate a IgG4-RD, si eseguiva una PET-TC (Figura E), con evidenza di anomala concentrazione di radiofarmaco solo in sedi articolari. Si eseguiva inoltre una biopsia della guaina sinoviale del VI canale degli estensori con riscontro di iperplasia sinoviale e infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare organizzato in follicoli linfatici con centro germinativo, 100 plasmacellule IgG4/HPF e rapporto IgG4/IgG stimato attorno al 70% (Figura C-D). Agli ematici IgG4 sieriche (sIgG4) pari a 136 mg/dl (11%). Si poneva diagnosi di artrite reumatoide (AR) in overlap con IgG4-RD a localizzazione articolare e si impostava terapia con Rituximab e Methotrexate.
Conclusioni. Il riscontro di elevazione di sIgG4 in pazienti con AR è noto. Per contro, l'impegno articolare nella IgG4-RD è meno comune: le artralgie possono essere riscontrate fino al 10%, tuttavia, il riscontro di tumefazione articolare è estremamente raro e il nostro sembrerebbe essere l'unico caso descritto di IgG4-RD con associata positività per RF e ACPA. I dati ad oggi disponibili in letteratura non sono sufficienti per definire con chiarezza le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e imaging dei pazienti con IgG4-RD ad impegno articolare. Questo rende difficile porre una diagnosi certa, come nel nostro caso in cui entrambe le diagnosi non sono escludibili. Sarebbe, dunque, più corretto parlare di overlap? Questo abstract vuole mettere in luce l'importanza della diagnosi differenziale e sottolineare la necessità di studi che permettano di dare un significato diagnostico-prognostico a tutte quelle biopsie articolari che si associano a valori significativi di plasmacellule-IgG4 secernenti.

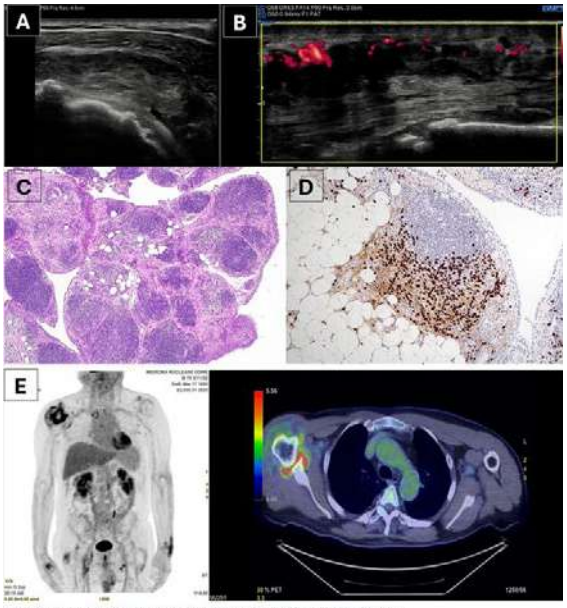


Figura A: ecografia spalla destra che mostra estesissima ipertrofia sinovia e diffuse erosioni.
Figura B: ecografia polso sinistro, in sezione longitudinale, che mostra tenosinovite del VI canale degli estensori;
Figura C: H&E stained slide showing a synovia with a dense lymphoplasmacitic inflammatory infiltrate, organized in follicle-like aggregates, consistent with a high-grade synovitis. (40X original magnification).
Figura D: immunohistochemical picture showing an area with a markedly increased number of IgG4 positive plasma cells (100X original magnification).
Figura E - PET-TC: anomala concentrazione del radiofarmaco a livello di ispessimenti tissutali a ridosso dell'articolazione scapolo-omerale destra (SUV max 7.9), dell'articolazione sterno-clavear destra (SUV 4.7), del corpo di sinistra (SUV max 5.1), del palmo della mano destra tra I e II raggio (SUV 4.9) e tuberosità ischiatiche (SUV 5.4).

INDEX

PO:21:040

ESPERIENZA REAL-LIFE DELL'USO DI NINTEDANIB IN PAZIENTI CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ

S. Guella, E. Treppo, S. Longhino, A. Gratton, L. Quartuccio, E. Di Poi
Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università degli Studi di Udine

Scopo del lavoro. Dati real-life dell'uso di Nintedanib (NTD) in una coorte monocentrica di pazienti con interstiziopatia polmonare (ILD) associata a malattia reumatica (RD).
Materiali e metodi. Descrizione del razionale d'uso e della gestione degli effetti collaterali di NTD in pazienti con ILD e RD seguiti in un centro HUB da settembre 2021 ad oggi.
Risultati. La casistica include 13 pazienti (9 donne) con età media all'avvio di NTD di 73.5 anni. Le RD associate a ILD sono: 4 sclerosi sistemiche (SSc), 4 artriti reumatoidi (AR), 2 sindromi da anti-sintetasi (ASS) e 3 polmoniti interstiziali con caratteristiche autoimmuni (IPAF). La durata media di malattia è 11 anni, mentre quella dell'ILD è 9 anni. Due pazienti con SSc sono anti-Scl70+, 1 anti-RNApol-III+ e 1 anti-centromero. Due pazienti hanno una UIP e due una NSIP fibrosante. 2/4 pazienti con AR sono positivi a Ab anti-citrullina e 3 presentano una UIP. Le ASS hanno anti-Jo1+ con UIP e NSIP fibrosante, rispettivamente. Le 3 pazienti con IPAF presentano positività per antiRo52, PM-Scl75/100 e MPO, quest'ultima associata a UIP. 11/13 sono in terapia immunosoppressiva e NTD è stato avviato alla progressione dell'ILD e non appena disponibile in commercio. Al basale: FVCm 69% (DS±17.4), DLCOm 42% (DS±11.9) e 6MWTm 302 m (DS±142). All'imaging (HRTC), 9 pazienti avevano una UIP e 4 una NSIP fibrosante >20%. Dieci pazienti hanno completato 6 mesi di terapia; 3/10 avevano una riduzione dell'FVC>10 e 7/10 avevano una FVC stabile/migliorata. In 9/10 la DLCO era stabile/migliorata e in 1/10 ridotta DLCO>15. Il 6MWT era invariato o migliorato in 6/10. Sette pazienti hanno raggiunto 12 mesi di terapia. 3/7 hanno avuto una riduzione di FVC>5, nei restanti l'FVC è migliorata/invariata. Si è osservata una riduzione della DLCO>15 in un solo paziente. 4/7 hanno ripetuto HRTC con quadro stabile; ridotto il 6MWT in 2/7. Quattro pazienti hanno presentato ipertransaminasemia (2x) e 6 diarrea. Nei pazienti con ipertransaminasemia sono stati impiegati degli integratori; 3/4 hanno ridotto la dose e 1 ha sospeso NTD per persistente alterazione e concomitante colangite biliare primitiva. La diarrea è stata gestita con adeguata dieta, uso di probiotici e loperamide. 1/6 ha sospeso NTD per calo ponderale e 2 hanno ridotto la dose. Tutti i pazienti hanno manifestato un miglioramento clinico e della qualità di vita. 3/13 hanno avviato O2terapia, 1/13 è stata diagnosticata un'ipertensione polmonare secondaria e 2/13 sono deceduti (1 progressione ILD, 1 infezione COVID 19).
Conclusioni. L'ILD impatta sulla prognosi dei pazienti reumatologici. NTD rallenta il declino funzionale e andrebbe avviato prima della progressione conclamata in associazione all'immunosoppressore. È fondamentale migliorare i criteri di progressione per un intervento più precoce e avviare un percorso di scelta condivisa con i pazienti per garantire un'adeguata compliance e tollerabilità.

INDEX

PO:21:041

UN CASO DI MALATTIA DI WHIPPLE IN UN PAZIENZE CON PREGRESSA DIAGNOSI DI MALATTIA DI STILL AD ESORDIO NELL'ETÀ ADULTA (AOSD)

F. Gatti [1], A. Napoletano [1], M. Morrone [1], C. Scioscia [1], V. Venerito [1], M.G. Anelli [1], P.P. Morelli [2], S. Del Vescovo [1], M. Fornaro [1], G. Lopalco [1], F. Iannone [1]

[1]Università di Bari, UO Reumatologia, DiMePRe-J., Policlinico di Bari; [2]Università di Bari, UO Medicina Interna C. Frugoni, Policlinico di Bari

Introduzione. La Malattia di Whipple (MW) è una rara infezione causata da Tropheryma Whipplei (TW), che può mimare patologie reumatologiche, tra cui la Malattia di Still ad esordio nell'età adulta (ASOD). Di seguito un caso clinico di un paziente con MW precedentemente trattato per AOSD.

Caso clinico. Paziente di 53 anni, maschio, caucasico. Viaggiatore per lavoro. In anamnesi: enfisema polmonare cronico, anemia microcitica, cisti epatiche, appendicectomia. La patologia esordiva nel 2021 come poliartrite cronica trattata con metotrexato (25 mg s.c./settimana) e prednisone (25 mg/die). Nel gennaio 2022 il paziente sviluppava linfoadenopatie, faringodinia, febbre ed astenia associate a peggioramento delle artralgie ed incremento dei valori di ferritina (2500 microgr/l). Soddisfatti i criteri Yamaguchi veniva posta diagnosi di AOSD e impostata terapia con canakinumab (4mg/kg ogni 4 settimane), sospeso dopo 9 mesi per riacutizzazione articolare. Veniva trattato in seguito con tocilizumab (162 mg s.c./settimana) e infliximab (5 mg/kg ogni 8 settimane) risultati entrambi inefficaci. Nell'agosto 2023, stante il peggioramento del quadro clinico, il paziente veniva ricoverato presso reparto di degenza. Al ricovero presentava artro-mialgie, artrite di polsi, ginocchia e caviglie, parestesie, porpora degli arti superiori, calo ponderale, febbre, addominalgia e diarrea. Agli esami di laboratorio presentava anemia (7,9 g/dL), leucocitosi neutrofila (12,25 x10^3/microL) rialzo di VES (71 mm/h) e PCR (87 mg/l), ferritina nella norma, ANA, ANCA, FR e anti-CCP negativi. Tramite test microbiologici venivano escluse le più comuni cause infettive. Risultata positiva la ricerca di sangue occulto fecale in tre determinazioni, si eseguiva colonscopia che evidenziava la presenza di colite e lesione ulcerata a livello ileo-cecale. L'EGDS mostrava linfangectasia duodenale e le biopsie inclusioni granulari PAS (acido periodico di Schiff) e PAS-D (diastasi) positive nel citoplasma dei macrofagi, dati fortemente suggestivi ma non specifici per MW. La diagnosi veniva confermata tramite l'evidenza alla microscopia elettronica del T. Whipplei. Si impostava quindi trattamento con metilprednisolone e.v. (20 mg/die), Meropenem (1 gr x 4/die) ed idrossiclorochina (200 mg x 2 die). La sintomatologia si aggravava di colpo a causa della Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS), richiedendo ulteriore terapia con metilprednisolone (40 mg/die) e risolvendosi in seguito a sostituzione di meropenem con ceftriaxone (2 gr/die). Il paziente veniva dimesso al miglioramento della sintomatologia con indicazione al tapering steroideo e terapia con idrossiclorochina (200 mg x 2 die), trimetoprim (160 mg/die) e sulfametoxazolo (800 mg/die).

Conclusioni. Diagnosi differenziali non comuni come quella della MW sono fondamentali in quadri clinici refrattari alla terapia immunosoppressiva e caratterizzati da mimetismo clinico. I pazienti che soddisfano i criteri per l'AOSD con rash atipico, sintomi addominali e non responsivi alle comuni terapie utilizzate per lo Still, devono essere sottoposti ad ulteriori indagini finalizzate ad escludere altre patologie infettive o neoplastiche.



Figura 1. Rash della superficie dorsale degli avambracci



Figura 3. Colonscopia: presenza di lesione ulcerativa della mucosa ileo-cecale associata a colite



Figura 3. Presenza di linfangectasia duodenali all'esofagogastroduodenoscopia

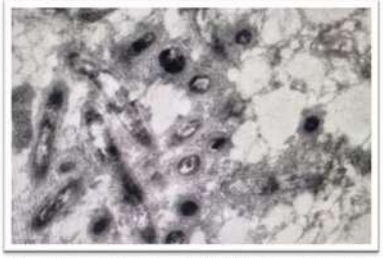


Figura 4. Presenza del Tropheryma Whipplei alla microscopia elettronica

INDEX

PO:21:042

TRATTAMENTO PRECOCE E AGGRESSIVO DELL'UVEITE NELLA MALATTIA DI VOGT-KOYANAGI-HARADA

D. Maggio [1], F. Agugliaro [1], A. Grutta [1], A. Giardina [2], S. Corrao [1,2]
[1]Università degli Studi di Palermo; [2]UOC Medicina Interna IGR, ARNAS Civico di Cristina Benfratelli, Palermo

L'uveite associata alla malattia di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) è una malattia autoimmune granulomatosa bilaterale, cronica, associata a manifestazioni neurologiche, otorinolaringoiatriche, dermatologiche. La malattia colpisce le razze pigmentate con un background genetico predisponente. La VKH è una patologia autoinfiammatoria multisistemica T-cell mediata; anche le cellule B auto-reattive svolgono un ruolo nella patogenesi o nella progressione dell'uveite cronica ricorrente associata alla VKH. La malattia ad evoluzione cronica è più refrattaria al trattamento con corticosteroidi sistemici (GCs) precoci ad alte dosi. È stato dimostrato che l'aggiunta di una terapia immunomodulante precoce combinata con GCs in pazienti con malattia acuta ad esordio iniziale previene la progressione verso l'evoluzione cronica. Presentiamo, dunque, il caso di una paziente con uveite refrattaria, trattata precocemente con terapia immunomodulante di combinazione.

Discussione. M.A.M., donna di 56 anni, affetta da psoriasi, alopecia e con recente insorgenza di cefalea continua trafittiva (Marzo 2022) in sede occipitale con irradiazione in sede orbitale e all'emivolto sinistro associata a disturbi del visus e dolore orbitario; eseguiva multipli accessi in Area di Emergenza (AE) dove veniva esclusa competenza neurologica (TC, RMN, PEV) e veniva documentato edema retinico prossimo alla papilla ottica in occhio sinistro, all'esame FAG (Figura 1): 'in sede interpapillo-maculare chiazzette iperfluorescenti puntiformi'; all'esame OCT: 'riduzione della depressione foveale'; in AE riceveva boli di Metilprednisolone (500 mg/die) per 3 giorni, con beneficio clinico e strumentale e successivamente proseguiva terapia steroidea ad alte dosi, in stretto follow-up oculistico. Al tapering steroideo si assisteva a ricomparsa di forti cefalee e coinvolgimento dell'occhio controlaterale, con documentata comparsa di 'edema retinico peri-papillare con distacchi sierosi ed edema maculare'; attenzionataci a Giugno 2022, veniva posta diagnosi di VKH e concordato avvio di terapia immunomodulante: Micofenolato Mofetile (MMF) 2 gr/die. Al controllo successivo (Settembre 2022), per persistenza di attività di malattia (granulomi ipofluorescenti maculari ed in media periferia) e steroido-dipendenza, avviava in associazione a MMF, terapia con Adalimumab (Ada) 40 mg/2 week, con beneficio clinico-strumentale, remissione completa nel Febbraio 2023 (Figura 2) e definitiva sospensione dello steroide; la remissione si è mantenuta stabile ai controlli reumatologici-oculistici successivi.

Conclusione. La terapia di combinazione MMF e Ada ha dimostrato di essere efficace nell'indurre la remissione in pazienti con VKH ricorrente e refrattaria ai trattamenti convenzionali.

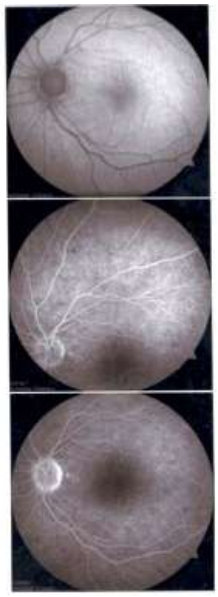


Figura 1. Chiazzette iperfluorescenti puntiformi in sede interpapillo-maculare.

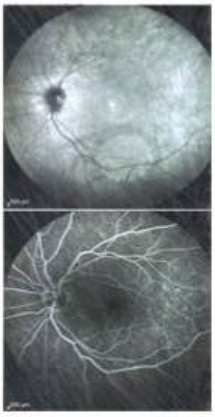


Figura 2. Esiti di corioretinite in assenza di attuali segni di infiammazione.

INDEX

PO:21:043

TRAPPED URETERS BY SUSPICIOUS SOLID TISSUE

C. Mazzanti [1], G. Santoboni [2], A. Fiorentini [2], M. Celi [2], G. Marciana [2], M. De Simone [2], C. Angrisani [2]
[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, La Sapienza, Roma; [2]Azienda Sanitaria Locale di Viterbo, Ospedale Belcolle, Viterbo

Introduction. Retroperitoneal fibrosis is an uncommon condition characterized by prolonged inflammation and fibrosis affecting the retroperitoneal tissues. Despite the disease is not well understood, it refers to fibro-inflammatory tissue surrounding the ureters, the aorta, the inferior vena cava, and the iliac vessels. It is most commonly idiopathic, although it can also be observed in conjunction with specific medicines, cancer, or infections. We report the case of a patient with incidental findings in the blood test of increased creatinine and with a history of nausea, and non-specific abdominal pain with no other accompanying symptoms.
Case report. We present the case of a 57-year-old patient who was hospitalized in the urology department in November 2023 after the evidence of acute renal failure and bilateral hydronephrosis. The medical history was negative for cardiovascular or renal problems and the patient denied chronic medications. During hospitalization, the CT performed showed III degree hydronephrosis supported by an abundance of soft tissue that surrounds both ureters, causing dilatation upstream, as well as the aorta, inferior vena cava, and iliac branches in their proximal sections. The patient underwent an urgent bilateral nephrostomy. Following that, a uro-CT scan was conducted and it demonstrated nearly full resolution of the hydronephrosis with confirmation of solid tissue forming a sleeve around the previously described structures. The imaging examinations (see image 1 and image 2) raised the suspicion of ab-extrinsic obstruction due to retroperitoneal fibrosis. Physical examination was normal and rheumatology anamnesis was negative. Blood tests revealed neutrophilic leukocytosis, increased CRP and increased creatinine. Autoimmune screening (ANA, ANCA, ENA, anti-thyroid microsome, anti-thyroglobulin) and serological test for HBV, HCV, quantiferon test were negative. Serum immunoglobulin levels including IgG4 were negative. A biopsy revealed fragments of fibroadipose tissue with plasma cells (IgG4 histotype <10%), lymphocytes, neutrophilic granulocytes, and eosinophils. We started therapy with high-dose of steroids (prednisone 0.5 mg/kg for 15 days), then tapered by 15 mg every 20 days while maintaining bilateral nephrostomy. The following treatment was continued until an abdominal CT (see image 3) scan was performed and it revealed a moderate volumetric decrease in the solid tissue, at which point therapy with methotrexate 15 mg was initiated, along with a reduction in steroid doses until suspension. The patient is currently being monitored at our rheumatology center.
Conclusion. Retroperitoneal fibrosis is difficult to diagnose because of its rarity and lack of distinct symptoms. In most cases, it manifests as nonspecific lower back pain and when the tissue covers one or both ureters, it could cause reversible obstructive renal failure.

INDEX

PO:21:044

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON VEXAS IN TERAPIA INTENSIVA: UN CASE REPORT

M. Appoloni [1], R. Bixio [1], S. Bindoli [2], I. Tanasi [2], A.M. Azzini [3], C. Sissa [2], D. Priori [4], L. Delfino [5], N. Martinelli [5], S. Moruzzi [5], S. Simari [6], K. Donadello [6], B. Milan [6], L. Grigoletti [1], F. Nava [1], E. Sorio [1], V. Messina [1], G. Zanetti [1], A. Piccinelli [1], R. Somma [1], G. Orsolini [1], M. Rossini [1]

[1]UOC Reumatologia, Verona; [2]UOC Ematologia, Verona; [3]UOC Malattie Infettive, Verona; [4]UOC Nefrologia, Verona; [5]UOC Medicina Generale B, Verona; [6]UOC Anestesia e Rianimazione B, Verona

Scopo del lavoro. La sindrome VEXAS è una malattia autoinfiammatoria che può manifestarsi con sintomi sistemici e interessamento multiorgano anche severo. Il seguente case report vuole descrivere la necessità della gestione multidisciplinare di questa sindrome nel setting dell'unità di terapia intensiva (UTI).

Materiali e metodo. Descrizione del caso attraversi l'analisi della documentazione sanitaria del paziente disponibile da cartella elettronica.

Risultati. Il paziente, un uomo di 51 anni, con diagnosi di sindrome VEXAS (UBA1 p.Met41Thr) in terapia con azacitidina, prednisone 25 mg/die e apixaban 2,5 mg x 2/die, veniva ricoverato in UTI per insufficienza respiratoria in quadro di polmonite bilaterale severa da infezione di influenza H1N1 con quadro di acute respiratory distress syndrome (ARDS) e tromboembolismo polmonare (TEP) che lo portava rapidamente a intubazione orotracheale (IOT) e necessità di cicli di pronazione.

Durante la degenza, si sono susseguiti quadri settici, di insufficienza renale e peggioramento emodinamico necessitanti suporto aminico e ciclo di ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) e progressiva pancitopenia con necessità di trasfusioni di emoderivati e fattori di crescita. Alla luce della non risoluzione degli addensamenti polmonari, della flogosi persistentemente elevata (ferritina 4500 ng/L), della pancitopenia e della presenza di rash cutaneo diffuso suggestivi di flare di VEXAS, si decideva di avviare terapia steroidea ad alte dosi (desametasone 8 mg x 2/die), anakinra 100 mgx4/die e ciclo di IgEV con progressivo miglioramento del quadro sistemico fino a svezzamento dai vari supporti e al trasferimento in reparto di degenza ordinaria.

Durante la permamenza in UTI, è emersa l'importanza della collaborazione tra le varie figure:

- Rianimatori: hanno tenuto le redini della gestione del paziente, supportando le funzioni vitali anche attraverso supporti farmacologici (amine) e invasive (IOT, ECMO) e gestendo le complicanze.
- Reumatologi: importanti nel cogliere nel mancato miglioramento un segno di riaccensione di VEXAS, iniziando e gestendo la terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio.
- Ematologi e medicina trasfusionale: controllo della componente midollare di VEXAS, stabilizzando la pancitopenia tramite fattori di crescita e trasfusioni.
- Infettivologi: gestione delle terapie antimicrobiche degli episodi settici e della terapia di profilassi antibiotica, antifungina e antivirale necessaria alla terapia immunosoppressiva.
- Nefrologi: gestione del quadro anurico, iperbilirubinemico e mantenimento di adeguati livelli plasmatici di farmaci tramite stimolo farmacologico e dialitico.
- Medicina delle dipendenze: gestione della rotazione degli oppioidi e decalage dopo il lungo periodo sotto sedazione.
- Internisti: gestione della scoagulazione di un paziente con TEP, ma a rischio aumentato di sanguinamento per trombocitopenia.
- Psicologi e fisioterapisti: fondamentali per aiutare il paziente e i familiari nei momenti più critici e guidare la riabilitazione.

Conclusioni. Questo caso dimostra l'importanza di un lavoro multidisciplinare nella gestione del paziente con VEXAS nella gestione diagnostica e terapeutica di un quadro clinico complicato in UTI.

INDEX

PO:21:045

MIXOMI INTRA-MUSCOLARI ASSOCIATI A SINDROME DI MC CUNE ALBRIGHT: UN CASO CLINICO DI SINDROME DI MAZABRAUD

A.R. Grimaldi [1], R. Montefrancesco [2], M. Muratore [1], D. Costanza [1], C. Minerba [1], L. Quarta [1], M.R. Ricciardi [1], E. Quarta [1]
[1]UO Reumatologia PO Vito Fazzi, Lecce; [2]UO Radiodiagnostica PO Vito Fazzi, Lecce

Scopo del lavoro. Descrivere un raro caso di sindrome di Mazabraud (MS), attraverso documentazione di imaging e revisione della letteratura.
Background. La MS è l'associazione di displasia fibrosa(FD) e mixomi intramuscolari (IMs); la prima è una rara malattia scheletrica su base genetica, in cui aree di tessuto osseo sono sostituite da tessuto fibroso patologico e che può esprimersi con dolore, tumefazione, fratture patologiche, deformazioni scheletriche; sono possibili manifestazioni extrascheletriche, tra cui tipiche manifestazioni cutanee ed endocrinopatie (soprattutto pubertà precoce), configuranti la sindrome di Mc Cune Albright (MAS); IMs sono neoplasie mesenchimali benigne con ricco stroma mucinoso.
Caso clinico. Donna di anni 42, giunta nel 2008 per il riscontro, in TC cranio effettuata per cefalea protratta, di alterazione morfostrutturale delle ossa del neurocranio e basicranio, aumentate di volume, con caratteristico aspetto a vetro smerigliato; il seno mascellare dx era occupato da tessuto con densità dei tessuti molli. La pz riferiva dolore non ben definito nelle caratteristiche/topografia (maggiormente braccio e coscia dx).
Richiesti. Scintigrafia ossea t.b. Tc-99m (accumulo del radiofarmaco in più sedi, tra cui massiccio facciale, regione occipitale, omero dx, ileo sx, femore dx), Rx segmenti scheletrici (alterazioni prevalentemente osteorarefacenti, la più rappresentativa nell'ileo sx); esami laboratoristici routine/metabolismo osseo, normali. Nell'obiettività, manifestazioni cutanee «caffelatte» emisoma sx, a margini frastagliati, presenti dalla nascita ed asimmetria del volto, per prominenza mascellare dx. L'anamnesi riportava pubertà precoce, inoltre interventi di asportazione di cisti ovarica e di timpanoplastica per otorree ricorrenti, con ipoacusia. Fu effettuata diagnosi di MAS; nel prosieguo, si sono manifestate due neoplasie maligne mammarie (2009 e 2019), di diverso istotipo, esprimenti i recettori ormonali. Nel 2022, la pz ha riferito presenza di massa non dolente, circa 4 cm, 1/3 prossimale coscia dx anteriormente; altra grossa tumefazione si palpava nel gluteo dx ed altra al 1/3 distale laterale coscia dx. L'ecografia effettuata ha rilevato, in sede intramuscolare (m. glutei, retto femorale, vasto laterale dx), aree ipo-anecogene, a contenuto disomogeneo, con orletto ben definito, avascolari; la successiva RM ha evidenziato, nelle stesse sedi, voluminose formazioni ad intensità di segnale di tipo fluido, con caratteristiche peculiari, riferibili a mixomi. La diagnosi definitiva è stata, pertanto, di «Sindrome di Mazabraud»; il caso è in follow-up, per segnalazione di casi di trasformazione della FD in osteosarcoma in pazienti con MS; mai riportata la trasformazione maligna di IMs. Sono state effettuate tre infusioni di zoledronato-5 mg/anno, cui è seguito miglioramento del dolore osseo correlato alla FD.
Conclusioni. Nel caso esposto, l'integrazione dei dati anamnestico-clinici con i tipici reperti di imaging è stata decisiva ai fini del riconoscimento di una condizione di raro riscontro, di cui circa cento casi sono descritti in letteratura; tutte le manifestazioni dei vari apparati riportate, compresa quella neoplastica, snodatesi lungo il percorso di vita della pz, possono correlarsi alla diagnosi.



INDEX

PO:21:046

CASO CLINICO DI STENOSI LARINGEA SUB-GLOTTICA IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA MALATTIA DA IgG4

G. Liperoti, E. Bellis, M. Costenaro, G. Crepaldi, V. Data, D. Donzella, C. Lomater, E.M. Marucco, P. Pietro, S. Perrone, M. Saracco, A. Federica, M. Gatto, A. Iagnocco
Centro Universitario di Reumatologia, AO Mauriziano - Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso di stenosi laringea sub-glottica come manifestazione rara della malattia da IgG4 (IgG4-RD).
Materiali e metodi. Donna, 50 anni, dal 2012 diagnosi di Arterite di Takayasu in pregressa diagnosi di connettivite indifferenziata. Da circa otto anni non assumeva terapia immunosoppressiva. Dal 2020 comparsa di disfonia e tosse produttiva peggiorata da ottobre 2023 per comparsa di tirage laringeo. La spirometria mostrava un deficit ostruttivo non responsivo a terapia broncodilatatrice; la valutazione ORL evidenziava una stenosi tracheale subglottica con spazio respiratorio compromesso, per cui si impostava Flebocortid con miglioramento. L'ecocardiogramma risultava nei limiti. All'ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori si osservava un'occlusione del terzo distale della femorale destra, e a sinistra bypass femoro-popliteo cronicamente occluso; alla TC del collo: in sede laterocervicale sinistra presenza di tessuto omogeneo di 30x27mm avvolgente a manicotto la trachea sotto-laringea, infiltrante la laringe sub-glottica e la tiroide. Venivano quindi eseguite una PET, che non rilevava recidiva di vasculite, ma anomala captazione posteriormente ai muscoli retti addominali, ed una TC addome con mdc, che confermava la presenza di tessuto in tale zona, con falda fluida spessa 49 mm. Agli ematochimici: lieve incremento delle IgG, IgG4 normali, ANA 1/320 omogeneo e positività per Pm-scl75, Ro-52, anti-EJ, anti-C1q, ANCA negativi. Eseguiva quindi esame bioptico a livello della lesione tiroidea e addominale, che mostrava: infiltrato flogistico linfoplasmacellulare, fibrosi storiforme e flebite obliterativa. Anche se la conta delle plasmacellule secernenti IgG4 ed il rapporto IgG totali/IgG4 non soddisfacevano i criteri, gli aspetti istopatologici, sia a livello addominale che a livello del collo, erano fortemente suggestivi per IgG4-RD.
Risultati. Veniva posta quindi diagnosi di IgG4-RD e si impostava terapia con dosi medio-alte di steroide (metilprednisolone 40mg in somministrazione endovenosa, a scalare) con netto miglioramento del quadro clinico. Il controllo TC a due mesi ha mostrato persistenza del quadro addominale, ma riduzione della falda fluida e della massa laringea. Eseguita, anche al fine di ridurre lo steroide, successiva terapia con rituximab.
Conclusioni. In letteratura sono descritti solo rari e sporadici casi di stenosi laringea sub-glottica in un contesto di una IgG4-RD. Vista la severità del quadro, tuttavia, è necessario escludere tale interessamento in caso di sintomi compatibili con la patologia, al fine di procedere ad un trattamento tempestivo appropriato.

INDEX

PO:22:047 - PO:22:065 SESSIONE POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (I)

INDEX

PO:22:047

EFFICACIA E SICUREZZA DI RITUXIMAB A DOSAGGIO RIDOTTO COME TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE PER I PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE REFRATTARIE: RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO SU UNA COORTE MONOCENTRICA

A. Gamba [1], R. Depascale [1], E. Zanatta [1], L. Ienna [1], C. Cruciani [1], M. Gatto [2], M. Zen [1], A. Doria [1], L. Iaccarino [1]
[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]Centro Accademico di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Il rituximab (RTX) è ampiamente utilizzato nella pratica clinica nei pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (MII), ma i dati sull'efficacia sono limitati ad uno studio clinico randomizzato e a case series. Il nostro obiettivo è quello di valutare efficacia e sicurezza di RTX in pazienti con MII refrattaria provenienti da una coorte monocentrica. Abbiamo anche valutato l'efficacia di un regime di RTX a dosaggio ridotto come terapia di mantenimento della remissione.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da IIM trattati con RTX, seguiti tra il 2008 e il 2023. Tutti i pazienti erano refrattari ai glucocorticoidi (GC) e ad almeno un immunosoppressore. Un ciclo standard è stato definito come due infusioni di 1 g di RTX a distanza di due settimane l'una dall'altra, mentre una singola dose di 1 g ogni sei mesi è stata considerata un regime di RTX a ridotto dosaggio. La risposta completa e parziale nelle manifestazioni muscolari, cutanee e polmonari è stata definita in base al giudizio del clinico e alle caratteristiche laboratoristiche e radiologiche. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, abbiamo considerato eventi avversi di speciale interesse (AESI) le reazioni correlate all'infusione e le infezioni.
Risultati. Abbiamo arruolato 36 pazienti affetti da MII. L'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi e il primo ciclo di RTX a dose standard è stato di 67 (±69) mesi. Diciotto pazienti (50%) hanno iniziato RTX per il coinvolgimento muscolare, 6 (16,7%) per l'interstiziopatia polmonare (ILD), 12 (33,3%) sia per il coinvolgimento muscolare sia per l'ILD. All'inizio della terapia con RTX, il 97,2% dei pazienti assumeva GC a una dose media di 14,85 mg/die di prednisone equivalente, il 50% metotrexato, il 36,1% micofenolato mofetile, il 13,9% immunoglobuline, l'8,3% idrossiclorochina, il 5,5% azatioprina, il 2,8% leflunomide e 2,8% ciclosporina A. Abbiamo osservato una risposta completa al RTX in 25 pazienti (69,4%), una risposta parziale in 7 (19,4%) e nessuna risposta in 4 (11,1%), con una risposta complessiva dell'88,8% (risposta parziale e completa). Del sottogruppo di 25 pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, 6 sono stati trattati con RTX a basso dosaggio mantenendo una risposta completa. Ventisei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale hanno ridotto la dose media giornaliera di GC da 15,0±9,5 a 6,6±5,8 mg/die. Solo 1 paziente su 6 in trattamento con RTX di mantenimento a bassa dose ha manifestato un'AESI (16,6%) rispetto a 8 pazienti su 19 (42,1%) in trattamento a dose standard.
Conclusioni. La terapia con RTX mostra esiti favorevoli nei pazienti refrattari con MII. Inoltre, un regime a dosaggio ridotto di RTX sembra essere efficace nel mantenere la remissione dopo l'induzione con la dose standard e meno gravato da eventi avversi.

INDEX

PO:22:048

POSSIBILE CORRELAZIONE FRA SEVERITÀ DELLA SINDROME SICCA E BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI. ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P. Bernardini [1], E. Fiorentini [1], D. Zeka [1], M. Capassoni [1], L. Novelli [2], L. Cometi [1], L. Tofani [3], J. Blagojevic [1], G. Lepri [1], S. Guiducci [1]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze; [2]Dipartimento dei Servizi, Lab. di Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare, AOU Careggi, Firenze; [3]Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni - Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. In un gruppo di pazienti con sindrome sicca, valutare la differenza nella percezione soggettiva di xerostomia e xeroftalmia tra pazienti con esito di biopsia delle ghiandole salivari minori (mSGB) positiva (grado III o IV secondo Chisholm e Mason) e negativa. Scopo secondario è quello di valutare eventuali differenze nell'esito dei test oculari e nell'ecografia delle ghiandole salivari maggiori.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio i pazienti con riferita sindrome sicca sottoposti a mSGB tra gennaio 2023 e aprile 2024. A questi pazienti, al momento dell'esame, sono stati somministrati questionari per valutare la severità dei sintomi: "Xerostomia Inventory" (XI) e "Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness" (SPEED). Dalla cartella clinica sono stati inoltre raccolti dati relativi ai test Schirmer e BUT e all'ecografia delle ghiandole salivari, eseguite in prossimità della biopsia (±6 mesi).

Risultati. Abbiamo arruolato 81 pazienti con età media 58,6 anni, 90,12% di sesso femminile. Di questi, 30 pazienti (37,04%) avevano una mSGB di grado I e II secondo lo score Chisholm e Mason mentre 51 (62,96%) di grado III e IV (considerata positiva per Sindrome di Sjögren). La biopsia è risultata determinante per la diagnosi di Sindrome di Sjögren nell'86,05% di questi pazienti, secondo i criteri ACR/EULAR 2016.

Tra i pazienti con biopsia negativa e positiva non sono emerse differenze statisticamente significative nei punteggi dello score XI (p=0.9739) e del questionario SPEED (p=0.2817) (Tabella 1).

	Biopsia negativa (gradi I e II)	Biopsia positiva (gradi III e IV)	P-value
Score medio del questionario XI	29,47	29,39	0.9739
Score medio del questionario Speed	11,6	9,96	0.2817

Tabella 1: score medio dei questionari nei pazienti con biopsia negativa e positiva

		Biopsia negativa (gradi I e II)	Biopsia positiva (gradi III e IV)	P-value
Schirmer test	Patologico (≤5 mm/5 s)	33,33%	39,22%	0.8380
	Nella norma (> 5 mm/5 s)	43,33%	37,25%	
BUT test	Patologico (< 10 s)	40%	41,18%	0.8989
	Nella norma (>10 s)	30%	33,33%	
Score Omeract per ghiandole sottomandibolari	Nella norma	46.15%	53.19%	**0.0163**
	Minimal Change	38.46%	27.66%	
	Moderate Change	15.38%	14.89%	
	Severe Change	0%	4.26%	
Score Omeract per ghiandole parotidi	Nella norma	42.31%	55.32%	**0.0036**
	Minimal Change	46.15%	23.4%	
	Moderate Change	7.69%	17.02%	
	Severe Change	3.85%	4.26%	

Tabella 2: esito dei test per occhio secco ed ecografia delle ghiandole salivari nei pazienti con biopsia negativa e positiva

INDEX

Analizzando i risutati dei test per la secchezza oculare (tabella 2) emerge che non esiste una differenza significativa dei valori di Schirmer test (p=0.8380) e BUT test (p=0.8989) tra i pazienti con biopsia negativa e biopsia positiva.
Per quanto riguarda, invece, le alterazioni ecografiche delle ghiandole salivari maggiori la tabella 2 mostra come sia presente una differenza significava, nella distribuzione delle alterazioni tra pazienti con biopsia positiva e negativa, sia per le ghiandole sottomandibolari (p=0,0163) che per le ghiandole parotidi (p=0,0036); in particolare si evidenzia come nei pazienti con biopsia negativa sia più frequente trovare un quadro normale o con alterazioni di lieve entità, secondo lo score OMERACT, mentre un quadro di alterazioni moderate-severe sia più rappresentato nei pazienti con biopsia positiva.
Conclusioni. Dal nostro studio non emerge una differenza nella percezione di xerostomia e xeroftalmia nei pazienti con biopsia positiva rispetto a quelli con biopsia negativa. Mentre l'esito dei test oculari sembra contribuire a spiegare tale risultato, il confronto dello score ecografico OMERACT per le ghiandole salivari maggiori, mostra una maggiore severità nei pazienti con biopsia positiva.
Alla luce di questi risultati si evince quanto possa essere invalidante la sintomatologia della secchezza oculare e orale anche nei pazienti con biopsia negativa. Pertanto, ad oggi la mSGB rimane un cardine per la diagnosi di Sindrome di Sjögren.

INDEX

PO:22:049

CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE E SIEROLOGICHE DEI PAZIENTI CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN - STUDIO COLLABORATIVO MULTICENTRICO DEI GRUPPI DI STUDIO ISLAND E GRISS

A. Manfredi [1], C. Vacchi [1], C. Baldini [3], L. Cavagna [4], G.L. Erre [5], G. Cassone [6], M. Matucci Cerinic [7], L. Quartuccio [8], G. Sambataro [9], G. Sebastiani [10], E. Zanatta [11], F. Atzeni [12], E. Bartoloni Bocci [13], S. Guiducci [14], F. Ferro [15], M. Sebastiani [16]

[1]Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; [3]Università di Pisa; [4]Università degli Studi di Pavia; [5]Università degli Studi di Sassari; [6]Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; [7]IRRCS Ospedale San Raffaele, Milano; [8]Università degli Studi di Udine; [9]Università degli Studi di Catania; [10]Ospedale San Camillo, Roma; [11]Università di Padova; [12]Università degli Studi di Messina; [13]Università degli Studi di Siena; [14]Università di Firenze; [15]Università di Pisa; [16]AUSL Piacenza, Università di Parma, Piacenza

Introduzione. Un'interstiziopatia polmonare (ILD) è stata descritta in circa il 20% dei pazienti con sindrome di Sjogren primitiva (pSS), anche se le caratteristiche demografiche, sierologiche e radiologiche di questi pazienti rimangono poco studiate.

Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche demografiche, sierologiche e radiologiche dei pazienti con pSS-ILD seguiti presso i centri di Reumatologia italiani in cui sia attivo un team multidisciplinare per la gestione della pSS-ILD.

Pazienti e metodi. In uno studio cross-sectional venivano inclusi 139 pazienti non selezionati che soddisfacevano i criteri classificativi per pSS-ILD. La diagnosi veniva posta mediante Tc torace ad alta risoluzione (HRCT) e il pattern radiologico classificato in accordo con i criteri del White Paper della Fleischner Society.

Risultati. Venivano inclusi 23 maschi e 116 femmine, con una età media alla diagnosi di pSS di 60,4±15,3 anni e una durata media di malattia alla diagnosi di ILD di 3,7±9,3 anni. I pazienti fumatori erano 37 (26.7%). Gli anticorpi antinucleo (ANA) erano positivi in 115 pazienti (83.4%); fra questi gli anti-SSA erano presenti nell'84,3% dei casi (97 pazienti), con positività per anti-Ro-52 e Ro-60 rispettivamente in 74 (76,3%) e 68 (70,1%) dei casi con anti-SSA positivi. Il 39,6% dei pazienti presentava una positività del fattore reumatoide.

La capacità vitale forzata (FVC) media risultava ai limiti della norma (94,5±22,5% del predetto), mentre la capacità di diffusione monossido di carbonio (DLCO) era moderatamente ridotta (60,8±18,3% del predetto). La diagnosi di ILD precedeva o concomitava con quella di pSS in 64 pazienti (46%). Un pattern usual interstitial pneumonia (UIP) definite o probable si osservava in 35 pazienti (25,2%), una nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in 50 (35,9%), una organising pneumonia in 5 (3,6%) e una lymphocytic interstitial pneumonia in 22 (15,8%). Nei rimanenti 27 pazienti il pattern non era classificabile.

Nei pazienti in cui la ILD era concomitante o precedente la pSS il pattern UIP era riportato nel 34,8%, una NSIP nel 36,3%, mentre una LIP nel 7,6%. Nei pazienti in cui la ILD seguiva la diagnosi di pSS un pattern UIP si osservava invece nel 16,4% dei casi, un pattern NSIP nel 37,4%, mentre un pattern LIP nel 25,4%.

Un pattern fibrosante nel 66,2% dei casi (92 soggetti), fra questi una UIP si osservava nel 38% dei casi, una NSIP nel 43,4%, una LIP nel 4,3%.

Nei pazienti in cui la ILD era concomitante o precedente la pSS prevalevano i pattern fibrosanti, osservati nell'84,4% rispetto al 52,2% dei casi in cui la ILD seguiva la pSS ($p<0,001$).

Conclusioni. I quadri fibrosanti rappresentano circa 2/3 del totale dei casi di pSS-ILD, con una significativa prevalenza nei casi in cui la ILD compare precocemente in corso di pSS. Fra questi ultimi NSIP e UIP rappresentano i pattern più comuni

INDEX

PO:22:050

DIFFERENZE CLINICO-ISTOLOGICHE CORRELATE ALLO STATUS AUTOANTICORPALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI POSITIVA

E. Fiorentini [1], P. Bernardini [1], D. Zeka [1], M. Capassoni [1], A. Palomba [2], L. Cometi [1], L. Tofani [3], J. Blagojevic [1], G. Lepri [1], S. Guiducci [1]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze; [2]Dipartimento dei Servizi, Lab. di Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare, AOU Careggi, Firenze; [3]Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni - Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Nei pazienti con biopsia delle ghiandole salivari minori (mSGB) positiva (grado 3 o 4 secondo Chisholm & Mason) valutare le differenze cliniche ed istologiche tra i pazienti con positività degli autoanticorpi specifici per malattia di Sjögren (SjD) e quelli sieronegativi.

Materiali e metodi. Per ogni paziente con mSGB positiva sono stati raccolti dati demografici, anamnestici, clinici, istologici e laboratoristici (valutazione del profilo autoanticorpale per SSA, Ro52, Ro60 e SSB). La secchezza è stata indagata attraverso i questionari "Xerostomia Inventory" (XI) e "Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness" (SPEED).

Risultati. Abbiamo arruolato 51 pazienti con mSGB positiva, dei quali 33 sieronegativi e 18 sieropositivi (SSA 94.4%, Ro52 88.9%, Ro60 44.4%, SSB 16.7%). I due gruppi presentavano simile età media, 59.4 anni (±13.7) i sieronegativi e 58.9 anni (±11.9) i sieropositivi, con prevalenza del sesso femminile (93.9% vs 94.4%). Tra i sieronegativi il 63.6% ha raggiunto i criteri per diagnosi di SjD, tra i sieropositivi il 94.4%: la mSGB è stata determinante rispettivamente nel 100% e nel 94.1% dei casi. Gli ANA sono risultati positivi nel 72.7% dei sieronegativi e nell'88.9% dei sieropositivi, e la sieronegatività è stata associata ad un'aumentata frequenza di altri anticorpi: anti-centromero (18.2% vs 0%), antiCCP (6.1% vs 0%) e Fattore Reumatoide (12.1% vs 5.6%). I sieronegativi hanno

Tabella 1 - Caratteristiche istologiche delle mSGB positive

		Sieronegativi (33)	Sieropositivi (18)	p-value
C&M score	3 4	10 (30.3) 23 (69.7)	5 (27.8) 13 (72.2)	0.8500
Grado infiltrato	Lieve Moderato Severo	9 (27.3) 17 (51.5) 7 (21.2)	4 (22.2) 7 (38.9) 7 (38.9)	0.0304
CD3	Assente Lieve Moderato Severo Prevalente	2 (6.1) 10 (30.3) 1 (3.03) 0 20 (60.6)	0 3 (16.7) 0 1 (5.6) 1 (77.8)	0.0143
CD20	Assente Lieve Moderato Severo Prevalente	1 (3) 17 (51.5) 3 (9.1) 0 12 (36.4)	0 10 (55.6) 4 (22.2) 0 4 (22.2)	0.0193
CD68	Assente Lieve Moderato Severo	4 (12.1) 26 (78.8) 3 (9.1) 0	6 (33.3) 10 (55.6) 2 (11.1) 0	0.0191
CD138	Assente Lieve Moderato Severo	4 (12.1) 11 (33.3) 16 (48.5) 2 (6.1)	2 (11.1) 5 (27.8) 9 (50) 2 (11.1)	0.0288
Sede infiltrato	Interstiziale Periacinare Periduttale Perivascolare	27 (81.8) 17 (51.5) 20 (60.6) 2 (6.1)	16 (88.9) 12 (66.7) 14 (77.8) 5 (27.8)	0.6959 0.2965 0.3515 0.0815
Fibrosi		29 (87.9)	17 (94.4)	0.6446
Grado fibrosi	Lieve Moderato Severo	19 (65.5) 6 (20.7) 4 (13.8)	11 (64.7) 5 (29.4) 1 (5.9)	0.0721
Sede fibrosi	Perighiandolare Periacinare Periduttale Interstiziale	10 (30.3) 13 (39.4) 26 (78.8) 2 (6.1)	7 (38.9) 13 (72.2) 15 (83.3) 0	0.5342 0.0250 1.0000 0.5341
Sost. adiposa		23 (69.7)	12 (66.67)	0.8236
Grado sost. adiposa	Lieve Moderato Severo	18 (78.26) 3 (13.04) 2 (8.7)	10 (83.33) 2 (16.67) 0 (0)	0.1573
Sostanza amiloide		2 (6.06)	0 (0)	0.5341
IgG4		17 (51.5)	15 (83.3)	0.0347

Figura 1 - Xerostomia Inventory

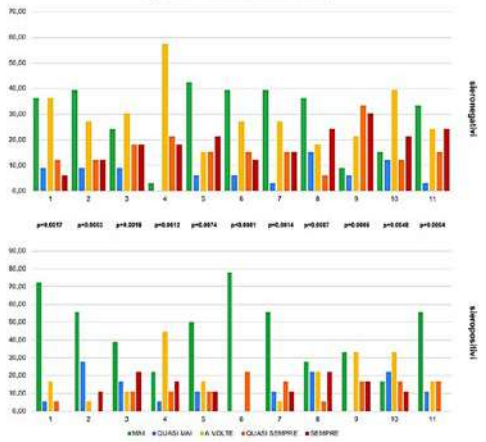
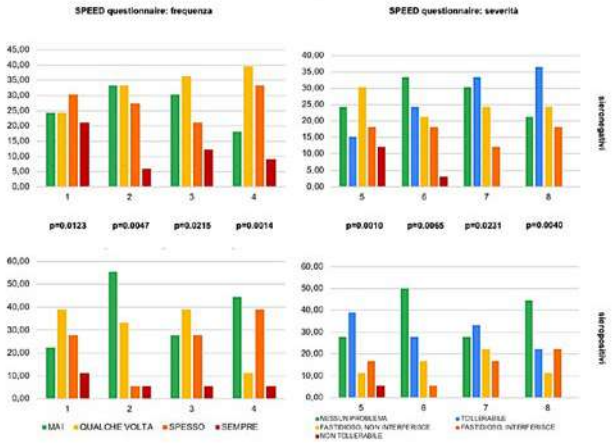


Figura 2 - SPEED questionnaire



lamentato maggiore xeroftalmia (87.9% vs 77.8%), xerostomia (96.9% vs 72.2%), xerotrachea (51.5% vs 44.4%) e xerovagina (42.4% vs 22.2%) e la sieronegatività è risultata associata a punteggi significativamente più elevati del questionario XI sia in termini di risultato totale (31.6 ±9.1 vs 25.3 ±9.7; p=0.0257) che di ogni item indagato (Figura 1). Nel questionario SPEED i sieronegativi hanno presentato una maggiore frequenza e severità della xeroftalmia (Figura 2), con maggior uso di sostituti lacrimali (84.8% vs 66.7%), senza tuttavia una differenza significativa del punteggio totale (10.7±6.8 vs 8.6±6.6, p=0.2768). Dal punto di vista istologico, la sieropositività è risultata associata con un maggiore grado di infiltrato linfocitario, predominato da cellule CD3+ (p=0.0143) e CD138+ (p=0.0288), alla presenza di fibrosi periacinare (p=0.0250) e di cellule igG4 (p=0.0347), mentre la sieronegatività è risultata correlata alla predominanza di cellule CD20+ (p=0.0193) e CD68+ (p=0.0191) (Tabella 1).

Conclusioni. I pazienti con mSGB positiva, senza specificità autoanticorpali per SjD, lamentano maggiore presenza ed intensità della secchezza delle mucose, a fronte di un infiltrato linfocitario ghiandolare più lieve rispetto ai sieropositivi. La mSGB rappresenta un esame fondamentale per la diagnosi di SjD nei i pazienti sieronegativi, che rappresentano il 20-30% dei pazienti con SjD, e fornisce inoltre dati importanti per la stratificazione e la prognosi dei pazienti (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Baldini C. et al. Is minor salivary gland biopsy still mandatory in Sjogren's syndrome? Does seronegative Sjogren's syndrome exist? 2024, PMID 37634677.

INDEX

PO:22:051

DO THE LEVELS OF anti-Jo1 AUTOANTIBODIES HAVE A PROGNOSTIC ROLE? LONGITUDINAL ASSESSMENT OF anti-Jo1 AND HISRS PROTEIN LEVELS IN A COHORT OF anti-Jo1 POSITIVE PATIENTS WITH ANTI-SYNTHETASE SYNDROME

S. Cavalli [1], F. Espinosa-Ortega [2], R.A. Adams [3], L. Guy [3], C. Preger [2,3], C. Fernandes-Cerqueira [4], R. Caporali [1], I.E. Lundberg [2], A. Norarnicola [2]

[1]*University of Milan, Department of Clinical Sciences & Community Health, Milano;*
[2]*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;*
[3]*aTyr Pharma, 3545 John Hopkins Court, Suite 250, San Diego, CA 92121, USA,*
[4]*IsoPlexis, Branford, USA*

Background. The anti-Jo1 autoantibody (aJo1), targeting the histidyl-tRNA synthetase (HisRS) protein, is the most common diagnostic biomarker of the anti-synthetase syndrome (ASSD). So far, conflicting evidence supports the need of monitoring aJo1 levels over the disease course. The aim of this study was to analyze longitudinal levels of aJo1 in aJo1 positive patients with ASSD, and to explore their correlation with disease activity.

Methods. Serum samples (n=160) collected at time of diagnosis and during follow-up from aJo1 positive patients with ASSD (n=50) attending the Rheumatology clinic at Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, were analyzed by an in house ECLIA to measure both aJo1 and HisRS levels at diagnosis and longitudinally. Patients' clinical data were retrospectively collected at each sample time point and at the time of the last available evaluation. Wilcoxon test, Spearman's test and mixed model regression for repeated measures were conducted.

Table 1.

Female, n (%)	36 (72)
Age at diagnosis, mean years (SD)	49 (15)
Number of samples per patient, median (min-max)	3 (1-5)
Time between diagnosis and 1st sample, median months (IQR)	4.5 (24.3)
Time between diagnosis and 2nd sample, median months (IQR)	17.57 (71.3)
Time between diagnosis and last sample, median years (IQR)	3.5 (5.4)
Time between diagnosis and last available evaluation, median years (IQR)	13 (8)
Myositis, n (%)	46 (92)
Interstitial lung disease, n (%)	43 (86)
Arthritis, n (%)	28 (56)
Raynaud phenomenon, n (%)	25 (50)
Mechanic's hands, n (%)	20 (40)
Fever, n (%)	13 (26)
Anti-Ro52 positivity, n (%)	20 (40)

Table 2.

	Rho coefficient	p-value
PhGA	-0.42	**0.03**
PtGA	-0.5	**0.005**
CK	0.03	0.88
CRP	-0.54	**0.001**
MMT8	-0.03	0.88
FI-3	0.35	0.32
HAQ	-0.39	**0.03**
Extra muscular VAS	-0.55	**0.001**
MITAX	-0.52	**0.003**
MYOACT	-0.48	**0.007**
MDI extent of damage score	-0.41	**<0.05**
FVC % of predicted values	0.11	0.56
DLCO % of predicted values	0.39	**0.04**
TLC % of predicted values	0.06	0.76
Number of immunosuppressors	-0.31	**0.03**
Number of drug switches	-0.24	0.13
Number of relapses	-0.37	**0.03**

Table 1: Demographics and main characteristics of the anti-Jo1 positive cohort (n=50). Clinical characteristics reported in the table are to be intended as ever occurred during disease course.

Table 2: Spearman's correlation between levels of anti-Jo1 at first sample and disease outcome measures at last available evaluation. Relapses were defined as any change in disease activity that required a therapeutic adjustment. CK, creatine kinase; CRP, C-reactive protein; DLCO, diffusion lung capacity for CO; FI-3, functional index 3; FVC, forced vital capacity; HAQ, health assessment questionnaire; MDI, myositis damage index; MITAX, myositis intention to treat activity index; MYOACT, myositis activity visual analogue scale; MMT8, manual muscle test 8; PhGA, physician global assessment; PtGA, patient global assessment; TLC, total lung capacity; VAS, visuo-analogic scale.

Figure 1.

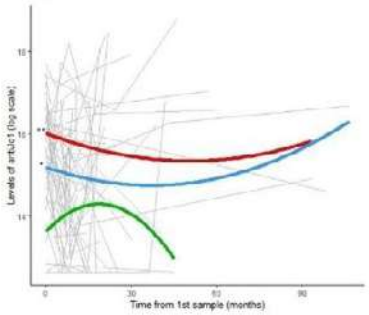


Figure 2.

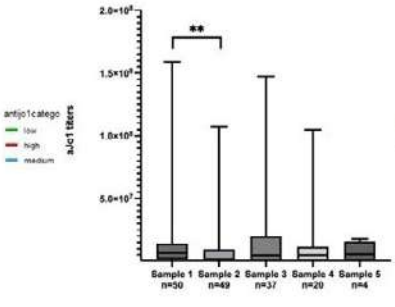
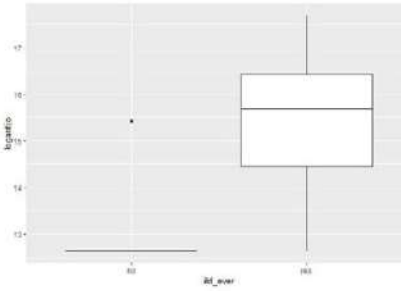


Figure 3.



Legend fig.a: Trajectories of anti-Jo1 antibodies trends over the entire follow-up, cohort divided into low levels (n=17), medium levels (n=16) and high levels (n=17) at first sample, each grey line represents one patient. Antibody levels were normalized by logarithmic transformation. Levels of anti-Jo1 antibodies at first sample were compared using low levels as reference category, *p value=0.0038 for medium versus low levels, ** p value<0.01 for high versus low levels. A mixed model for repeated measures was conducted, categories of anti-Jo1 were taken as fixed effects and individual patients were taken as random effects.

Legend fig.b: Anti-Jo1 antibodies levels at each sample-time. A Wilcoxon Rank test was conducted to compare anti-Jo1 levels between paired time samples (sample 2 vs 1, 3 vs 2, 4 vs 3, 5 vs 4); **p=0.005.

Legend fig.c: Levels of anti-Jo1 antibodies at first sample (log scale) in patients with (n=43, 86%) or without (n=5, 10%) interstitial lung disease during the disease course (ILD_ever). Antibody levels were normalized by logarithmic transformation. Difference between the groups was analyzed by Mann Whitney test.

INDEX

Results. Patients' demographics and main characteristics are reported in Table 1.

Three distinct groups of patients having high, medium and low aJo1 levels at first sample were identified. Overall, the longitudinal levels of the three groups remained stable during the entire follow-up (Fig. A). Interestingly, HisRS levels were inversely correlated with aJo1 levels at first sample (rho=-0.47, p=0.002) and over time (rho=-0.48; p<0.001).

When analyzing longitudinal disease activity, physician global assessment (PhGA) displayed a significant reduction during the entire follow up (p=0.03) and the levels of aJo1 predicted the change of PhGA over time (p<0.001).

Higher aJo1 levels at first sample were found in patients with presence of anti-Ro52 antibodies (p=0.02) and interstitial lung disease (ILD) (p=0.005, Fig. c) and were shown to correlate to better outcomes at last available evaluation (Table 2).

A statistically significant decrease of aJo1 levels was observed only between first and second sample (p=0.005, Fig. b). No correlation was found between delta aJo1 and delta outcome measures between these two samples. However, of 28 patients with available clinical data at first and second sample, those going into remission or low disease activity (n=22) during this time span had higher levels of aJo1 at first sample compared to those with moderate-high active disease (n=6) at second sample (PhGA<=20 and PhGA>20 respectively and/or treating physician's judgement), and 86% of them remain in remission-low disease activity at last available evaluation.

Conclusions. In our study, longitudinal aJo1 levels predicted PhGA over time and this suggests that aJo1 levels may act as prognostic indicator in patients with aJo1 positive ASSD. Interestingly, higher levels of aJo1 close to diagnosis were found to correlate with occurrence of ILD and better outcomes both at early and late disease stages. Moreover, aJo1 levels displayed an inverse correlation with HisRS levels at each follow-up sample. These preliminary findings need to be confirmed in larger cohorts.

INDEX

PO:22:052

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB FULL AND TAPERED DOSE IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: REAL-WORLD DATA FROM A MONOCENTRIC STUDY

S. Stano, M. Fornaro, F. Cacciapaglia, A. Cito, G. Roselli, F. Gatti, C.L. Ammoscato, L. Coladonato, G. Lopalco, F. Iannone
UOC Reumatologia, Università di Bari

Objectives. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are heterogeneous autoimmune diseases characterized by myositis, including dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), and anti-synthetase syndrome (ASS). Treatment typically involves high-dose corticosteroids (CCS) and conventional synthetic (cs) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Despite the results of the RIM trial, Rituximab (RTX) has shown effectiveness in refractory, life-threatening cases (1). Our real-life study aimed to assess the safety and effectiveness of RTX in IIM patients, administered at full and tapered doses.

Methods and materials. Patients with diagnosis of IIM, refractory to high-dose CCS and csDMARD, treated with RTX, were retrospectively included in our study. Diagnosis of DM or PM was defined by 2017 EULAR/ACR classification criteria, ASS by the presence of specific antibodies and at least one clinical manifestation among arthritis, ILD and myositis, while IMNM by the presence of anti-SRP or anti-HMGCR antibodies or by histological features of necrotizing myopathy (2, 3).

Patients were treated with a full RTX dose (2g every 6 months), and upon achieving remission, as assessed by visiting physician, a tapered dose was administered (1g every 6 months). Laboratory and clinical data, along with the total improvement score (TIS), were monitored to evaluate RTX effectiveness and safety. Data were analyzed using GraphPad Prism (v. 9.5.1).

Results. Forty-one IIM patients (31 female (75.6%); mean age 55 years old; myositis subset: 15 DM, 15 ASS, 5 PM and 6 IMNM), received the full RTX dose. This treatment regimen allowed in over 90% of patients at least a minimal TIS during follow-up (Figure 1). Furthermore, a significant improvement of MMT-8 score ($p<0.0001$), CPK level ($p<0.01$) and FVC predicted level ($p<0.05$) was observed during follow-up, while DLCO change over time was not statistically significant. Although reductions in IgA and IgM levels were observed, no cases of severe hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL) occurred. Notably, a significant and progressive reduction of daily CCS dose was also observed (Table 1).

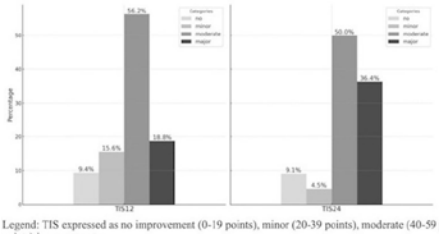
At one-year RTX persistence was 68.3%, most common reasons for therapy interruption included adverse skin reactions during infusion (4 cases) and primary inefficacy (3 cases). Fifteen patients in stable remission were considered eligible for RTX tapering, administered for a median (IQR) of 15 (9-23) months, and three of them were in drug-free remission at the last follow-up visit. No disease flares were reported in patients undergoing RTX tapering or in patients who stopped RTX for persistent remission.

Conclusions. RTX treatment in IIM patients was effective and safe, often inducing remission and significantly reducing CCS doses. Tapering RTX effectively maintained remission and could minimized treatment-associated risks.

REFERENCES

1. Oddis CV, et al. Arthritis & Rheumatism. 2013; 65(2): 314-24.
2. Lundberg IE, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76(12): 1955-64.
3. Allenbach Y, et al. Neuromuscul Disord. 2018; 28(1): 87-99.

Figure 1. Total improvement score (TIS) in IIM patients treated with Rituximab at one year (TIS 12) and at two years (TIS 24).



Legend: TIS expressed as no improvement (0-19 points), minor (20-39 points), moderate (40-59 points) or major (60-100 points) improvement.

Table 1. Laboratory and efficacy data in IIM patients during Rituximab full-dose treatment.

Characteristics	Baseline	1 year	2 years	p-value (ANOVA)
MMT-8 (0-150), median and IQR (25-75)	134 (108 - 144)	143 (139 - 149)***	148 (142 - 150)***,#	**<0.0001**
CPK U/L level, median and IQR (25-75)	670 (160 - 3218)	110 (61 - 495) ***	129 (56 – 207)***	**0.0013**
DLCO (%) predicted, median and IQR (25-75)	53 (42 - 66)	59 (48 - 76)	63 (43 - 81)	0.4941
FVC (%) predicted, median and IQR (25-75)	71 (61 - 91)	83 (74 - 98)**	85 (74 - 95)*	**0.0114**
IgA (g/L) level, median and IQR (25-75)	190 (140 - 266)	160 (131 - 239)**	166 (140 - 210)**	**0.0003**
IgG (g/L) level, median and IQR (25-75)	1150 (936 - 1587)	1053 (829 - 1877)	1058 (843 - 1595)	0.4013
IgM (g/L) level, median and IQR (25-75)	78 (50 - 135)	63 (45 - 103)**	59 (34 - 103)***,#	**<0.0001**
CCS (PDNeq) mg/die, median and IQR (25-75)	15 (12.5-25)	5 (5-5)***	5 (0-5)***,#	**<0.0001**

Abbreviations: RBC: red blood cells; N: absolute number; WBC: white blood cells; Ig: immunoglobulin; MMT: manual muscle test; CPK: creatine phosphokinase; DLCO: diffusion lung carbon monoxide; FVC: forced vital capacity; IQR: interquartile range; TIS: total improvement score; CCS: corticosteroid; PDNeq: prednisone-equivalent dose; ANOVA p-value <0.05; p-value vs baseline (*<0.05, **<0.01, ***<0.001); p-value vs 1-year (#<0.05, ##<0.01, ###<0.001)

INDEX

PO:22:053

ATTIVAZIONE DELLA GLICOLISI NEI LINFOCITI INFILTRANTI LE GHIANDOLE SALIVARI DI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN

E. Simoncelli [1], S. Colafrancesco [2], E. Pontarini [3], M. Villa [1], I. Fischetti [1], L. Mastromanno [1], L. Mnisera [1], A. Gattamelata [1], M. Bombardieri [3], F. Conti [1], R. Priori [1,4]

[1]Sapienza Università di Roma; [2]Humanitas University, Milano; [3]Queen Mary University, Londra, United Kingdom, [4]Unicamillus University, Roma

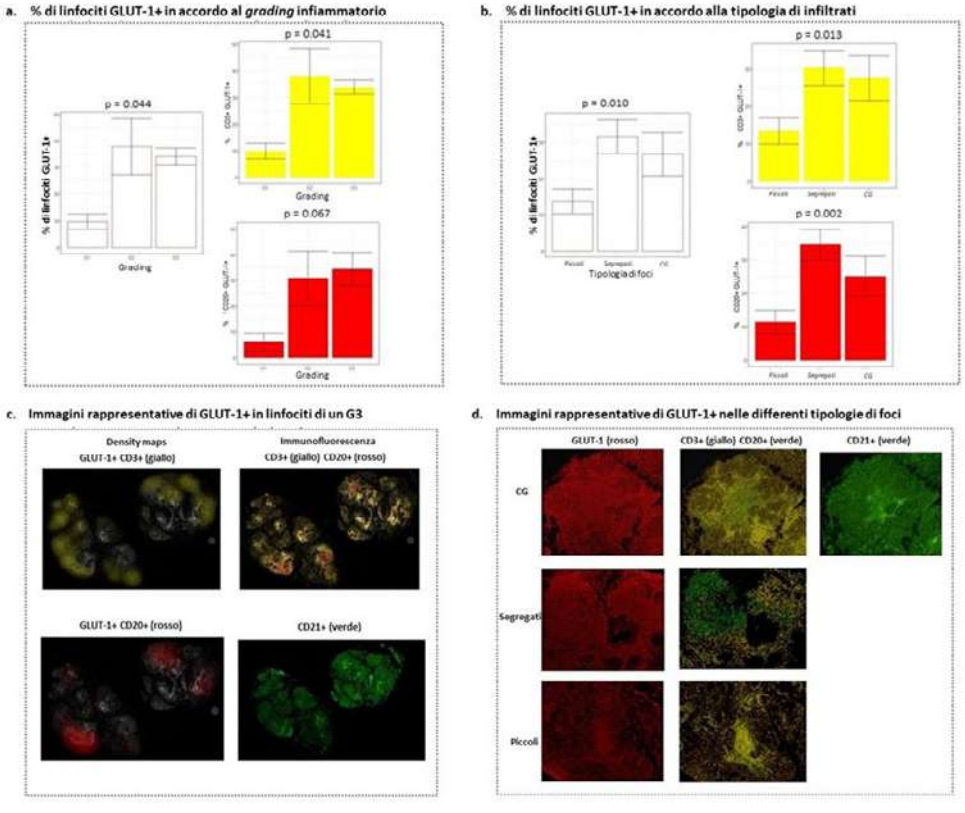
Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla presenza di infiltrati infiammatori a livello delle ghiandole esocrine. Diverse evidenze suggeriscono che in alcune patologie autoimmuni le cellule autoreattive subiscono un profondo rewiring metabolico, caratterizzato dalla attivazione della glicolisi, che sembrerebbe cruciale nel garantirne la sopravvivenza. Non vi sono dati riguardo l'attivazione e il ruolo di questo pathway nei linfociti dei pazienti con SS. Scopo di questo studio è valutare l'espressione della glicolisi nei linfociti infiltranti le ghiandole salivari minori (GSM) dei pazienti con SS e ricercare eventuali correlazioni con la severità dell'impegno infiammatorio ghiandolare.

Materiali e metodi. L'espressione del trasportatore di glucosio GLUT-1 nei linfociti infiltranti GSM di pazienti con SS è stata valutata mediante immunofluorescenza. La severità istologica è stata valutata secondo il seguente grading:

– G1: foci composti quasi esclusivamente da linfociti T(CD3+) (foci piccoli) (n=3).
– G2: foci segregati in aree T(CD3+) e B(CD20+) (foci segregati) (n=3).
– G3: foci segregati con strutture simil-centro germinativo (CG) (CD21+) (n=3).

L'espressione di GLUT-1 nelle cellule CD3+ e CD20+ è stata quantificata tramite analisi digitale delle immagini (Qu Path sofware). L'intensità di espressione di GLUT-1 è stata valutata mediante creazione di density maps. Differenze nell'espressione di GLUT-1 in base al grading infiammatorio e al tipo di foci sono state indagate mediante analisi della varianza (ANOVA) e pairwise comparison (correzione di Bonferroni).

Risultati. A livello linfocitario è emersa una differenza significativa nell'espressione di GLUT-1 in accordo al grading infiammatorio (p=0.044, Fig. 1a) con un'espressione più elevata in G2 e G3 rispetto a G1(G2vsG1 p=0.069; G3vsG1 p=0.075). L'espressione a livello di G2 e G3 è risultata invece simile (p=1). L'analisi dei subset linfocitari ha mostrato risultati analoghi per quanto riguarda la componente CD3+(p=0.041) e, seppur non significativa, per la componen-



INDEX

te CD20+(p=0.067, Fig. 1A). Riguardo la tipologia di infiltrati, è emersa una espressione più elevata di GLUT-1 a livello di linfociti CD3+(p=0.013) e CD20+(p=0.002) nei foci segregati e a simil-CG rispetto ai piccoli (Fig.1B). Nel confronto a coppie è emersa una differenza significativa tra foci piccoli e segregati(p=0.008) mentre non vi era differenza tra segregati e simil-CG. Le density-maps hanno confermato i risultati (Fig. 1c-d).

Conclusioni. Documentiamo per la prima volta una aumentata espressione del marker di glicolisi GLUT-1 nei linfociti infiltranti le GSM di pazienti con SS. L'incremento di espressione di questo marcatore sembra proporzionale alla severità dell'infiammazione. Tali dati suggeriscono come i linfociti T e B infiltranti le GSM dei pazienti con SS presentino una upregolazione della glicolisi e sfruttino verosimilmente questo pathway per formare strutture linfoidi sempre più estese e complesse. Studi di validazione sono in corso su una ampia casistica di pazienti unitamente alla valutazione dell'espressione della glicolisi a livello dei linfociti circolanti dei pazienti con SS.

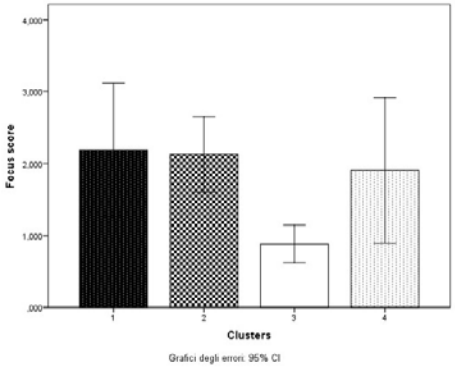
INDEX

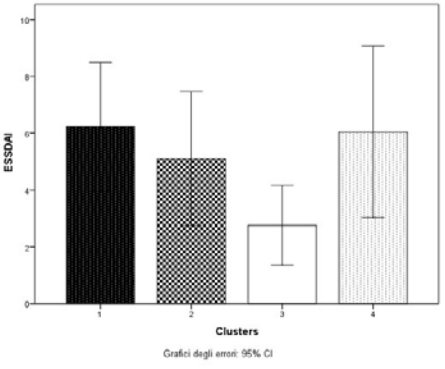
PO:22:054

LA DETERMINAZIONE QUANTITATIVA DEL TITOLO DEGLI ANTICORPI anti-Ro/SSA: UN VALORE AGGIUNTO NELLA STRATIFICAZIONE FENOTIPICA DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI SJÖGREN?

S. Fonzetti, C. Porciani, V. Donati, D. Testa, G. Fulvio, G. La Rocca, I.C. Navarro García, F. Ferro, M. Mosca, P. Migliorini, C. Baldini
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione. La caratterizzazione delle specificità antigeniche del complesso anti-Ro/SSA è stata recentemente proposta per la stratificazione fenotipica dei pazienti con malattia di Sjögren (SD). Resta invece più controverso se il titolo degli anticorpi possa associarsi a quadri di malattia più severi.
Scopo del lavoro. Esplorare l'eventuale associazione del titolo degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB con le caratteristiche cliniche, istologiche ed ecografiche dei pazienti.
Materiali e metodi. In questo studio sono stati inclusi alla diagnosi pazienti con SD (Criteri ACR/EULAR 2016) e positività degli anti-Ro/SSA. I pazienti sono stati stratificati mediante analisi a cluster in quattro gruppi sulla base delle specificità antigeniche e del titolo anticorpale ottenuto mediante immunoblot. Le caratteristiche demografiche, cliniche, istologiche ed ecografiche dei quattro cluster sono state confrontate con il t-test/test di Mann-Whitney per le variabili continue, mentre per quelle dicotomiche è stato usato il test esatto di Fisher. Nel test statistici è stato ritenuto significativo un p-value <0,05.
Risultati. Sono stati inclusi 129 pazienti con SD e positività degli anticorpi anti-Ro/SSA (M:F=10:119, età mediana di 56 anni (95% IC 47-66)). L'analisi a cluster ha identificato quattro gruppi di pazienti sulla base del titolo quantitativo degli anticorpi: il cluster 1 (18,3%) caratterizzato da un alto titolo di anti-Ro52, anti-Ro60 e anti-La/SSB; il cluster 2 (30,4%) caratterizzato da un alto titolo di anti-Ro52 e anti-Ro60; il cluster 3 (27%) che presentava un basso titolo di anti-Ro52 e anti-La/SSB e un titolo medio di anti-Ro60; infine, il cluster 4 (24,3%) che aveva un elevato titolo di anti-Ro52 isolato con bassi titoli di anti-Ro60 e anti-La/SSB. Non sono state riscontrare differenze demografiche e nella distribuzione di genere tra i quattro cluster. Riguardo i test di funzionalità ghiandolare, la frequenza di test oculari patologici è risultata significativamente più alta nei pazienti del cluster 1, mentre non sono state riscontrate differenze nella frequenza delle alterazioni dei test di funzionalità salivare. Il cluster 3 presentava un più basso FS (0,88±0,71, p<0,01) ed ESSDAI (2,76±3,72, p=0,01) rispetto agli altri tre cluster (Fig. 1). I pazienti appartenenti al cluster 1 presentavano livelli più alti di IgG rispetto agli altri cluster (p<0,01). Inoltre, sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle alterazioni ecografiche delle ghiandole salivari maggiori (score OMERACT > o =2) tra i quattro cluster: in particolare, le alterazioni ecografiche sono state osservate più frequentemente nel cluster 1 e meno frequentemente nel cluster 3 (p=0,013).
Conclusioni. Il titolo quantitativo degli anti-Ro/SSA appare correlato ai parametri istologici della biopsia e all'attività di malattia in particolare a livello del dominio ghiandolare e biologico. Considerando il peso degli anti-Ro/SSA nei criteri classificativi della SD, studi futuri sono auspicabili per chiarire il ruolo del titolo degli anticorpi nella identificazione di sottogruppi omogenei di pazienti.





INDEX

PO:22:055

DISFUNZIONI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO NELLA SINDROME DI SJÖGREN

B. Pianese, G. Cafaro, A. Colangelo, F. Tromby, M. Nicchi, L. Bruno, R. Dal Pozzolo, C. Perricone, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

Scopo del lavoro. I disturbi del sistema nervoso autonomo sono una frequente manifestazione associata alle malattie autoimmunitarie sistemiche e non infiammatorie e possono determinare numerose manifestazioni cliniche con significativo impatto sulla qualità della vita.
L'obiettivo dello studio è caratterizzare la prevalenza dei principali disturbi disautonomici in pazienti con sindrome di Sjögren (SS) mediante test validati.
Materiali e metodi. Pazienti affetti da SS (criteri ACR/EULAR 2016) sono stati arruolati consecutivamente e sottoposti ai seguenti test:

1. Deep breathing test: valuta la variazione della frequenza cardiaca (HR) con gli atti del respiro. Permette di calcolare il valore di aritmia sinusale respiratoria (RSA).
2. Active stand test: valuta la risposta pressoria e cronotropa al passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica. Permette di valutare la presenza di ipotensione ortostatica (OH) e della sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS).
3. Manovra di Valsalva: valuta la risposta cronotropa alla variazione della pressione intratoracica. Un valore di valsalva ratio (VR) ridotto rispetto al teorico è indicativo di disfunzione disautonomica.

I pazienti sono stati inoltre sottoposti al questionario COMPASS-31 per la valutazione dell'impegno sintomatologico delle alterazioni disautonomiche. Il risultato del COMPASS-31 è stato utilizzato come variabile predittiva della presenza di almeno una alterazione disautonomica ai test funzionali in una analisi ROC.
Risultati. Sono stati arruolati 20 pazienti affette da SS di età pari a 61 (53-64) anni (mediana, IQR). 14/20 (70%) hanno presentato un'alterazione di almeno uno dei test. Il dettaglio dei risultati dei test effettuati è mostrato in Tabella 1.
Dal punto di vista clinico, i risultati dei test hanno permesso di porre diagnosi di OH in 6 casi e POTS in 2 casi (Tabella 2). 2 dei 20 pazienti valutati hanno presentato sintomatologia da intolleranza ortostatica durante il test, senza che vi sia stata necessità di interrompere la valutazione.
Il valore mediano (IQR) del COMPASS-31 è stato di 26.5 (16-40). All'analisi ROC, il COMPASS-31 ha mostrato una AUC di 0.813. Con un cut-off di 18 esso presenta una sensibilità di 0.857 e una specificità di 0.750 (Figura 1).
Conclusioni. Lo studio ha evidenziato come la maggioranza dei pazienti affetti da SS presenti una disfunzione del sistema nervoso autonomico, di cui oltre la metà è configurabile come OH o POTS. Tale prevalenza risulta molto più elevata rispetto alla popolazione generale. Uno dei più ampi studi effettuati con oltre 5000 soggetti arruolati ha evidenziato una prevalenza di OH nella fascia di età 65-70 anni pari al 14.8%.
Il COMPASS-31 è in grado di individuare con elevata affidabilità i soggetti con disturbi disautonomici nella popolazione di pazienti affetti da SS. I risultati del questionario, inoltre, dimostrano come la sintomatologia disautonomica sia significativa in una percentuale rilevante dei pazienti e pertanto meritevole di attenzione clinica.

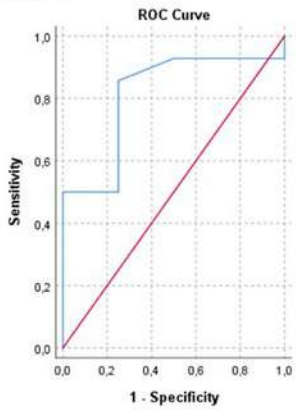
Tabella 1

Any abnormality		14/20 (70%)
Deep Breathing Test	Reduced sinus arrythmia	4/20 (20%)
Active Stand Test	Reduced 30:15 Ratio	1/20 (0.5%)
	Systolic Pressure reduction ≥ 20 mmHg	6/20 (30%)
	Diastolic Pressure reduction ≥ 10 mmHg	2/20 (1%)
	Maximum Heart Rate > 120 mmHg	0/20
	Δ Heart Rate > 30 bpm	2/20 (1%)
Valsalva Maneuver	Reduced Valsalva Ratio	5/19 (26.3%)
Cold Pression Test	Lack of Arterial Pressure Response	1/20 (0.5%)

Tabella 2

Orthostatic Hypotension (OH)	6/20 (30%)
Initial	1/20 (0.5%)
Classic	4/20 (2%)
Delayed	1/20 (0.5%)
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)	2/20 (1%)
Syncope	0/20

Figura 1



INDEX

PO:22:056

TRATTAMENTO LOCALE CON INSTILLAZIONE DI STEROIDI ED IRRIGAZIONI CON SOLUZIONE SALINA PER VIA SIALOENDOSCOPICA DELLA XEROSTOMIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SD DI SJOGREN PRIMARIA. STUDIO PRELIMINARE IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

F. Cirilli [1], F. Martelli [2], L. Venturi [3], F. Velenosi [4], G. Cammaroto [5], M. Natali [6], S. Bernardi [7], M. Govoni [1], P. Muratori [7], F. Girelli [7]
[1]Università degli Studi di Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche UOC Reumatologia, Ferrara; [2]Università degli Studi di Bologna, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Forlì; [3]Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Bologna, Sede Decentrata di Forlì; [4]Università degli Studi di Ferrara Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Forlì; [5]UOC di Otorinolaringoiatria Ospedale GB Morgagni, Forlì; [6]UOC di Radiologia, Ospedale GB Morgagni, Forlì; [7]SS Reumatologia UOC Medicina Interna Ospedale GB Morgagni, Forlì

Introduzione. Il trattamento della xerostomia in pazienti affetti da sd di Sjogren primaria (pSS) si basa su sostanze che stimolano la salivazione se ancora presente una riserva secretiva. Caramelle o gomme a base di xilitolo procurano un sollievo transitorio; la pilocarpina è raramente efficace e viene spesso sospesa per effetti collaterali. In assenza di riserva secretiva, si ricorre a sostituti salivari. Mediante sialoendoscopia è possibile iniettare steroidi nelle ghiandole e dotti salivari ed eseguire irrigazioni con soluzione salina per migliorare il flusso salivare.
Scopo. Valutare la risposta secretiva, morfologica e funzionale delle ghiandole salivari prima e dopo trattamento cortisonico e irrigazioni di soluzione salina per via sialoendoscopica in pazienti affetti da pSS.
Metodi. A un gruppo di pazienti affetti da pSS (criteri classificativi ACR/EULAR 2016) è stato proposto un trattamento locale per alleviare la xerostomia con instillazioni endoscopiche di steroidi e/o soluzione salina nelle ghiandole parotidi, sottomandibolari e nei dotti salivari. Per valutare la risposta al trattamento sono stati utilizzati, al basale e dopo 1 mese dalla seduta, test del flusso salivare a riposo e stimolato, ESSDAI, VAS-Xerostomia, ESSPRI e XIQ. Lo studio ecografico delle ghiandole salivari (sonda lineare 10 Hz) è stato condotto utilizzando per la valutazione l'OMERACT scoring system.
Risultati. Dei 12 pazienti affetti da pSS visitati fra marzo e agosto 2023, 6 hanno accettato di sottoporsi al trattamento, previa esclusione di infezioni locali, diabete mellito, trattamento anticoagulante orale. Sono stati iniettati 0,5 mg di desametazone per ogni ghiandola parotide ed eseguite irrigazioni con 10 ml di NaCl 0.9% per lato. La procedura non ha provocato eventi avversi gravi. Abbiamo osservato miglioramento di tutti gli indici eccetto ESSPRI (da 6.7 a 6.9): VAS xerostomia da 7.5 a 7.1, ESSDAI da 4.4 a 1.3, XIQ da 37.5 a 32.8, flusso salivare prima e dopo stimolo (rispettivamente da 0.25 a 0.84 e da 2.6 a 5.8). L'ecografia post trattamento, eseguita in 3 pazienti, ha mostrato miglioramento dei punteggi medi PD (da 20 a 17) e stazionarietà del morfologico (da 19 a 19)
Conclusioni. L'instillazione di steroidi delle ghiandole salivari e l'irrigazione dei dotti salivari è risultata efficace e ben tollerata nel nostro studio per il trattamento della xerostomia in pazienti affetti da pSS. I risultati osservati, pur privi di significatività statistica, suggeriscono che la procedura potrebbe rappresentare un'utile opzione aggiuntiva mancando a tutt'oggi terapie efficaci della xerostomia. L'incompleto miglioramento dei punteggi ecografici morfologici può trovare spiegazione nel grado avanzato di fibrosi ghiandolare al basale che peraltro non condizionava negativamente la risposta secretiva. L'interpretazione del punteggio PD è influenzata da esperienza dell'operatore, strumentazione usata e da fattori legati al paziente fra cui digiuno, uso del dentifricio a ridosso dell'esame e fumo.

BIBLIOGRAFIA

Capaccio P, et al. Clinical Otolaryngology. 2018; 43: 96-102. Doi: 10.1111/coa.12911.

INDEX

PO:22:057

INCIDENCE AND PROGNOSTIC IMPACT OF CANCER IN DERMATOMYOSITIS COMPARED TO OTHER IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

A. Carenza, M. Fornaro, L. Coladonato, M. Morrone, G. Roselli, D.V. Sabella, A. Cito, G. Lopalco, F. Iannone
Rheumatology Unit, University of Bari - Department of Precision and Regenerative Medicine, Jonian area (DiMePRe-J), Bari

Objectives. To evaluate the incidence of new cancer cases (excluding non-melanoma skin cancers) in dermatomyositis (DM) patients compared to other forms of idiopathic inflammatory myopathy (IIM). To assess the impact on survival of cancer diagnosis before or after the diagnosis of DM.
Materials and methods. Data from the local INMYRE registry cohort of patients with IIM were analyzed. For the incidence analysis, all patients with at least one follow-up visit and no baseline neoplasia were considered. The cancer risk index per 100 patient-years (p/y) was calculated for the DM and other IIM (oIIM) groups. Kaplan-Meier curves and Cox regression (adjusted for age, sex, and lung involvement) were used to assess prognosis in the overall DM cohort and among patients with DM and cancer diagnosed before or concurrent/after the diagnosis of DM.
Results. The overall cohort included 145 patients with IIM, of whom 81 had DM and 64 had oIIM (23 with ASS, 30 with PM, 7 with IMNM, and 4 with IBM). In the DM cohort, 16 cases of cancer were found (6 breast, 3 intestine, 2 melanoma, 2 hematologic, 1 lung, 1 ovary, 1 neuroendocrine), 6 before the diagnosis of DM (median (IQR) 2 (1-2) years), and 10 after the diagnosis of DM (median (IQR) 2 (0.5-5) years). In the oIIM cohort, 3 cases of cancer were found, all after diagnosis. Considering patients without baseline neoplasia, 10 and 3 new cancers were found during the observation period in the DM and oIIM cohorts, respectively, with an incidence of 2.2 per 100 p/y in DM and 0.71 per 100 p/y in oIIM. In the DM cohort, patients with cancer had lower survival compared to patients without cancer (log-rank: 5.5; p=0.019; Figure 1A) with an HR of death of 3.55 (95% CI: 1.01-12.52). Notably, patients with cancer diagnosed before DM had lower survival compared to those with cancer diagnosed after DM (log-rank: 4.6; p=0.032; Figure 1B) from DM diagnosis, but not from cancer diagnosis (log-rank: 1.7; p=0.186).
Conclusions. Patients with DM have more than double the cancer incidence compared to oIIMs. Patients with cancer diagnosis after DM diagnosis appear to have better prognosis.

Figure 1. Survival analysis in DM patients with and without cancer (A) and with cancer pre- or post- DM diagnosis (B)

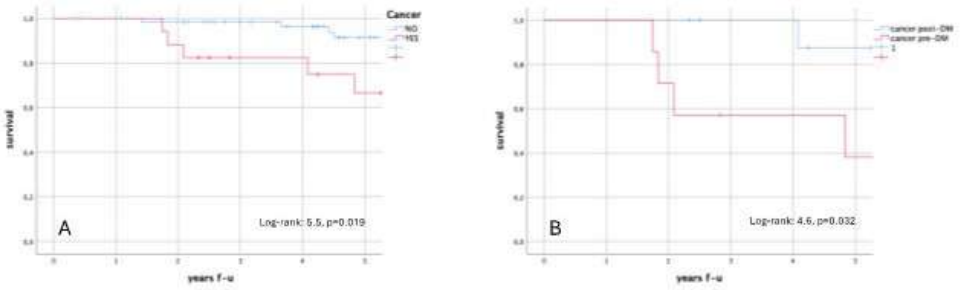


Table 1. Follow-up data of DM and oIIMs patients

Type	cancer cases	Total cohort	total_follow_up (years)	median_follow_up (years)	IQR	IR 100p/y	CI95%
DM	10	74	451	4.5	5.75	2.22	1.21-4.03
oIIM	3	64	420	6.0	4.0	0.71	0.24-2.08

INDEX

PO:22:058

LACRIMAL GLAND ULTRA-HIGH FREQUENCY ULTRASOUND: A NOVEL TOOL IN SJÖGREN'S DISEASE

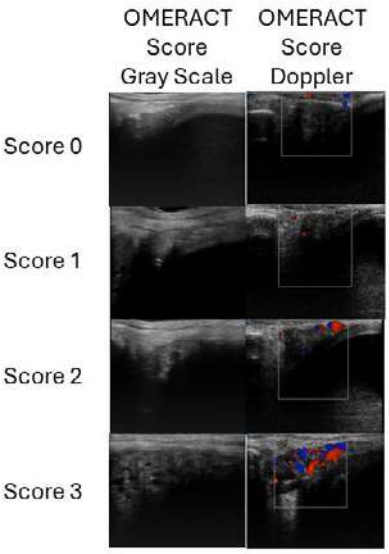
G. Fulvio [1], R. Izzetti [2], V. Donati [3], C. Porciani [4], S. Fonzetti [1], G. La Rocca [1], I. Navarro [1], F. Ferro [1], M. Mosca [1], C. Baldini [1]
[1]University of Pisa, Rheumatology Unit, Clinical and Experimental Medicine, Pisa; [2]University of Pisa, Unit of Dentistry and Oral Surgery, Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology, Pisa; [3]Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), Unit of Pathological Anatomy 2, Pisa; [4]University of Pisa, Immmunology and Allergology Unit, Clinical and Experimental Medicine, Pisa

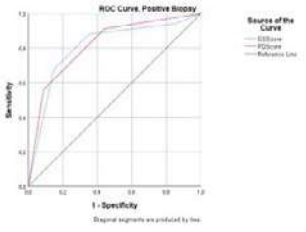
Aims of the study. Sjögren's disease (SjD) is a chronic autoimmune disorder characterized by lymphocytic inflammation and dysfunction of the exocrine glands, particularly the salivary and lacrimal glands. Ultrasonography of Major Salivary Glands (SGUS) is a well-established tool for the identification of the salivary glands' abnormalities in SjD. Recently, a growing interest has arisen in the assessment of the other exocrine glands including lacrimal glands ultrasound (LGUS). However, few studies are available on the employment of ultra-high frequency ultrasound for lacrimal gland evaluation.
The aims of this study are:
– To evaluate the diagnostic accuracy of lacrimal gland ultra-high frequency ultrasound (LGUHFUS) in diagnosing SjD and predicting labial salivary gland (LSG) biopsy results.
– To explore potential correlations between LGUHFUS findings and clinical-serological parameters.

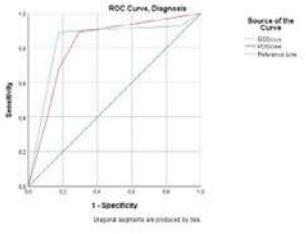
Methods. Consecutive patients with suspected SD, undergoing labial salivary gland (LSG) biopsy, were included from Dec 2022 to Dec 2023. Patients were positioned supine with closed eyelids and lacrimal glands were examined using a 48 MHz probe. The following parameters were assessed: dimension, glandular inhomogeneity (OMERACT Score 0-3) and Doppler Signal (OMERACT Score 0-3). Demographic, histological, and clinical features were collected. Serum from each patient was tested for anti-Ro52, anti-Ro60, and anti-SSB/La abs, evaluating the quantitative titer of the autoantibodies with band densitometry. Receiver operating characteristic analysis was calculated to assess the accuracy of UHFUS to predict LSG histology and SjD diagnosis.

Results. A total of 71 subjects (10 males and 61 females, mean age 53.04±2.03) were evaluated. Among them, 28 met the ACR/EULAR 2016 criteria for SjD. No significant demographic differences were observed between SjD patients and no-SjD sicca controls. ROC curve analysis indicated that LGUHFUS, at the optimal cut-off value of 2, identified SjD and sicca controls both in gray scale and in Doppler (respectively AUC=0.836, 95%CI: 0.702-0.970 and AUC=0.818, 95%CI: 0.679-0.957). Moreover, LGUHFUS can predict a FS>1 at the LSG biopsy (grey scale AUC=0.809, 95% CI: 0.700-0.918 and Doppler AUC=0.818, 95% CI: 0.717-0.920). LGUHFUS greyscale Omeract Score was correlated with clinical-serological parameters: negatively with lymphocyte count (-0.290), positively with inflammation (Focus Score 0.649, number of Foci 0.637, ELS 0.578), autoantibodies titer (Ro-52/SSA 0.451, Ro-60/SSA 0.664, SSB 0.403, AMA-M2 0.290) and activity (Total ESSDAI 0.279, lymph nodal domain of ESSDAI 0.364). A trend was observed between the positivity of LGUHFUS and ocular tests abnormalities results (p=0.089).

Conclusions. Ultra-high frequency ultrasound is effective in quantifying grayscale abnormalities and vascularization in lacrimal glands using the OMERACT score. Both grayscale and Doppler modes show good diagnostic accuracy for SjD and can predict LSG histology. Lacrimal gland abnormalities correlate with inflammation, serological parameters, and disease activity, highlighting the potential of LGUHFUS as a novel imaging tool for assessing SjD.







INDEX

PO:22:059

EFFICACY AND SAFETY OF A STEP-DOWN REGIMEN OF LOW DOSAGE OF GLUCOCORTICOIDS COMBINED WITH EARLY ADMINISTRATION OF SYNTHETIC OR BIOLOGIC IMMUNOSUPPRESSANTS IN ANTI-SYNTHETASE SYNDROME: A PILOT STUDY

E. Conticini, P. Cameli, S. Grazzini, M. D'Alessandro, L. Bergantini, B. Porcelli, M.A. Mazzei, L. Cantarini, E. Bargagli, B. Frediani
Università degli Studi di Siena

Introduction. Anti-synthetase syndrome (ASS) is a rare autoimmune disease characterized by the presence of anti-aminoacyl-transfer-RNA synthetase antibodies (ARS) and the involvement of muscles, skin, joints, and lungs. Despite increasing interest and evidence, optimal clinical management remains unclear due to a lack of randomized control trials. This study aims to evaluate the efficacy and safety of a treatment regimen involving early co-administration of glucocorticoids and immunosuppressants, with rapid prednisone tapering.
Materials and methods. We prospectively enrolled patients referred to our multidisciplinary "Myositis Clinic" with a diagnosis of ASS. Clinical, serological, instrumental and medications data were collected at baseline and at 6 and 12 months follow-up. According to treatment protocol, patients were treated with traditional synthetic immunosuppressants or rituximab (RTX) depending on clinical manifestations. Prednisone (PDN) was gradually tapered and eventually discontinued within 6 or 12 months.
Results. A total of twenty-seven subjects were enrolled: arthritis, myositis and ILD were assessed in 9, 16 and 18 patients, respectively, and all of them had an active disease. RTX was administered after methotrexate (MTX) in 4 cases of refractory joint involvement and co-administration of a second immunosuppressant was necessary in 2 patients. When muscle involvement was present, first-line therapy was MTX, followed by mycophenolate mofetil (MMF) or RTX, which allowed to achieve low disease activity or remission, respectively. Eight ILD-patients were treated with MMF and switched to RTX in 5 cases of inefficacy, but all patients were in clinical remission at the end of follow-up. At 12 months, 12 patients discontinued PDN.
Conclusions. This study is the first to prospectively report on the efficacy and safety of a stepwise, steroid-sparing treatment ASS encompassing various domains. MTX, as well as other synthetic immunosuppressants, showed limited efficacy in ASS-related arthritis, while RTX emerged as a promising option. This study recommends early RTX use in case of arthritis, suggesting it as a pivotal treatment for ILD too, and raises questions regarding maintenance therapy and treatment-free remission.

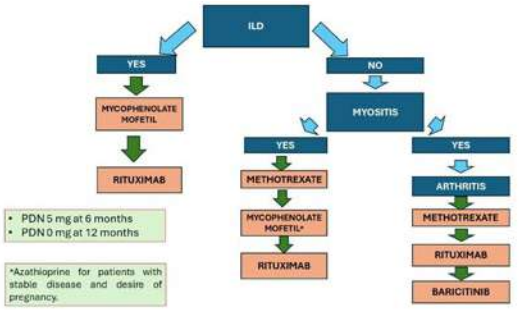


Figure 1. Induction scheme for the treatment of ASS.

Table 1. Clinimetric findings at 0, 6 and 12 months

		Baseline (mean value ± SD)	6 months (mean value ± SD)	12 months (mean value ± SD)	p
MDAAT					
	Constitutional	2,84 ± 2,57	1,39 ± 1,6	0,56 ± 0,9	< ,001
	Cutaneous	1,76 ± 1,6	1 ± 1,4	0,31 ± 0,6	0,001
	Skeletal	3,36 ± 2,9	1,39 ± 2,2	0,75 ± 1,4	0,002
	Gastrointestinal	0,12 ± 0,6	0,11 ± 0,5	0,13 ± 0,5	0,333
	Pulmonary	3,2 ± 2,8	2,22 ± 2,1	1,06 ± 1,5	< ,001
	Cardiovascular	0	0	0	
	Other	0	0	0	
	Extramuscular	4,4 ± 1,7	2,61 ± 1,7	1,31 ± 1,3	< ,001
	Muscle	2,32 ± 2,1	1,22 ± 2,1	0,5 ± 1,1	< ,001
	Global	4,56 ± 1,6	2,83 ± 1,7	1,38 ± 1,4	< ,001
MDI		1,08 ± 1,6	1,56 ± 1,6	1,93 ± 1,6	0,028
MMT8		146,4 ± 5,1	148,1 ± 3,1	148,47 ± 3,6	0,019
CDASI activity		1,08 ± 1	0,61 ± 1,24	0,07 ± 0,26	< ,001
CDASI damage		0	0	0	

INDEX

PO:22:060

ESPRESSIONE DI YRNA GLICOSILATI DI SUPERFICIE ED ISOLAMENTO DEL COMPLESSO YRNA GLICOSILATO/Ro60 IN MONOCITI DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN E LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO

E. Balbinot, G. Buoncuore, C. Barbati, M. Caliste, V. Manganelli, R. Priori, M. Sorice, C. Alessandri, F. Conti
Sapienza Università di Roma

È stato recentemente dimostrato che diversi tipi cellulari esprimano RNA glicosilati sulla loro superficie. L'espressione in superficie li espone allo spazio extracellulare e di conseguenza al sistema immunitario. In particolare, mediante l'anticorpo anti-dsRNA J2 è stato individuato un YRNA glicosilato (glicoYRNA) di superficie. È noto come l'YRNA tenda a formare complessi ribonucleoproteici con la proteina Ro60, noto antigene associato a diverse patologie autoimmuni. Pertanto, il nostro obiettivo è stato quello di studiare la presenza di tale RNA sulla superficie monocitaria e di isolare il complesso glicoYRNA/Ro60 in monociti di pazienti affetti da tali patologie. Sono stati arruolati 10 pazienti con diagnosi di Sindrome di Sjögren (SSj), 10 pazienti con diagnosi di Lupus eritematoso cutaneo (CLE) e 10 donatori sani (DS) appaiati per sesso ed età. Di tali pazienti sono stati raccolti i dati anagrafici e clinici ed è stato prelevato del sangue venoso. Dal sangue sono state isolate le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) mediante stratificazione su Ficoll. Al campione è stata aggiunto l'inibitore dell'RNAsi, successivamente è stato incubato con l'anticorpo anti dsRNA J2 ed infine con l'anticorpo Goat anti-Mouse-IR680. L'acquisizione è stata eseguita utilizzando un citoflurimetro FACS Calibur e sono stati valutati 20000 eventi per campione. I dati sono stati analizzati usando il software Cell Quest Pro. Per l'isolamento del complesso sono state utilizzate tecniche di immunoprecipitazione e Dot Blot.

Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti sono riassunte nelle Tabelle 1 e 2. Dal nostro studio è emerso che i pazienti affetti da SSj presentavano sulla superficie dei monociti una maggiore espressione di glicoYRNA rispetto ai DS (p=0.001) (Figura 1 e 3). L'espressione di glicoYRNA sui monociti di pazienti con SSj correlava con l'attività di malattia valutata mediante ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) (p=0.0001, R^2=0.9) (Figura 2).
Inoltre, i pazienti affetti da CLE presentavano sulla superficie dei monociti una maggiore espressione di glicoYRNA rispetto ai DS (p=0.007) (Figura 4). I cinque pazienti affetti da CLE che assumevano idrossiclorochina presentavano una minore espressione di glicoYRNA rispetto ai pazienti che non assumevano tale terapia (p-value=0.002) (Figura 5).
Infine, in due pazienti affetti da SSj è stata rilevata una maggiore espressione del complesso glicoYRNA/Ro60 rispetto ai DS.
I risultati di questo studio mostrano come l'espressione del glicoYRNA sulla superficie monocitaria sia aumentata nei pazienti affetti da SSj e CLE rispetto ai DS, come tale l'espressione correli con l'attività di malattia nei pazienti con SSj, come l'uso di idrossiclorochina nei pazienti con CLE ne riduca l'espressione ed infine come l'espressione del complesso sia maggiore nei malati rispetto ai sani. In conclusione, i glicoYRNA potrebbero rappresentare un nuovo antigene di superficie e un nuovo potenziale marker di attività di malattia.

	Pazienti [n (%)]
Sesso (femmine/maschi)	9 (90%)/1 (10%)
Età [mediana (IQR)] (anni)	54 (17)
Fumo	3 (30%)
Xerostomia	10 (100%)
Xeroftalmia	10 (100%)
Tumefazione ghiandolare	3 (30%)
Astenia	9 (90%)
Artralgie	8 (80%)
Coinvolgimento renale	0
Coinvolgimento sistema nervoso	1 (10%)
Coinvolgimento cutaneo	1 (10%)
Coinvolgimento polmonare	0
Linfoma	2 (20%)
Anemia	0
Leucopenia	6 (60%)
Piastrinopenia	3 (30%)
Ipergammaglobulinemia	4 (40%)
ANA	9 (90%)
Fattore reumatoide	2 (20%)
Anti Ro52	8 (80%)
Anti Ro60	7 (70%)
Ipocomplementemia	1 (10%)
Crioglobulinemia	0
Biopsia ghiandole salivari positiva	4 (40%)
Glucocorticoidi	0
Idrossiclorochina	0
Pilocarpina	3 (30%)
Immunosoppressori	0

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche della popolazione di pazienti affetti da SSj (n=10).

	Pazienti [n (%)]
Sesso (femmine/maschi)	8 (80%)/2 (20%)
Età [mediana (IQR)] (anni)	50 (15,5)
Fumo	4 (40%)
Lupus cutaneo acuto	0
Lupus cutaneo subacuto	1 (10%)
Lupus cutaneo cronico	4 (40%)
Lupus cutaneo bolloso	1 (10%)
Alopecia	4 (40%)
ANA	10 (100%)
Anti dsDNA	3 (30%)
Anti Ro52	2 (20%)
Anti Ro60	3 (30%)
Ipocomplementemia	1 (10%)
Glucocorticoidi	3 (30%)
Idrossiclorochina	5 (50%)

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche della popolazione di pazienti affetti da CLE (n=10).

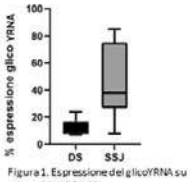


Figura 1. Espressione del glicoYRNA su monociti di DS e SSj.

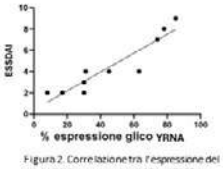


Figura 2. Correlazione tra l'espressione del glicoYRNA su monociti di SSj ed ESSDAI.

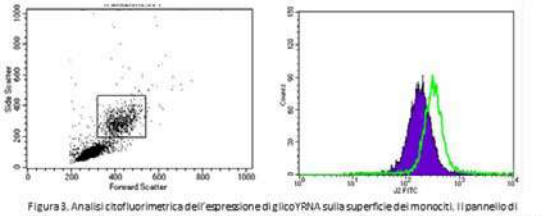


Figura 3. Analisi citofluorimetrica dell'espressione di glicoYRNA sulla superficie dei monociti. Il pannello di sinistra mostra la morfologia dei monociti. Il pannello di destra mostra l'istogramma in cui viene rappresentata l'espressione di glicoYRNA nei DS (in viola) e nei pazienti affetti da SSj (in verde).

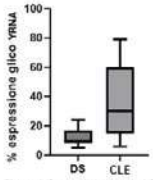


Figura 4. Espressione del glicoYRNA su monociti di DS e CLE.

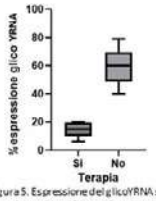


Figura 5. Espressione del glicoYRNA su monociti di CLE in terapia con idrossiclorochina e non.

INDEX

PO:22:061

PATTERN ISTOLOGICI, DIETA MEDITERRANEA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

E. Di Ruscio, P. Altieri, C. Ferri, A. Alunno, F. Carubbi
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Le ghiandole salivari minori della maggior parte dei pazienti con sindrome di Sjögren primaria (pSS) presentano una scialoadenite linfocitaria focale (FLS) e i linfociti infiltranti possono organizzarsi in strutture linfoidi terziarie (simil centro germinativo (GC-like)). Tuttavia, alcuni pazienti affetti da pSS possono presentare una scialoadenite cronica aspecifica (NSCS). L'estensione dell'infiammazione ghiandolare della pSS e la presenza di GC sono state associate al quadro clinico/sierologico. Tuttavia, sebbene i pazienti con pSS presentino un rischio cardiovascolare (CV) più elevato rispetto alla popolazione generale, non esistono dati sulla possibile relazione con l'estensione dell'infiammazione ghiandolare.
Materiali e metodi. Sono state valutate retrospettivamente le biopsie di ghiandole salivari minori di pazienti con pSS diagnosticati tra il 2020 e il 2023. Al momento della biopsia sono stati raccolti anche dati clinici e sierologici, compresi precedenti eventi CV e fattori di rischio CV (ad esempio fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, diabete mellito di tipo 2 e obesità). È stata valutata anche la presenza di steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) (precedentemente nota come steatosi epatica non alcolica (NAFLD)). L'aderenza alla dieta mediterranea nei 12 mesi precedenti la biopsia è stata valutata con lo strumento "PREvencion con DIeta MEDiterranea" (PREDIMED) a 14 item.
Risultati. Sono state valutate 82 biopsie di pazienti con pSS e di queste, 71 (87%) mostravano una FLS mentre 11 (13%) mostravano una NSCS. I pazienti la cui biopsia mostrava una NSCS avevano un'età simile ma un'attività di malattia inferiore rispetto a quelli con FLS e la distribuzione dei fattori di rischio CV era simile nei due gruppi. Abbiamo poi stratificato i pazienti con FLS in base al valore di focus score (=1 o >1) e alla presenza o assenza di GC e la distribuzione dei fattori di rischio CV è risultata ancora una volta simile nei sottogruppi. Per quanto riguarda l'aderenza alla dieta mediterranea, i pazienti con un'elevata aderenza nei 12 mesi antecedenti la biopsia avevano meno probabilità di avere la FLS [odds ratio= 0,04; intervallo di confidenza al 95%=0,005-0,405]. Non è stata riscontrata alcuna correlazione diretta tra il focus score e i valori PREDIMED. La MASLD è stata raramente rilevata alla diagnosi di pSS.
Conclusioni. Il quadro istologico della pSS non sembra associato al carico di rischio CV alla diagnosi della malattia. Tuttavia, l'aderenza alla dieta mediterranea può influenzare l'entità dell'infiammazione ghiandolare.

INDEX

PO:22:062

LA POSITIVITÀ PER anti-Ro52/SSA È ASSOCIATA A MORTALITÀ NEI PAZIENTI CON DERMATOMIOSITE anti-MDA5+ E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

F. Pettorossi [1], M. Bracalenti [1], R. Depascale [1], M. Gatto [1,2], M. Zen [1], A. Doria [1], L. Iaccarino [1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è descrivere il quadro clinico e di laboratorio di una coorte monocentrica di pazienti con dermatomiosite (DM) anti-MDA5+ e valutarne eventuali fattori prognostici, in particolare la positività anti-Ro52/SSA.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti con positività per l'anticorpo anti-MDA5 da una coorte monocentrica di pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (IIM). È stato valutato il coinvolgimento cutaneo, muscolare e articolare tramite il giudizio del clinico. Il coinvolgimento polmonare è stato valutato tramite HRCT da un team multidisciplinare dedicato composto da reumatologi, pneumologi e radiologi. È stata definita interstiziopatia polmonare rapidamente progressiva (RP-ILD) la comparsa di ipossiemia e dispnea associate a peggioramento radiologico entro 1 mese. La sopravvivenza mediante trapianto polmonare è stata equiparata alla morte ai fini statistici.
Risultati. Da una coorte monocentrica di 97 pazienti con IIM, 18 hanno soddisfatto il criterio di inclusione. L'età media alla diagnosi era 53,7±11,6 anni e il follow-up medio 2,1±1,8 anni. Altri anticorpi associati alla positività per anti-MDA5 sono stati riscontrati nel 61% dei casi: anti-Ro-52/SSA nel 55,6%, anti-JO-1 nel 5,6% e anti-PM/Scl-75 nel 5,6%. Manifestazioni polmonari, cutanee, muscolari e articolari erano presenti rispettivamente nel 77,8%, 66,7%, 33,3% e 22,2% dei casi. I quadri radiologici prevalenti di ILD erano organizing pneumonia nel 50%, non-specific interstitial pneumonia nel 42,9% e usual interstitial pneumonia nel 7,1% dei casi. Dei 14 pazienti che avevano ILD (77,8%), 9 hanno sviluppato RP-ILD (64,3% delle ILD), dei quali 6 (66,7%) sono stati ricoverati in terapia intensiva (UTI) dove 4 sono deceduti e uno è stato sottoposto a trapianto polmonare (83,3%), mentre uno è sopravvissuto con miglioramento clinico (16,7%) (Figura 1). Il tempo medio tra il ricovero in UTI e la morte era 2,1±0,5 mesi (Figura 2). La positività per anti-Ro52/SSA era del 44,4% tra i pazienti con RP-ILD e del 66,7% in quelli senza RP-ILD. I pazienti anti-Ro52/SSA+ accedevano in UTI con una frequenza superiore rispetto a quelli anti-Ro 52/SSA- (40% vs 25%). Fra i pazienti con RP-ILD, l'80% dei deceduti erano anti-Ro52/SSA+, mentre nessuno dei sopravvissuti lo era.
Conclusioni. Nei nostri pazienti con DM anti-MDA5+, la positività all'anti-Ro-52/SSA è associata a maggior ingresso e mortalità in UTI nella RP-ILD. La mortalità era prevalentemente distribuita nei primi due mesi e mezzo dall'ingresso in UTI. Sono tuttavia necessari studi multicentrici più ampi per indagare ulteriormente l'impatto della positività dell'anti-Ro52/SSA sulla prognosi nei pazienti con DM anti-MDA5+ e RP-ILD.

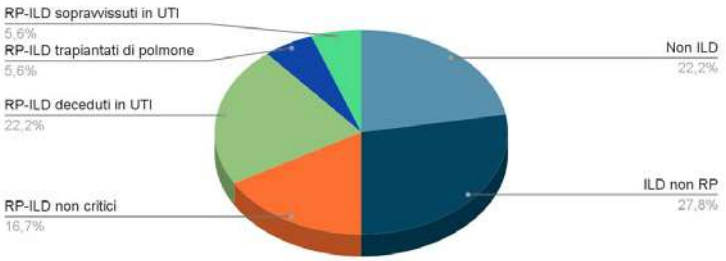


Figura 1: impegno polmonare della coorte di pazienti con DM anti-MDA5+

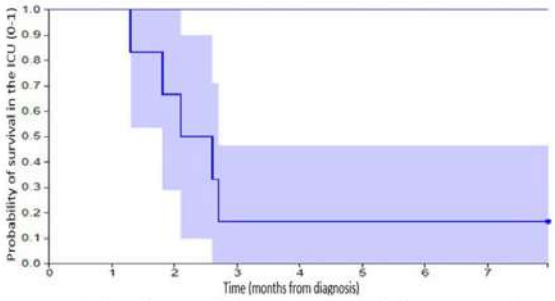


Figura 2: distribuzione della sopravvivenza dall'ingresso in UTI

INDEX

PO:22:063

PREVALENZA DI NEOPLASIE IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN, DATI A 10 ANNI DI UNA COORTE ITALIANA

I. Genovali [1], A. Marino [1], O. Berardicurti [1], A. Pilato [1], L.P. Di Corcia [1], L. Navarini [1,2], M. Vomero [1], D. Currado [1], L. La Barbera [3], R. Irace [4], P. Conigliaro [5], V. Pavlyc [6], V. Guardo [7], G. Carlino [8], R.D. Grembiale [9], A. Iagnocco [7], P. Cipriani [6], M.S. Chimenti [5], F. Ciccia [4], G. Guggino [3], R. Giacomelli [1,2]

[1]Research Unit of Immuno-Rheumatology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; [3]Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Section; [4]Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Naples; [5]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica Università di Roma Tor Vergata, Roma; [6]Division of Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; Rheumatology Centre, AO Mauriziano Torino, DSCB Università degli Studi di Torino; [8]Servizio di Reumatologia, Polimabulatorio Ugento, ASL Lecce; [9]Rheumatology Research Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro

Scopo del lavoro. La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune sistemica che colpisce soprattutto le ghiandole salivari e lacrimali, mentre manifestazioni sistemiche si verificano in quasi la metà dei pazienti. Sebbene la prognosi di questa malattia sia generalmente benigna, circa il 5% dei pazienti può sviluppare neoplasie ematologiche, in particolare il linfoma non-Hodgkin nel corso della malattia. A differenza dei dati ben consolidati sullo sviluppo del linfoma, i dati sulle neoplasie solide sono scarsi e controversi. Una revisione sistematica ed una meta-analisi, che coinvolgono 25 articoli e più di 47.607 pazienti con SS, hanno mostrato che i pazienti con SS avevano un rischio aumentato di cancro in generale, incluse neoplasie solide. L'obiettivo dello studio è valutare la prevalenza di diversi tipi di neoplasie, suddividendole in linfomi, MGUS e tumori solidi, nei pazienti con SS e analizzare le caratteristiche dei pazienti al basale che possono predisporre allo sviluppo di neoplasie.

Metodi. Sono stati arruolati 495 pazienti consecutivi con SS seguiti in centri di reumatologia in Italia con esperienza nella diagnosi e gestione della SD. Tutti i pazienti avevano età >/=18 anni e soddisfacevano i criteri del consenso americano-europeo del 2016 per SD.

Risultati. Dall'analisi dei nostri dati, ottenuti osservando i pazienti per dieci anni, abbiamo identificato caratteristiche basali associate allo sviluppo di specifici tipi di cancro. I pazienti che hanno sviluppato MGUS avevano un'età di diagnosi inferiore rispetto agli altri gruppi, mentre non sono state osservate differenze basate sul ritardo diagnostico. Un alto valore di ESSDAI era correlato con lo sviluppo di MGUS, linfoma e tumori solidi, mentre una correlazione tra un alto valore di ESSPRI e lo sviluppo di neoplasie è stata trovata solo nei pazienti che hanno sviluppato MGUS. Valori di focus score più alti sono stati anche osservati in correlazione con lo sviluppo di MGUS. I valori delle gammaglobuline erano significativamente più alti nei pazienti con MGUS e neoplasie solide. I pazienti positivi per il fattore reumatoide hanno sviluppato MGUS più frequentemente rispetto agli altri, mentre la positività per l'anti-La è stata osservata in correlazione con lo sviluppo di neoplasie solide. Un'interessante associazione è emersa tra un'elevazione del valore di PCR e lo sviluppo di neoplasie solide, probabilmente a causa dell'infiammazione sistemica causata da questo tipo di neoplasia.

Conclusioni. Alcune associazioni tra le caratteristiche basali dei pazienti e lo sviluppo di neoplasie sono emerse dallo studio della nostra coorte. Di interesse tra questi c'è il valore più alto di ESSDAI, così come l'elevazione delle gammaglobuline e la positività per il fattore reumatoide. L'elevazione del PCR potrebbe essere un nuovo bio-marcatore, dopo l'esclusione di altre cause sottostanti, per meglio monitorare questi pazienti per una possibile causa maligna di questa condizione.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con Sindrome di Sjogren (SD) al baseline.

Caratteristiche	Tutti	Nessuna neoplasia	MGUS	Linfoma	Neoplasie solide	P value
Età alla diagnosi, media (±SD)	52.15 (±12,61)	52.31 (± 12.60)	46.17 (±13.06)	53.67 (±9.63)	56.24(±9.93)	** 0.021*
Sesso femminile, N (%)	469 (94.7%)	420 (94.4%)	24 (100%)	8 (88.9%)	17 (100%)	
Ritardo diagnostico, media (±SD)	3.09 (±4.86)	3.05 (±4.92)	3.29 (±4.18)	3.12 (±4.09)	3.59 (±4.81)	
ESSDAI, media (±SD)	4.16 (±5.71)	3.68 (±5.37)	7.25 (±5.14)	8.89 (±8.95)	9.00 (±7.95)	** 0.0016 # 0.0049 § 0.0001*
ESSPRI, media(±SD)	5.03 (±2.55)	4.91 (±2.57)	6.63 (±1.18)	5.42 (±3.46)	7.03 (±1.29)	** 0.0065*
FS, media (±SD)	1.61 (±1.30)	1.55 (±1.28)	2.32 (±1.31)	-	-	** 0.036*
Xeroftalmia, N (%)	440 (88.9%)	393 (88.3%)	24 (100%)	9 (100%)	14 (82.4%)	
Xerostomia, N (%)	444 (89.7%)	396 (90%)	24 (100%)	9 (100%)	15 (88.2%)	
Gammaglobuline, media (±SD)	1424 (±543)	1380 (±526)	1891 (±479)	1343 (±416)	2173 (±491)	** 0.0001 § 0.0001*
PCR, media (±SD)	4.54 (±12.64)	4.33 (11.92)	3.13 (±5.21)	1.71 (±1.60)	12.68 (±28.60)	*§ 0.012*
Fattore Reumatoide, N (%)	170 (34.3%)	146 (32.8%)	15 (62.5%)	4 (44.4%)	5 (29.4%)	** 0.014*
ANA, N (%)	392 (83.4%)	348 (80.9%)	21 (87.5%)	8 (88.9%)	15 (88.2%)	
Anti-Ro, N (%)	337 (72.6%)	295 (71.2%)	21 (87.5%)	7 (77.8%)	14 (82.4%)	
Anti-La, N (%)	142 (31.1%)	117 (28.7%)	11 (47.8%)	5 (55.6%)	9 (56.2%)	*§ 0.025*

N: numerosità; SD: standard deviation; * p value tra MGUS e Nessuna neoplasia, # p value tra Linfoma e Nessuna neoplasia; § p value tra Neoplasie solide e Nessuna neoplasia

INDEX

PO:22:064

UN CASO DI LINFOMA CONGIUNTIVALE ANTECEDENTE L'ESORDIO DI SINDROME DI SJÖGREN

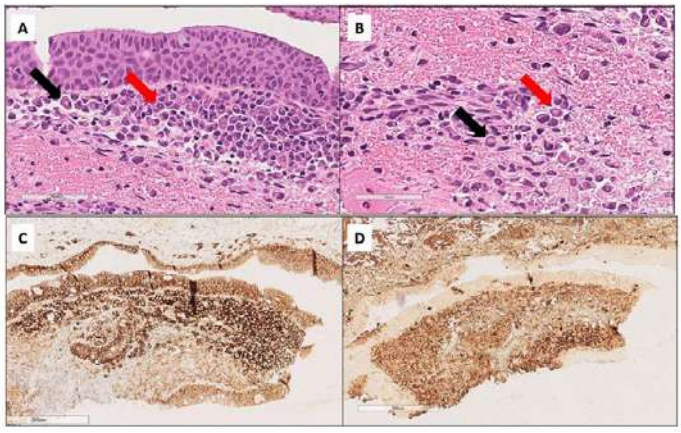
G. Galoppini [1], C. Iannone [2,3], I. Suardi [2,3], M.R. Pellico [2,3], A. Minniti [2,3], G.A. Impalà [4], R. Caporali [2,3], N. Del Papa [2,3]
[1]Università degli Studi di Ferrara, Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Ferrara; [2]Scleroderma Clinic, U.O.C. Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [3]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [4]Unità di Patologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Introduzione. La sindrome di Sjögren (SjS) è un'esocrinopatia autoimmune e noto fattore di rischio per l'insorgenza di linfomi del tessuto linfoide associato a mucose (MALT).
I linfomi MALT congiuntivali rappresentano il 2% dei linfomi non-Hodgkin (LNH) a basso grado. Presentiamo il caso di una donna cui è stata diagnosticata la SjS dopo un linfoma congiuntivale.
Presentazione del caso. In ottobre 2022 una donna di 52 anni si presentava con chemosi della congiuntiva oculare destra, sintomatica da 9 giorni (Figura 1), sottoposta a biopsia.
L'istologia del campione dimostrava aggregati subepiteliali focali di plasmacellule atipiche CD138+, esprimenti catene leggere λ monoclonali; l'indice di proliferazione Mib-1 era stimato al 2% (Figura 2): quadro compatibile con linfoma MALT congiuntivale con marcata differenziazione secretoria. Escluso il coinvolgimento di altri organi, a marzo 2023 la paziente è stata sottoposta a radioterapia locale, ottenendo una risposta completa. Cinque mesi dopo, una risonanza magnetica mostrava ipotrofia delle ghiandole parotidi e sottomandibolari con aspetto a 'sale e pepe', sollevando il sospetto di SjS. Tuttavia, solo a febbraio 2024 sono comparse xerostomia e artrite delle interfalangee prossimali di entrambe le mani. I test sierologici hanno mostrato positività ad alto titolo di anticorpi anti-nucleo (ANA), anti Ro-52kD e -60kD e anti-La, e riduzione di C4. Negativa la sierologia per virus epatotropi o HIV. Il test di Schirmer era positivo anche nell'occhio non irradiato. In linea con i criteri

Figura 1. Chemosi "a mezzaluna", color salmone, della congiuntiva dell'occhio destro.



Figura 2. Sezioni bioptiche della lesione linfomatosa, che mostrano piccoli aggregati di cellule linfoidi e plasmacellule, queste ultime con evidenti inclusioni nucleari (corpi di Dutcher, frecce rosse) e citoplasmatiche (corpi di Russel, frecce nere) (A-B). Reazioni immunoistochimiche per CD138 colorano gli infiltrati plasmacellulari (C) ad espressione monotipica di catene leggere lambda (D).



INDEX

classificativi ACR/EULAR 2016, è stata posta diagnosi di SjS. I sintomi sono regrediti dopo due mesi di trattamento con idrossiclorochina e steroide a basse dosi.

Discussione. Il linfoma congiuntivale può presentarsi con sindrome sicca. Viceversa, la SjS comporta un rischio relativo di sviluppo di linfomi a cellule B di 13,71 (IC 95% 8,83 - 21,29). Questo è il primo caso in cui un paziente sviluppa sintomi suggestivi di SjS dopo la diagnosi di linfoma congiuntivale.

Pochi sono i casi già segnalati di linfoma MALT congiuntivale in corso di SjS.

Un'indagine epidemiologica ha mostrato che tra 25.074 pazienti affetti da LNH, 49 hanno poi sviluppato SjS: la relazione tra linfoma e SjS è quindi bidirezionale. D'altra parte, è stato dimostrato che autoanticorpi IgG SjS-specifici come ANA, anti-Ro e -La, probabilmente complessati con materiale nucleare, sono in grado di indurre una stimolazione persistente delle cellule B legando BCR, TLR9 e CDR3.

Come in numerose malattie autoimmuni, nella SjS è possibile riscontrare autoanticorpi specifici anni prima dell'esordio clinico di malattia.

Poiché il legame tra una malattia autoimmune e il linfoma MALT potrebbe essere la stimolazione persistente dei cloni di cellule B da parte di autoanticorpi complessati con autoantigeni nucleari, la ricerca di tali autoanticorpi nei pazienti con linfoma MALT, anche in assenza di una clinica specifica, è auspicabile per prevedere il successivo sviluppo di SjS.

INDEX

PO:22:065

CLINICAL AND SEROLOGIC PHENOTYPING OF PRIMARY SJÖGREN'S DISEASE PATIENTS WITH AND WITHOUT ASSOCIATED FIBROMYALGIA: RELIABILITY OF DISEASE ACTIVITY AND SYMPTOMS SEVERITY ASSESSMENT WITH ESSDAI AND ESSPRI IN A REAL-LIFE SETTING

S. Stano, F. Cacciapaglia, D. Domanico, M. Giannotta, D. Catamerò, D.V. Sabella, A. Napoletano, C. Scioscia, G. Lopalco, F. Iannone
UOC Reumatologia, Università di Bari

Objectives. Sjögren's disease (SjD) and Fibromyalgia (FM) present overlapping clinical features (1). Frequency of FM is increased in primary (p)SjD patients compared to healthy subjects. Furthermore, a bidirectional association between pSjD and FM has been observed in a large retrospective study (2). However, data on pSjD patients with associated FM in the Italian population are limited. In our study, we aimed to assess the updated prevalence and clinical features in a monocentric cohort of pSjD patients with FM, and to compare clinical and serological profile of pSjD patients with and without this comorbidity.

Methods and materials. Patients with pSjD diagnosis according to the 2016 ACR-EULAR Classification Criteria (3), with or without a diagnosis of FM according to the updated 2016 FM diagnostic criteria [4], were included. Clinical, laboratory and instrumental data were retrospectively collected and compared between pSjD patients with and without secondary FM. Analysis of data was performed using GraphPad Prism software (v. 9.5.1) with appropriate statistical tests.

Results. Our cohort was composed of 187 pSjD patients (177 female - 94.6%), median (IQR) age 59 (51-70) years old), of whom 59 (31.5%) were also affected by secondary FM (Table). Patients with pSjD and associated FM were significantly younger ($p<0.05$), while no differences in other clinical feature reached the statistical significance. Inflammatory markers, complement fractions and B2-microglobulin levels, presence of cryoglobulins and autoantibody profile were not statistically different. Alterations in gamma globulins levels were significantly more frequent in pSjD without FM ($p<0.05$). Of note, pilocarpine treatment was administered more frequently in pSjD patients with FM ($p<0.05$) compared to those without FM, although sicca symptoms were not adequately controlled. Frequency or dose of steroids and/or immunosuppressive agents were similar in both groups.

ESSDAI at last follow-up was similar between groups, while ESSPRI was significantly higher in pSjD patients with associated FM. Specifically, fatigue VAS ($p<0.0001$), pain VAS ($p<0.0001$) and dryness VAS ($p<0.05$) were significantly higher in pSjD patients with FM. Clinical involvement and instrumental characteristics were similar between groups. However, a higher prevalence of osteoporosis was observed in pSjD patients without secondary FM ($p<0.05$).

Conclusions. As expected, the ESSDAI is not affected by presence of associated FM. On the contrary, the ESSPRI, a validated tool for measuring patient's perception of symptoms severity in pSjD, could be undermined in pSjD patients with associated FM and therefore attention should be payed when using ESSPRI in such patients.

REFERENCES

1. Dubost JJ, et al. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 (Suppl.) 133(6): 140-5.
2. Gau SY, et al. Front Immunol. 2021; 12: 640618.
3. Shiboski CH, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 9-16.
4. Wolfe F, et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016; 46(3): 319-29.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of pSjD patients with and without fibromyalgia (FM).

Characteristics	pSjD patients (n. 187)	pSjD patients with FM (n. 59)	pSjD patients without FM (n. 128)	P-value (<0.05)
Female, n. (%)	177 (94.6)	59 (98.3)	119 (93.0)	0.17
Age (years), median (IQR)	59 (51-70)	56 (49-65)	61 (52-70)	**<0.05**
Disease duration (months), median (IQR)	128 (84-192)	120 (78-168)	132 (84-204)	0.27
ANA positive, n. (%)	157 (88.7)	50 (87.7)	107 (89.2)	0.80
Anti-SSA/Ro positive, n. (%)	138 (78.8)	41 (71.9)	97 (81.5)	0.17
Anti-SSB/La positive, n. (%)	64 (36.6)	17 (29.8)	47 (39.5)	0.24
RF positive, n. (%)	30 (17.6)	9 (16.4)	21 (18.1)	0..83
C3 reduction (<90mg/dL), n. (%)	42 (23.9)	11 (19.6)	31 (25.4)	0.45
C4 reduction (<10mg/dL), n. (%)	24 (13.7)	8 (14.8)	16 (13.1)	0.81
ESR increase (>20mg/L), n. (%)	54 (29.7)	15 (25.9)	39 (31.2)	0.49
CRP increase (>5mg/L), n. (%)	24 (13.2)	12 (20.3)	12 (9.7)	0.06
Hypergammaglobulinemia, n. (%)	62 (34.2)	16 (27.6)	46 (37.1)	0.24
Hypogammaglobulinemia, n. (%)	10 (5.5)	2 (3.4)	8 (6.4)	**<0.05**
Therapy with CCS, n. (%)	80 (42.8)	27 (45.0)	54 (42.2)	0.33
Therapy with csDMARD, n. (%)	184 (98.4)	60 (100)	125 (97.6)	0.55
Therapy with bDMARD, n. (%)	36 (19.2)	16 (26.7)	20 (16.5)	0.08
Therapy with pilocarpine, n. (%)	79 (42.2)	28 (46.7)	52 (40.6)	**<0.05**
ESSDAI, median (IQR)	0 (0-2.5)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.42
ESSPRI, median (IQR)	7 (5.0-8.3)	7.7 (6.7-9.3)	6.3 (4.8-7.7)	**<0.0001**
Fatigue VAS (0-10), median (IQR)	7 (5.0-8.0)	8 (7.0-10)	6 (4.5-8.0)	**<0.0001**
Dryness VAS (0-10), median (IQR)	7 (5.0-8.0)	7 (6.0-9.0)	7 (5.0-8.0)	**<0.05**
Pain VAS (0-10), median (IQR)	7 (5.0-9.0)	8 (7.0-9.0)	6 (4.0-8.0)	**<0.001**

Abbreviations: SD: standard deviation; IQR: interquartile range; ANA: anti-nuclear antibody; RF: rheumatoid factor; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-Reactive protein; RTX: rituximab; CCS: corticosteroids; PDNeq: prednisone-equivalent dose; cs/bDMARD: conventional-synthetic/biologic disease-modifying antirheumatic drugs; VAS: visual analogue scale; ESSDAI: EULAR Sjögren Syndrome disease activity index; ESSPRI: EULAR Sjögren Syndrome patient reported index.

INDEX

PO:23:066 - PO:23:084 SESSIONE POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (II)

INDEX

PO:23:066

AMONG DM PATIENTS, THOSE WITH anti-MDA5 ANTIBODIES EXHIBIT A MORE SPECIFIC PHENOTYPE, BUT ILD AND CANCER REMAIN THE MAIN PROGNOSTIC FACTORS

D.V. Sabella, M. Fornaro, V. Venerito, L. Coladonato, M. Morrone, A. Carenza, G. Lopalco, F. Iannone
University of Bari, Rheumatology Unit Department of Precision and Regenerative Medicine - Jonica Area (DiMePRe-J), Bari

Objective. Dermatomyositis (DM) is a rare autoimmune disease affecting muscles, skin, and other organs. Myositis-specific antibodies (MSA) are linked to diverse clinical manifestations. This study aimed to evaluate the key differential characteristics of each autoantibody in a single-center DM cohort and assess their prognostic impact.

Methods. In this retrospective study, data were collected from patients followed at our unit with a clinical diagnosis of DM (2017 EULAR/ACR criteria). All patients were tested for MSA antibodies using the D-Tek kit (MYO12D-24). Patients were divided based on antibody positivity and compared for demographic and clinical variables using ANOVA or chi-square tests, as appropriate. Unsupervised cluster analysis delineated the clusters. Kaplan-Meier curves and the log-rank test were used to evaluate survival. Cox multivariate regression analysis was performed to identify factors associated with death.

Results. Ninety-nine patients with DM were enrolled in the study (19 anti-Mi2 positive, 14 anti-MDA-5 positive, 9 anti-TIF1g positive, 10 anti-SAE positive, 4 anti-NXP2 positive, and 43 seronegative). Patients with anti-MDA-5 antibodies exhibited peculiar clinical features compared to other DM subsets: higher prevalence of males (35.7%, p<0.05 vs. anti-Mi2), higher prevalence of clinically amyopathic forms (64.3%, p<0.05 vs. anti-Mi2, anti-SAE, anti-NXP2, and seronegative), Ro52 positivity (35.7%, p<0.05 vs. anti-Mi2 and seronegative), arthritis (35.7%, p<0.05 vs. anti-Mi2 and seronegative), interstitial lung disease (ILD) (85.7%, p<0.05 vs. all other groups), and mechanic's hand (35.7%, p<0.05 vs. anti-Mi2, anti-TIF1g, anti-SAE, and seronegative). They also showed less dysphagia involvement (7.1%, p<0.05 vs. anti-Mi2 and anti-NXP2). Overall, patients with anti-Mi2 antibodies were characterized by higher baseline CPK levels (p<0.05 vs. anti-MDA-5, anti-SAE, and seronegative). All data are shown in Table 1. Cluster analysis identified two clusters (Figure 1), with the anti-MDA-5 subset predominantly clustering in cluster 2 (11/14, 78.6%), characterized by a higher prevalence of clinically amyopathic DM, arthritis, ILD, presence of mechanic's hand, and low dysphagia occurrence. Overall survival was 100% for anti-NXP2, 84.2% for anti-Mi2, 76.7% for seronegative, 71.4% for anti-MDA-5, 70% for anti-SAE, and 33.3% for anti-TIF1g (Figure 2), with a significant difference between anti-TIF1g and anti-Mi2 (log-rank 6.7, p<0.01) and anti-TIF1g and seronegative (log-rank 9.6, p<0.01). However, multivariate analysis did not identify any antibody subset as significantly impacting survival. The main prognostic factors were age at disease onset (HR 1.05, 95% CI 1.02-1.08), ILD (HR 3.24, 95% CI 1.05-10.04), and the presence of malignancies (HR 2.91, 95% CI 1.12-7.55).

Conclusions. DM with anti-MDA-5 antibodies appears to differ significantly from other subtypes. However, no specific autoantibody subset was associated with an increased risk of death, which was primarily determined by age at disease onset, lung involvement, and the presence of malignancies.

Table 1: characteristics of DM cohort according autoantibodies

Variables	Global (99 pt.)	Anti-Mi2 (19 pt.)	Anti-MDA5 (14 pt.)	Anti-TIF1g (9 pt.)	Anti-SAE1/2 (10 pt.)	Anti-NXP2 (4 pt.)	Seronegative (43 pt.)
Age at onset, years, mean (SD)	55.3 (18.4)	60.6 (19.0)	54.9 (13.4)	60.4 (23.7)	61.2 (19.7)	35.7 (14.8)	52.5 (17.4)
Male, n(%)	17 (17.2)	1 (5.3)[b]	5 (35.7)[a]	1 (11.1)	1 (10)	0 (0)	9 (20.9)
Follow-up, months, mean (SD)	71.8 (65.9)	67.4 (49.0)	54.7 (52.4)	52.4 (67.9)	38.1 (33.6)	81.7 (56.3)	90.4 (78.1)
Clinical Amiopathic DM, n(%)	21 (21.2)	0 (0)[b,c,d]	9 (64.3)[a,c,e,f]	4 (44.4)[a,d]	2 (20)[a,b]	0 (0)[b]	6 (14)[b,c]
CPK onset (UI/L), mean (SD)	1274 (2344)	3511 (3558)[b,d,f]	114 (130)[a]	1346 (3497)	506 (837)[a]	977 (664)	746 (1188)[a]
Ro52, n(%)	16 (16.2)	1 (5.3)[b]	5 (35.7)[a,f]	2 (22.2)	3 (30)	0 (0)	5 (11.6)[b]
Arthalgias, n(%)	41 (41.4)	7 (36.8)	8 (57.1)[a]	2 (22.2)	4 (40)	0 (0)[b]	20 (46.5)
Arthritis, n(%)	13 (13.1)	1 (5.3)[b]	5 (35.7)[a,f]	0 (0)[b]	2 (20)	0 (0)	5 (11.5)[b]
ILD, n(%)	24 (24.2)	1 (5.3)[b]	12 (85.7)[a,c,e,f]	1 (11.1)[b]	3 (30)[b]	1 (25)[b]	6 (14)[b]
Dysphagia, n(%)	29 (29.3)	8 (42.1)[a]	1 (7.1)[a,e]	3 (33.3)	4 (40)	2 (50)[a]	13 (30.2)
Raynaud, n(%)	17 (17.2)	4 (21.1)	5 (35.7)[c,d]	0 (0)[b]	0 (0)[b]	2 (50)	6 (14)
Fever, n(%)	6 (6.1)	1 (5.3)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (4.7)
Mechanic's hands, n(%)	8 (8.1)	1 (5.3)[b]	5 (35.7)[a,c,d,f]	0 (0)[b]	0 (0)[b]	0 (0)	2 (4.7)[b]
Gottron papules, n(%)	87 (87.9)	17 (89.5)	14 (100)[a]	9 (100)[a]	9 (90)	2 (50)[b,c]	36 (83.7)
Heliotrope rash, n(%)	84 (84.8)	16 (84.2)	13 (92.9)	8 (88.9)	9 (90)	4 (100)	34 (79.1)
V-Sign, n(%)	77 (77.8)	17 (89.5)	10 (71.4)	8 (88.9)	9 (90)	2 (50)	31 (72.1)
Cancer, n(%)	20 (20.2)	2 (10.5)	1 (7.1)	3 (33.3)	3 (30)	0 (0)	12 (27.7)

a: p<0.05 vs anti-Mi2; b: p<0.05 vs anti-MDA5; c: p<0.05 vs anti-TIF1g; d: p<0.05 vs antiSAE; e: p<0.05 vs anti-NXP2; f: p<0.05 vs seronegative

Figure 1: Hierarchical Clustering on Principal Components in DM cohort according clinical characteristics

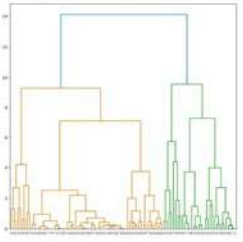
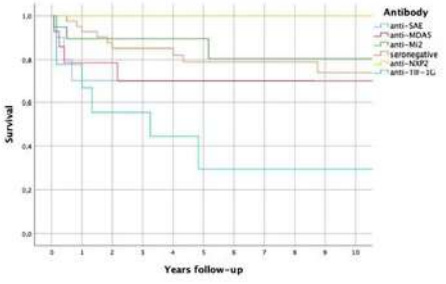


Figure 2: 10-year survival analysis



INDEX

PO:23:067

PATHOLOGICAL, ULTRASONOGRAPHIC AND CLINICAL CORRELATIONS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

I. Giovannini [1], G. Cafaro [2], E. Pegolo [3], A. Tullio [1], V. Manfrè [1], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1], A. Zabotti [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [2]Unità di Reumatologia, Università di Perugia; [3]Istituto di anatomia patologica, Azienda Sanitaria Universitario Friuli Centrale, Udine

Introduction. Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by exocrine glands involvement, leading to sicca symptoms. The glandular damage exposes pSS patients to an increased risk of lymphoproliferative disease. The diagnostic approach relies on a set of clinical, laboratory, imaging and histopathological features, and salivary gland biopsy is considered the gold standard tool, playing a key role in the classification criteria for pSS. Even if not included in the pSS classification criteria, salivary gland ultrasonography is emerging as a valuable complement tool to histopathology, allowing the identification of alterations suspicious for pSS disease and for lymphoma. However, the correlation between histopathological and ultrasonographic features remains incompletely elucidated in the literature.

Aim of the study. Is to analyze the correlation between the ultrasonographic and histological features of major salivary glands in terms of inflammatory infiltrate, fibrosis, and presence of adipose tissue.

Methods. Adult patients with pSS and a clinical indication for major salivary gland biopsy between September 2018 and October 2023 were selected for this study. All patients underwent major salivary gland ultrasonography and performed a major salivary gland biopsy. For each histopathological sample, the evaluation included the presence of lymphoepithelial lesions (LELs), germinal centers (GCs), adipose replacement area and focus score, as well as the presence of Multiple Focal Lym-

Table 1A. Gland specific Hocevar score vs histopathology

Population (N=63)	Hocevar score gland specific (median)	Hocevar score gland specific (mean)	P value
FLS present	8.00	7.62	**0.013**
FLS absent	9.00	9.22	
LELs present	9.00	9.12	**0.004**
LELs absent	7.00	6.77	
GCs present	9.00	9.25	**0.004**
GCs absent	7.00	6.67	
MESA/LESA present	9.00	9.35	0.079
MESA/LESA absent	8.00	8.23	
Atrophy absent	9.00	8.57	0.586
Atrophy mild	9.00	9.33	
Atrophy moderate	10.00	10.00	
Atrophy severe	7.50	7.50	
Fibrosis present	9.00	8.50	0.981
Fibrosis absent	9.00	8.65	
Duct dilatation absent	9.00	8.88	0.108
Duct dilatation mild	5.00	5.00	
Duct dilatation moderate	9.00	9.00	
Duct dilatation severe	9.00	9.00	
Fatty lesions present	7.00	6.36	**0.009**
Fatty lesions absent	9.00	9.12	

Table 1B. Gland specific OMERACT score vs histopathology

Population (N=63)	OMERACT score gland specific (median)	OMERACT score gland specific (mean)	P value
FLS present	2.00	2.09	**<0.001**
FLS absent	3.00	2.71	
LELs present	3.00	2.66	**<0.001**
LELs absent	2.00	1.85	
GCs present	3.00	2.72	**<0.001**
GCs absent	2.00	1.73	
MESA/LESA present	3.00	2.74	**0.043**
MESA/LESA absent	3.00	2.35	
Atrophy absent	3.00	2.46	0.847
Atrophy mild	3.00	2.67	
Atrophy moderate	3.00	3.00	
Atrophy severe	2.50	2.50	
Fibrosis present	3.00	2.33	0.859
Fibrosis absent	3.00	2.51	
Duct dilatation absent	3.00	2.60	**0.0048**
Duct dilatation mild	1.00	1.00	
Duct dilatation moderate	2.00	2.00	
Duct dilatation severe	3.00	3.00	
Fatty lesions present	2.00	1.91	**0.026**
Fatty lesions absent	3.00	2.62	

FLS: focal lymphocitic sialdenitis; LELs: LymphoEpithelial Lesions; GCs: Germinal Centers; MESA/LESA: Multiple Focal Lymphocytic Sialadenitis/ Lymphoepithelial Sialadenitis

INDEX

phocytic Sialadenitis/ Lymphoepithelial Sialadenitis (MESA/ LESA). Each ultrasound image is assessed according to the Hocevar and OMERACT scoring method.

Results. 63 patients were included in this study. Correlations between ultrasonography and histopathological features were registered. The 0-48 Hocevar score was correlated to the presence of GCs (p=0.009). Aiming at a direct comparison between histopathological findings and the ultrasonographic score of the same major salivary gland, we compare the ultrasonographic score of the biopsied gland with the histopathological results. The gland specific Hocevar score and the OMERACT score both showed correlation with the presence of LELs and GCs (p=0.004 and p<0.001, respectively). More details in Table 1A and 1B.

Focusing on patients without pSS complication (i.e. lymphoma patients), we reported significant correlation between Hocevar score and LELs and MESA/LESA (p=0.05). Analysing in this cohort the direct comparison between histopathological findings and ultrasonographic score (Hocevar and OMERACT score) of the same salivary gland, we reported associations with LELs and GCs in both scoring system.

Conclusion. The ultrasonographic scores of patients with pSS correlate with histopathological features, notably LELs and GCs, which are typical characteristics of pSS. This study suggests the potential utility of SGUS as an alternative for histopathological examination.

INDEX

PO:23:068

SCREENING NEOPLASTICO DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: RUOLO DELLE LINEE GUIDA IMACS IN UN'ESPERIENZA DI REAL-LIFE

M.R. Pellico [1,2], C. Bochicchio [1,2], C. Iannone [1,2], S. Cavalli [1,2], M. Sette [1,2], N. D'Angelo [1,2], G. Trignani [1,2], L. Giudice [1,2], I. Magi [1,2], G. Armentaro [1], A. Minniti [1], R. Caporali [1,2], N. Del Papa [1,2]

[1]Università di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Recentemente, il gruppo IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) ha pubblicato le linee guida per lo screening neoplastico nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) (1), stratificando i pazienti in gruppi di rischio e proponendo diverse strategie di screening.
Questo studio si propone di confrontare le procedure di screening neoplastico utilizzate nel nostro Centro nei pazienti con nuova diagnosi di MII con quelle suggerite dalle linee guida IMACS.

Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di MII nel nostro Centro tra il 2013 e il 2021. I dati clinici, demografici e relativi alle metodiche di screening neoplastico sono stati raccolti dal momento della diagnosi fino ai 3 anni successivi, escludendo i pazienti che avevano una diagnosi di neoplasia precedente alla MII.

Risultati. Sono stati analizzati 81 pazienti con diagnosi di MII, F/M=60/21, età mediana alla diagnosi 50,4 anni, [IQR 63,2-33,6]). Il sottotipo di MII più rappresentato era la derma-

'Alto rischio' n=27		'Rischio intermedio' n=40		'Basso rischio' n=13	
Dermatomiosite	22 (81.5%)	Dermatomiosite clinicamente amiopatica	0 (0)	Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi	6 (46.1%)
		Polimiosite	12 (30%)	Miopatia infiammatoia associata a patologie del tessuto connettivo	3 (23.0%)
		Miosite necrotizzante immuno-mediata	1 (2.5%)		
Anti-TIF1γ	4 (14.8%)	Anti-SAE1	0 (0)	Anti-SRP	0 (0)
Anti-NXP2	2 (7.4%)	Anti-HMGCR	0 (0)	Anti-Jo1	6 (46.1%)
		Anti-Mi2	1 (2.5%)	Non-Jo1 anticorpi antisintetasi	0 (0)
		Anti-MDA5	1 (2.5%)	Anticorpi associati a miosite	3 (23.0%)
Età > 40 aa all'esordio	24 (88.9%)	Sesso maschile	12 (30%)	Fenomeno di Raynaud	6 (46.1%)
Attività di malattia persistentemente elevata nonostante terapia	10 (37.0%)			Artropatia infiammatoria	6 (46.1%)
Disfagia (moderato-severa)	9 (33.3%)			Interstiziopatia polmonare	8 (61.5%)
Necrosi cutanea	10 (37.7%)				
Il paziente affetto da IBM non è stato incluso nella stratificazione di rischio					

Tab 1: Stratificazione dei pazienti in "alto", "intermedio" e "basso" rischio secondo le linee guida IMACS, in base alle caratteristiche cliniche, al profilo autoanticorpale e al sottotipo di miopatia infiammatoria idiopatica (MII)

Pannello di screening basic	baseline	1 anno dopo diagnosi	2 anno dopo diagnosi	3 anni dopo diagnosi
Anamnesi completa	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
Esame obiettivo completo	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
Esami ematochimici completi	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
Enzimi epatici sierici	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
VES	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
PCR	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
Elettroforesi sieroproteica	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
Esame urine	81 (100%)	81 (100%)	81 (100%)	80/80 (100%)
RX del torace	81 (100%)	68 (83.9%)	51 (63.7%)	80/80 (100%)
Pannello di screening avanzato				
TC collo, torace, addome e pelvi	81 (100%)	12 (14.8%)	10 (12.3%)	8/80 (100%)
PAP-test	53/60 (88.3%)	10 (16.6%)	18 (30.0%)	12/60 (20.0%)
Mammografia	60/60 (100%)	15 (25.0%)	21(35.0%)	27/60 (45.0%)
Antigene prostatico specifico	18/21 (85.7%)	7 (33.3%)	9 (35.0%)	16/20 (80.0%)
CA-125	53/60 (88.3%)	35 (58.3%)	15 (71.4%)	10 (16.6%)
Sangue occulto fecale	78 (96.2%)	53 (65.4%)	47 (58.0%)	51 (62.9%)
Ecografia pelvica o transvaginale	56/60 (93.3%)	48 (80.0%)	28 (46.6%)	19/80 (93.3%)

Tab 2: Metodiche di screening adottate alla diagnosi, dopo 1, 2 e 3 anni. Dopo 2.6 anni dalla diagnosi un paziente è deceduto per carcinoma nasofaringeo.

INDEX

tomiosite (29), seguito dalla sindrome da anticorpi antisintetasi (20), dalla polimiosite (15), e dalla miosite associata a connettiviti (14). Erano presenti anche 1 paziente con dermatomiosite clinicamente amiopatica, 1 paziente con miosite da corpi inclusi ed 1 paziente con miosite necrotizzante immunomediata.

Al momento della diagnosi, 74/81 pazienti (91,3%) avevano ricevuto uno screening considerato 'avanzato' secondo le linee guida IMACS, indipendentemente dalla categoria di rischio.

In base alle linee guida IMACS, considerando le caratteristiche cliniche, il profilo autoanticorpale e il sottotipo di MII, 27 pazienti erano ad alto rischio, 40 a rischio intermedio e 13 a basso rischio di sviluppare una neoplasia (Tab. 1). Durante il successivo follow-up di tre anni, 5 pazienti hanno avuto una diagnosi di neoplasia concomitante, dei quali 3 erano considerati a rischio 'alto' e 2 a rischio 'intermedio'.

Tuttavia, confrontando lo screening oncologico realmente effettuato con quello suggerito dalle linee guida IMACS, solo 10/81(12,3%) pazienti avevano ricevuto uno screening conforme alle raccomandazioni nei tre anni di follow-up, e di questi 37% erano ad 'alto' rischio (Tab. 2).

Conclusioni. Il nostro studio costituisce il primo tentativo di applicazione delle nuove linee guida IMACS ad una coorte europea di MII. Dalla nostra analisi emerge che due pazienti considerati a rischio intermedio, e che dunque non necessitavano di screening oncologico annuale come i pazienti ad alto rischio, hanno sviluppato una neoplasia nei tre anni successivi alla diagnosi. Questa esperienza, seppur limitata, suggerisce la necessità di ampliare l'osservazione a casistiche più ampie per definire ulteriormente il rischio neoplastico dei pazienti con MII e, di conseguenza, il follow-up di screening oncologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, et al. Nat Rev Rheumatol. 2023; 19: 805-17.

INDEX

PO:23:069

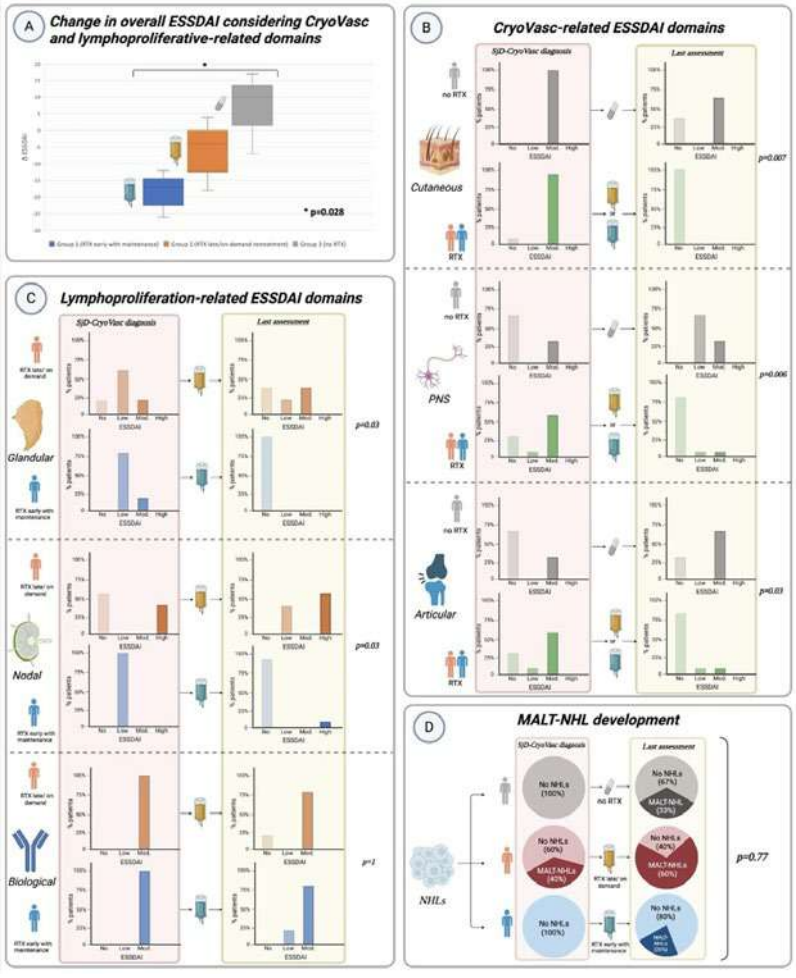
EFFICACIA E SICUREZZA DI DUE DIFFERENTI STRATEGIE TERAPEUTICHE BASATE SU RITUXIMAB NELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA SECONDARIA A MALATTIA DI SJÖGREN: UNO STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

S. Longhino [1], E. Treppo [1], V. Manfrè [1], M. De Martino [2], M.T. Rizzo [1], M. Isola [2], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine; [2]Istituto di Statistica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine

Scopo del lavoro. La vasculite crioglobulinemica secondaria a malattia di Sjögren (SjD-CryoVasc) costituisce un fenotipo clinico peculiare, caratterizzato da iperattivazione B-linfocitaria e manifestazioni cliniche linfoproliferative e vasculitiche associate ad un'incrementata morbilità e mortalità. Il Rituximab (RTX) è il cardine terapeutico della crioglobulinemia mista, tuttavia efficacia, sicurezza e strategia terapeutica ottimale da adottare nel sottogruppo SjD-CryoVasc rimangono da chiarire. Lo scopo del lavoro è confrontare sicurezza ed efficacia di tre diversi approcci terapeutici, di cui due basati su RTX, sull'attività di malattia e sullo sviluppo di linfoma non Hodgkin (NHL) in una coorte di pazienti affetti da SjD-CryoVasc.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati pazienti con SjD-CryoVasc seguiti presso il nostro Centro con un follow-up attivo a tutto il 2023. Sono stati definiti 3 gruppi di trattamento:
1) Induzione precoce con RTX seguita da mantenimento programmato (gruppo 1).
2) Induzione tardiva con RTX con ritrattamento al bisogno (gruppo 2).
3) Nessun trattamento con RTX (gruppo 3).

Successivamente, sono state confrontate retrospettivamente dalla diagnosi all'ultima visita:
a) variazioni nell'attività di malattia secondo il punteggio ESSDAI totale;



b) variazioni nell'attività di malattia dei singoli domini ESSDAI relativi alle manifestazioni vasculitiche e linfoproliferative; c) sviluppo di NHL;
c) insorgenza di ipogammaglobulinemia persistente ed infezioni gravi.

Risultati. Sono stati identificati 13 pazienti: 5/13 nel gruppo 1; 5/13 nel gruppo 2; 3/13 nel gruppo 3. È stata evidenziata una significativa diminuzione dell'ESSDAI totale nei due gruppi trattati con RTX, risultato più consistente per il gruppo 1 (p=0.028). Riguardo ai domini ESSDAI correlati alla CryoVasc (cutaneo, SNP, articolare) si è osservato un miglioramento in chi ricevuto RTX rispetto a chi non lo ha ricevuto (p=0.007; p=0.006; p=0.03; rispettivamente), in assenza di una differenza significativa tra i pazienti sottoposti ai due diversi regimi basati su RTX. Considerando i domini ESSDAI correlati alla linfoproliferazione, non è stato osservato alcun miglioramento tra chi ha ricevuto e non ha ricevuto RTX; confrontando i due regimi di RTX, si è notato, tuttavia, un miglioramento nei domini ESSDAI ghiandolare e nodale nei pazienti del gruppo 1 (p=0.03; p=0.03, rispettivamente) rispetto al gruppo 2. Non è stata osservata nessuna differenza significativa nello sviluppo di NHL (p=0.42), ipogammaglobulinemia ed infezioni gravi (p=1).

Conclusioni. RTX è un trattamento efficace e sicuro nel controllare l'attività della malattia nella SjD-CryoVasc, soprattutto quando somministrato precocemente con un regime di mantenimento. Mentre una strategia meno aggressiva è sufficiente per controllare le manifestazioni vasculitiche di malattia, un approccio più aggressivo è necessario per le manifestazioni linfoproliferative. Il RTX da solo, tuttavia, non sembra influenzare lo sviluppo di NHL. Questi risultati supportano l'uso del RTX nella SjD-CryoVasc, sottolineando la necessità di una precisa stratificazione dei pazienti per garantire un trattamento efficace e su misura.

INDEX

PO:23:070

COMORBIDITÀ NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: DATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

F. Fattorini [1], C. Cardelli [2], M. Diomedi [1], E. Laurino [1], S. Barsotti [3], A. Tripoli [4], L. Carli [5], M. Mosca [1]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Uni, Pisa; [2]GenOMec PhD, Università di Siena; [3]Medicina Interna, Ospedale Livorno; [4]Medicina Interna, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; [5]Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono rare malattie autoimmuni sistemiche, con un quadro clinico pleiotropico caratterizzato dal coinvolgimento infiammatorio muscolare. Essendo malattie croniche, le MII sono spesso associate a comorbidità (CM), in grado di impattare sulla prognosi dei pazienti e sulla loro qualità di vita (QoL).
Valutare la prevalenza di CM in una coorte monocentrica di pazienti con MII, provando ad identificare i fattori maggiormente associati al loro sviluppo e chiarire il loro impatto clinico.
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di MII secondo i Criteri Classificativi EULAR/ACR 2017, raccogliendo dati demografici, clinici e sulla QoL.
La QoL è stato valutata tramite Patients Reported Outcomes Measures (PROMs): Short-Form 36 Health Survey (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Subscale (FACIT-F), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando Chi-quadrato, t-test e ANOVA. Valori di p <0,05 sono stati considerati significativi.
Risultati. Sono stati arruolati 179 pazienti con un'età media di 66,4±13,7 anni e una durata media di malattia di 10,0±7,4 anni. Centosedici pazienti (64,8%) erano donne. Settantanove pazienti (44,1%) avevano una dermatomiosite (DM), 71 (39,7%) Polimiosite, 11 (6,2%) DM clinicamente amiopatica, 10 (5,6%) Miosite a corpi inclusi, 6 (3,3%) Miosite necrotizzante immunomediata, 2 (1,1%) DM giovanile.
Il numero medio di CM era di 3,7±2,3 e il numero massimo 10; 99 pazienti (55.3%) avevano almeno 4 CM. Le CM più frequenti erano ipertensione arteriosa e tireopatia (55.3%), dislipidemia (46.9%) e iperuricemia (37.4%); 11 pazienti (6,1%) sono deceduti durante il follow-up per cause cardiovascolari (CV).
Il numero di CM era correlato in maniera diretta ad età, sesso femminile, e pregressa assunzione di almeno 3 immunosoppressori (p<=0.05). Nessuna CM, né la loro combinazione, è risultata associata ad aumentata mortalità.
Il numero di CM era inversamente correlato con il dolore fisico (p=0,001), la vitalità (p=0,016) e i domini di salute fisica (p=0,002) di SF-36.
Conclusioni. Questi dati confermano la complessità clinica delle MII. Per quanto l'accumulo di CM non sembri associarsi ad un'aumentata mortalità in maniera diretta, è interessante notare come la mortalità osservata sia risultata associata a cause CV, che rappresentano le CM prevalenti nella coorte. Oltre all'età, anche il sesso femminile e il numero di IS assunti, sono risultati fattori di rischio per il loro sviluppo. Infine, l'accumulo di CM può compromettere la QoL, in particolare in relazione alla salute fisica e alla percezione del dolore. Tali risultati, benchè preliminari, potrebbero aiutare nella progettazione di strategie cliniche e terapeutiche mirate a ridurre lo sviluppo di CM e ad ottimizzarne la gestione, permettendo di aumentare la sopravvivenza e migliorare la QoL dei malati.

INDEX

PO:23:071

ALTERAZIONI CAPILLAROSCOPICHE NELLA SINDROME ANTISINTETASICA: IMPATTO DEGLI ANTICORPI anti-Ro

M. Grigis, F. Bottazzi, V. Codullo, G. Zanframundo, G.P. Grieco, M. Guerini, D. Sorace, L. Cavagna
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La sindrome anti-sintetasica (ASSD) è una connettivite che si manifesta caratteristicamente con la triade interstiziopatia polmonare (ILD), artrite e miosite e con manifestazioni d'accompagnamento (febbre, 'mani da meccanico' e fenomeno di Raynaud - FdR). Alcuni studi hanno descritto anomalie capillaroscopiche dei pazienti con ASSD1, quali ectasie, aree di neoangiogenesi, microemorragie, fino a dei pattern SSc-like (SD), indipendentemente dalla presenza di FdR.
Materiali e metodi. Questo lavoro si propone di descrivere le alterazioni capillaroscopiche riscontrate nei pazienti con ASSD e la loro eventuale associazione con la positività degli anticorpi anti-Ro. È infatti nota la correlazione tra la positività a tali anticorpi, presenti nel 40-60% delle ASSD, e lo sviluppo di fenotipi clinici più severi, in particolare caratterizzati da ILD a esordio più precoce, severo e acuto2.
Risultati. Abbiamo analizzato le immagini capillaroscopiche dei 52 pazienti con ASSD afferiti presso l'ambulatorio connettiviti nel corso del 2023. Di questi, solo il 17.3% presenta un esame capillaroscopico nella norma, mentre i restanti delle anomalie aspecifiche (53.9%) o dei quadri di SD pattern (28.8%). Le alterazioni più frequentemente evidenziate sono la presenza di ectasie (>20 um) o megacapillari (>50 um) (57.7%), di capillari tortuosi/ramificati (50%) o di microemorragie (44.2%); in minor misura ectasia del plesso venoso (7,7%), focolai di neoangiogenesi (7,7%) e una ridotta densità del letto capillare (7,7%).
Le anomalie si riscontrano nell'87% dei pazienti Jo1, nel 100% dei PL7, nel 50% dei PL12, e in nessuno dei pazienti OJ. I pazienti con Ro/SSa, indipendentemente dall'anticorpo antisintetasi presentato, hanno anomalie nel 73% dei casi, mentre quelli anti-Ro negativi nel 92.3% (p=0.09). Si rileva uno SD pattern nel 30.8% dei pazienti anti-Ro positivi e nel 26.9% in quelli anti-Ro negativi (p=0.76). La fenotipizzazione degli anticorpi anti-Ro era disponibile in 23 pazienti su 26 e in tutti i casi si è identificata la positività degli anti-Ro52.
Conclusioni. Si conferma la presenza di significative alterazioni del microcircolo nei pazienti con ASSD, in particolare, anti-Jo1 o -PL7 positivi. La doppia positività per anticorpi ASSD-specifici e anti-Ro/SSa non sembra modificare la severità dei quadri capillaroscopici, al contrario di quanto avviene per le manifestazioni cliniche.

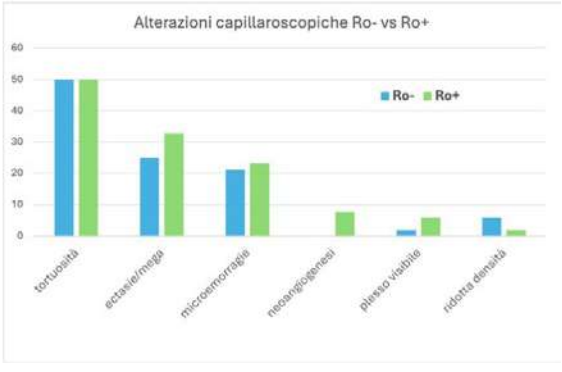
BIBLIOGRAFIA

1. Sebastiani M, et al. Nailfold Capillaroscopy Characteristics of Antisynthetase Syndrome and Possible Clinical Associations: Results of a Multicenter International Study. J Rheumatol. 2019 Mar; 46(3): 279-84. doi: 10.3899/jrheum.180355. Epub 2018 Nov 15.
2. Bozzalla-Cassione E, et al. Anti-Ro52 antibodies positivity in antisynthetase syndrome: a single centre cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2022 May; 40 (Suppl.) 134(5): 27-31. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bjb2gf. Epub 2022 Mar 18.





	Ro negativi 26 (50%)					Ro positivi 26 (50%)					
	Jo1	Ej	Oj	Pl7	Pl12	Jo1	Ej	Oj	Pl7	Pl12	Totale n (%)
tot n (%)	15 (57,7)	0 (0)	1 (3,8)	8 (30,8)	2 (7,7)	22 (84,6)	3 (11,5)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	52 (100)
Cps normale	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	1 (3,8)	6 (23,1)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (17.3)
Cps aspecifica	10 (38,4)	0 (0)	0 (0)	6 (23,1)	1 (3,8)	8 (30,8)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	28 (53.8)
SD pattern	5 (19,2)	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	8 (30,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (28.8)



INDEX

PO:23:072

PULMONARY PROGRESSIVE FIBROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

A. Rai [1], V. Venerito [2], M. Cazzato [3], G. Sambataro [4], S. Gentileschi [5], C. Canofari [6], F. Atzeni [7], S. Cerri [1], D. Andrisani [8], C. Vacchi [8], G. Cassone [8], D. Giuggioli [1,8], C. Salvarani [1,9], M. Sebastiani [10], A. Manfredi [8]

[1]University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [2]University of Bari; [3]Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa; [4]University of Catania; [5]University of Siena; [6]Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; [7]University of Messina; [8]Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena; [9] Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia; [10]University of Parma

Background. A poor prognosis is well defined in patients with IPF, typically characterized by a fibrosing progressive disease. A similar clinical behaviour has been described also in patients with ILD related to CTDs and rheumatoid arthritis (RA), but specific data for each rheumatic disease are lacking. Moreover, heterogeneity in CTDs and RA suggests possible different associations between radiologic patterns and ILD progression in the different rheumatic conditions.

Objectives. To investigate possible differences in clinical behaviour of RA and primary Sjogren's syndrome (pSS) patients with fibrosing ILD according to the radiological patterns (UIP vs non UIP).

Methods. In a cross-sectional, multicentre Italian study, we enrolled consecutive RA-ILD and pSS-ILD patients with a follow-up of at least two years. According to radiologic and functional findings, patients were defined as progressive ILD in case of a relative decline in FVC >/=10% predicted and/or a relative decline in FVC >/=5% predicted associated to an increased extent of fibrotic changes on chest HRCT in a 24 month-period.

Results. Among 206 RA-ILD and pSS-ILD patients observed in a 12 month-period, 146 had a fibrosing ILD pattern at HRCT (99 RA-ILD and 47 pSS-ILD cases). Median age was similar (73 yo (48-92) and 74 (42-84) for RA and pSS respectively) such as the prevalence of smokers. Among RA-ILD patients, 68 subjects (68.7%) had UIP, while other patterns are recorded in 31 (31.3%; 15 NSIP and 16 other patterns). In pSS patients, UIP was recorded in 24 cases (51.5%) and other patterns in 23 (48.5%; NSIP in all cases). Overall, a progressive pulmonary fibrosis (PPF) was detected in 49 patients with RA (49.5%) and 28 with pSS (59.6%), without significant difference between the two diseases.

Analysing ILD progression according to HRCT patterns of ILD, a UIP had a PPF behaviour in 54.4% and 50% of cases, in RA and pSS respectively ($p > 0.5$), while a PPF was observed in 38.7% and 69.6% of cases with an ILD pattern different from UIP in RA and pSS, respectively ($p=0.03$). No difference was observed between pSS and RA patients with PPF regarding age, sex, and smoking habit. Of interest, ILD preceded the diagnosis of the rheumatic diseases in 84.2% and 23.3% of cases with PPF in pSS and RA, respectively ($p<0.001$).

Conclusion. The prevalence of PPF is similar in RA and pSS patients with fibrosing ILD representing about the 36% of all ILD patients for both diseases. While progression observed for UIP pattern was similar for pSS and RA, our study revealed a significantly more frequent progression for non UIP pattern in pSS patients. These observations suggest the need of a careful evaluation at baseline and during follow-up in pSS patients with fibrosing features of ILD regardless HRCT pattern.

INDEX

PO:23:073

INTERSTITIAL LUNG DISEASE AT THE ONSET OF PRIMARY SJÖGREN'S DISEASE: DATA FROM A MONOCENTRIC COHORT

D. Catameró, S. Stano, F. Cacciapaglia, M. Giannotta, D. Domanico, M. Capodiferro, V. Spedicato, M. Morrone, A. Napoletano, G. Lopalco, F. Iannone
Università degli Studi di Bari

Objectives. Sjogren's disease (SjD) is a systemic autoimmune condition typically characterized by exocrinopathy and dryness. Interstitial lung disease (ILD) represents the most frequent and severe pulmonary complication in primary (p)SjD (1, 2). However, limited data are reported about the characteristics of SjD-ILD patients in the Italian population. This study aimed to assess the prevalence of ILD in a monocentric pSjD cohort and to investigate clinical and laboratory features associated with this manifestation.
Methods and materials. Patients fulfilling the 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for pSjD were retrospectively included (3). A visiting physician assessed the presence of ILD and confirmed it with pulmonary function tests and lung high-resolution computed tomography (HRCT). Clinical, serological, and instrumental findings were analyzed using GraphPad Prism software (v. 9.5.1) and appropriate statistical tests.
Results. The cohort included 187 pSjD patients (177 female - 94.6%, median age (IQR) of 59 (51-70)) of whom 22 (11.2%) presented with ILD at lung HRCT scan (20 female - 90.9%, median age (IQR) of 67 (56-72)). No patients were smokers. The most frequently observed ILD pattern was nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), present in 13 patients (59.1%), followed by usual interstitial pneumonia (UIP) in 4 (18.2%), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) in 3 (13.6%) and cryptogenic organizational pneumonia (OP) in 2 (9.1%) patients. The onset of respiratory manifestations was as frequent as "sicca" symptoms among pSjD-ILD patients. Patients with pSjD-ILD were significantly older (p=0.01) and more frequently started an immunosuppressive agent (p=0.04) compared to pSjD without ILD. However, treatment with steroids and/or pilocarpine was similar between the two groups. As expected, respiratory symptoms such as dyspnoea on exertion ($p<0.0001$) and an impaired predicted %DLCO (p=0.02) were significantly more frequent in pSjD-ILD patients, although predicted %FVC was similar between groups. Other clinical and laboratory findings, such as gender, symptoms duration, extra-glandular manifestations, serological and autoantibody profiles, specifically anti-SSA/Ro and anti-SSB/La, were not significantly different between the two groups. Fatigue VAS was considerably higher in pSjD-ILD patients (p=0.002), although dryness VAS and pain VAS were similar between the two groups. Consequently, no statistically significant differences in ESSDAI and ESSPRI were detectable between the two groups.
Conclusions. Dyspnoea, fatigue, and an impaired predicted %DLCO are prominent features of ILD involvement potentially detectable in about 10% of pSjD patients already at disease onset. NSIP represents the most frequent pattern, even if UIP, LIP or OP may occur. As clinical features of lung involvement are primarily non-specific, pSjD patients should be carefully evaluated and screened to intercept ILD early.

REFERENCES

1. Sambataro G, et al. Autoimmun Rev. 2020; 19(2): 102447.
2. Luppi F, et al. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126(4): 291-300.
3. Shiboski CH, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 9-16.

INDEX

PO:23:075

IL COINVOLGIMENTO DEL MICROCIRCOLO NELLE MIOSITI INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: STUDIO CAPILLAROSCOPICO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

J. Landro [1], I. Bisconti [1], M. Cadar [1], F.R. Di Ciommo [1], E. Platania [1], M. Salerno [1], D.M. Reza Beigi [1,2], G. Pellegrino [3], R. Priori [1], C. Alessandri [1], R. Scrivo [1], A. Gattamelata [1], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]

[1]Policlinico Umberto I, Roma; [2]Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei; IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano

Dermatomiosite (DM) e Polimiosite (PM) sono miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) a patogenesi autoimmune, che spesso presentano anomalie microvascolari, come dimostrano i reperti bioptici di cute e muscolo e le manifestazioni cutanee quale il rash eliotropo.

La video-capillaroscopia (NVC) permette di studiare le anomalie capillaroscopiche del microcircolo. La presenza di uno scleroderma-like pattern (SL), caratterizzato da rilevanti anomalie morfologiche, sovvertimento dell'architettura e del network capillare con significativa riduzione della densità capillare, fenomeni di neoangiogenesi ed emorragie, è stata descritta in circa il 70% dei pazienti con DM, associata all'impegno cutaneo e alla positività per gli anticorpi anti TIFF1. Inoltre, nei pazienti con DM è stata riportata un'associazione significativa tra lo SL pattern, un impegno muscolare più severo e livelli più elevati di CK.

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato valutare le caratteristiche capillaroscopiche in pazienti con IIM, ricercando eventuali associazioni con i parametri clinici e laboratoristici.

Materiali e metodi. Per ciascun paziente sono stati registrati 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 e di neoangiogenesi, con attribuzione di uno score semiquantitativo (0-3).

Risultati. Sono stati arruolati 39 pazienti (età mediana 55.54 anni, IQR 46-64; F/M 27/12), di cui 20 (51.3%) affetti da PM e 19 (48.7%) da DM, in accordo con i criteri di Bohan e Peter. In Tab. 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche dei pazienti. La Tab. 2 riporta il confronto dei parametri capillaroscopici esaminati tra pazienti con PM e DM.

Rispetto ai pazienti con PM, in quelli con DM era significativamente più frequente uno SL pattern (p=0.001), un numero maggiore di megacapillari (p=0.022), di capillari di lunghezza (p=0.047) e distribuzione (p=0.013) irregolari, nonchè una ridotta densità capillare (p=0.007). Anche lo score semiquantitativo è risultato significativamente più alto (>1) nelle forme DM rispetto alle PM (p=0.024). La presenza dello SL pattern e la ridotta densità capillare erano significativamente associate all'interessamento cutaneo (p=0.01 e p=0.048, rispettivamente). Per quanto riguarda i parametri laboratoristici, è emersa un'associazione significativa tra presenza di megacapillari e positività per anticorpi anti-MDA5 (p=0.049) e, tra presenza di neoangiogenesi e positività per anticorpi TIFF1 (p=0.020).

Conclusioni. Il nostro studio conferma la frequente presenza di alterazioni alla NVC in corso di IIM, in particolare nella DM, dove il rilievo di uno SL pattern capillaroscopico, insieme ad alcune delle alterazioni più rilevanti quali i megacapillari e la ridotta densità delle anse, potrebbero a nostro parere contribuire ad una migliore conoscenza del coinvolgimento del microcircolo, espandendo le possibilità diagnostiche in questa specifica forma di IIM. Fondamentale per questo un ampiamento della casistica ed una valutazione prospettica dei pazienti.

Tab 1

	IIM N=39	DM N=19	PM N=20
Età, mediana (IQR)	54 (46 64)	55 (52 67.5)	53 (44 59)
Femmine, n (%)	27 (69.23%)	13 (68.42%)	14 (70%)
Anni dalla diagnosi alla capillaroscopia, mediana (IQR)	1 (0-3.5)	0 (0-3)	1 (0-5)
Impegno cutaneo, n (%)	22 (56.41%)	17 (89.47%)	5 (25%)
• Rash eliotropo, n (%)	8 (20.51%)	7 (36.84%)	1 (5%)
• Papule di Gottron, n (%)	16 (41.02%)	11 (57.89%)	3 (15%)
• V-sign, n (%)	10 (25.64%)	10 (25.64%)	0
• Mani da meccanico, n (%)	4 (10.25%)	1 (5.26%)	3 (15%)
Miosite, n (%)	32 (82%)	14 (73.68%)	18 (90%)
Miocardite, n (%)	3 (5.12%)	0	3 (15%)
Disfagia, n (%)	11 (28.20%)	7 (36.84%)	4 (20%)
Artrite, n (%)	8 (20.51%)	5 (26.31%)	3 (15%)
Fenomeno di Raynaud, n (%)	9 (23.07%)	3 (15.78%)	6 (30%)
Interstiziopatia, n (%)	20 (51.28%)	8 (42.10%)	12 (60%)
Storia di neoplasia, n (%)	4 (10.25%)	2 (10.52%)	2 (10%)

Tab 2

	DM N=19	PM N=20	*p*
Scleroderma pattern like, n (%)	14 (73.68%)	4 (20%)	0.0012**
Score>1, n (%)	14 (73.68%)	7 (35%)	0.0248*
Presenza di megacapillari, n (%)	11 (57.89%)	4 (20%)	0.0225*
Densità capillare ridotta, n (%)	16 (84.21%)	8 (40%)	0.0079**
Presenza di emorragie, n (%)	12 (63.15%)	10 (50%)	ns
Distribuzione irregolare, n (%)	17 (89.47%)	10 (50%)	0.0138*
Lunghezza irregolare, n (%)	19 (100%)	15 (75%)	0.0471*
Neoangiogenesi, n (%)	5 (26.31%)	1 (5%)	ns

*$p<0.05$, **$p<0.01$

INDEX

PO:23:076

IL RUOLO DELLA PROTEINA C REATTIVA NELLA MALATTIA DI SJÖGREN

L.P. Di Corcia [1], A. Marino [1], I. Genovali [1], A. Pilato [1], L. Navarini [1,2], M. Vomero [1], D. Currado [1,2], L. La Barbera [3], R. Irace [4], P. Conigliaro [5], V. Pavlyc [6], V. Guardo [7], G. Carlino [8], R.D. Grembiale [9], A. Iagnocco [7], P. Cipriani [6], M.S. Chimenti [5], F. Ciccia [4], G. Guggino [3], R. Giacomelli [1,2], O. Berardicurti [1,2]

[1]Research Unit of Immuno-Rheumatology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; [3]Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Section, Palermo; [4]Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [5]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica Università di Roma Tor Vergata, Roma; [6]Division of Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [7]Academic Rheumatology Centre, AO Mauriziano Torino, DSCB Università degli Studi di Torino; [8]Servizio di Reumatologia, Polimabulatorio Ugento, ASL Lecce; [9]Rheumatology Research Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro

Scopo del lavoro. La malattia di Sjögren (MS) è una malattia sistemica autoimmune che colpisce le ghiandole esocrine, particolarmente le ghiandole salivari e lacrimali e la cui presentazione clinica può variare dalla semplice sindrome sicca fino al coinvolgimento sistemico.
I marker immunologici noti per essere associati alla severità della MS sono il fattore reumatoide, l'ipergammaglobulinemia e l'ipocomplementemia, indici di attivazione B-cellulare, tuttavia sono scarsi i dati sul ruolo dei marker di infiammazione, come la PCR.
L'obiettivo del nostro studio è quello di analizzare i valori di PCR in una coorte di pazienti con MS per valutare le caratteristiche cliniche e biologiche dei pazienti con elevati livelli di PCR, e la loro associazione con la severità della malattia.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio multicentrico, trasversale e osservazionale su pazienti affetti da MS secondo i criteri ACR/EULAR 2016.
In particolare, abbiamo stratificato i pazienti sulla base dei valori di PCR al basale, ed identificato 2 gruppi di pazienti, uno con PCR elevata e l'altro con PCR nella norma. Le differenze tra i due gruppi sono state analizzate utilizzando test non parametrici per le variabili continue ed il test del chi-quadrato per le variabili dicotomiche. È stata eseguita una regressione lineare per valutare l'associazione tra i livelli di PCR e la variazione dell'attività di malattia dopo un anno di osservazione.
Risultati. Le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche della popolazione in studio sono riportate nella Tabella 1. 474 partecipanti sono stati inclusi nello studio, con età media di 52 anni (52.2±12.6). Di questi, 67 pazienti costituivano il gruppo con PCR elevata e 336 il gruppo con PCR normale.
Nel gruppo dei pazienti con PCR elevata i valori medi di ESSDAI (p=0.001), gammaglobuline (p=0.002) e Fattore Reumatoide (p=0.001) risultavano maggiori che nel gruppo con PCR normale, come mostrato in Fig. 1. Inoltre, nel gruppo con PCR elevata si assisteva ad una diminuzione nella media

A

Baseline characteristics	Patients (N = 474)
Female, N (%)	448 (94.5%)
Xerophtalmia, N (%)	419 (88.4%)
Xerostomia, N (%)	424 (89.4%)
ESSDAI at baseline (455), mean (±SD)	3.93 (± 4.96)
ESSDAI domains	
Articular, N (%)	189 (41.5%)
Haematological, N (%)	58 (12.7%)
Biological, N (%)	121 (26.6%)
ESSPRI (338), mean (± SD)	5 (± 2.55)
Focus score (234), mean (+ SD)	1.6 (+ 1.28)
Laboratory markers	
ANA-positive (449), N (%)	371 (82.6%)
Positive anti-Ro antibodies (445), N (%)	316 (71.3%)
Positive anti-La antibodies (438) N (%)	136 (31%)
RF-positive (405), N (%)	162 (40%)
Gammaglobulins g/L (351)	14.06 (± 5.48)
CRP mg/L (403), mean (± SD)	3.62 (± 10.80)
Treatments	
CCS (473), N (%)	216 (45.7%)
HCQ (473), N (%)	309 (65.3%)
MTX, N (%)	80 (16.9%)
RTX, N (%)	40 (8.4%)

Tabella 1- N numerosità campionaria; SD deviazione standard; CCS corticosteroidi; HCQ idrossiclorachina; MTX metotressato; RTX rituximab;

C

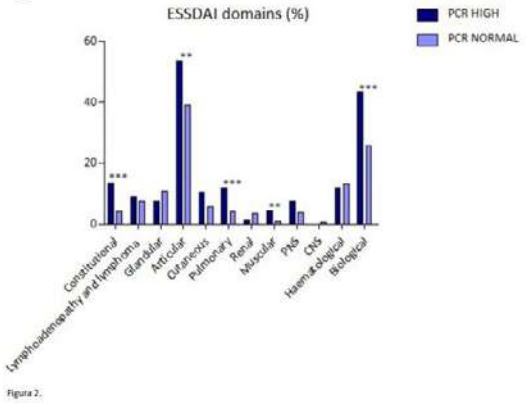


Figura 2.

B

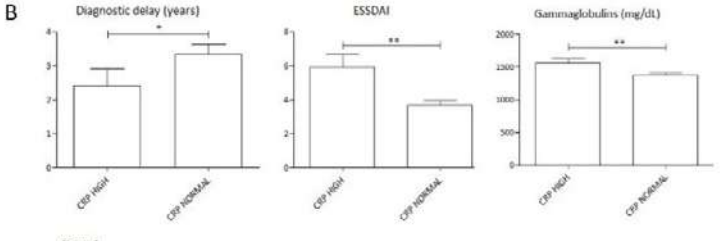


Figura 1.

INDEX

degli anni di ritardo diagnostico (p=0.03), come mostrato in Fig. 1.
I domini costituzionale, articolare, polmonare, muscolare e biologico dell'ESSDAI sono risultati significativamente più coinvolti nel gruppo di pazienti con PCR aumentata rispetto al gruppo con PCR normale, come mostrato in Fig. 2. Infine, i valori di PCR, al baseline, sono inversamente proporzionali alla variazione dell'attività di malattia ad un anno, calcolata come differenza tra i valori dell'ESSDAI al t1 e al t0 (Beta =-0.056, R2 0.042, p=0.00167).
Conclusioni. Questo studio dimostra come i pazienti con PCR elevata abbiano mediamente una maggiore attività di malattia al momento della diagnosi e un minor ritardo diagnostico.
Inoltre, una PCR più elevata al baseline sembra essere associata a una diminuzione dell'attività di malattia a 12 mesi di follow-up.

INDEX

PO:23:077

PREDITTORI DI RIACUTIZZAZIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN PAZIENTI CON MIOSITE INFIAMMATORIA IDIOPATICA: STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE

J. Pelizza [1], S.P. Silva [2], M. Guerini [1], V. Piccin [1], F. Bottazzi [1], G. Zanframundo [1,3], V. Codullo [3], C. Montecucco [1,3], L. Cavagna [1,3]
[1]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia; [2]Unidade Local de Saùde Região de Aveiro (Rheumatology Department), Aveiro, Portugal; [3]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) sono patologie sistemiche con presentazione clinica eterogenea, non limitata alla componente muscolare. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è la manifestazione extramuscolare più comune, essendo riportata sino al 75% dei casi, e il principale fattore di morbilità e mortalità nelle IIM. L'ILD in questi pazienti può presentarsi in maniera acuta e presentare flare nel corso del follow-up, non raramente portando alla comparsa e progressione di fibrosi polmonare. Il controllo dell'ILD appare quindi cruciale nei pazienti con IIM. Spesso, tuttavia, la recidiva di ILD è imprevedibile. Il nostro obiettivo è stato quello di identificare i fattori di rischio per la recidiva di ILD nei pazienti con IIM.
Materiali e metodi. Questo studio osservazionale retrospettivo ha incluso pazienti con IIM secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2017, con ILD, visitati tra marzo 2023 e marzo 2024. I pazienti con anticorpi anti-aminoacil-tRNA sintetasi (ARS) sono stati diagnosticati come sindrome da anti-sintetasi (ASSD). Il flare dell'ILD è stato considerato quando i pazienti hanno avuto almeno due dei seguenti cambiamenti: peggioramento clinico e/o progressione radiologica e/o funzionale (peggioramento FVC>10% e/o DLCO>20%).
Risultati. Abbiamo incluso 71 pazienti, 45 (63,4%) donne, di cui 48 (67,6%) con ASSD, 17 (23,9%) con Dermatomiosite (DM), 3 (4,2%) con Polimiosite e 3 (4,2%) con Scleromiosite. L'età mediana alla diagnosi era di 58 anni (min 27 - max 83) e la durata mediana della malattia all'ultimo follow-up era di 66,5 mesi (min 8 - max 312). Nella nostra coorte 17 (27,0%) pazienti hanno presentato una riacutizzazione dell'ILD con necessità di terapia: 10 (58,8%) con ASSD, 5 (29,4%) con DM e 2 (11,8%) con PM. Non si sono riscontrate differenze statistiche tra i sottogruppi di pazienti affetti da IIM riguardo lo stato anticorpale, la durata di malattia o la clinica di presentazione. Rispetto ai casi di IIM osservati, i pazienti con una riacutizzazione dell'ILD erano più anziani all'esordio della malattia (57; 30-80 vs. 62; 77-78, p=0,049) e avevano più frequentemente una storia di neoplasia (2; 4,3% vs. 4; 23,5%, p=0,041). Nell'analisi multivariata, il tabagismo attivo (OR 18,99; 1,16-310,53, p=0,030) è stato un fattore predittivo indipendente di riacutizzazione dell'ILD nei pazienti con IIM, indipendentemente dal sesso e dall'età alla diagnosi.
Conclusioni. Nella nostra coorte, il fumo attivo era un fattore predittivo indipendente di riacutizzazione dell'ILD. Non abbiamo riscontrato differenze nei sottogruppi di miosite né negli anticorpi come ARS, anti-MDA5 o anti-Ro52, come descritto in letteratura. Come in altre patologie reumatologiche è necessario prestare particolare attenzione al tabagismo, che è una causa nota di peggioramento della malattia, soprattutto nel coinvolgimento polmonare.

INDEX

PO:23:078

DERMATOMIOSITE COME MANIFESTAZIONE PARANEOPLASTICA ASSOCIATA AL CARCINOMA DELLA COLECISTI: CASO CLINICO E OVERVIEW DELLA LETTERATURA

B.L. Palermo [1], M.C. Gerardi [1], D.A. Filippini [1], A. Zironda [2], A. Fasiello [1], A. Bertolucci [1], A. Adinolfi [1], L. Belloli [1], C. Casu [1], M. Di Cicco [1], C. Gagliardi [1], M. Longhi [1], M. Schettino [1], G. Segatto [1], N. Ughi [1], E. Verduci [1], O.M. Epis [1]
[1]Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Chirurgia Generale, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Circa un paziente su quattro riceve una diagnosi di neoplasia nei 3 anni che precedono o che seguono l'esordio di una miopatia infiammatoria, soprattutto nei casi di dermatomiosite (DM) e in presenza di specifici autoanticorpi come gli anti-fattore trascrizionale intermedio 1-gamma (TIF1-gamma). Il trattamento di queste condizioni implica la combinazione di terapie antitumorali e immunosoppressive. I tumori più frequenti sono il carcinoma mammario, polmonare, ovarico e colorettale (1).

Materiali e metodi. Presentiamo il caso di un adenocarcinoma della colecisti accompagnato da dermatomiosite paraneoplastica e revisioniamo la letteratura esistente riguardo questa rara associazione.

Caso clinico - Risultati. Uomo filippino di 51 anni con recente diagnosi di diabete mellito tipo 2, valutato a 02/2024 per un rash cutaneo insorto da 6 mesi e debolezza dei muscoli prossimali. L'esame obiettivo evidenziava ipostenia dei cingoli e degli estensori del collo, marcato rash eliotropo, eritema a livello di scollato, dorso, addome e superfici estensorie degli arti, papule di Gottron (Figura 1). Agli esami bioumorali modesta elevazione delle transaminasi e della gamma-glutamiltransferasi, creatinchinasi e indici di flogosi nella norma. Iniziava prednisone 1 mg/kg e veniva ricoverato nel nostro reparto: l'elettromiografia confermava una miopatia infiammatoria; si escludeva il coinvolgimento cardiopolmonare; si riscontrava positività per anti-TIF1-gamma. La risonanza addome mostra-

Autore e anno	Età	Sesso	Stadio	Interessamento cutaneo	Interessamento muscolare	CK (UI/ml)	Auto-anticorpi	Terapia	Outcome	Prognosi
Lewis et al, 1962	72	F	NN	Rash agli arti superiori e al tronco	Ipostenia prossimale, disfagia	NN	NN	PD	NN	Deceduta
Yiannopoulos et al, 2002	75	F	III	Papule di Gottron Rash eliotropo	Ipostenia collo e spalle, disfagia	350	ANA 1:160 fine speckled	MPD Colecistectomia	Miglioramento	Deceduta
Kundu et al, 2005	44	F	III	Rash al volto e al collo	Mialgie, astenia	1659	NN	PD	Miglioramento	NN
Narasimhaiah et al, 2011	65	F	III	Rash al tronco Rash eliotropo	Ipostenia prossimale, disfagia	1287	ANA	NN	Miglioramento	Deceduta
Ni et al, 2013	67	F	III	Rash al volto e collo Rash eliotropo Papule di Gottron	Nessuno	61,7	ANA 1:320 speckled	Colecistectomia HCQ	Completa risoluzione	Viva
Babak et al, 2013	68	F	II	Nessuno	Ipostenia e mialgie prossimali	22250	Negativi	PD Colecistectomia	Completa risoluzione	Viva
Sawada et al, 2014	90	F	III	Papule di Gottron Rash eliotropo	Ipostenia prossimale	7811	ANA	PD Colecistectomia	Miglioramento	Deceduta
Jurcic P., 2015	48	F	IV	Rash al volto Papule di Gottron	Mialgie ai cingoli, disfagia	308	ANA	MPD Colecistectomia Gemcitabina + cisplatino	Aggravamento	Deceduta
Paul et al, 2020	64	M	IV	Rash al volto e tronco Rash eliotropo Papule di Gottron	Ipostenia prossimale, disfagia	NN	NN	NN	NN	NN
Kuroda et al, 2022	75	F	IV	Nessuno	Mialgie ai cingoli, disfagia	2342	TIF1-γ	PD Gemcitabina + cisplatino	Miglioramento	Deceduta

Tabella 1. Revisione dei case report che descrivono un'associazione tra miosite e carcinoma della colecisti. CK=creatinchinasi; NN=non noto; ANA=anticorpi antinucleo; TIF1-γ= transcription intermediary factor 1-gamma; PD=prednisone; MPD=metilprednisolone; HCQ=idrossiclorochina



Figura 1. Da sinistra a destra: rash al volto, edema ed eritema periorbitario; eritema al decolléte e all'addome; rash sulla superficie estensoria delle cosce; papule di Gottron alle metacarpofalangee.

INDEX

va una massa aggettante (4x1,7cm) con spiccato contrast enhancement al corpo della colecisti. Si eseguiva colecistectomia laparoscopica: l'esame istologico rivelava un adenocarcinoma della colecisti scarsamente differenziato infiltrante focalmente il tessuto adiposo. Iniziavaimmunoglobuline endovena (IVIg) 2g/kg per 5 giorni, proseguite a cadenza mensile dopo la dimissione, con miglioramento delle lesioni al tronco e agli arti oltre che della stenia.

Discussione. La ricerca dei termini 'myositis', 'dermatomyositis' e 'gallbladder cancer' in PubMed ha individuato 10 case report in inglese tra il 1963 e il 2022 che descrivono una correlazione tra miosite e carcinoma della cistifellea (Tabella 1). Diversamente dal nostro paziente, in 9 casi su 10 si trattava di donne con età media intorno ai 67 anni. Due pazienti avevano un coinvolgimento esclusivamente muscolare, mentre un solo caso mostrava una DM amiopatica. In 6 casi era presente disfagia, assente nel nostro paziente. Gli anticorpi anti-TIF1-gamma erano positivi in un paziente, ma il pannello miosite-specifico non è stato testato in tutti i casi. Nella maggior parte dei casi, il trattamento del tumore associato alla terapia steroidea migliorava e in due pazienti risolveva completamente il quadro cutaneo e muscolare. Nel nostro caso la terapia steroidea ha contribuito alla regressione del deficit stenico; tuttavia, l'aggiunta delle IVIg si è resa necessaria per controllare le manifestazioni cutanee.

Conclusioni. Il carcinoma della colecisti dovrebbe essere sempre preso in considerazione tra le neoplasie che possono essere complicate da una dermatomiosite.

BIBLIOGRAFIA

1. Oldroyd, A.G.S. et al. Nat Rev Rheumatol. 2023; 19, 805-17.

INDEX

PO:23:079

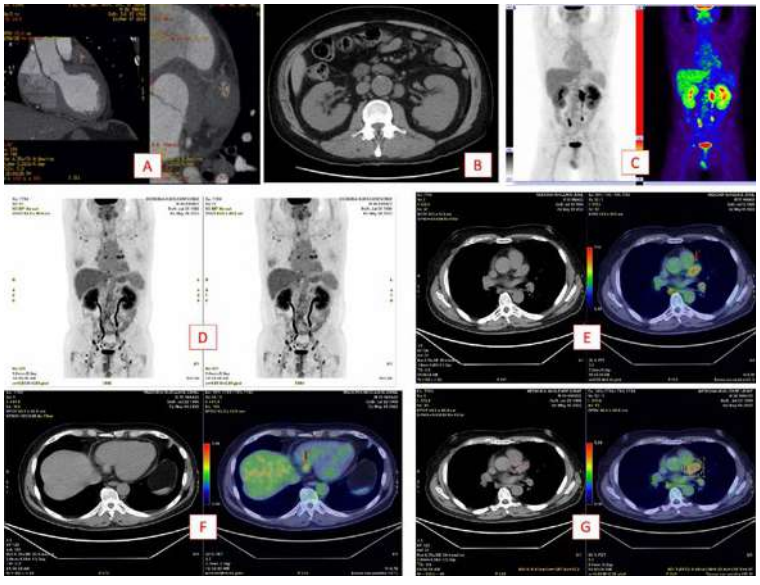
GESTIONE EFFICACE DI UN RARO CASO DI VASCULITE CORONARICA ASSOCIATA A LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

V. Manfrè, M.T. Rizzo, S. Longhino, E. Treppo, S. De Vita, L. Quartuccio
Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università degli Studi di Udine

Introduzione. Nella sindrome di Sjögren (pSS) le manifestazioni di impegno cardiovascolare (CV) possono spaziare da forme subcliniche, in un quadro di elevato rischio CV, a entità rare come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLCBL) a coinvolgimento cardiaco. Ad oggi non vi sono casi in letteratura di vasculite coronarica isolata in pazienti affetti da pSS complicata da DLCBL.
Caso clinico. Esponiamo il caso di G.R., 57 anni, uomo, affetto da pSS dal 2013 (sicca, fenomeno di Raynaud; porpora e artralgie trattate con idrossiclorochina e colchicina; biopsia labiale e ecografia di ghiandole salivari maggiori compatibili; positività ANA e FR; C4 ridotto; ENA, crioglobuline, anti-CCP negativi). In anamnesi: familiarità per infarto miocardico acuto in età precoce; proteinuria di Bence Jones isolata. A marzo 2019 veniva ricoverato per dolore toracico acuto, dispnea, sottoslivellamento ST all'ECG, con diagnosi di NSTEMI. Alla coronarografia: occlusione critica monovascolare trombotica dell'arteria discendente anteriore (DA), associata a dilatazione aneurismatica di DA e della coronaria destra (CD), confermate a coronaro TC come espressione di interessamento infiammatorio [A]. Tali dati, vista la flogosi sistemica (PCR 50 mg/L), l'assenza di altro interessamento d'organo o anomalia laboratoristica, portavano a diagnosi di vasculite coronarica isolata in pSS. Il paziente veniva trattato con metilprednisolone (3 boli da 500 mg ev poi 1 mg/kg con tapering graduale), con miglioramento. All'angioTC addome di approfondimento emergeva però una massa renale sinistra con adiacenti linfadenomegalie "bulky". Seguiva PET/TC: captazione della massa renale (SUVmax 14.2), dei linfonodi adiacenti (SUVmax 13.1) e altre diffuse stazioni linfonodali [B-C]. L'esame istologico della massa renale poneva diagnosi di DLCBL. Veniva effettuata chemioterapia R-COMP, con remissione clinica, laboratoristica e imaging del linfoma, e delle manifestazioni vasculitiche e di pSS, fino a marzo 2022, quando riemergeva attività clinico-biologica di pSS (sicca, fenomeno di Raynaud; aumento di FR, gammaglobuline, CD19; riduzione C4). Inoltre, a rivalutazione coronaro TC: aumento degli aneurismi coronarici; alla PET/CT: captazione di linfadenopatie e di aneurismi coronarici, sospetta per ricorrenza di malattia vasculitica e linfoproliferativa [D-G]. La biopsia di un linfonodo periferico captante mostrava iperplasia linfocitaria priva di malignità. Dopo discussione multidisciplinare, si concludeva per diagnosi di interessamento linfonodale e coronarico da malattia linfoproliferativa indolente in pSS. Il paziente veniva quindi trattato con Rituximab (induzione 1 gr x 2 con mantenimento 1 gr/6 mesi) con remissione clinica, laboratoristica e imaging persistente. Conclusioni: questo caso supporta l'eterogeneità clinica caratteristica della pSS, e deve stimolare il Reumatologo a considerare attentamente tutte le possibili rare manifestazioni extraghiandolari e linfoproliferative, quanto i fattori di rischio cardiovascolare di questa malattia, al fine di ottenere una pronta diagnosi e un trattamento efficace delle stesse.

BIBLIOGRAFIA

Atzeni F, et al. 2022.
Santos CS, et al. 2023.
Farrukh L, et al. 2023.



INDEX

PO:23:080

TREATMENT STRATEGIES IN PATIENTS AFFECTED BY IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: THE EXPERIENCE OF A SINGLE-CENTER IN LOMBARDIA

C. Festorazzi [1,2], V. Canti [1], R. De Lorenzo [1,2], F. Farina [1,2], A. Fumagalli [1], L. Bosco [1,2], S. Previtali [1], P. Rovere-Querini [1,2]
[1]Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduction and aim of study. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are autoimmune diseases characterized by chronic inflammation of the skeletal muscle, leading to progressive muscle weakness and disability. Treatment of IIM is aimed at reducing muscle inflammation and damage and is based on immunosuppressive drugs. Many patients require multiple lines of therapy to achieve disease remission. Poor response to first-line treatment often leads to disease relapse, making refractory IIM a significant clinical challenge in managing these diverse conditions effectively.
In this study we wanted to describe real-life data on immunosuppressive treatment strategies used in patients with IIM.
Methods. Data from 71 patients with IIM prospectively followed in the IIM outpatient clinic of Inflammatory Myopathies at San Raffaele Hospital in Milan were collected between 2010 and April 2024. Disease activity, laboratory analyses including creatine kinase (CK) levels and treatment strategies were recorded at each outpatient visit.
Results. 8 out of 71 patients were not included in the study as they were diagnosed with inclusion body myositis and were not on medical therapy. Therefore our population included a total of 63 patients. The mean age at diagnosis was 56.2 years (±13.3) with a predominant female distribution (59%). 38 out of 63 (60%) were diagnosed with polymyositis and 25 out of 63 (40%) with dermatomyositis. The median CK levels before treatment were substantially higher (1001, IQR 320-2842) compared to after treatment (132, IQR 80-197). At disease onset all the patients were prescribed corticosteroid treatment with a median dosage of oral 40 mg (IQR 25-50). Methotrexate was the most prescribed first-line treatment strategy (38%), followed by azathioprine (25%) and mycophenolate (22%). Other first-line treatments included antiCD20 therapy, Rituximab, (5%), hydroxychloroquine (5%), cyclosporine (3%), and intravenous immunoglobulins at the dosage of 2 mg/kg (2%). In 39 out of 63 (62%) patients first-line treatment was interrupted, mainly due to inefficacy (n=34; 54%) or intolerance (n=9; 14%). The median number of lines of therapy used was 2 (IQR 1-3). A considerable proportion of patients (38%) required 3-5 lines of therapy. In 8% of the patients more than 7 lines of therapy were used to reach disease remission. 45 out of 63 patients (71%) were not on corticosteroid therapy at remission.
Conclusions. These findings highlight the complexity of managing patients with IIM. Moreover, we observed in our cohort of patients a high variability in treatment response. Further research is necessary to optimize therapy strategies and improve clinical outcomes in these patients.

INDEX

PO:23:081

MDA5+ DERMATOMYOSITIS: CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES AT DISEASE ONSET IN A MONOCENTRIC COHORT OF CAUCASIAN PATIENTS

G. Fontana, M. Fredi, I. Cavazzana, F. Franceschini
Unità di Reumatologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody (MDA5) identifies a subtype of dermatomyositis (DM) characterized by severe skin and lung manifestations and mild or absent muscle involvement. This work aims to describe the clinical, laboratory and instrumental features of Caucasian MDA5+ DM patients.

Materiali e metodi. This retrospective study included a cohort of 14 Caucasian MDA5+ DM patients, followed in a single center from 2007 to 2024. Clinical, laboratory and instrumental data were obtained from medical charts. MDA5 was detected by immunoblot (71%) and by immunoprecipitation assay (29%).

Risultati. Demographic, clinical, laboratory and instrumental data at DM onset are reported in table 1. At onset, 13 patients presented skin involvement (93%), with skin rash on trunk, limbs and face in 50%, Gottron papules at hands in 79% and skin ulceration in 43% of cases. In one patient, skin ulcerations were complicated by osteomyelitis. Calcinosis was recorded in 3 patients (21%) during follow-up (after a median follow up of 21 months).

Ten patients (71%) showed interstitial lung disease (ILD): asymptomatic in 4 and with dyspnea and cough in 6 cases. Two patients (14%) developed rapidly progressive ILD (RP-ILD), in one case requiring oxygen therapy after 8 months after DM onset.

Six months after disease onset, chest high-resolution computed tomography (HRCT) worsened in 4 patients (40%): 2 patients developed mediastinal emphysema and 1 pneumomediastinum. Myalgia and proximal weakness were recorded in 4 patients (28%).

Patients with skin ulceration at disease onset (n. 6) less frequently showed lymphopenia (i.e.: lymphocytes <1100/mm^3) compared with cases without skin ulcers (p=0.045).

Patients with lymphopenia at DM onset (n. 8) had a lower risk of developing calcinosis compared with cases with normal lymphocyte values (p 0.02).

Age at disease onset was higher in the 9 patients who were MDA5+ and Ro52+ (64%) compared with anti-Ro52- patients (median age: 57 vs 43 years, p=0.021). Ro52+ patients presented more frequent joint involvement (p=0.03) and higher C-reactive protein (CRP) values at disease onset (median 15 vs 1.6 mg/dl, p=0.009). Ro52 antibodies were detected in both the patients with RP-ILD and in 50% of patients with ulcerations. Only 2 of 5 Ro52- patients developed mild ILD.

Conclusioni. MDA5+ DM represents a diagnostic challenge due to its heterogeneity and clinical course variability. In our cohort, skin manifestations were the first DM sign, frequently associated with skin ulcerations. Lymphopenia at disease onset was associated with a reduced risk of developing calcinosis.

Anti-Ro52 associated with anti-MDA5 seems to define a subgroup of patients characterized by RP-ILD, higher inflammatory burden, and higher age at onset.

Larger and collaborative studies are needed to confirm and better define these results.

Table 1: Demographic, clinical, laboratory and instrumental at MDA5 DM onset

Female, % *(n)*		64% (9)
Ethnicity, % *(n)*		Caucasian 79% (11), Afroamerican 21% (3)
Diagnosis		DM: 43% (6), CADM: 50% (7), jDM: 7% (1)
Age at disease onset (years), *median (min-max)*		43.71 (17.22 - 66.94)
Diagnostic delay (years), *median (min-max)*		0.42 (0.04 – 4.05)
Follow-up duration (years), *median (min-max)*		6.17 (0.12 - 16.71)
Remission at the last follow-up visit, % *(n)*		57% (8)
Death, % *(n)*		7% (1)
Lost at follow up, % *(n)*		7% (1)
Clinic	Constitutional Symptoms, % *(n)* Skin ulceration, % *(n)* Gottron sign, % *(n)* Mechanic's hands, % *(n)* Rash, % *(n)* Heliotrope Rash, % *(n)* Alopecia, % *(n)* Raynaud's phenomenon, % *(n)* ILD at DM onset, % *(n)* RP-ILD, % *(n)* Arthralgias, % *(n)* Arthritis, % *(n)* Myalgias, % *(n)* Weakness, % *(n)* Dysphagia, % *(n)* Dysphonia, % *(n)* Myocarditis, % *(n)*	71% (10) 43% (6) 71% (10) 36% (5) 71% (10) 43% (6) 14% (2) 14% (2) 64% (9) 14% (2) 50% (7) 7% (1) 29% (4) 21% (3) 29% (4) 14% (2) 7% (1)
Laboratory	CRP, *median (min-max)* CPK, *median (min-max)* LDH, *median (min-max)* AST, *median (min-max)* ALT, *median (min-max)* ANA positivity, *%(n)* *(titre and pattern)* Ro52, % *(n)* aPL, % *(n)* Thyroid autoimmunity, % *(n)*	6.6 (0.2 - 25) 141.5 (40 - 1726) 532 (224 - 1102) 55 (17 - 391) 71 (41 - 327) 43% (6) (1:160 cytoplasmic (2), 1:160 speckled (2), 1:1280 speckled (1); 1:160 nucleolar (1)) 64% (9) 14% (2) 29% (4)
ILD pattern on chest HRCT	NSIP UIP Nonspecific pattern	5 (50%) 3 (30%) 2 (20%)
6-month chest HRCT (trend)	Improved Unchanged Worsened	3 (30%) 3 (30%) 4 (40%)
Capillaroscopy	Positive Scleroderma active pattern DM pattern	8/13 (57%) 5 (63%) 3 (37%)
Legend	DM: Dermatomyositis; CADM: Clinically Amyopathic Dermatomyositis; jDM: Juvenile Dermatomyositis; ILD: Interstitial Lung Disease; RP-ILD: Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease; HRCT: High-Resolution Computed Tomography; NSIP: Non-specific Interstitial Pneumonia; UIP: usual interstitial pneumonia; aPL : antiphosphalipid antibodies; ANA: Antinuclear Antibodies; GOT: aspartate aminotransferase; GPT: alanine aminotransferase; LDH: Lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein; CPK: Creatine phosphokinase.	

INDEX

PO:23:082

TREATMENT OF REFRACTORY OR LIFE-THREATENING PRIMARY SJÖGREN DISEASE WITH RITUXIMAB: A REAL-LIFE MONOCENTRIC EXPERIENCE

D. Domanico, S. Stano, F. Cacciapaglia, M. Giannotta, D. Catamerò, T. Caferri, A. Carenza, G. Lopalco, F. Iannone
Università degli Studi di Bari

Objectives. Primary Sjögren disease (pSjD) is a protean systemic autoimmune condition characterized by a hyperactivation of B-cells, ranging from asymptomatic conditions to lymphoma development (1). Despite the results of randomized controlled trials, positive effects of Rituximab (RTX) treatment were shown in real-life studies, and accordingly, the 2020 EULAR recommendations for pSjD suggested RTX use in patients with severe or refractory systemic manifestations (2).
However, limited evidence of effectiveness and safety of RTX treatment in pSjD patients has been described in the Italian population. This study aimed to assess the effectiveness and safety of RTX in real-life setting treatment of pSjD patients.
Methods and materials. Patients with pSjD fulfilling the 2016 ACR-EULAR Classification Criteria (3), refractory to steroids and at least one immunosuppressive agent, treated with RTX (1g infusions EOW, every 6 months), were retrospectively included in this monocentric study. ESSDAI was calculated at baseline, after one year and at last follow-up visit. Clinical, laboratory and instrumental data were collected and analyzed using GraphPad Prism software (v. 9.5.1) with appropriate statistical tests.
Results. Thirty-three pSjD patients treated with RTX (all female, mean age ±SD 59±11 years old) were studied (Table 1). Reasons for RTX administration included severe dryness and/or exocrine glands swelling (n.15; 45.4%), articular (n.18; 54.5%), pulmonary (n. 4; 12.1%), renal (n. 3; 9.1%), neurological (n. 1; 3.0%) and haematological (n. 5; 15.1%) involvements.
Median (IQR) ESSDAI was 15 (13-17) at baseline, significantly decreased after 1 year of RTX treatment (p=0.002) and at last follow-up visit (p<0.0001), compared to baseline. At one-year, RTX treatment was persistently administered in 24 (72.7%) patients. In one (3.0%) patient with peripheral nervous system involvement RTX therapy was stopped for inefficacy, while in 2 (6.1%) patients infusion was interrupted for mucocutaneous reactions, completely resolved after RTX withdrawal. Finally, in 6 (18.2%) patients RTX therapy was withdrawn for clinical remission and persistent hypogammaglobulinemia.
In 14 (42.4%) patients in stable disease remission RTX dose was tapered to 1g every 6 months, and 4 of them (12.1%) stopped therapy after a median (IQR) of 46 (15-79) months with RTX tapered dose for persistent remission. Neither flares during RTX tapering or in patients stopping RTX for persistent remission, nor serious sides effects were observed in our cohort during follow-up.
Conclusions. RTX is a safe therapeutic alternative in pSjD patients with refractory manifestations, often able to induce persistent disease remission. Notably, RTX tapering appears a valuable strategy, maintaining disease remission with reduced treatment-associated risks.

REFERENCES

1. Manfrè V, et al. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40(12): 2211-24.
2. Chen YH, et al. Front Pharmacol. 2021; 12: 731122.
3. Shiboski CH, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 9-16.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of pSjD patients treated with Rituximab.

Characteristics	pSjD patients (n. 33)
Female, n. (%)	33 (100)
Age (years), mean ± SD	59 ± 11
Disease duration (months), median (IQR)	252 (144-349)
ANA positive, n. (%)	30 (90.9)
Anti-SSA/Ro positive, n. (%)	27 (81.8)
Anti-SSB/La positive, n. (%)	12 (36.4)
RF positive, n. (%)	12 (36.4)
C3 reduction (<90mg/dL), n. (%)	7 (21.2)
C4 reduction (<10mg/dL), n. (%)	10 (30.3)
Hypergammaglobulinemia, n. (%)	14 (42.4)
Hypogammaglobulinemia , n. (%)	6 (18.2)
ESSDAI at baseline, median (IQR)	15 (13-17)

Abbreviations: SD: standard deviation; IQR: interquartile range; ANA: anti-nuclear antibody; RF: rheumatoid factor; RTX: rituximab; f/u: follow-up; ESSDAI: EULAR Sjögren Syndrome disease activity index., ESSPRI: EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index

INDEX

PO:23:083

CORRELATION BETWEEN Ro52 ANTIBODY POSITIVITY AND ELECTROCARDIOGRAPHIC ALTERATIONS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHY

P. Bizioli [1], G. Bosio [2], F. Angeli [1], F. Capasso [3], M. Mazzini [3], E. Brangi [3], R. Rovelli [3], E. Vizzardi [3], I. Cavazzana [1], F. Franceschini [1]
Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili and Uni, Brescia; [2]University of Brescia; [3]Institute of Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences, and Public Health, ASST, Brescia

Background and objectives. There is still limited data regarding cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies (IMM). Autopsy studies have shown acute inflammatory processes in the myocardium of IIM patients, followed by fibrotic changes resulting in conduction defects (Gupta R., 2011; Schwartz T., 2016). However, there are limited data on cardiac involvement due to the rarity and heterogeneity of the disease and the uncommon occurrence of overt cardiac complications in these patients.
The myositis-associated antibody (MAA) Ro52 is often the second most frequent antibody present in patients with IIM, with a frequency of 10-40% (Lundberg I.E., 2021). Congenital heart block is known to be associated with maternal positivity for anti-Ro52 (Buyon J.P., 1998); however, the role of this antibody in adult patients with systemic lupus erythematosus and IIM is less clear.
This study aims to evaluate whether anti-Ro-52 positivity is closely correlated with electrocardiographic alterations in patients with IIM.
Methods. Thirty-seven patients with IIM were enrolled [9 polymyositis; 11 dermatomyositis; 5 clinically amyopathic dermatomyositis; 10 antisynthetase syndrome; 2 immune-mediated necrotizing myopathy; 14 males; 23 females; median disease duration 6 years (3-14); median age at diagnosis 55 years (37-62); median age at enrollment 58 years (49-68)]. All patients were positive for myositis-specific antibody (MSA) or MAA. The population was divided into two groups based on anti-Ro52 positivity (n=25; M=7; F=18) or negativity (n=12; M=7; F=5). Only 3 patients had a known clinical history of heart involvement. All patients underwent 24-hour Holter ECG recording with subsequent software analysis (Cubeholter WS), review of the tracing by a cardiology specialist, and QTc calculation using the Bazett formula. QTc values of 440 ms in men and 460 ms in women were considered the upper normal limits.
Results. All tracings show sinus rhythm with an average heart rate (HR) of 75,11 (±6,80 SD) without difference between anti-Ro52 negative (mean average HR 75,10 9,22) and anti-Ro52 positive group (mean average HR 75,12±5,56) No pathological pauses were recorded. A first-degree atrioventricular block was recorded in one patient with anti- Ro52. In 4 patients the PR interval was at the upper limits of normal (3 anti-Ro52 positive and 1 anti-Ro52 negative). One case of left bundle branch block in an anti-Ro52 positive patient. The QTc was prolonged in three anti-Ro52 positive patients and one anti-Ro52 negative patient. QTc length showed no significant difference between the groups (P = 0.8570).
Conclusion. The data obtained suggests that patients with IIM who are positive for the Ro52 antibody show a higher frequency of electrocardiographic alterations. Currently, the sample size analyzed is limited, and it is desirable to expand the dataset in the future.

	Total (n= 37)	Ro52 positive (n=25; 68%)	Ro52 negative (n=12; 32%)
Female sex, n (%)	23 (62)	18 (72)	5 (42)
Male sex, n (%)	14 (38)	7 (28)	7 (58)
Median age (interquartile range)	58 (49-68)	55 (47-64)	66,5 (53,5-69,75)
Median age at IIM onset (interquartile range)	55 (37-62)	49 (35-58)	62 (47,25-65,59
Median disease duration years (interquartile range)	6 (3-14)	6 (3-15)	6 (2,5-8,75)
Serology - MSA			
anti-Jo1, n (%)	11 (30)	11 (44)	0 (0)
anti-EJ, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (8)
anti-PL-7, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (8)
anti-PL-12, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (8)
anti-Mi-2, n (%)	4 (11)	2 (8)	2 (17)
anti-TIF1, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (8)
anti-MDA5, n (%)	9 (24)	8 (32)	1 (8)
anti-SAE, n (%)	1 (3)	1 (4)	0 (0)
anti-NXP2, n (%)	5 (14)	1 (4)	4 (33)
anti-SRP, n (%)	3 (8)	1 (4)	2 (17)
Serology - MAA			
anti-PM-Scl, n (%)	8 (22)	4 (16)	4 (33)
anti-U1RNP, n (%)	2 (5)	2 (8)	0 (0)
anti-Ku, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (8)
Daignosis			
PM, n (%)	9 (24)	6 (24)	3 (25)
DM, n (%)	11 (30)	6 (24)	5 (42)
CADM, n (%)	5 (14)	4 (16)	1 (8)
ASyS, n (%)	10 (27)	9 (36)	1 (8)
IMNM, n (%)	2 (5)	0 (0)	2 (17)
Cardiac manifestations (myositis), n (%)	3 (8)	2 (8)	1 (8)
Cardiovascular risk factors			
Cigarette smoking, n (%)	2 (5)	2 (8)	0 (0)
Obesity, n (%)	10 (27)	6 (24)	4 (33)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (8)	1 (4)	2 (17)
Dyslipidemia, n (%)	14 (38)	7 (28)	7 (58)
Hypertension, n (%)	11 (30)	6 (24)	5 (42)
Electrocardiographic alterations			
Mean QTc (± SD)	430,74 (±26,27)	435,15 (±26,33)	421,55 (±24,69)
Mean HR (± SD)	75,11 (±6,80)	75,12 (± 5,56)	75,08 (± 9,22)
Long QTc, n (%)	4 (11)	3 (25)	1 (8)
BAV, n (%)	1 (3)	1 (8)	0 (0)
LBBB, n (%)	1 (3)	1 (0)	0 (0)
Cardiac pauses, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IIM = idiopathic inflammatory myopathies; MSA = Myositis-specific auto-antibodies; MAA = Myositis-associated auto-antibodies; PM = polymyositis; DM = dermatomyositis; CADM = clinically amyopathic dermatomyositis; ASyS = antisynthetase syndrome; IMNM = immune-mediated necrotizing myopathy; HR = heart rate; BAV = atrioventricular block; LBBB = left bundle branch block.

INDEX

PO:23:084

IPERTENSIONE POLMONARE IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: PREVALENZA E CORRELAZIONI CLINICO-SIEROLOGICHE. QUALI PAZIENTI RICHIEDONO UNA VALUTAZIONE PIÙ FREQUENTE?

C. Campani [1], C. Vacchi [2], F. Coppi [3], G. Pagnoni [3], G. Cassone [2], S. Cerri [4], F. Gozzi [4], D. Andrisani [4], A. Manfredi [2], D. Giuggioli [2]
[1]UNIMORE, Modena; [2]SC Reumatologia, Modena; [3]SC Cardiologia, Modena; [4]SC Malattie dell'Apparato Respiratorio, Modena

La pSS è una malattia autoimmune caratterizzata da interessamento delle ghiandole esocrine. Il coinvolgimento extraghiandolare comprende anche manifestazioni polmonari e cardiologiche. L'ipertensione polmonare (PH) è una delle manifestazioni cliniche più temibili delle connettiviti, compresa pSS. In corso di pSS, la PH è segnalata come complicanza rara della malattia e si può associare a interstiziopatia polmonare (IP). Studi più recenti che utilizzano l'ecocardiografia come screening, suggerirebbero una percentuale più alta di pazienti con pSS e PH ma la reale prevalenza di PH è ancora indeterminata.

Scopo. Il primo obiettivo è quello di valutare la prevalenza di PH in pz con pSS.Il secondo obiettivo è quello di ricercare eventuali differenze tra pz con pSS-IP e pz senza IP.

Materiali e metodi. Tutti i pz consecutivi con pSS (sec. classificazione ACR/EULAR2016) sono stati inclusi nello studio. In tutti i pz sono stati raccolti dati riguardanti autoimmunità, sintomi correlati a pSS, fattori di rischio cardiovascolare ed è stata ricercata IP. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ECG ed ecocolordoppler cardiaco, inclusa l'analisi speckle-tracking per derivare lo sforzo del ventricolo destro. I pz con segni indiretti di PH hanno eseguito cateterismo cardiaco destro (RHC). I pz con IP sono stati confrontati con pz senza IP.

Risultati. Sono stati inclusi 63 pz, 24 con IP e 39 senza IP. Le caratteristiche della popolazione studiata e le differenze tra i due gruppi sono riassunti in Tab.1/2. I dati riguardanti i fattori di rischio cardiovascolare e le comorbidità sono riassunte in Tab. 3/4. La prevalenza di PH è risultata pari a 1.6% (1/63), confermata RHC (PAPm 43 mmHg RVP7.7 WU WP:11 mmHg). La valutazione ecocardiografica ha rivelato una pressione arteriosa polmonare sistolica (sPAP>35 mmHg) più elevata nei pazienti con IP (33,3% vs.1 0,3%, p=0,028), suggerendo una predisposizione a PH. Sebbene i valori di TAPSE e il rapporto TAPSE/sPAP non abbiano mostrato differenze significative nell'analisi binaria (TAPSE<18mm: 8,3% vs 5,1%, p=0,494; TAPSE/sPAP<0,6: 8,3% vs 5,1%, p=0,278), l'analisi delle variabili continue ha indicato una ridotta funzione ventricolare destra nei pazienti con IP (TAPSE: 22,15±3,52 vs 24,16±4,35, p=0,05; TAPSE/sPAP: 0,81±0,31 vs. 1,01±0,37, p=0,026).

Conclusioni. La prevalenza di PH nella nostra coorte è risultata essere del 1.6% in accordo con i dati epidemiologici dei registri europei, significativamente inferiore rispetto ad alcuni studi precedenti che comunque impiegavano la sola l'ecocardiografia per la diagnosi di PH.Questa disparità sottolinea ancora una volta l'importanza dell'utilizzo del RHC per la diagnosi accurata di PH.Inoltre la valutazione ecocardiografica dovrebbe rientrare come metodica di screening anche per i pz con pSS, in particolare quando associata a IP. In assenza di sintomi, un indice da valutare nel futuro è il rapporto tra TAPSE e sPAP il cui valore <0,7 segnala una necessità di monitoraggio più frequente del paziente.Ulteriori studi saranno necessari per definire la prevalenza di PH e definirne la tipologia (Tipo I o Tipo III) vista la mancata concordanza dei dati in letteratura.

Table 1: General Anamnestic and clinical data

Characteristic	N or Mean ± SD	% or Range
Male	7	11,1%
Female	56	88,9%
Average Age (yr)	59,12±12,53	43-90
N. of Death	3/63	4,8%
pSS duration (yr)	9,62±6,2	1-27
Age at pSS diagnosis (yr)	59,51±13,36	29-81
Presence of ILD (YES/NO)	24/63	38,1%
ILD duration (yr)	2,39±2,8	2-12
Age at ILD diagnosis (yr)	70,48±12,56	50-81
Weight (Kg)	66,4±13,29	44-102
Height (cm)	162,2±13,15	145-179
BMI (Kg/m2)	25,2±4,35	17,38-37,47
BSA (m2)	1,72±0,29	1,34-2,16

Table 2: Two groups anamnestic and clinical data

Characteristic	pSS-ILD	pSS-noILD	P Value
Total	24	39	/
Male	3	4	/
Female	21	35	/
Average age (yr)	77,13±10,69	64,21 11,03	0,001
Death	2/24	1/39	0,322
pSS duration (yr)	8,63±5,8	10,23±6,9	0,326
Age at pSS diagnosis (yr)	68,5±12,6	53,97±12,57	0,001
ILD duration (yr)	3,39±2,8	/	/
Age at ILD diagnosis (yr)	70,48±12,56	/	/
BMI>30	6/24	6/39	0,267
Weight (Kg)	65,42±10,71	67±15,19	0,630
Height (cm)	160,17±7,998	163,16±6,37	0,095
Underwent HRTC (YES/NO)	24	14	/
Pulmonary Fibrosis (YES/NO)	0	0	/

Table 3: general comorbidity

Characteristic	N	%
BMI>30	12/63	19%
Diabetes	4/60	6,7%
Dyslipidemia	22/94	24,2%
Current smoking habits	5/62	7,8%
Chronic renal failure	5/54	9,3%
Systemic Arterial Hypertension	20/59	37,8%

Table 4: Two groups comorbidity

Characteristic	pSS-ILD	pSS-noILD	P value
BMI>30	6/24	6/39	0,245
Diabetes	4/19	0/39	0,018
Dyslipidemia	11/23	4/39	0,001
Current smoking habits	1/24	4/39	0,363
Chronic renal failure	2/22	3/32	0,676
Systemic Arterial Hypertension	13/35	7/38	0,005

INDEX

PO:24:085 - PO:24:102 SESSIONE POSTER

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN (III)

INDEX

PO:24:085

FOCUSING ON INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN INFLAMMATORY IDIOPATHIC MYOSITIS: REAL LIFE DATA FROM A SINGLE CENTER COHORT

E. Capparelli [1], E. Cela [1], I. Cristiano [1], B. Kroegler [1], E. Greco [1], E. Puxeddu [2], F. Cavalli [2], P. Rogliani [2], M. Chiocchi [3], A. Bergamini [1], P. Triggianese [1], M.S. Chimenti [1]

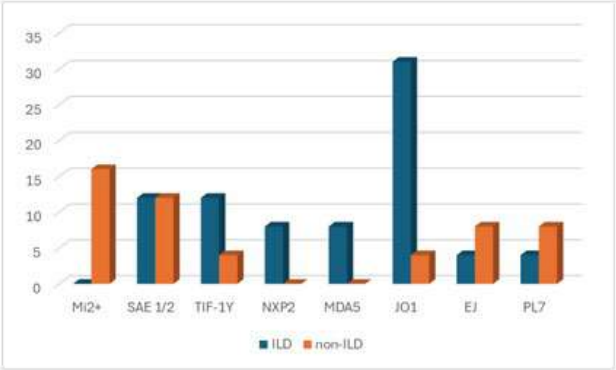
[1]Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[2]Unit of Respiratory Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[3]Department of Biomedicine and Prevention, Division of Diagnostic Imaging, University of Rome Tor Vergata, Roma

Objectives. Inflammatory Idiopathic Myositis (IIM) represents a specific group of rare rheumatologic diseases mainly characterized by skin and musculoskeletal involvement. However, interstitial lung disease (ILD) constitutes a key disease target in IIM, strongly affecting outcome and treatments. We aimed at evaluating distribution and pattern of ILD in a selected cohort of IIM patients. Potential association between ILD and both the disease phenotype and the autoimmunity profile have been explored.

Methods. We performed a cross sectional observational study including patients who fulfilled 2017 ACR/EULAR 2017 criteria for Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), and Antisynthetasis Syndrome (ASS) (time frame June 2023-December 2023) referring to the Reference Centre of "Tor Vergata" University Hospital in Rome (Italy). Demographical data, including clinical and laboratory records, were collected. Concomitant ILD was defined based on chest computed tomography (chest CT) images: included patients were divided in two groups according to the presence of ILD. Continuous variables were compared with T test, categorical variables by using Chi-square or Fisher's exact test. P<0.05 values were considered statistically significant.

	Group 1 (N=26)	Group 2 (N=25)	p value
Female, N (%)	19 (68.6)	16 (64)	-
Smoking N (%)	3 (11.5)	1 (4)	-
Dermatomyositis N (%)	8 (30.8)	19 (76)	*
Polymyositis N (%)	10 (38.5%)	5 (20)	-
Antisynthetase Syndrome N (%)	8 (30.8%)	1 (4)	*
Diagnostic Deelay, months (mean±SD)	10.9 ± 13.8	10.5 ± 12.5	-
Age at IIM Diagnosis (mean±SD)	62.1 ± 14.1	52.6 ± 16.3	*
Disease Duration, months (mean±SD)	40.0 ± 34.7	45.8 ± 35.6	-
Cardiovascular diseases N (%)	16 (61.5)	13 (52)	-
Metabolic disorders N (%)	9 (34.6)	5 (20)	-
Gastrointestinal diseases N (%)	8 (39.8)	4 (16)	-
Malignancy N (%)	9 (34.6)	2 (8)	*
Gottron Papules N (%)	2 (7.7)	7 (28)	*
Cutaneous rashes N (%)	3 (11.5)	14 (56)	***
Periorbital oedema N (%)	2 (7.7)	7 (28)	*
Limb muscle weakness N (%)	12 (46.2)	14 (56)	-
Arthralgias N (%)	16 (61.5)	6 (24)	**
Arthritis N (%)	11 (42.3)	4 (20)	*
Dyspnoea N (%)	18 (69.2)	4 (20)	***

Table1. Patients' Characteristics (ILD=Interstitial Lung Disease; N= Number; %= Percentage; SD= Standard Deviation; IIM= Idiopathic Inflammatory Myositis; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.0001.)



Graphic 1. Percentage of distribution of Myositis Specific Autoantibodies Profile among patients.

INDEX

Results. The study cohort included 51 patients (68.6% women). Patients' characteristics were summarized in Table 1. Patients with ILD were 51% (n=26; Group 1) while patients without were 49% (n=25 Group 2). Patients from Group 1 were older than those from group 2 at IIM diagnosis (p=0.04). ASS diagnosis resulted prevalent in Group 1 than Group 2 (p=0.01), while DM was significantly more frequent in Group 2 p=0.001). Patients in Group 1 showed a higher prevalence of dyspnoea (p<0.0001), arthralgias p=0.006), and arthritis (p=0.04) than those in Group 2. A significantly higher prevalence of Gottron papules and periorbital oedema has been registered in Group 2 than Group 1 (p<0.05). A diagnosis of malignancy occurred mainly in patients from Group 1 (p=0.02). Autoantibody profile resulted similar between two groups, excepted for anti-Jo1 patients who were mainly present in Group 1 (p=0.01) (Graphic 1).

Conclusion. Our real-life data support the relevant association between concomitant ILD and specific IIM clinical pattern resulting mainly associated with joint involvement and IIM complicated by malignancy. Autoantibody profile might help in IIM patients' stratification by potentially predicting ILD. Focusing on lung involvement in IIM represents a key tool to improve disease management and treatment strategies.

INDEX

PO:24:086

PAZIENTI CON MALATTIA DI SJÖGREN, BASSA ATTIVITÀ SISTEMICA E ALTO IMPATTO DEI SINTOMI SOGGETTIVI SULLA QUALITÀ DELLA VITA: UN SUBSET DISTINTO?

S. Donati, S. Fonzetti, I.C. Navarro Garcia, G. La Rocca, G. Fulvio, F. Ferro, E. Elefante, M. Mosca, C. Baldini
UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

La malattia di Sjögren (SD) è una patologia eterogenea che racchiude al suo interno fenotipi distinti. Recentemente l'inclusione nei trials clinici del fenotipo di malattia caratterizzato da bassa attività sistemica e alto impatto dei sintomi soggettivi sulla qualità della vita ha sollevato l'interesse scientifico per questo complesso sottogruppo di pazienti.
Scopo del lavoro. Descrivere frequenza, manifestazioni cliniche e comorbidità dei pazienti con SD e profilo di malattia caratterizzato da bassa attività sistemica ed alto impatto dei sintomi soggettivi.
Materiali e metodi. 313 pazienti con SD (ACR/EULAR2016) sono stati inclusi consecutivamente da maggio 2022 ad aprile 2024 in questo studio cross-sectional. La popolazione di interesse (POP-2) è stata definita sulla base dei punteggi ESSDAI<5 ed ESSPRI>= 5. Le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche e le principali comorbidità (fibromialgia, ansia e depressione) della POP-2 sono state confrontate con quelle dei pazienti con ESSDAI>=5 (POP-1) e con quelle dei pazienti con ESSDAI<5 and ESSPRI<5 (POP-0). Tutti i pazienti hanno completato i questionari FACIT-F e HADS. I pazienti sono stati suddivisi inoltre con la symptom based cluster analysis in 4 sottogruppi: high burden, low burden, dominant dryness e dominant fatigue-pain e ne è stata analizzata la distribuzione nelle tre popolazioni. L'analisi statistica descrittiva e la analisi a cluster sono state condotte utilizzando SPSS.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 313 pazienti (303F: 10 M) con età mediana alla diagnosi di 53 anni (IQR 42-61), durata di malattia di 8 anni (IQR 4-14) e positività degli anti-Ro/SSA nell'82,4% dei casi. La POP-2 è risultata la più rappresentata includendo 168/313 pazienti (53,7%) mentre la POP-0 e la POP-1 rappresentavano rispettivamente il 24,9% (78/313) e il 21,4% (67/313) dei pazienti. Non sono state osservate differenze demografiche, né nel grado di istruzione o nello stato civile tra le tre popolazioni. Come atteso dai criteri di inclusione, la POP-2 ha presentato i punteggi più alti in tutte le scale dell'ESSPRI mentre la POP-1 i punteggi più alti in tutti i domini dell'ESSDAI. Nella POP-2 livelli di attività bassi, sono stati comunque osservati nei domini: biologico (31,5%), ematologico (11,3%) e articolare (6,5%). I pazienti della POP-2 presentavano, inoltre, rispetto agli altri minore frequenza degli anti-Ro/SSA (76,2%, p<0,007) e maggiore frequenza della comorbidità fibromialgica (51,2%, p<0,001). Infine, rispetto alla POP-0 presentavano, punteggi peggiori nei patient reported outcomes (FACIT-F e HADS), p<0,001. La symptom based cluster analysis confermava che i pazienti della POP2, a differenza degli altri, si distribuivano principalmente nella categoria high burden; nessun paziente della POP-2 rientrava nella categoria "low burden" (p<0,001).
Conclusioni. I pazienti con bassa attività sistemica e alto impatto dei sintomi soggettivi rappresentano un sottogruppo distinto nella SD in cui la neuroinfiammazione sembra avere un ruolo chiave e rappresentare un possibile target terapeutico.

INDEX

PO:24:087

SARCOPENIA E OBESITÀ SARCOPENICA NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P. Altieri, E. Di Ruscio, S. Cappannari, M.E. Carugno, E. Matone, I. Olivieri, L. Serio, C. Ferri, A. Alunno, F. Carubbi
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. La sarcopenia è definita come la perdita di massa muscolare scheletrica e conseguentemente della funzione muscolare che si verifica generalmente con l'invecchiamento. È comunemente accompagnata da un aumento relativo o assoluto del grasso corporeo, identificando l'entità clinica dell'obesità sarcopenica. L'obesità sarcopenica è un importante fattore di rischio indipendente per la fragilità, le comorbidità e la mortalità nella popolazione generale e soprattutto in quella anziana (1, 2). Il questionario SARC-F è uno strumento di screening validato per identificare i probabili pazienti sarcopenici. Il questionario esplora la presenza di segni suggestivi di sarcopenia riportati dai pazienti e che includono fra gli altri deficit stenici, difficoltà nella deambulazione, nell'alzarsi da una sedia, nel salire le scale. Ciascuno dei segni ha un punteggio che varia tra 0 e 2 e il punteggio massimo del SARC-F è pari a 10 (valore di cut-off validato ≥4). Lo scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza di sarcopenia ed obesità sarcopenica nei pazienti con sindrome di Sjögren primaria ed eventuali correlazioni con variabili malattia-specifiche.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con pSS secondo i criteri di classificazione ACR/EULAR del 2016 di età superiore a 18 anni i quali hanno compilato il questionario SARC-F. Al momento dell'arruolamento sono stati raccolti dati demografici, clinici e sierologici.
Risultati. Sono stati reclutati 144 pazienti con pSS. Di questi, 39 (27%) presentavano un punteggio SARC-F >=4. I punteggi SARC-F erano direttamente correlati al BMI e dei 39 pazienti, 12 (31%) erano anche obesi. I pazienti con punteggi SARC-F più elevati avevano un'età e una durata della malattia simili a quelli con SARC-F<4, ma presentavano valori più elevati di VAS dolore, VAS fatica e VAS secchezza (totale e dei singoli domini) e di conseguenza punteggi ESSPRI più elevati (Tabella 1). Al contrario, l'attività di malattia (misurata con l'ESSDAI) era paragonabile nei due gruppi. I singoli domini ESSDAI erano ugualmente interessati nei due gruppi, tranne le manifestazioni ematologiche che erano più frequenti nei pazienti con punteggio SARC-F >=4 (odds ratio 5,7; intervallo di confidenza al 95% 1,5-21,7). L'uso precedente di glucocorticoidi non era associato a punteggi SARC-F più elevati. Secondo il consenso ESPEN-EASO del 2022 (2), stiamo attualmente valutando i pazienti con punteggio SARC-F >=4 con test aggiuntivi, come i test di forza e la valutazione della composizione corporea tramite impedenzometria.
Conclusioni. La sarcopenia e l'obesità sarcopenica possono interessare una percentuale rilevante di pazienti con pSS e e l'obesità sarcopenica identifica un sottogruppo specifico di pazienti con pSS caratterizzato da valori più elevati di VAS dolore, VAS fatica e VAS secchezza e, di conseguenza, da punteggi ESSPRI più elevati.

BIBLIOGRAFIA
1. Br J Nutr. 2021; 126: 1749-57.
2. Obes Facts. 2022; 15: 321-35.

	SARCO-F <4		SARCO-F ≥4		p
	media	DS	media	DS	
VAS dolore	5,5	2,9	7,9	2	<0,001
VAS fatigue	5,9	2,6	8,0	2	<0,001
VAS secchezza totale	6,6	2,0	7,8	2	0,005
VAS xerostomia	6,4	2,8	7,8	2	0,02
VAS xeroftalmia	6,6	2,8	8,0	2	0,024
VAS xerotrachea	5,3	2,9	7,2	3	0,006
VAS secchezza vaginale	6,6	3,1	7,0	3	0,353
ESSPRI	6,4	1,9	8,1	2	<0,001
Età, anni	62,3	9,9	66,2	10	0,127
Durata di malattia, anni	6,6	5,4	5,3	4	0,504
BMI (kg/m^2)	24,2	3,2	27,5	5	0,024
ESSDAI	6,4	4,4	7,4	6	0,702
ClinESSDAI	6,2	4,3	7,1	6	0,757

Figura 1 - Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

INDEX

PO:24:088

UN NUOVO APPROCCIO PER LA DIAGNOSI DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE

L. Puccetti [1], S. Bechi Genzano [1], C. Ceccherini [2], V. Morigoni [3], E. Piccotti [1], G.M.L. Rizzelli [4], A.G. Tavoni [4], A. Auci [2], G. Bianchini [1]

[1]U.O. Medicina Interna, Nuovo Ospedale delle Apuane, ASL Toscana Nord Ovest, Massa; [2]UO Radiologia Interventistica, Nuovo Ospedale delle Apuane, ASL Toscana Nord Ovest, Massa; [3]U.O. Radiodiagnostica, Nuovo Ospedale delle Apuane, ASL Toscana Nord Ovest, Massa; [4]UO Immuno-Allergologia Clinica Universitaria, AOUP, Pisa

Scopo del lavoro. La miopatia infiammatoria (IM) correlata ad anticorpi diretti verso il recettore di IdrossiMetilGlutaril-CoA-Reduttasi (antiHMGCR-IM) è una rara forma di miopatia necrotizzante immuno-mediata ed è prevalentemente associata all'esposizione a statine nei soggetti adulti. In questo case report portiamo un caso di antiHMGCR-IM la cui diagnosi è stata resa possibile grazie ad un approccio bioptico innovativo.
Materiali e metodi. Si presenta il caso di un paziente maschio adulto ricoverato nel Gennaio 2024 per astenia e deficit di forza ai quattro arti e rilievo di elevati livelli ematici di creatinchinasi (CK). In anamnesi un recente ictus ischemico ed eventi epilettici per cui era stata intrapresa terapia con statine e antiepilettici. Nonostante la sospensione della terapia con statine non si evidenziava miglioramento dei parametri clinici e sierologici e pertanto è stato impostato percorso diagnostico per indagare la presenza di una miopatia immunomediata.
Gli esami umorali hanno dimostrato la positività ad alto titolo per anticorpi anti-nucleo e ad anticorpi anti HMGCR, negative le altre specificità anticorpali correlate a MI. La risonanza magnetica muscolare ha evidenziato segni compatibili con una infiammazione di tipo sistemico. Con tecniche di radiologia interventistica, sotto la guida delle evidenze di risonanza magnetica, è stata eseguita agobiopsia del muscolo gluteo destro. L'analisi istologica del campione muscolare, dimostrando la presenza di un infiltrato a prevalente componente linfocitaria T del muscolo scheletrico, ha permesso di confermare la diagnosi di antiHMGCR-IM.
Risultati. L'approccio radiologico-interventistico, guidato dallo studio di risonanza muscolare, associato al dato clinico e umorale ha permesso una rapida diagnosi di MI associata ad anticorpi anti-HMGCR e il tempestivo inizio della terapia immunosoppressiva con pronto miglioramento dei livelli umorali di CK e ripresa della forza muscolare.
Conclusioni. La diagnosi delle miopatie infiammatorie è spesso una sfida del clinico in quanto può condizionare la tipologia e le tempistiche di inizio della terapia anti reattiva. L'approccio interventistico nella diagnostica delle MI potrebbe essere una valida alternativa alla biopsia con approccio chirurgico considerando la rapidità di esecuzione, la minima invasività e il pronto ricovero dalla procedura di agobiopsia.

INDEX

PO:24:089

LA SINDROME DA ANTICORPI ANTI-SINTETASI IN SOVRAPPOSIZIONE CON LA SINDROME DI SJÖGREN PUÒ ASSOCIARSI AD UNA MALATTIA INTERSTIZIALE POLMONARE AD EVOLUZIONE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA: UNA SERIE DI CASI CON REVISIONE DELLA LETTERATURA

A. Pilato [1], G. D'Avanzo [2], F. Di Nunzio [2], A. Marino [3], A. Gallo [2], I. Genovali [1], L.P. Di Corcia [1], L. Navarini [3], R. Giacomelli [3], O. Berardicurti [3], R. Antonelli Incalzi [4]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Roma;
[2]Diagnostic and Therapeutic Medicine Department, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma;
[3]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology, Fondazione Policlinico Campus Biomedico, Roma;
[4]Unit of Internal Medicine and Geriatrics, University Campus Bio-Medico of Rome

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS) è una forma di miopatia infiammatoria idiopatica caratterizzata dalla associazione del coinvolgimento infiammatorio muscolare e polmonare. Rari casi di letteratura hanno descritto la sindrome da sovrapposizione tra ASS e la sindrome di Sjögren (SS), condizione autoimmune caratterizzata dal coinvolgimento delle ghiandole esocrine. In questo studio presentiamo due casi di sindrome da sovrapposizione ASS-SS insieme ad una revisione della letteratura, al fine di definire le caratteristiche cliniche, radiologiche e sierologiche di questa rara condizione.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati retrospettivamente i soggetti afferenti al nostro centro che rispondevano ai criteri diagnostici di Solomon per ASS, ed EULAR/ACR del 2016 per SS. La descrizione dei casi è stata realizzata utilizzando i dati sul percorso diagnostico e sul decorso clinico dei pazienti selezionati. La revisione dei dati di letteratura è stata effettuata utilizzando il database MEDLINE, incrociando i termini "An-

Case report	Età	Sesso	Sierologia	Sindrome da Overlap	Presentazione clinica	Biopsia muscolare	ILD	Riduzione DLCO	Terapia	Outcome
Caso n. 1	68	F	- ANA (anti-Golgi pattern 1:1280) - anti Ro/SSA - anti PL-7	- SAS - MS	- Fenomeno di Raynaud: no - Artralgie: no - Debolezza muscolare: no - Rialzo enzimi muscolari: no - Dispnea: si	Non eseguita	NSIP	Si	- Boli di metilprednisolone (1 g/die per 3 giorni) - Immunoglobuline endovenose (900 mg/Kg ai giorni pari 3 giorni) - Micofenolato mofetile (3 g/die) - Nintedanib (300 mg/die)	La paziente è deceduta 2 mesi dopo l'inizio della terapia immunosoppressiva
Caso n.2	71	F	- ANA (Pattern omogeneo 1:640) - anti Ro/SSA - anti PL-7 - anti OJ - anti MDA5 - anti NXP2 - anti PM-Scl75	- SAS - MS	- Fenomeno di Raynaud: no - Artralgie: no - Debolezza muscolare: si - Rialzo enzimi muscolari: si - Dispnea: si	Non eseguita	NSIP	Si	- Sei boli di CYC 0.7 g/m2 - Prednisolone (1 mg/kg/die) - Micofenolato mofetile (3g/die) - Idrossiclorochina (400 mg/die)	Progressione sistemica della caratteristiche radiologiche dell'ILD nell'arco di 12 mesi di follow-up; miglioramento della debolezza muscolare ma persistenza della miosite.
Hervier B. et al. (2011)	21	F	- ANA (pattern speckled e nucleolare 1:2560) - anti Ro/SSA - anti La/SSB - anti OJ	- SAS - Schirmer sistemico - MS	- Fenomeno di Raynaud: si - Artralgie: si - Debolezza muscolare: si - Rialzo enzimi muscolari: si - Dispnea: si	Infiltrato eosinofilo di tipo B in assenza di miosite	LIP	Si	- Prednisolone (1 mg/kg/die) - Sei pulses of CYC 0.7 g/m2/monthly - AZA (2mg/kg/die).	Miglioramento della funzione muscolare e polmonare (81 mesi di follow-up)
Yoshikawa M. et al. (2020)	35	F	- anti Ro/SSA - anti PL-7 - anti OJ - aumento IgG4 sieriche	- SAS - MS - Malattia IgG4-relata	- Fenomeno di Raynaud: no - Artralgie: no - Debolezza muscolare: si - Rialzo enzimi muscolari: si - Dispnea: si	Non eseguita	LIP	Non eseguita	-Prednisolone (60 mg/die) - CsA (125 mg/die) -Due cicli rituximab (sospesi a boli in continuazione con immunoglobuline endovenose	Miglioramento della funzionalità muscolare (non sono disponibili dati di follow-up a lungo termine)
Wang G. et al. (2022)	71	F	- ANA (1/320) - anti Ro/SSA - anti OJ	- ASS -SJ2	- Fenomeno di Raynaud: si - Artralgie: no - Debolezza muscolare: no - Rialzo enzimi muscolari: non specificato - Dispnea: si	Non eseguita	NSIP	Si	-Metilprednisolone 20 mg/die - CYC 0.4g/bimb -Tripterygium wilfordii per 2 settimane (posologia non specificata)	Miglioramento della funzionalità polmonare (non sono disponibili dati di follow-up a lungo termine)
Mustanski S. et al. (2022)	61	F	- ANA (Omogeneo 1:80, speckled 1:640, and cytoplasmic pattern positive) - anti mDNA - anti Ro/SSA - anti La/SSB - anti -OJ	- SAS -MS -LES	- Fenomeno di Raynaud: no - Artralgie: no - Debolezza muscolare: si - Rialzo enzimi muscolari: si - Dispnea: si	Ascite perifascicolare, infiltrati di cellule infiammatorie composte principalmente da linfociti CD4+ e necrosi delle cellule muscolari con segni di rigenerazione	Alterazioni cistiche diffuse bilaterali con polmonite interstiziale diffusa	Si	- Prednisolone (1mg/kg/die) - AZA (posologia non specificata)	Miglioramento della funzionalità muscolare (12 mesi di follow-up)

Tabella 1: SAS: Sindrome da Anticorpi anti Sintetasi; MS: Malattia di Sjögren; LES: Lupus eritematoso sistemico; UIP: Usual interstitial Pneumonia; NSIP: non specific interstitial pneumonia; CYC: ciclofosfamide; AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina



Figure 1: caratteristiche radiologiche della interstiziopatia complicate da sovrainfezioni. La sequenza di immagini di TAC del torace mostra una riduzione delle aree di consolidazione parenchimale prima (A), durante (B e C), e dopo (D) la terapia immunosoppressiva, antifungina e antivirale.

INDEX

ti-Synthetase syndrome", "Sjögren disease", "Sjögren syndrome", "Overlap syndrome", e "Interstitial lung disease" (ILD).
Risultati. La revisione della letteratura ha mostrato 4 pregressi casi di sindrome da sovrapposizione ASS-SS (Tabella 1) in pazienti con un'età mediana di 44 anni (21-71). La ricerca retrospettiva dei casi afferenti al nostro centro ha permesso di individuare due soggetti.
Caso 1. Una donna caucasica di 68 anni effettuava accesso ospedaliero manifestando insufficienza respiratoria acuta, febbre, e mialgie diffuse senza aumento degli enzimi muscolari. La TC del torace mostrava una ILD con caratteristiche di polmonite interstiziale non specifica (NSIP). La sierologia risultava positiva per gli anti Ro/SSA, PL-7 e ANA (anti-Golgi 1:1280). La biopsia delle ghiandole salivari mostrava una sialoadenite linfocitaria con focus score di 4. La paziente veniva trattata con terapia immunosoppressiva e antifibrotica con parziale risposta iniziale (Figura 1). Il decorso clinico peggiorava a causa di complicanze infettive, portando al decesso della paziente.
Caso 2. Una donna caucasica di 73 anni effettuava accesso ambulatoriale riferendo pregressa diagnosi di malattia polmonare interstiziale con pattern NSIP, e manifestando mialgie diffuse, debolezza muscolare e xerostomia. I test sierologici risultavano positivi per gli anticorpi ANA (omogenei 1:640), anti-Ro/SSA, anti-PL-7, anti-OJ, anti-MDA5, anti-NXP2 e anti-PM-Scl75. La biopsia delle ghiandole salivari mostrava fibrosi periduttale con focus score di 4. La paziente veniva avviata a terapia immunosoppressiva, con minima progressione radiologica dell'ILD nel corso di 12 mesi di follow-up.
Conclusioni. La sindrome da sovrapposizione ASS-SS, può manifestarsi con una ILD ad evoluzione rapidamente progressiva. In letteratura sono stati ad oggi riportati solo 4 casi con caratteristiche sierologiche e cliniche diversificate. Data l'assenza di protocolli di terapia standardizzati, tutti i casi riportati hanno ricevuto diversi regimi di trattamento immunosoppressivo, rendendo difficile la valutazione di queste terapie nel prevenire la progressione del danno polmonare.

INDEX

PO:24:090

A SINGLE-CENTER DESCRIPTIVE ANALYSIS OF PATIENTS AFFECTED BY IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

F. Farina [1,2], V. Canti [1], R. De Lorenzo [1,2], C. Festorazzi [1,2], A. Fumagalli [1], L. Bosco [1,2], S. Previtali [1], P. Rovere-Querini [1,2]
[1]Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduction and aim of study. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) include a spectrum of different autoimmune disorders mainly classified into dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis and immune-mediated necrotizing myopathy based on their unique histopathologic characteristics. Muscle involvement and muscle weakness together with elevated creatine kinase (CK) levels are main clinical features. In this study we want to describe the baseline clinical features of patients with IIM and evaluate the change in disease activity after treatment.
Methods. Data from 71 patients with IIM prospectively followed in the IIM outpatient clinic of Inflammatory Myopathies at San Raffaele Hospital in Milan were collected between 2010 and April 2024. Disease activity, laboratory analyses including CK levels and treatment strategies were recorded at each visit. Muscle strength was measured with MMT8 score.
Results. 71 patients were enrolled with a mean age at diagnosis of 57.4 (±13.1) and a predominant female sex distribution (55%). A median time of 130 days elapsed from the onset of symptoms to the diagnosis (IQR 59-976). 38 out of 71(54%) had a diagnosis of polymyositis, 25 (35%) dermatomyositis and 8(11%) inclusion body myositis. 11 out of 71 patients had a concurrent diagnosis of neoplastic disorder and 2 out of 71 patients presented a concomitant lymphoproliferative disease at time of diagnosis. 31 subjects had more than 60 years of age at the time of diagnosis (44%), 29 between 40-60 years (41%) and 11 between 20-40 years (15%). 21 patients (30%) experienced dysphagia and 11 (15.5%) presented with interstitial pulmonary disease. 54 out of 71 underwent at least one muscle biopsy (76%). Myocarditis was present in 26 patients (37%). Of the whole population, in 31 patients (44%) myositis-specific autoantibodies (MSAs) were detected. In particular, in 10 patients (14.1%) we observed anti-MI2+, in 6 patients (8.5%) anti-HMGCR+ and in 4 patients (5.6%) anti-Jo1+. In 2 patients (2.8%) anti-MDA5+, anti-PL7+ and anti-SRP+ and anti-TIFI1-gamma were identified. Anti-NXP2+, anti-PL12+ and anti-SAE1/2+ were noticed in 1 patient (1.4%). The median MMT8 score at disease onset was 134 (IQR 124-144) and 150 (IQR 136-150) at remission. Patients showed a significant increase in the MMT8 score in remission ($p<0.010$). The median of CK levels before treatment was 861 (IQR 300-2115) and after treatment was 135(IQR 77-189). Patients showed a significant decrease in CK levels at remission ($p<0.001$).
Conclusions. In this study we investigated the clinical characteristics and treatment outcomes of patients with various subtypes of IIM. Our analysis provides remarkable insights of the clinical traits and the treatment outcomes of these patients. These results underline the importance of consecutive MMT8 score and CK measurements as an easy valuable marker of therapeutic response.

INDEX

PO:24:091

MANAGEMENT OF SJOGREN'S DISEASE IN REAL LIFE: INSIGHTS FROM AN ITALIAN COHORT

A. Marino [1], I. Genovali [2], A. Pilato [2], L.P. Di Corcia [2], L. Navarini [1,2], M. Vomero [1,2], D. Currado [1,2], L. La Barbera [3], R. Irace [4], P. Conigliaro [5], V. Pavlyc [6], V. Guardo [7], G. Carlino [8], R.D. Grembiale [9], A. Iagnocco [7], P. Cipriani [6], M.S. Chimenti [5], F. Ciccia [4], G. Guggino [3], R. Giacomelli [1,2], O. Berardicurti [1,2]

[1]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Bio-Medico, Roma; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine Campus Biomedico, Roma; [3]Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Section, Palermo; [4]Department of Precision Medicine, Università degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [5]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica Università di Roma Tor Vergata, Roma; [6]Division of Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [7]Academic Rheumatology Centre, AO Mauriziano Torino, DSCB Università degli Studi di Torino; [8]Servizio di Reumatologia, Polimabulatorio Ugento, ASL Lecce; [9]Rheumatology Research Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro

Purpose of the work. Primary Sjögren's disease (SD) is a systemic autoimmune disorder characterized by a lymphocytic infiltrate affecting exocrine glands, resulting in gland dysfunction and sicca symptoms. Presently, no specific treatment is available for SD, and the diagnostic delay is typically at least 3 years after the onset of symptoms. These characteristics, coupled with the broad spectrum of clinical manifestations, contribute to the complexity of disease management. Our study aimed to evaluate current treatments of SD patients a in an Italian multicohort from tertiary rheumatologic centers.

Materials and methods. A multi-centre, cross-sectional, observational study has been conducted on the 474 consecutive SD patients, enrolled in tertiary rheumatology centers across Italy. All patients fulfilled the 2016 American-European Consensus Criteria for SD. Continuous variables are reported as median (±SD), while categorical variables are reported as percentage. Chi2 test was used for analysis of contingency tables, while Mann-Whitney test was used to compare ranks. The whole statistical analysis was performed using R software. p-values <0.05 were considered as significant.

Resultats. 474 participants were included in the study. Hydroxychloroquine (HCQ) was the most commonly prescribed drug (65% of patients), followed by corticosteroids (CCS) (45%), methotrexate (MTX) 17%, and rituximab (RTX)employed in 8%. HCQ, CCS, and MTX were mainly used for articular manifestations, while RTX was reserved for patients with hematological and biological involvement, lymph nodes and glandular swelling, as well as specific organ-related involvement, as show in Fig. 1.

CCS-treated patients had higher ESSDAI score (5.51±6.10, p<0.0001), higher ESSPRI score (5.80±2.61, p<0.0001), and RF positivity (54.6%, p=0.0209) (Table 1). HCQ-treated patients had higher ESSDAI (4.050±4.408, p=0.0040), lower focus score (1.468 ± 1.262, p= 0.042), and a positivity for RF, ANA, and anti-Ro antibodies (Table 2). MTX-treated patients had higher ESSDAI scores (6.375 ± 6.588, p < 0.0001), elevat-

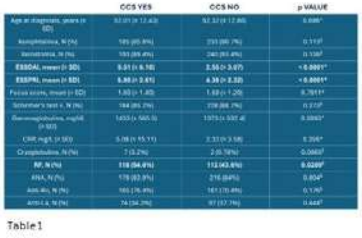


Table1

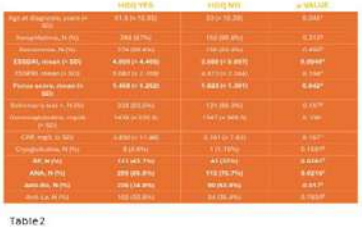


Table2

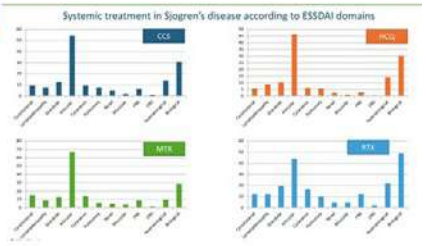


Figure1

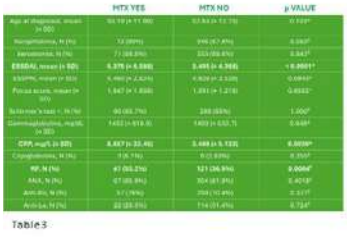


Table3

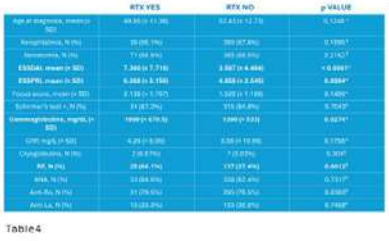


Table4

INDEX

ed CRP levels, and positivity for RF (Table 3). RTX-treated patients exhibited higher ESSDAI score (7.366 (± 7.716, p<0.0001), higher ESSPRI (6.368±2.156, p=0.0004), and elevated gammaglobulin levels (Table 4). Finally, comparing systemic SD treatment according to ESSDAI score we found that CCS, MTX, and RTX-treated patients have higher scores than the HCQ-treated patients.

Conclusions. In conclusion, our study provides a 'real-life' picture of current treatments available for SD analyzing the various baseline factors related to the patients and/or the disease that could contribute to the use of different drugs. This analysis may pave the way for further development of evidence-based diagnostic and therapeutic guidelines

INDEX

PO:24:092

SINDROME INFIAMMATORIA TRATTATA EFFICACEMENTE CON TOCILIZUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA MIOSITE

E. Moscioni, S. Giambalvo, G. Pettiti, F. Goegan, N. Romeo
SSD Reumatologia ASO Santa Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni in cui la debolezza muscolare è di solito la manifestazione clinica predominante. Talvolta si riscontrano sintomi aspecifici come febbre, astenia e artralgie in assenza di altri coinvolgimenti d'organo specifici (muscolare, cutaneo, cardiaco e polmonare). Ciò rende difficile la diagnosi ma soprattutto la gestione terapeutica, richiedendo l'uso di farmaci biotecnologici quando i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) convenzionali risultano inefficaci.
Materiali e metodi. Riportiamo un caso clinico di MII con sviluppo acuto di sintomi costituzionali associati a spiccata elevazione degli indici di flogosi in corso di terapia con DMARD convenzionale, trattato con successo con farmaco biotecnologico anti-IL6.
Risultati. Paziente di 55 anni, diagnosi di MII nel 2018 (positività di anti-Jo1 e anti-SSA/Ro52, artrite, miosite), efficacia da terapia con azatioprina (AZA) 150 mg/die e bassi dosaggi di prednisone (5 mg/die), precedentemente sospesi per intolleranza gastrointestinale methotrexate e micofenolato mofetile. Ad aprile 2019 per episodi di febbricola ed artromialgie sostituita AZA con ciclosporina con scomparsa della febbre e miglioramento del quadro articolare. Da febbraio 2024 nuova comparsa di febbre (T max 38.5°C) con brividi, astenia, artralgie, progressivo calo ponderale. Agli esami di laboratorio PCR 189 mg/L, VES 86 mm/h, leucocitosi neutrofila con linfopenia (leucociti 17.65/mcl, neutrofili 17.03/mcl, linfociti 0.370/mcl). Non evidenza clinico-laboratoristica di miopatia, TC torace ad alta risoluzione negativa per interstiziopatia. Richiesta PET-TC con evidenza di captazione diffusa a livello osteomidollare; su indicazione ematologica eseguita biopsia osteomidollare che ha escluso patologie mielo/linfoproliferative. Esclusa eziologia infettiva, ecocardiogramma negativo per endocardite. A marzo persistente rialzo di PCR 100 mg/L, VES 60 mm/h ed ulteriore incremento della neutrofilia (27.44/mcl): i sintomi sono stati attribuiti alla patologia di base e la paziente è stata trattata con incremento della posologia steroidea (metilprednisolone 20 mg/die endovenoso con successivo passaggio per os) con parziale beneficio. Pertanto ad aprile 2024 è stata avviata terapia con tocilizumab (TCZ) sottocute 162 mg/settimana con rapido beneficio: scomparsa della febbre, delle artralgie e dell'astenia, normalizzazione della leucocitosi (8.80/mcl, neutrofili 6.06/mcl, linfociti 1.77/mcl), della VES (13 mm/h) e della PCR (0.01 mg/L) e contestuale possibilità di ridurre il dosaggio steroideo. Paziente asintomatica a luglio 2024, in corso assunzione di metilprednisolone 4 mg/die.
Conclusioni. Il caso descritto riporta la nostra esperienza nella gestione di una MII in cui è insorta una sindrome infiammatoria (febbre, artralgie, astenia, leucocitosi neutrofila e sindrome flogistica) in corso di terapia con ciclosporina, trattata efficacemente con TCZ.

INDEX

PO:24:093

CARATTERISTICHE CLINICHE E LABORATORISTICHE DA UNA NUMEROSA CORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A BIOPSIA DI GHIANDOLA SALIVARE MINORE

L. Keller Sarmiento [1], L. Magnani [2], R. Ugolini [2], M. Oliva [1], L. Dardani [2], F. Muratore [1,2], C. Salvarani [1,2]
[1]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]ASMN Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Obiettivi. Caratterizzare il profilo clinico e laboratoristico e clinico dei pazienti sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari minori, con particolare focus sui pazienti con "non-specific chronic syaloadenitis" (NSCS) e sui pazienti classificabili come affetti da malattia di Sjögren.
Metodi. Sono stati inclusi 813 pazienti sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari i cui dati sono stati raccolti retrospettivamente. Le diagnosi sui tessuti sono state effettuate da patologi esperti nel riconoscimento di reperti compatibili con sindrome di Sjögren. Sono stati raccolti dati anagrafici, di genere, diagnosi istologica, positività a ANA e SSA, classificabilità dei criteri di sindrome di Sjögren, positività all'ecografia.
Risultati. Degli 813 pazienti sottoposti a biopsia di ghiandola salivare minore 744 (91.5%) erano femmine, 69 (8.5%) maschi. 343 biopsie (42.2%) erano risultate negative, 252 (31%) avevano reperti compatibili con NSCS, mentre 218 (26.8%) erano risultate positive (score di Chisholm III o IV). 742 pazienti (95.2%) avevano effettuato la ricerca degli ANA, di questi 393 (50.8%) risultavano negativi, mentre 381 (49.2%) risultavano positivi. Contestualmente in tutti questi 742 è stata ricercata la presenza di SSA, e 541 (72.9) risultavano negativi, mentre 201 (27.1%) risultavano positivi. 349 (42.9%) venivano sottoposti a test di Schirmer, e di questi 67 (19.2) risultavano negativi, mentre 282 (80.8%) risultavano positivi. 225 effettuavano un test del break-up time lacrimale, e di questi 42 (18.7%) risultavano negativi, mentre 183 (81.3%) risultavano negativi. Degli 813 pazienti, 611 (75.2%) risultavano non classificabili con malattia di Sjögren, mentre 202 (24.8%) risultavano classificabili.75 pazienti effettuavano un'ecografia delle ghiandole salivari maggiori, di cui 44 (58.7%) risultavano negative, mentre 31 (41.3%) risultavano positive. Tra i pazienti classificabili, escludendo quelli con biopsia positiva, 23 (52.3%) avevano una biopsia negativa, mentre 21 (47.7%) avevano una NSCS ($p>0.05$). Dei pazienti classificabili che avevano effettuato un'ecografia delle ghiandole salivari, 8 (29.6%) avevano un'ecografia negativa, mentre 19 (70.4%) avevano un'ecografia positiva ($p= 0.0001$). Confrontando i pazienti con reperto istologico negativo e con NSCS, non risultavano differenze significative di genere, negli esiti di SSA, ANA, Schirmer, BUT, ecografia.
Conclusioni. Il nostro studio retrospettivo suggerisce una buona omogeneità tra i pazienti con biopsia delle ghiandole salivari negativa o con reperti di NSCS.

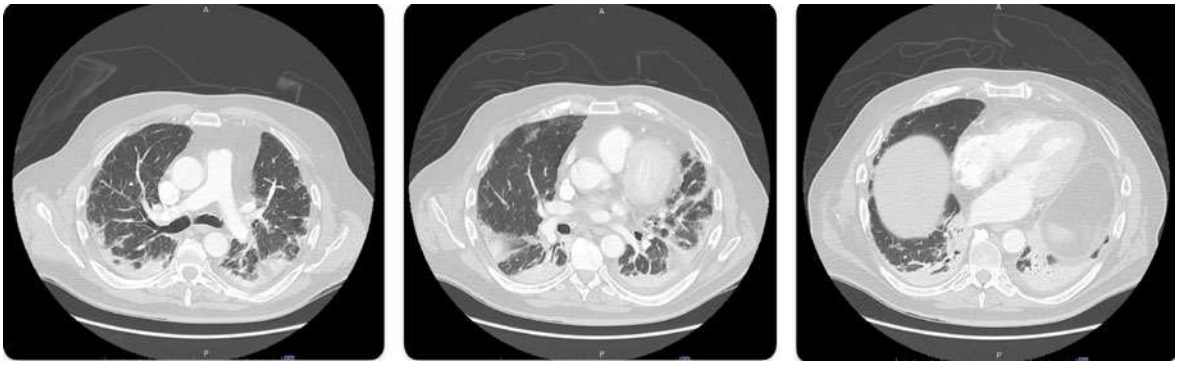
INDEX

PO:24:094

POLMONITE ORGANIZZATIVA COME MANIFESTAZIONE DI ILD IN SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: UN CASE REPORT

A. Faggiano [1], F. Santoro [1], D. Andrisani [2], F. Gozzi [2], D. Giuggioli [3], A. Manfredi [3]
[1]UOC Reumatologia, AOU Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]UO Malattie Apparato Respiratorio, AOU Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]UOC Reumatologia, AOU Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Cattedra di Reumatologia, Modena

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di insufficienza respiratoria acuta secondaria a polmonite organizzativa in Sindrome di Sjögren primaria.
Materiali e metodi. F.F., 70 anni, accedeva in PS a marzo 2024 per astenia, inappetenza e febbricola intermittente. L'RX torace mostrava un addensamento paracardiaco sx e una diffusa accentuazione della trama polmonare. Gli esami ematochimici rivelavano un rialzo di PCR, transaminasi, CPK e D-dimero. Trasferito in pneumologia veniva iniziata terapia antibiotica empirica per CAP e introdotte terapia steroidea e ossigenoterapia. La TC torace con mdc rilevava ispessimento dell'interstizio intralobulare, aree di consolidamento parenchimale e ground glass. Il BAL risultava negativo per isolamenti microbiologici, inclusi CMV, PCP e Aspergillus; sierologia negativa per legionella e pneumococco; PCR su gargarizzato negativa per virus e batteri. Data la conta CD4 ai limiti inferiori, veniva impostata profilassi con cotrimossazolo. Seguiva ulteriore peggioramento dell'ipossiemia con necessità di NIV e trasferimento in UTIR ove veniva impostata VMNI e successivamente O2Tp ad alti flussi (FiO2 50-70%). Una nuova TC torace evidenziava un lieve incremento dei reperti consolidativi e broncogramma aereo. La linfocitopenia induceva ad approfondimenti per Clamidia, Micoplasma, T. pallidum, HIV, HBV, HCV e HSV1, tutti risultati negativi. Data la persistenza dell'insufficienza respiratoria, la negativizzazione degli indici di flogosi e il quadro radiologico compatibile con polmonite organizzativa (OP, vedi figura), si approfondiva l'anamnesi che rivelava persistente xeroftalmia. Veniva pertanto richiesta consulenza reumatologica. Veniva eseguito il test di Schirmer che risultava positivo, il pannello anticorpale richiesto rilevava positività per anti-SSa e anti-Ro52, e in ultimo la biopsia delle ghiandole salivari minori risultava positiva. A questo punto veniva quindi impostata terapia endovenosa con steroide ad alto dosaggio (MPN 500 mg/die). La HRTC torace di controllo mostrava parziale riventilazione del parenchima polmonare ma con incremento dell'addensamento a lobo superiore dx e comparsa di nuove aree ground glass sub-pleuriche. Persistendo il quadro clinico e data la negatività degli accertamenti infettivologici, una nuova consulenza reumatologica indicava terapia con rituximab (1 g a T0 e T14 giorni).
Risultati. Dopo la somministrazione di rituximab, il paziente mostrava un progressivo miglioramento clinico e respiratorio, permettendo il decremento progressivo della terapia corticosteroidea e il passaggio da HFNC a ossigenoterapia con nasocannula (SpO2 95% in 1 L/min) fino consentire la dimissione a domicilio.
Conclusioni. La polmonite organizzativa può causare insufficienza respiratoria acuta quale manifestazione clinica di ILD in pazienti con pSS. In questi pazienti la terapia con rituximab può risultare efficace, specie dopo il fallimento dei corticosteroidi ad alte dosi, tuttavia, sono comunque necessari ulteriori studi per confermare questi risultati su più ampi numeri.



INDEX

PO:24:095

TERAPIA CON RITUXIMAB NELLA SINDROME DI SJÖGREN COMPLICATA DA LINFOMA MARGINALE DELLA PAROTIDE: REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA E DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Mantello, E. Hysa, G. Mairone, S. Paolino, C. Pizzorni, E. Alessandri, M. Cutolo, A. Sulli
Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, IRCCS Ospedale, Genova

Introduzione. Il linfoma a cellule B (LF) è una delle complicanze più severe della Sindrome di Sjögren primaria (SS) e la manifestazione più comune è il LF marginale (MALT). L'incidenza varia dal 4 al 7% e l'ipotesi patogenetica più accreditata ne attribuisce lo sviluppo a meccanismi multifasici di stimolazione antigenica cronica delle cellule B legati alla patologia di base (1, 2).
Obiettivi e Metodi. Revisione narrativa della letteratura su PubMed relativa all'utilizzo di Rituximab (RTX) nel trattamento del LF MALT della parotide associato a SS e descrizione di un caso clinico.
Risultati. Sono stati individuati diversi casi clinici di pazienti con SS e LF MALT della parotide trattati con RTX in monoterapia, 13 da uno studio retrospettivo, 7 dei quali partecipanti a un trial randomizzato controllato. Tutti erano stati trattati con 4 somministrazioni di RTX 375 mg/settimana (2, 3). In un buon numero di pazienti si registrava remissione del LF, con un solo caso di progressione neoplastica; nei restanti veniva ottenuta stabilità di malattia. In tutti i casi si osservava un miglioramento dei sintomi extraghiandolari. Inoltre, nella casistica di Polland et al., dopo un follow-up medio di 76 mesi tutti i pazienti erano in vita, con un tasso di progressione/recidiva di 3 casi su 13 e nessun evento di progressione in linfomi di alto grado (2).
Caso clinico. Nella nostra casistica di pazienti con SS (criteri ACR/EULAR 2016) abbiamo individuato una donna di 50 anni, esordio della malattia nel 2020 con tumefazione parotidea sinistra, sindrome sicca, ANA 1:640 pattern granulare, anti-SSA+, Schirmer-test positivo. All'ecografia parotide ingrandita, con vascolarizzazione irregolare e struttura disomogenea. All'agoaspirato incremento monoclonale della popolazione B linfoide (CD19+, CD20+, CD38-/+, CD45+) e presenza di catene leggere kappa monoclonali. Si poneva diagnosi di LF MALT. TC, PET, BOM e colonscopia escludevano localizzazioni in altri distretti. Considerato il carattere localizzato della malattia e l'assenza di sintomi clinici B, si optò per un approccio di vigile attesa. Nel 2022, per peggioramento dei sintomi sistemici e della tumefazione parotidea (ESSDAI 16, ESSPRI 8.3) (4), si ridiscuteva collegialmente il caso deponendo per avvio di RTX 375 mg/settimana per 4 settimane. Già dopo 4 settimane, si è osservato miglioramento dei sintomi sistemici, riduzione della tumefazione parotidea con ESSDAI 3 e ESSPRI 4.3. A sei mesi la paziente continua a presentare una buona risposta clinica.
Conclusioni. Non esiste attualmente un consenso sul trattamento del linfoma localizzato associato a SS. Tuttavia, i dati presenti in letteratura e gli outcomes clinici nei casi descritti, avvalorano il ruolo terapeutico della deplezione delle cellule B CD20+ in setting selezionati.

BIBLIOGRAFIA

1. Quartuccio L, et al. Int J Rheumatol. 2009.
2. Pollard RP, et al. J Rheumatol. 2011.
3. Pijpe J, et al. Arthritis Rheum. 2005 Sep.
4. Seror R, et al. Ann Rheum Dis. 2015.

INDEX

PO:24:096

FOLLICULAR LYMPHOMA OF THE PAROTID GLAND AS THE INITIAL MANIFESTATION OF SJÖGREN'S SYNDROME: A CASE REPORT

O. Magazzino [1], T. Perrone [2], D. Grande [2]
[1]U.O. di Reumatologica, Bari; [2]U.O. Ematologia, Bari

Introduction. Primary Sjogren's Syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands leading to a loss of secret ory function. Extra-glandular involvement can occur as well, being clonal lymphoid disorders (in particular mucosa-associated lymphoid tissue, marginal zone and diffuse large B cell lymphomas) the prognostically most relevant.
Herein we describe the case of a patients with B cell follicular lymphoma only subsequently recognized as pSS.
Case report. A 56-year-old female suffering from a left parotid gland swelling was admitted to the outpatient ENT clinic and was diagnosed with "glandular ductal obstruction"; therefore an antimicrobial therapy was advised. The glandular enlargement persisted and a MRI imaging showed a 21x11 mm isointense (in che sequenze?) solid mass resembling a Whartin tumor with satellite lymphoadenopathies.
After a nondiagnostic fine needle aspiration, the patient performed a needle biopsy which revealed a massive infiltration of small and medium-size lymphoid cells (CD20+, BCL6+, CD10-, BCL2-, Cyclin D1 MUM1 D23 -) with a follicular architecture and intercalated CD3+ and CD5+ T lymphocytes. Ki67 20-50%. The description is suggestive for indolent non-Hodgkin B-cell follicular lymphoma.
A CT/PET staging confirmed a stage IV FLIPI II.
At further routine bio-humoral tests, antinuclear antibodies were positive at 1:320 titre and nuclear speckled pattern and specificity against SSA (both Ro52 and Ro60) and SSB were detected in immune blotting The patient was referred to the Rheumatology Unit: after a thorough review of medical historya diagnosis of Sjogren Syndrome was made, based on sicca syndrome and myalgias. Instead she never complained about itching or weight loss.
The patient was treated with an induction treatment with bendamustine-obinutuzumab, followed by a maintenance regimen with obinutuzumab. The dosage schedule was well tolerated except for mild neutropenia.
An ultrasound check after the third induction cycle showed a significant mass reduction.
Xerostomia, xerophtalmia and muscle pain were improved.
Conclusion. Systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome may evolved as lympho- or myelo-proliferative diseases. Clinicians should be alert to patients displaying clinical and serological "red flags" (low C4, persistent parotid enlargement, lymphadenopathy, rheumatoid factor positivity) suggesting a more careful follow-up.
Furthermore, new biological drugs anti-CD20 as Obinotuzumab, employed in hematological therapies, could be observed for th positive clinical effects also on Rheumatological diseases.

INDEX

PO:24:097

ADERENZA ALL'IDROSSICLOROCHINA NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

M. Diomedi [1], C. Cardelli [2], E. Laurino [1], F. Fattorini [1], S. Barsotti [3], A. Tripoli [4], L. Carli [5], M. Mosca [1]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]GenOMeC PhD, Università di Siena; [3]Medicina Interna, Ospedale di Livorno; [4]Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; [5]Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. L'idrossiclorochina (HCQ) rappresenta uno dei principali trattamenti per le connettiviti. Per Aderenza alla terapia (Ad) si intende "il comportamento di un paziente concorde alle raccomandazioni di un operatore sanitario". Il Medication Adherence Self-Report Inventory (MASRI) è un questionario autosomministrato, già utilizzato in pazienti con Lupus Eritematosos Sistemico (LES) per una valutazione indiretta dell'aderenza alla terapia con HCQ. Attraverso una scala analogica visiva (VAS) di 10 cm il paziente indica il tasso di Ad negli ultimi 30 giorni, con un risultato espresso in percentuale; valori <80% sono considerati indicativi di scarsa aderenza. Attualmente non esistono dati in letteratura sull'Ad nei pazienti con Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (MII). Scopo dello studio è stato quello di determinare l'Ad alla terapia con HCQ in una coorte monocentrica di pazienti con IIM utilizzando il MASRI, valutando eventuali correlazioni con dati demografici e clinici, numero di farmaci assunti e la qualità di vita (QoL).
Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di MII secondo i criteri EULAR/ACR 2017, raccogliendo dati demografici, clinici e sulla QoL. La QoL è stata valutata con i Patients Reported Outcomes (PROs): Short Form Health Survey 36 (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Subscale (FACIT-F), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). La capacità lavorativa (WA) è stata valutata con il Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il Chi-quadro, il t-test e l'ANOVA, considerando significativi valori di p <0,05.
Risultati. Sono stati arruolati 46 pazienti, 33 (71,7%) donne, con un'età media di 61,7±13,6 anni e una durata media di malattia di 8,8±6,5 anni. Trentadue pazienti (69,6%) avevano una diagnosi di Dermatomiosite (DM), 9 di Polimiosite (20,4%), 3 (6,8%) di DM Clinicamente Amiopatica, 1 (2,3%) di DM giovanile e 1 (2,3%) di Miosite necrotizzante immuno-mediata. Trentaquattro pazienti (73,9%) avevano un punteggio MASRI di 100/100, mentre 12 pazienti (27,3%) un punteggio <80. Nessun fattore demografico o clinico ha influenzato significativamente il valore del MASRI. Prendendo in considerazione i PROs, è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra MASRI <80 e più bassi valori dei seguenti domini del SF-36: vitalità (p<0,03), salute mentale (p=0,01) e salute generale (p=0,02).
Conclusioni. Questi risultati hanno mostrato come oltre il 70% dei nostri pazienti con MII abbia buoni valori di Ad all'HCQ. In base ad una valutazione indiretta, nessun fattore clinico o demografico appare in grado di influenzare l'Ad mentre una compromissione dello stato funzionale ed emotivo sembra ridurla significativamente. Interventi volti a migliorare determinati aspetti della QoL dei pazienti potrebbero quindi ottimizzare la Ad dei pazienti e la loro qualità di cura. Sebbene questi dati siano preliminari, possono fornire una prima valutazione di tale argomento in malattie rare come le MII.

INDEX

PO:24:098

CARATTERIZZAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN E DIABETE MELLITO TIPO 2 IN CONFRONTO A PAZIENTI NON DIABETICI: ANALISI DI UNA COORTE MULTICENTRICA

R. Dal Pozzolo [1], G. Cafaro [1], L. Cometi [2], G. Fulvio [3], G. La Rocca [3], I. Fischetti [4], F. Carubbi [5], A. Alunno [5], V. Manfré [6], O. Berardicurti [7], S. Guiducci [2], C. Baldini [3], R. Priori [4], L. Quartuccio [6], R. Giacomelli [7], C. Perricone [1], R. Gerli [1], E. Bartoloni Bocci [1]

[1]SC Reumatologia. Università di Perugia; [2]Divisione di Reumatologia. Università di Firenze; [3]SC Reumatologia. Università di Pisa; [4]Divisione di Reumatologia. Università Sapienza., Roma; [5]Dipartimento di Medicina Interna e Nefrologia, Università de L'Aquila; [6]Clinica di Reumatologia. Università di Udine; [7]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica. Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. I meccanismi eziopatogenetici responsabili dell'aterosclerosi e dell'aumentato rischio CV nei pazienti con sindrome di Sjögren (SS) sono molteplici. Tra i fattori di rischio CV tradizionali, il ruolo del diabete mellito (DM) tipo 2, la cui prevalenza nella SS è ampiamente variabile (0%-28%), è incerto. In tali pazienti, il DM sembra contribuire a maggior rischio di eventi CV. Tuttavia, nessuno studio ha valutato le caratteristiche glico-metaboliche e le complicanze del DM tipo 2 nei pazienti SS e le differenze clinico-sierologiche specifiche della patologia in pazienti SS diabetici rispetto ai non diabetici. Scopo del presente studio multicentrico è valutare:

1. le differenze clinico-sierologiche tipiche della patologia tra pazienti SS con DM tipo 2 e pazienti SS senza DM tipo 2 di pari età e sesso;
2. le caratteristiche glico-metaboliche e le complicanze del DM, gli eventi CV e la prevalenza dell'impiego di farmaci anti-diabetici nei pazienti SS diabetici.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti SS (criteri AECG) con DM tipo 2 (criteri American Diabetes Association 2014) (SS+DM). Variabili registrate all'arruolamento: parametri demografici e clinico-sierologici specifici della SS; fattori di rischio CV tradizionali; prevalenza eventi CV; valore emoglobina glicosilata alla diagnosi di DM ed all'ultimo follow-up; complicanze del DM (retinopatia, nefropatia, neuropatia, piede diabetico); terapia per DM. Una coorte di pazienti SS senza DM (SS n-DM) di pari età e sesso è stata inclusa come controllo.

Risultati. Sono stati inclusi 245 pazienti, di cui 145 SS n-DM e 100 SS+DM (caratteristiche illustrate nella Tabella 1). I 100 pazienti SS+DM (età media alla diagnosi di DM 60±11 anni) avevano un valore medio di emoglobina glicata 7±0.8% alla diagnosi di DM e 6.5±0.8% all'ultimo follow-up. Di questi, 89/100 (89%) erano in trattamento per il DM (72% metformina, 10% glifozine, 5% agonisti del recettore del GLP-1, 13% gliptine e 18% insulina). Il 15% dei pazienti diabetici ha sviluppato complicanze relate al DM (nefropatia in 3, neuropatia in 6 e retinopatia in 6 pazienti).

Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio multicentrico hanno permesso, per la prima volta, una caratterizzazione dei pazienti SS diabetici rispetto a pazienti SS non diabetici di pari età e sesso. Pazienti SS non diabetici, nonostante durata simile di malattia ed analogo trattamento con idrossiclorochina, sono caratterizzati da un profilo immunologico più attivo rispetto ai pazienti SS diabetici, i quali presentano invece, come atteso, una maggiore prevalenza di fattori di rischio CV tradizionali, a suggerire che meccanismi differenti dalla disregolazione immunologica propria della malattia possano contribuire al rischio di DM nella SS. Nonostante la quasi totalità dei pazienti diabetici sia in trattamento con discreto compenso glico-metabolico, il 15% sviluppa complicanze relate al DM suggerendo la necessità di uno stretto controllo delle complicanze relate al DM in tali pazienti.

Variabile	SS n-DM (n=145)	SS+DM (n=100)	p
Sesso (F)	95%	94%	ns
Età (anni)	69±12	70±11	ns
Età alla diagnosi (anni)	61±11	61±13	ns
Durata SS (anni)	9±7,6	9.5±8	ns
Focus score	2.8±2	2.3±1.2	ns
ESSDAI alla diagnosi SS	1.8±2.8	2±3	ns
BMI	23±4	27±5	<0.001
Xerostomia	85%	96%	0.005
Xeroftalmia	88%	93%	ns
Tumefazione parotidea	16%	19%	ns
Extra-ghiandolare	55%	52%	ns
Porpora	8%	11%	ns
Linfoma	7%	2%	ns
Anti-Ro52	60%	49%	ns
Anti-Ro60	62%	41%	ns
Anti-La	33%	19%	0.018
Riduzione C3	15%	5%	0.012
Riduzione C4	8%	7%	ns
Fattore reumatoide	31%	20%	0.05
Leucopenia	15%	7%	0.05
Idrossiclorochina	57%	48%	ns
Fumo (in atto)	12%	5%	ns
Ipertensione	43%	73%	<0.001
Ipercolesterolemia	29%	63%	<0.001
Ipertrigliceridemia	11%	36%	<0.001
Eventi CV	10%	17%	ns

INDEX

PO:24:099

CARATTERIZZAZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P. Altieri, E. Di Ruscio, S. Cappannari, M.E. Carugno, E. Matone, I. Olivieri, L. Serio, P. Altieri, C. Ferri, A. Alunno, F. Carubbi
Università de L'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Il dolore rappresenta un sintomo chiave nel quadro clinico della sindrome di Sjögren primaria (pSS) e la scala analogica visiva (VAS) 0-10 è ampiamente utilizzata nella pratica clinica, tuttavia, non coglie le sfumature del dolore e l'impatto sulla qualità di vita. Lo scopo del nostro studio è stato esplorare mediante un questionario multidimensionale le caratteristiche del dolore ed il modo in cui viene influenzato dalle attività quotidiane nei pazienti con pSS.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti con pSS secondo i criteri classificativi ACR-EULAR 2016, con una VAS dolore >0 e senza fibromialgia. I pazienti hanno compilato il McGill pain questionnaire che permetteva di descrivere il loro dolore utilizzando fino a 78 descrittori in 20 domini. Ogni descrittore aveva anche un punteggio e il punteggio del dolore era la somma di tutti i descrittori selezionati. Ai pazienti è stato poi chiesto di indicare quali attività influivano sul proprio dolore e di quantificare il dolore su una scala Likert in base alla propria esperienza (es, rispetto al peggior mal di denti mai avuto).
Risultati. Su 180 pazienti con pSS, 131 s. Nessuno dei pazienti ha utilizzato tutti i 20 domini del questionario McGill e il punteggio medio del dolore è stato di 35,5. Il punteggio non era correlato con l'età, la durata e l'attività della malattia, ma era direttamente correlato con le scale VAS per la secchezza. I domini utilizzati da >80% dei pazienti erano quelli relativi alla definizione delle differenze sensoriali e di caratteristiche quali formicolio e prurito e i domini relativi alla componente affettiva del dolore. (Figura 1). Il riposo e un leggero esercizio fisico erano in grado di ridurre il dolore dalla metà dei pazienti, mentre l'umidità, i cambiamenti climatici, la fatica e la tensione lo peggioravano nel 68-81% dei pazienti. Il 30% dei pazienti ha riferito che il loro dolore peggiorava durante/dopo i rapporti sessuali. Tra i 5 descrittori usati nella scala Likert per caratterizzare il dolore al suo massimo e al suo minimo, il 43% dei pazienti ha identificato "angosciante" quale parola che meglio descrive il dolore nel suo momento peggiore e il 24% ha selezionato "orribile" o "straziante". Tuttavia, la VAS 0-10 del dolore in questi due gruppi non era significativamente diversa.
Conclusioni. Sebbene la VAS del dolore sia affidabile e ampiamente utilizzata nella pratica clinica e nella ricerca, si dovrebbero utilizzare strumenti multidimensionali come il McGill pain questionnaire per comprendere meglio sia l'esperienza individuale del dolore sia la risposta a terapie farmacologiche e non farmacologiche.



Figura 1

INDEX

PO:24:100

IMPEGNO GASTROINTESTINALE E IMPLICAZIONI SULLA NUTRIZIONE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

A. Rossi, N. Caioli, I. Navarro Garcia, G. La Rocca, G. Fulvio, M. Mosca, C. Baldini
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo. I pazienti affetti da sindrome di Sjögren soffrono spesso di disfagia, correlata alla ridotta/assente capacità delle ghiandole salivari di produrre saliva. Questo rende necessario l'attuazione di comportamenti alimentari finalizzati a favorire la progressione del cibo nell'esofago che possono avere conseguenti alterazioni a carico della composizione corporea. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare, mediante appositi questionari, l'impegno gastro-intestinale e le implicazioni sulla nutrizione in una coorte di pazienti affetti da sindrome di Sjögren.

Materiali e metodi. Pazienti consecutivi affetti da sindrome di Sjögren sono stati valutati mediante due serie di questionari per valutare la sintomatologia generale (ESSDAI, FACIT, ESSPRI, HADSA/D, VAS) e l'impegno gastro-intestinale e l'ansia correlata al dolore esofageo (PiAQ Pisa Adaptation Questionnaire, GERDQ Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, HEAS Hesophageal Hypervigilance and Anxiety Scale, DSQ Dysphagia Symptoms Questionnaire).

Risultati. Sono stati analizzati 57 pazienti di sesso femminile, età media 64 anni ±11, di cui 39.4% disfagici, con BMI medio 26,7 Kg/m^2 ±5.8, 1.8% sottopeso, 38.6% normopeso, 40.4% sovrappeso, 19.2% obesi.

PIAQ: 35% dei pazienti taglia il cibo in pezzi molto piccoli, 27.5% beve molta acqua, 7.5 % usa molto olio e 5% frulla il cibo (Fig. 1).

HEAS rileva una mediana di 2 punti per ansia e ipervigilanza correlate al dolore esofageo.

GERDQ: 55% dei pazienti non ha predittori positivi di malattia da reflusso, mentre presenta un'alta frequenza di predittori negativi per il reflusso (Fig. 2).

DSQ: 73.2 % non ha sintomi di disfagia, 12.2% ha dovuto bere liquidi per deglutire, 12.2% ha dovuto tossire per deglutire e 2.4% ha dovuto vomitare (Fig. 3).

È risultato che i pazienti disfagici modificano il cibo tagliandolo in pezzi molto piccoli, bevendo molto o usando molto olio, soffrono di secchezza generale e del cavo orale, hanno sintomi più gravi e maggior fatigue, ansia e ipervigilanza, rigurgito e assumono farmaci aggiuntivi per il rigurgito.

Si è osservata una correlazione inversa tra BMI e disfagia e correlazioni positive tra BMI e ansia e depressione, uso di cortisone, dolore articolare, comorbidità con fibromialgia e dermatite atopica.

Conclusioni. La disfagia ha un forte impatto su ansia, depressione e BMI dei pazienti. Nella nostra coorte una bassa percentuale di pazienti con disfagia grave è risultata sottopeso, mentre una percentuale più elevata è sovrappeso/obesa, probabilmente a causa delle modifiche alimentari verso il consumo di alimenti facili da deglutire ma a più alto contenuto di grassi. I pazienti con BMI più elevati inoltre presentano spesso dolori articolari, una maggiore comorbidità fibromialgica e un maggior uso di cortisonici con conseguente aumento di disturbi dell'umore e aumento di peso corporeo. E' quindi fondamentale fornire ai pazienti consigli nutrizionali relativi alle modifiche del cibo e piani nutrizionali finalizzati a controllare il peso e migliorare la composizione corporea.

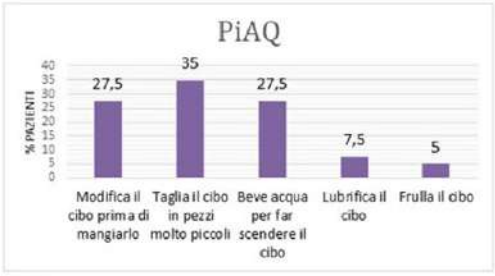


Figura 1

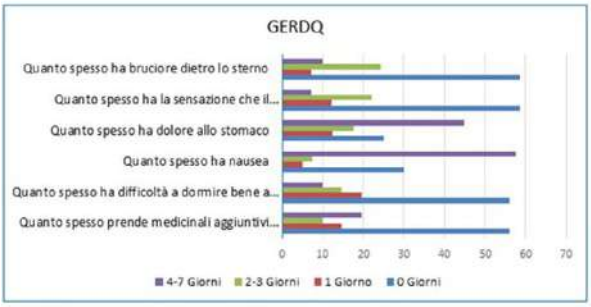


Figura 2



Figura 3

INDEX

PO:24:101

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TIF1-GAMMA AUTOANTIBODY-POSITIVE DERMATOMYOSITIS IN A PATIENT WITH BREAST CANCER HISTORY UNDERGOING RADIOTHERAPY

M. Teocchi [1], E. Montabone [1,2], V.L. Cantafio Duò [1,2], V. Marmora [1,2], E. Saracco [1,2], P. Valesella [1,2], A. Agostini [2], L. Daniele [2], L. Lo Sardo [2], S. Nicola [1,2], L. Brussino [1,2]
[1]University of Turin; [2]Mauriziano Hospital, Turin

Purpose of the work. We present the case of a 57-year-old woman with a history of breast cancer who was referred to our immunology clinic with suspected dermatomyositis, a rare inflammatory disorder characterized by distinctive cutaneous manifestations and a potential association with malignancies. Dermatological examination revealed erythematous-cyanotic lesions and Gottron's papules on various body parts, indicative of dermatomyositis despite the absence of muscle weakness.
Materials and methods. The patient's condition was assessed in the context of her oncological history. A comprehensive dermatomyositis-specific autoantibody panel identified a strong positivity (+++) for the TIF1 gamma autoantibody, which is associated with an increased risk of malignancy in affected individuals. Histopathological analysis of a skin biopsy showed basal layer vacuolization, mild chronic pericapillary dermal inflammation, and mucoid material deposition, consistent with dermatomyositis. Treatment with prednisone (37.5 mg initially, then tapered) improved the skin lesions, although the patient experienced persistent asthenia and upper limb muscle weakness. Considering the post-chemotherapy clinical presentation and the disease stage, radiotherapy was planned for the right thoracic wall and ipsilateral subclavian fossa, with an awareness of the potential for exacerbating dermatomyositis symptoms. The patient was advised to continue prednisone at 12.5 mg daily until the next follow-up in January 2024. A multidisciplinary decision was made to initiate intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy (25 g) for four consecutive days, coinciding with the start of radiotherapy.
Results. The patient tolerated the radiotherapy cycle well, completing it in early February 2024, with a reduction in prednisone to 10 mg. A second IVIG cycle, similar to the first, was administered after 40 days, resulting in clinical stability. A third cycle is planned, aiming to reduce the IVIG dose and gradually taper the corticosteroid therapy.
Conclusions. This case highlights the importance of timely diagnosis and management of dermatomyositis in patients with a history of malignancy and emphasizes the significance of TIF1 gamma autoantibodies as a crucial marker for assessing cancer risk. Close monitoring and a multidisciplinary approach are essential to optimize treatment outcomes and minimize potential complications in patients with dermatomyositis undergoing radiotherapy.

INDEX

PO:24:102

DESCRIZIONE DI UN CASO DI POICHILODERMATOMIOSITE

D. Capocotta [1], U. Collina [2], E. Seguino [2], E. Tirri [1]
[1]UOSD Reumatologia, Ospedale del Mare, Napoli; [2]Dipartimento di Medicina di Precisione, Sezione di Reumatologia, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Background. La dermatomiosite è una miopatia infiammatoria mediata da meccanismi umorali, caratterizzata da debolezza muscolare prossimale simmetrica e manifestazioni cutanee come papule e segno di Gottron, rash eliotropo, anomalie periungueali. Più raramente, viene riportata in letteratura la poichilodermia, descritta come un'alternanza di iperpigmentazione e ipopigmentazione a chiazze della cute, con teleangectasie e aree di atrofia inframezzate.

Caso clinico. Nel mese di ottobre 2023 si presenta in ambulatorio una paziente di 32 anni che lamenta da oltre un mese ipostenia ai 4 arti associata a rash cutaneo localizzato a volto, tronco e radice degli arti. All'anamnesi non si rilevavano comorbidità, fumatrice da circa 12 anni. Negava febbre, artrite, disfagia, tosse secca, dispnea, fenomeno di Raynaud. Esibiva esami eseguiti per accesso in pronto soccorso, con aumento degli indici di flogosi e di citolisi muscolare (CPK 7246, LDH 916).
All'esame obiettivo si evidenziava riduzione della forza muscolare nei distretti prossimali dei 4 arti (2/5 sec. la scala MRC), con manifestazioni cutanee ad aspetto poichilodermico al torace e alla porzione prossimale dei quattro arti, piccole ulcere trofiche al collo e nel seno mammario, rash eliotropo, segno della V, segno dello scialle.
Si poneva diagnosi di dermatomiosite, richiedendo indagini a completamento diagnostico, e si avviava pulse-therapy con boli di steroide.
La sierologia del pannello per le miopatie autoimmuni risultava negativa. Alla HRCT torace, si evidenziava un nodulo al LSS di circa 8mm di diametro a margini irregolari, circondato da sfumata areola di aumentata attenuazione di tipo GGO (quadro compatibile con polmonite organizzativa/lesione eteroplastica) meritevole di approfondimento PET. Alle prove di funzionalità respiratoria, emergeva isolata lieve riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Lo studio elettromiografico documentava potenziali di unità motoria polifasici, di breve durata e ampiezza ridotta e potenziali di fibrillazione. Successivamente alla pulse-therapy, si introduceva metotressato (MTX) 20mg/settimana, in associazione con prednisone per os 0.5 mg/kg peso corporeo/die e si restava in attesa dell'esito PET/TC.
Al controllo a 1 mese, in considerazione della negatività della PET-TC, della progressiva riduzione degli indici di citolisi muscolare e del parziale miglioramento della forza muscolare e delle manifestazioni cutanee, si iniziava tapering cortisonico, confermando MTX e programmando introduzione di rituximab (RTX) secondo "protocollo AR".
Al controllo post infusione di RTX, a 4 mesi, la paziente in remissione libera da steroidi, esibiva esami di laboratorio nella norma ed obiettività clinica caratterizzata da assenza di deficit di forza, prova di Mingazzini negativa AASS e AAII, risoluzione completa dell'interessamento cutaneo, ed esiti cicatriziali delle ulcere al collo e nel seno mammario.

BIBLIOGRAFIA

Dermatomyositis: a Comprehensive Review. Clinic Rev Allerg Immunol. 2017; 53: 337-56.
Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features-a Comprehensive Review. Clinic Rev Allerg Immunol. 2016; 51: 293-302.



INDEX

PO:25:104 - PO:25:122 SESSIONE POSTER

MISCELLANEA (I)

INDEX

PO:25:104

TERAPIA CON IMMUNOGLOBULINE ENDOVENOSE PER IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI AVVERSI REUMATOLOGICI IMMUNO-MEDIATI SECONDARI ALL'UTILIZZO DI INIBITORI DEGLI IMMUNOCHECKPOINT

G. Benanti [1], N. Farina [2], A. Tomelleri [2], G. Deluca [2], A. Necchi [2], A. Bulotta [3], E. Brioschi [3], G. Damiano [3], V. Russo [3], R. Ferrara [3], C. Campochiaro [2], L. Dagna [1, 2]

[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]IRCCS San Raffaele, Unità Immunologia Reumatologia Allergologia e Malattie Rare, Milano; [3]IRCCS San Raffale, Unità Oncologia, Milano,

Gli inibitori degli immunocheckpoint (ICI) sono una classe di farmaci antitumorali che agiscono interferendo con la regolazione della risposta T-mediata. Possono indurre particolari effetti avversi immunomediati (IrAE). Seppur poco frequenti, particolarmente severe sono miositi e le miocarditi indotte da ICI. Il trattamento consiste nell'utilizzo di steroidi (CS) e immunosoppressori (IS), il cui utilizzo tuttavia può essere controproducente sotto il profilo oncologico. Mutuato dall'utilizzo delle miositi, qui presentiamo la nostra esperienza riguardo all'utilizzo di immunoglobuline endovenose nel trattamento di queste manifestazioni.

Abbiamo prima condotto una revisione sistematica della letteratura secondo interrogando Pubmed e Embase riguardo a miositi e miocarditi indotti da ICI e trattate con IVIG. Abbiamo poi retrospettivamente considerato la nostra casistica riguardo a casi analoghi tra giugno 2018 e aprile 2024.

Abbiamo così identificato 29 studi per un totale di 53 pazienti. In tutti, IVIG sono state associate a CS, nell'80% utilizzate solo durante l'induzione e solo in un caso risultavano utilizzate per almeno un anno. Il 62% ha ricevuto inoltre IS.

Per quanto riguarda la nostra casistica, abbiamo identificato 9 pazienti. Dati clinici e demografici sono riportati in tabella 1. Tutti i pazienti hanno ricevuto IVIG come induzione al dosaggio di 2g/kg suddivisi in 3 giorni associati a steroide e in un caso ad IS. 4/9 hanno avviato IVIG dopo il fallimento della prima linea di induzione. In tutti i casi è stato raggiunto un buon controllo dell'IRAE. Tutti i pazienti hanno dovuto interrompere ICI, solo in un caso è stato tentato un diverso ICI, con recidiva della miosite. Nessun ha sviluppato effetti collaterali correlati all'uso di IVIG

In 5/9, le IVIG mensili sono state usate anche come matenimento. 3 pazienti hanno un follow-up inferiore ai sei mesi e stanno proseguendo decalage steroideo. 2 pazienti presentano un follow di almeno 12 mesi. Nel primo caso proseguiva anche micofenolato mofetile (MMF) utilizzato in induzione, poi sostituito da tacrolimus per incompleto controllo dei sintomi cutanei, tuttavia a 12 mesi si assisteva a progressione oncologica. Nel secondo caso al mantenimento veniva aggiunto MMF a scopo steroid sparing e, a seguito di recidiva a 12 mesi dall'induzione, di rituximab. Il paziente decedeva poi per complicanze infettive a 23 mesi dall'induzione.

L'azione delle IVIG nel corso di miositi, miocarditi e altre manifestazioni autoimmuni si basa su effetti immunomodulanti e antiinfiammatori non pienamente compresi e associati a diversi meccanismi. Rispetto ad altre terapie presentano il vantaggio di non contribuire al rischio infettivo, effetto particolarmente utile nel trattamento di soggetti compromessi come i pazienti oncologici. Nella nostra casistica monocentrica, che ci risulta essere la più ampia pubblicata su questa tipologia di pazienti, il loro utilizzo si è rivelato utile anche nelle forme di miosite secondarie a ICI a scopo di risparmiare l'utilizzo di steroide e IS.

Sesso	Età	Tumore	ICI	IRAE	Induzione	Mentenimento	+3m	+6m	+12m
m	74	Melanoma	P	MYO+MC	CS, IVIG	CS	Tapering CS	Tapering CS	Progressione oncologica, nuovo ICI
f	71	Mesotelioma	N+I	MYO	CS, poi IVIG		Exitus		
m	76	Melanoma	P	MYO+MC	CS, IVIG,	CS, MMF	Tapering CS	Tapering CS	Tapering CS
m	70	Adenocarcinoma Polmonare	N	MYO	CS, MMF, poi IVIG	CS, IVIG, MMF	Tapering CS	Recidiva MC, switch MMF a TAC	OP
m	60	Uroteliale	N	MYO	CS, poi IVIG	CS	Exitus		
m	68	Adenocarcinoma Polmonare	D	MC	CS, poi IVIG	CS, IVIG	Recidiva biochimica, aggiunta MMF	Tapering CS	Recidiva MC, aggiunto RTX→ exitus a 23 mesi
m	72	Squamocellulare Polmonare	P	MYO	CS, IVIG	CS, IVIG	Tapering CS ultimo FU		
m	75	Melanoma	N+I	MYO+MC	CS, IVIG	CS, IVIG	Tapering CS ultimo FU		
f	66	Endometriale	P	MYO+MC	CS, IVIG	CS, IVIG	Tapering CS ultimo FU		

Tabella 1 –D – durvalumab; I – ipilumab; N – nivolumab; P – pembrolizumab; MYO – miosite; MC – miocardite; CS – corticosteroide;; MMF mycophenolato mofetile, TAC – tacrolimus; IVIG – immunoglobulina endovena

INDEX

PO:25:105

RELAZIONE FRA PROFILI CLINICI, AUTOANTICORPALI E PATTERN RADIOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ILD SOTTOPOSTI A CONSULENZA REUMATOLOGICA. ANALISI RETROSPETTIVA REAL-LIFE IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

F. Cirilli [1], L. Venturi [2], S. Bernardi [3], F.L. Renzullo [4], M.C. Falasconi [4], C. Ravaglia [5], P. Muratori [3], F. Girelli [3]

[1]Università degli Studi di Ferrara Dipartimento di Scienze Mediche, U.O.C. Reumatologia, Ferrara; [2]Università degli Studi di Bologna, IV anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, sede decentrata di Forlì; [3]Ospedale GB Morgagni di Forlì, SS di Reumatologia. AUSL Romagna, Forlì; [4]AUSL Romagna, ambito di Forlì; [5]Ospedale GB Morgagni di Forlì, UOC di Pneumologia. AUSL Romagna, Forlì

Obiettivo dello studio. Valutare in una casistica di pazienti affetti da Pneumopatie Interstiziali (ILD) sottoposti a visita reumatologica, l'incidenza di connettiviti sistemiche sospettate sulla base delle positività autoanticorpali rilevate; individuare eventuali correlazioni tra connettivite e ILD sottostante.
Metodi. Analisi retrospettiva delle visite reumatologiche ambulatoriali erogate a pazienti pneumologici seguiti dalla UO di Pneumologia Interventistica dell'Ospedale di Forlì, inviati a consulenza nel periodo compreso fra 1 gennaio e 31 dicembre 2023 nell'ambito di un consolidato percorso multidisciplinare. Per ogni paziente sono stati analizzati i dati anamnestici, gli esami ematochimici e strumentali richiesti a supporto del sospetto diagnostico.
Risultati. La nostra casistica è composta da 49 pazienti, i cui dati demografici, clinici e autoanticorpali principali sono riportati in Tabella 1. Di questi, 2 (4%) avevano già una diagnosi di patologia reumatologica. Fra i sintomi reumatologici prevalevano le artralgie (20 casi, in 1 caso con artrite), la sindrome sicca (8 casi), le mialgie (7 casi) e il fenomeno di Raynaud (6 casi). Fra gli autoanticorpi maggiormente rappresentati abbiamo riscontrato i miosite-specifici e gli ANA, rispettivamente con una percentuale del 62% e 32%.
Dal punto di vista pneumologico, le prove di funzionalità respiratoria (PFR) hanno mostrato una riduzione di FVC, FEV1 e DLCO < 80% rispettivamente in 14, 12 e 31 di 45 pazienti; i pattern radiologici di ILD più frequenti erano UIP e bronchiolitico (entrambi 10/48); la criobiopsia polmonare, che è stata eseguita in 28 pazienti, si è rivelata diagnostica in un solo caso per il riscontro granulomi non necrotizzanti suggestivi sarcoidosi. L'ecocardiogramma, eseguito in 31 pazienti, ha mostrato valori di PAPs ≥25 mmHg in 17 casi.
In 34 casi è stata formulata una diagnosi reumatologica, in particolare: in 4 casi è stata posta diagnosi di artrite reumatoide (AR), in un caso di sclerosi sistemica (SSc), in un caso di connettivite indifferenziata e in un caso di sindrome sicca in tiroidite autoimmune. Nei restanti 27 casi è stata diagnosticata un'artropatia degenerativa o un reumatismo extra-articolare. In 15 casi sono stati prescritti accertamenti nel sospetto di connettivite, ma i pazienti sono poi stati persi al follow-up, mentre 14 pazienti sono stati avviati a follow up reumatologico.
Conclusioni. Nella nostra casitstica l'incidenza di patologie connettivitiche in pazienti con ILD è stata del 14,2%. La sola positività auto-anticorpale non è risultata determinante per definire una diagnosi di connettivite sistemica. Il pattern interstiziopatico UIP è risultato più frequente in SSc e AR, quello OP nella connettivite indifferenziata.

Dati demografici - Comorbidità	N = 49	Sintomi reumatologici	N = 49
Uomini	19 (39)	Artralgie	20 (41)
Donne	31 (63)	Mialgie	7 (14)
Età media (DS)	56	Sindrome sicca	8 (16)
IA	22 (45)	Fenomeno di Raynaud (fR)	6 (12)
Diabete	3 (6)	Artrite	4 (8)
esofagopatia	5 (10)	Disfagia	4 (8)
BPCO	1 (2)	Febbre	3 (6)
enfisema	1 (2)	Sclerosi cutanea limitata	2 (4)
CIC	2 (4)	Ulcere/cicatrici	2 (4)
Esami laboratoristici	**N = 49**	**Comorbidità reumatologica**	**N = 49**
Incremento indici infiammazione	11 (22)	Connettivite	2 (4)
CPK	2 (4)		
ANA test positivo (N=47)	15 (32)	Fibromialgia	1 (2)
RA test positivo (N=45)	9 (20)		
CCP (N=47)	3 (6)		
ENA (N=47)	7 (15)		
Ab anti-miosite specifici (N=39)	24 (62)		
ANCA (N=39)	2 (5)		
Conclusioni Diagnostiche			
SSC	1 (2)	Fibromialgia	1 (2)
Sindrome sicca	1 (2)		
AR	4 (8)	Altre diagnosi	42 (88)

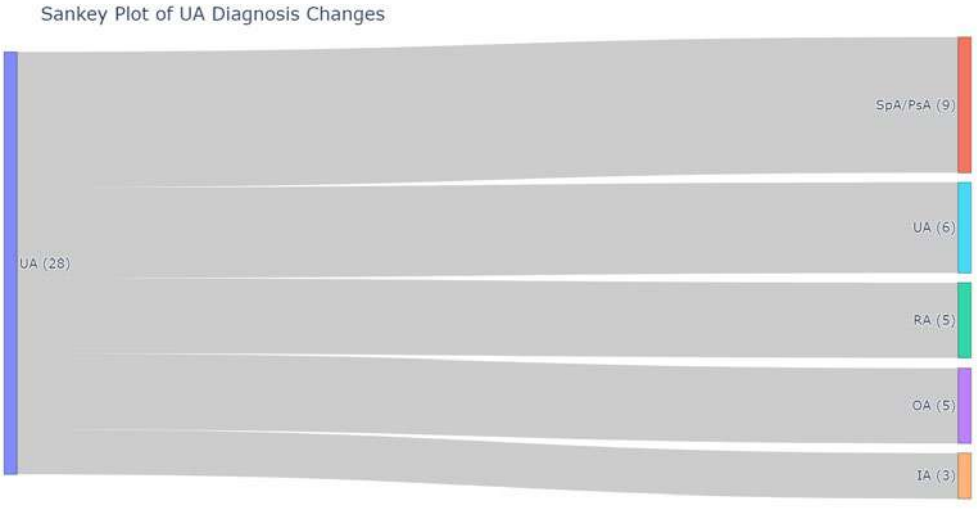
INDEX

PO:25:106

ULTRASOUND-GUIDED SYNOVIAL BIOPSY FOR THE TREATMENT OF UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS IN THE OUTPATIENT CLINIC

A. Giollo [1], M. Salvato [1], F. Frizzera [1], K. Khalid [1], M. Fedrigo [2], A. Angelini [2], A. Doria [1]
[1]UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Azienda Ospedale Università Padova; [2]Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Padova

Purpose of the work. Undifferentiated arthritis (UA) presents a clinical challenge for rheumatologists, resulting in diagnostic and treatment delays. It is difficult to decide whether to begin taking a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) or which DMARD is best for patients with UA. As a result, UA management frequently produces poor and frustrating results.
Materials and methods. We enrolled patients with UA who were consecutively referred to our biopsy unit. Inclusion criteria included not meeting rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), or spondyloarthritis (SpA) EULAR classification criteria, the absence of rheumatoid factor, ACPA, and HLA B27, and moderate to severe disease activity. Exclusion criteria included having had an intra-articular injection within the previous six weeks. We performed ultrasound-guided synovial biopsy, histology, Krenn Synovitis Score (KSS), immunohistochemistry and patothypes, clinical assessments, and collected patient-reported outcome measures (PROMs). Only the referring rheumatologists made treatment decisions based on the histopathology report. After three months, patients were evaluated again by an independent examiner.
Results. Between 01/03/2023 and 01/03/2024, twenty-eight patients with UA had a synovial biopsy at our institution, with a mean (SD) age of 52 (13) years and an arthritis duration of 6.4 (7.7) years (range: 0.25 to 27). 57% had failed at least one csDMARD, and 8% had failed one or more b/tsDMARDs. Median KSS (KSS) was 4 (1 to 7), confirming high grade synovitis in 48%, and a median of 5 (1 to 6) lymphoid aggregates. Most represented patothypes were lymphomyeloid in 22%, diffuse myeloid in 48% and pauci-immune in 30%. Following biopsy, the diagnosis was changed in 22/28 (79%) cases to SpA/PsA (n=9), osteoarthritis (n=5), seronegative RA (n=5), and infectious arthritis (n=3) (Figure). Among cases of infectious arthritis, two cases of Whipple disease were identified using RT-PCR on synovial tissue. Compared to RA and PsA, UA, OA and IA showed more often low-grade (67-100%) than high-grade synovitis (p=0.045). Treatment changes occurred in 15/28 (54%) patients, including the initiation of csDMARD in 33% and b/tsDMARD in 25%, as well as antibiotics in three patients with infectious arthritis, while DMARDs were de-escalated in five patients with osteoarthritis. Excluding cases of infectious arthritis and osteoarthritis (n=8), the main reasons for the diagnosis change were a high grade synovitis (KSS≥5) and/or a lymphomyeloid pathotype. Disease activity decreased to low or remission in 15/20 (75%) patients ($p<0.05$), and also SF-36 and HAQ improved significantly ($p<0.05$) after a three-month change in management. The procedure's complications were manageable and minor in a small number of cases (n=3, 10.7%).
Conclusions. Outpatients with undifferentiated arthritis can benefit from an ultrasound-guided synovial biopsy, which provides rheumatologists with valuable clinical information about differential diagnosis and treatment.



INDEX

PO:25:107

DUE CASI DI PSORIASI CUTANEA DIFFUSA ASSOCIATA A LES CON IMPEGNO RENALE: ESPERIENZA MONOCENTRICA DI NUOVE ASSOCIAZIONI TERAPEUTICHE

G. Pettiti, F. Goegan, E. Moscioni, S. Giambalvo, N. Romeo
SSD Reumatologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. La psoriasi può associarsi ad altre malattie autoimmuni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico (LES): difetti immunologici comuni potrebbero essere coinvolti nella patogenesi di queste patologie. IL 17 ed IL 23, le principali citochine coinvolte nella pathway infiammatoria della psoriasi, giocano probabilmente un ruolo importante anche nelle connettiviti. Sono in corso studi riguardo l'efficacia nel LES di farmaci biotecnologici di comune utilizzo per il trattamento della psoriasi; non sono ad oggi disponibili dati consistenti di safety ed efficacia concernenti l'utilizzo di farmaci immunosoppressori (diversi dal metotrexato) in associazione con farmaci biotecnologici o small molecules.
Materiali e metodi. Descriviamo due casi di LES con impegno renale in pazienti affetti da psoriasi in cui è stato necessario mantenere una terapia di associazione DMARDS (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) convenzionali e biotecnologici/targeted synthetic.
Risultati - Caso 1. Uomo di 60 anni, psoriasi cutanea, beneficio da Guselkumab. Marzo 2023 riscontro di proteinuria 1 gr/24 h, lesioni cutanee polimorfe tronco ed arti, VES elevata, ipocomplementemia, Ab Anti-DNA nativo 1/160: biopsia renale non effettuata per insorgenza di urosepsi. Diagnosi di LES con impegno renale, praticato steroide ev (1 mg/kg) poi proseguito per os a dosaggi progressivamente decrescenti, introdotto micofenolato mofetile (MMF) 3 gr/die, sospeso guselkumab. Giugno 2023 ischemia intestinale da trombosi dell'arteria mesenterica superiore con successivo stato settico per cui sospeso MMF. Ad un mese dalla sospensione riscontro di proteinuria 11 gr/24 h: riproposta biopsia renale rifiutata dal paziente. Eseguiti boli steroidei (250 mg/die per 3 giorni), introdotto belimumab ev, reintrodotto MMF al dosaggio di 2 gr/die. Progressivo miglioramento clinico e laboratoristico. A Maggio 2024 netto peggioramento della psoriasi diffusa per cui riassociato guselkumab. 06/2024: proteinuria 900 mg/24 h, lieve ipocomplementemia, Ab anti-DNA nativo negativi, psoriasi in ottimo controllo.
Caso 2. Donna di 39 anni, poliartrite psoriasica insorta nel 2009, beneficio da etanercept, intolleranza a steroide anche a basse dosi. Ottobre 2017 riacutizzazione cutanea ed articolare, avviato apremilast in sostituzione ad etanercept con efficacia. Giugno 2023 comparsa di astenia, artralgie diffuse, fovea agli arti inferiori; VES elevata, ipocomplementemia, ab anti-DNA nativo positività ad alto titolo, proteinuria in range nefrosico (9 gr/24 h). Biopsia renale compatibile con glomerulonefrite lupica membranosa (classe V): introdotti micofenolato mofetile 3 gr/die, idrossiclorochina 200mg/die, sospeso apremilast. Dopo due mesi riacutizzazione dei quadri cutaneo psoriasico diffuso ed articolare, reintrodotto apremilast con nuovo beneficio. Aprile 2024 proteinuria 24 h 300 mg/24 h, lieve ipocomplementemia, ab anti- DNA nativo negativi, ottimo controllo cutaneo ed articolare.
Conclusioni. Nella nostra esperienza la terapia di associazione MMF/belimumab/guselkumab e MMF/apremilast ha mostrato buoni risultati in termini di efficacia e safety in 2 pazienti affetti da LES e psoriasi.

INDEX

PO:25:108

PREVALENCE OF US LESIONS IN PATIENTS WITH POTENTIAL DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY ARTHROPATHIES IN A REAL-LIFE SETTING. A PRELIMINARY ANALYSIS OF THE RADIAL STUDY

A. Adinolfi [1], J.A. Dias [2], E. Gisela [3], S. Rossi [4], A. Biglia [4], E. Filippucci [5], E. Cipolletta [5], A. Di Matteo [5], A. Bortoluzzi [6], E. Silvagni [6], L. Vultaggio [6], B. Raffeiner [7], S. Zandonella Callegher [7], C. Dejaco [8], S. Monteiro-Serra [3], J. Rovisco [3], M.I. Coutinho [3], M.M. Costa [9], C. Alves Lopes [9], A.R. Torres [9], G. Sakellariou [10], S. Sirotti [11], G. Carrara [12], C. Di Nicola [12], D. Rozza [12], G. Landolfi [12], C.A. Scirè [13], A. Iagnocco [14], G. Filippou [11]

[1]SC Reumatologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Centro Hospitalar Médio Tejo, Torres Novas, Portugal; [3]Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; [4]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [5]Università Politecnica delle Marche, Jesi; [6]Università di Ferrara, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara; [7]Unità di Reumatologia - Medicina Interna - Ospedale Centrale Bolzano; [8]Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Ospedale di Brunico; [9]Ospedale Egas Moniz (CHLO), Lisbona, Portugal; [10]Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia; [11]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Rheumatology Department, Milano; [12]SIR Epidemiology, Research Unit, Milano; [13]School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milano; [14]Università degli Studi di Torino, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino

Objective. The RADIAL study aims to evaluate the performance of a composite approach, based on clinical and laboratory data, summarized in ad hoc algorithm (Fig. 1) and then integrate with Ultrasound (US), for the differential diagnosis among the main inflammatory arthropathies and Osteoarthritis (OA).
This preliminary analysis describes the main differences between these groups of diseases in terms of prevalence of US lesions among the algorithm's arms.

Methods. RADIAL is a multicenter, international, mixed design (retrospective, cross-sectional, prospective) diagnostic accuracy study. Consecutive patients reaching the rheumatology outpatients clinic for the first time, with suspicion of an inflammatory arthropathy, aged 18 or older and with recent standard blood exams were enrolled in the study. All patients underwent an US examination of an extended set of target sites to assess specific lesions for Rheumatoid Arthritis (RA), Psoriatic Arthritis (PsA), Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition (CPPD), Polymyalgia Rheumatica (PMR) and OA. Demographic and clinical data were collected. After the first visit, all patients entered in routine follow up and treatment strategies were adopted according to guidelines after the diagnosis was made. To increase certainty of the diagnosis, patients will be classified after one year of follow up (ongoing). So, for this analysis, only data of patients that have completed the follow up were taken into consideration.

Results. 601 patients were enrolled, 58.7% female with a mean age of 60.1 yo (±14.5), of which 556 completed the follow up and were included in this analysis. 334 were classified as an inflammatory arthropathy (140 RA, 86 PsA, 49 CPPD, 31 gout, 38 PMR) and 65 with OA. The group of the inflammatory arthropathies significantly differs from OA ($p<0.05$) as regards the female sex, the age distribution (higher prevalence of 18-39 yo pts), acute phase reactants over range, positivity of the Rheumatoid Factor/anti Citrullinated Antibody and the presence of synovitis PD +. About the US lesions' prevalence, an overlapping was observed in each algorithm's arm, due to the assessment of at least one US lesion related to different diseases, especially as regards the Calcium Pyrophosphate deposits presence, OA or other degenerative findings and the PD positivity in one or more joint. All the results about the US lesions are summarized in the Table 1.

Conclusions. The patients classified as affected by inflammatory arthropathy strongly differs from the patients with OA both in terms of clinical, laboratory and US characteristics. On the other hand, an overlap of US lesions was found in different groups of diseases. The analysis of the complete data, will allow to assess the impact of different US findings on the final diagnosis compared to clinical/laboratory data and to optimise the scanning protocols for a feasible use of US in clinical practice.

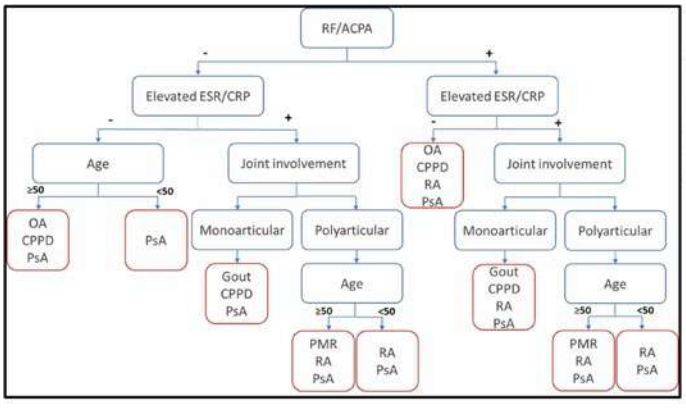


Figure 1: Ad hoc algorithm to combine clinical and laboratory data

Algorithm arm	OA, CPPD, PsA (N=125)	PsA N=42	Gout, CPPD, PsA N = 22	PMR, RA, PsA N= 122	RA, PsA N =30	OA, CPPD, RA, PsA N =34	Gout, CPPD, RA, PsA N =8	PMR, RA, PsA N = 69	RA, PsA N=14
	OA N=77 (62%)	OA N=7 (17%)	OA N=8 (36%)	OA N=64 (52%)	OA N=4 (13%)	OA N=15 (44%)	OA N=3 (38%)	OA N=26 (38%)	OA 0 (0%)
	CPPD N=76 (61%)	CPPD N=16 (38%)	CPPD N=15 (68%)	CPPD N=74 (61%)	CPPD N=8 (26%)	CPPD N=17 (50%)	CPPD N=5 (62%)	CPPD N=51 (74%)	CPPD N=8 (57%)
	PsA N=46 (37%)	PsA N=19 (45%)	PsA N=7 (32%)	PsA N=59 (49%)	PsA N=13 (43%)	PsA N=8 (24%)	PsA N=2 (25%)	PsA N=30 (51%)	PsA N=7 (50%)
	RA N=88 (44%)	RA N=16 (38%)	RA N=12 (55%)	RA N=93 (76%)	RA N=16 (53%)	RA N=22 (65%)	RA N=6 (75%)	RA N=64 (93%)	RA N=11 (79%)
	Gout N=31 (41%)	Gout N=11 (26%)	Gout N=12 (55%)	Gout N=47 (39%)	Gout N=7 (23%)	Gout N=8 (24%)	Gout N=3 (38%)	Gout N=26 (51%)	Gout N=4 (29%)
	PMR N=55 (44%)	PMR N=11 (26%)	PMR N=11 (50%)	PMR N=80 (66%)	PMR N=11 (37%)	PMR N=13 (38%)	PMR N=5 (62%)	PMR N=46 (67%)	PMR N=4 (29%)

Table 1: US lesions summarized according to each Algorithm arm

INDEX

PO:25:109

CLINICAL FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH HIGHER CARDIOVASCULAR RISK: EVIDENCE FROM UNSUPERVISED MACHINE-LEARNING CLUSTERING ANALYSIS BEYOND THE TRADITIONAL CV RISK FACTORS

F. Cacciapaglia [1], G.L. Erre [2], M. Piga [3], E. Bartoloni Bocci [4], A. Manfredi [5], G. Sakellariou [6], O. Viapiana [7], E. Gremese [8], F.R. Spinelli [9], F. Atzeni [10], V. Venerito [1]

[1]Rheumatology Unit; University of Bari; [2]Rheumatology Unit; University of Sassari; [3]Rheumatology Unit; University of Cagliari; [4]Rheumatology Unit; University of Perugia; [5]Rheumatology Unit; University of Modena; [6]Rheumatology Unit; University of Pavia; [7]Rheumatology Unit; University of Verona; [8]Rheumatology and Immunology Unit; Humanitas University of Milan; [9]Rheumatology Unit; Sapienza University of Rome; [10]Rheumatology Unit; University of Messina

Background. Rheumatoid arthritis (RA) patients face an increased cardiovascular (CV) risk. However, traditional CV risk factors and current 10-year CV risk estimation models often fail to identify high-risk RA patients accurately (1). Thus, a clinical challenge is the effective phenotyping of patients likely to experience major cardiovascular events (MACE). Unsupervised machine learning (uML) algorithms might assist clinicians in pinpointing patients at elevated CV risk. This study examined whether uML clustering analysis could identify RA patient phenotypes with varying frequencies of MACE in a large Italian cohort.

Methods. A cross-sectional multicenter cohort of RA patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria, without prior CV events, was recruited in January 2019 and observed for new MACE onset until December 2023. Clinical and demographic data were recorded, including traditional CV risk factors and the SCORE-2 algorithm (2). MACE occurrences were tracked. Factor Analysis with Mixed Data (FAMD), a Principal Component Analysis (PCA) variant suitable for large datasets with qualitative and quantitative variables, was performed using Python 3.9 and Prince 0.7.1. Continuous variables underwent feature standardization and autocorrelation checks, while observations with missing data were excluded. The number of FAMD components to retain for clustering was determined using bootstrapped eigenvalues distribution. Hierarchical Clustering on Principal Components (HCPC) was used to define the number of clusters, utilizing Ward's criterion and Euclidean distance metric on selected FAMD components. A supervised extreme gradient boosting (XGBoost) algorithm assessed the importance of features for cluster categorization. ANOVA and Chi-square tests identified differences in continuous and categorical variables between clusters.

Results. The analysis, excluding missing data, included 951 RA patients (mean age 61.8±10.5 years, 81.1% female, median disease duration of 120 months). Overall, 18 MACE cases were recorded, with an incidence rate of 4.73 per 1000 patient-years. Hierarchical clustering on two principal components identified four clusters:

Cluster 1: High Health Assessment Questionnaire (HAQ) levels, higher proportion of patients on steroids, and elevated total cholesterol.

Cluster 2: lower disease activity, BMI, prevalence of diabetes and hypertension, and SCORE-2; no MACE incidents.

Cluster 3: Higher male prevalence, disease duration <10 years, and conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) treatment.

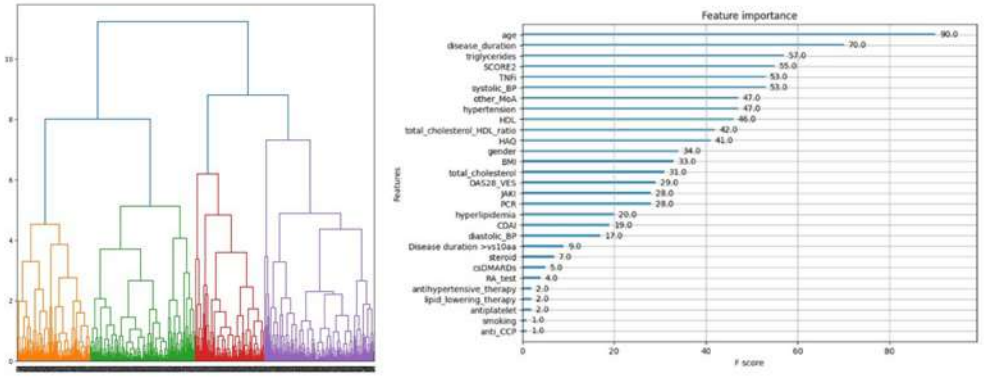
Cluster 4: Longer disease duration, higher systolic blood pressure and serum triglyceride levels, and greater use of lipid-lowering agents and TNF inhibitors; more frequent MACE occurrences.

Conclusion. uML-derived clustering identified distinct clinical features of RA patients, which, when considered alongside the SCORE-2 chart, can enhance CV risk models. This approach may improve the identification of RA patients at higher risk for MACE, potentially guiding more targeted preventive strategies.

REFERENCES

1. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(12): 2143-54.
2. Eur Heart J. 2021; 42: 2439-5.

Figure. RA clinical features for clustering analysis associated with the experience of MACE



INDEX

PO:25:110

HUMAN INBORN ERRORS OF IMMUNITY NELLA MALATTIA IgG4-CORRELATA

V. Batani [1], B. Elisa [2], J. Mahajne [1], F. Segala [3], C. Minici [4], D. Colavito [3], E. Della Torre [1]
[1]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS e Università San Raffaele, Milano;
[2]Centro per le Scienze Omiche, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; [3]Research & Innovation S.R.L. (R&I Genetics), Padova;
[4]Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. La malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione caratterizzata da lesioni fibroinfiammatorie formanti massa in cperpetuazione di una risposta immunitaria stimolata da antigeni sembra essere il meccanismo patogenetico principale. Trattandosi di una patologia complessa, il background genetico potrebbe rappresentare il substrato predisponente allo sviluppo della disregolazione dei processi infiammatori. I dati ad oggi disponibili sulla genetica della IgG4RD non hanno portato a risultati conclusivi. I geni della classificazione Human Inborn Errors of Immunity sono geni che sono già stati associati a patologie del sistema immunitario e sono stati classificati in base alla disregolazione associata. Questo studio si propone di indagare la frequenza di varianti germline nei geni associati agli Human Inborn Errors of Immunity (HIEI) nei pazienti con IgG4-RD e confrontarla con un gruppo di controlli sani.
Metodi. Il DNA genomico è stato estratto dal sangue periferico dei pazienti con IgG4-RD per eseguire l'analisi di sequenziamento dell'esoma completo (WES). Individui appaiati per sesso ed età non affetti da disturbi immuno-mediati sono stati utilizzati come controlli. Tramite analisi predittive in silico sono state selezionate varianti rare con impatto moderato o elevato sulla struttura/funzione proteica nei geni del pannello HIEI della classificazione 2022. L'arricchimento di tali varianti è stato confrontato tra i pazienti con IgG4-RD e i controlli suddividendo il pannello di geni in sottogruppi di geni correlati a 'immunodeficienze', 'malattie autoinfiammatorie' e 'disregolazioni immunitarie'.

Risultati. I dati genomici di 18 pazienti con IgG4-RD e 50 controlli sono stati raccolti. Analizzando il pannello HIEI, un totale di 76 varianti in 59 geni sono state trovate nei pazienti con IgG4-RD e 117 varianti in 81 geni nei controlli (Fig. 1) I pazienti con IgG4-RD hanno mostrato un arricchimento significativo (numero di varianti per soggetto) di varianti d'impatto nei geni HIEI correlati alle immunodeficienze rispetto ai controlli (p=0.0019) (Fig. 2A), mentre i geni correlati a malattie autoinfiammatorie e a disregolazioni immunitarie non hanno mostrato differenze nel grado di arricchimento di varianti d'impatto tra pazienti e controlli (Fig. 2B e 2C). Coerentemente, la condizione più correlata con i geni osservati mutati nei pazienti con IgG4-RD era l'immunodeficienza comune variabile. Tutte le mutazioni erano eterozigoti, di significato incerto e non causative di un disturbo immunologico monogenico segnalato. Nessun paziente infatti aveva un fenotipo clinico completo di immunodeficienza ma la maggior parte mostrava fenotipi clinici incompleti.
Conclusioni. I pazienti con IgG4-RD presentano una frequenza aumentata di varianti d'impatto germline nei geni HIEI correlati ai sindromi di immunodeficienza ma queste mutazioni sembrano incapaci di generare per sé un fenotipo di immunodeficienza manifesto. Mutazioni su geni correlati all'immunodeficienza potrebbero quindi rappresentare un first hit predisponente allo sviluppo della IgG4-RD che si manifesterebbe poi in seguito a second hits genetici o ambientali.

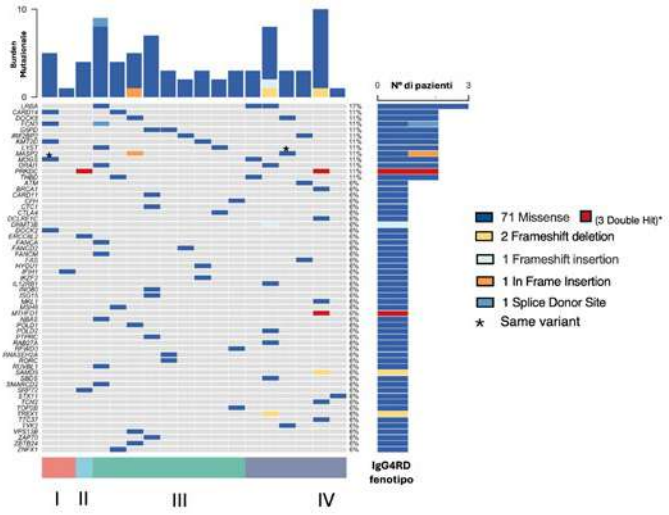


Figura 1. Tipologia e localizzazione delle 76 mutazioni riscontrate in 59 geni nei pazienti con IgG4RD

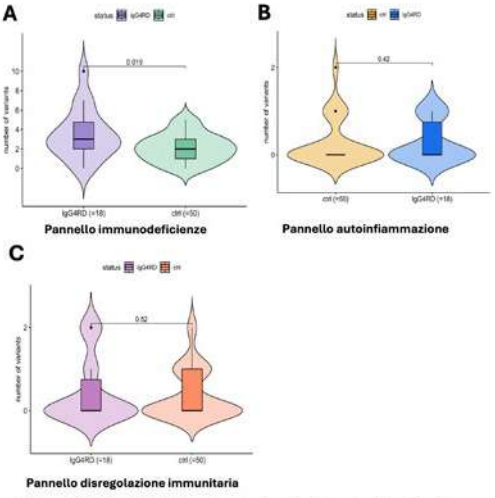


Figura 2- Violin Plot del confronto di arricchimento di varianti rare di impatto tra pazienti IgG4RD e controlli

INDEX

PO:25:111

A NEW TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (IMRE BARSI, 1947): STORIE DI TERAPIA TRASFUSIONALE DELL'ARTRITE REUMATOIDE NEL SECOLO SCORSO

P. Marson, A. Pérez-Negrete, E. Solimbergo, A. Cozza, F. Cozzi, L. Punzi
Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

Scopo del lavoro. Analizzare l'utilizzo di trasfusioni di sangue/emocomponenti nell'artrite reumatoide (AR) durante il secolo scorso, attraverso il prelievo da donne in gravidanza, alla luce del fatto che in questa condizione si verificherebbe spesso il miglioramento/remissione della malattia (1).
Materiali e metodi. Mediante una ricerca bibliografica sono state raccolte storie di utilizzo di sangue o altri emocomponenti per uso omologo e autologo, prelevato da donne gravide, alla luce dello studio di Hench et al (1938) (2), in cui si osservava il miglioramento clinico dell'AR durante la gravidanza in 33/34 casi.
Risultati. Numerosi sono gli studi in cui la terapia trasfusionale è stata utilizzata nell'AR a partire dal 1947 (3) e impiegando vari emocomponenti (sangue intero, plasma, siero da cordone placentare) (4). Gli ultimi contributi sono degli anni Novanta, attraverso l'uso di plasma autologo (5, 6). I risultati nel complesso non sono concordi, dimostrandosi a volte l'efficacia e in altre l'assoluta inutilità di questa pratica terapeutica. Tra gli studi pubblicati, il primo è stato quello dell'ungherese Imre Barsi (3), che descrisse l'esperienza su 6 pazienti trattati presso il Rheumatism Sanatorium di Budapest durante gli anni della Seconda Guerra Mondiale con ripetute trasfusioni di sangue intero (300 mL) prelevato da donne gravide. La terapia risultò estrememente efficace in tutti i casi, e inoltre "the improvement in our cases came with dramatic suddeness". Nel lavoro poi si legge anche: "Patient No. 4 committed suicide in 1944, for fears of the persecutions. Patient No. 1 was killed in 1944 by the Nazis."
Conclusioni. Lo studio della storia della medicina, e qui in particolare della reumatologia, consente di approfondire aspetti che, pur concettualmente validi, appaiono assai lontani dalle attuali conoscenze e pratiche terapeutiche. Esso inoltre rappresenta condizioni spesso drammatiche che medici e malati hanno condiviso, sulle quali il nostro tempo è bene continui a riflettere.

BIBLIOGRAFIA

1. Hench PS. Nobel Lecture. December 11, 1950.
2. Hench PS, et al. Proc Mayo Clin. 1938; 13: 161-8.
3. Barsi I. Br Med J. ii: 252-3.
4. Neustadt J, et al. Ann Rheum Dis. 1954; 13: 131-5.
5. Wallace DJ, et al. J Clin Apher. 1987; 3: 216-8.
6. Scoville CD. Ann Rheum Dis. 1992; 51: 1342-3.

INDEX

P0:25:112

DATI REAL LIFE SU EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI NINTEDANIB IN UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATOLOGICHE CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE PROGRESSIVA

L.M. Bianchessi [1], S. Lettieri [1], V. Vertui [1], S. Bozzini [1], E. Bozza [1], C. Bagnera [1], G. Zanframundo [1], F. Meloni [2], L. Cavagna [1], C. Montecucco [1], V. Codullo [1]

[1]Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Università di Padova

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento polmonare interstiziale nelle connettiviti riduce l'aspettativa di vita, rappresentando la principale causa di morte. Il recente studio INBUILD ha evidenziato l'efficacia di Nintedanib nel ridurre il tasso di declino della FVC nelle fibrosi polmonare progressiva non correlate a Fibrosi Polmonare Idiopatica. Scopo del lavoro è verificare l'efficacia e la tollerabilità di Nintedanib in una coorte di pazienti con patologia reumatologiche con interstiziopatia polmonare progressiva

Materiali e metodi. A 33 pazienti con CTD con ILD progressiva seguiti presso la nostra Clinica Pneumo-Reumatologica, è stato prescritto Nintedanib in aggiunta al trattamento abituale (Tabella 1). Sono state valutate le Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR) 0 e 6 mesi. I risultati sono stati confrontati con quelli della coorte placebo autoimmune (PA) dello studio INBUILD mediante t-test.

Risultati. Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. In 27/33 pazienti nintedanib è stato associato a un farmaco immunosoppressore. Il delta FVC medio a 6 mesi della nostra coorte era di +31.5 ml (SEM 31.2 ml) rispetto a -92,8 ml (SEM 21,9 ml) della coorte PA. Non è stata riscontrata una differenza significativa nel delta FVC tra le diverse diagnosi (SSc vs ASSD vs MPA vs RA), ma la piccola dimensione del campione potrebbe aver influenzato questo risultato. L'effetto collaterale più frequente è stato la diarrea (13 pazienti, 33.4%); il secondo è stato l'iper-transaminasemia transitoria (4 pazienti, 12%). Non sono stati registrati decessi durante il follow-up.

Conclusioni. I nostri dati real life confermano e rafforzano i risultati dello studio INBUILD sull'efficacia e la tollerabilità di Nintedanib nei pazienti da patologia reumatologiche con interstiziopatia polmonare progressiva.

PATIENTS CHARACTERISTICS AT BASELINE Whole cohort (33)	
Demographics	
Male	20 (60,6%)
Female	13 (39,4%)
Age (MV)	63 (+-10)
DD (years, MV)	4,4 (+-4)
PFTs	
FVC % (MV)	79,8
FVC ml (MV)	2873 (+-1035)
DLCO % (MV)	49
Disease features	
SSC	21 (64%)
ASSD	6 (18%)
MPA	3(9%)
RA	3 (9%)
Immunosuppressants	
MMF	17 (51.5%)
CSA	4 (12%)
AZA	3 (9%)
MTX	23(9%)
Comorbidities	
GERD	11 (33,3%)
cancer	2 (%)
cardiovascular	1 (3%)
ILD-Pattern	
NSIP	18 (55%)
UIP	12 (36%)
NSIP/OP	3 (9%)

INDEX

PO:25:113

MID-REGIONAL pro-ADRENOMEDULLIN (MR-proADM) COME MARCATORE PROGNOSTICO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI REUMATICI

E. Assirelli [1], J. Ciaffi [1,2], S. Naldi [1], V. Brusi [1], L. Lisi [1], L. Mancarella [1], F. Pignatti [1], G. Festuccia [1], F. Ursini [1,2], S. Neri [1]
[1]IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, SSD Medicina e Reumatologia, Bologna; [2]Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Bologna

Scopo del lavoro. Le patologie reumatiche sono caratterizzate da uno stato di infiammazione cronica sistemica in grado di accelerare lo sviluppo di aterosclerosi e patologia cardiaca. La Mid Regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) è un peptide di 48AA rilasciato dalla regione mediale della proADM in un rapporto 1:1 con l'ADM, un ormone peptidico ad attività vasodilatatoria, ionotropica, natriuretica e broncodilatatoria, espresso in vari tessuti quali osso, rene, polmone, vasi sanguigni, cuore. ADM ha anche azione antiapoptotica, antifibrotica, antiossidante e angiogenica ed è stato suggerito come fattore prognostico negativo e indicatore di danno d'organo in diverse condizioni patologiche quali sepsi, scompenso cardiaco, malattia renale cronica, infarto miocardico. Mentre l'ormone ha una emivita molto breve, la MR-proADM è molto stabile e riflette proporzionalmente i livelli e l'attività dell'ADM nel sangue, correlati a stato infiammatorio, permeabilità endoteliale, stabilità del microcircolo.
Visto l'elevato tasso di morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti reumatici rispetto alla popolazione generale, scopo del presente lavoro è quello di valutare i livelli serici di MR-proADM in pazienti con artropatie infiammatorie rispetto a soggetti di controllo.
Materiali e metodi. I livelli di MR-proADM sono stati analizzati mediante metodica ELISA (Aurogene) sul siero di pazienti naive al trattamento affetti da artrite reumatoide (RA, n 22), artrite psoriasica (PsA, n=24) e spondiloartrite assiale (AxSpa, n=13) e 11 controlli sani. I gruppi sono stati confrontati mediante test di Kruskal-Wallis seguito da correzione di Dunn per confronti multipli.
Risultati. L'espressione di MR-proADM è stata rilevata in tutti i campioni. I campioni di pazienti affetti da PsA e AxSpa hanno mostrato livelli confrontabili tra loro e con quelli dei sieri di controllo, mentre i sieri di pazienti affetti da RA hanno mostrato livelli significativamente più elevati di MR-proADM sia rispetto ai controlli (p minore di 0.001) che agli altri due gruppi (raggiungendo la significatività statistica rispetto a PsA, p minore di 0.001). Inoltre, mentre i valori dei controlli e dei pazienti con AxSpA e PsA sono molto omogenei tra loro, i soggetti con RA mostrano livelli di MR-proADM più eterogenei, con anche alcuni outliers.

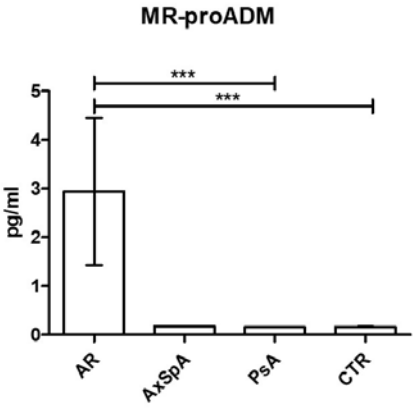


Figura. Livelli di MR-proADM determinati mediante ELISA test su siero di pazienti RA, PsA, AxSpA e controlli. (Media ± SEM, *** p<0.001)

Conclusioni. I dati preliminari ottenuti sembrano suggerire una espressione differenziale nei livelli circolanti di MR-proADM nei soggetti affetti da RA rispetto alla popolazione di controllo e anche rispetto a pazienti affetti da PsA e AxSpa. Tali dati suggeriscono l'opportunità di confermare l'osservazione su una casistica più ampia che consenta la valutazione di correlazioni con altri parametri tra cui sierologia, clinimetria e comorbidità.

INDEX

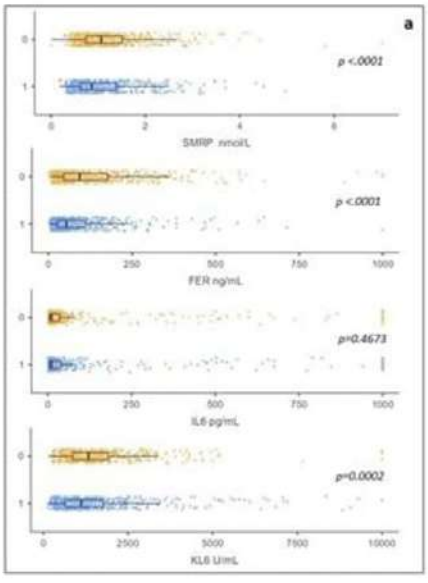
PO:25:114

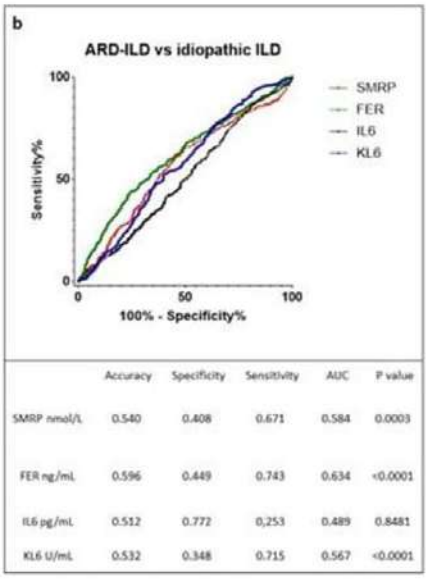
PANEL OF SERUM BIOMARKERS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC ILD AND ILD SECONDARY TO AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

E. Conticini [1], M. D'Alessandro [1], C. Cotton [2], J.A. Lamb [3], L. Bergantini [1], S. Gangi [1], G. Montuori [1], S. Sudgen [3], L. Spencer [4], H. Chinoy [3], P. New [3], P. Cameli [1], E. Bargagli [1], B. Frediani [1]

[1]University of Siena; [2]Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom; [3]University of Manchester, Manchester, United Kingdom; [4]Aintree Hospital, Liverpool, United Kingdom

Purpose of the work. Interstitial lung disease (ILD) may complicate the course of autoimmune rheumatic disease (ARD) and diagnostic biomarkers are needed. Krebs von den Lungen-6 (KL-6), ferritin (FER) and interleukin 6 (IL-6) have been involved in the ILD development.
Our study aimed to compare KL-6, FER, IL-6 and soluble mesothelin-related peptide (SMRP) concentrations in a cohort of primary and secondary-ILD.
Materials and methods. 3169 patients were enrolled in the "UK Biomarkers in Interstitial Lung Disease (UK-BILD) Study". We selected patients affected by ARD-ILD and idiopathic ILD (usual interstitial pneumonia-idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic non-specific interstitial pneumonia). Serum marker concentrations were measured through chemiluminescent assays (Fujirebio Europe, Ghent, Belgium).
Results. 1013 patients were selected for the study: 520 (51.3%) had idiopathic ILD and 493 (48.7%) ARD-ILD. Idiopathic ILD patients displayed higher KL-6 values than ARD-ILD (p=0.0002). FER and SMRP, though within normal ranges, were significantly higher in idiopathic ILD (p<0.0001). Logistic regression showed good sensitivity (69.4%) and specificity (80.4%) selecting the variables FER and KL-6 concentrations, age and gender-male correlated with a diagnosis of idiopathic ILD. These findings enabled us to build a model with an accuracy of 0.755 for differential diagnosis of idiopathic ILD and ARD-ILD based on the following variables: age, gender-male, FER, SMRP, smoking history, Asian and Afro-Caribbean ethnicity, IL-6 and KL-6. Logistic regression showed that the variables that best correlated with a diagnosis of idiopathic ILD were FER and KL-6 concentrations, age and gender-male.
Conclusions. Our multicentre, retrospective study is the first and largest to evaluate an extended panel of serum biomarkers in patients with different types of ILD, including ARD-ILD. We observed normal serum concentrations of IL-6, FER and SMRP in both groups, whereas KL-6 appeared above normal cut-off in most patients but was significantly higher in the idiopathic ILD group. Our study showed the excellent diagnostic value of KL-6 for detecting ILD, which irrespective of the final diagnosis and extent of disease, is always elevated and is a reliable biomarker of lung fibrosis in various diseases, ranging from idiopathic to autoimmune forms. Ours is the first study to report high serum SMRP concentrations in idiopathic ILD. In this context, combination of serum markers and clinical data, as seen in our cohort, may lead to a further improvement in diagnostic accuracy for ILD.





	Accuracy	Specificity	Sensitivity	AUC	P value
SMRP nmol/L	0.540	0.408	0.671	0.584	0.0003
FER ng/mL	0.596	0.449	0.743	0.634	<0.0001
IL6 pg/mL	0.512	0.772	0,253	0.489	0.8481
KL6 U/mL	0.532	0.348	0.715	0.567	<0.0001

INDEX

PO:25:115

EVENTI AVVERSI REUMATOLOGICI IN CORSO DI TERAPIA CON INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI. DATI PRELIMINARI DELL'ESPERIENZA MODENESE: L'IMPORTANZA DELLA MULTIDISCIPLINARIETÀ

C. Vacchi [1], A. Spinella [1], R. Depenni [2], F. Bertolini [2], R. Sabbatini [2], M. Dominici [2], D. Giuggioli [1]
[1]SC Reumatologia, Modena; [2]SC Oncologia, Modena

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (Cpi) sono anticorpi monoclonali che bloccano i segnali inibitori dei linfociti T antagonizzando CTL-A4(ipilimumab), PD1(nivolumab, pembrolizumab e cemiplimab) e PD-L1(atezolizumab, avelumab, durvalumab) allo scopo di implementare la risposta immunitaria anti-tumorale.
Eventi avversi immuno-correlati (irAE) sono osservati nel 10% dei pazienti (pz) trattati. Il rischio di irAE è più alto nei primi 4-8 mesi dall'inizio di Cpi.
Secondo le più recenti evidenze scientifiche il reumatologo viene interpellato nel 5-6% dei casi per gestire complicanze quali artralgie, artriti, miositi e altre manifestazioni simil-connettivitiche/vasculitiche.
Recentemente nel nostro Centro è stata attivato un ambulatorio dedicato (Amb. Complicanze Autoimmuni Cpi) per ottimizzare la gestione di questi casi complessi.
Scopo del lavoro. Descrizione di una casistica di pazienti inviati dallo specialista Oncologo all'attenzione del Reumatologo durante il primo anno di attività dell'ambulatorio dedicato.
Materiali e metodi. La casistica di pz oncologici inviati all'attenzione del reumatologo è stata revisionata considerando un follow-up di 12 mesi (05/2023–05/2024). Sono stati raccolti dati riguardanti la tipologia di tumore, Cpi somministrato, tipologia di irAE, autoimmunità, eventuale manifestazione reumatologica pre-esistente, terapia proposta e outcome reumato-oncologico.
Risultati. Nel periodo di osservazione abbiamo valutato 60 pz; in 20 è stata confermata irAE (Tab. 1).
Il tumore più frequentemente riportato era il melanoma. IrAE piu frequenti erano artrite/artralgie con caratteristiche infiammatorie e sindrome sicca. L'autoimmunità (ANA/ENA,fattore reumatoide,antiCCP) è risultata negativa in tutti i pazienti.
In 13 pz sono state proposte tp immunosoppressive per gestire irAE. Ai pz con sindrome sicca, è stata inoltre proposta pilocarpina e trattamento topico. La terapia con Cpi e stata interrotta solamente in un pz che ha sviluppato miosite. Tra i pz trattati 3 hanno presentato progressione (incluso il pz che ha interrotto Cpi per miosite). Tre pz sono stati inviati all'ambulatorio in quanto affetti da malattie reumatologiche pre-esistenti (2 pz con AR rispettivamente in tp con MTX e HQC, 1 paziente con LES in terapia con idrossiclorochina). Questi soggetti hanno iniziato la terapia con Cpi in fase di remissione della malattia reumatologica, senza presentare riattivazione della stessa.
Conclusioni. La casistica descritta è frutto del primo anno di impegno collaborativo tra il Reumatologo e l'Oncologo presso il nostro Centro. Come atteso, nella maggior parte dei casi abbiamo osservato manifestazioni articolari e sindrome sicca con autoimmunità negativa e un timing di presentazione in media di 4-5 mesi da inizio di Cpi.
La collaborazione Reumatologo-Oncologo permette di (a)di effettuare una diagnostica differenziale (vs sindromi paraneoplastiche correlate a progressione di malattia oncologica), (b) confermare della diagnosi di irAE, (c)elaborare una adeguata strategia gestionale e terapeutica, consentendo ai pz di proseguire Cpi laddove possibile e, infine, (d)eseguire attività di counseling in caso di malattie reumatologiche pre-esistenti.

Tab 1. Tabella riassuntiva dei risultati

M/F	11/12	
Età media	64,4 (±9,8)	
Tumori presentati	Melanoma	12
	Polmone 2	2
	Distretto genito-urinario	2
	Distretto ORL	1
	Distretto gastro-enterico	1
	Angiosarcoma	1
	Sarcoma surrenalico	1
Tempo insorgenza irAEs dopo inizio di Cpi (Settimane)	24,5 (± 22.9)	*In tre occasioni il quadro è insorto dopo la sospensione di Cpi* *-Artrite:* 12 settimane dopo *-Artrite:* 6 settimane dopo *-Scialoadenite cronica: 12 settimane dopo*
Tipologia di irAE	Artrite	7 (4 oligo-articolare, grandi artic.; 3 poli-articolare, simmetrica)
	Artralgie infiammatorie	3
	Polimialgia reumatica	3
	Sindrome sicca	4 (tra cui 2 con scialoadenite cronica confermata in ecografia)
	Miosite	1
	Rash cutaneo volto infiammatorio	1
	Cellulite arti inferiori	1
Cpi	Nivolumab	11
	Pembrolizumab	7
	Atezolizumab	1
	Avelumab	1
Terapia reumatologica	steroidi a basso dosaggio (PDN 7,5 mg a scalare per massimo 3 mesi)	9
	sulfasalazina	2
	metotressato	2
	idrossiclorochina	1
	Igvena.	1

INDEX

PO:25:116

NATURAL LANGUAGE PROCESSING TOOLS APPLIED TO FREE-TEXT ELECTRONIC MEDICAL RECORDS ARE CAPABLE TO DISTINGUISH ARTHRITIS FROM NON-INFLAMMATORY RHEUMATOLOGICAL DISEASES

N. Luciano [1,2], A. Papatolo [3], B. Maizza [3], A. Bellone [3], S. Di Giorgio [3], G. Tettamanzi [3], M.C. Grondelli [3], N. Lambri [2,4], E. Barone [2], D. Loiacono [5], C. Selmi [1,2]

[1]IRCCS Humanitas Research Hospital, Rheumatology and Clinical Immunology, Rozzano, Milano; [2]Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Pieve Emanuele, Milano; [3]Humanitas University, Medical School, Pieve Emanuele, Milano; [4]IRCCS Humanitas Research Hospital, Radiotherapy and Radiosurgery Department, Rozzano, Milano; [5]Politecnico di Milano, Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Milano

Objective. Electronic medical records (EMR) of patients with rheumatological diseases are often overdetailed and evaluations are generally added to the previous diary often without synthesis of the patient history. Natural Language Processing (NLP) techniques can have a crucial impact on the automated analysis of EMR clinical text data assisting physicians in diagnosis.

To compare various NLP-based solutions and identify the optimal Machine Learning architecture in differentiating patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) or non inflammatory diseases, namely osteoarthritis or fibromyalgia.

Methods. We extracted data from the Electronic Health Record of outpatients affected by RA, PsA or other non-inflammatory conditions regularly attending the Department of Rheumatology of the Humanitas Research Hospital from January 2016 to September 2023.

Two techniques were employed for text embedding: Word-2Vec, which captures just the semantic meaning of each word, and BERT, which also considers the contextual information within the text and their capability to capture relevant clinical information for classification purposes were compared using a deep-learning approach, i.e. Convolutional Neural Network (CNN). To maximize the potential of BERT we created a new data vector that encapsulated the summary of BERT's embedding allowing us to test other classification algorithms, as k-nearest neighbors (KNN) and Extreme Gradient Boosting (XGBoost). Finally, we tested the performance of the fine-tuning of BERT's built-in as an alternative method of classification. All approaches were compared in their capacity to assign each patient to the correct class (RA vs PsA vs others), expressed in terms of peak accuracy rates.

Results. The EMR of 55 patients diagnosed with RA, 68 with PsA, and 113 with other conditions were included and evaluated blindly for the aims of this study in terms of the diagnosis that was ultimately made by experienced rheumatologists.

Considering the embedding methods, BERT showed a better performance than Word2Vec in the CNN methods, achieving a peak accuracy of 0.69.

The KNN outperformed the Convolutional Neural Network (CNN) achieving an accuracy of 0.73.

The other classification models, including BERT's fine-tuned downstream classifier, showed mixed results and, in general, worse performance than the CNN.

Evaluating the confusion matrices, all models showed better performances in the prediction of the "other" category than in the differentiation between psoriatic and rheumatoid arthritis.

Conclusions. Our models performed well in the differentiation between chronic arthritis and non-inflammatory diseases (osteoarthritis or fibromyalgia), particularly for KNN. We believe that our novel approach for handling BERT output might foster further investigation for a more structured and organized use of BERT's data. Although our model is currently not suitable for use in clinical practice, the future prospective analysis of an extended and standardized dataset could improve the performances and obtain useful epicrisis which may save valuable time to physicians.

INDEX

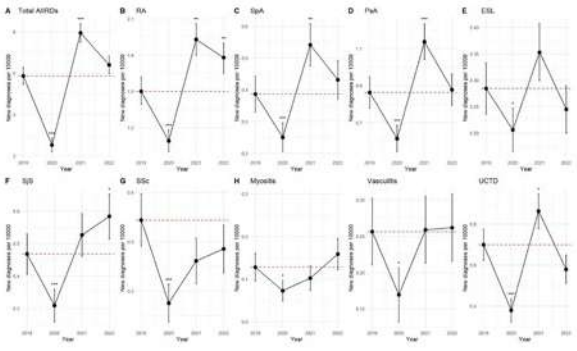
PO:25:117

LA PANDEMIA HA MODIFICATO IN MODO DIVERSO L'INCIDENZA DELLE SINGOLE MALATTIE REUMATOLOGICHE NEL LAZIO: DIFFERENZE FISIOPATOLOGICHE O NELL'ACCESSO ALLE CURE?

E. De Lorenzis [1], S. Soldati [2], P. Parente [3], G. Natalello [1], A. Barbara [3], S.L. Bosello [1], M. Davoli [2], M. Di Martino [2], M.A. D'Agostino [1]
[1]Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario, Roma, [2]Azienda Sanitaria Locale Roma 1, Roma; [3]Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regione Lazio, Roma

Introduzione. È stato ipotizzato che l'infezione da SARS-CoV-2 o la relativa vaccinazione abbiano contribuito a un aumento dell'incidenza delle malattie reumatiche autoimmuni e infiammatorie (AIIRDs). Al contrario, un accesso limitato ai servizi sanitari potrebbe aver ostacolato la formulazione tempestiva di nuove tempestive diagnosi durante la pandemia. L'obiettivo dello studio è stato di valutare le tendenze nei tassi di diagnosi delle AIIRDs nel Lazio, la seconda regione più popolosa in Italia, dall'ultimo anno pre-pandemia (2019) alla dichiarazione della fine dell'emergenza (2022).
Metodi. I tassi annuali di diagnosi complessivi e delle singole AIIRDs sono stati ricavati dalla registrazione dei codici di esenzione specifici per malattia e dalla popolazione residente nel Lazio. Sono stati calcolati i rapporti dei tassi di incidenza (IRR). La significatività statistica delle variazioni nel follow-up rispetto al 2019 è stata determinata utilizzando la modellazione di regressione di Poisson.
Risultati. Un totale di 9.047 diagnosi sono state registrate in quattro anni in una popolazione di circa 6,5 milioni di abitanti. L'incidenza complessiva delle AIIRDs nel 2019 era di 4,93 (IC 95% 4,74-5,14) per 10.000 abitanti. Rispetto al 2019, il tasso complessivo di diagnosi di AIIRDs è diminuito nel 2020 (IRR 0,66, IC 95% 0,62-0,71), è aumentato nel 2021 (IRR 1,21, IC 95% 1,15-1,28) ed è tornato ai livelli pre-pandemia nel 2022 (IRR 1,00, IC 95% 1,00-1,12). Quando sono state considerate le diagnosi specifiche, ciascuna condizione è tornata ai tassi di incidenza pre-pandemia, tranne l'artrite reumatoide (RA) (IRR 1,18, IC 95% 1,07-1,30) e la sindrome di Sjögren (SjS) (IRR 1,25, IC 95% 1,04-1,49), che nel 2022 hanno mostrato un'incidenza circa del 20% superiore rispetto al baseline (Figura 1, Tabella 1).
Conclusioni. La pandemia di COVID-19 ha portato a una riduzione delle diagnosi di AIIRDs nel 2020, seguita da un aumento nel 2021. Nel 2022, solo RA e SjS hanno presentato ancora un aumento netto dell'incidenza annuale. Questo potrebbe riflettere una differente biologia o un diverso accesso ai servizi sanitari.

Figura 1. Andamento dell'incidenza delle diagnosi di AIIRDs dal 2019 al 2022



*Abbreviazioni: AIIRD Malattie Reumatiche Autoimmuni e Infiammatorie, ESL Lupus Eritematoso Sistemico, PsA Artrite Psoriasica, RA Artrite Reumatoide, SpA Spondiloartrite, SSc Sclerosi Sistemica, SjS Sindrome di Sjögren, UCTD Malattia del Tessuto Connettivo Indifferenziato. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 rispetto al 2019.*

Tabella 1. Tassi di incidenza e rapporto tra tassi di incidenza delle AIIRDs dal 2019 al 2022

Disease	2019 IR for 10000 (95% CI)	2020 IR for 10000 (95% CI)	IR 2021 for 10000 (95% CI)	IR 2022 for 10000 (95% CI)	IRR 2020 vs 2019 (95% CI)	IRR 2021 vs 2019 (95% CI)	IRR 2022 vs 2019 (95% CI)
AIRRS overall	4.93 (4.74-5.14)	3.27 (3.11-3.43)	5.97 (5.76-6.20)	5.20 (5.00-5.41)	0.66 (0.62-0.71)	1.21 (1.15-1.28)	1.05 (1.00-1.12)
RA	1.50 (1.40-1.62)	1.09 (1.00-1.19)	1.93 (1.81-2.06)	1.77 (1.66-1.90)	0.72 (0.65-0.81)	1.28 (1.16-1.42)	1.18 (1.07-1.30)
SpA	0.39 (0.33-0.45)	0.25 (0.21-0.30)	0.54 (0.49-0.61)	0.43 (0.38-0.50)	0.64 (0.51-0.82)	1.40 (1.16-1.69)	1.11 (0.91-1.36)
PsA	0.86 (0.78-0.95)	0.61 (0.55-0.69)	1.14 (1.04-1.24)	0.88 (0.80-0.97)	0.71 (0.61-0.83)	1.32 (1.16-1.50)	1.02 (0.89-1.17)
ESL	0.28 (0.24-0.34)	0.21 (0.17-0.25)	0.35 (0.30-0.41)	0.24 (0.20-0.29)	0.72 (0.56-0.94)	1.24 (0.99-1.56)	0.86 (0.67-1.11)
SjS	0.47 (0.41-0.53)	0.31 (0.26-0.36)	0.52 (0.46-0.60)	0.58 (0.52-0.66)	0.68 (0.53-0.81)	1.12 (0.94-1.35)	1.25 (1.04-1.49)
SSc	0.46 (0.41-0.53)	0.31 (0.26-0.36)	0.53 (0.46-0.60)	0.58 (0.52-0.66)	0.66 (0.53-0.81)	1.12 (0.93-1.35)	1.25 (1.04-1.49)
Myositis	0.13 (0.10-0.17)	0.07 (0.05-0.10)	0.10 (0.08-0.14)	0.16 (0.13-0.20)	0.57 (0.37-0.86)	0.80 (0.55-1.17)	1.24 (0.88-1.74)
Vasculitis	0.25 (0.21-0.31)	0.17 (0.14-0.21)	0.26 (0.22-0.31)	0.26 (0.22-0.31)	0.66 (0.50-0.88)	1.01 (0.78-0.30)	1.02 (0.79-1.31)
UCTD	0.70 (0.63-0.78)	0.38 (0.33-0.44)	0.86 (0.78-0.95)	0.58 (0.51-0.65)	0.54 (0.45-0.65)	1.23 (1.07-1.43)	0.82 (0.71-0.97)

Abbreviazioni: AIIRD Malattie Reumatiche Autoimmuni e Infiammatorie, ESL Lupus Eritematoso Sistemico, IR Tasso di Incidenza, IRR Rapporto dei Tassi di Incidenza, PsA Artrite Psoriasica, RA Artrite Reumatoide, SpA Spondiloartrite, SSc Sclerosi Sistemica, SjS Sindrome di Sjögren, UCTD Malattia del Tessuto Connettivo Indifferenziato.

INDEX

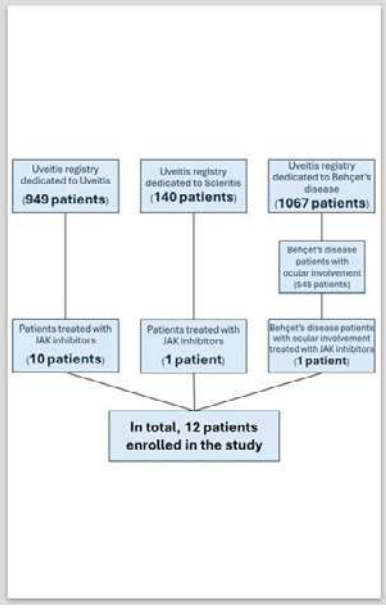
PO:25:119

EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI INIBITORI DELLA JANUS KINASI NELLE MALATTIE OCULARI INFIAMMATORIE NON INFETTIVE: UNO STUDIO DI COORTE PROSPETTICO DAI REGISTRI INTERNAZIONALI AIDA NETWORK

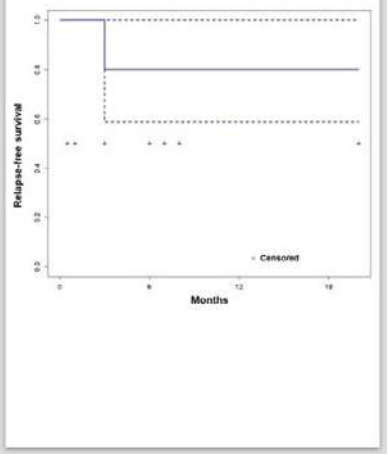
V. Caggiano [1], A. Vitale [1], G. Ragab [2], J. Hernández-Rodríguez [3], L. Pelegrín [3], G. Mejía-Salgado [4], L. Zarate-Pinzón [4], S. Gentileschi [1], J. Sota [1], A. Fonollosa [5], E. Carreño [6], R. Hussein Amin [2], A. de la Torre [4], B. Frediani [1], L. Cantarini [1], C. Fabiani [1]

[1]University of Siena, Siena; [2]Cairo University, Giza, Egypt; [3]University of Barcelona, Barcellona, Spain; [4]Universidad del Rosario, Bogotà, Colombia; [5]University of the Basque Country, Barakaldo, Spain; [6]Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

Scopo del lavoro. Le malattie oculari infiammatorie non infettive rappresentano un'ardua sfida nella diagnosi e nella gestione di tali patologie, spesso richiedendo terapie immunosoppressive sistemiche. Gli inibitori della Janus chinasi (JAK) potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica per le malattie infiammatorie oculari, pertanto il presente studio mira ad ampliare le conoscenze attuali sulla loro efficacia e sicurezza nei pazienti con malattie oculari infiammatorie non infettive.
Materiali e metodi. Questo è uno studio di coorte prospettico che include 12 pazienti adulti affetti da uveite e sclerite non infettive trattati con inibitori JAK. I dati demografici, clinici, oftalmologici e terapeutici dei pazienti sono stati raccolti nei registri internazionali AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) dedicati alle malattie oculari infiammatorie non infettive. Lo scopo dello studio è stato valutare i flare oculari, l'acuità visiva, il decorso della malattia e le complicanze prima e dopo l'inizio della terapia con inibitori JAK.
Risultati. In totale, 4 pazienti sono stati trattati con baricitinib, 1 paziente ha eseguito terapia con tofacitinib e 7 pazienti sono stati trattati con upadacitinib. La durata media complessiva del trattamento con inibitori JAK è stata di 6,5±5,1 mesi (0,5-20 mesi). Corrispondente a una durata totale di follow-up di 80,5 mesi-persona. All'ultimo follow-up, 12/12 pazienti presentavano un completo controllo della malattia infiammatoria oculare. Un paziente ha interrotto il baricitinib a causa di scarsa aderenza al trattamento dopo un periodo di 12 mesi senza recidive di malattia. L'incidenza di flare oculari era di 125 episodi/1.000 mesi-persona prima dell'inizio degli inibitori JAK e di 37,3 episodi/1.000 mesi-persona durante il trattamento. Il rischio relativo di presentare una recidiva prima di iniziare la terapia con un inibitore JAK era di 3,35 (95% C.I. 1,02-11,03, p-value: 0,04) rispetto al periodo di trattamento. La probabilità di non manifestare recidive oculari durante la terapia con gli inibitori JAK era dell'80% a partire dalla valutazione di 3 mesi e per tutto il periodo di studio.
Conclusioni. Gli inibitori JAK hanno dimostrato efficacia e sicurezza nel controllare le recidive infiammatorie oculari, confermando così essere una valida opportunità di trattamento per i pazienti con malattie oculari infiammatorie non infettive resistenti alle terapie convenzionali.



Treatment	n
Glucocorticoids (GCs)	
Topical GCs	10 (14 eyes) - 83.3%
Local/regional GCs injections	2 (3 eyes) - 16.7%
Systemic GCs	9 (75%)
Oral GCs	9 (75%)
Endovenus GCs administrations	1 (8.3%)
cDMARDs	
Methotrexate	4 (33.33%)
Azathioprine	4 (33.33%)
Leflunomide	1 (6.25%)
Sulfasalazine	3 (25%)
Biotechnological agents	
Adalimumab	8 (66.7%)
Etanercept	2 (16.7%)
Certolizumab	1 (8.3%)
Golimumab	2 (16.7%)
Infliximab	3 (25%)
Tocilizumab	1 (6.25%)



INDEX

PO:25:120

ECOGRAFIA POLMONARE E TC TORACE: DIFFERENTI PATTERNS A CONFRONTO IN UNA COORTE MISTA DI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE

G. Busto, C. Rotondo, V. Rella, F.P. Cantatore, A. Corrado
UOC di Reumatologia Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. È ormai ben nota l'associazione tra diverse malattie reumatologiche, nella gran parte dei casi connettiviti, ed interstiziopatia polmonare (ILD), per la cui diagnosi il gold standard è la TC torace HR (HRTC). L'ecografia polmonare non ha ancora un ruolo ben definito nei processi diagnostici e di screening nelle ILD. Scopo dello studio è valutare la presenza di segni ecografici associati con ILD diagnosticata alla TC.
Materiali e metodi. L'ecografia polmonare è stata in 56 pazienti con diagnosi di Sclerosi Sistemica (SSc) 78.5%, Artrite Reumatoide (AR) 5.3%, Sindrome di Sjogren (SS) 3.6%, SSc/SS 3.6%, SS/AR 3.6%, SSc/AR 1.8%, AR/LES 1.8%, Artrite Psoriasica 1.8% tutti sottoposti per scopi diagnostici a HRTC (eseguita max 6 mesi prima dell'ecografia). I quadri TC sono stati suddivisi in base alla presenza di ground glass (GG) e honey combing (HC). All'ecografia polmonare abbiamo valutato la presenza di irregolarità della linea pleurica (se > a 2.8 mm), ridotta mobilità ed inspessimento della linea pleurica (>2.1 mm), la presenza di almeno 2 B-lines in almeno 2 scansioni successive o 5 B lines in tutto lo spazio intercostale, presenza di cisti subpleuriche e versamento pleurico. L'esame è stato eseguito con una sonda lineare ad alta frequenza (9-12 MHz). Per valutare la sensibilità e la specificità dei segni ecografici nell'individuare è stata utilizzata l'analisi della curva ROC.
Risultati. I pazienti in studio presentavano una durata della malattia reumatologica di 12,7±8,1 anni; (92.9% F, 7.1% M). La TC torace HR ha mostrato la presenza di ILD nel 66% dei pazienti, di cui il 72% presentava pattern radiologico di tipo NSIP, 28% di tipo UIP. Per quanto riguarda il GG i segni ecografici che hanno mostrato una maggiore sensibilità e specificità sono le B-lines (sensibilità: 93%, specificità: 49%, accuratezza: 0,70, p=0,008), l'irregolarità della linea pleurica (sensibilità: 89%, specificità: 44%, accuratezza: 0,67; p=0,029), ispessimento della linea pleurica (sensibilità: 51%, specificità: 86%, accuratezza: 0,68, p=0,018)
Conclusioni. Nonostante l'esiguità del campione in oggetto, dall'analisi dei dati si evince che i segni ecografici polmonari B-lines, irregolarità e ispessimento della linea pleurica permettono di evidenziare quadri di GG alla HRTC. Pertanto l'ecografia polmonare potrebbe, nei prossimi anni, avere un ruolo fondamentale nello screening delle ILD in pazienti con patologie reumatologiche, tenendo conto del basso costo, della rapidità di esecuzione e dell'assenza di radiazioni derivanti dalla metodica in oggetto; sono necessari però studi in coorti di pazienti più ampie.

INDEX

PO:25:121

DECORSO E OUTCOME DELLE MANIFESTAZIONI ARTICOLARI NELL'INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19: RISULTATI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

C. Cordini, A. Fasiello, A. Adinolf, L. Belloli, B.L. Palermo, C. Casu, M. Di Cicco, D.A. Filippini, C. Gagliardi, M. Longhi, M. Schettino, G. Segatto, E. Verduci, N. Ughi, M.C. Gerardi, O.M. Epis
S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. L'infezione da Parvovirus B19 può presentarsi negli adulti con artralgie e artrite, sebbene in letteratura siano disponibili pochi dati in merito. Nel 2024, l'ECDC ha segnalato un aumento delle infezioni da Parvovirus B19 in Europa e, recentemente, Regione Lombardia ha pubblicato una nota con l'indicazione a segnalare i casi severi, inclusi quelli con artralgie gravi e invalidanti. Tra aprile e maggio 2024 abbiamo osservato nel nostro centro un aumento dei casi di artralgie e artrite secondari a infezione da Parvovirus B19. Scopo dello studio è stato descrivere decorso e outcome delle manifestazioni reumatologiche secondarie a infezione da Parvovirus B19 in una coorte monocentrica.

Materiali e metodi. Da aprile a giugno 2024 sono stati raccolti i dati demografici, clinici, laboratoristici ed ecografici di pazienti giunti consecutivamente presso il nostro centro per artralgie e/o artrite e sierologia positiva per recente infezione da Parvovirus B19.

Risultati. Sono stati inclusi 12 pazienti (età media 41 anni, range 29-48) di cui il 75% donne. Un solo paziente presentava storia reumatologica pregressa. Tutti avevano figli in età pediatrica; 7 su 12 (58.3%) avevano avuto contatti con casi positivi noti. La maggior parte dei pazienti (11/12, 91.6%) ha presentato artralgie: 66.6% all'esordio, 25% entro 3-15 giorni dall'esordio dei sintomi costituzionali (feb-

Tabella 1: Caratteristiche demografiche e cliniche

Paziente	Età anni	Sesso M/F	Figli si/no	Contatto positivo si/no	Sintomi costituzionali si/no	Artralgie si/no	Artrite si/no	Rash cutaneo si/no	Sintomi neurologici si/no	Aumento delle transaminasi si/no	Coinvolgimento cardiaco si/no
1	29	F	sì	no	no	sì	sì	no	no	no	no
2	47	M	sì	sì	no	sì	sì	no	no	no	no
3	45	F	sì	sì	sì	sì	sì	sì	no	no	no
4	43	F	sì	no	no	sì	sì	no	no	no	no
5	42	F	sì	sì	sì	no	no	sì	sì	no	no
6	40	M	sì	sì	no	sì	sì	no	no	no	no
7	45	F	sì	sì	sì	sì	no	sì	no	sì	no
8	33	F	sì	no	sì	sì	no	no	no	no	no
9	48	F	sì	sì	sì	sì	sì	no	no	no	no
10	38	M	sì	sì	sì	sì	sì	no	no	sì	no
11	39	F	sì	no	sì	sì	no	no	no	no	no
12	45	F	sì	no	sì	sì	no	sì	no	sì	no

Tabella 2: Caratteristiche laboratoristiche

Paziente	Parvovirus IgM	Parvovirus IgG	PCR mg/dL (0-0.05)	VES mm/H (2 -20)	Hb g/dL (12-16)	C3 mg/dL (90-100)	C4 mg/dL (10-40)	Gamma-globulinemia	ANA IFI (<1:160)	anti-dsDNA UI/mL (<15)	ANCA IF (<20)
1	positivo	positivo	0.01	8	8.1	86	5.1	si	negativo	negativo	nd
2	positivo	positivo	0.01	nd	nd	100	17.6	si	1:320	36	ANCA atipico
3	positivo	positivo	0.01	nd	11.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
4	nd	positivo	0.00	9	12.7	100	25	no	nd	nd	nd
5	positivo	positivo	0.2	14	nd	73.2	3.9	si	negativo	23	nd
6	positivo	positivo	0.00	9	nd	112.5	nd	no	negativo	nd	nd
7	positivo	positivo	0.8	40	10.4	107.6	15.8	no	negativo	nd	nd
8	positivo	positivo	nd	nd	11.4	168	24.3	no	1:160 omogeneo	nd	nd
9	positivo	positivo	0.00	15	11.6	66	4	si	nd	nd	nd
10	positivo	positivo	nd	15	nd	nd	nd	no	1:320 granulare	nd	nd
11	positivo	positivo	0.03	nd	11	127	6.5	nd	negativo	nd	nd
12	positivo	dubbio	2.88	44	12.8	nd	nd	nd	negativo	nd	negativo

Tabella 3: Trattamento

Paziente	FANS si/no	Tipologia di FANS	Dosaggio	Durata della terapia (giorni)	Risposta alla terapia si/no	Glucocorticoidi si/no	Dosaggio (prednisone equivalente) mg/die	Durata della terapia (giorni)	Risposta alla terapia si/no
1	si	ibuprofene	400 mg 1 cp x2 die	25	completa	no	-	-	-
2	no	-	-	-	-	no	-	-	-
3	no	-	-	-	-	si	25	nd	completa
4	no	-	-	-	-	si	25	42	completa
5	no	-	-	-	-	no	-	-	-
6	si	diclofenac	100 mg 1 cp x3 die	10	scarsa	si	28.5	42	completa
7	si	ibuprofene	600 mg 1 cp die	6	completa	no	-	-	-
8	no	-	-	-	-	si	12.5	8	completa
9	si	ibuprofene	nd	16	scarsa	si	12.5	30	completa
10	si	ibuprofene	600 mg 1 cp die	nd	completa	si	25	35	completa
11	no	-	-	-	-	no	-	-	-
12	nd	-	-	-	-	nd	-	-	-

INDEX

bre, cefalea, faringodinia). Un solo paziente ha presentato esclusivamente fenomeno di Raynaud. Nei pazienti con artralgie, vi era un coinvolgimento sia delle piccole che delle grandi articolazioni e nel 63.6% dei casi si associava artrite (sia oligo che poliarticolare). Inoltre, un terzo dei pazienti ha presentato manifestazioni cutanee (esantema e petecchie). Solo in due pazienti è stata eseguita un'ecografia articolare, che ha evidenziato tenosinovite dei tendini flessori e dei tendini estensori comuni delle dita e ipertrofia sinoviale con versamento articolare a carico delle MTF e di sotto- e tibio-astragalica. A livello laboratoristico, 6/12 (50%) pazienti presentavano anemia (Hb media 10.7±1.2 g/dL), 4/9 (44.4%) una riduzione del complemento e 4/9 (44.4%) un aumento delle gamma globuline. Tre pazienti avevano una positività degli ANA, due degli anti-dsDNA e uno degli ANCA (IF).

Cinque pazienti (41.6%) sono stati trattati con FANS con risposta completa solo in tre casi, sei pazienti (50%) con glucocorticoidi (dosaggio di prednisone equivalente 12.5-25 mg/die) con risposta completa. Tre pazienti sono andati incontro a risoluzione spontanea in meno di una settimana.

Conclusioni. Considerato l'aumento dei casi di infezione da Parvovirus B19 recentemente segnalato, è fondamentale prendere sempre in considerazione questa diagnosi differenziale nei pazienti con artrite di recente insorgenza, soprattutto a contatto con bambini in età pediatrica. Dall'analisi dei casi raccolti, la terapia steroidea si è dimostrata maggiormente efficace rispetto ai FANS.

INDEX

PO:25:122

EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO CONTRO HERPES ZOSTER (RZV) IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATOLOGICHE: ESPERIENZA MONOCENTRICA

S. Valentini [1], C. Baldi [1], J. Sota [1], P. Falsetti [1], I. Fineschi [2], E. D'Ignazio [1], E. Conticini [1], S. Gentileschi [1], E. Garcia-Gonzalez [1], M. Fabbroni [1], F. Bellisai [1], C. Barreca [1], E. Selvi [1], L. Cantarini [1], B. Frediani [1]

[1]UOC di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [2]USL Toscana Sud-Est, Siena

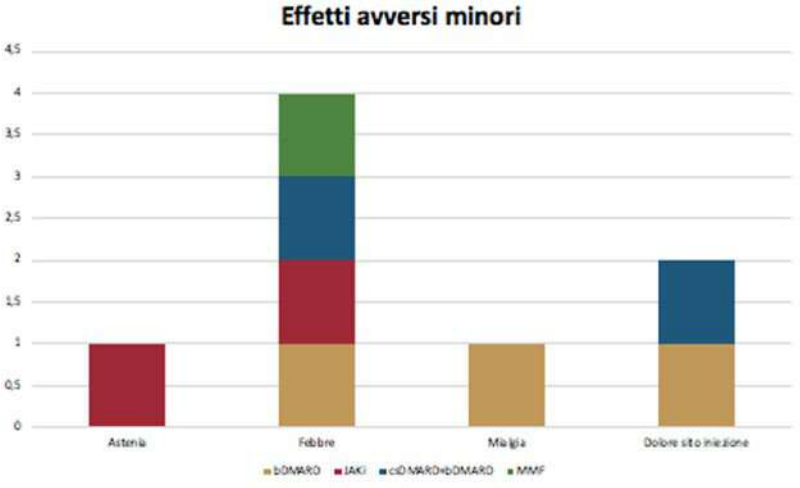
Scopo del lavoro. I pazienti affetti da malattie reumatologiche presentano un rischio incrementato di sviluppare infezioni da herpes zoster (HZ) in confronto alla popolazione generale, soprattutto durante il trattamento con inibitori delle Janus chinasi (JAKi). Grazie agli ottimi risultati in diversi trial clinici, il vaccino ricombinante per HZ (RZV) ottenne nel 2018 l'approvazione per la prevenzione di HZ e della nevralgia post-erpetica. Ciononostante, i dati real-life inerenti ai pazienti reumatologici sono tuttora alquanto limitati. Il presente studio si prefigge l'obiettivo di indagare efficacia e sicurezza di RZV in pazienti reumatologici in terapia immunosoppressiva di un centro di terzo livello.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti afferenti alla nostra U.O.C., in terapia immunosoppressiva e vaccinati con due dosi di RZV da Gennaio 2021 a Maggio 2024, senza sospendere la terapia di fondo. Il gruppo di controllo era costituito da un campione di pazienti gestiti dalla medicina del territorio e vaccinati con RZV secondo piano vaccinale di routine. I due gruppi sono stati confrontati in termini di recidive di HZ e di eventi avversi nell'anno successivo alla seconda dose vaccinale. Secondariamente, nel sottogruppo di malati reumatologici veniva analizzato l'eventuale impatto della durata di malattia e delle terapie avanzate nell'insorgenza di recidive e di eventi avversi.

Risultati. Sono stati arruolati 142 pazienti (57 maschi; 85 femmine) di cui 86 affetti da malattie reumatologiche (61%). Non si sono registrati episodi di HZ nei pazienti arruolati per un tempo medio di osservazione di 12 mesi. Non si sono verificati eventi avversi maggiori nella popolazione studiata. Per quanto riguarda gli eventi avversi minori da vaccinazione, essi risultavano significativamente più frequenti nel sottogruppo dei pazienti reumatologici ($p<0.0001$). Solo 1 paziente (0,12%) ha avuto un flare di malattia, che non ha comportato variazioni terapeutiche e non si sono verificate sindromi polimialgiche post vaccinazione.

Per quanto riguarda il sottogruppo dei pazienti reumatologici, gli eventi avversi erano rappresentati da febbre (n=4; 0,05%), dolore al sito di iniezione (n=2; 0,02%), marcata astenia (n=1; 0,01 %) mialgia (n=1; 0,01%). Tali eventi avversi non erano significativamente influenzati dalla durata di malattia ($p=0.523$), dalla terapia con bDMARD (Biological disease modifying anti-rheumatic drugs) e/o JAKi ($p=0.722$) e dalla terapia con JAKi considerati separatamente dagli altri farmaci ($p=1.000$).

Conclusioni. Il vaccino RZV risulta efficace nei nostri pazienti reumatologici in termini di copertura vaccinale, indipendentemente dalla diagnosi e dalla terapia in atto. Tuttavia, i pazienti affetti da malattie reumatologiche sono più inclini a manifestare eventi avversi post-vaccinali di tipo minore. Il complessivo profilo di sicurezza risulta pertanto ottimale. Tali risultati sono in linea con le recenti raccomandazioni ACR2022, che incoraggiano l'utilizzo di RZV in pazienti affetti da malattie reumatologiche sistemiche.



INDEX

PO:26:123 - PO:26:142 SESSIONE POSTER

MISCELLANEA (II)

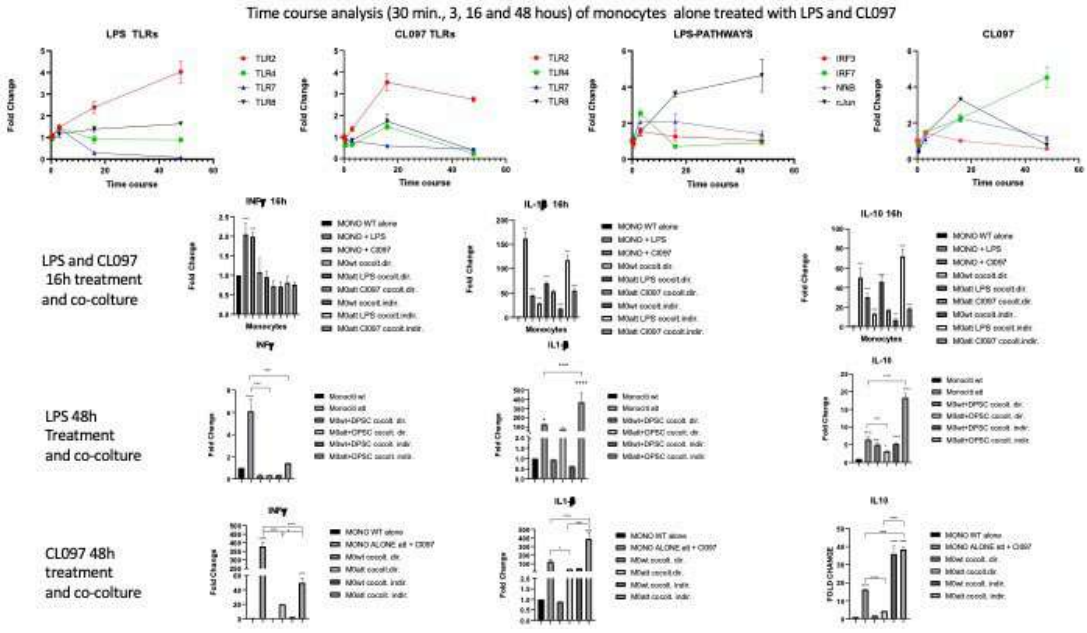
INDEX

PO:26:123

ATTIVAZIONE DEI MONOCITI IN SEGUITO A INFEZIONI BATTERICHE O VIRALI E MODULAZIONE DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA DA PARTE DI CELLULE STAMINALI DI POLPA DENTALE UMANA

E. Pignatti [1], M. Maccaferri [2], T. Corbelli [2], G. Lazzari [2], C. Salvarani [1,3]
[1]Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Modena; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena; [3]Unità di Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Scopo. Nelle patologie autoinfiammatorie i monociti-macrofagi sono responsabili dell'infiammazione e del danno. I monociti svolgono diverse funzioni, che vanno dall'attivazione della risposta immunitaria alla risoluzione della lesione. Tuttavia, un'eccessiva attivazione dei monociti può portare a infiammazioni croniche potenzialmente dannose che causano sindromi autoinfiammatorie e talvolta malattie autoimmuni. Lo studio si propone di determinare le differenze nell'attivazione dei monociti in seguito a diversi stimoli infiammatori. Verranno inoltre sfruttate le capacità esercitate dalle cellule staminali della polpa dentale umana (hDPSCs) nel modulare i monociti attraverso il contatto cellulare e/o l'attività paracrina.
Metodi. Monociti di donatori sani sono stati trattati con 100 ng/ml di LPS di E. coli e con 1 µg/ml di CL097, un'imidazochinolina, per simulare rispettivamente un'infezione batterica e virale. La popolazione monocitaria è stata analizzata mediante FACS analisi. I monociti attivati sono stati coltivati in presenza o assenza di hDPSC. Le vie di attivazione dei monociti e le azioni dirette e paracrine esercitate dalle hDPSC sui monociti sono state valutate mediante PCR real-time, western blot ed immunofluorescenza.
Risultati. È stato osservato un aumento di espressione di monociti CD14 in seguito al trattamento con LPS, CL097 al contrario stimola prevalentemente i CD16.
L'analisi dell'espressione genica ha rivelato che la maggior parte dei geni ha raggiunto la massima espressione dopo 16 ore di trattamento dei monociti sia con LPS che con CL097, ma sono state osservate differenze. I TLRs 4 e 7, NFkb, IL-6, TNFa e PD-L1 hanno mostrato un'attivazione precoce con LPS ma più duratura con CL097. Invece, il solo trattamento con CL097 ha aumentato l'espressione di IRF7.
La co-coltura di 16 ore con hDPSC ha ridotto l'espressione della maggior parte dei geni nei monociti trattati sia con LPS che con CL097 ad eccezione di IL-1b e IL-10 che erano rispettivamente diminuiti e aumentati solo con LPS. Dopo 48 ore, i monociti attivati hanno mostrato una riduzione di IL-1b e TNFa nelle co-colture dirette di hDPSC e un aumento di IL-10 a causa dell'azione paracrina delle hDPSC sia in seguito al trattamento con LPS che con CL097. Il principale effetto osservato è stata la riduzione dell'espressione di IFNg.
Conclusioni. Il trattamento dei monociti con LPS e CL097 ha indotto l'attivazione di TLRs e percorsi distinti, con monociti CD14 prevalentemente implicati nei processi infiammatori indotti da LPS e monociti CD16 attivati dall'esposizione a CL097. LPS ha portato ad un'attivazione precoce ma transitoria, mentre CL097 ha esercitato effetti ritardati ma prolungati. Le hDPSC modulano i monociti attivati riducendo le citochine proinfiammatorie, in particolare IL-1b e TNFa, attraverso il contatto diretto e incrementando l'espressione di IL-10 in modo paracrino. In particolare, le hDPSC hanno costantemente attenuato l'espressione di IFNg nei monociti nelle diverse condizioni di co-coltura.



INDEX

PO:26:124

INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19: L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO REUMATOLOGICO

R. Masnata [1], P.G. Cerasuolo [1], F. Cristiano [1], C.T. Magnanimi [1], K. De Gaetano Donati [2], M.A. D'Agostino [1], G. Peluso [1]
[1]Unità di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma;
[2]Unità di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Introduzione. Le artriti ad insorgenza acuta sono associate a infezioni virali nell'1% dei casi. Nel mondo occidentale, la vaccinazione ha ridotto le forme da epatite B, rendendo le artriti da parvovirus B19 (B19V), epatite C, HIV e alfavirus le più diffuse. Le forme associate all'infezione da B19V possono mimare l'artrite reumatoide, le connettiviti e le vasculiti.
Scopo del lavoro. Descrivere 10 casi clinici di pazienti con manifestazioni articolari e infezione da B19V valutati presso l'Unità di Reumatologia della Fondazione Policlinico A. Gemelli.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati pazienti che accedevano alla UOC di Reumatologia tra Marzo e Maggio 2024 per artralgie con infezione attiva da B19V, intesa come IgM positive e/o real time quantitative PCR (qPCR) positiva. Ciascun paziente è stato caratterizzato per pattern articolare, indici di flogosi, impegno d'organo e profilo immunologico.
Risultati. La coorte era composta da 10 pazienti donne, età media 41,2±9,4 anni. L'esordio era oligoarticolare con coinvolgimento delle grandi articolazioni e successivo coinvolgimento delle piccole articolazioni di mani (80%) e piedi (30%), con una media di 13,6±7,5 articolazioni dolenti e 3,7±6 articolazioni tumefatte. L'80% riferiva astenia, il 70% rash, il 50% febbre, il 30% faringodinia e il 20% anemia. L'anamnesi familiare era negativa per patologie reumatologiche.
Gli esami di laboratorio sono riportati in tabella1. PCR media 17,3±20,5 mg/L. Positività IgM per B19V nel 100% dei casi, IgG 90%, qPCR per B19V nel 100%, IgM e IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA nel 90% con esame molecolare per EBV negativo. Il pannello auto-anticorpale risultava positivo nel 60% dei casi: il 50% dei soggetti presentava ANA positività a basso titolo, in un solo caso gli ANA erano 1:1280. In un caso si rilevava positività ad alto titolo per IgG anti-beta2glicoproteina I, in un altro si riscontrava c-ANCA positività. Nel 90% si rilevava riduzione del C3 (valore medio 78,7±14,5 mg/dL), C4<6mg/dL in 1 paziente (valore medio 16,3±8,3 mg/dL). Nessuna positività per fattore reumatoide o anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati.
Il 60% dei pazienti veniva trattato con prednisone 0,25 mg/kg con progressivo decalage, il 40% con FANS con beneficio.
Conclusioni. L'infezione da Parvovirus B19 nell'adulto determina coinvolgimento articolare nell'80%. È noto che Le IgM per Parvovirus B19 causano sinovite tramite formazione e deposito di immunocomplessi, mentre gli antigeni P e B19 NS1 inducendo produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-6, siano mediatori di flogosi sistemica. La positività del profilo autoanticorpale e del consumo del complemento nella nostra coorte conferma il ruolo dei virus nella disregolazione immunitaria.
Il riconoscimento precoce dei vettori virali e il follow-up reumatologico sono necessari per limitare le misdiagnosi, garantire adeguato trattamento dei sintomi ed intercettare l'eventuale sviluppo di patologie reumatologiche conclamate.

CODICE PAZIENTE	ETA'	PCR (mg/L)	IgM B19V (S/CO)	IgG B19V (S/CO)	B19V qPCR (UI/mL)	ANA: Titolo; Pattern	Altro autoanticorpo	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)
1	40	2,7	27	34	158200	/		88,9	12,4
2	35	2,3	48	5,2		1/160; nucleolare	c-ANCA 50.8 AU/mL	70,9	12,3
3	36	3,1	41	15	3284	1/160; nucleolare		79,6	9,7
4	41	20,6	48	27		1/160; finemente punteggiato		73,8	8,7
5	64	10,9	31	7,4	5477500	1/160; fine denso		87,3	17,2
6	42	47	44	0,57		/		74,0	30,9
7	42	7,1	40	1,8		1/160; finemente punteggiato		58,0	22,9
8	27	1,5	44	13	36688400	1/1280; finemente punteggiato	Anti dsDNA 340 UI/mL	61,9	6,0
9	41	60,4	25	45	86100	/	IgG anti Beta2 glicoproteina 1 123.2 U/mL	108,0	27,4
10	44	19,6	34	4,9		/		84,4	15,5

Tabella 1 *Esami di laboratorio con valori puntuali di Proteina C reattiva (PCR), IgM ed IgG per Parvovirus B19 (B19V), test molecolare per B19V, Anticorpi anti-nucleo (ANA), c-ANCA, IgG anti-beta2glicoproteina I, C3 C4.*

INDEX

PO:26:125

OSSO E MUSCOLO: RELAZIONE TRA MASSA MUSCOLARE ED OSSEA IN RAPPORTO ALLO STATO MENOPAUSALE NELLE DONNE CON ARTRITE REUMATOIDE

D. Bertelle, R. Bixio, F. Pollastri, A. Fassio, D. Gatti, O. Viapiana, G. Adami, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Osteoporosi (OP) e sarcopenia rappresentano comuni comorbidità nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), in seno ad una patogenesi multifattoriale che include in particolare flogosi cronica ed impiego di glucocorticoidi (GC). Sono tuttavia ancora pochi i dati che confrontano la prevalenza della sarcopenia tra donne in pre e postmenopausa con AR. Lo scopo del lavoro è di descrivere la prevalenza e la possibile relazione tra OP e sarcopenia nei pazienti con AR, con un'attenzione particolare allo stato di pre e postmenopausa.
Materiali e metodi. Abbiamo disegnato uno studio retrospettivo trasversale. Abbiamo valutato donne con diagnosi con AR secondo i criteri ACR/EULAR 2010. La densità minerale ossea (BMD), espressa come Z-score a livello lombare e femorale, e l'indice di massa scheletrica (SMI) sono stati valutati attraverso la densitometria.Una ridotta BMD per età è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Z-score <2), e la sarcopenia è stata definita secondo i cut off proposti dal consensus EWGSOP2 (<5.5 kg/m² per il sesso femminile, <7 kg/m² per quello maschile).
Risultati. Abbiamo arruolato 220 pazienti (23,6% in premenopausa, 76,4% in postmenopausa); le caratteristiche basali della popolazione sono riassunte in Tabella 1. Nelle donne in premenopausa, rispetto a quelle in postmenopausa, è emersa una prevalenza sovrapponibile in termini di ridotta BMD per età (5,8% contro 28,6%; p=0,001) e di sarcopenia (36,54% contro 25,5%, p=0,125). I dosaggi cumulativi di GC si sono dimostrati simili nei due gruppi (20,1±32 vs 22,7±65,8 grammi; p=0,755). Le pazienti in premenopausa sarcopeniche (36,5%), rispetto a quelle non sarcopeniche, avevano Z-score inferiori sia a livello femorale (-0,98±0,78 contro -0,19±1; p=0,005) che lombare (-0,62±0,72 contro -0,19±1,24; p=0,023). Diversamente, nelle pazienti sarcopeniche in postmenopausa (25,6%) non è emersa una differenza significativa in termini di Z-score femorale (-0,19±1,2 contro 0,18±1,1; p=0,066) nè lombare (-0,82±1,37 contro -0,59±1,37; p=0,927), rispetto al gruppo postmenopausale senza sarcopenia (Figura 1). Ai modelli di regressione multivariata è emersa una significativa correlazione tra massa muscolare - valutata come SMI - e Z-score femorale in premenopausa (β=0,467 [0,242; 0,804]; p<0,001), Z-score lombare in premenopausa (β=0,324 [0,069; 0,744]; p=0,019) e Z-score femorale in postmenopausa (β=0,380 [0,21; 0,568]; p<0,001), mentre non è emersa una correlazione con lo Z-score lombare in postmenopausa (β=0,119 [-0,043; 0,357]; p=0,124).
Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato una prevalenza di ridotta BMD e sarcopenia simile nei pazienti con AR, indipendentemente dal loro stato menopausale. Una ridotta massa muscolare è associata ad una bassa BMD, soprattutto nelle pazienti in premenopausa.

Characteristic	premenopausal n=52 (23.6%)	postmenopausal n=168 (76.4%)	p-value
age, mean±SD (years)	40.7±8.16	63.5±8.4	<0.001
BMI	24.6±5.1	26.9±5.47	0.009
SMI	5.97±0.80	6.09±1.04	0.453
sarcopenic, n (%)	19 (36.54)	43 (25.56)	0.125
osteoporotic, n (%)	3 (5.8)	48 (28.6)	<0.001
osteosarcopenic, n (%)	1 (1.9)	15 (8.9)	0.072
reduced BMD (Z score<2)	5 (9.6)	15 (8.9)	0.999
T-score L1L4	-0.62±1.09	-1.49±1.33	<0.001
T-score neck	-0.56±0.98	-1.36±1.18	<0.001
T score hip	0.50±1.01	1.11±1.73	<0.001
Z-score L1L4	-0.21±1.1	-0.76±1.4	0.509
Z score hip	0.48±0.99	0.81±1.1	<0.001
anti-reabsorptive, n (%)	6 (11.54)	65 (38.69)	<0.001
csDMARDs, n (%)	25 (48.1)	95 (56.55)	0.284
bDMARDs, n(%)	27 (51.9)	98 (58.3)	0.415
seropositive, n (%)	25 (48.1)	79 (47)	0.894
erosive, n (%)	23 (44.23)	67 (39.88)	0.469
disease duration, mean ±SD (years)	7.6±7.5	10.9±9.7	0.026
cumulative GC, mean±SD (g)	22.6±65.8	20.1±32	0.775
CRP, mean ±SD (mg/dL)	9.39±15.82	9.07±13.46	0.908

Figura 1. Z-scores lombare in donne affette da artrite reumatoide in pre e postmenopausa, stratificate per presenza o assenza di sarcopenia.

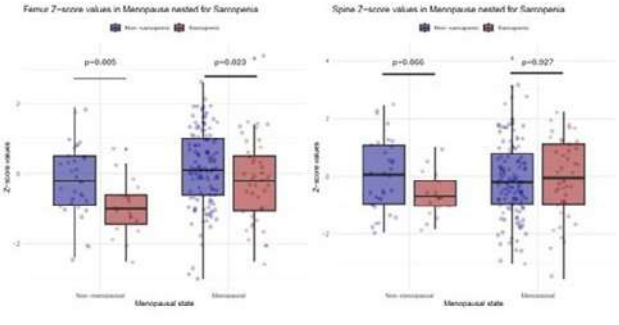


Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione

Legend: n=number; SD = standard deviation; BMI = Body Mass Index; SMI = SkeletalMuscle Index; csDMARDs = conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs; bDMARDs = biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs; GC = Glucocorticoids; CRP = C-Reactive Protein; BMD = Bone Mineral Density; L1L4 = Lumbar spine levels1 to 4

INDEX

PO:26:126

EFFICACY AND SAFETY OF METHOTREXATE IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED ARTHRITIS: A RETROSPECTIVE LONGITUDINAL MONOCENTRIC STUDY

E. Hysa [1], A. Casabella [2], N. Iandolino [1,2], E. Gotelli [1], C. Genova [2,3], E.T. Tanda [2,4], C. Pizzorni [1,2], V. Smith [5], A. Sulli [1,2], M. Cutolo [1,2], S. Paolino [1,2]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, DIMI, University of Genova; [2]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [3]UOC Medical Oncology Clinic, Department of Internal Medicine, University of Genova; [4]UOC Medical Oncology Clinic 2, Department of Internal Medicine, University of Genova; [5]Department of Internal Medicine, Ghent University, Department of Rheumatology, Ghent, Belgium

Objectives. The management of immune-mediated adverse events (irAEs) during treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) involves high dosages of glucocorticoids (GCs).

Despite being effective in suppressing inflammation, GCs carry many risks including the facilitation of cancer progression and counteracting the benefits of ICIs.

This study aimed to investigate the efficacy and safety of methotrexate (MTX), as a GC-sparing agent, in arthritides induced by ICIs.

Methods. During 2023, all the adult patients who developed ICI-induced arthritis were assessed. Individuals who developed at least one episode of clinical synovitis were included.

Disease activity was assessed by the activity score on 28 joints by C-reactive protein (DAS28-CRP).

Patients were followed-up every 3 months in line with a tight control approach. MTX was prescribed to all patients.

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 was used to describe the oncologic outcomes of the patients at first year.

Results. We evaluated 16 patients (M/F=6/10, mean age 63.4 years) affected by melanoma (62.5%), colo-rectal cancer (25%) and lung cancer (12.5%) receiving anti-PD1 (pembrolizumab in 33%, nivolumab in 33%, cemiplimab in 7%, nivolumab + pembrolizumab in 7%), PDL1 (atezolizumab in 13%) and/or CTLA4 blockers (ipilimumab + nivolumab in 7%).

Parameter	Mean +/- SD or frequencies (%)
Number of tender joints	2.9 ± 2.5
Number of swollen joints	2.6 ± 2.4
VAS	5.2 ± 1.6
DAS28(PCR)	4 ± 1.1
Prednisone dosage	20 ± 5 mg
Erythrocyte sedimentation rate	68.9 ± 33.6 mm/h
C-reactive protein	29.7 ± 18.9 mg/L
Positivity for rheumatoid factor	0 (0%)
Positivity for anti-citrullinated peptide autoantibodies	0 (0%)
Positivity for antinuclear antibodies (ANA)	6 (37.5%)
Positivity for antibodies against extractable nuclear antigens (ENA)	1 (6%): positivity for RNP without clinical symptoms of MCTD
Pattern of antinuclear antibodies	1:80 speckled (2), 1:160 speckled (2), 1:320 speckled (1) and 1:640 speckled (1)
Imaging findings on ultrasound:	
% of patients with grade-1 synovitis	5 (31%) with grade 1
% of patients with grade-2 synovitis	10 (62%) with grade 2
% of patients with tenosynovitis	3 (19%)
% of patients with effusion	3 (19%)
% of patients with erosions	3 (19%)

Table 1. Characteristics of patients with ICI-induced arthritis at first rheumatological assessment (V0)

INDEX

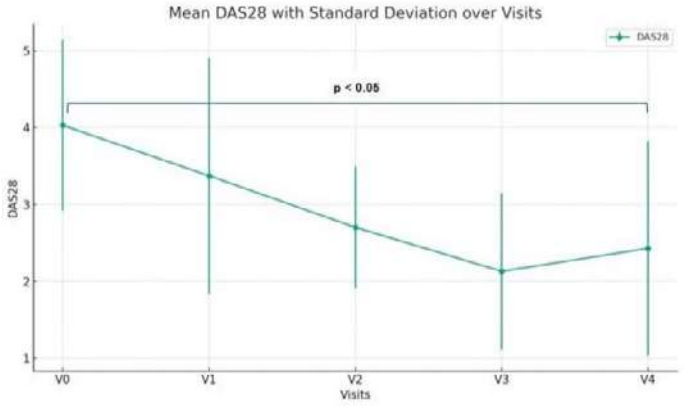


Figure 1. Significant reduction of DAS28-CRP at first year follow-up

Polyarthritis occurred in 56% of patients, oligo-arthritis in 37% and a polymyalgia rheumatica-like syndrome in 7% after a mean onset time of 60±37 days from the starting of ICI.
The clinical features of patients at first visit (V0) are reported in Table 1. MTX was prescribed with a mean dosage of 8.3±2.25 mg/weekly; in more than half of them (56%) it was started at V0.
DAS28-CRP values improved during the follow-up (all $p < 0.05$ for each value compared to V0, Fig 1). All the patients achieved disease remission and significantly reduced prednisone dosage at first year (5±2.5 mg at V4, $p < 0.001$ compared to V0).
No major toxicities related to MTX were observed. One patient exhibited mild hyper-transaminasemia, with liver enzyme levels rising to less than 1.5 times the upper limit.
Ten patients (62.5%) maintained the complete cancer response at first year whereas the other 6 (37.5%) had a stable disease. No one experienced cancer progression.
Conclusions. Initiating MTX early led to effectively managing ICI-induced arthritis by progressively reducing the GC dosage while maintaining a favorable safety profile both in terms of pharmacological tolerance and oncologic safety at first year.
This approach successfully attained a target of less than 10 mg of prednisone daily, which is recommended to improve overall survival in these patients (1).

REFERENCES

1. Kostine, et al. Ann Rheum Dis. 2021.

INDEX

PO:26:127

POTENTIAL ROLE OF ANTI-MITOCHONDRIAL ANTIBODIES IN COVID-19-RELATED AUTOIMMUNITY

F. Motta [1,2], N. Isailovic [2], A. Ceribelli [1,2], A. Tonutti [1,2], C. Selmi [1,2], M. De Santis [1,2]
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background. COVID-19 has been proven to be associated with the onset of autoimmunity and serum autoantibodies while COVID-19 pulmonary manifestations resemble the lung involvement of connective tissue diseases. The recently reported MDA5-autoimmunity and Interstitial Pneumonitis Contemporaneous with the COVID-19 Pandemic (MIP-C) manifests a different pattern than classic anti-MDA5 dermatomyositis, while sharing the proposed immunopathology (1). Similar to RIG-I (MDA5-cognate cytosolic RNA-sensor), MDA5 is a helicase receptor acting as a key sensor for SARS-CoV-2, and both MDA-5 and RIG-I interact with the mitochondrial antiviral signaling proteins (MAVS) to induce the production of type I interferon and contain the infection (2). Based on these observations, we sought serum autoantibodies in a cohort of COVID-19 patients prior to the availability of vaccines (3).

Methods. We studied 35 unvaccinated patients hospitalized in November 2020 for mild COVID-19 pneumonitis for serum autoantibodies by HEp-2 immunofluorescence, immunoprecipitation-Western-Blot, and ELISA.

Results. In our cohort, 37% of patients were females, median age 74 years (range 58-80). At the time of blood sampling, they had a median duration of symptoms of four days and 80% required oxygen supplementations, with none needing invasive or non-invasive mechanical ventilation. The majority of patients (57%) tested positive for anti-nuclear antibodies (ANA), with one (3%) testing positive also for anti-MDA (5) and two (6%) for anti-RIG-I. Of note, we found that 31% of the patients had an anti-mitochondrial (AMA)-like pattern on immunofluorescence, also confirmed as anti-E2/E3-pyruvate dehydrogenase (PDH). In two cases, anti-E2/E3-PDH coexisted with anti-MDA5 and with anti-RIG-I (Figure). Moreover, in one patient we found the rim-like AMA pattern, recently described in autoimmune-like hepatitis after mRNA COVID-19 vaccination;4 however, differently from vaccinated patients, anti-E2/E3-PDH tested positive in our patient. None of the evaluated patients had alterations in liver enzymes or rheumatological manifestations.

Conclusions. Our data on a population of patients with COVID-19 supports the link between MDA-5 and the viral infection and suggests a role also for AMA/antiE2/E3-PDH antibodies. We hypothesize that the presence of anti-viral protein antibodies might contribute to the viral immune escape or mirror COVID-19-induced anti-viral protein hyper-expression1 or mitochondrial dysfunction.5

REFERENCES

1. David P, et al. EBioMedicine. 2024.
2. Kato H, et al. Nature. 2006.
3. De Santis M, et al. Curr Opin Rheumatol. 2021.
4. Ghielmetti M, et al. J Autoimmun. 2021.
5. Shang C, et al. Front Microbiol. 2022.

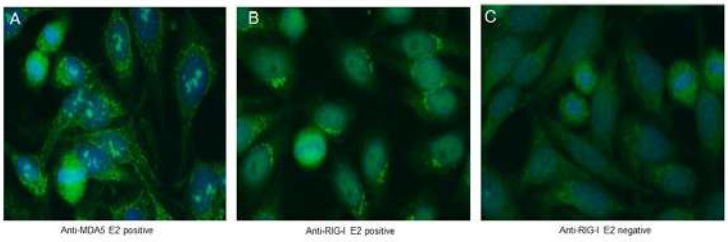


Figure.
AMA-like pattern on HEp-2 immunofluorescence (titer 1:160) in a COVID-19 patient with anti-MDA5 (panel A) and in a COVID-19 patient with anti-RIG-I (panel B), subsequently confirmed as antiE2/E3-PDH complex autoantibodies with immunoprecipitation-Western-blot. The rim-like AMA pattern in a COVID-19 patient with antiE2/E3-PDH complex autoantibodies (panel C).

INDEX

PO:26:128

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA PROFILASSI DELL'HERPES ZOSTER NEL SETTING REUMATOLOGICO: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA CON IL VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO

A. Guiotto, E. Castagnaviz, E. Ragazzon, B. Fazzi, L. Quartuccio, G. De Marchi
Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, c/o Università degli Studi di Udine

Introduzione. La riattivazione del virus della varicella zoster (VZV) dipende dallo stato immunitario dell'ospite. Di conseguenza, l'immunizzazione contro VZV è essenziale per prevenire l'Herpes Zoster (HZ) nei pazienti reumatologici in trattamento immunosoppressivo di età >18 anni. Nella popolazione generale il vaccino ha dimostrato un'efficacia >90% nel ridurre l'incidenza di HZ e della nevralgia post-erpetica, ma vi sono ancora pochi dati di efficacia nel paziente immunoreumatologico (1).
Obiettivi. Descrivere il profilo di efficacia e sicurezza del vaccino ricombinante adiuvato nei pazienti reumatologici.
Metodi. Dal marzo 2022 a marzo 2024, 137 pazienti reumatologici hanno completato un ciclo vaccinale consistente in due somministrazioni a distanza di 4 o 8 settimane presso un unico centro di reumatologia. I pazienti hanno ricevuto un questionario per registrare gli eventi avversi verificatisi dopo le somministrazioni. I pazienti sono stati stratificati per sesso, età, malattia reumatologica, trattamento immunosoppressivo e numero di HZ.
Risultati. Dei 137 pazienti, 112 (81,8%) erano di sesso femminile con un'età media di 64,1 anni. Tra di loro, 66 (48,2%) erano affetti da artrite reumatoide, 20 (14,6%) da artrite psoriasica e 16 (11,7%) da lupus eritematoso sistemico. 17 (10,9%) pazienti erano in terapia steroidea con una dose di prednisone <5 mg. 68 (49,6%) pazienti assumevano csDMARDs, di cui 48 (35%) metotrexato a una dose media di 12,5 mg e 11 (8%) idrossiclorochina. 48 (35%) pazienti erano in trattamento con bDMARDs di cui 27 (19,71%) con TNF-inibitori; 30 (21,9%) pazienti erano in trattamento con JAK inibitori. Dei 137 pazienti, 49 (35,8%) avevano recentemente avviato o modificato la terapia immunosoppressiva per malattia attiva. 72 (52,6%) pazienti avevano presentato almeno un episodio pregresso di HZ. Durante il periodo di osservazione si sono verificate 3 (2.2%) riattivazioni di VZV in pazienti con più di un episodio di HZ pregresso e 5 (3.6%) riacutizzazioni della malattia reumatologica di cui 2 in pazienti con recente modifica di terapia. Dopo la prima dose, 76 (55,5%) pazienti hanno riportato eventi avversi di grado lieve-moderato, tra cui dolore nel sito di iniezione in 53 (38,7%) casi e febbre in 23 (16,8%) casi. Solo 2 pazienti hanno interrotto il ciclo vaccinale per gravità della sintomatologia; non si sono verificate reazioni anafilattoidi. 25 su 101 pazienti (24,8%) hanno riportato eventi avversi dopo la seconda dose, tutti di grado lieve.
Conclusioni. Nella coorte di pazienti reumatologici analizzata, il vaccino ricombinante adiuvato contro l'Herpes Zoster ha confermato un profilo di efficacia e sicurezza buono, anche in una popolazione con alta prevalenza di pazienti con storia di riattivazioni pregresse. In particolare, non si è osservata una tendenza alla riacutizzazione della patologia di base, né in pazienti in terapia stabilizzata né in quelli con recente avvio o modifica di terapia.

BIBLIOGRAFIA
1. López-Fauqued M. Vaccine. 2019; 37(18).

INDEX

PO:26:129

ACCERTAMENTO DELLA DISABILITÀ NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE (EX L.R. N. 4 DEL 19 FEBBRAIO 2008) 6 MESI DOPO L'ATTIVAZIONE DEL NUOVO PROTOCOLLO ORGANIZZATIVO

G. Sandri [1], M.C. Davolio [2], A. Spinella [1], M. Pizzirani [2], F. Goatelli [1], A. Faggiano [1], F. Lumetti [1], G. Amati [1], B. Bongiovanni [1], D. Conti [3], D. Giuggioli [1]

[1]Azienda Policlinico Universitaria, Modena; [2]AUSL Modena; [3]AMRER, Bologna

La 'tutela sanitaria' del paziente affetto da patologie reumatologiche dovrebbe prevedere, contestualmente all'accesso al percorso di cure, la rapida assegnazione dei benefici – relativi alla condizione invalidante accertata – previsti per legge, essi stessi da considerarsi a valenza 'terapeutica'. Tuttavia, ad oggi la valutazione della disabilità non riesce sempre a rispondere ai reali bisogni di tali pazienti e ciò è legato principalmente al fatto che le tabelle indicative delle percentuali di invalidità di cui al D.M. 5 febbraio 1992, attualmente in uso, risultano superate sia per quanto attiene le poche patologie di interesse reumatologico indicate, sia per ciò che inerisce il risvolto funzionale e sulla qualità di vita del paziente affetto da tali malattie in riferimento alle nuove ed attuali possibilità in campo terapeutico.

Pertanto, si è convenuto sulla necessità di effettuare le Commissioni per la valutazione multidimensionale del paziente affetto da malattie reumatologica integrate dallo Specialista Reumatologo, solo tale contesto consente, infatti, di pervenire a un giudizio medico-legale quanto più possibile strutturato sulle esigenze del paziente con benefici modulati nel rispetto della vigente normativa. Dopo una giornata di formazione in collaborazione con l'associazione malati reumatici dell'Emilia Romagna a gennaio 2024 il progetto è diventato operativo. Da gennaio 2024 sono state effettuate 5 commissioni congiunte con l'esame di 31 domande presentate rispettivamente da 24 donne e 7 uomini, età media di 59,6 anni (42-80 aa), il certificato introduttivo è stato redatto in 9 casi dallo specialista reumatologo e nei restanti 22 dal medico di base. In 10 casi era la prima richiesta di riconoscimento dell'invalidità civile nei rimanenti 21 erano domande di aggravamento. I pazienti che hanno presentato la domanda sono affetti dalle seguenti patologie: 9 SPA, 10 AR, 7 Sclerosi Sistemica, 1 Lupus eritematoso sistemico, 2 Vasculiti, 2 Fibromialgia.

Per quanto riguarda i punteggi d'invalidità vi è stato il seguente riconoscimento: 3 pazienti hanno avuto riconosciuto il 100% con accompagnamento, 3 il 100%, 3 85%, 7 il 75%, 5 il 67%, 6 55%, 3 46% 1 80%. 6 pazienti hanno anche avuto il riconoscimento di Handicap grave.

Sono molte le malattie reumatiche che, purtroppo, hanno un andamento cronico e progressivamente invalidante e pertanto gli affetti da tali patologie si vedono spesso costretti a fare domanda per il riconoscimento di invalidità civile, nella nostra casistica l'età media ha documentato come i pazienti fossero in età lavorativa, in 3 pz il punteggio di 46% gli consente l'inserimento nelle liste di collocamento mirato, in 6 pz il 55% gli consente di poter richiedere i 30 gg di permesso per cure. La presenza del reumatologo in commissione è un valore aggiunto e garantisce una valutazione corretta anche per quelle patologie che non rientrano nelle tabelle del DM febbraio 1992.

INDEX

PO:26:130

INSORGENZA DI SARCOIDOSI EXTRANODALE IN CORSO DI TERAPIA BIOTECNOLOGICA: DESCRIZIONE DI DUE CASI

F. Goegan, E. Moscioni, S. Giambalvo, G. Pettiti, N. Romeo
SSD Reumatologia, ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Il trattamento della sarcoidosi mira all'interruzione della formazione dei granulomi e dell'estensione del processo infiammatorio nei diversi organi e apparati. Tra le opzioni terapeutiche, nonostante supportate da piccoli trial non randomizzati controllati e da opinioni di esperti (1), è previsto l'utilizzo dei farmaci biotecnologici, in particolare degli anti-TNF alfa.
Materiali e metodi. Descriviamo due casi di sarcoidosi con coinvolgimento sistemico, diagnosticati in corso di terapia con Rituximab (RTX) e Certolizumab (CTZ) per poliartrite.
Risultati - Caso 1. Donna di 52aa con diagnosi nel 2015 di poliartrite sieronegativa associata ad ANA positività 1:640 granulare. Fino al 2019 trattata con metotrexate, tocilizumab (sospesi per intolleranza/neutropenia rispettivamente) ed idrosssiclorochina, ciclosporina, leflunomide, abatacept (sospesi per inefficacia). Dal 2019 avvio di RTX 1000 mg al t0 e a 15 giorni, con completo beneficio. Dal 2021 riscontro HRCT di iniziale interstiziopatia polmonare con associate linfoadenomegalie (LFA) mediastiniche subcentimetriche, in paziente asintomatica. Alla biopsia della LFA presenza di microgranulomi. Da marzo 2023 progressivo peggioramento della funzionalità renale (eGFR 29mL/min, creat 1,8 mg/dL), ad istologico renale evidenza di granulomi non caseificanti interstiziali compatibili con sarcoidosi. Potenziata terapia steroidea, avviata azatioprina (AZA) con rientro alla normalità del filtrato a 2 mesi ma poi sospesa per tossicità epatica e colestasi. Introdotto Adalimumab da Febbraio 2024 con mantenimento di filtrato renale stabile (eGFR 56 mL/min) e buon controllo dell'artrite.
Caso 2. Donna di 33 aa, nel 2016 diagnosi di spondiloartrite, per desiderio di gravidanza in moderata attività di malattia, avviato CTZ nel 2017, con beneficio. Nel 2020 calo ponderale, astenia ed asma. Ad HRTC estesi addensamenti micronodulari polmonari e linfoadenomegalie mediastiniche. Precauzionalmente sospeso CTZ. Esclusa eziologia tubercolare, alla biopsia linfonodale presenti granulomi non caseificanti compatibili con sarcoidosi. Impostata terapia con steroide e AZA senza controllo di malattia con evoluzione sistemica alla TC-PET con FDG captante in ambito polmonare, epato-splenico, ipofisario e osteo-midollare dopo 6 mesi di terapia. Avviati pertanto infliximab e metotrexate con completa negativizzazione della PET a 10 mesi e persistente assenza di sintomatologia articolare.
Conclusioni. In questi 2 casi la sarcoidosi è stata diagnosticata dopo diversi anni dall'esordio di poliartrite in corso di terapia biotecnologica. Nel 1° caso RTX non ha evitato il coinvolgimento renale e nel 2° caso, in corso di CTZ, vi è stato sviluppo di sarcoidosi a coinvolgimento multiorgano.
Ciò suggerisce che alcuni farmaci biotecnologici, anche all'interno della stessa classe quale quella degli anti-TNF-alfa, possano avere una ridotta efficacia nel trattamento della sarcoidosi ed in particolare nella prevenzione del coinvolgimento extranodale.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerke, AK "Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach" Front Immunol. 2020.

INDEX

PO:26:131

MENTAL HEALTH OF INDIVIDUALS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE DURING PREGNANCY

F. Cruz-Sanabria [1], D. Zucchi [1], F. Serrago [1], E. Elefante [1,2], S. Gori [1], F. Monacci [1], C. Ietto [1], V. Gelsi [1], C. Tani [1], M. Mosca [1]
[1]University of Pisa; [2]University of Siena

Objective. The objectives of the present study are:
1) to compare mental health variables (insomnia, anxiety, mood, and emotion regulation) among pregnant (P), non-pregnant (NP), and postpartum (PP) patients with systemic autoimmune disease (SAD).
2) to compare these variables between patients diagnosed with SAD and controls (patients with positive autoantibodies) during pregnancy.

Methods. This longitudinal, prospective, monocentric study was conducted on women diagnosed with SAD and those who tested positive for autoantibodies (Control), aged over 18. Mental health was assessed using the Insomnia Severity Index, the STAI-Y for anxiety, the Mood Disorder Questionnaire, and the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R).

Results. Considering patients with SAD diagnosis, a total of 152 evaluations were performed, at least once during pregnancy (P) in n=92 patients, during postpartum (PP) in n=27 patients, and in non-pregnant patients (NP) n=33. Additionally, n=46 patients with positive antibodies but without SAD diagnosis (Control-Group) were evaluated, n=27 during pregnancy(P), n=3 during postpartum (PP), and n=16 non-pregnant (NP). Among pregnant patients with SAD, 53.3% reported insomnia symptoms, 55.6% reported state anxiety, and 48.9% reported trait anxiety. Mood disorders were noted in 45.7% of patients, with significant emotional regulation difficulties. Moreover, significant differences were found in insomnia symptoms, with non-pregnant patients reporting lower scores compared to pregnant and postpartum patients (p=0.001). Comparing patients with SAD to controls, significant differences were observed in mood symptom scores, with higher scores in the SAD group (p=0.044). Regarding the pregnancy outcomes, among 54 participants with SAD diagnosis, congenital anomalies were rare (1.9%), with low incidences of gestational diabetes (3.8%) and preeclampsia (0%), while preterm delivery and cesarean delivery were observed in 8.3% and 33.3% of cases, respectively.

Conclusion. This study highlights the significant impact of SAD on mental health during pregnancy, with increased symptoms of insomnia, anxiety, and mood disorders. Notably, over half of the pregnant patients reported symptoms of insomnia, surpassing rates observed in the general population and aligning with those in patients with rheumatic diseases. Additionally, significant mood disturbances were observed in patients with SAD compared to controls, warranting attention to the mental well-being of this vulnerable group. Despite these challenges, our study revealed effective management of pregnancy in patients with SAD, as evidenced by favorable obstetric outcomes, albeit with a slightly high rate of preterm births and cesarean interventions. The findings of the present study emphasize the importance of targeted mental health support and effective pregnancy management for patients with SAD to improve both mental health outcomes and pregnancy outcomes.

INDEX

PO:26:132

TWENTY FOUR-MONTH SURVIVAL FOLLOWING NON-MEDICAL SWITCH FROM ADALIMUMAB BIO-ORIGINATOR TO SB5 BIOSIMILAR AND FROM ETANERCEPT BIO-ORIGINATOR TO GP2015 BIOSIMILAR IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES

C. Castellani, L. Di Sanzo, G. Sciarra, G. Bevignani, I. Franch, M. Cadar, L. Caruso, R. Scrivo, F. Conti
UOC Reumatologia - Dipartimento Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari - Sapienza, Roma

Objectives. Data on the survival of different biosimilars after switching from a bio-originator are limited. In this study we aimed to examine the real-life survival data over a twenty-four month follow-up period after a non-medical switch from adalimumab (ADA) bio-originator to SB5 ADA biosimilar and from etanercept (ETN) bio-originator to GP2015 ETN biosimilar in patients with inflammatory chronic arthritis.
Methods. This is a single-center retrospective longitudinal study. We enrolled consecutive adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) classified according to standard criteria, who underwent a switch from ADA bio-originator to SB5 ADA biosimilar and from ETN bio-originator to GP2015 ETN biosimilar for administrative reasons. Data on drug survival at 12 months (T12) and 24 months (T24) after the switch were recorded in an electronic database, along with reasons for discontinuation. Continuous data are presented as medians (interquartile range [IQR]) and categorical variables are presented as numbers (percentages). Drug survival distribution curves were computed by the Kaplan-Meier method.
Results. One hundred and eleven patients switched from ETN bio-originator to GP2015 [45 RA, 47 PsA, 19 AS; F:M= 58:53; median age 62 years (IQR 20 years), median disease duration 180 months (IQR 146.5 months), median exposure to bio-originator 124 months (IQR 84 months)].
One hundred and ten patients switched from ADA bio-originator to SB5 biosimilar [33 RA, 40 PsA, 37 AS; F:M= 56:54; median age 60 years (IQR 17 years), median disease duration 144 months (IQR 126 months), median exposure to bio-originator 48 months (IQR 40 months)]. The median survival time for GP2015 and SB5 was 24 months (IQR 0) (p=0.13).
No significant differences (p=0.1) in drug survival were found between the two groups of patients treated with GP2015 and SB5 biosimilars (figure 1). For GP2015 ETN biosimilar, 101 (91.7%) patients at T12 and 95 (85.5%) patients at T24 did not discontinue the biosimilar. For SB5 ADA biosimilar, 94 (85.4%) patients at T12 and 88 (80%) patients at T24 continued treatment with the biosimilar. Reasons for discontinuation at different follow-up time points are reported in table 1.
Conclusions. This study confirms the reassuring profile of anti-TNF biosimilars in routine care in patients with chronic inflammatory arthropathies, both in terms of effectiveness and safety, as demonstrated by our long-term survival analysis.

Fig.1 – Kaplan-Meier survival curves for GP2015 ETN biosimilar and SB5 ADA biosimilar following non medical switch from ETN and ADA bio-originators at twenty-four month follow-up

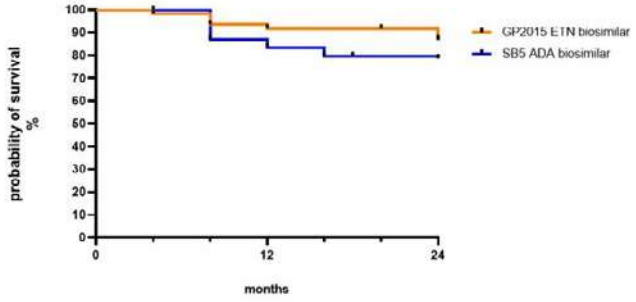


Table 1 Reasons for discontinuation of ADA and ETN biosimilars at 4 (T4), 8 (T8), 12 (T12) and 24 (T24) months following the switch from bio-originators.

	T4	T8	T12	T24
GP2015 ETN biosimilar	1 AE, 1 LFU	3 AEs	2 LoE, 3 LFU	3 AE, 2 LoE, 1 LFU
SB5 ADA biosimilar	/	5 AEs, 7 LoE	2 AEs, 2 LoE	2 AEs, 2 LoE, 2 LFU
AE(s), adverse event(s); LFU, lost to follow up; LoE, loss of efficacy				

INDEX

PO:26:133

MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA INFERMIERISTICA DEL MALATO REUMATOLOGICO IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI NELLE CASE DI COMUNITÀ (CdC): IL PROGETTO "IFER" NELL'ASST DELLA VALCAMONICA

M. Ambra [1], G. Macri [1], C. Taddei [1], D. Saviori [1], S. Gandini [1], E. Muffolini [1], L. Cocchetti [1], F. Omodei [1], P. Molinari [1], R. Paris [1], S. Derocchi [1], L. Rivadossi [1], A. Gatti [2], S. Belotti [1], G. Barcellini [1], D. Zaniboni [1], M.L. Ghirardelli [3], R. Strazzeri [4], F. Franceschini [2], F. Inverardi [5], M. Scarsi [6]

[1]ASST della Valcamonica, Distretto di Vallecamonica-Sebino, Breno, Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia, Spedali Civili di Brescia; [3]ASST della Valcamonica, SSD Cure Subacute, Edolo, Brescia; [4]ASST della Valcamonica, Medicina Generale, AFO Medica Edolo; [5]ASST della Valcamonica, Ambulatorio di Reumatologia, Esine, Brescia; [6]ASST della Valcamonica, Struttura Semplice di Reumatologia, AFO Medica Edolo, Brescia

Scopo del lavoro. La territorializzazione della cronicità rappresenta una sfida futura per il Sistema Sanitario Nazionale. Nonostante la valorizzazione della figura dell'Infermiere, come da PNRR, la gestione del malato cronico ad oggi resta tuttavia appannaggio medico.
Lo scopo di tale lavoro è volto a proporre un progetto differente, in cui l'Infermiere di Famiglia e Comunità (IFeC) entri in modo attivo nella gestione del paziente cronico affetto da malattia reumatologica, in trattamento con farmaci biotecnologici.
Materiali e metodi. Dall'1 settembre 2023 all'1 giugno 2024, 111 malati consecutivi affetti da malattia reumatologica e in cura presso la Struttura Semplice di Reumatologia dell'ASST di Valcamonica, sono stati presi in carico dall'IFeC nelle CdC (Tabella 1).
Al momento della presa in carico l'IFeC ha somministrato questionari HAQ, valutato scale di aderenza terapeutica (Morinsky), di invalidità (Barthel), lo stato vaccinale (vaccinazioni raccomandata da ISS) e l'aspetto socio-assistenziale. Ogni 2 mesi l'IFeC ha rivalutato il malato, accertandosi della corretta gestione terapeutica, della comparsa di effetti collaterali precoci, di complicanze di malattia ed ha somministrato questionari di efficacia soggettiva del farmaco. In caso di problematiche emergenti all'atto della valutazione, veniva allertato lo Specialista, che decideva in merito all'azione da intraprendere.
Risultati. Il follow-up mediano risultava di 4 mesi (4-5). L'aderenza media era ottimale nel 93.3% di pazienti, scarsa nel 2.6%. Tre pazienti mostravano una dipendenza nelle normali mansioni quotidiane di almeno il 50% (Barthel <50). Durante il periodo di osservazione, l'IFeC ha contattato il Reumatologo per malattia non controllata in 8 occasioni; venivano intrapresi 4 cambi terapeutici. Cinque pazienti venivano inviati in Pronto Soccorso, di cui due ricoverati per gravi complicanze (sepsi da colecistite, colite infiammatoria), con esito favorevole. Non vi sono state perdite al follow-up.
Sono state attivate 3 valutazioni Psicologiche per problematiche depressive emerse; venivano vaccinati 24 pazienti per Varicella-Zoster Virus, 13 per Difterite-Tetano-Pertosse (dTPA), 10 per Meningococco ACWY, 2 per Meningococco B e 24 per Pneumococco.

Tabella 1. Principali caratteristiche demografiche, cliniche ed assistenziali della coorte di malati analizzata.

Età (anni)		58 (34-75)
Sesso:	F/M	77/34
Diagnosi:	Artrite Reumatoide	54
	Spondilite Anchilosante	12
	Artropatia Psoriasica	40
	Arterite Gigantocellulare	1
	Malattie Autonfiammatorie, Sclerosi Sistemica, LES	2, 1, 1
Durata di malattia		9 (2-18)
N° di biologici pregressi		0 (0-2)
Prima linea		70
	Abatacept	23
	Adalimumab	19
	Anakinra	5
	Baricitinib	4
	Belimumab	1
	Certolizumab	11
	Etanercept	23
	Filgotinib	1
	Golimumab	6
	Ixeckizumab	3
	Seckukinumab	4
	Tocilizumab	9
	Upadacitinib	2
Principali comorbidità (totali)		2 (0-5)
	Diabete	7
	Obesità	12
	Dislipidemia	22
	Fumo	23
	Ipertensione arteriosa	32
	Eventi cardiovascolari	29
	Malattie polmonari	10
	IRC	3
	Neoplasie pregresse	6
Barthel		100 (94-100)
Morinsky		8 (6-8)
HAQ		0.37 (0-1.23)

Conclusioni. L'IFeC può rappresentare una importante figura di supporto al Reumatologo, nell'assistenza e cura del malato cronico, apportando competenze complementari. Nuove valutazioni longitudinali serviranno per chiarire se tale gestione possa permettere anche un risparmio di risorse.

INDEX

PO:26:134

MAPPING IN HEALTHY SUBJECTS DIFFERENT BODY AREAS FOR DERMAL THICKNESS AND SKIN HARDNESS BY HIGH FREQUENCY SONOGRAPHY AND DUROMETRY

M. Cutolo [1], E. Hysa [1], N. Berghen [2], T. Du Four [2], A. Cere [1], K. Wyckstandt [2], E. Gotelli [1], V. Smith [2]
[1]Laboratori di Reumatologia Sperimentale e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, DIMI, Università di Genova;
[2]Dipartimento di Medicina Interna, Dipartimento di Reumatologia, Università di Ghent, Belgium

Background and objectives. Skin involvement is a prominent feature of systemic sclerosis (SSc). The reliability of non-invasive tools such as high frequency skin ultrasound (HFSU) and durometry, which can respectively measure the thickness and hardness of the skin, have been assessed and further evaluation of their role in SSc is ongoing (1, 2). However, to date, few data are available in healthy subjects (3).
In this respect, body mapping of normal values of skin thickness and hardness may be a useful aid in daily practice. By employing non-invasive techniques, our pilot study provides these values in healthy individuals using HFUS and durometry in areas used to evaluate the modified Rodnan skin score (mRSS).
Methods. One-hundred-fifty-two healthy volunteers from two tertiary Rheumatology centres were enrolled (mean ages 31.2±9.13, 35.5±13.9 and 64.9±15.1 years with a percentage of females of respectively, 78%, 63% and 64% and samples sizes of 41, 48 and 63 subjects).
No systemic rheumatologic or dermatological diseases were reported for anyone. HFUS and durometry were used to assess dermal status in the different 17 mRSS areas.
The average dermal thickness was reported in mm. Hardness assessed by durometry was expressed in durometer units (DU).
Results. The upper and lower arms exhibited significantly higher durometry values and lower dermal thickness compared to the trunk regions, underscoring distinct variations across these areas (all p-values <0.05, Fig. 1 and 2).
The hardest skin was found on the finger (Fig .1), while the thickest dermal measurements were at the abdomen and thighs (Fig. 2).
Dermal thickness was higher in men in multiple areas in the three cohorts, albeit with relatively modest effect sizes (r coefficients from Point biserial correlations ranging between 0.02 and 0.6).
Despite the presence of significant inter-group differences in dermal thickness, HFUS mapping showed similar topographical distributions in both centers (Fig. 2).
Conclusions. The study offers the first comprehensive mapping skin status in healthy individuals obtained from two different centers.
Key findings indicate lower dermal thickness in the upper arms, legs, and feet, and higher skin hardness in peripheral areas like fingers, compared to truncal regions.

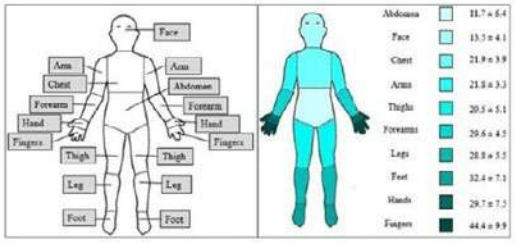


Fig 1. Skin mapping representing the durometric values of the first Ghent's cohort with a blue color-coded approach (on the right) performed at the 17 sites where mRSS is performed (on the left).

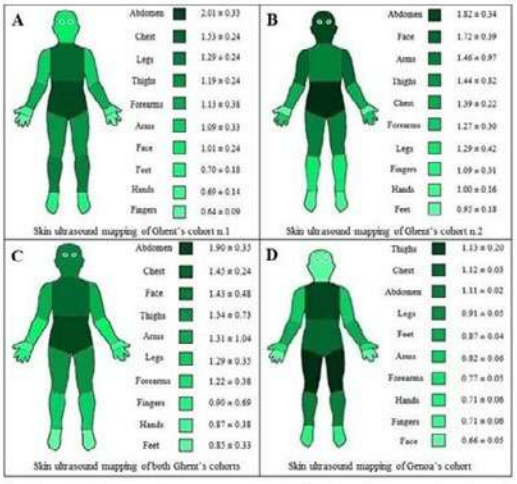


Fig 2. Mapping of the dermal thicknesses measured via HFUS in the three cohorts of subjects with a green color-coded approach.

This skin mapping pilot study might provide the normal distribution values in outpatient clinics for physicians to be used when comparing the same areas in pathological conditions like systemic sclerosis-related fibrotic skin.

REFERENCES

1. Sulli, et al. Arthritis Res Ther. 2017.
2. Vanhaecke, et al. Rheumatology. 2021.
3. Santiago, et al. RMD Open. 2022.

INDEX

PO:26:135

L'INFORMAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE: SURVEY ESPLORATIVA-SIRYOUNG

M. Fornaro [1], G. Adami [2], E. Bozzalla Cassione [3], F. Campanaro [4], E. Chessa [5], C.B. Chighizola [6], R. D'Alessandro [7], L. Dardani [8], S. Fasano [9], G. Landolfi [10], D. Mauro [9], A. Napoletano [1], M. Orlandi [11], A. Ortolan [12], A. Palermo [13], S. Sciacca [14], S. Alivernini [11]

[1]DiMePreJ, University of Bari; [2]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona; [3]AUC di Reumatologia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; [4]S.S.D. Reumatologia, ASST Sette Laghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; [5]AOU Cagliari, UOC Reumatologia, Cagliari; [6]Pediatric Rheumatology Unit, ASST G. Pini & CTO, Milano; [7]Rheumatology Unit, Cochin Hospital - AP- HP, Paris, France; [8]Heumatology Unit AUSL-IRCCS of Reggio Emilia; [9]Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [10]Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [11]Department of Medical and Surgical Sciences for Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia; [12]Immunology Research Core Facility, Gemelli Science and Technology Park, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [13]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Firenze; [14]Rheumatology Institute of Lucania (IReL) and Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza

Scopo del lavoro. Nel mondo odierno, le vie e le modalità con cui si acquisiscono informazioni sono varie, grazie anche alla sempre maggiore informatizzazione digitale. Lo scopo di questo lavoro è stato indagare le richieste e le modalità con cui i pazienti affetti da patologie reumatologiche acquisiscano informazioni inerenti la propria patologia.

Materiali e metodi. Una survey anonimizzata online su sistema REDCap è stata sottoposta ai pazienti reumatologici affetti da artriti sistemiche, malattie del tessuto connettivo e vasculiti. Le domande indagavano le modalità e il tipo di richieste formulate dai pazienti reumatologici per raccogliere informazioni riguardanti le proprie patologie. I dati raccolti sono stati analizzati sia nell'intera coorte che suddivisi per categorie di pazienti (artriti sistemiche vs connettiviti/vasculiti) e per età, under 40 (U40) vs over 40 (O40). Le analisi statistiche sono state effettuate con il programma SPSS.

Risultati. Trecento pazienti con un'età media (DS) di 50 (14) anni hanno risposto alla survey. La coorte era rappresentata da 79 (26.3%) uomini e 218 (72.7%) donne, di cui 181 (60.3%) affetti da artrite sistemica e 119 (39.7%) da connettivite/vasculite (Figura 1A); 223 (74.3%) pazienti erano O40 e 77 (25.7%) U40. Il 62.7% dei pazienti ha dichiarato di informarsi autonomamente, principalmente tramite internet (67.2%) o mediante contatto con associazioni di pazienti (39.1%). Le principali informazioni richieste dai pazienti (possibili massimo 2 risposte) riguardavano: nuove terapie (33%), prognosi (32.7%), eventi avversi delle terapie (26.3%) e familiarità (26.3%). Nessuna differenza è stata riscontrata tra artriti e connettiviti/vasculiti (Figura 1B), tuttavia, i pazienti U40 richiedono maggiori informazioni su fertilità/vita sessuale (13.2% vs 2.7%, p=0.001) e alimentazione (27.6% vs 16.1%, p<0.05) rispetto agli O40 (Figura 1C). L'utilizzo della televisione come mezzo di informazione è maggiormente utilizzato dai pazienti O40 (31.8% vs 10.5%, p<0.05). Il mezzo di informazione preferito dai pazienti, escluso il proprio medico, è internet (44.7%), maggiormente tra gli U40 (57.6% vs 40.5%, p<0.05), mentre i pazienti U40 utilizzano meno le trasmissioni televisive per informarsi (3% vs 14%, p<0.05). I social più utilizzati dai pazienti sono Facebook (58.9%) e Instagram (44.8%), mentre TikTok è una piattaforma a prevalente utilizzo degli U40 (25% vs 12.1%, p<0.05). Trasmissioni televisive (42.1%; 30.3% U40 vs 46.2% O40, p<0.05), convegni dedicati a pazienti (34.1%; 21.1% U40 vs 38.6% O40, p<0.05) e forum online dedicati (21.1%) rappresentano le opzioni più scelte come via di informazione da implementare maggiormente.

Conclusioni. I pazienti reumatologici sono avidi di informazioni, soprattutto riguardanti aspetti clinici della patologia, ma non solo, i giovani richiedono maggiore attenzione su argomenti delicati come vita sessuale e alimentazione. Internet resta il mezzo più utilizzato, seppur sembrerebbe esserci una richiesta da parte dei pazienti, soprattutto O40, di maggior risalto in trasmissioni televisive.

Figura 1A. Popolazione globale suddivisa per patologia

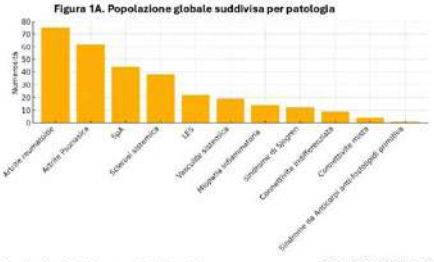


Figura 1B. Richieste informative dei pazienti suddivisi per patologie (artriti vs CTD/vasculiti)

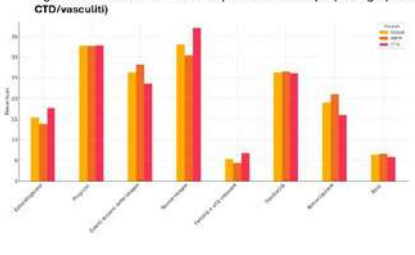
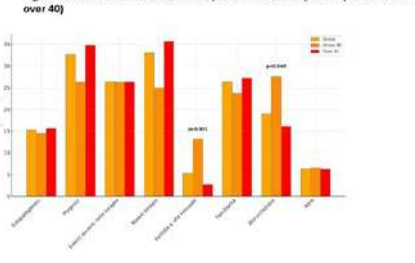


Figura 1C. Richieste informative dei pazienti suddivisi per età (under 40 vs over 40)



INDEX

PO:26:136

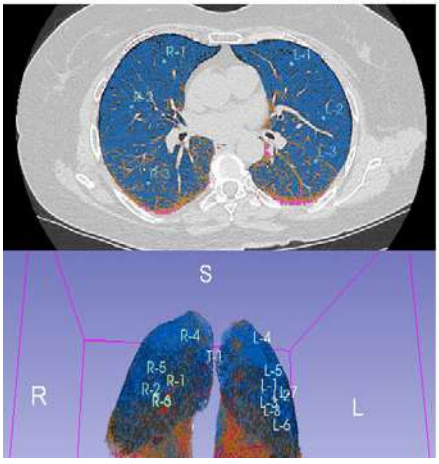
ESTENSIONE DEI VARI PATTERNS TOMOGRAFICI DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ASSOCIATA A CONNETTIVITI: CONFRONTO TRA DIFFERENTI POSITIVITÀ AUTOANTICORPALI. STUDIO PILOTA MONOCENTRICO CONDOTTO CON L'AUSILIO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

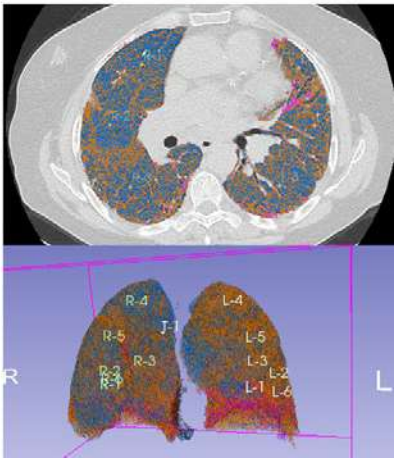
R. Barile, C. Rotondo, B. Capuano, R. Colia, G. Carabellese, G. Giancaspro, F.P. Cantatore, A. Corrado
Università degli Studi di Foggia

Background. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è una complicanza comune e grave delle connettiviti (CTD), presenta una varietà di patterns tomografici. Tuttavia, l'estensione e la gravità di questi patterns possono variare significativamente a seconda della CTD e degli autoanticorpi (AAb) presenti nei pazienti (pz). La comprensione di queste variazioni è cruciale per migliorare la gestione e il trattamento. Questo studio pilota monocentrico ha utilizzato l'intelligenza artificiale per analizzare i patterns tomografici in 105 pz con diverse CTD, al fine di esplorare la correlazione tra differenti positività AAb e l'estensione volumetrica (EV) delle anomalie polmonari rilevate tramite TC ad alta risoluzione (HRCT).
Metodi. Sono state esaminate 105 HRTC di pz con CTD (artrite reumatoide: 14, UCTD: 11, miositi: 6, LES: 3, overlap: 9, sindrome di Sjogren: 6, sclerosi sistemica: 45), di età media 51,2±12,7 anni, e durata di malattia 12,2±9,1 anni. Sono stati esaminati con il programma 3d Slicer vers. 5.7 i differenti patterns tomografici, in particolare Ground Glass (GG), Honeycombing (HC), Bronchiectasie (BcE) e quota vascolare (QV).
Risultati. L'ILD è stata diagnosticata in 67 pz. Il 23% dei pz presentava solo ANA+, il 15% anti-Scl-70+, il 18% CENP-B+, il 6% fattore reumatoide (FR)+, il 3% ACPA+, l'8% anti-SSA+, il 2% presentava altre specificità anti-ENA, il 26% presentava 2 o più positività AAb (M-AAb+). I pz con anti Scl-70+ presentava la più alta EV di BcE 132,2±387,4 cm^3 (p=0,049). L'EV del GG era significativamente più alta nei pz con anti-Scl-70+ (667,8±313,6 cm^3) rispetto ai pz con solo ANA+ (474,3±371,7 cm^3, p=0,043), CENP-B+ (187,2±200,6 cm^3, p=0,0001), FR+ (339,6±208,6 cm^3, p=0,021) e anti-SS-A+ (394,7±225,6c m^3, p=0,033); così come era significativamente più elevato nei pz con solo ANA+ (474,3±371,7 cm^3, p=0,002) e quelli M-AAb+ (486,7±280,2 cm^3, p=0,001) rispetto ai pz con CENP-B+ (187,2±200,6). L'EV dell'HC era significativamente più elevata nei pz con solo ANA+ (80,1±61,4 cm^3), anti-Scl-70+ (97,7±60,4 cm^3) e M-AAb+ (78,9±60,5 cm^3) rispetto ai pz con CENP-B+ (30,6±43 cm^3). Dall'analisi di regressione lineare una maggiore estensione volumetrica di HC è associata alla presenza di anti-Scl-70 (p=0,035); mentre la maggiore estensione del GG è associata alla presenza di anti-Scl-70 (p=0,008) e di ACPA (p=0,05).
Conclusioni. Lo studio ha evidenziato differenze significative nell'EV dei patterns tomografici di ILD-CTD in base ai profili AAb. In particolare, la positività per anti-Scl-70 ha mostrato una maggiore EV delle BcE, del GG e dell'HC. Inoltre i pz con presenza di M-AAb+ avevano estensioni volumetriche più elevate di GG e HC rispetto ai pazienti CENP-B+. La presenza di ACPA era associata a una più alta probabilità di maggiore estensione di GG. Questi risultati suggeriscono che la valutazione dettagliata dei profili AAb può fornire informazioni preziose per la gestione personalizzata delle ILD-CTD, contribuendo a migliorare le strategie terapeutiche e la prognosi dei pz.

	ANA	ANTI SCL-70	CENP-B	RA	ACPA	SSA	Altri ENA	Multipla positività	p-value
Bronchiectasie	20,51 ± 43,9	132,2 ± 387,4	94,9 ± 159,6	84,8 ± 173,8	13,9 ± 16,8	55,3 ± 61,7	2,8 ± 0,7	24,7 ± 71,4	0,049*
Healthy	3003,1±1030	1925,6±610	4341,4±4742,6	2228,5±2098,1	2792,4±1481,1	2915,4±620,2	3931,5±1027,5	2844,6±983,6	0,127
Ground Glass	474,3 ± 371,7	667,8±313,6	187,2 ± 200,6	339,6 ± 208,6	544,3 ± 363,8	394,7 ± 225,6	492,7 ± 280,2	486,7 ± 280,2	0,001°
Honey combing	80,1 ± 61,4	97,7 ± 60,4	30,6 ± 43	63,9 ± 60,4	89,9 ± 105,9	39,8 ± 39,6	96,3 ± 1,3	78,9 ± 60,5	0,024^
Quota vascolare	18,2 ± 22,1	22 ± 16,4	24,2 ± 23,5	27 ± 32,8	17,4 ± 14,2	35,8 ± 25,3	26 ± 32,3	23,3 ± 21,7	0,738

*anti Scl-70 vs ANA p=0,046
°anti Scl-70 vs ANA (p=0,043); anti Scl-70 vs CENP-B (p=0,0001); anti Scl-70 vs RA (p=0,021); anti Scl-70 vs anti SS-A (p=0,033); ANA vs CENP-B (p=0,002); positività multipla vs CENP-B (p=0,001)
^ANA vs CENP-B (p=0,006); anti Scl-70 vs CENP-B (p=0,001); multipla positività vs CENP-B (p=0,006)





INDEX

PO:26:137

STORIA DI NEOPLASIA NEI PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE ALL'ESORDIO: ARTRITE REUMATOIDE VERSUS SPONDILOARTRIT

G. Baldini, E. Di Ruscio, P. Altieri, F. Carubbi, C. Ferri, A. Alunno
Università de L'Aquila, Dipartimento MeSVA, UOC di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Scopo del lavoro. Le neoplasie maligne rappresentano una delle principali cause di mortalità nei pazienti con artriti croniche. Se da un lato, le terapie immunosoppressive possono aumentare il rischio di sviluppare una neoplasia, dall'altro una pregressa diagnosi di neoplasia è un fattore chiave nella scelta dell'approccio terapeutico in questi pazienti. Ad oggi esistono molti dati sul rischio neoplastico nei pazienti con artriti infiammatorie croniche in terapia immunosoppressiva mentre sono poche le evidenze riguardo la prevalenza di neoplasie al momento della diagnosi di malattia. Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato valutare qual è l'impatto di tale problematica in una casistica di pazienti con artrite reumatoide (AR) o spondiloartrite (SpA).
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti consecutivi al momento della diagnosi di AR o SpA e che soddisfacevano i rispettivi criteri classificativi. Una precedente esposizione a terapie immunosoppressive (ad es. pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali già in terapia sistemica al momento della diagnosi di SpA) rappresentava criterio di esclusione.
Risultati. Abbiamo arruolato 175 pazienti (98 AR e 77 SpA) diagnosticati tra il 2021 e il 2023. L'età media e il sesso erano simili nei due gruppi e sono stati registrati in totale 7 casi di cancro antecedenti la diagnosi reumatologica in 6 pazienti (3 maschi e 3 femmine). I casi comprendevano: 3 melanomi (43%), 1 cancro della mammella, 1 cancro tiroideo, 1 cancro vescicale e 1 cancro prostatico. Tutti e 7 i casi si sono verificati in pazienti con AR e 3/6 pazienti (50%) erano sieronegativi sia per il fattore reumatoide che per gli anticorpi anti-citrullina. 5/6 (83%) pazienti negavano di aver mai fumato e 1 paziente riferiva di essere un ex fumatore e di aver interrotto alla diagnosi della neoplasia vescicale.
Conclusioni. I nostri dati, pur con la limitazione della dimensione del campione, suggeriscono che il carico neoplastico al momento della diagnosi di artrite infiammatoria sia più elevato nei pazienti con AR che in quelli con SpA. Inoltre, il melanoma è risultato il tumore più frequentemente rilevato prima della diagnosi di AR.

INDEX

PO:26:138

EFFICACIA E SICUREZZA DI UN CICLO DI INFILTRAZIONI PERITENDINEE ECOGUIDATE CON ACIDO IALURONICO NEL TRATTAMENTO ANTALGICO DELLE TENDINOPATIE: UNO STUDIO PRELIMINARE

A. Rai [1], M. Oliva [1,2], F. Crescentini [1], G. Citriniti [1], F. Macaluso [1], C. Salvarani [1,2], N. Girolimetto [3], N. Possemato
Rheumatology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia; [2]University of Modena and Reggio Emilia; [3]Rheumatology Unit, Azienda Unitaria Sanitaria Locale of Bologna

Introduzione. Con il termine tendinopatia si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche accomunate dalla presenza di dolore, tumefazione e/o alterata funzione di un tendine. La molteplicità delle cause si riflette nell'assenza di un trattamento standardizzato di queste patologie.
Quando la flogosi interessa la giunzione tra tendine e corticale ossea si parla di entesite, una manifestazione clinica caratteristica della famiglia delle spondiloartriti, benché evidenziabile anche in soggetti sani. L'Acido Ialuronico (HA) è fisiologicamente presente nella matrice extracellulare di tendini e legamenti. L'utilizzo di iniezioni peritendinee sembra ridurre il dolore nei pazienti affetti da entesite e tendinopatie. Questo studio prospettico si propone di esaminare l'efficacia e la sicurezza delle iniezioni peritendinee di HA (500-730 kDa) nel trattamento delle tendinopatie e delle entesiti a livello del tendine comune degli estensori al gomito e del tendine di Achille.
Materiali e metodi. 27 pazienti affetti da tendinopatia sono stati sottoposti ad un ciclo di infiltrazioni peritendinee ecoguidate con HA, per tre settimane consecutive. L'intensità del dolore è stata valutata mediante scala analogica visiva (VAS) al tempo zero, ad un mese e a tre mesi dall'ultima somministrazione. La valutazione ecografica (US) identificava le alterazioni nella struttura tendinea e la presenza di neovascolarizzazione. L'entesite è stata definita secondo criteri OMERACT.
Risultati. 25 pazienti (7 uomini e 18 donne), con un'età media di 58±10,6 anni e un BMI mediano di 25,4±5,93 kg/m² sono stati arruolati da novembre 2023 a giugno 2024. Sono stati trattati 27 tendini interessati da tendinopatia (15 tendinopatie achillee, 12 epicondiliti). Il 52% dei pazienti presentava una diagnosi di AP o SpA, mentre l'entesite è stata osservata alla valutazione ecografica nel 55,5% dei pazienti. Il valore medio della VAS al basale era 6,96±1,95 SD. Attualmente i dati di follow-up al T1 e al T3 rispetto all'ultima iniezione sono stati raccolti solo per 22 tendini (15 pazienti valutati al T1 e 7 al T3). Per i restanti pazienti il follow-up è ancora in corso. Una riduzione significativa della VAS ($p<0,001$) rispetto al basale è stata osservata ad ogni valutazione. In particolare, ad un mese abbiamo osservato una diminuzione media della VAS di circa il 50%. Al momento non si sono registrati eventi avversi e non è stata valutata ecograficamente una variazione nella struttura e/o dell'ipervascolarizzazione al PD in corso di tendinopatia.
Conclusioni. Le infiltrazioni peritendinee di HA (500-730 kDa) ecoguidate possono determinare, già al primo mese, un miglioramento del dolore nei pazienti con tendinopatia. Nella nostra casistica l'effetto dell'HA si è dimostrato indipendente dalla sede anatomica. Il trattamento si è confermato sicuro e ben tollerato.

INDEX

PO:26:139

BIOPSIA SINOVIALE COME SUPPORTO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO: APPLICABILITÀ E UTILITÀ NELLA PRATICA CLINICA

G. Vallifuoco [1], M.C. Ditto [2], M. Bardelli [1], C.L. Peroni [2], S. Panaro [2], F. Ghellere [2], G. Tanti [2], B. Frediani [1], E. Fusaro [2], S. Parisi [2]
[1]UOC Reumatologia Azienda Ospedaliero Sanitaria Senese, Siena; [2]SC Reumatologia Azienda Ospedaliera Città della Scienza e della Salute di Torino

La biopsia sinoviale è uno strumento diagnostico utile per differenziare varie malattie infiammatorie articolari e supportare le decisioni terapeutiche. La sua esecuzione di routine non è talvolta praticabile in tutti i centri, rendendo fondamentale, al fine di ottimizzare tale procedura, la selezione accurata dei pazienti. Lo scopo di questa analisi è valutare l'utilità della biopsia come supporto all'iter diagnostico e terapeutico di pazienti affetti da reumatismi infiammatori in cui l'inquadramento iniziale è risultato difficile per la mancanza di elementi particolarmente caratterizzanti la patologia o nei pazienti in cui la strategia terapeutica avesse presentato diversi fallimenti.

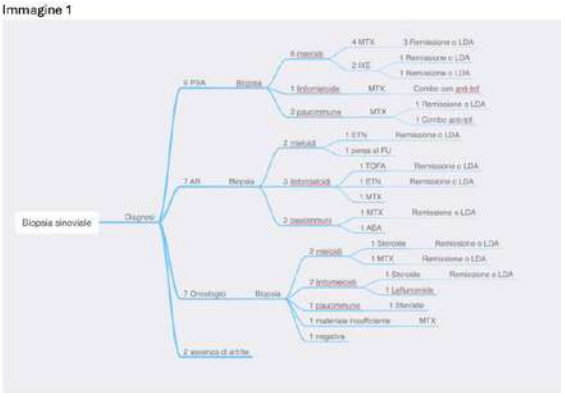
Materiali e metodi. Sono stati valutati 25 pazienti tra gennaio 2021 e maggio 2024. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esami ematochimici e strumentali per confermare, escludere e caratterizzare la diagnosi di artrite. L'impegno articolare dei pazienti è riassunto in tabella 1. La biopsia sinoviale ecoguidata è stata effettuata sempre sull'articolazione del ginocchio ed eseguita dallo stesso operatore. L'esame istologico è stato valutato secondo lo score di Krenn e l'immunoistochimica ha previsto l'analisi di CD68, CD20, CD138, CD117, CD3. Sono stati raccolti dati sul fenotipo istologico, la terapia e l'andamento della patologia attraverso indici clinimetrici compositi (DAS28/DAPSA).

Descrizione. La descrizione della popolazione è visionabile in Tab.1 Sono state effettuate 25 biopsie: 9 hanno contribuito alla diagnosi di artrite psoriasica (PSA) e 7 alla diagnosi di artrite reumatoide (AR). 7 pazienti sono stati sottoposti alla procedura per le concomitanti condizioni oncologiche e relative manifestazioni articolari in corso di immunoterapia (inibitori dei checkpoint). In 2 pazienti l'esame non ha mostrato infiltrato infiammatorio. Nel gruppo PSA, sono stati identificati 6 fenotipi mieloidi (4 trattati con MTX, 2 IXE), 1 linfomieloide (MTX) e 2 paucimmuni (MTX). Nel gruppo AR, sono stati trovati 2 fenotipi mieloidi (1 trattato con ETN, 1 perso al follow-up), 3 linfomieloidi (1 trattato con TOFA, 1 con ETN, 1 con MTX) e 2 paucimmuni (1 trattato con MTX, 1 con ABA). Nel gruppo oncologico, sono stati riscontrati 2 fenotipi mieloidi, 2 linfomieloidi, 1 paucimmune, 1 campione non sufficiente e 1 senza infiltrato infiammatorio e la terapia scelta data la comorbidità oncologica è stata MTX o steroide (caratteristiche riassunte in Fig.1). Il 67% dei pazienti con PSA e il 57% dei pazienti con AR hanno raggiunto la low disease activity (LDA) o la remissione.

Tabella 1

Caratteristiche	Popolazione totale (25)
Età Media	59 anni
Donne	13 (52%)
Fumatori	6 (24%)
Impegno assiale	0 (0%)
Impegno periferico	**23 (92%)**
monoarticolare	6 (24%)
oligoarticolare	8 (32%)
Poliarticolare assimmetrico	7 (28%)
Poliarticolare simmetrico	2 (8%)

Immagine 1



Conclusione. La biopsia sinoviale si è dimostrata uno strumento diagnostico e terapeutico efficace nella strategia di gestione delle artriti infiammatorie. La capacità di identificare fenotipi istologici specifici ha permesso di personalizzare il trattamento, migliorando l'outcome clinico. In particolare, la maggioranza dei pazienti con PSA e AR ha raggiunto almeno una bassa attività di malattia (LDA), evidenziando l'importanza della biopsia sinoviale nella stratificazione dei pazienti e nella scelta terapeutica mirata.

INDEX

PO:26:140

INDAGINE MEDIANTE QUESTIONARIO (QUESTIONNAIRE SURVEY) SUL RAPPORTO TRA MALATTIE REUMATOLOGICHE, FERTILITÀ E GRAVIDANZA

F. Erroi [1], R. Colia [1], A. Corrado [1], F.P. Cantatore [1], M. Ciccarone [2,3]
[1]UOC Reumatologia Ospedali Riuniti di Foggia; [2]Associazione Gemme Dormienti Organizzazione non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS), Roma; [3]Gynecologic Unit, San Carlo di Nancy Hospital, Roma

Scopo del lavoro. Le malattie reumatiche autoimmuni interessano prevalentemente il sesso femminile e spesso esordiscono in età fertile. Ad eccezione di alcune malattie (es. sindrome anticorpi antifosfolipidi), queste donne hanno generalmente una fertilità normale; in particolari situazioni la fertilità risulta ridotta dall'attività di malattia e/o dal suo trattamento (ciclofosfamide, farmaco noto per ridurre la riserva ovarica, ma anche molti altri trattamenti utilizzati possono causare subfertilità). Ricevere adeguato counselling per pianificare una gravidanza è fondamentale per il suo buon esito. Lo scopo del nostro studio è indagare quanta consapevolezza vi sia nelle pazienti e se e in che misura viene affrontato il tema della tutela della fertilità nelle malattie reumatologiche in Italia per implementare le misure volte a migliorare quest'aspetto nella pratica clinica.
Materiali e metodi. È stato somministrato un questionario composto da 20 domande a 108 pazienti donne (36 dal Nord Italia, 15 dal Centro, 57 dal Sud), arruolate grazie alla collaborazione con l'associazione 'Gemme Dormienti', affette da malattie reumatologiche (in ordine di prevalenza: connettiviti, artriti, vasculiti, malattia di Still) con un'età media alla diagnosi di 34 anni. Le prime domande riguardano la diagnosi, l'età alla quale l'hanno ricevuta,quali farmaci stanno assumendo per controllarla. La seconda parte del questionario esamina il tema della preservazione della fertilità, le fonti di informazioni sull'argomento, il modo in cui è stato affrontato e la sua importanza per garantire una buona qualità di vita. Nell'ultima parte vengono chiesti suggerimenti per aumentare la divulgazione della tematica.
Risultati. Solo il 12.8% delle pazienti si dice a conoscenza del tema "malattia-fertilità", mentre circa un terzo si dichiara adeguatamente informata sul rischio associato all'uso dei farmaci utilizzati in reumatologia. Secondo gran parte delle pazienti intervistate, la preservazione della fertilità può migliorare lo stato di salute generale e la qualità della vita (72%), ma anche il benessere sociale e psicologico (82%). Le associazioni di pazienti rappresentano la principale fonte di informazione; la seconda più citata è internet, mentre solo 4 pazienti hanno ricevuto informazioni dai medici. 51 delle 108 pazienti assumono almeno uno dei farmaci la cui sospensione è necessaria in gravidanza o anche alcuni mesi prima del concepimento; 38 di queste sono in età fertile e solo il 47.4% di loro dichiarano di essere state edotte circa il possibile impatto della malattia stessa e delle terapie sulla preservazione della fertilità.
Conclusioni. Come mostrano i nostri dati, in reumatologia, la diagnosi viene spesso effettuata in donne in età fertile. Nonostante ad oggi se ne parli ancora poco, soprattutto da parte degli specialisti, per queste pazienti è opportuno intraprendere una gravidanza in una fase di remissione della malattia ed è necessario un adeguato counselling sia preconcezionale che per l'eventuale utilizzo di tecniche di preservazione della fertilità.

INDEX

PO:26:141

INCIDENZA E CARATTERISTICHE DEGLI EVENTI AVVERSI MUSCOLO-SCHELETRICI IN PAZIENTI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE REUMATOLOGICA. ANALISI RETROSPETTIVA REAL - LIFE IN UNA COORTE MONOCENTRICA

F. Cirilli [1], M.C. Falasconi [2], S. Bernardi [3], F.L. Renzullo [2], S. Sarti [4], U. De Giorgi [4], M. Govoni [1], F. Girelli [3]
[1]UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Dip. Scienze Mediche, Università di Ferrara; [2]Ospedale GB Morgagni, Forlì. AUSL della Romagna, Forlì; [3]SS Reumatologia, UO Medicina Interna Ospedale GB Morgagni, Forlì AUSL della Romagna, Forlì; [4]IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio Tumori (IRST) Dino Amadori Meldola

Scopo del lavoro. Analizzare l'incidenza di eventi avversi di tipo muscolo-scheletrico in pazienti oncologici inviati a valutazione reumatologica e identificare eventuali correlazioni tra il fenotipo clinico e la terapia oncologica o la neoplasia.
Metodi. Analisi retrospettiva delle consulenze reumatologiche ambulatoriali erogate a pazienti oncologici inviati dalla UO di Oncologia dell'Istituto romagnolo per lo studio dei tumori IRST - IRCCS di Meldola a consulenza fra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2023. Sono stati esaminati l'anamnesi patologica, fisiologica e farmacologica, in particolare onco-reumatologica. Oltre a sintomi e segni clinici sono stati riportati gli esami ematochimici e i test strumentali richiesti a supporto del sospetto diagnostico, nonché che la terapia impostata.
Risultati. La nostra coorte è composta da 28 pazienti, i cui dati demografici e le comorbidità principali sono riportati in Tabella 1. Di questi, 5 (18%) erano già noti per una comorbidità reumatologica (Tabella 1). Fra i sintomi reumatologici riportati dominavano le artralgie (20 casi, associate ad artrite in 2 casi), mialgie (20 pazienti) o la loro combinazione (60.7%).
10 pazienti (35%) erano in trattamento immunoterapico con check-point inhibitors (CPI): in 4 casi (40%) la sintomatologia veniva interpretata come evento avverso immuno-mediato (IRAEs); in tre è stata avviata terapia steroidea mentre il quarto è stato indirizzato a valutazione antalgica. I restanti 6 presentavano artralgie non infiammatorie, in 1 caso, interpretate come espressione di malattia lupica. 10 pazienti assumevano terapia ormonale per carcinoma mammario (6), prostatico (3) o renale (1), in 1 caso associata a immunoterapia. Di questi, 8 pazienti presentavano artromialgie non infiammatorie; un caso è stato diagnosticato come early scleroderma. Un solo paziente, che riferiva artromialgie con profilo autoanticorpale compatibile con sd di Sjogren, assumeva anche chemioterapia. I restanti 9 pazienti, tutti caratterizzati da una quardo artromialgico, non assumevano terapia oncologica. Steroidi e miorilassanti/integratori sono stati utilizzati in sei pazienti ciascuno; FANS / analgesici sono stati utilizzati in 8 pazienti. In sei pazienti è stata diagnosticata una patologia muscoloscheletrica infiammatoria (4 irAE, 2 sd della polimialgia reumatica), in 12 patologia non infiammatoria (5 casi di fibromialgia, 4 di artromialgie aspecifiche, 3 di artrosi).
Conclusioni. L'incidenza di manifestazioni muscoloscheletriche in corso di terapia oncologica è stata del 60.7%, dei quali il 10% di tipo infiammatorio. La ricerca degli ANA non è risultata determinante per la diagnosi in quanto non correlata a sintomi connettivitici e in maggioranza a titolo non significativo. Gli eventi avversi muscoloscheletrici infiammatori sono risultati nettamente più frequenti in corso di immunoterapia rispetto alla terapia ormonale mentre non sono state rilevate significative correlazioni fra il tipo di eventi avversi, anche infiammatori, e le diverse neoplasie o CPI.

Tabella 1

Dati demografici - Comorbidità	N = 28	Neoplasia	N = 28
Uomini (%)	13 (47)	Linfoproliferativa	4 (14)
Donne (%)	15 (53)	Mammella	8 (28)
Età media (DS)	62 (14)	Prostata	6 (21)
Fumo	3 (10)	Polmone	2 (7)
Diabete	4 (14)	Colon	1 (3)
Ipertensione arteriosa	9 (32)	Rene/vie urinarie	6 (21)
BPCO	2 (7)	Utero	1 (3)
Comorbidità reumatologica		**Terapia oncologica**	
Connettivite	3 (60)	Terapia ormonale (OT)	10
Fibromialgia	1 (20)	Immunoterapia (IT)	10
Artrosi	1 (20)	Associazione OT+IT	1
ANA reflex	10 (35)	Chemioterapia	1
ANA > 1/160	2 (20)	Nessuna	9
Conclusioni diagnostiche			
Artropatia infiammatoria	6 (21)	IrAEs	4 (66)
		PMR	2 (34)
Artropatia non infiammatoria	12 (42)	Fibromialgia	5 (42)
		Artromialgie aspecifiche	4 (33)
		Artrosi	3 (25)
Altra diagnosi	10 (37)	Connettivite	3 (30)
		STC	1 (10)
		Rash/eritema cutaneo	6 (60)

INDEX

PO:26:142

THE IMPACT OF BIOLOGICAL THERAPY ON PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE DISEASE

M.B. Cilona [1], V. Canti [2], F. Pasi [3], S. Rosa [3], M.T. Castiglioni [3], P. Rovere-Querini [1,2]
[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]General Medicine and Continuity of Care Unit, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [3]Department of Gyneacology, Obstetrics and Reproductive Medicine, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan

Background. In the last decades, biologic therapies are commonly prescribed during pregnancy for managing and prevent disease flares in systemic autoimmune diseases (SADs). Despite increasing knowledge on the efficacy and safety of biologics during gestational age, concerns about maternal and fetal adverse events still represent an issue, especially among childbearing women with SADs. This study aimed to evaluate the impact of the exposure of biologic drugs before and during pregnancy on the risk of adverse pregnancy outcomes.
Methods. Between 2008 and December 2023 we recorded 31 pregnancies prospectively followed in our outpatient "Pathology of Pregnancy Clinic" in patients who received biological therapy during pregnancy. We collected data on both fetal and maternal outcomes, maternal medical history, therapies before and during pregnancy, complications during gestation, pregnancy outcomes (spontaneous abortions, neonatal or intrauterine deaths, intrauterine growth restriction, premature deliveries) and disease flares.
Results. 31 pregnancies in 28 patients were recorded: 14/31, 45% had a diagnosis of Rheumatoid Arthritis, 12/31 (38.7%) spondyloarthritis, 2/31 (6.5%) Systemic Lupus Erythematosus, 1/31 (3.2%) Adult Onset Still Disease and 2/28 (6.5%) small vessel vasculitis. Median age at delivery was 34.2+4.25 years. Among maternal comorbidities, six patients had history of thyroid disorders, four patients had > one positive test results for antiphospholipid antibodies, one patient had congenital thrombophilia. Regarding past obstetrical history, four patients had >2 spontaneous abortions before the 10th gestational week, one patient had one miscarriage after the 10th week of pregnancy, and one patient had history of late intrauterine fetal death. Out of 31 pregnancies, in 23 cases patients underwent pre-conceptional counselling. Four pregnancies resulted from assisted reproductive techniques. Before pregnancy, 28/31 cases were already undergoing biologic therapy. During pregnancy, 30 patients received biologic therapy. Fourteen pregnant women were undergoing therapy with etanercept, six with adalimumab, six with certolizumab, one with secukinumab, one with belimumab, one with anakinra, and one with infliximab. One patient did not receive biologic therapy during the first pregnancy reporting disease flare during 3rd trimester. Among maternal complications, three patients developed thyroid diseases, one had nephropathy, and one pregnancy was complicated with gestational diabetes. There were no cases of hypertension, preeclampsia, and thromboembolic events. Among fetal complications, there was one case of intrauterine growth retard. Of the 31 pregnancies, 30 live newborns were delivered. 29 pregnancies were full-term births, one resulted in preterm birth at 36th gestational week, and there was one case of spontaneous abortion before the 10th gestational week. There were no cases of neonatal adverse outcomes.
Conclusion. Biologic therapy during pregnancy does not appear to impact overall maternal and fetal outcomes. Pre-conceptional counselling is of crucial importance to prevent diseases flares and ensure overall good pregnancy outcomes.

INDEX

PO:27:143 - PO:27:162 SESSIONE POSTER

MISCELLANEA (III)

INDEX

PO:27:143

VALUTAZIONE DEI DISTURBI IPERTENSIVI GRAVIDICI IN PAZIENTI AFFETTE DA MALATTIE REUMATOLOGICHE: ANALISI DEGLI OUTCOMES OSTETRICI E DEGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI A LUNGO TERMINE

P. Semeraro [1], M. Dolci [1], F. Crisafulli [1], M. Filippini [1], M.G. Lazzaroni [1], C. Nalli [1], M. Taglietti [1], R. Orabona [2], F. Ramazzotto [2], S. Zatti [2], L. Andreoli [1], A. Tincani [1], F. Franceschini [1], M. Fredi [1]

[1]S.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; [2]S.C. Ginecologia e Ostetricia, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Introduzione. Le gravidanze (GR) in pazienti (PZ) con malattie reumatiche (MR) sono ad aumentato rischio di complicanze materno-fetali rispetto alla popolazione generale, tra cui le complicanze ipertensive gestazionali (CIG).
A causa della disfunzione endoteliale e del danno d'organo correlato a tali disordini, le PZ possono sviluppare patologie cardiovascolari (CV).
Scopo del lavoro è valutare gli outcomes ostetrici e CV in una coorte di PZ con MR con GR complicate da CIG.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio monocentrico, retrospettivo e osservazionale analizzando GR prospetticamente seguite dal 1995 al 2023 presso un ambulatorio dedicato.
Le GR sono state selezionate sulla base di CIG anamnestica e/o dello sviluppo di CIG in corso di GR prospettica.
Le GR prospettiche sono state suddivise in due gruppi: anamnesi muta per CIG con sviluppo di CIG (gruppo 1) e GR successive a pregressa CIG, anamnestica o prospettica (gruppo 2).
L'outcome CV è stato valutato in PZ con follow-up post-parto ≥1 anno (gruppo A: follow-up ≤5 anni; gruppo B: follow-up >5 anni).
Risultati. La coorte comprende 72 GR prospettiche in 57 PZ (Tabella 1). Tra queste, 28/57 (49.1%) PZ presentavano una CIG anamnestica (1 PZ ha presentato CIG in 2 GR differenti): PE nel 51.7%, HELLP nel 24.1% e PE complicata da HELLP nel 10.3%.
Il gruppo 1 comprende 29/72 (40.3%) GR. La CIG più rappresentata è la PE (41.4%) (Tabella 2). L'outcome fetale è di 27/29 (93.1%) nati vivi, di cui 5 morti perinatali, e 2 morti endouterine (MEU). In 12/29 GR si è verificato una restrizione della crescita intrauterina (IUGR)
Il gruppo 2 include 43/72 (59.7%) GR; 12/43 (27.9%) GR hanno sviluppato una recidiva di CIG (PE nel 58.3%) (Tabella 2). L'outcome fetale è di 40/43 nati vivi, di cui 2 morti perinatali, e 3 aborti spontanei. In 11/43 GR si è verificato una IUGR.
L'outcome CV è disponibile per 55/57 (96.5%) PZ. Nel gruppo A 11/28 (39.3%) e nel gruppo B 13/27 (48.1%) PZ hanno sviluppato ≥1 complicanza CV, principalmente ipertensione arteriosa cronica (Tabella 3). Nel gruppo A, 2/28 PZ hanno sviluppato un evento CV acuto, un'emorragia cerebrale post-partum e uno stroke ischemico nei 6 mesi successivi al parto.
Conclusioni. Nonostante i miglioramenti degli ultimi decenni mediante la gestione multidisciplinare e il riconoscimento di fattori di rischio, le PZ affette da MR presentano outcomes gravidici peggiori rispetto a quelli della popolazione generale, tra cui le CIG. Sebbene la natura monocentrica del nostro studio abbia incluso un numero relativamente ridotto di pazienti, nella nostra coorte, oltre a due eventi maggiori, abbiamo registrato una percentuale non trascurabile di insorgenza di ipertensione arteriosa cronica.
Nella gestione delle pazienti che sviluppano una CIG si rivela perciò fondamentale un follow-up sia nell'immediato post-partum che a lungo termine.

Caratteristiche sociodemografiche e informazioni anamnestiche (n: 57 pazienti)	
Età al concepimento (anni) Media (± SD)	32.5 (± 4.6)
Etnia [N (%)]:	
Caucasica	6/57 (80.7%)
Asiatica	7/57 (12.3%)
Africana	3/57 (5.3%)
Sudamericana	1/57 (1.7%)
Diagnosi di patologia autoimmune [N (%)]	
PAPS	25/57 (43.9%)
Positività isolata per aPL	10/57 (17.5%)
LES	12/57 (21.0%)
LES senza APS	7/57 (12.3%)
LES con APS	4/57 (7%)
LES con aPL	1/57 (1.7%)
AR	3/57 (5.3%)
PsA	1/57 (1.7%)
SSc	2/57 (3.5%)
SSj	1/57 (1.7%)
UTCD con positività per aPL	1/57 (1.7%)
Positività isolate altre*	2/57 (3.5%)
Anamnesi remota [N (%)]:	
Ipertensione Arteriosa	11/57 (19.3%)
Fumo	7/57 (12.3%)
Distiroidismo	5/57 (8.8%)
Diabete Mellito	2/57 (3.5%)
Insufficienza Renale	1/57 (1.7%)

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, diagnosi reumatologica e comorbidità della coorte totale di 57 pazienti.
aPL: anticorpi anti-fosfolipidi; APS: sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; LES: lupus eritematoso sistemico; AR: artrite reumatoide; SSc: sclerosi sistemica; SSj: Sindrome di Sjogren; UTCD: connettivite indifferenziata; PsA: artrite psoriasica; PAPS: sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primaria; SD: deviazione standard
** positività per ENA con specificità CENP B e positività per ENA con specificità Ro/SSA*

	Gravidanze prospettiche complicate da CIG con anamnesi ostetrica muta per CIG [N=29/72 (40.3%)]	Gravidanze prospettiche successive a CIG anamnestica o prospettica [N= 43/72, (59.7%)]
Settimana sviluppo CIG (media ± SD)	31.6 ± 3.6	30.4 ± 4.3
Gravidanza complicata da CIG [N (%)]	29/29 (100%)	12/43 (27.9%)
Ipertensione gestazionale [N (%)]	4/29 (13.8%)	2/12 (16.7%)
Preclampsia [N (%)]	12/29 (41.4%)	7/12 (58.3%)
• **Sovrapposta ad ipertensione cronica**	• 1/12 (8.3%)	• 1/12 (8.3%)
Eclampsia [N (%)]	1/29 (3.4%)	1/12 (8.3%)
• **Eclampsia post-partum**	• 1/1 (100%)	• 0/1 (0%)
HELLP [N (%)]	3/29 (10.3%)	1/12 (8.3%)
Preclampsia + HELLP [N (%)]	2/29 (6.9%)	0/12 (0%)
Rialzo pressorio (peri partum, post partum con sofferenza fetale) [N (%)]	7/29 (24.1%)	1/12 (8.3%)
C-ASA [N (%)]	28/29 (96.6%)	43/43 (100%)
• **Dal pre-concezionale**	• 14/28 (50%)	• 22/43 (51.2%)
• **In corso di gravidanza**	• 14/28 (50%)	• 21/43 (48.8%)
EBPM [N (%)]	14/29 (48.3%)	36/43 (83.7%)
• **Dal pre-concezionale**	• 0/14 (0%)	• 2/36 (5.6%)
• **In corso di gravidanza**	• 14/14 (100%)	• 34/36 (94.4%)

Tabella 2. Complicanze ipertensive gestazionali nelle 72 gravidanze prospetticamente seguite e terapia farmacologica con C-ASA ed EBPM, suddivise in gruppo I (gravidanze prospettiche con anamnesi ostetrica muta per CIG e che hanno sviluppato una CIG) e gruppo II (gravidanze prospettiche successive alla CIG, anamnestica o prospettica)
CIG: complicanza ipertensiva gestazionale; SD: deviazione standard); C-ASA: cardioaspirina; EBPM: eparina a basso peso molecolare

	Pazienti con outcome CV a breve termine (follow up ≤ 5 anni) [n=28/55 (50.9%)]	Pazienti con outcome CV a lungo termine (follow up > 5 anni) [n=27/55 (49.1%)]
Durata media (anni) del follow-up (media ± SD)	2.3 ± 1.3	14.7 ± 5.9
Pazienti con ≥1 complicanza CV (N; %)	11/28 (39.3%)	13/27 (48.1%)
Ipertensione arteriosa (N; %)	10/11 (90.9%)	13/13 (100%)
Proteinuria cronica (>200mg/die) (N; %)	2/11 (18.2%)	3/13 (23.1%)
Insufficienza renale cronica (N; %)	0/11 (0%)	2/13 (15.4%)
Eventi CV acuti (N; %)	2/11 (18.2%)	0/11 (0%)
Alterazione ecocardiografiche ipertensive (N; %)	5/11 (45.5%)	4/13 (30.8%)
• **Insufficienza mitralica**	• 2/5 (40%)	• 3/4 (75%)
• **Ipertrofia ventricolare sinistra**	• 2/5 (40%)	• 0 (0%)
• **Cardiopatia ipertensiva non specificata**	• 1/5 (20%)	• 0 (0%)
• **Dilatazione atriale**	• 0 (0%)	• 1 (25%)

Tabella 3. Dati relativi all'outcome CV nelle pazienti nelle cui gravidanze si è verificata almeno una CIG, divise per follow up a breve (≤ 5 anni) e lungo termine (> 5 anni)
CV: cardiovascolare; mg: milligrammi; CIG: complicanza ipertensiva gestazionale; SD: deviazione standard

INDEX

PO:27:144

IDENTIFICAZIONE DELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE: STUDIO CLINICO-ULTRASONOGRAFICO TRASVERSALE

F.M. Perrotta, M. Antenucci, E. Lubrano
Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni, l'ecografia muscoloscheletrica ha facilitato il percorso diagnostico della sindrome del tunnel carpale (CTS). Tuttavia, gli studi nei pazienti affetti da malattie reumatologiche sono eterogenei, con criteri di inclusione e di valutazione diversi. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le alterazioni ultrasonografiche (US) del nervo mediano e le performance del Kamath screening questionnaire e dell'esame clinico (test di Tinel e Phanel) nei pazienti con patologie infiammatorie croniche articolari (Artrite reumatoide-AR ed Artrite psoriasica-AP).
Pazienti e metodi. È stato effettuato uno studio di tipo trasversale. Sono stati reclutati consecutivamente pazienti affetti da AR classificata secondo i criteri ACR/EULAR e da AP secondo i criteri CASPAR con pregresso o presente impegno infiammatorio dell'articolazione radio-ulno-carpica e sintomi clinici suggestivi di CTS. In tutti i pazienti sono state raccolte le principali caratteristiche clinico-demografiche. L'attività di malattia è stata valutata attraverso il DAPSA score (Disease Activity in PSoriaric Arthritis) per l'AP e il DAS28-PCR (Disease Activity Score) per l'AR. Il Kamath questionnaire è stato somministrato a tutti i pazienti durante la visita clinica. La validazione in lingua italiana è stata eseguita attraverso la metodologia della back translation. Il questionario è stato valutato positivo con un punteggio superiore o uguale a 3. L'esame US è stato utilizzato come "gold-standard" per la diagnosi di CTS (area trasversa del nervo >12 mm^2 e alterazioni morfostrutturali) ed è stato utilizzato per valutare la sensibilità e specificità del Kamath questionnaire e dei test clinici Tinel e Phanel. Sia i valori del questionario di screening, sia i parametri US sono stati correlati con le caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti.
Risultati. Sono stati valutati 44 pazienti, 34 pazienti con AR e 10 pazienti con AP. Sette (16%) pazienti presentavano un'area della sezione trasversa del nervo mediano >12 mm^2, associata ad alterazione ultrastrutturali del nervo. Il Kamath questionnaire ha mostrato moderati valori di sensibilità (71.4%) ma bassa specificità (56.7%) per la diagnosi ultrasonografica di CTS con valore predittivo negativo del 91.3%. I test clinici mostrano bassa sensibilità ma elevata specificità (Tabella 1). Non sono state rilevate correlazioni statisticamente significative con le principali variabili cliniche. Pazienti con elevata/moderata attività di malattia non presentavano valori significativamente maggiori dell'area del nervo mediano, rispetto ai pazienti con bassa attività o remissione, tuttavia valori significativamente maggiori del Kamath screening questionnaire sono stati riscontrati in pazienti con elevata attività di malattia rispetto ai pazienti in remissione/bassa attività.
Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato una prevalenza di CTS valutata ultrasonograficamente nei pazienti affetti da artriti infiammatorie del 16% in linea con quanto riportato in letteratura. Il questionario di screening ha mostrato una moderata sensibilità ma una bassa specificità nei confronti del "gold-standard" ultrasonografico.

Tabella 1 sensibilità e specificità del Kamath questionnaire, e dei test clinici di Tinel e Phanel rispetto all'area del nervo mediano in sezione trasversale (area > 12mm²)

	sensibilità	specificità	VPP	VPN	PLR	NLR
KAMATH	71,43%	56,76%	23,81%	91,30%	1,65	0,50
TINEL test	42,86%	88,19%	42,86%	89,19%	3,96	0,64
PHANEL test	57,14%	83,78%	40,00%	91,18%	3,52	0,51

VPP = valore predittivo positivo, VPN = valore predittivo negativo, PLR = Likelihood ratio positivo, NLR = Likelihood ratio negativo

INDEX

PO:27:145

EFFICACIA DEL TOCILIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA POLIMIALGIA REUMATICA REFRATTARIA, RISULTATI DI UNO STUDIO 'REAL-LIFE'

C. Di Muzio [1], F. Viapiano [2], P. Cipriani [1], P. Ruscitti [1]
[1]Dipartimento di Biotecnologia e Scienze Cliniche Applicate, Università de L'Aquila; [2]Università de L'Aquila

Scopo del lavoro. Nonostante la terapia steroidea, alcuni pazienti con polimialgia reumatica (PMR), non riescono a raggiungere la remissione clinica e/o a interrompere la terapia steroidea per recrudescenza della sintomatologia. Da ciò, la necessità di impiegare farmaci aggiuntivi allo steroide per indurre la risposta clinica nei pazienti refrattari e in ottica di steroid (GC)-sparing.
L'obiettivo del nostro lavoro è stato valutare, in un contesto di 'real-life', l'efficacia del TCZ nei pazienti affetti da PMR refrattaria, andando a determinare sia la remissione clinica che l'effetto GC-sparing.
Materiali e metodi. Tale studio è stato progettato al fine di valutare l'efficacia del trattamento con TCZ in pazienti con PMR refrattaria, che soddisfacevano i criteri EULAR di classificazione. Sono stati valutati i segni e i sintomi della malattia e il dosaggio dei GCs prima e dopo 1 e 3 mesi dalla somministrazione di TCZ. L'efficacia del TCZ è stata valutata sulla base della remissione clinica, intesa come l'assenza di segni o sintomi riconducibili alla PMR, dell'effetto GC-sparing e della riduzione dei markers infiammatori in 3 mesi di follow-up.
Risultati. Sono stati trattati con TCZ 46 pazienti (donne 84,8%, età media 66,5±10,2 anni) con PMR refrattaria. Tutti i pazienti, prima di intraprendere TCZ, avevano eseguito terapia con GCs e il 68,2% aveva assunto anche il metotressato. Dopo un mese, il 47,6% dei pazienti aveva raggiunto la remissione clinica, e dopo tre mesi tale percentuale è salita al 68,3%. Durante il follow-up è stata osservata una riduzione significativa della PCR [basale, mediana mg/dl (IQR): 2,24 (4,5), 1 mese: 0,1 (0,29), 3 mesi: 0,06 (0,11)] e della VES [basale, mediana mm/h: 56 (38), 1 mese: 5 (10), 3 mesi: 2,5 (5,25)].
Dopo il primo mese di trattamento, il 23,3% dei pazienti ha interrotto la terapia con GCs e dopo tre mesi di trattamento tale percentuale è salita al 39,0%. Dopo tre mesi il 35% dei pazienti ha mantenuto lo stesso dosaggio di GCs e il 25% lo ha ridotto significativamente [basale, mediana mg di prednisone (IQR): 25 (12,5), 1 mese: 5 (7), 3 mesi: 0 (7,19)].
Sono state anche eseguite analisi di regressione multivariata per valutare il possibile ruolo predittivo di alcune caratteristiche cliniche sia sulla probabilità che i pazienti potessero raggiungere la remissione clinica alla fine del follow-up, sia sulla probabilità che potessero interrompere la terapia steroidea. Tuttavia, nessuna è risultata significativa, suggerendo che l'efficacia del TCZ potrebbe essere indipendente dalle manifestazioni cliniche dei pazienti.
Conclusioni. In conclusione, nei pazienti affetti da PMR refrattaria, in un contesto di 'real-life', il TCZ ha dimostrato efficacia nell'indurre la remissione clinica, nel ridurre i markers infiammatori e come agente GC-sparing. Questi risultati possono rafforzare l'idea dell'utilità clinica di questo farmaco nella gestione dei pazienti con PMR refrattaria.

INDEX

PO:27:146

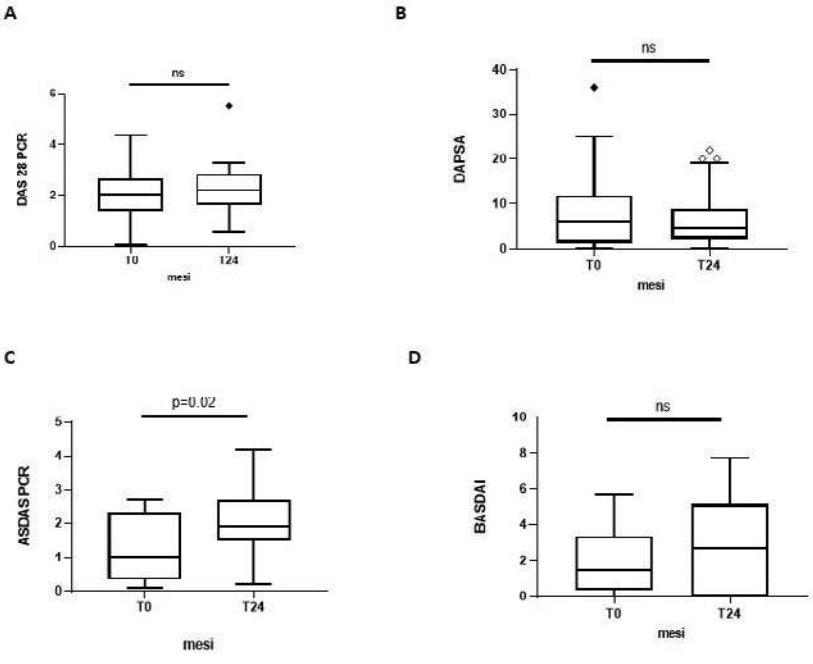
FOLLOW-UP DI 24 MESI IN PAZIENTI CON ARTROPATIE INFIAMMATORIE CRONICHE TRATTATI CON IL BIOSIMILARE GP-2015 DOPO SWITCH NON MEDICO DA ETANERCEPT BIO-ORIGINATOR: STUDIO MONOCENTRICO OSSERVAZIONALE

C. Castellani [1], L. Di Sanzo [1], G. Sciarra [1], G. Bevignani [1], I. Franch [1], C. Ciancarella [1], F.R. Di Ciommo [1], C. Mollica [2], R. Scrivo [1], F. Conti [1]

[1]UOC Reumatologia - Sapienza Università di Roma; [2]Dipartimento di Scienze Statistiche - Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. I dati disponibili in letteratura supportano la sicurezza e l'efficacia dello switch da etanercept (ETN) bio-originator ai suoi biosimilari. In questo studio osservazionale abbiamo valutato l'efficacia del biosimilare GP-2015 in un periodo di 24 mesi dopo switch non medico da ETN bio-originator in una coorte di pazienti con artropatie infiammatorie croniche.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato pazienti adulti consecutivi affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondiloartrite assiale (axSpA) in accordo con i criteri classificativi standard, trattati con il biosimilare GP-2015 di ETN dopo switch non medico dal bio-originator. La data dello switch è stata considerata come tempo basale (T0) e i pazienti sono stati rivalutati a 24 mesi (T24). Al T0 e al T24 sono stati registrati i dati demografici, clinici e di laboratorio (PCR e VES). Inoltre, sono stati valutati la scala analogica visiva (VAS 0-10) per il dolore e la valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente (PtGA), oltre agli indici di attività di malattia (DAS28-PCR per AR, DAPSA per AP, ASDAS-PCR e BASDAI per axSpA). È stato inoltre registrato il motivo della sospensione del farmaco (perdita di efficacia – LoE, mancanza di efficacia – LaE, eventi avversi - AEs).
Risultati. 111 pazienti hanno effettuato lo switch da ETN bio-originator a GP-2015 da gennaio a giugno 2022 [AR=45, F:M=33:12, età mediana 67.5 anni (IQR 24.25), durata mediana di malattia 217 mesi (IQR 171), esposizione mediana al bio-originator 126 mesi (IQR 108.5); AP=47, F:M=18:29, età mediana 59 anni (IQR 14), durata mediana di malattia 168.5 mesi (IQR 114), esposizione mediana al bio-originator 120 mesi (IQR 106); axSpA=19, F:M=7:12, età mediana 55 anni (IQR 17), durata mediana di malattia 156 mesi (IQR 238),

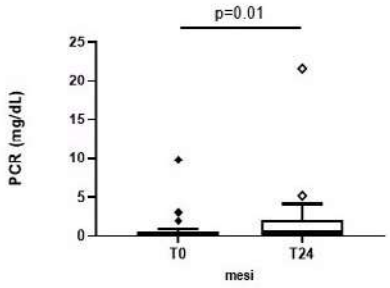
Figura 1 – Cambiamento a 24 mesi di DAS28-PCR (A), DAPSA (B), ASDAS-PCR (C) e BASDAI (D) nei pazienti con artropatie infiammatorie croniche in cui è stato praticato lo switch non medico da ETN bio-originator al suo biosimilare GP-2015



I dati sono rappresentati con il grafico boxplot: le linee della scatola indicano la mediana e il 25° e 75° percentile; i baffi indicano gli estremi superiore ed inferiore (non inclusi i valori anomali).

INDEX

Figura 2 – Cambiamento a 24 mesi dei livelli di PCR in pazienti con AR in cui è stato praticato lo switch non medico da ETN bio-originator al suo biosimilare GP-2015



I dati sono rappresentati con il grafico boxplot: le linee della scatola indicano la mediana e il 25° e 75° percentile; i baffi indicano gli estremi superiore ed inferiore non outlier. I puntini al di sopra e al di sotto dei baffi indicano i valori anomali.

esposizione mediana al bio-originator 126 mesi (IQR 84)]. Al T24 non si sono osservate differenze rispetto al basale negli indici di attività di malattia nei pazienti con AR e AP, mentre nei pazienti con axSpA è stato registrato un peggioramento dell'ASDAS-PCR (p=0.02), ma non del BASDAI (Figura 1). Inoltre, è stato osservato un aumento dei livelli della PCR nei pazienti con AR al T24 (p=0.01) (Figura 2).

Abbiamo registrato un caso di LaE al T8, 7 AEs (3 reazioni nel sito di inoculo, 1 neoplasia cutanea, 1 caso di ulcere orali ricorrenti, 1 carcinoma mammario, 1 infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie) e 5 casi di LoE.

Conclusioni. I nostri dati mostrano come nello switch da ETN bio-originator al suo biosimilare GP-2015 si mantenga l'efficacia per almeno 24 mesi nei pazienti con AR e AP, confermando i dati disponibili in letteratura sui biosimilari. Tuttavia, nei pazienti con axSpA abbiamo osservato un peggioramento dell'ASDAS-PCR, che dovrà essere confermato in studi con follow-up più lunghi e coorti più ampie.

INDEX

PO:27:147

RURALITÀ E LES

L. Occhipinti, L. Di Centa, A. Nano, V. Mandrè, G. De Marchi, L. Quartuccio
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Introduzione. Ad oggi sono pochi gli studi che hanno analizzato l'impatto della ruralità nel lupus eritematoso sistemico (LES). Nella coorte GLADEL i pazienti residenti in aree rurali avevano uno stato socioeconomico e un livello di scolarità inferiori, una attività di malattia più severa alla diagnosi e un maggior tasso di danno renale rispetto a quelli residenti in aree urbane (1). Inoltre, Gergianaki et al. ha dimostrato che il coinvolgimento muscoloscheletrico e cutaneo è maggiormente rappresentato nei pazienti residenti in aree rurali piuttosto che urbane (2).
Obiettivo. Studiare l'impatto di variabili sociodemografiche sulle manifestazioni e la severità globale dei pazienti affetti da LES, seguiti presso il centro HUB regionale.
Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente dati sociodemografici, clinici e di laboratorio di una coorte monocentrica di 261 pazienti affetti da LES secondo i criteri 2019 EULAR/ACR. La residenza è stata definita rurale se era presente almeno 1 caratteristica tra densità <150 abitanti/km^2 e distanza dal centro Hub > 45 km (media+1ds: 25+20 km).
Risultati. I pazienti residenti in aree rurali sono risultati 96 (36,8%), di cui 8 (3,1%) presentano entrambe le caratteristiche (densità <150 abitanti/km^2 e distanza dal centro Hub >45 km).
Nei 96 pazienti rurali non sono state riscontrate differenze statisticamente significative sulle principali variabili considerate (severità di malattia, e numero/ tipo di impegno d'organo), eccetto per una maggior tendenza ad avere almeno un impegno d'organo tra renale, sierositico, articolare o neurologico (p 0,088) rispetto a quelli urbani.
Considerando gli 8 pazienti con entrambe le caratteristiche di ruralità, abbiamo riscontrato un minor impegno articolare (50% vs 81,4%; p=0,049), un maggior impegno neurologico (50% vs 16,6%; p=0,035), renale (50% vs 23,7%; p=0,19), e sierositico (37,5% vs 17,4%; p=0,158) rispetto ai 253 residenti in area urbana o con una sola caratteristica di ruralità.
Sono state inoltre individuate differenze numeriche nella severità globale di malattia: lieve (25% vs 46,2%), moderata (2,5% vs 20,2%) e severa (62,5% vs 33,7%; p=0,09). Questa differenza non è stata però confermata all'ultima visita di follow-up: lieve (87,5% vs 95,7%), moderata (12,5% vs 2,8%) e severa (0% vs 1,6%).
Inoltre, tra le variabili descritte è stato osservato un più basso livello di scolarità (fino a licenza media) tra i pazienti residenti in aree con densità <150 ab/km^2 (N=64) rispetto a quelli residenti in aree con densità maggiore (31,3% vs 20,8%, p=0,09).
Conclusioni. Anche nella nostra casistica i pazienti geograficamente più svantaggiati presentano un quadro globalmente più severo e con più basso livello di scolarità; tuttavia, l'outcome a lungo termine non sembra essere diverso rispetto a quelli che abitano in zone urbane. La presenza di un centro Hub facilmente raggiungibile (entro i 45/50 km) dal domicilio potrebbe minimizzare l'impatto dello svantaggio socioculturale e geografico.

INDEX

PO:27:148

LA STORIA DEGLI ESAMI DI LABORATORIO IN REUMATOLOGIA: LA SCOPERTA DELLA PROTEINA C-REATTIVA

C. Castellani [1], P. Marson [2], A. Ariani [3], A. Economou [4], A. Pérez-Negrete [2], M.A. Cimmino [2], G.D. Sebastiani [5], R. Gerli [6], L. Sinigaglia [2], L. Punzi [2]

[1]Sapienza Università di Roma; [2]Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia; [3]DH Medicina Interna e Reumatologia; Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [5]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; [6]S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Scopo del lavoro. Illustrare la scoperta della proteina C-reattiva (PCR), un esame cardine nella storia del laboratorio in Reumatologia.

Materiali e metodi. Mediante una ricerca bibliografica, sono state raccolte informazioni relative alle fasi della scoperta della PCR e del suo riconoscimento come parametro indicativo di infiammazione.

Risultati. La PCR, sintetizzata dal fegato in risposta a citochine proinfiammatorie, è una proteina di fase acuta della famiglia delle pentrassine del sistema immunitario innato (1). La sua emivita è di 4-7 ore e i suoi livelli diminuiscono rapidamente al termine dello stimolo infiammatorio (1). Nel 1930, William S. Tillett (1892-1974) e Thomas Francis, Jr. (1900-1969), del Rockefeller Institute di New York, isolarono e purificarono da ceppi di S. Pneumoniae la frazione C, un polisaccaride comune a diverse specie di Pneumococco (2). I due ricercatori scoprirono, nei sieri dei pazienti affetti da malattie infettive, una proteina capace di reagire e di precipitare in presenza della frazione C (2). Inoltre, registrarono una diminuzione veloce di questa "precipitina" in corrispondenza della fine del periodo febbrile. Confermarono il verificarsi di questo fenomeno in sieri di pazienti di età differenti e denominarono questa molecola "proteina-C reattiva" (2). Successivamente, elevati valori di questa proteina furono riscontrati anche nei pazienti affetti da malattia reumatica (3). Colin MacLeod (1909-1972) e Oswald Theodore Avery (1877-1955) (che hanno condotto esperimenti fondamentali per la conoscenza del DNA) pubblicarono nel 1944 diversi metodi di isolamento della PCR (4). Nel corso degli anni Cinquanta, fu riportato che il trattamento dei pazienti affetti da malattia reumatica con prednisone causava una diminuzione dei livelli di PCR (5). Negli anni Settanta fu descritto che i valori della PCR correlavano all'attività di malattia, alla risposta al trattamento e al danno radiografico nei pazienti affetti da artrite reumatoide (6, 7). Valori di PCR aumentati si riscontrarono successivamente in diverse reumoartropatie, come l'artrite idiopatica giovanile (8) e la polimialgia reumatica (9). Si ricorda inoltre il ruolo di Mark Bryan Pepys (n. 1944) dell'University College di Londra nello studio delle pentrassine (10).

Conclusioni. Nel 1987 l'OMS standardizzò la misurazione della PCR, riconoscendone il valore diagnostico nelle malattie infiammatorie, infettive e oncologiche (11).

BIBLIOGRAFIA

Bray C, et al. WMJ. 2016; 115:3 17-21.
Tillett WA, Francis T. J Exp Med. 1930; 52: 561-71.
Abernethy TJ, Avery OT. J Exp Med. 1941; 73: 173-82.
Macleod CM, Avery OT. J Exp Med. 1941; 73: 183-90.
Eastham RD, et al. Ann Rheum Dis. 1958; 17:314-8.
Mcconkey B, et al. QJM. 1972; 41:115-25.
Amos RS, et al. BMJ. 1977; 1: 195-7.
Mellbye OJ, et al. Scand J Rheumatol. 1978; 7: 90-2.
Mallya RK, et al. Arthritis Rheum. 1985; 28: 383-7.
Pepys MB. Clin Exp Rheumatol. 1983; 1: 3-7.
World Health Organization Technical Report Series, 1987; 1:2 1-2.

INDEX

PO:27:150

CASTLEMAN-LIKE DISEASE IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

S. Balito [1], T. Vojinovic [1], E. Caratto [1], G. Bernardi [1], C. Pizzorni [1], E. Alessandri [1], S. Paolino [1], M. Miglino [2], M. Grosso [3], F. Grillo [4], M. Mora [5], M. Cutolo [1], A. Sulli [1]

[1]Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università de, Genova; [2]Clinica Ematologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova; [3]Pneumologia ad Indirizzo Interventistico, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [4]Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, IRC, Genova; [5]Anatomia Patologica Ospedaliera, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Introduzione. La Malattia di Castleman (MC) è una rara patologia a eziologia ignota, caratterizzata da linfoadenomegalie, proliferazione linfocitaria policlonale e disfunzione d'organo causati da uno stato iperinfiammatorio; esistono due forme, una monocentrica e una multicentrica frequentemente associata a infezione da human herpes virus 8 (HHV8) (1). Differenti condizioni infiammatorie come l'artrite reumatoide (AR) possono presentare manifestazioni extra-articolari o linfoadenopatie con istopatologia Castleman-like[2]. Eterogeneità clinica della MC e sovrapposizione con patologie autoimmuni rappresentano una sfida per la diagnosi.

Case report. Uomo di 71 anni con diagnosi di AR sieropositiva dal 2007 e storia di tumefazione parotidea cronica e linfoadenopatie diffuse, giunge alla nostra attenzione nel 2023, in trattamento con solo prednisone (PDN).

Nel 2010 compare tumefazione parotidea bilaterale con ANA ed ENA negativi; all'ecografia ghiandolare, iperplasia delle parotidi con linfonodi reattivi intraghiandolari. Alla PET debole captazione parotidea e mediastinica; eseguita biopsia linfonodale sotto-angolo-mandibolare con quadro istologico di linfoadenopatia reattiva con aspetti Castleman-like; non veniva impostata alcuna terapia.

Nel 2012, posta diagnosi di verosimile Mikulitz IgG4-negativa, avvia terapia con boli di metilprednisolone 125 mg e micofenolato 1 g, poi ciclofosfamide orale 50 mg con scarso beneficio; successivamente, methotrexate (MTX) 10 mg e PDN 5 mg.

Nel 2014, esegue biopsie linfonodale, ghiandola salivare minore e midollo osseo: non rilevate caratteristiche morfologiche e immuno-fenotipiche riconducibili a malattia IgG4-relata ed escluse amiloidosi, malattia di Sjogren e linfoma. Prosegue terapia steroidea e MTX.

Dal 2016 al 2021, si somministrano nuovamente in sequenza boli steroidei, ciclofosfamide e rituximab 1 g ev, con relativa stabilità del quadro clinico.

Ricoverato presso il nostro reparto ad aprile 2023 per rivalutazione diagnostico-terapeutica, esegue TC total-body con evidenza di linfoadenomegalie multiple e tessuto mediastinico anteriore; PET negativa per secondarietà e non captante a livello delle lesioni emerse alla TC. Scevro da immunosoppressione, si biopsiano due linfonodi ascellari: quadro istologico di iperplasia linfoide para-corticale con aspetti Castleman-like, negativa la ricerca di IgG4. Sierologia per HHV8 positiva, ma negativa la sua ricerca nei linfonodi (HHV8-DNA tecnica PCR). Pertanto, è attualmente programmata terapia infusionale con Rituximab, associato a MTX 10 mg e PDN 7.5 mg.

Discussione e conclusioni. Questo report descrive la storia di un paziente affetto da AR con scarso coinvolgimento articolare a fronte di un importante interessamento linfonodale multicentrico e ghiandolare (con tumefazione persistente delle parotidi) confermando a distanza di 14 anni un quadro Castleman-like.

Una Castleman-like disease può essere riscontrata in corso di malattie autoimmuni inclusa l'AR. Nonostante il decorso indolente della linfoproliferazione, sono necessari stretto monitoraggio clinico e adeguata terapia, per evitare eventuali evoluzioni di tipo maligno.

INDEX

PO:27:151

LA SATIRA DEL VIZIO NELLA GOTTA. PREGIUDIZI ETICI NELLE ILLUSTRAZIONI SETTECENTESCHE

A. Perez-Negrete, C. Castellani, A. Cozza, P. Marson, A. Ariani, A. Economou, L. Punzi
Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

Scopo del lavoro. Questo lavoro esplora e analizza le illustrazioni satiriche sulla gotta, unendo arte, medicina e critica sociale. La gotta, associata agli eccessi alimentari e allo stile di vita delle classi privilegiate, è stata rappresentata da artisti satirici dei secoli XVIII e XIX, come James Gillray (1757-1815), Thomas Rowlandson (1756-1827) e Pier Leone Ghezzi (1674-1755). Lo studio esamina come questi artisti abbiano utilizzato la gotta per esprimere critiche sociali e morali, mettendo in risalto le disuguaglianze sociali e i comportamenti umani.

Materiali e metodi. Sono state analizzate diverse illustrazioni satiriche e caricature del XVIII e XIX secolo. Le opere di Gillray, Rowlandson e Ghezzi sono state selezionate come casi studio principali, focalizzandosi su lavori specifici come 'The Gout' di Gillray e 'Comfort in the Gout' di Rowlandson, nonché varie caricature di Ghezzi. La metodologia include un'analisi iconografica e iconologica delle illustrazioni e l'esame del contesto storico e sociale in cui furono create. Testi critici e storici sono stati consultati per comprendere meglio l'impatto e il significato di queste opere.

Risultati. Le illustrazioni esaminate mostrano come la gotta sia stata utilizzata per rappresentare le conseguenze degli eccessi delle classi privilegiate. Gillray, noto per le sue immagini dettagliate e significative, rappresentava spesso personaggi obesi e sofferenti in atteggiamenti ridicoli, collegando la malattia a una tolleranza smodata. La sua opera 'The Gout' (1799) raffigura un uomo obeso e dolorante con un piede attaccato da un demone grottesco, simbolo del dolore della gotta.

Rowlandson utilizzava uno stile dinamico e fluido per rappresentare scene quotidiane colpite dalla malattia, mostrando personaggi che cercano sollievo in modi assurdi, evidenziando l'impotenza umana di fronte al dolore. In 'Comfort in the Gout' (1800), un uomo con il piede avvolto da bendaggi è circondato da amici che tentano invano di alleviare il suo dolore.

Ghezzi, noto per le sue caricature di figure di spicco, utilizzava la satira per evidenziare i vizi dei suoi soggetti. Le sue caricature raffigurano individui affetti da gotta in pose esagerate, ridicolizzando i loro stili di vita eccessivi. Un esempio significativo è la rappresentazione di un nobile romano con il volto contorto dal dolore, sottolineando la pesantezza della malattia e la condizione sociale paradossale del soggetto.

Conclusioni. Le illustrazioni satiriche sulla gotta forniscono una visione sulle dinamiche di potere e sulla fragilità umana del XVIII e XIX secolo. Attraverso la rappresentazione della malattia, artisti come Gillray, Rowlandson e Ghezzi hanno criticato l'eccesso e la decadenza delle classi privilegiate. Queste opere non solo divertivano, ma offrivano anche un commento sociale, mettendo in discussione l'idea che ricchezza e potere proteggessero dalle conseguenze degli eccessi. La loro rilevanza persiste oggi, dimostrando come l'arte possa sfidare e mettere in discussione le norme sociali e culturali.



INDEX

PO:27:152

PREDICTIVE FACTORS OF GLUCOCORTICOID-RELATED ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA

M. Nicchi, G. Cafaro, L. Bruno, R. Dal Pozzolo, A. Colangelo, F. Tromby, G. Cruciani, B. Pianese, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci, C. Perricone
Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Perugia

Background. Polymyalgia rheumatica (PMR) is a common inflammatory condition affecting elderly people and involving the girdles. The mainstay of treatment is usage of oral glucocorticoids (GC) usually leading to a dramatic response. However, long-term treatment with GC is often required despite being frequently associated with several side-effects. The occurrence of diabetes mellitus (DM) or glucose intolerance, osteoporosis and hypertension are the most worrisome side effects related to long-term treatment with GC (Matteson et al. Rheum Dis Clin N Am 2016). In this study, we aimed at evaluating the predictive factors of GC-related adverse events in patients with PMR.

Methods. The study was performed from inception until January 31st, 2024. Patients affected by PMR diagnosed according to ACR/EULAR criteria 2012 without peripheral joint involvement, who tested negative for ACPA, and without giant cell arteritis, were enrolled. All patients were started with GC at dosages following ACR/EULAR recommendations. We recorded the occurrence of specific GC-related adverse events: glucose intolerance, osteoporosis, hypercholesterolemia and hypertension, over 24 months of follow-up. We defined the occurrence of such events as the need of a new treatment or a modification of a pre-existing therapy for any of these comorbidities.

Results. One-hundred-thirty-five patients were enrolled (M=67, F=68, mean age=74,8±6,7 years, mean disease duration 8.5±3.5 years). Adverse events were observed in 71 patients. Glucose intolerance was observed in 2 patients (2,8%), DM in 21 (29,6%), osteoporosis in 21 (29,6%), and hypertension in 51 (71,8%). Among patients with adverse events, only 7/71 (9,9%) patients did not display any previous comorbidity compared with 52/64 (81,25%) in those without side effects. Notably, the number of previous comorbidities was significantly higher in patients with GC-related adverse events (P=0,039). At the same extent, the number of anti-hypertensive, lipid and glucose-lowering drugs and bisphosphonates at baseline was significantly higher in patients experiencing GC-related side effects. Rheumatoid factor was significantly more prevalent and at higher mean levels in patients without side effects (P=0,03 and P=0,015, respectively).

Conclusion. The main factor determining the occurrence of GC-related side effects in patients with PMR is the presence of comorbidities and the use of anti-hypertensive, lipid and glucose-lowering drugs and bisphosphonates. Remission was achieved at a similar rate in both patients with and without side effects. RF can represent a protective factor for GC related adverse events in patients with PMR. Noteworthy, besides being associated with a more severe disease and with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, RF could represent a protective factor for osteoporosis and a protective factor for DM in PMR patients. This potential protective effect is worthy of further exploration.

Table 1 - Comparison between patients with and without GC-related side effects.

	No side effects (n=64)		Side effects (n=71)		
Sex	M=33	F=31	M=44	F=37	P=ns
Age (years, media±DS)	74,3±6,5		75,3±6,9		P=ns
Disease duration (years, media±DS)	8,22±3,6		8,7±3,5		P=ns
Rheumatoid factor (U/ml, media±DS)	20,3±55,4		3,2±3,9		P=0.03
Rheumatoid factor (n, %)	11	15.5	1	1,4	P=0,015
ESR (mm/h, media±DS)	48,9±26,7		51,3±29,1		P=ns
CRP (mg/dl, media±DS)	4.8±6,6		4,6±3,8		P=ns
GC dosage (prednisone equivalents, mg/die, media±DS)	15,8±8,4		16,7±8,5		P=ns
Time for remission achievement (months, media±DS)	4,9±4,5		5,3±4,55		P=ns
Remission (n, %)	47	73,4	50	70,40	P=ns
DMARDs (n, %)	10	14,1	13	18,3	P=ns
MTX (n, %)	3	4,2	6	8,5	P=ns
HCQ (n, %)	8	11,3	7	9,9	P=ns
Number of comorbidities	1,28±1,35		1,54±0,84		P=0,039
Number of anti-hypertensive, lipid and glucose-lowering drugs and bisphosphonates at baseline (0-4)	0,6±0,66		1,93±1,21		P<0,001

INDEX

PO:27:153

L'ATLETA DI TARANTO: TRA ARTE, SPORT E MORTE MISTERIOSA

A. Marsico
Ambulatorio di Reumatologia Ospedale SS Annunziata di Taranto

Con il nome "Atleta di Taranto" (AdT) si identifica lo scheletro (S) di un anonimo uomo del VI sec. a.C., rinvenuto a Tarantonel 1959 in una tomba monumentale con 4 anfore panatenaiche che testimonierebbero le sue vittorie in gare delle Grandi Panatenee di Atene. Il complesso funerario è attualmente esposto presso il Museo Archeologico di Taranto MArTa. Lo S riveste un enorme interesse scientifico per dati di Paleopatologia e di Paleonutrizione (PN). L'interesse reumatologico è sostenuto da S con alterazioni da sovraccarico, alterazioni craniche e, collateralmente, dall'alta concentrazione di arsenico (As+) e di altri metalli pesanti (1). Antropometria: uomo, 27- 35 anni, 169 cm, 70 kg, BMI 29.52 normopeso. Cranio: sella turcica slargata forse da iperfunzione ipofisaria; meno probabilmente da acromegalia, vista l'altezza di poco superiore alla media dell'antica Grecia (166 m, 155 f) (2) e l'assenza di alterazioni morfologiche craniche (supportate da ricostruzioni del volto in 3d). Non sono stati rinvenuti mani e piedi. Esostosi dei condotti uditivi esterni o "surfer's ear", comune negli atleti di sport acquatici per contatto ripetuto con acqua fredda. AdT praticava nuoto e/o immersioni? Dentatura in ottimo stato, verosimilmente da dieta povera di carboidrati. Non lesioni traumatiche, tanto da escludere pugilato (P) e/o pancrazio (PA), ma non la lotta. Arti superiori: osteofiti al margine esterno della scapoloomerale destra con osteosclerosi ad esame Rx, riconducibili a circumduzione forzata di spalla/braccio (lanciatori disco, peso, giavellotto).
L'assenza di condromatosi a gomiti/polsi escluderebbe il lancio del giavellotto, P e/o PA ma non del peso. Rachide: piccoli osteofiti in D10/D11 non significativi. Bacino: entesopatie nei forami otturatori, lesioni degenerative sacroiliache a sn compatibili con ripetuti impatti, che correlerebbero con corsa con quadriga. Arti inferiori: entesopatie femoro/tibio/peroneali da muscolatura potente, adatta alla corsa/salto. PN ed As+: ipotizzata, per aumentare prestazione sportiva, dieta ricca in molluschi contenenti molte proteine ma anche molto As+. I molluschi sono filtratori di acqua marina (As+ da dismissione in Mar Piccolo di Taranto di residui della lavorazione della porpora?) e vivono su rocce che contengono As+. Un caso di doping alimentare? (3). Morte: da patologia ipofisaria? Da intossicazione cronica da As+? (4). Auspicabili approfondimenti.
Ringraziamenti particolari al Prof Gaspare Baggieri per i dati forniti.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggieri G. Skeletal alterations in the Athlete of Taranto Italy, V Century B.C. Consequences of Panathenaic Competition? Paleopathology, Newsletter N.118, June 2002.
2. Hermanussen M. Stature of early Europeans. Hormones (Athens) 2003 Jul-Sep; 2(3): 175-8. doi: 10.14310/horm.2002.1199 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003019/
3. Baggieri G. A probable case of doping in an Olympic Athlete coming back from ancient Greece (V cent. B.C.). G Chir. 2018 Sep-Oct; 34(5): 272-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444475/
4. I.S.S. Arsenico https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/arsenico.



INDEX

PO:27:154

STUDIO PILOTA SUL TRATTAMENTO DELLA SARCOPENIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE MEDIANTE SUPPLEMENTAZIONE ORALE CON INTEGRATORI ALIMENTARI

M. Lavista [1], M. Morrone [1], M. Fornaro [1], M. Barone [2], M.G. Anelli [1], C. Scioscia [1], M. Capodifetto [1], F. Iannone [1], G. Lopalco [1]
[1]Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Scopo del lavoro. Diversi studi hanno analizzato la composizione corporea in pazienti con infiammazione articolare cronica. Il nostro studio si propone di valutare l'effetto sulla sarcopenia della supplementazione orale con integratore proteico ad elevato contenuto di aminoacidi ramificati e idrossi-metil-butirrato in pazienti con artrite reumatoide (AR).
Materiali e metodi. Lo studio è stato condotto presso le Unità di Reumatologia e Gastroenterologia. Tra settembre 2022 e aprile 2023, 56 pazienti con AR venivano sottoposti a valutazione della forza muscolare mediante handgrip (cut-off di sarcopenia <16 kg F, <27 kg M). Di questi, 18 pazienti, con forza muscolare al di sotto del cut-off, venivano sottoposti a valutazione della massa muscolare mediante bioimpedenziometria (BIA). Abbiamo quindi arruolato 10 pazienti con sarcopenia. Al baseline, venivano raccolti dati anagrafici e dati inerenti la patologia, rieseguito l'handgrip e la BIA, rilevati i dati antropometrici (peso, altezza, calcolo del BMI), eseguita l'intervista alimentare per il calcolo dell'apporto calorico e il prelievo ematico. Veniva indicato ai pazienti di assumere nei 3 mesi successivi una bustina/die da 21g di integratore proteico ad elevato contenuto di aminoacidi ramificati e idrossi-metil-butirrato. Dopo 3 mesi di terapia, venivano nuovamente registrati i dati antropometrici, rieseguiti l'handgrip e la BIA. Due pazienti abbandonavano lo studio per evento avverso (nausea) legato all'assunzione dell'integratore alimentare.
La tabella 1 riporta le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti arruolati nello studio. I parametri dei pazienti sono riportati come media edeviazione standard (SD). Il confronto fra gruppi è stato realizzato mediante t-test di student. La significatività statistica è stata definita come p-value <=0,05.
Risultati. Dall'analisi dei dati dei pazienti, di età media di 49.0±9.8 anni, si evidenziava (Tabella 2) una diminuzione non significativa del peso e del BMI a fronte di un aumento significativo della forza muscolare (p=0,008). In particolare, per 4 pazienti si registrava un aumento dei valori di forza >16 kg. Le restanti 4 pazienti mostravano un aumento della forza muscolare seppur nel range di sarcopenia poiché a 3 mesi presentavano valori superiori rispetto al baseline ma <16 kg. Si registrava inoltre un aumento significativo della massa muscolare scheletrica (SMM) (p=0,015) e della qualità muscolare (rapporto tra la forza e la massa muscolare, p=0,017). Infine, si riscontrava una diminuzione significativa della massa grassa (FM) (p<0,027) e un aumento della massa magra (FFM) seppur non statisticamente significativo (p=0,055).
Conclusioni. La supplementazione orale di aminoacidi ramificati può migliorare la massa magra, la forza e la qualità muscolare in pazienti con AR. Infatti, nonostante l'aggiunta dell'integratore proteico aumenti le calorie introdotte, si è riscontrata una inattesa ma significativa diminuzione della FM probabilmente perché il miglioramento della massa e della qualità muscolare permette ai pazienti di avere uno stile di vita più attivo, con consumo di calorie e riduzione della FM.

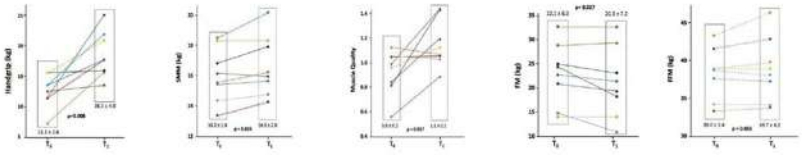
Tabella 1: *Caratteristiche cliniche e demografiche al baseline dei pazienti con artrite reumatoide arruolati*

VARIABILI	POPOLAZIONE AL BASELINE
Sesso femminile (n, %)	8 (100%)
Età (media ± SD)	49,0 ± 9,8
Peso (media ± SD)	61,1 ± 8,7
BMI (media ± SD)	26,4 ± 4,0
Durata di malattia dall'esordio (media ± SD)	12,8 ± 5,6
HAQ (media ± SD)	1,1 ± 0,5
CDAI (media ± SD)	4,5 ± 2,5
SDAI (media ± SD)	4,8 ± 2,7
DAS28 (media ± SD)	2,4 ± 0,6
VES (media ± SD)	15,1 ± 8,9
PCR (media ± SD)	2,9 ± 2,6
bDMARD pregressa o in atto (n, %)	6 (75%)

Tabella 2: *risultati al baseline e dopo 3 mesi di terapia*

	T0	T1
Peso (media ± SD)	61,1 ± 8,7	60,13 ± 10,8
BMI (media ± SD)	26,4 ± 4,0	25,93 ± 4,2
Handgrip (media ± SD)	13,1 ± 2,6	18,2 ± 4,0
SMM (media ± SD)	16,2 ± 1,8	16,8 ± 2,0
Qualità muscolare (media ± SD)	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,2
FM (media ± SD)	22,1 ± 6,3	20,3 ± 7,2
FFM kg (media ± SD)	39,0 ± 3,4	39,7 ± 4,3

	Handgrip > 16kg (4 pazienti)	Handgrip ≤ 16kg (4 pazienti)
Età (media ± SD)	47,8 ± 12,7	50,3 ± 2,3
Apporto proteico g/kg (media ± SD)	0,8 ± 0,1	1,3 ± 0,7
Durata di malattia	8,8 ± 4,3	16,8 ± 3,3
CDAI	6,2 ± 0,7	2,8 ± 2,6
SDAI	6,5 ± 0,9	3,1 ± 2,8
DAS28	2,7 ± 0,3	2,1 ± 0,6
HAQ	1,3 ± 0,5	1,0 ± 0,5
VES	14,3 ± 8,7	16 ± 9
PCR	1,9 ± 1,9	3,8 ± 2,8
bDMARD	2pz anti-TNF	2pz anti TNF 2pz anti IL-6



INDEX

PO:27:155

ANALISI DI UNA SERIE DI CASI DI MALATTIA DA PARVOVIRUS B19 DELL'ADULTO

A. Morciano [1], R. Bixio [1], A. Marchetta [2], I. Tinazzi [2], A. Volpe [2]
[1]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; [2]UOS Reumatologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona

Scopo dello studio. Descrivere la presentazione clinica di una serie di casi di malattia da parvovirus dell'adulto con presentazioni cliniche di interesse reumatologico.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato una serie di pazienti afferiti alla nostra attenzione tra marzo e giugno 2024. I casi sono stati classificati come probabili (contatto stretto con un soggetto positivo per B19) o certi (test IgM positivo per B19).
Risultati. Lo studio ha incluso 11 pazienti con sospetta infezione da parvovirus B19 che presentavano esordio recente (<6 settimane) di rash o artrite. La maggioranza erano donne (72,7%), con un'età mediana di 43 anni (range: 36-55 anni). La maggior parte dei casi (54.5%) è stata classificata come probabile, mentre il 45.5% è stato confermato come certo sulla base di un test IgM positivo. Tutti i pazienti (100%) che hanno effettuato il test IgM hanno avuto un risultato positivo. L'artrite è stato un riscontro comune, presente nel 90,9% dei pazienti, con presentazione di poliartrite simmetrica aggiuntiva, le articolazioni più frequentemente coinvolte sono state le caviglie (63,6%), le ginocchia (54,5%) e le metacarpofalangee (54,5%). Il rash è stato osservato nel 63,6% dei casi, con la presentazione più comune di un rash purpurico coinvolgente gli arti inferiori (54,5%). La febbre è stata riportata nel 63,6% dei pazienti, con una durata mediana di 1 giorno (range: 1-10 giorni) e una temperatura mediana di 37,5°C (range: 37,5-38°C). Tutti i pazienti, tranne uno, hanno ricevuto un trattamento a base di steroide. I livelli di proteina C-reattiva (PCR) sono risultati negativi o modestamente incrementati, con un valore mediano di 5,85 mg/L (range: 0,61-25 mg/L). La sintomatologia si è risolta in assenza di sequele, in una singola paziente abbiamo assistito a recidiva del rash dopo aver scalato il dosaggio di steroide a >10 mg prednisone die.
Conclusioni. Questi risultati mostrano l'importanza di considerare il parvovirus B19 nella diagnosi differenziale delle artriti acute, evidenziano inoltre l'importanza di una precoce individuazione in base al contesto epidemiologico e di una tempestiva terapia. Abbiamo inoltre notato una tendenza del rash a limitarsi alla gamba, risparmiando il piede al contrario della classica presentazione (socks and gloves).



Età mediana, massima e minima (anni)		43 (36-55)
Sesso	M	27,3%
	F	72.7%
PCR mediana, massima e minima (mg/L)		5.85 (0.61 - 25)
Artrite		90.91%
Articolazioni coinvolte, articolazione e percentuale	Caviglie	63.6%
	Ginocchia	54.5%
	Metacarpofalangee	54.5%
	Polsi	36.4%
Febbre	Si	63.6%
	No	36.4%
Temperatura mediana		37.5° (37.5-38)
Rash cutaneo	Si	63.6%
	No	36.4%

INDEX

PO:27:156

UN CASO DI TROMBOANGIOITE OBLITERANTE

E. Bianchi, V. Berlengiero, B. Frediani, E. Selvi
Azienda Ospedaliera Universitaria Le Scotte, Siena

Scopo dello studio. Descrivere la storia Clinica di una paziente affetta da carcinoma mammario recidivante di tipo NST G3 multiplo in trattamento con immunoterapia (aterolizumab e nab paclitaxel) che, durante la terapia, ha presentato un fenomeno di Raynaud, evoluto rapidamente in un quadro di tromboangioite obliterante.
La terapia di associazione con antiaggreganti, analoghi della prostaciclina, seguiti poi da antagonisti recettoriali dell'endotelina 1, ha rapidamente favorito la guarigione delle lesioni ischemiche acrali.
Materiali e metodi. Raccolta retrospettiva dei dati clinici, demografici e terapeutici di una paziente affetta da tromboangioite obliterante, trattata con una combinazione di bosentan ed iloprost.
Risultati - Caso clinico. Nel gennaio del 2024, una donna di 56 anni, ex forte fumatrice fino a 5 anni prima, presentava recidiva di carcinoma mammario invasivo di tipo NST G3 multiplo. Iniziato un trattamento immunoterapico con aterolizumab e nab paclitaxel, presentava episodi ricorrenti di Fenomeno di Raynaud. Veniva esclusa secondarietà a patologie del connettivo per negatività del pannello autoimmunitario per connettivite e del quadro capillaroscopico. Sospesa la immunoterapia, si impostava terapia con amlodipina, Iloprost, cardiospirina e terapia cortisonica. In assenza di sensibile miglioramento clinico, dopo circa 4 settimane veniva aggiunto, in off-label, un trattamento con l'antagonista del recettore dell'endotelina1, Bosentan.
Dopo circa 4 settimane dall'inserimento di tale terapia di associazione, si assisteva ad un rapido e progressivo miglioramento soggettivo della sintomatologia ischemica e a netta demarcazione con successivo distacco delle lesioni ischemiche acrali. Per la contemporanea comparsa di dolore a carattere pleuritico alla base polmonare di destra, veniva effettuata una TC polmonare di controllo, che mostrava neoformazioni pleuriche compatibili conlesioni ripetitive.
Conclusioni. La descrizione di questo caso aneddotico suggerisce, analogamente a quanto segnalato in letteratura, che la terapia anti endotelinica possa essere efficace nel trattamento di lesioni ischemiche acrali, non correlate a malattie del connettivo. Inoltre seppure in letteratura siano descritti numerosi casi di tromboangioite obliterante quale sindrome paraneoplastica, non possiamo escludere che la terapia immunologica possa avere avuto un ruolo patogenetico nello sviluppo del quadro clinico di ischemia.

INDEX

PO:27:157

PERFORMANCE DELLA DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-NUCLEO CON METODICA IFI O CLIA IN FUNZIONE DEL RISCHIO CLINICO DI CONNETTIVITE

F. Tromby, G. Cafaro, G. Puxeddu, R. Dal Pozzolo, L. Bruno, A. Colangelo, M. Nicchi, B. Pianese, G. Cruciani, C. Perricone, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

Scopo del lavoro. La determinazione degli anticorpi anti-nucleo (ANA) è fondamentale nella diagnosi laboratoristica e clinica delle malattie autoimmuni. La metodica di riferimento del test (immunofluorescenza indiretta [IFI] su cellule Hep-2) presenta limiti legati a costo, tempi di esecuzione ed esperienza dell'operatore. Sono state pertanto sviluppate metodiche automatizzate mediante tecnica immuno-enzimatica o in chemiluminescenza (CLIA).
Scopo del lavoro è confrontare sensibilità e specificità delle due metodiche (IFI e CLIA) in pazienti con sospetta malattia reumatologica stratificati in funzione del rischio pre-clinico di connettivite.
Materiali e metodi. Soggetti con sospetto di connettivite sono stati arruolati consecutivamente. Sono state raccolte le manifestazioni clinico-strumentali sia anamnestiche che riscontrate alla visita che hanno indotto la richiesta degli ANA. Per stratificare i soggetti in funzione del rischio pre-test di connettivite, le manifestazioni cliniche sono state classificate mediante pairwise ranking da 8 Reumatologi. Gli elementi con punteggio >59 sono stati considerati fattori maggiori ed i restanti fattori minori (Tabella 1). I soggetti con >1 fattori maggiori sono stati considerati a rischio molto alto (VHR), con 1 fattore maggiore ad alto rischio (HR), con >2 fattori minori a rischio moderato (MR) e con 1-2 fattori minori a basso rischio (LR).
Per ciascuna categoria di rischio sono state calcolate sensibilità e specificità delle due metodiche. È stata effettuata una analisi di concordanza. Il test ANA in IFI è stato considerato positivo a titolo maggiore o uguale 1:160. Il risultato del test è stato valutato in rapporto alla diagnosi clinica posta al termine dell'iter diagnostico (presenza o assenza di connettivite).
Risultati. Sono stati arruolati 149 soggetti, di cui 9 nel gruppo VHR, 30 HR, 44 MD e 56 LR. I restanti 10 soggetti sono stati esclusi per assenza di fattori di rischio per connettivite. I risultati di sensibilità e specificità non hanno evidenziato differenze significative tra le due metodiche (Tabella 2). La metodica IFI ha evidenziato una tendenza ad una maggiore frequenza di falsi positivi, tuttavia con una concordanza complessiva molto elevata, soprattutto per i soggetti VHR, HR e LR (Tabella 3).
Conclusioni. I risultati di questo studio preliminare hanno evidenziato come in una coorte di soggetti con sospetto di connettivite l'esecuzione di un test ANA con metodica di riferimento (IFI) o con metodica automatizzata (CLIA) sia sostanzialmente sovrapponibile in termini di sensibilità e specificità. Sebbene la metodica IFI rimanga il test di riferimento per la maggiore sensibilità, in soggetti con sospetto di connettivite non sembra fornire capacità diagnostica superiore rispetto al test CLIA.
Questi dati, se confermati su casistica più ampia con maggior numero di pazienti con connettiviti meno frequenti, potrebbero definire un percorso di diagnostica di laboratorio personalizzato in funzione del fenotipo clinico pre-test, allo scopo di ottimizzare le risorse sanitarie e la qualità del percorso diagnostico.

Tabella 1

Fattori maggiori: scleroderma pattern alla videocapillaroscopia, papule di Gottron, Sclerodattilia, Ulcere digitali, rash eliotropo, sclerosi cutanea, mani da meccanico, lupus eritematoso cutaneo, fenomeno di Raynaud, Puffy fingers, vasculite, porpora, anemia emolitica, storia di interstiziopatia polmonare, evidenza ecografica di scialoadenite cronica, storia di tumefazione delle ghiandole salivari, episodi di pericardite, incremento del CPK (≥ 3 volte la norma, orticaria vasculitica, evidenza ecografica di flogosi articolare, ipostenia muscolare prossimale, ipocomplementemia C3 e/o C4
Fattori minori: leucopenia, multipli episodi di pleurite, crepitazioni polmonare bi-basali, evidenza clinica di flogosi articolare, ipergammaglobulinemia, trombocitopenia, artralgie infiammatorie, fotosensibilità, test di Schirmer < 5 mm, aftosi orale ricorrente, neutropenia, episodi di trombosi arteriosa o venosa non provocata, poliabortività (almeno 3 aborti < 10 settimane o almeno 1 aborto > 10 settimane), teleangectasie, PAPs > 35 mmHg all'ecocardiogramma, livedo Reticularis/Racemosa, uveite, storia di tumefazione articolare, ulcere genitali ricorrenti, sclerite, alopecia, dolorabilità articolare all'esame obiettivo, disfagia, xerostomia (riferita), xeroftalmia (riferita), tenosinovite all'esame obiettivo, cheratite, bocca urente, eclampsia, familiarità per connettivite, lesioni cutanee sospette ma non tipiche, eritema pernio, reflusso gastro-esofageo, parestesie, acrocianosi, cefalea, mialgie, singolo aborto spontaneo < 10 settimane, astenia.

Tabella 2

Whole Population			
IFI (Pos ≥ 1:160)		CLIA	
Sens	Spec	Sens	Spec
0.82	0.80	0.91	0.86
Very High Risk (Major Factors ≥ 2)			
IFI (Pos ≥ 1:160)		CLIA	
Sens	Spec	Sens	Spec
1.0	0.80	1.0	0.80
High Risk (Major Factors = 1)			
IFI (Pos ≥ 1:160)		CLIA	
Sens	Spec	Sens	Spec
1.0	0.77	1.0	0.91
Intermediate Risk (Major Factors = 0, Minor Factors ≥ 3)			
IFI (Pos ≥ 1:160)		CLIA	
Sens	Spec	Sens	Spec
0.63	0.76	0.75	0.83
Low Risk (Major Factors = 0, Minor Factors = 1-2)			
IFI (Pos ≥ 1:160)		CLIA	
Sens	Spec	Sens	Spec
1.0	0.83	1.0	0.89

Tabella 3

Whole Population			
		IFI (Pos ≥ 1:160)	
		Positive	Negative
CLIA (Pos > 20 UI/ml)	Positive	28 (18.9)	10 (6.8)
	Negative	15 (10.1)	95 (64.2)
Concordance rate = 0.831			
McNemar test p = 0.424			
Very High Risk (Major Factors ≥ 2)			
		IFI (Pos ≥ 1:160)	
		Positive	Negative
CLIA (Pos > 20 UI/ml)	Positive	5 (55.6)	0
	Negative	0	4 (44.4)
Concordance rate = 1.0			
McNemar test p = 1.0			
High Risk (Major Factors = 1)			
		IFI (Pos ≥ 1:160)	
		Positive	Negative
CLIA (Pos > 20 UI/ml)	Positive	9 (30)	1 (3.3)
	Negative	4 (13.3)	16 (53.3)
Concordance rate = 0.833			
McNemar test p = 0.375			
Intermediate Risk (Major Factors = 0, Minor Factors ≥ 3)			
		IFI (Pos ≥ 1:160)	
		Positive	Negative
CLIA (Pos > 20 UI/ml)	Positive	6 (13.6)	6 (13.6)
	Negative	6 (13.6)	26 (59.1)
Concordance rate = 0.727			
McNemar test p = 1.0			
Low Risk (Major Factors = 0, Minor Factors = 1-2)			
		IFI (Pos ≥ 1:160)	
		Positive	Negative
CLIA (Pos > 20 UI/ml)	Positive	6 (10.9)	2 (3.6)
	Negative	5 (9.1)	42 (76.4)
Concordance rate = 0.873			
McNemar test p = 0.453			

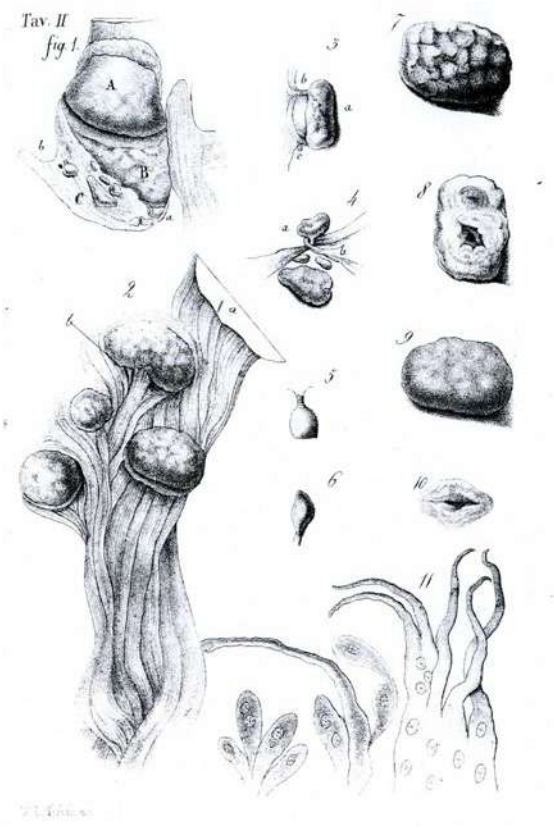
INDEX

PO:27:158

CONTRIBUTI ITALIANI NELLA STORIA DEI 'CORPI MOBILI ARTICOLARI'

F. Cozzi [1,2], P. Marson [2], A. Cozza [2], A. Perez-Negrete [2], L. Punzi [2]
[1]Medicina Generale, Ospedale Villa Salus, Mestre, Venezia; [2]Istituto di Storia della Reumatologia, Venezia

Scopo del lavoro. I "corpi mobili articolari" ["rice bodies" o "corpora oryzoidea"] si possono reperire in alcune condizioni morbose come la condromatosi articolare, l'osteocondrite dissecante, in corso di fratture osteocondrali, oppure nell'artrite reumatoide, nell'osteoartrosi e nell' artrite tubercolare. Lo studio ha inteso analizzare alcuni contributi scientifici della medicina italiana sull'argomento.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati alcuni lavori italiani dell'Ottocento nei quali sono descritti e discussi i "corpi mobili articolari".
Risultati. Oltre al caso descritto da Giovanni Battista Morgagni nel 1761 [De Sedibus, Ep. Anat. LVII e LXIX]1, di particolare interesse sono due testi di Luigi Amabile [Studio su corpi mobili articolari (1858) e Nuovo studio su corpi mobili articolari (1870)] nei quali l'autore campano - noto anche per i suoi studi storici sul filosofo Tommaso Campanella (1568-1639) - fornisce una classificazione patogenetica e topografica [I. Da sangue travasato e materiali essudati. II. Da "scontinuità" di parti preesistenti normali. III. Da vegetazione iperplastica e neoplastica: nella cartilagine, nel periostio del colletto osseo, nel connettivo sottosinoviale, nella sinoviale], oltre che una accurata descrizione del quadro clinico ["dolori", "fluttuazione (…) dovuta al versamento sieroso", "sensazioni di scricchiolio, di scroscio", "indebolimento graduale della funzione e difficoltà de' movimenti"]. Il testo del 1870, inoltre, è corredato da un ricco repertorio iconografico, qui esemplificato nella Fig. 1. Altri contributi italiani, che si collocano in particolare nell'ambito della condromatosi articolare, sono opera di Paolo Mori Lazzari ["Cartilagine semi-ossea morbosamente formatasi nell'articolazione del ginocchio", 1806] e di Rocco Gritti, chirurgo lombardo noto soprattutto per le tecniche di amputazione degli arti inferiori ("Di alcuni tumori fibro-condromatosi riscontrati nell'articolazione scapulo-omerale", 1858).
Conclusioni. La medicina italiana dell'Ottocento si conferma un patrimonio di osservazioni clinico-patologiche, anche in ambiti di patologia reumatologica di non frequente osservazione, grazie a contributi che testimoniano una profonda capacità d'analisi e di classificazione nosologica.



BIBLIOGRAFIA

1. Marson P et al. Aspetti reumatologici dell'opera di Giovanni Battista Morgagni. Reumatismo 2005; 57 (Suppl. 3): 227-33.

INDEX

PO:27:159

PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI AL PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QTc IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA ALL'ESORDIO

A. Colangelo [1], R. Accioli [2], V. Salvini [2], L. Bruno [1], R. Dal Pozzolo [1], F. Tromby [1], G. Cruciani [1], M. Nicchi [1], B. Pianese [1], G. Cafaro [1], C. Perricone [1], R. Gerli [1], P.E. Lazzerini [2], E. Bartoloni Bocci [1]
[1]SC Reumatologia. Università di Perugia; [2]Divisone di Medicina Interna e Geriatria. Università di Siena

Scopo del lavoro. Evidenze crescenti dimostrano come nelle malattie infiammatorie sistemiche, in primis l'artrite reumatoide, il prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) sia associato all'attività di malattia e ad un incrementato rischio di aritmie ventricolari, mediante effetti diretti delle citochine infiammatorie sull'elettrofisiologia cardiaca. Tra le patologie infiammatorie sistemiche, la polimialgia reumatica (PMR) rappresenta un interessante modello di infiammazione acuta con massivo rilascio di citochine infiammatorie. Vi è evidenza che tali pazienti presentano, all'esordio, un aumento della aortic stiffness, direttamente correlata ai marcatori di infiammazione sistemica, e che tale parametro si riduce significativamente dopo un mese di corticosteroidi. Recentemente, sono riportati casi di aritmie ventricolari maligne QT-dipendenti, come la tachicardia ventricolare a Torsione di Punta, in pazienti con PMR. Al momento non vi sono studi che hanno valutato il QTc e la sua relazione con i parametri infiammatori nella PMR.
Scopo dello studio è stato valutare, in pazienti con PMR all'esordio, l'andamento del QTc, la sua associazione con parametri infiammatori e di attività di malattia e l'effetto di 4 settimane di terapia steroidea su tali variabili.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti con PMR all'esordio (criteri ACR/EULAR 2012). All'inclusione sono state raccolte variabili demografiche, fattori di rischio cardiovascolari, misure specifiche di attività di malattia (PMR activity score [AS], visual analogue scale for physician [VAS-ph], visual analogue scale for pain [VAS-p], ability to elevate the upper limbs [EUL]), elettroliti sierici e parametri di infiammazione (VES, PCR). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a registrazione ECG per analisi del QTc all'esordio di malattia. Tutte le suddette procedure sono state ripetute dopo 4 settimane di terapia con prednisone 15 mg/die.
Risultati. Sono stati inclusi 29 pazienti (età media 74.8±7.6 anni, 66% F). All'esordio di malattia, il QTc risultava prolungato (>440 ms) in circa 1/5 dei casi (17%). Dopo 4 settimane di prednisone si osservava una riduzione di 2,5 volte della prevalenza di QTc lungo (4%), una significativa riduzione della durata del QTc (424.0±17.4 vs 413.1±19.3, p<0.001) (mediana -12,6 ms), dei parametri infiammatori e delle misure di attività di malattia (Tabella 1). La riduzione del QTc correlava significativamente con la riduzione di PCR e VES (Figura 1A e 1B) e con la riduzione dei punteggi di attività della malattia (PMR-AS, VASph, VASp) (Figura 2 A-C).
Conclusioni. Tali risultati consentono di evidenziare, per la prima volta, che nei pazienti con PMR all'esordio si osserva un prolungamento dell'intervallo QTc e che tale parametro si normalizza rapidamente con il controllo dell'attività di malattia e lo spegnimento dei parametri di flogosi. Sebbene transitorie, tali alterazioni potrebbero esporre questi pazienti ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne, rafforzando ulteriormente l'ipotesi che un rapido controllo dello stato infiammatorio possa contribuire a ridurre significativamente tale rischio.

Variabile	Baseline	4 settimane	p
PCR, mg/dl (≤ 0.5)	4.3±3.2	0.5±0.5	<0.001
VES, mm/h (≤ 20)	58.7±38.3	15.8±12.1	<0.001
PMR-AS, pts	26.3±8.2	3.4±2.2	<0.001
VASph, pts	6.1±1.8	0.8±1.4	<0.001
VASp, pts	7.7±1.5	1.4±1.5	<0.001
EUL, pts	0.8±1.0	0.0±0.0	<0.001
QT,ms	390.7±29.8	402.2±29.7	0.026
RR,ms	855.8±135.1	958.5±158.6	<0.001
Heart rate, bpm	71.8±11.3	64.5±12.5	<0.001
QTc, ms	424.0±17.4	413.1±19.3	<0.001
QTc prolongation >440 ms, n	5 (17%)	2 (7%)	0.08
Potassio, mEq/L (r.v.3.5-5.5)	4.4±0.3	4.4±0.5	0.67
ipokaliemia (<3.5 mEq/L), n	1 (4%)	0	0.31
Calcio, mg/dl (r.v.8-11)	9.5±0.4	9.1±0.6	0.032
ipocalcemia (<8 mg/dl), n	0	1 (4%)	0.31
Magnesio, mg/dl (r.v.1.5-2.5)	1.9±0.3	2.0±0.3	0.008
ipomagnesemia (<1.5 mg/dl), n	2 (7%)	2 (7%)	1.0

Tabella 1.

PMR: Polymyalgia rheumatica; PMR-AS: PMR activity score; VASph: visual analogue scale for physician's assessment; VASp: visual analogue scale for pain; EUL: ability to elevate the upper limbs; PCR: proteina C-reattiva; VES: velocità eritrosedimentazione; pts: points; QT: QT-intervallo; RR: RR intervallo; QTc: heart rate corrected QT-interval (Bazett's formula).
I valori sono espressi come media ± deviazione standard.
Le differenze sono state valutate mediante il test "t" di Student a due code o il test per coppie abbinate di Wilcoxon a due code per variabili quantitative e mediante il test McNemar per variabili qualitative.

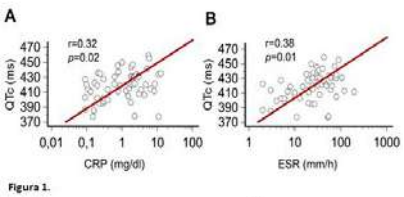


Figura 1.

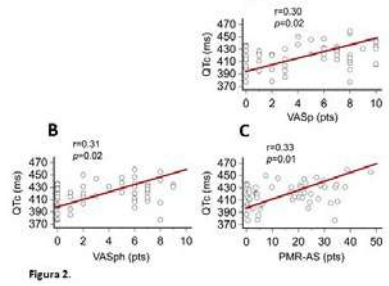


Figura 2.

INDEX

PO:27:160

IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENTS DO NOT INFLUENCE PROGRESSION OF MGUS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT AUTOIMMUNE DISORDERS: PRELIMINARY DATA FROM A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER STUDY

N. Sgherza [1], P. Curci [1], G. Di Carlo [1], A. Capozzi [1], D. Grande [1], F. Baldassarre [1], O. Magazzino [2], C. Presicce [1], S. Rasola [1], A. Russo Rossi [1], R. Rizzi [1], P. Musto [1]
[1]Ematologia con Trapianto, Bari; [2]Reumatologia, Bari

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a "premalignant" condition occurring in approximately 3-5% of persons 50-70 year-old, respectively.
MGUS does not require any treatment and is defined by the presence of a serum monoclonal protein (M-protein) at a concentration of less than 3/dL, bone marrow clonal plasma cells less than 10% and absence of CRAB/SLIM"myeloma-defining" criteria. Interestingly, MGUS is often reported coexistent to autoimmune disorders (rheumatologic, inflammatorybowel disease, neurologic, skin and others), where "biologic", specific immunosuppressive therapies are frequently required. In this setting, however, limited data are available concerning a possible impact of these drugs on MGUS progression while, in our clinical practice, hematologists are instead frequently asked to answer to this question. Therefore, we retrospectively evaluated the trend of M-protein in 23 MGUS patients followed at our institution and, at the same time, under treatment for autoimmune disorders. Onlypatients with measurable M-protein and non-IgM isotype were included in the analysis; their clinical characteristics are summarizedin (Table 1).
The median age was 65 years (range: 29-83), with a female predominance (69.6%). Regarding MGUS risk-stratification according to Mayo Clinic model, all patients scored as low or low/intermediate risk, while IgG kappa was the most frequent isotype (52.2%). Regarding concomitant autoimmune diseases, 19 patients (82.6%) were affected by rheumatologic disorders, 2 (8.7%) by inflammatory bowel diseases, 2 (8.7%) by neurologic diseases. Specific treatments for these disorders included immunosuppressive drugs and biological agents, sometimes associated. With a median time of observation of approximately 49 months (range: 4-174), no significant difference (p=0.51, Mann-Whitney test) was reported in M-protein concentration and no patient developed multiple myeloma. Likewise, no decrease in M-component was observed, independently upon the efficacy of the treatment, thus suggesting no relationship between MGUS and underlying autoimmune disorders.
These data are apparently reassuring, as they would not support a link between MGUS progression and treatments necessary for contemporary autoimmune diseases. Studies on a larger number of patients with extended follow-up are ongoing to achieve greater generalizability of our preliminary findings: updated results will be presented at the meeting.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with MGUS and autoimmune diseases

Median age, years (range)	65 (29-83)
Gender, n. (%)	
Female	16 (69.6)
Male	7 (30.4)
M-protein isotype, n. (%)	
IgG kappa	12 (52.2)
IgG lambda	5 (21.7)
IgG kappa + IgG lambda	3 (13)
IgA lambda	2 (8.7)
IgA lambda + IgGk	1 (4.4)
MGUS risk*, n. (%)	
0 Low	20 (87)
1 Low-intermediate	3 (13)
Autoimmune disease	
Rheumatologic, n. (%)	**19 (82.6)**
Rheumatoid Arthritis	5
Psoriasic Arthritis	11
Lupus Erithematosus Sistemic	2
Pleuropericarditis	1
Inflammatory bowel disease, n. (%)	**2 (8.7)**
M. di Chron	1
Inflammatory bowel disease	1
Neurologic, n. (%)	**2 (8.7)**
Multiple Sclerosis	2
Current autoimmune disease regimen, n. patients	
Contains immunosuppressive drugs	
Methotrexate	12
Hydroxychloroquine	3
Leflunomide	3
Salazopyrine	5
Colchicine	1
Ciclosporin	3
Contains biological drugs	
anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab)	3
anti-TNF (adalimumab, etanercept, certolizumab, infliximab, belimumab)	7
anti-IL (tocilizumab, anakinra, ustekinumab)	4
Median duration of follow-up, months (range)	49 (4-174)
Variations in the M-protein level, between the beginning and the end of the follow-up p-Value (Mann–Whitney test)	0.51 (N.S.)

INDEX

PO:27:161

IBD E MANIFESTAZIONI EXTRA-INTESTINALI ARTICOLARI CON EARLY REFERRAL REUMATOLOGICO: CASISTICA DI UN CENTRO SPOKE IN FRIULI VENEZIA GIULIA

G. Del Frate [1], T. Del Bianco [2], A. Quaglia [2], M.C. De Cesare [2], R. Zoratti [1], F. Comelli [2]
[1]SOC Medicina, Ospedale di Palmanova, ASUFC, Palmanova; [2]SOS Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale di Palmanova, ASUFC, Palmanova

Introduzione. Nel caso di specifici red flag, dovrebbe essere tempestivamente eseguito un appropriato invio dei pazienti con sospetta IBD e SpA rispettivamente al gastroenterologo e al reumatologo. La possibilità che tali valutazioni vengano eseguite in tempi appropriati è conveniente non solo nei centri Hub, ma anche nei centri spoke/ospedali periferici per i casi meno gravi e complessi.
Il recente disegno di Legge n. 946 in materia di riorganizzazione e potenziamento dei servizi sanitari in ambito reumatologico è un passo importante volto all'assistenza reumatologica più prossima alla residenza.
Questo poster vuole presentare la casistica di pazienti affetti da IBD e coinvolgimento extra-intestinale (in particolare articolare, ma anche cutaneo e oculare) seguiti presso l'ambulatorio gastroenterologico e reumatologico in un centro spoke di Palmanova (Udine) in Friuli Venezia Giulia.
Casistica. Sono stati seguiti 8 pazienti con prima valutazione reumatologica nel corso del 2023 per un totale di 5 donne e 3 uomini; età media 52 anni; tempo da diagnosi di IBD 18 anni (3-36 anni). 4 pazienti sono affetti da RCU e 3 da Morbo di Crohn. In 7/8 casi la valutazione reumatologica è stata eseguita entro 12 settimane dall'esordio/recidiva dei sintomi. In 5 pazienti la malattia intestinale era in remissione; in 3 pazienti era in fase di attività.
I coinvolgimenti extraintestinali sono stati i seguenti: 6/8 coinvolgimento articolare (spondiloentesoartriti a coinvolgimento assiale e periferico o prevalentemente periferico); 3/8 cutaneo (eritema nodoso, dermatomiosite, psoriasi e dermatite atopica); 3/8 oculare (uveite; cheratocongiuntivite sicca nel contesto di ANA positività).
Per quanto riguarda l'approccio terapeutico per la sintomatologia articolare: in 1 paziente è stato avviato adalimumab con risoluzione; in 2 pazienti, in cui il coinvolgimento extra-intestinale si verificava in concomitante riacutizzazione del quadro intestinale in corso di terapia biologica, è stato fatto shift a terapia con jak inibitore (tofacitinib, upadacitinib) con effetto. In 1 paziente è stata avviata salazopirina con successo. In 2 casi è stato sufficiente un ciclo steroideo per il controllo della sintomatologia articolare periferica con successiva remissione. In 1 caso la sintomatologia articolare è in controllo con FANS. In 1 caso la sintomatologia si è risolta con iniezioni locali di steroide.
Conclusioni. Il poster vuole confermare quanto sia eterogeneo il coinvolgimento extra-intestinale in corso di IBD e l'importanza della condivisione delle strategie terapeutiche con gli altri specialisti e della terapia tailored sul paziente; che la pronta valutazione reumatologica nei pazienti con tale sintomatologia sia una strategia vincente anche nei centri periferici; che un tempestivo corretto inquadramento e gestione terapeutica permette un rapido miglioramento dei sintomi, meno giorni di assenza dal lavoro e, da non sottovalutare, una migliore percezione dell'assistenza sanitaria.

INDEX

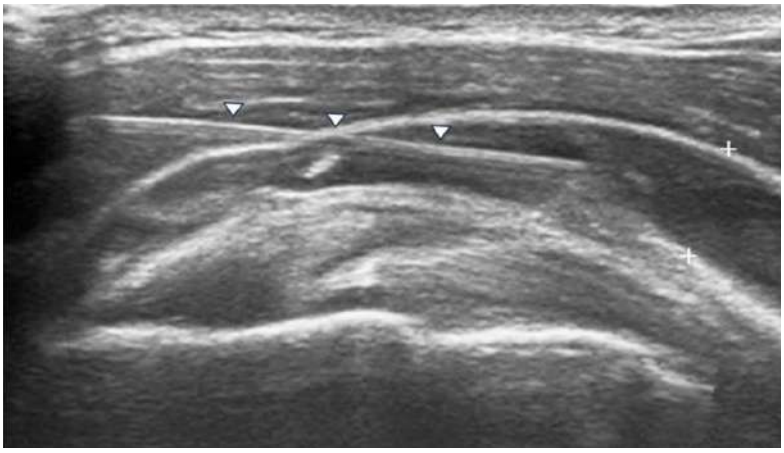
PO:27:162

ULTRASOUND DEFINITION OF SUBACROMIAL CHRONIC

S.G. Al Khayyat [1], S.M. Stella [2], C. Trentanni [3], P. Falsetti [1], A. Del Chiaro [4], B. Frediani [1], S. Galletti [5]
[1]Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Rheumatology Unit, University of Siena; [2]Department of Clinical and Experimental Medicine, SIUMB Advanced School for Musculoskeletal Ultrasound, University Post-, Pisa; [3]Azienda Ospedaliera Carlo Poma-ASST, Mantova; [4]Orthopaedic and Traumatology Operating Unit, San Luca Hospital, Lucca; [5]Musculoskeletal Ultrasound, SIUMB School of Bologna, Maggiore Hospital, Bologna

Purpose. The shoulder pain is one of the main causes that lead the patient to medical evaluation. Today, the ultrasound (US) represents an essential tool in the orthopaedical, rheumatological and rehabilitative setting to address the musculoskeletal causes of pain. Amongst the commonest causes of shoulder complains lay the frequent subacromial chronic bursitis (SACB). In this condition, the thickening of the bursal walls and subsequent fusion of the two synovial sheets leads to the reciprocal loss of bursal walls gliding under the subacromial space and consequently pain. This condition represents a common cause of shoulder pain and may be easily addressed by musculoskeletal sonographers. The purpose of this paper will be to describe the US appearance of SACB and to evaluate the efficacy of US-guided hydrodilation in its treatment.

Methods. We included patients with painful shoulder attending our outpatient clinic for shoulder complains with the diagnosis of SACB with a bursal wall >1.5 mm. A group was treated via US-guided hydrodilation, while the control group was treated via a classical blind approach using triamcinolone acetonide. Both groups underwent the same rehabilitation program following the injections. The shoulder functionality was assessed via qDASH questionnaire at baseline, days 3, 7, 14, 30, 60, and 90. A $p < 0.05$ was considered significant.
Results. Both groups displayed a significant reduction of pain; nevertheless, in the group treated with US-hydrodilation, there was no need for re-treatment.
Conclusions. The US-guided hydrodilation for SACB should be the preferred technique to detach bursal walls and improve patient symptoms, since it requires fewer invasive maneuvers.



INDEX

PO:28:163 - PO:28:178 SESSIONE POSTER

REUMATOLOGIA PEDIATRICA

INDEX

PO:28:163

IL RUOLO PROTETTIVO DEL METOTREXATO NEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE E UVEITE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO SU OLTRE 100 PAZIENTI

C. Iannone [1,2], S. Costi [3], S. Germinario [1,2], A. Amati [1,2], M.V. Gattinara [3], C.B. Chighizola [2,3], E. Miserocchi [4], A. Marino [3], R. Caporali [1,2]
[1]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Clinica Reumatologica, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [3]Asst Gaetano Pini-CTO, UOC Reumatologia Pediatrica, Milano; [4]Ospedale Vita e Salute San Raffaele, Dipartimento di Oftalmologia, Milano

Scopo del lavoro. L'uveite è la manifestazione extra-articolare più comune dell'artrite idiopatica giovanile (U-AIG), che si verifica fino al 20% dei bambini con AIG, specialmente nel sottotipo mono-oligoarticolare ANA+. L'U-AIG si presenta come un'uveite anteriore asintomatica, cronica e bilaterale. Fino al 38% dei pazienti sviluppa un grave deterioramento visivo o cecità, dei quali l'edema maculare cistoide è la causa più comune. L'infiammazione cronica porta anche a complicanze oculari irreversibili come cataratta, glaucoma e maculopatia, influenzando la qualità della vita di questi pazienti fin dalla giovane età. L'identificazione precoce e il trattamento aggressivo sono fondamentali per prevenire le sequele nell'U-AIG.
Il metotrexato (MTX), in assenza di uveite, è di solito utilizzato nel trattamento del sottotipo poliarticolare di AIG, nel quale quest'ultima compare meno frequentemente. Questo studio si prefiggeva di indagare il ruolo del MTX nella gestione dei pazienti con U-AIG e se questo possa influenzare il decorso della malattia oculare.
Metodi. È stata effettuata un'analisi retrospettiva di una coorte monocentrica di pazienti con U-AIG con un follow-up di almeno 6 mesi. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state analizzate mediante metodi statistici descrittivi standard. Le variabili cliniche e i trattamenti farmacologici sono stati correlati mediante il test non parametrico di Spearman.
Risultati. Sono stati analizzati 136 pazienti con U-AIG. 103 pazienti (75%) erano di sesso femminile, 132 erano ANA positivi (97%). La durata mediana della malattia era di 17,22 anni (IQR 13,52). 125 (92%) pazienti hanno ricevuto il trattamento con MTX e 96 (70,5%) farmaci biologici (bDMARD) e/o sintetici mirati (tsDMARD) (Tabella 1). Di questi pazienti, 35 (25%) stavano già ricevendo il trattamento con MTX (onMTX) al momento della diagnosi di uveite. In questo gruppo, la presenza di complicanze all'esordio (p=0,002) e a lungo termine (p=0,002) e interventi chirurgici (p=0,008) era significativamente inferiore rispetto al gruppo di pazienti che non ricevevano MTX al momento della diagnosi. Inoltre, l'età all'esordio dell'uveite (onMTX 7,4; offMTX 5,2; p=0,07), l'età all'ultima uveite (onMTX 12,6; offMTX 16,4), il numero di riacutizzazioni (onMTX 9,6; offMTX 5,4; p=0,007) e gli interventi chirurgici (onMTX 0,55; offMTX 0,09; p=0,009) erano significativamente diversi tra i due gruppi. Infine, i pazienti onMTX avevano meno probabilità di effettuare un'escalation terapeutica rispetto a quelli offMTX (p=0,04). I pazienti onMTX presentavano i fattori di rischio più comuni per lo sviluppo dell'uveite: l'82% erano donne, 35 (100%) ANA+ e 28 (80%) presentavano il sottotipo oligoarticolare.

Median Age at Diagnosis (IQR) 4.72 years (2.64 - 7.87)	
Sex (Female)	75.0% (102/136)
ANA Positivity	97.3% (132/135)
Uveitis subtype	
Anterior Uveitis	99.3% (134/135)
Posterior Uveitis	8.1%
Sequeale	
Synechiae	35
Band-shaped keratopathy	27
Cataract	22
Cystoid Macular Edema	14
Retinal Vasculitis	1
Legal Blindness	1
AIG Subtype	
Oligoarticular	80.9% (110/136)
Poliarticular RF-	14.0% (19/136)
Poliarticular RF+	2.2% (3/136)
Systemic	(1/136)
ERA	(124/134)
Therapy	
Methotrexate	92.5% (125/136)
No systemic treatment	8.8% (12/136)
bDMARD/tsDMARD	70.5% (96/136)
b/tsDMARD adminstration	
Adalimumab	71
Infliximab	29
Etanercept	19
Golimumab	16
Tocilizumab	14
Rituximab	7
Abatacept	5
Certolizumab	4
Tofacitinib	2
Secukinumab	1
Baricitinib	1

Conclusioni. I dati preliminari di questo studio dimostrano che, a parità di caratteristiche di malattia, il MTX non solo ritarda l'insorgenza dell'uveite nei pazienti con AIG, ma svolge anche un ruolo protettivo riducendo il numero di riacutizzazioni della malattia, lo sviluppo di sequele a breve e lungo termine e la necessità di referral chirurgico. Inoltre, i pazienti onMTX effettuvano meno spesso un'escalation terapeutica.

INDEX

PO:28:164

ANALISI DESCRITTIVA MONOCENTRICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN AD ESORDIO INFANTILE

V. Gerli [1,3], F. Baldo [2], A. Marino [2], M.V. Gattinara [2], S. Costi [2], C.B. Chighizola [1,2], R. Caporali [1,3]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST G. Pini-CTO, Clinica Reumatologica Pediatrica, Milano; [3]ASST G. Pini-CTO, UOC di Clinica Reumatologica, Milano

Scopo del lavoro. Lo studio ha l'obiettivo di fornire un'analisi dettagliata delle manifestazioni cliniche e delle strategie terapeutiche utilizzate in una coorte di pazienti affetti da sindrome di Sjögren a esordio infantile, la quale rappresenta una condizione rara, che a differenza della forma adulta, ha una ricerca limitata riguardo la gestione e gli esiti a lungo termine di malattia.
Materiali e metodi. È stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche del nostro centro nel periodo tra il 1991 il 2024, includendo quattordici pazienti con sindrome di Sjögren primaria ad esordio infantile, con un rapporto maschi-femmine di 3:11, un'età mediana all'esordio di malattia di 10,8 anni e di 14,9 anni alla diagnosi.
Risultati. Cinque dei 14 pazienti avevano una storia familiare positiva per malattie autoimmuni e in particolare per fenomeno di Raynaud, AR, SpA, LES e malattia autoimmune della tiroide. I sintomi iniziali più comuni erano tumefazione delle ghiandole salivari in 6 pazienti e parotite ricorrente in 5. A seguire le manifestazioni cutanee includevano 3 casi di porpora, 2 casi di eritema nodoso e 3 altri tipi di eruzioni cutanee. Alla diagnosi, 8 dei 14 pazienti riportavano xeroftalmia, sebbene solo 3 avessero un test di Schirmer positivo. L'ecografia delle ghiandole salivari ha documentato una scialoadenite in 8 casi, mentre le biopsie delle ghiandole salivari, effettuate su 7 pazienti, hanno rivelato in tutti un quadro di scialoadenite linfocitica. Tutti i pazienti risultavano positivi per ANA, 6 per FR e 9 presentavano un'ipergammaglobulinemia. Dodici risultavano positivi ad anti-SSA-Ro, e tra i 2 pazienti rimanenti, uno era positivo solo ad anti-SSB-La (per un totale di 7 positivi agli anti-SSB-La). Durante un periodo medio di follow-up di 7,8 anni, 13 dei 14 pazienti sono stati trattati con idrossiclorochina (HCQ), 5 hanno ricevuto steroidi orali, 4 hanno ricevuto metotrexato (MTX), 1 azatioprina (AZA), 5 sono stati trattati con rituximab (RTX), 1 con belimumab. Gli effetti collaterali principali legati alla terapia includevano ipogammaglobulinemia dopo RTX, (1 caso), intolleranza gastrica a MTX (1 caso) e telogen effluvium attribuito a HCQ (1 caso). Il punteggio medio dell'European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) è diminuito da 5 a 2,9, indicando una riduzione dell'attività della malattia nel tempo.
Conclusioni. Lo studio ha pertanto evidenziato come vi sia stato un significativo ritardo diagnostico fra l'inizio dei sintomi e la diagnosi, per la quale ad oggi l'ecografia delle ghiandole salivari rappresenta uno strumento molto importante. Nei pazienti con malattia all'esordio inoltre è stata evidenziata la presenza di ANA, anticorpi anti-SSA e anti-SSB, ipergammaglobulinemia e manifestazioni ricorrenti a carico delle ghiandole salivari. Infine, il trattamento con steroidi orali, HCQ e RTX ha mostrato un'efficacia e un profilo di sicurezza accettabili, sottolineando l'importanza di un monitoraggio costante dei pazienti.

INDEX

PO:28:165

SINDROME SAPHO PEDIATRICA: COME LE MANIFESTAZIONI CUTANEE INFLUENZANO PROGNOSI E RISPOSTA ALLE TERAPIE. UNO STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

C. Matucci Cerinic [1], A. Attico [2], C. Malattia [1], A. Consolaro [1], S. Rosina [1], L. Breda [3], S. La Bella [3], M. Cattalini [4], F. Ricci [4], G. Conti [5], A. Civino [6], L. Baldini [7], F. Licciardi [7], A. Insalaco [8], F. La Torre [9], S. Pastore [10], G. Filocamo [11], G.B. Beretta [11], F. Biscaro [12], A. Miniaci [13], E. Marrani [14], G. Simonini [14], A. Pistorio [15], S. Volpi [1], R. Caorsi [1], N. Ruperto [16], G. Viglizzo [17], M. Gattorno [1]

[1]UOC Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie, IRCCS Istituto Gaslini; Dinogmi, Università di Genova; [2]Ospedale Universitario di Ferrara, Dip. Scienze Mediche, Pediatria, Ferrara; [3]Dipartimento di Pediatria, Università G. D'Annunzio Di Chieti-Pescara, Chieti; [4]Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili, Brescia; [5]AOU Policlinico G. Martino, Unità di Nefrologia e Reumatologia Pediatrica, Messina; [6]Reumatologia e Immunologia Pediatrica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce; Ospedale Regina Margherita, Divisione di Immunoreumatologia Pediatrica, Torino; [8]IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Reumatologia, ERN-Rita Center, Roma; [9]Servizio di Reumatologia Pediatrica, UOC Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari; [10]Istituto Salute Materno-infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; [11]Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Reumatologia Pediatrica, Milano; [12]UO Pediatria, Ospedale Civile Ca Foncello, Treviso; [13]Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, [14]Ospedale pediatrico Meyer IRCCS, Unità Reumatologia; Neurofarba, Università di Firenze; [15]Unità biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [16]UO Centro Trial, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, [17]Dermatologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Scopo. La sindrome SAPHO pediatrica (pSAPHO) è caratterizzata da ostemielite cronica non-batterica (CNO) associata a manifestazioni dermatologiche (pustolosi Palmo-plantare (PPP), psoriasi volgare (PV), acne, idrosadenite suppurativa (HS), pioderma gangrenoso). Recentemente sono stati proposti due fenotipi di malattia sulla base delle manifestazioni cutanee:

1) gruppo acne-HS (sesso maschile, esordio età puberale con cute refrattaria e multiple linee di terapia);
2) gruppo PPP-PV (sesso femminile, esordio pre-pubere con manifestazioni osteoarticolari).

L'obiettivo di questo lavoro è confermare la presenza di questi cluster di pSAPHO in una coorte italiana multicentrica confrontandoli con pazienti senza manifestazioni cutanee.

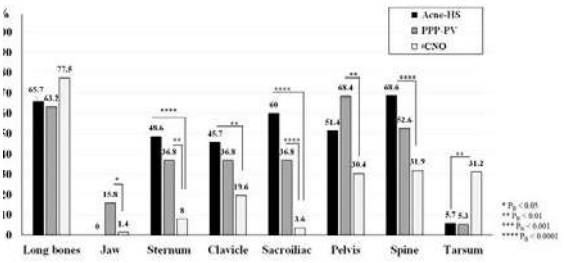
Metodi. Sono stati arruolati pazienti SAPHO secondo i criteri di Kahn modificati, con età di esordio inferiore ai 18 anni. I pazienti sono stati arruolati nel Registro Eurofever e sono stati poi divisi sulla base delle manifestazioni cutanee in un Gruppo Acne-HS e un Gruppo PPP-PV e comparati con un gruppo di CNO senza manifestazioni cutanee. La comparazione delle frequenze tra gruppi è stata eseguita con il test chi Quadro o con il Fisher esatto a seconda delle frequenze attese.

Risultati. 54 pSAPHO con manifestazioni cutanee (35 acne-HS e 19 PPP-PV) sono stati comparati con 167 CNO. Nel Gruppo Acne-HS 82.9% dei pazienti erano maschi, con esordio caratterizzato dalla comparsa di manifestazioni cutanee (età mediana 13.3 anni), seguita dalla comparsa nell'anno successivo di sintomi ossei. Nel Gruppo PPP-PV, 84.2% erano femmine, con esordio di malattia con sintomi osteoarticolari (età mediana di 10.2 anni), seguiti dalla comparsa di manifestazioni cutanee nell'anno successivo. Nella coorte CNO non erano presenti differenze di genere (età mediana esordio 9.5 anni). Tra i 3 gruppi è stata rilevata una differenza significativa in termini di sesso (p<0.0001), ed età di esordio (p<0.0001) (Fig. A). Tutti i pazienti presentavano un coinvolgimento delle ossa lunghe, mentre è stato rilevato un prevalente interessamento assiale nei pazienti con interessamento cutaneo rispetto alla CNO, (acne-HS maggiore coinvolgimento sterno-clavicole-colonna-sacroiliache, PPP-PV pelvi) (Fig. B). Nel gruppo CNO sono stati utilizzati FANS (84%), methotrexate (MTX) (20%), e salazopirina (SSZ) (30%), nel 48.5% bifosfonati (BP), e nel 16% un biologico. Nel Gruppo PPP-PV, il 50% ha richiesto l'utilizzo di BP, 20% MTX e 30% SSZ, e nel 60% di pazienti è stato aggiunto un biologico per il controllo dei sintomi ossei. Nel gruppo acne-HS si è reso necessario l'uso di steroidi nel 54.3% di pazienti, e di biologici nell'80% per controllare i sintomi cutanei refrattari alle terapie convenzionali (combinazione Adalimumab/MTX la più efficace).

A

	Acne-HS-PG [N = 35] N. (%)	PPP-PV [N = 19] N. (%)	CNO [N = 167] N. (%)	P
Male	29 (82.9 %)	3 (15.8 %)	69 (41.3 %)	< 0.0001*
Female	6 (17.1 %)	16 (84.2 %)	98 (58.7 %)	
	Median (1st – 3rd quartile)	Median (1st – 3rd quartile)	Median (1st – 3rd quartile)	
Age at onset (years)	13.3 (12.0 - 14.9)	10.2 (9.0 – 12.0)	9.5 [n=166] (7.0 - 11.4)	0.0001**

B



A: Demographic characteristics of the 3 groups
B: Bone involvement in the 3 groups

Conclusioni. Questi dati confermano, in una grande coorte nazionale multicentrica, la presenza di due fenotipi di malattia nella sindrome SAPHO pediatrica sulla base delle manifestazioni cutanee. Questi due fenotipi richiedono un differente approccio terapeutico sulla base delle manifestazioni cutanee e sottolineano la necessità di una riclassificazione di queste patologie.

INDEX

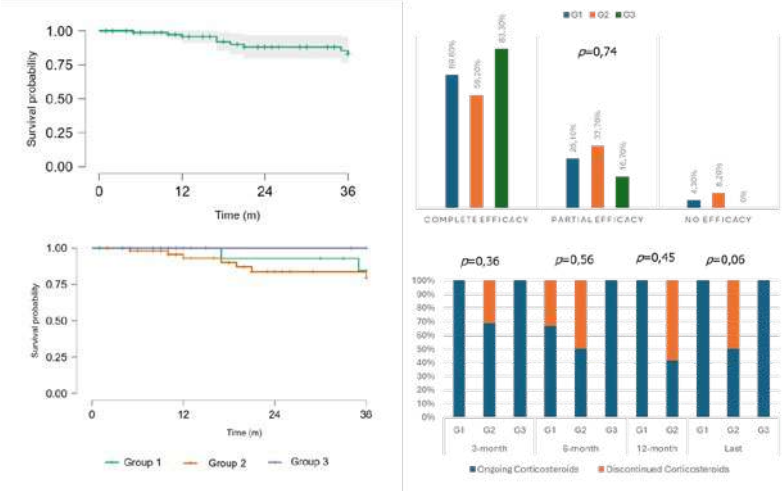
PO:28:166

EFFICACIA E SICUREZZA DI ADALIMUMAB IN MONOTERAPIA O IN COMBINAZIONE CON METOTREXATO NELL'UVEITE NON INFETTIVA PEDIATRICA: DATI DEI REGISTRI AIDA NETWORK

C. Gaggiano [1], S. Guerriero [2], S. Costi [3], A. de la Torre [4], G. Ragab [5], M.P. Paroli [6], E. Del Giudice [6], L. Breda [7], M. Cattalini [8], M.C. Maggio [9], A. Fonollosa Calduch [10,11], M. Tarsia [1], S. Hashad [12], A. Vitale [1], L. Fotis [13], S. Gentileschi [1], F. Minoia [14], A. Civino [15], P. Triggianese [16], V. Caggiano [1], M.F. Gicchino [17], J. Sota [1], A. Brucato [18], G. Lopalco [2], K. Babu Murthy [19], B. Frediani [1], C. Fabiani [1], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena e Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [2]Università di Bari e Policlinico di Bari; [3]Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini, Milan; [4]Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; [5]Cairo University and New Giza University, Giza, Egypt; [6]Università La Sapienza, Polo Pontino, Latina; [7]Ospedale SS. Annunziata, Chieti; [8]Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; [9]Università di Palermo e ARNAS Ospedale Civico-Di Cristina-Benfratelli, Palermo; [10]Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, University of the Basque Country, Barakaldo, Spain; [11]Instituto Oftalmológico Bilbao, Spain; [12]University of Tripoli and Tripoli Children Hospital, Tripoli, Libya; [13]National and Kapodistrian University of Athens, General University Hospital Attikon, Metropolitan Hospital and IASO, Athens, Greece; [14]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [15]Ospedale Vito Fazzi, Lecce; [16]Universitá di Roma Tor Vergata, Roma; [17]Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [18]Università di Milano e Ospedale Fatebenefratelli, Milano; [19]Prabha Eye Clinic and Vittala International Institute of Ophthalmology, Bangalore, India

Scopo del lavoro. La terapia combinata con metotrexato (MTX) è raccomandata per ottimizzare la farmacocinetica di adalimumab (ADA) nei bambini con uveite non infettiva (NIU). Tuttavia, l'intolleranza al MTX spesso limita questo approccio nella pratica clinica. L'obiettivo di questo studio è valutare efficacia e sicurezza della monoterapia con ADA rispetto alla terapia combinata con MTX nei bambini con NIU.
Materiali e metodi. Utilizzando i dati dei registri AIDA Network, sono stati arruolati bambini <18 anni in terapia con ADA per uveite attiva, divisi in 3 gruppi: monoterapia con ADA (gruppo 1), terapia combinata con MTX dall'inizio (gruppo 2) e terapia combinata nel corso del trattamento (gruppo 3).
Risultati. Sono stati arruolati 89 bambini (154 occhi affetti): 26 nel gruppo 1 (29,2%), 52 nel gruppo 2 (58,4%) e 11 nel gruppo 3 (12,4%). L'uveite era idiopatica in 30 casi (33,7%), associata a una patologia oculare in 4 (4,5%) o a una malattia sistemica in 52 (58,4%).
L'efficacia globale di ADA era definita dal medico di riferimento come completa in 50 bambini (56,2%), parziale in 23 (25,8%) e assente in 5 (5,6%) (11 mancanti), senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (p=0,74). La variazione percentuale nel numero di recidive nei 12 mesi prima e dopo l'inizio di ADA era simile tra i gruppi (-0,4±0,5 nel gruppo 1, -0,4±0,7 nel gruppo 2 e -0,2±0,4 nel gruppo 3, p=0,60). La BCVA mediana era sovrapponibile nei tre gruppi all'inizio del trattamento (p=0,46) e alla fine del follow-up (p=0,60). Una percentuale più alta di bambini ha interrotto i corticosteroidi sistemici (CS) nel gruppo 2 rispetto ai gruppi 1 e 3 al follow-up di 3 mesi (p=0,36), di 6 mesi (p=0,56), di 12 mesi (p=0.45) e all'ultimo disponibile (p=0,06). Il tasso di sopravvivenza stimato per ADA nell'intera coorte era del 95.8% a 12 mesi, del 88.1% a 24 mesi e del 82.9% a 36 mesi, senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi (p=0,44).
Eventi avversi (AEs) sono stati riportati in 4 bambini (16,0%) nel gruppo 1 e in 4 (7,7%) nel gruppo 2 (p=0,28). L'incidenza degli AEs era di 11,2/100 PY per i bambini nel gruppo 1 e 4,0/100 PY per quelli nel gruppo 2.
Conclusioni. ADA ha dimostrato efficacia comparabile in monoterapia o in associazione con MTX nel prevenire le recidive di uveite e preservare l'acuità visiva nei bambini, con tassi di sopravvivenza sovrapponibili a 36 mesi di trattamento. Tuttavia, la terapia combinata potrebbe essere più efficace nel ridurre rapidamente l'uso di CS e prevenire eventi avversi immunogenici. Pertanto, la terapia combinata potrebbe essere preferibile all'inizio del trattamento, ma l'intolleranza al MTX non dovrebbe comportare la sospensione di ADA nei bambini che hanno mostrato una risposta favorevole alla terapia.



INDEX

PO:28:168

ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN REPERTOIRE REVEALS ALTERED PERIPHERAL B CELL TOLERANCE CHECKPOINTS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

E. Marasco, A. Aquilani, I. Caiello, R. Nicolai, G. Tarantino, S. Magni Manzoni, F. De Benedetti
Bambino Gesù Children Hospital, Unit of Rheumatology, Roma

Objectives. We have shown that switched memory B cells are expanded in patients with oligoarticular- and polyarticular-Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). To characterize the antigen-experienced immunoglobulin repertoire in patients with oligo-/poly-JIA, we performed deep sequencing of the switched immunoglobulin repertoire in peripheral blood (PB) of oligo-/ploy-JIA patients (n=14) and age matched controls (n=4), and in matched synovial fluid (SF) of oligo-/ploy-JIA patients (n=7).
Methods. We employed a cDNA-based-5'RACE approach with unique molecular identifiers. De-multiplexing, UMI extraction, and UMI-based consensus assembling were performed using the MIGEC software. Clonotype assembly were performed using MiXCR. SHM analysis was performed with SHazaM. B cell tolerance checkpoints were analyzed with a validated flow cytometry-based system (Malkiel S, Arthritis Rheumatol. 2016).
Results. Immunoglobulin heavy chain variable gene segment usage frequency was similar between patients and controls, and PB and SF. Thus, we did not observe clustering of patients from controls. Analysis of averaged complementarity-determining region 3 (CDR3) repertoire characteristics revealed that CDR3 length was similar among the three groups, whereas physico-chemical characteristics of amino acid residues were significantly different in the IgG repertoire, but not in the IgA repertoire. IgG from SF showed higher charge and polarity and an increased hydrophobicity index compared to PB of controls and patients. We then analyzed the frequency of somatic hypermutation (SHM) and the selection pressure with SHazaM. We found a significant reduction in the frequency of SHM and a higher frequency of sequences with less than 10 mutations per Ig molecule in patients (in both PB and SF) than controls. The IgG repertoire in SF exhibited decreased positive selection in CDRs. To further characterize the immunoglobulin repertoire, we performed a flow cytometry-based staining to assess the frequency of autoreactive B cells in the transitional, naïve and memory B cell subsets in PB and also of memory B cells in SF. We found that central tolerance checkpoints are effective in both JIA patients and controls: the frequency of autoreactive B cells decreased from transitional, to naïve B cells in both JIA patients and controls. However, the frequency of autoreactive B cells was higher in memory B cells of JIA patients compared to controls, with the highest frequency observed in memory B cells of SF.
Conclusion. Altogether, the observed changes in the IgG repertoire in PB and SF establish an altered peripheral selection process of IgG+ B cells in oligo-/ploy-JIA with a decreased load of SHM. Our data show for the first time that an altered GC response, leading to the accumulation of autoreactive B cells in the memory compartment, is a feature of oligo-/ploy-JIA.

INDEX

PO:28:169

CARATTERIZZAZIONE DELLE CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE NEI PAZIENTI PEDIATRICI: UNO STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO

F. Riccio [1], F. Mori [2], A. Pistorio [2], F. Alessi [2], S. Viola [2], S. Rosina [2], A. Consolaro [2], F. Ciccia [1], M. Gattorno [2], C. Malattia [2]
[1]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Scopo del lavoro. Ad oggi non esistono dati sulle manifestazioni cliniche e sierologiche, sul decorso della malattia e sull'outcome delle connettiviti indifferenziate (UCTD) ad esordio pediatrico. Il nostro scopo è quello di descrivere la prima coorte di pazienti pediatrici con UCTD e identificare i fattori predittivi della progressione.
Materiali e metodi. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo riguardante pazienti con UCTD ad esordio pediatrico afferenti presso il nostro centro di studio negli ultimi 10 anni. I pazienti sono stati classificati come UCTD in evoluzione (eUCTD) o stabile (sUCTD) in base alla loro evoluzione verso una patologia autoimmune definita durante il follow-up.
Risultati. Sono stati inclusi 26 pazienti, di cui 24 donne, con un'età media alla diagnosi di 11,8 anni (2,8-17) e una durata media di follow-up di 3,6 anni (1,0-5,0). L'età media di insorgenza era di 9,4 anni (6,6-11,9) e le manifestazioni più comuni erano artralgie infiammatorie (53,8%), fenomeno di Raynaud (42,3%), rigidità mattutina (30,8%), manifestazioni cutanee (30,8%) e fatigue (19,2%). Gli esami di laboratorio hanno rivelato una firma positiva dell'interferone-gamma nel 75% dei pazienti, una velocità di eritrosedimentazione (VES) elevata nel 58%, ipergammaglobulinemia nel 53,8% e livelli elevati di CPK nel 40%. Ventiquattro pazienti (92%) presentavano ANA positività con titoli e pattern variabili. L'ENA profile evidenziava una positività nel 67% dei pazienti e le specificità autoanticorpali più comunemente rilevate erano quelle degli anticorpi anti-SSA/Ro (20,8%) e anti-CENP B (20,8%). Nel 20,8% dei pazienti è stata rilevata la positività del fattore reumatoide e valori aumentati del Lupus Anticoagulant e degli anticorpi anti-beta2 microglobulina I sono stati riscontrati rispettivamente nel 30% e nel 26,1% dei pazienti. Il 38,5% dei pazienti è stato trattato con idrossiclorochina e il 30,8% ha assunto terapia steroidea durante il decorso della malattia. Durante il follow-up, 7 pazienti (26,9%) sono evoluti verso una connettivite differenziata: quattro pazienti hanno sviluppato il LES, uno ha ricevuto una diagnosi di VEDOSS, uno di dermatomiosite giovanile MDA2 positiva e uno di malattia di Sjögren. I livelli di VES al basale erano significativamente più alti nei pazienti con eUCTD (VES mediana 28,9 mm/h) rispetto ai pazienti con sUCTD (9 mm/h; p=0,0003). Le manifestazioni cutanee e la fotosensibilità sono state associate alla progressione verso una CTD definita. Non si sono verificati decessi o insufficienze croniche d'organo.
Conclusioni. Questa è la prima descrizione di una coorte di pazienti pediatrici con UCTD. Le manifestazioni cliniche e di laboratorio sono simili a quelle descritte negli adulti. La VES è un valido biomarcatore per identificare i pazienti a più alto rischio di sviluppare una CTD definita. Sono necessari studi longitudinali multicentrici più ampi per sviluppare linee guida per il monitoraggio e la gestione dell'UCTD pediatrica.

INDEX

PO:28:170

MANIFESTAZIONI OCULARI DELLA MALATTIA DI BEHÇET IN ETÀ PEDIATRICA: DATI DEL REGISTRO AIDA NETWORK

C. Gaggiano [1], A. Tufan [2], S. Guerriero [3], G. Ragab [4], J. Sota [1], S. Gentileschi [1], S. Costi [5], I. Almaghlouth [6], A. Hinojosa-Azaola [7], S. Tharwat [8], P.P. Sfikakis [9], G. Lopalco [3], M. Piga [10], G. Conti [11], G. Fragoulis [9], A. Mauro [5], E.D. Batu [12], S. Ozen [12], M. Tarsia [1], F. La Torre [3], P.A. Kawakami-Campos [7], A. Vitale [1], V. Caggiano [1], R.C. Kardas [2], G.M. Tosi [1], B. Frediani [1], T. Avcin [13], J. Hernández-Rodríguez [14], L. Cantarini [1], C. Fabiani [1]

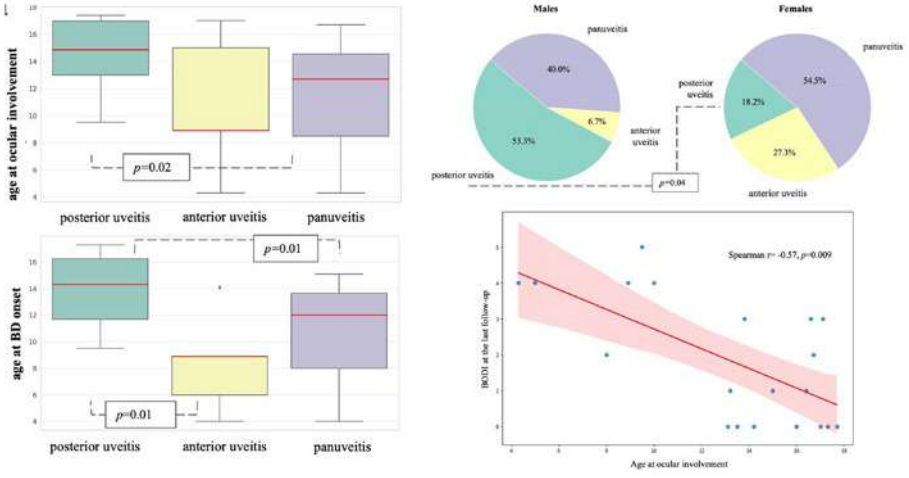
[1]Università di Siena e Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [2]Gazi University Hospital, Ankara, Turkey; [3]Università di Bari; [4]Cairo University and New Giza University, Giza, Egypt, [5]Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini, Milano; [6]King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; [7]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; [8]Mansoura University, Mansoura, Egypt; [9] National and Kapodistrian University of Athens and Laiko General Hospital, Atene, Greece; [10]Università di Cagliari e AOU di Cagliari; [11]Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) G Martino, Messina; [12]Hacettepe University, Ankara, Turkey; [13]University of Ljubljana and University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; [14]Hospital Clínic of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelon, Barcelona, Spain

Scopo del lavoro. Questo studio mira a caratterizzare le manifestazioni oculari della malattia di Behçet (MB) nell'età pediatrica dal punto di vista clinico, strumentale, prognostico e terapeutico.

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico basato su registro. Sono stati inclusi tutti i soggetti con MB arruolati nel registro AIDA Network, che presentavano manifestazioni infiammatorie oculari correlate alla MB prima dei 18 anni.

Risultati. Sono stati inclusi 27 soggetti su 1000 arruolati nel registro (66,7% maschi, 45 occhi affetti). L'età mediana (IQR) al momento del coinvolgimento oculare era di 14,2 (4,7) anni. L'uveite era diagnosticata nel 91,1% degli occhi (anteriore 11,1%, posteriore 40%, panuveite 40%), la vasculite retinica nel 37,8%, altre manifestazioni nel 19,8%. Rispetto alle altre classi anatomiche, l'uveite posteriore si caratterizzava per esordio tardivo (p=0,01) e predominanza maschile (p=0,04).
Complicanze oculari si osservavano nel 51,1% degli occhi: cataratta in 13 (28,9%), edema maculare in 9 (20,0%), sinechie posteriori in 7 (15,6%), altre con frequenza minore. I pazienti con complicanze avevano un esordio più precoce dell'uveite (p<0,01) indipendentemente dalla durata della malattia, un numero maggiore di recidive (p=0,02) e un trattamento steroideo più prolungato (p=0,02).
Lo spessore maculare centrale medio (DS) misurato attraverso l'OCT al momento dell'arruolamento e all'ultima visita erano rispettivamente di 302,2 (58,4) e 293,3 (78,2) µm. L'angiografia con fluoresceina è risultata patologica nel 63,2% delle procedure, con un valore medio (DS) dello score ASUWOG di 17,9 (15,5).
Il 74,1% dei bambini assumeva glucocorticoidi sistemici [dosaggio medio (DS) 0,5(0,3) mg/kg/die, durata del trattamento mediana (IQR) 17,0(23,5) mesi], il 44,4% azatioprina, il 33,3% ciclosporina A, il 22,2% metotrexato, il 63% adalimumab e il 25,9% infliximab.
All'ultima visita di follow-up, un danno oculare descritto secondo il Behçet's Disease Overall Damage Index (BODI) era stato documentato nel 73,3% degli occhi. L'acuità visiva (BCVA) finale mediana (IQR) era 1,0 (0,5), mentre la cecità (BCVA<1/10 o campo visivo centrale ≤10°) si osservava nel 15,6% degli occhi. Nell'analisi di regressione multivariata, la presenza dell'HLA-B51 prediceva indipendentemente una riduzione di -0,3 della BCVA finale (p=0,01).

Conclusioni. L'infiammazione oculare correlata alla MB sembra caratterizzare la media adolescenza; pertanto, potrebbe essere ragionevole iniziare lo screening oftalmologico per i bambini asintomatici dopo i dieci anni. In caso di diagnosi di uveite, la presenza dell'HLA-B51 e un esordio precoce dovrebbero essere considerati marcatori prognostici di gravità della malattia. L'uso prolungato di dosi basse-moderate di glucocorticoidi è associato allo sviluppo di complicanze e al danno strutturale; pertanto, nella formulazione delle strategie terapeutiche, è fondamentale tenere in considerazione anche l'efficacia dei farmaci immunosoppressori sul risparmio di glucocorticoidi.



INDEX

PO:28:171

OSTEOMIELITE CRONICA MULTIFOCALE RICORRENTE: DESCRIZIONE DI UNA COORTE MONOCENTRICA

D. Pireddu [1,2,4], R. Di Taranto [1,2,4], A. Amati [1,2,4], C. Crotti [3], S. Costi [2], A. Marino [2], M. Varenna [3], R. Caporali [1,2,4], C.B. Chighizola [1,2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [2]UOC di Reumatologica Clinica Pediatrica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [3]UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Scopo del lavoro. L'osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO) è una rara malattia ossea infiammatoria non-infettiva a esordio prevalentemente pediatrico; la clinica è spesso sfumata e insidiosa, rendendone difficile la diagnosi. Lo scopo del lavoro è descrivere le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali di una coorte monocentrica di pazienti affetti da CRMO.

Materiali e metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati demografici, clinici, laboratoristici e strumentali di pazienti con una diagnosi di CRMO seguiti presso il nostro Centro tra il 2008 e il 2024. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri diagnostici di Jansson o di Bristol. Il test di Spearman è stato eseguito per valutare eventuali correlazioni tra parametri laboratoristici e strumentali.

Risultati. Sono stati inclusi in questo studio 59 pazienti, 40 dei quali di sesso femminile, con un'età mediana alla diagnosi di 10 anni. In 42 casi (71.2%) era disponibile una biopsia ossea con quadro istopatologico indicativo per CRMO.

58 pazienti (98.3%) riferivano una sintomatologia dolorosa all'esordio. Dei 10 pazienti (16.9%) che avevano un interessamento muscolo-scheletrico obiettivato clinicamente, 7 (11.9%) presentavano un'artrite periferica; in 9 pazienti (15.3%) c'è stato un interessamento cutaneo, in 4 pazienti (6.8%) una manifestazione gastrointestinale.

Delle 53 (89.8%) radiografie eseguite nei distretti interessati da dolore, 19 (32.2%) mostravano lesioni litiche, 18 (30.5%) lesioni sclerotiche, 11 (18.6%) reazione periostale, 4 (6.8%) un aumento volumetrico osseo, 15 (25.4%) caratteristiche miste e 1 (1.7%) reperti di normalità. Tutti i pazienti avevano eseguito almeno un esame strumentale total-body: 41 pazienti (69.5%) una RMN total-body e 22 (37.3%) una scintigrafia ossea, con riscontro di lesioni multifocali in 50 casi (84.7%). Questi esami evidenziavano un coinvolgimento delle ossa lunghe in 46 casi (78%), vertebrale in 23 (39%), pelvico in 21 (35.6%), clavicolare in 4 (6.8%) e del cranio in 2 (3.4%).

La positività per gli ANA si riscontrava in 3 casi (5.1%), la presenza di HLA-B27 in 28 (6.8%). Gli esami osteometabolici risultavano nei limiti.

La prima linea terapeutica è stata: FANS in 20 pazienti (33.9%), methotrexate in 16 pazienti (27.1%), amino-bifosfonato EV in 19 pazienti (32.2%), salazopirina in 4 pazienti (6.8%), glucocorticoidi in 6 pazienti (10.2%), IL-1-i o IL-6-i in 2 pazienti (3.4%), TNFi in 1 paziente (1.7%), mentre per 21 pazienti (35.6%) è stata scelta una terapia di associazione. 14 pazienti (23.7%) avevano precedentemente eseguito una terapia antibiotica, 12 pazienti (20.3%) non hanno ricevuto trattamento per risoluzione spontanea della sintomatologia dolorosa.

Conclusioni. Dall'analisi di questa coorte si conferma il vasto spettro di manifestazioni cliniche e di imaging correlate alla CRMO, che si riflette anche sul management terapeutico di questi pazienti; la ridotta prevalenza nella nostra coorte di pazienti trattati con farmaci biotecnologici, attualmente tra le prime linee terapeutiche raccomandate, è giustificata dall'ampio numero di pazienti diagnosticati in epoca pre-biologici.

Caratteristiche fisiologiche	
Sesso femminile, n (%)	40 (67.8%)
Età, y (IQR)	10 (9 – 13)
Peso, kg (IQR)	38 (29.5 – 56.9)
Altezza, cm ± SD	148.77 ± 16.92
BMI, kg/m^2 ± SD	18.15 ± 5.06
Anamnesi familiare e caratteristiche cliniche	
Familiarità per patologie autoimmuni	21 (35.6%)
▪ Celiachia/IBD, n (%)	▪ 5 (8.5%)
▪ Malattie cutanee, n (%)	▪ 6 (10.2%)
▪ Tiroidite/DM1, n (%)	▪ 5 (8.5%)
▪ Artrite/Connettivite, n (%)	▪ 11 (18.6%)
Dolore all'esordio	58 (98.3%)
▪ Dolore notturno, n (%)	▪ 30 (50.8%)
▪ Dolore remittente, n (%)	▪ 46 (78%)
▪ Dolorabilità, n (%)	▪ 48 (81.4%)
▪ Iperemia (se periferico), n (%)	▪ 10 (16.9%)
▪ Tumefazione (se periferico), n (%)	▪ 17 (28.8%)
Sintomi sistemici	
▪ Febbricola/febbre, n (%)	▪ 12 (20.3%)
▪ Perdita di peso, n (%)	▪ 3 (5.1%)
Risposta ai FANS	27 (45.8%)
Ritardo diagnostico, mesi (IQR)	10 (6 – 18)
Biopsia ossea a conferma della diagnosi, n (%)	42 (71.2%)
Comorbidità	
Coinvolgimento cutaneo	9 (15.3%)
▪ Acne, n (%)	▪ 0 (0%)
▪ Psoriasi, n (%)	▪ 6 (10.2%)
▪ Pustolosi palmo-plantare, n (%)	▪ 1 (1.7%)
▪ Altro, n (%)	▪ 2 (3.4%)
Coinvolgimento gastrointestinale	4 (6.8%)
▪ Malattia celiaca, n (%)	▪ 3 (5.1%)
▪ MICI, n (%):	▪ 1 (1.7%)
Coinvolgimento muscolo-scheletrico	10 (16.9%)
▪ Artrite periferica, n (%)	▪ 7 (11.9%)
▪ Sacroileite, n (%)	▪ 5 (8.5%)
▪ Artrite assiale, n (%)	▪ 2 (3.4%)
▪ Entesite, n (%)	▪ 2 (3.4%)
Esami di laboratorio (n pazienti)	
Conta globuli bianchi (53), n/µl ± S Bordi	7760 ± 2253
Conta neutrofili (53), n/µl ± SD	4390 ± 1947
Conta linfociti (53), n/µl ± SD	2609 ± 906
Emoglobina (53), g/dl (IQR)	12.7 (12 – 13.5)
Conta piastrine (53), n/µl (IQR)	325402 ± 105174
Rapporto neutrofili/linfociti (53) ± SD	1.95 ± 1.9
Rapporto piastrine/linfociti (53) ± SD	139.65 ± 84.57
VES (54), mm/h (IQR)	30 (13 – 54.5)
PCR (55), mg/dl (IQR)	0.5 (0.1 – 1.6)
LDH (35), U/l ± SD	191.8 ± 56.38
Calcio (37), mg/dl ± SD	9.57 ± 0.52
Fosforo (33), mg/dl (IQR)	4.8 (4.25 – 4.9)
ALP (33), U/l (IQR)	199 (140 – 241)
PTH (24), pg/ml ± SD	27.42 ± 13.73
25OHD3 (34), ng/ml ± SD	28.5 ± 16.26
ANA (43), n (%)	3 (5.1%)
HLA-B27 (28), n (%)	4 (6.8%)
Prima linea terapeutica	
Precedente terapia antibiotica, n (%)	14 (23.7%)
Nessun trattamento	12 (20.3%)
FANS, n (%)	20 (33.9%)
MTX, n (%)	16 (27.1%)
SSZ, n (%)	4 (6.8%)
GC, n (%)	6 (10.2%)
BP, n (%)	19 (32.2%)
▪ Neridronato 2 mg/kg x 4	▪ 17 (89.5%)
▪ Pamidronato 0.5-1.5 mg/kg x 3	▪ 2 (10.5%)
TNFi, n (%)	1 (1.7%)
IL1i – IL6i, n (%)	2 (3.4%)
Terapia di combinazione, n (%)	21 (35.6%)

INDEX

PO:28:172

EFFICACIA E SICUREZZA DI BELIMUMAB IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO GIOVANILE

I. Suardi [1,2], G. Carrea [1,2], S. Costi [3], A. Marino [3], M.V. Gattinara [3], L.M. Argolini [2], M. Gerosa [1,2], C.B. Chighizola [1,3], R. Caporali [1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano; [2]Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, UOC Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [3]Clinica Reumatologica Pediatrica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile (LESg) si caratterizza per un decorso di malattia tendenzialmente più aggressivo rispetto alla forma dell'adulto, con frequente interessamento renale, neurologico e/o ematologico e con necessità di impiego di plurime linee terapeutiche. Scopo di questo studio è valutare efficacia e sicurezza di belimumab in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LESg.

Materiali e metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con diagnosi di LES secondo i criteri ACR/EULAR 2019 formulata prima dei 18 anni d'età seguiti presso il nostro Centro e con indicazione a terapia con belimumab. Sono stati raccolti retrospettivamente dati demografici, caratteristiche cliniche e sierologiche di malattia, terapia in atto, attività di malattia (SLEDAI e BILAG) al momento dell'introduzione della terapia e successivamente a 3, 6,12 e 24 mesi (rispettivamente t0, t3, t6, t12 e t24). Il flare è stato definito come un nuovo punteggio BILAG A o due BILAG B in qualsiasi dominio. Sono state effettuate analisi di varianza a misure ripetute e analisi univariate.

Risultati. 30 pazienti (93% donne) con una durata di malattia mediana di 10 anni al momento dell'introduzione di belimumab sono stati inclusi nello studio (Tabella 1). La manifestazione di malattia refrattaria che ha richiesto l'aggiunta di belimumab alla standard of care è stata articolare nel 27% (BILAG A), muco-cutanea nel 10% (BILAG A e B) e renale nel 13% (BILAG B); nei restanti casi, un BILAG C era presente in uno o più domini. L'analisi di varianza evidenzia una diminuzione statisticamente significativa del punteggio SLEDAI e della dose di prednisone giornaliera (rispettivamente p<0.00 e p<0.00) e un aumento dei livelli sierici di C3 (p<0.00) (Tabella 2). Durante il follow-up sono stati osservati 15 flare di malattia in 12 pazienti (40%), di cui 4 articolari (26%), 3 renali (20%), 7 cutanei (47%) e uno cardiopolmonare (7%), con solo in due casi necessità di sospensione del farmaco per inefficacia. 24 pazienti (80%) hanno proseguito il trattamento per un follow-up mediano di 20 mesi (IQR 6-48). Nella coorte è stata osservata una reazione infusionale di grado lieve-moderato ed è stato necessario interrompere la somministrazione in altri 2 pazienti per eventi avversi (1 per intolleranza gastroenterica e 1 per la comparsa di granulomi piogenici periungueali drug-related). Sono state osservate infezioni ricorrenti in 2 pazienti (7%), in un caso in terapia concomitante con micofenolato.

Conclusioni. Il nostro studio conferma il dato di sostanziale efficacia e sicurezza di belimumab in una corte real life di pazienti affetti da LESg.

Tabella 1

	Pazienti n=30
Sesso (F, %)	28 (93%)
Età all'esordio [mediana (IQR)]	14 (11-16)
Età t0 [mediana (IQR)]	23 (19-30)
Durata di malattia t0 [mesi, mediana (IQR)]	10 (5-17)
SLEDAI [mediana (IQR)]	6 (4-8)
Interessamento muscolo-scheletrico (n, %)	27 (90%)
Interessamento cutaneo (n, %)	16 (53%)
Interessamento renale (n, %)	12 (40%)
Interessamento ematologico (n, %)	18 (60%)
Sindrome antifosfolipidi (n, %)	1 (3%)
Anticorpi antifosfolipi (n, %)	17 (57%)
Anticorpi Anti-dsDNA t0 (n, %)	24 (80%)
Ipocomplementemia (n, %)	23 (77%)
Terapia steroidea [mg/die, mediana (IQR)]	7.5 (5-15)
Terapia con idrossiclorochina (n, %)	26 (87%)
Terapia immunosoppressiva concomitante (n, %)	20 (67%)
Pregresso RTX (n, %)	3 (10%)

Tabella 2

	t0	t3	t6	t12	t24	p
SLEDAI	6 (4-8)	4 (2-4)	4 (2-6)	2 (2-4)	2 (0-4)	p<0.00
Dose PDN (mg/die)	7,5 (5-15)	6,25 (5-10)	5 (2,5-10)	5 (1-7,5)	5 (0-5)	p<0.00
C3 (g/l)	77 (70-87)	85 (74-95)	87 (81-101)	91 (81-98)	94 (89-110)	p<0.00

INDEX

PO:28:173

MODELLI DI PRESCRIZIONE ED EFFICACIA DEL SECONDO FARMACO BIOLOGICO NEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO

M.R. Pellico [1,2], E.A. Conti [1,3], M. Pandolfi [1,2], A. Amati [1,2], C. Iannone [1,2], S. Germinario [1,2], M. Cornalba [1,2], S. Costi [1,2], M.V. Gattinara [1,2], F. Minoia [3], G. Filocamo [1,3], C.B. Chighizola [1,2], A. Marino [2], R. Caporali [1,2]

[1]Università di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST - Gaetano Pini CTO, UOC Clinica Reumatologica e Reumatologia Pediatrica, Milano; [3]Reumatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Scopo del lavoro. Gli inibitori del TNF-a (TNFi) sono comunemente utilizzati come trattamento di prima linea per l'artrite idiopatica giovanile (AIG). Tuttavia, non esistono linee guida chiare sulla scelta del secondo agente biologico (bDMARD). Lo scopo di questo studio è di descrivere i modelli di prescrizione e l'efficacia del secondo bDMARD nei pazienti con AIG non sistemica.

Metodi. Questo studio di coorte retrospettivo ha incluso pazienti con AIG non sistemica trattati con almeno due bDMARD presso due centri di terzo livello di Reumatologia Pediatrica a Milano. I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS Statistics.

Risultati. Lo studio ha incluso 118 pazienti, prevalentemente femmine (91). I pazienti sono stati classificati in diversi sottotipi di AIG: 59 avevano AIG oligoarticolare (AIG-O), 48 avevano AIG poliarticolare (AIG-P) e i restanti 11 avevano AIG psoriasica o artrite correlata all'entesite (AIG-ERA/PSO) (Tabella 1).

L'età mediana all'esordio della malattia era di 4,78 anni (IQR 6,43). L'età mediana all'inizio del primo bDMARD era di 9,12 anni (IQR 9,88).

I primi bDMARDs più frequentemente prescritti erano etanercept (63 pazienti) e adalimumab (39 pazienti), interrotti principalmente per riacutizzazioni articolari (54,2%), riacutizzazioni di uveite (21,1%) ed eventi avversi (19,4%). L'età mediana all'inizio del secondo bDMARD era di 13,79 anni (IQR 9,02). La maggior parte dei pazienti (73,9%) ha ricevuto un altro TNFi come secondo bDMARD, adalimumab il più comunemente prescritto (49,1%), seguito da etanercept (14,4%). Dei 30 pazienti (25%) ai quali è stato prescritto un non-TNFi come secondo bDMARD, 8 hanno ricevuto abatacept e 17 tocilizumab.

Il metotrexato (MTX) è stato comunemente usato in combinazione con i bDMARD. Prima di iniziare il primo bDMARD, il 94% dei pazienti era in monoterapia con MTX, mentre durante la terapia con i bDMARD, il 78,8% era in terapia combinata. Solo il 46,6% era in terapia combinata MTX/bDMARD durante il secondo bDMARD.

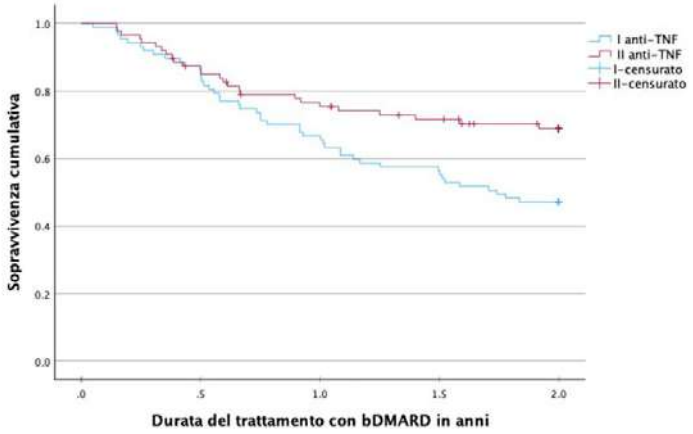
Il 43,2% ha interrotto il secondo bDMARD. Le ragioni dell'interruzione erano simili a quelle per il primo bDMARD: riacutizzazioni articolari (66,6%), riacutizzazioni dell'uveite (17,6%) ed eventi avversi (15,6%). Il tempo di mantenimento

Tabella 1. Caratteristiche generali della coorte.

	JIA-O (n=59)	AIG-P (n=48)	AIG-ERA/PSO (n=11)	p-value
Età, mediana (IQR)	17.15 (10,84)	17.50 (6.9)	24.63 (8.73)	0.2416
Età alla diagnosi di AIG, mediana (IQR)	2.66 (4.72)	6.97 (7.87)	12.90 (8.56)	<0.001
Sesso (F, %)	50 (84.7)	34 (70.8)	7 (63.6)	0.112
ANA, % (n)	47 (79.6)	27 (56.3)	3 (27.3)	0.001
Uveite, n (%)	36 (73.4)	14 (29.2)	1 (0.09)	<0.001
MTX in monoterapia, n (%)	58 (98.3)	44 (91.6)	9 (81.8)	0.014
Età all'inizio del trattamento con I bDMARD, mediana (IQR)	8.43 (8.8)	11 (9.15)	16.87 (12.06)	0.100
Durata di malattia inizio I bDMARD, mediana (IQR)	3.02 (6.04)	2 (4.04)	3.42 (8.92)	0.010
Duration I bDMARD, median (IQR)	3.02 (3.86)	1 (2.25)	3.89 (2.97)	0.061
Età all'inizio del trattamento con II bDMARD, mediana (IQR)	22.33 (9.48)	14 (7.5)	26.37 (12.44)	0.265
Durata di malattia inizio II bDMARD, mediana (IQR)	15.7 (10.05)	14 (4.68)	1.46 (2.52)	0.014
II bDMARD durata, mediana (IQR)	15.7 (10.05)	14 (5.05)	14.46 (11.86)	0.529

INDEX

Figura 1. Curve di sopravvivenza a due anni del primo e del secondo TNFi.



mediano del secondo bDMARD era più lungo, 2,36 anni rispetto a 1,74 anni per il primo bDMARD, sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa (p=0,221). Valutando inoltre solo i pazienti che hanno ricevuto anti-TNF come primo e secondo bDMARD, non si sono osservate differenze statisticamente significative nel tempo di retention dei due farmaci a due anni (Figura 1).

Conclusioni. Lo studio ha rilevato che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto un TNFi sia come primo che come secondo bDMARD, con simile risposta clinica. Di particolare nota, non si sono osservate differenze statisticamente significative nel tempo di retention del farmaco, nonostante i pazienti in secondo bDMARD assumessero il farmaco più frequentemente in monoterapia.

INDEX

PO:28:174

FRATTURE VERTEBRALI E MASSA OSSEA IN OSTEOMIELITE CRONICA RICORRENTE MULTIFOCALE: UNO STUDIO ESPLORATIVO MONOCENTRICO

R. Di Taranto [1,2,4], A. Amati [1,2,4], D. Pireddu [1,2,4], S. Costi [2], C. Crotti [3], F. Baldo [2], M. Virgili Gattinara [2], A. Marino [2], R. Caporali [1,2,4], M. Varenna [3], C.B. Chighizola [1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [2]UOC Clinica Reumatologica Pediatrica, ASST G. Pini-CTO, Milano; [3]UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]UOC Clinica Reumatologica, ASST G. Pini-CTO, Milano

Scopo dello studio. L'Osteomielite Cronica Ricorrente Multifocale (CRMO) rappresenta una rara malattia auto-infiammatoria non-monogenica che può coinvolgere virtualmente tutte le ossa dello scheletro. Ad oggi la prevalenza di fratture vertebrali (VF) in pazienti affetti da CRMO in età pediatrica si attesta tra lo 0.9% e il 4.5%, mentre un solo studio ha descritto bassi valori di densità minerale ossea (BMD) in 14 pazienti con CRMO. L'obiettivo del presente lavoro è di stimare la prevalenza di VF in una casistica monocentrica di pazienti affetti da CRMO, in relazione ai valori di BMD.

Materiali e metodi. I pazienti affetti da CRMO afferenti al nostro Istituto sono stati retrospettivamente inclusi in un registro monocentrico (CAMELOT): i dati sono stati estratti da programmi di refertazione. Sono inoltre state valutate la presenza di storia fratturativa e la presenza di VF concomitante alla diagnosi. La VF si definiva come la riduzione di almeno il 25% di un'altezza vertebrale secondo Genant. La mineralometria ossea computerizzata (DXA, Hologic, Delphi) a livello lombare (L2-L4) è stata eseguita con rilevazione di contenuto minerale osseo (BMC), BMD e BMD Z-score. Abbiamo valutato la percentuale di "bassa BMD per età" (Z-score<-2.0) secondo la definizione della società internazionale di densitometria clinica (ISCD). Inoltre, dopo trasformazione dei dati auxologici in Z-score, abbiamo confrontato le popolazioni con e senza VF per valutare eventuali associazioni con i dati densitometrici.

Risultati. Sono stati inclusi 59 pazienti con diagnosi di CRMO, le cui caratteristiche sono descritte in Tabella 1. A 18 pazienti (30.5%) si diagnosticava una frattura all'esordio di malattia: almeno una VF in 13 pazienti (22%) e in 5 (8.5%) una non-vertebrale; il numero totale di VF era di 20, nessuna in sede lombare. 17 pazienti hanno eseguito una DXA lombare (Tabella 2), entro un anno dalla diagnosi: 8 pazienti (47.1%) presentavano almeno una VF, con un numero totale di 18. I valori di BMD Z-score risultavano di -1.9 DS (-2.3-0.45) mentre quelli di BMC e BMD erano di 20 g (16.5-35.5) e 0.632 g/cm^2 (0.526-0.806), rispettivamente; bassi valori di "BMD per età" si riscontravano in 6 pazienti (35.3%). Seppur con differenze di età tra i due gruppi (p=0.015), dopo confronto tra le popolazioni con e senza VF, la prima presentava più bassi valori di BMD Z-score, età d'esordio più precoce e una più alta percentuale di "bassa BMD per età", seppur senza significatività statistica (Tabella 3). Infine, il numero di fratture sembrava correlare con i valori di BMD (p=0.057, r=-0.485)

Conclusioni. Seppur in assenza di lesioni flogistiche o fratture a livello lombare la BMD risulta bassa nei pazienti con CRMO. Più di un terzo dei pazienti presenta un BMD Z-score<-2. Infine, la presenza di VF sembra associarsi con un esordio più precoce di malattia.

Tabella 1: Caratteristiche generali della popolazione di CRMO in studio (59)

Sesso femminile, n (%)	40 (67.8%)
Età, anni (IQR)	10 (9 – 13)
Peso, kg (IQR)	38 (29.5 – 56.9)
Altezza, cm ± SD	148.77 ± 16.92
BMI, kg/m^2 ± SD	18.15 ± 5.06
Ritardo diagnostico, mesi (IQR)	10 (6 – 18)
Biopsia ossea a conferma della diagnosi, n (%)	42 (71.2%)
Comorbidità	
Coinvolgimento cutaneo	9 (15.3%)
• Acne, n (%)	• 0 (0%)
• Psoriasi, n (%)	• 6 (10.2%)
• PPP, n (%)	• 1 (1.7%)
• Altro, n (%)	• 2 (3.4%)
Coinvolgimento gastrointestinale	4 (6.8%)
• Malattia celiaca, n (%)	• 3 (5.1%)
• IBD, n (%)	• 1 (1.7%)
Coinvolgimento muscolo-scheletrico	10 (16.9%)
• Artrite periferica, n (%)	• 7 (11.9%)
• Sacroulete, n (%)	• 5 (8.5%)
• Artrite assiale, n (%)	• 2 (3.4%)
• Entesite, n (%)	• 2 (3.4%)
Reperti radiologici	
Rx dei siti interessati da dolore, n (%)	53 (89.8%)
• Lesioni litiche, n (%)	• 19 (32.2%)
• Lesioni sclerotiche, n (%)	• 18 (30.5%)
• Reazione periostale, n (%)	• 11 (18.6%)
• Ipercostosi, n (%)	• 4 (6.8%)
• Caratteristiche miste, n (%)	• 15 (25.4%)
• Reperti di normalità, n (%)	• 1 (1.7%)
Scintigrafia, n (%)	22 (37.3%)
RMN total-body, n (%)	41 (69.5%)
Malattia multifocale, n (%)	50 (84.7%)
Numero delle lesioni, n ± SD	5.28 ± 5.93
Coinvolgimento scheletrico	
• Vertebre, n (%)	• 23 (39%)
• Clavicola, n (%)	• 4 (6.8%)
• Pelvi, n (%)	• 21 (35.6%)
• Cranio, n (%)	• 2 (3.4%)
• Mandibola, n (%)	• 0 (0%)
• Ossa lunghe, n (%)	• 46 (78%)
Fratture all'esordio	18 (30.5%)
• Fratture vertebrali, n (%)	• 13 (22%)
• Fratture non-vertebrali, n (%)	• 5 (8.5%)

Tabella 2: Caratteristiche dei pazienti che avevano eseguito una DXA

Sesso femminile, n (%)	10 (17.7%)
Peso, kg (IQR)	35 (32 – 58.5)
Z-score peso, DS (IQR)	-0.17 (-1.75 – 0.59)
Altezza, cm (IQR)	150 (130 – 164.5)
Z-score altezza, DS (IQR)	-0.45 (-1.26 – 0.82)
BMI, kg/m^2 (IQR)	20.1 (15.5 – 21.65)
BMI Z-score, DS (IQR)	0.04 (-1.0 – 1)
Età all'esordio, anni (IQR)	10 (8.5 – 12.5)
Età all'esecuzione della DXA, anni (IQR)	11 (10 – 15)
Linea terapeutica	
• Non ancora in trattamento	• 7 (41.2%)
• Prima linea terapeutica	• 6 (35.3%)
• Oltre la prima linea terapeutica	• 4 (23.5%)
Trattamento con GC, n (%)	3 (17.6%)
• In atto, n (%) – dose media PDN-eq	• 3 (17.6%) – 16.25 mg/die
• Pregresso	• 1 (5.9%)
Trattamento con BPs (attuale o pregresso), n (%)	4 (23.5%)
• Pamidronato 0.5-1.5 mg/kg x 3	• 100%
Dati densitometrici	
BMC, g (IQR)	20 (16.5 – 35.5)
BMD, g/cm^2, (IQR)	0.632 (0.526 – 0.806)
BMD Z-score, (IQR)	-1.9 (-2.3 – -0.45)
Bassa BMD per età, n (%)	6 (35.3%)

Tabella 3: Confronto tra le popolazioni con e senza VF

	Popolazione VF+	Popolazione VF-	*p* value
Sesso femminile, %	62.5%	37.5%	1.000
Esordio di malattia, anni (IQR)	9 (7.25 – 11.5)	11 (10 – 14.5)	0.074
Età all'esecuzione della DXA, anni (IQR)	10 (8.25 – 11.5)	14 (10.5 – 22)	**0.015**
Z-score peso, DS (IQR)	-0.15 (-1.66 – 0.59)	-0.17 (-1.93 – 0.96)	0.888
Z-score altezza, DS (IQR)	-0.42 (-1.11 – 0.57)	-0.43 (-1.31 – 1.36)	0.815
Z-score BMI, DS (IQR)	-0.24 (-1.53 – 0.93)	0.75 (-0.96 – 1.15)	0.541
BMD Z-score, SD	-1.95 (-2.35 – -0.97)	-1 (-2.2 – 0.05)	0.481
Bassa BMD per età, n (%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.247

INDEX

PO:28:175

L'USO DEL NERIDRONATO NEL TRATTAMENTO DELLA CRMO: ESPERIENZA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

A. Amati [1,2], R. Di Taranto [1], D. Pireddu [1,2], C. Crotti [3], F. Zucchi [3], S. Costi [2], A. Marino [2], M. Varenna [3], R. Caporali [1,2], C.B. Chighizola [1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [2]UOC Clinica Reumatologica Pediatrica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [3]UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Scopo dello studio. L'osteomielite multifocale cronica ricorrente (CRMO) è una patologia infiammatoria, tipicamente ad esordio pediatrico, che può interessare qualsiasi segmento scheletrico, incluso il rachide. La frattura vertebrale rappresenta una delle complicanze più comuni. Sono state riportate in Letteratura diverse esperienze sull'utilizzo di amino-bisfosfonati (BPs), quali pamidronato (PAM) e zoledronato, per il trattamento di questi pazienti. Negli ultimi anni il Neridronato (NER) si è dimostrato efficace, maneggevole e sicuro in età pediatrica, in particolare nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta. Scopo del presente studio è descrivere l'efficacia e la sicurezza dei BPs, in particolare NER, in pazienti affetti da CRMO.

Materiali e metodi. I pazienti sono stati inclusi nel seguente studio in caso di i) diagnosi di CRMO presso il nostro centro e ii) terapia con BPs all'esordio di malattia. Dati circa le caratteristiche demografiche, cliniche e la risposta terapeutica sono stati raccolti retrospettivamente. La risposta terapeutica è stata valutata a 3-6 mesi utilizzando lo score CNO-CDAS, composto da Patient Global Assessment (PGA), Physician Global Assessment (PhGA) e numero di lesioni attive alle metodiche di imaging.

Risultati. 27 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione (Tabella 1). 18 pazienti (66.7%) presentavano segni radiologici (RMN/scintigrafia) di coinvolgimento vertebrale. 12 pazienti (44.4%) presentavano almeno una frattura vertebrale, per un totale di 20 fratture vertebrali. I pazienti presentavano una mediana di 4 lesioni all'imaging. Relativamente ai dati di laboratorio, si è riscontrato un lieve incremento della VES (35.3 mm/h, ±28.3), ma non della PCR (valore mediano 0.4 mg/dl, IQR 0.15-1.15) né della ferritina (valore medio 48.9 ug/L, ±34.8). Si è osservata una correlazione inversa tra CNO-CDAS ed età all'esordio (Pearson correlation test, r-0.43, p=0.025).

5 pazienti (18.5%) sono stati trattati con PAM 0.5–1.5mg/kg ogni terzo giorno, mentre 22 pazienti (81.5%) con NER 2 mg/kg ogni quarto giorno. 15 pazienti (55.5%) hanno ricevuto tale trattamento come terapia di I linea. Le variazioni dei principali possibili indici clinici, clinimetrici ed ematochimici di risposta terapeutica sono riportate in Tabella 2. Dopo il trattamento, si è assistito a una significativa riduzione (p=0.031) del numero di lesioni vertebrali riscontrabili alla RMN/scintigrafia di controllo effettuata a un tempo medio di 5.9±3.3 mesi dalla precedente, del PhGA (p<0.001), del CNO-CDAS (p=0.04), della VES (p=0.004) e del PGA (p<0.001). Inoltre, 17 pazienti (63%) hanno riportato una riduzione della VAS >50%. Dal punto di vista della sicurezza, 12 pazienti (44.4%) hanno accusato una reazione di fase acuta, che nel 100% dei casi si è risolta in pochi giorni con paracetamolo/FANS. In 6 pazienti (22.2%) si è osservata una ipocalcemia asintomatica e transitoria.

Conclusioni. Questi dati preliminari confermano l'efficacia dei BPs nel ridurre l'impatto soggettivo della malattia e il coinvolgimento vertebrale; NER in particolare si è dimostrato efficace e sicuro.

Tabella 1. Caratteristiche al baseline della popolazione CRMO trattata con BPs (n = 27)

Caratteristiche demografiche	
Sesso femminile, n (%)	17 (62.9%)
Età all'esordio, anni (IQR)	10 (9 – 12)
Età al trattamento con BPs, anni (IQR)	12 (10 – 15)
Caratteristiche radiologiche	
Caratteristiche radiografiche: - Lesione litica, n (%) - Sclerosi, n (%) - Reazione periostale, n (%)	 - 10 (37%) - 8 (29.6%) - 7 (26%)
Coinvolgimento vertebrale, n (%)	18 (66.7%)
Frattura vertebrale, n (%)	12 (44.4%)
Numero totale di fratture vertebrali	20
Scintigrafia ossea, n (%)	9 (33.3%)
RMN total body, n (%)	21 (77.8%)
Numero di lesioni per paziente, n (IQR)	4 (2 – 7)
Caratteristiche cliniche	
Globuli bianchi, n/µl	6800 (6465 – 9175)
Neutrofili, n/µl	4010 ± 1246
Linfociti, n/µl	2400 (2085 – 3210)
Emoglobina, g/dL ± SD	12.8 ± 1.17
Piastrine (28), n/µl ± SD	306222 ± 97081
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio [NLR](28), n ± SD	1.56 ± 0.48
VES, mm/h ± SD	35.3 ± 28.3
PCR, mg/dl (IQR)	0.4 (0.15 – 1.05)
Ferritina, ug/l ± SD	48.9 ± 34.8
LDH, U/L ± SD	180.1 ± 75.1
Calcemia, mg/dl ± SD	9.68 ± 0.44
Fosforemia, mg /dl ± SD	4.63 ± 0.64
ALP, U/L ± SD	174.1 ± 76.9
PTH, pg/ml ± SD	45.4 ± 25.04
25OHD3, ng/ml ± SD	29.83 ± 17.4

Tabella 2. Differenze dei principali parametri ematochimici, clinimetrici e di risposta terapeutica pre- e post-terapia con BPs (T test di Student o Wilcoxon test)

Variabile	Pre – Post (Z)	p value
Lesioni vertebrali (mediana)	**1.5 – 0 (-2.16)**	**0.015**
PGA (mediana)	**7 – 3 (-4.22)**	**<0.001**
PhGA (mediana)	**6 – 3 (-3.84)**	**<0.001**
CNO-CDAS (mediana)	**17 – 10 (-1.72)**	**0.04**
VES (mediana)	**24 – 12 (-2.69)**	**0.004**
PCR (mediana)	0.4 – 0.17 (-0.45)	0.325
NLR (mediana)	1.5 – 1.4 (-0.8)	0.788
Calcemia (media)	9.76 – 9.57 (1.43)	0.086

INDEX

PO:28:176

EFFICACIA DELL'AGOPUNTURA NELLA FIBROMIALGIA GIOVANILE: UNO STUDIO PILOTA

F. Alessi [1], C. Lavarello [1], B. Gily [2], F. Mori [1], E. Alboreto [3], F. Riccio [4], D. Mariano [3], M. Gattorno [1], C. Malattia [1,3]
[1]UO di Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie, IRCCS G. Gaslini, Genova; [2]UO di Anestesiologia e Terapia del Dolore, IRCCS G. Gaslini, Genova; [3]Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno- Infantili, Genova; [4]Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. La fibromialgia giovanile (FMG) è una condizione cronica invalidante caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, astenia, disturbi del sonno e dell'umore. Revisioni sistematiche della letteratura suggeriscono che l'agopuntura può ridurre il dolore e migliorare il benessere negli adulti con fibromialgia. Non sono disponibili dati per la FMG. Lo scopo di questo lavoro è investigare l'efficacia e la sicurezza dell'agopuntura nei pazienti con FMG.
Materiali e metodi Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati dei pazienti con FMG diagnosticati secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2010, che hanno seguito un ciclo di sei sessioni settimanali di trattamento con agopuntura presso il nostro istituto negli ultimi 2 anni, a causa di significativa refrattarietà/intolleranza alla terapia farmacologica. La valutazione clinimetrica si basava su patient reported outocomes (PROs), tra cui: 1) scale di valutazione numeriche 0-10 (0=nessun sintomo, 10=massima severità del sintomo) per misurare la gravità del dolore muscoloscheletrico, astenia, qualità del sonno, stanchezza al risveglio, cefalea, ansia e depressione, disturbi cognitivi, dolore addominale e benessere generale del paziente; 2).
Questionario per la valutazione della capacità funzionale e della qualità di vita. Una riduzione di almeno il 30% del punteggio riportato nei PROs alla fine del periodo di trattamento di sei settimane è stato impiegato come cut-off per considerare il paziente responsivo al trattamento.

Risultati. Dieci pazienti di sesso femminile (età mediana 16,9 anni, durata mediana della malattia 3,4 anni) sono stati inclusi in questo studio pilota. Cinque pazienti stavano ricevendo terapia farmacologica (1 con pregabalin, 3 con amitriptilina, 1 con duloxetina) a dosi stabili per tre mesi prima del trattamento e durante il periodo di studio. Una paziente ha interrotto il trattamento durante la prima sessione a causa di agofobia. Alla fine delle 6 settimane di trattamento con agopuntura, è stata osservata una riduzione significativa della gravità del dolore muscoloscheletrico e della cefalea rispettivamente nell'88,9% e nel 55,6% dei pazienti. Il punteggio mediano del dolore era 8 (6-9) prima del trattamento e significativamente diminuito a 2 (0-6,5), p=0,007, dopo il trattamento.
Analogamente, la gravità della cefalea è diminuita da 6,5 (2-9,5) a 4 (0-7), p=0,01. Un miglioramento della performance cognitiva è stato osservato nel 33,3% dei pazienti, con la riduzione del punteggio mediano da 8 (7,5-9,5) a 6,5 (4-9), p=0,02. Non è stato osservato alcun miglioramento significativo in altri sintomi correlati alla FMG, nella capacità funzionale o nella qualità della vita. L'agopuntura non è stata associata a eventi avversi gravi e ha dimostrato un profilo di sicurezza affidabile.
Conclusioni. L'agopuntura può essere considerata un'opzione terapeutica potenzialmente efficace e sicura per ridurre il dolore muscoloscheletrico e la cefalea nei pazienti affetti da FMG. I nostri risultati suggeriscono il suo utilizzo come parte di un approccio multimodale al trattamento della FMG.

INDEX

PO:28:177

EFFICACIA E SICUREZZA DI RITUXIMAB NEI PAZIENTI ADULTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: UNO STUDIO DI COORTE MONOCENTRICO

M. Pandolfi [1,2], M.R. Pellico [1,2], A. Amati [1,2], S. Germinario [1,2], C. Iannone [1,2], M. Cornalba [1,2], A. Marino [2], S. Costi [2], M.V. Gattinara [2], R. Caporali [1,2], C.B. Chighizola [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]ASST Pini-CTO, Clinica Reumatologica Pediatrica, Milano

Background. Rituximab, un farmaco biologico (bDMARD) che ha come bersaglio le cellule B, è comunemente impiegato nel trattamento dell'artrite reumatoide, mentre la sua efficacia e sicurezza in Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) rimangono scarsamente documentate.

Obiettivi. Valutare l'efficacia e la sicurezza di rituximab in una coorte monocentrica di pazienti con AIG.

Metodi. I pazienti sono stati reclutati retrospettivamente presso gli ambulatori del nostro Istituto in caso di: i) diagnosi di AIG secondo i criteri dell'International League of Associations for Rheumatology (ILAR), ii) età >=18 anni e iii) un minimo di 6 mesi di terapia con rituximab. Ogni ciclo includeva due infusioni endovenose di 1000 mg di rituximab a distanza di 2 settimane, da ripetere secondo giudizio clinico ad almeno 24 settimane. Per definire l'attività di malattia è stato usato il DAS28-PCR.

Risultati. Questo studio ha incluso 36 soggetti: 12 con AIG oligoarticolare (O-AIG), 20 con AIG poliarticolare (P-AIG), 4 con artrite correlata all'entesite (E-AIG). I dettagli demografici e clinici dei pazienti inclusi sono riassunti nella Tabella 1. Tutti i pazienti reclutati avevano una malattia refrattaria, con una mediana di due bDMARD falliti prima di iniziare rituximab. Il 41% dei pazienti all'avvio di rituximab assumeva terapia concomitante con MTX.

A 6 mesi la remissione è stata raggiunta dal 41.6% dei pazienti, senza differenze tra le diverse categorie di malattia (tasso di remissione 33% nel sottogruppo O-AIG, 45% nei pazienti con P-AIG e 50% in quelli con ERA). A 12 mesi, 31 pazienti hanno proseguito la terapia con rituximab, raggiungendo la remissione di malattia nel 61.2% dei casi (tasso di remissione dell'80% nella O-AIG, 58% e 25% rispettivamente per P-AIG e E-AIG). Non sono emerse differenze significative nella durata di malattia, età all'inizio di rituximab, positività per il fattore reumatoide e/o anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici (ACPA) tra pazienti stratificati in base alla risposta alla terapia con rituximab. Il numero di bDMARD assunti prima della terapia con rituximab predice la mancata risposta a rituximab in un modello di analisi logistica multivariata corretto per età alla diagnosi, ACPA, FR e durata di malattia ad inizio trattamento. Durante il trattamento con rituximab si sono verificate 9 infezioni maggiori; due pazienti sono stati ricoverati a causa di polmonite lobare e osteomielite da Haemophilus influenzae. Non si è evidenziata una correlazione tra il numero di cicli e l'incidenza di infezioni (p=0.238 R=-0.202) mentre la correlazione tra l'incidenza di infezioni e la comparsa di ipogammaglobulinemia ha avvicinato la significatività statistica (p 0.080 r=-0.314).

Conclusioni. Rituximab consente di controllare l'attività della malattia nei diversi sottotipi di AIG, anche nei pazienti che non hanno risposto ad altri trattamenti biologici. Rituximab ha mostrato un profilo di sicurezza analogo a quanto riportato nei pazienti con artrite reumatoide.

Immagine 1

	O-AIG (n=12)	P-AIG (n=20)	ERA- AIG (n=4)	p-value	Coorte totale (n=36)
Età di esordio dell'AIG, mediana (IQR)	1.88 (1.4 -6.5)	13.1 (8.8-15.1)	8.3 (2.2- 14.4)	0.024	9.97 (13.15)
Età alla diagnosi dell'AIG, mediana (IQR)	2.34 (1.7-6.7)	14.2 (9.1-16.6)	8.4 (2.5-14.5)	0.031	10.30 (13.27)
Monoterapia con MTX prima del trattamento con bDMARDs, % (n)	91.6 (11)	75.0 (15)	75.0 (3)	0.492	65.2 (30)
Monoterapia con LEF prima del trattamento con bDMARDs % (n)	16.6 (2)	15.0 (3)	25.0 (1)	0.887	13.04 (6)
Età di inizio del trattamento con RTX, mediana (IQR)	21.4 (14.9-27.6)	22.6 (15.6-27.6)	30.4 (27.9-32,6)	0.011	23.39 (10.4)
Sesso (F, %)	91.0 (11)	80.0 (16)	75.0 (3)	0.619	65.2 (30)
ANA positività, % (n)	75.0 (9)	30.0 (6)	25.0 (1)	0.03	34.7 (16)
Durata di malattia all'inizio del trattamento con RTX (IQR)	15.2 (11.2-21.3)	14.9 (8.9-18.6)	18.7 (15.6-24.7)	<0.001	14.33 (9.71)
DAS28 all'inizio del trattamento con RTX, mediana (IQR)	3.6 (3.1-3.6)	4.6 (4.1-5.03)	3.87 (3.6-4.2)	0.175	3.88 (3.41-4.59)

	O-AIG (n=12)	P-AIG (n=20)	ERA- AIG (n=4)	p-value	Coorte totale (n=36)
DAS28 a 6 mesi dal trattamento con RTX, mediana (IQR)	2.73 (2.2-3.6)	1.72 (1.03-2.84)	2.6 (1.9-3.12)	0.443	2.85 (2.15-3.67)
DAS28 a 12 mesi dal trattamento con RTX, mediana (IQR)	2.2 (1.8-2.4)	2.02 (1.2-2.6)	2.8 (2.48-3.1)	0.255	2.31 (1.79-3.00)
Remissione dopo 6 mesi di trattamento con RTX, n (%)	33.3 (4)	45.0 (9)	50.0(2)	0.710	15(41.6)
Remissione dopo 12 mesi di trattamento con RTX, n (%)	8/10 (80)	10/17 (58)	1/4 (25)	0.154	19/31 (61.2)
Uveite, % (n)	83.3 (10)	15.0 (3)	25.0 (1)	<0,001	30.4 (14)
Concomitante MTX con RTX, % (n)	33.3 (4)	50.0 (10)	75.0 (3)	0.504	41.6 (15)
N di bDMARDS pre-RTX, mediana (IQR)	3 (1-3)	1(1-2)	2.5 (1.75-3.5)	0.740	2 (1-3)
Numero di cicli di trattamento con RTX, mediana (IQR)	4 (2-6.25)	6 (3.6-11.5)	6 (1.75-12)	0.177	5 (2-11)
Numero di infezioni maggiori durante il trattamento con RTX treatment	3	4	2	0.449	9
Ipogammaglobulinemia dopo o in corso di trattamento con RTX, % (n)	25.0 (3)	30.0 (6)	0 (0)	0.521	(9)

INDEX

PO:28:178

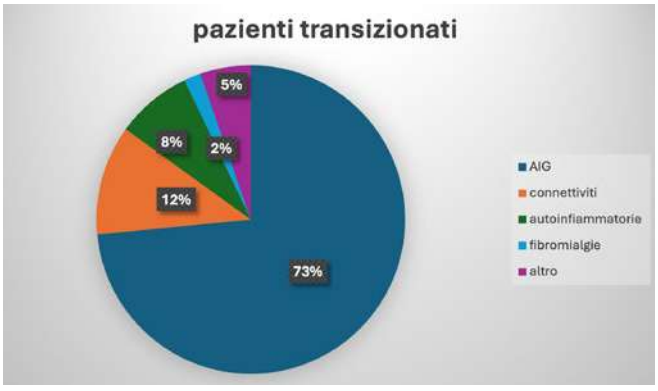
LA PERDITA AL FOLLOW-UP COME INDICATORE DELL'EFFICACIA DELLA TRANSITIONAL CARE IN REUMATOLOGIA

A.C. Pozzi [1], G. Fontana [1], F. Crisafulli [1], F. Franceschini [1,3], F. Ricci [2], M. Cattalini [2], M. Frassi [1]
[1]UO Reumatologia ed Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia; [2]UO Pediatria ASST Spedali Civili di Brescia;
[3]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. La continuità delle cure del paziente reumatologico dall'età pediatrica all'età adulta è un percorso per cui esistono linee guida ma non sono ben definiti gli strumenti per valutarne l'efficacia (1). Uno degli indicatori proposti è la perdita al follow-up, pertanto abbiamo utilizzato questo outcome per valutare l'efficacia della transizione nella nostra coorte.
Materiali e metodi. Studio osservazionale retrospettivo nei pazienti che hanno effettuato il passaggio in cura dalla pediatria alla reumatologia dell'adulto tra maggio 2016 e dicembre 2023. Il modello di transizione utilizzato prevedeva una visita congiunta con pediatra e reumatologo dell'adulto con un follow-up in un ambulatorio dedicato.
Risultati. Sono stati transizionati 113 pazienti (89 F, 24 M): 83 (73,5%) AIG, 13 (11,5%) malattie del connettivo (3 UCTD, 2 MCTD, 5 LES, 1 SJS, 2 sindromi da anticorpi Antisintetasi), 9 (7,9%) malattie Autoinfiammatorie (3 Behcet 1 PFAPA, 4 CRMO, 1 Panniculite di Weber Christian), 6 (5.3%) 'miscellanea' (3 Morfea, 2 Fenomeno di Raynaud e 1 Takayasu), 2 (1,7%) Fibromialgia (Fig. 1).
29 pazienti (25,6%) non sono più seguiti dal nostro centro: 7 (6,1%) hanno cambiato sede, 11 (9,7%) sono stati dimessi per benessere, 11 (9,7%) sono stati persi al follow-up. Dei pazienti persi al follow-up (8 F, 3 M), al momento della nostra ultima valutazione, 3 erano in terapia con FANS al bisogno, 3 con methotrexate (2 per os e 1 sc), 1 con idrossiclorochina, 1 con leflunomide, 3 erano senza terapia. Gli 11 pazienti sono stati contattati telefonicamente: 4 non hanno risposto, 1 ha proseguito la cura con csDMARDs (leflunomide) monitorata dal Medico Curante, gli altri 6 hanno riferito benessere. 3 pazienti (27,3%) hanno chiesto di fissare una visita di controllo quando contattati.
Nel 72,7% dei casi (8 pz) la visita di controllo era stata programmata oltre i 3 mesi (1 a 5 mesi, 3 a 6 mesi e 4 a 12 mesi) mentre nel 27,3% dei casi (3 pz) il controllo era fissato a 3 mesi.
Conclusioni. Considerando le perdite al follow-up come indicatore di efficacia, il modello di transizione utilizzato nei nostri pazienti si è rivelato valido. Infatti, nella nostra casistica il 9,7% dei pazienti è stato perso al follow-up, rispetto al 32% riportato in letteratura (2), dove emerge che la perdita al follow-up aumenta tanto più i controlli programmati sono dilazionati (3). Questo dato è stato osservato anche nella nostra coorte, dove nel 72,7% dei pazienti persi al follow-up il controllo era stato programmato oltre i tre mesi. Studi collaborativi futuri saranno fondamentali per identificare ulteriori indicatori di efficacia della transizione e migliorare il processo di transitional care nei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ann Rheum Dis. 2017 Apr; 76(4): 639-46.
2. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 May 24; 13: 17.
3. Clin Pediatr (Phila). 2019 Oct; 58(11-12): 1277-83.



INDEX

PO:29:179 - PO:29:196 SESSIONE POSTER

SCLERODERMIA (I)

INDEX

PO:29:179

PREDICTORS OF RESPONSE AND LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF NINTEDANIB IN SYSTEMIC SCLEROSIS-INTERSTITIAL LUNG DISEASE: DATA FROM AN ITALIAN MULTICENTRE STUDY

C. Campochiaro [1], G. De Luca [1], M.G. Lazzaroni [2], G. Armentaro [3], A. Spinella [4], C. Bellocchi [5], B. Ruaro [6], A. Stanziola [7], D. Benfaremo [8], E. De Lorenzis [9], B. Moccaldi [10], F. Bonomi [11], L. Bianchessi [12], F. Iannone [13], F. Cacciapaglia [13], L. Beretta [5], S. Guiducci [11], V. Codullo [12], S.L. Bosello [9], G. Cuomo [7], E. Zanatta [10], N. Del Papa [3], P. Airò [2], P. Confalonieri [6], G. Moroncini [8], D. Giuggioli [4], L. Dagna [1], M. Matucci Cerinic [1]

[1]IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Scleroderma Unit, Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; [3]Scleroderma Clinic, Dip. Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]Scleroderma Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [5]Cleroderma Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda, University of Milan, [6]Unit of Respiratory Medicine, University of Trieste, Hospital of Cattinara, Trieste; [7]Unit of Rheumatology, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Naples; [8]Department of Clinical and Molecular Sciences, Marche Polytechnic University & Department of Internal Medicine, Marche U, Ancona; [9]Unit of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome; [10]Unit of Rheumatology, Padova University, Padova; [11]Division of Rheumatology, Scleroderma Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, [12]Unit of Rheumatology, San Matteo Hospital, Pavia, [13]Unit of Rheumatology, Università degli Studi di Bari Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari

Introduction. The SENSCIS trial and the SENSCIS-ON study have shown that nintedanib (NTD) reduces the rate of decline in Interstitial Lung Disease (ILD) in Systemic Sclerosis (SSc) patients.

Objectives. To analyse the predictors of response and NTD-related side effects at 1-year and efficacy and safety of NTD at 2-year in SSc-ILD in a real-life setting.

Material and methods. The clinical data of SSc-ILD patients treated with NTD from 13 Italian SSc centres were retrospectively evaluated 12 months prior to NTD introduction, at baseline, and at 12 and 24 months after NTD introduction. The following parameters were recorded: SSc clinical features, concomitant therapies, NTD tolerability, pulmonary function tests (PFTs) and modified Rodnan skin score (mRSS). Progression was defined according to ATS definition (drop in predicted% FVC>=5% or DLCO>=10% or high-resolution chest tomography (HRCT) evolution and worsening of respiratory symptoms). Logistic regression analyses were performed to assess predictors of response at 1-year and predictors of NTD reduction/suspension.

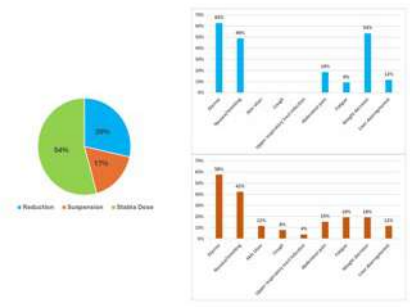
Results. 151 SSc-ILD patients treated with NTD were identified (see Table 1). In the 12 months prior to NTD treatment, a progressive phenotype was observed in 87/129 (67%) patients: in those who achieved 1-year follow-up (84 (66%) patients), the percentage of 1-year progressors was significantly lower compared to the previous 12 months (67% versus 24%, p<0.001). In diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc), no significant change was observed for the mRSS at 12 months (9.5±6.7 versus 10.3±8.0, p=0.347). After a median time of 4 (2- 8) months, NTD dose was reduced to 200 mg daily in 56 (37%) patients and was maintained in 43 (77%) patients. In 26 (17%) patients NTD was stopped after a median time of 3 (1-9) months. At multivariate logistic regression analysis among baseline features, the use of high-dose proton pump inhibitors (PPI) (OR 3.263 (1.023-10.410) and mycophenolate mofetil (MMF) (OR 0.269 (0.091-0.795)) were associated with 12-month progression, whereas the presence of gastro-oesophageal reflux disease (OR 3.894 (1.048-19.623)) and use of high-dose PPI (OR 2.243 (1.010-6.573)) were associated with NTD reduction/suspension. A total of 37 patients reached 2-year follow-up. At 2 years, the percentage of progressors did not change compared to the first year (27%, p=0.685). The prevalence of NTD-related side-effects and the causes of reduction and withdrawal are summarized in Figure 1. During the follow-up, 13 patients died after a median time of 12 (10-30) months.

Conclusions. In a real-life clinical scenario, NTD combined with immunosuppressants reduced the rate of progressors, this effect is maintained at 2 years. Combination with MMF had a better respiratory outcome whereas baseline use of high-dose PPI is a risk factor for poor drug tolerance and a worse respiratory outcome.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of our multicenter cohort of SSc-ILD patients.

Clinical and demographic characteristics	151 patients
Females, n (%)	105 (69)
Age (years), mean ± SD	60.0 ± 11.9
Disease duration (years), mean ± SD	9.9 ± 6.8
Cutaneous subset	
Diffuse, n (%)	72 (47.6)
Limited, n (%)	63 (41.7)
Sine sclerodermia, n (%)	16 (10.6)
Autoantibodies	
Anti-topoisomerase I Ab, n (%)	109 (72.2)
Anti-RNA-polymerase III Ab, n (%)	4 (2.6)
Anti-centromere Ab, n (%)	8 (5.3)
Anti-U1-RNP Ab, n (%)	5 (3.3)
Anti-Th/TO, n (%)	3 (2.1)
Anti-4α, n (%)	4 (2.6)
Organ involvement	
GERD	121 (80.1)
Myositis	11 (7.3)
Myocarditis	16 (10.6)
Scleroderma Renal Crisis	0 (0)
Digital Ulcer	52 (34.4)
Pulmonary Arterial Hypertension	10 (6.6)
Previous Therapies	121 patients
Mycophenolate mofetil, n (%)	88 (79.3)
Methotrexate, n (%)	16 (14.4)
Cyclophosphamide, n (%)	49 (44.1)
Azathioprine, n (%)	25 (22.5)
Tocilizumab, n (%)	5 (4.5)
Rituximab, n (%)	37 (33.3)
Concomitant Therapies	134 patients
Corticosteroids, n (%)	92 (68.7)
Mycophenolate mofetil, n (%)	106 (79.1)
Methotrexate, n (%)	7 (5.2)
Cyclophosphamide, n (%)	0 (0)
Azathioprine, n (%)	1 (0.7)
Tocilizumab, n (%)	11 (8.2)
Rituximab, n (%)	33 (24.6)
Baseline HRCT	125 patients
NSIP, n (%)	87 (69.6)
UIP, n (%)	38 (30.4)

Figure 1. Nintedanib-related side effects.



INDEX

PO:29:180

IMPEGNO CARDIACO PRIMARIO IN SCLEROSI SISTEMICA: IL RUOLO DEI BATTITI ECTOPICI VENTRICOLARI COME RED FLAG DI INFIAMMAZIONE MIOCARDICA ATTIVA ALLA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

G. De Luca [1], M. De Santis [2], V. Batani [1], A. Tonutti [2], C. Campochiaro [1], A. Palmisano [3], D. Vignale [3], F. Motta [2], L. Monti [4], M. Francone [5], C. Selmi [2], M. Matucci Cerinic [1], A. Esposito [3], L. Dagna [1]

[1]Scleroderma Unit, UnIRAR, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Divisione di Scienze Biomediche, Reumatologia e Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano; [3]Unità di Radiologia, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [4]Cardiac Imaging Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano; [5]Divisione di Scienze Biomediche, Cardiac Imaging Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano

Scopo del lavoro. L'impegno cardiaco primario(pHI) è frequente in sclerosi sistemica (SSc) e associato a prognosi sfavorevole. L'infiammazione miocardica è un evento patogenetico importante e reversibile in SSc-pHI, e può essere identificata con risonanza magnetica cardiaca (CMR). Non vi è consenso sulle indicazioni alla CMR in SSc, e non sono definite le caratteristiche cliniche associate a infiammazione miocardica alla CMR. Lo scopo del lavoro è stato valutare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali associate con la presenza di infiammazione miocardica alla CMR in pazienti SSc.

Materiali e metodi. Analisi retrospettiva di pazienti SSc sottoposte a CMR per sospetto di SSc-pHI, definito dalla presenza di segni e/o sintomi associati a rialzo enzimi cardiaci e/o alla presenza di almeno un'alterazione all'ecocardiogramma e/o a 24h-ECG-Holter.

In tutte le pazienti è stata effettuata una valutazione basale dell'impegno d'organo, in particolare cardiaco, con: analisi dei segni e sintomi di impegno cardiaco, troponina e NT-proBNP, ECG, 24h-ECG-Holter, ecocardiogramma e CMR. Alla CMR sono stati analizzati: funzione e dimensioni biventricolari, edema miocardico in STIR, T2-ratio, T1-mapping, T2-mapping, extracellular volume (ECV), early e late gadoliunum enhancement (EGE, LGE).

Risultati. Sono state arruolate 100 pazienti con sospetta SSc-pHI (donne 85%; età media 53.0±13.2 anni; anti-topoisomerasi-I: 41%; malattia diffusa: 34%) (Tabella 1).

Almeno una alterazione CMR suggestiva per SSc-pHI era presente in 78 casi (78%): l'aumento dell'ECV era la più frequente (46/83 pazienti con ECV disponibile [56.7%]), seguita da aumento T1-mapping (42/88 pazienti con T1-mapping disponibile [47.7%]) e aree di LGE (44%), mentre l'aumento del T2-mapping e edema in STIR erano presenti in 47.7% (42/88 pazienti con T2-mapping disponibile) e 24% dei casi, rispettivamente.

Considerando le 78 pazienti con CMR positiva, 50 (64.1%) avevano segni CMR di infiammazione miocardica (edema in STIR e/o T2-mapping >53 ms e/o T2 ratio aumentato), mentre 28(35.9%) avevano segni di coinvolgimento miocardico cronico (ECV>28% e/o T1-mapping >1045 ms e/o aree di LGE, senza edema).

All'analisi univariata, le pazienti con infiammazione miocardica alla CMR avevano più frequentemente anti-RNA polimerasi-III (p=0.030), artrite(p=0.016) e battiti ectopici ventricolari (BEVs) a 24 h-ECG-Holter (p=0.012) rispetto alle pazienti con segni di coinvolgimento miocardico cronico o con CMR negativa.

All'analisi multivariata, la presenza di BEVs (indipendentemente dal numero) è emersa come fattore predittivo per infiammazione miocardica alla CMR (p=0.031, CI 1.142-15.167).

Considerando solo le pazienti con malattia early, le alterazioni CMR suggestive di infiammazione miocardica erano associate con malattia diffusa(p=0.039) e BEVs (0.043) all'analisi univariata.

Conclusioni. I BEVs rappresentano un fattore predittivo di infiammazione miocardica alla CMR. Il riscontro precoce dell'infiammazione miocardica è cruciale per identificare pazienti SSc candidabili a terapia immunosoppressiva. L'ECG-Holter-24h dovrebbe essere eseguito in tutte le pazienti SSc per valutare l'indicazione a CMR con mapping.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della coorte di pazienti con sclerosi sistemica e sospetto impegno cardiaco primario sottoposte a risonanza magnetica cardiaca.

	Pazienti SSc (100)
Donne, n (%)	85 (85.0)
Età (anni alla CMR basale), media ±SD	53.0 ±13.2
Durata di malattia (mesi alla CMR basale), media ± SD	70.5 ±84.3
Malattia early (<3 anni), n (%)	50 (50.0)
Variante cutanea diffusa, n (%)	34 (34.0)
Variante cutanea limitata, n (%)	54 (54.0)
mRSS alla CMR basale, media ±SD	7.6 ± 7.8
VEDOSS, n (%)	7 (7.0)
Anti-topoisomerasi-I positivi, n (%)	41 (41.0)
Anti-centromero positivi, n (%)	32 (32.0)
Anti-RNA polimerasi-III positivi, n (%)	8 (8.0)
Interstiziopatia polmonare a TC toracc, n (%)	58 (58.0)
Miosite, n (%)	16 (16.0)
Ipertensione arteriosa polmonare, n (%)	5 (5.0)
Storia di ulcere digitali, n (%)	27 (27.0)
Impegno gastro-intestinale, n (%)	31 (31.0)
Artrite, n (%)	23 (23.0)
Terapie	
Terapia immunosoppressiva, n (%)	58 (58.0)
Steroide, n (%)	18 (18.0)
Calcio-antagonisti, n (%)	43 (43.0)
Beta-bloccanti, n (%)	13 (13.0)
Anti-aritmici, n (%)	11 (11.0)

**coinvolgimento miocardico attivo definito dalla presenza di edema in STIR e/o aumento dei T2 mapping (>50 ms), **coinvolgimento miocardico cronico definito dalla presenza di aree di LGE e/o T1 mapping aumentato (>1045 ms) e/o ECV aumentato (>27%) senza edema in STIR né aumento dei T2 mapping.*

pHI = coinvolgimento cardiaco primario; CMR = risonanza magnetica cardiaca; n = numero; SD= deviazione standard; mRSS= modified Rodnan skin score; STIR= short-tau inversion recovery; LGE= late gadolinium enhancement; ECV= extracellular volume; LV-EF= frazione d'eiezione ventricolare sinistra; RV-EF= frazione d'eiezione ventricolare destra; PCR= proteina C-reattiva. VES= velocità di eritrosedimentazione; CPK= creatininasi; BEVs= battiti ectopici ventricolari.

	Pazienti SSc (100)
Dati clinici, laboratoristici e strumentali	
Dispnea, n (%)	35 (35.0)
Palpitazioni, n (%)	10 (10.0)
Dolore toracico, n (%)	8 (8.0)
Sincope, n (%)	2 (2.0)
BNP o NT-proBNP aumentato, n (%)	42 (45.2)*
Troponina T o I aumentata, n (%)	40 (43.9)**
CPK aumentate, n (%)	29 (29.0)
PCR aumentata, n (%)	40 (40.0)
VES aumentata, n (%)	43 (43.0)
LVEF ridotta all'ecocardiogramma, n (%)	10 (10.0)
Versamento pericardico all'ecocardiogramma, n (%)	23 (23.0)
Alterazioni 24h ECG-Holter, n (%)	67 (67.0)
BEVs a 24h ECG-Holter, n (%)	65 (65.0)
BEVs frequenti (>720/24h) a 24h ECG-Holter, n (%)	35 (35.0)
Risonanza magnetica cardiaca	
Infiammazione miocardica attiva, n (%)*	50 (50.0)
*Coinvolgimento miocardico cronico**, n (%)*	28 (28.0)
Edema miocardico in STIR, n (%)	24 (24.0)
Early gadolinium enhancement, n (%)	0 (0.0)
Aumento T2 mapping (≥50ms), n (%)	42 (47.7)*
T2 mapping (ms), media ± SD	52.6 ±4.1
Aumento native T1 mapping (≥1045), n (%)	42 (47.7)*
T1 mapping (ms), media ± SD	1199.6 ±1267.7
Aumento ECV (≥ 27%), n (%)	46 (56.7)**
ECV (%), media ± SD	33.1 ±7.0
Late gadolinium enhancement, n (%)	44 (44.0)
LVEF <55%, n (%)	12 (12.0)
LVEF (%),media ±SD	61.4 ±7.6
RVEF <50%, n (%)	6 (6.0)
RVEF (%),media ± SD	60.3 ±6.8
Aree di ipocinesia, n (%)	21 (21.0)
Versamento pericardico, n (%)	27 (27.0)

INDEX

PO:29:181

EPIGENETIC SIGNATURES IN THE DNA OF SKIN AND PERIPHERAL BLOOD CELLS MARK AND PREDICT THE SEVERITY OF THE SYSTEMIC SCLEROSIS

M.V. Napoli [1], A. Pezone [2], M. Spagnuolo [1], R. De Angelis [1], N. Del Papa [3], A. Marcoccia [4], L. Rossetti [1], M. Montanari [1], D. Bleck [5], J. Distler [5], O. Distler [6], E.V. Avvedimento [2], A. Gabrielli [1]
[1]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Università Federico II, Napoli; [3]Università degli Studi di Milano; [4]Ospedale Sandro Pertini, Roma; [5]Università di Düsseldorf; [6]Università di Zurigo

Scopo del lavoro. La patogenesi delle malattie autoimmuni, compresa la Sclerosi Sistemica, è causata da due eventi apparentemente distinti: 1. La rottura della tolleranza immunitaria, che determina la risposta immunitaria ad una cellula o ad un tessuto specifico e 2. L'amplificazione della risposta immunitaria accompagnata dalla over espressione di interferoni (IFNs) e NFkB. Recentemente, nelle malattie autoimmuni si è evidenziata la presenza un nuovo pattern molecolare, caratterizzato dalla riattivazione dell'espressione di diversi tipo di elementi trasponibili silenziati (TE), i quali rappresentano una famiglia di elementi genetici mobili, che hanno origine da sequenze ripetitive silenziate presenti nel genoma umano. I nostri dati suggeriscono che la riattivazione trascrizionale dei TE è un tratto comune nella Sclerosi Sistemica (SSc) e che la loro espressione può determinare l'amplificazione infiammatoria sistemica e cellula-specifica.
Materiali e metodi. Al fine di identificare le classi di geni e di sequenze over espresse nella Sclerosi Sistemica, abbiamo analizzato l'espressione di diversi geni nelle biopsie cutanee di 45 pazienti con SSc (fenotipo limitato e diffuso) insieme ai relativi controlli. Maggior attenzione è stata dedicata all'espressione di elementi ripetitivi (trasposoni a DNA e RNA) attraverso l'utilizzo di un programma specifico "repeat masker", che permette la localizzazione di determinati TE in singoli loci all'interno del genoma, escludendo siti satellite o altre regioni, tra cui i centromeri e i telomeri.
Risultati. Nell'RNA estratto dalle biopsie cutanee di pazienti SSc, sono stati riscontrati 186 geni significativi, differenzialmente espressi rispetto ai controlli e, in particolare, 25 elementi trasponibili (TE). Inoltre, le classi maggiormente espresse di TE sono rappresentate dalle ERV (retrovirus endogeni), in grado di stimolare una forte trascrizione dei geni a valle. Attraverso la tecnologia di CITE-sequencing, sono stati analizzati i PBMCs di pazienti SSc, identificando 55 TE, suddivisi tra cellule T CD4 e CD8. Alcuni di questi TE sono espressi anche nelle biopsie cutanee dei pazienti SSc e si differenziano rispetto alle classi di TE riscontrate nei CD4 e CD8 di pazienti con Sclerosi Multipla, utilizzati come controllo. Infine, nei sottogruppi di pazienti classificati per sintomatologia sono state riscontrate le stesse regioni del genoma che codificano per i TE, suggerendo una diversa gravità della malattia dipendente dal tipo di TE riattivato e dalla cellula che lo esprime.
Conclusioni. Questi dati suggeriscono che nell'insorgenza e nella progressione della Sclerosi Sistemica è coinvolto un nuovo attore. Dal momento che anche altre patologie autoimmuni sono guidate e amplificate dalla riattivazione dei TE, questi nostri risultati confermano un nuovo contesto per caratterizzare e definire l'evoluzione di specifiche malattie autoimmuni. Se la ri-espressione dei TE è malattia-specifica come risulta da questi dati, il loro silenziamento potrebbe attenuare o prevenire la progressione della malattia e rappresentare un importante strumento oltre che per la diagnosi anche per terapia.

INDEX

PO:29:182

INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND M2 MACROPHAGES: MODULATORY EFFECT OF TYROSINE KINASE INHIBITOR (NINTEDANIB)

E. Gotelli [1], S. Soldano [1], R. Campitiello [1,2], P. Montagna [1], E. Hysa [1], S. Paolino [1,2], C. Pizzorni [1,2], A. Sulli [1,2], V. Smith [3,4,5], M. Cutolo [1,2]

[1]Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e Clinica Reumatologica, Dipt Medicina Interna, Università di Genova; [2]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [3]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [4]Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium; [5]Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent, Belgium

Aim of the study. Alternative activated (M2) macrophages seem to play a profibrotic role in systemic sclerosis (SSc), through the release of transforming growth factor-β1 (TGFβ1) (1). These cells express specific phenotype markers, including mannose receptor (CD206), macrophage scavenger receptors (CD204 and CD163), and functional markers associated to fibrosis, primarily the MER proto-oncogene tyrosine kinase (MerTK) (1).

Nintedanib is an intracellular tyrosine kinase inhibitor targeting several fibrotic mediators including fibroblast growth factor receptors, vascular endothelial growth factor receptors, and colony-stimulating factor 1 receptor.

To investigate the capability of nintedanib in downregulating the M2 profibrotic activity of cultured monocyte-derived macrophages (MDMs) obtained from SSc patients with interstitial lung disease (SSc-ILD pts).

Materials and methods. Circulating monocytes were isolated from the peripheral blood of 14 SSc pts (10 with ILD - SSc-ILD; 4 without ILD – no-ILD; mean age 64±14 years) and 5 age-matched healthy subjects (HSs) after informed consent and EC approval. SSc pts fulfilled the 2013 ACR/EULAR criteria for SSc diagnosis (during their standard diagnostic procedures and untreated with nintedanib, glucocorticoids or rituximab).

Monocytes were differentiated into MDMs with phorbol myristate acetate. Cultured HS- and SSc no-ILD MDMs were maintained in growth medium without any other stimulation for 24 hours, whereas SSc-ILD MDMs were maintained into growth medium without any other stimulation (untreated cells) or treated with nintedanib (0.1 and 1μM) for 16 and 24 hours.

The M2 phenotype of cultured MDMs was confirmed through the analysis of CD204, CD163 and CD206, together with the evaluation of gene and protein expression of M2 markers linked to their profibrotic activity (MerTK and TGFβ1) by quantitative real-time polymerase chain reaction, Western blotting and ELISA. The statistical analysis was carried out using Wilcoxon test.

Results. SSc-MDMs showed a higher protein synthesis of CD204, MerTK and CD206 compared to HS-MDMs ($p<0.01$; $p<0.05$). Of note, the protein synthesis of CD206 and MerTK was significantly higher in MDMs from SSc-ILD pts compared to SSc no-ILD pts ($p<0.05$). Moreover, in SSc-MDMs MerTK and TGFβ1 gene expression was significantly higher compared to HSs-MDMs ($p<0.05$).

In cultured SSc-ILD MDMs, nintedanib significantly downregulated the gene expression and protein synthesis CD204, CD163, CD206 and MerTK after 24 hours of treatment compared to untreated cells ($p<0.05$). Nintedanib significantly reduced also the production and release of the active form of TGFβ1 in cultured SSc-ILD MDMs compared to untreated cells ($p<0.01$).

Conclusions. Cultured MDMs obtained from SSc-ILD pts seem to show a higher profibrotic capability and nintedanib seems to downregulate their profibrotic activity through a significant reduction of the gene expression and protein synthesis of MerTK, and especially the release of active TGFβ1, both functional markers associated to the fibrotic process.

REFERENCES

1. She Y, et al. Respiratory Res. 2023; 24: 118.

INDEX

PO:29:183

SICUREZZA DELL'ASSOCIAZIONE TRA RITUXIMAB E MICOFENOLATO MOFETILE RISPETTO ALLA MONOTERAPIA CON RITUXIMAB NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA - UNO STUDIO REAL-LIFE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

A. Cuberli, B. Moccaldi, M. Binda, M. Favaro, E. Zanatta, A. Doria
Azienda Ospedale - Università Padova

Scopo del lavoro. L'associazione tra rituximab (RTX) e micofenolato mofetile (MMF) è sempre più utilizzata nei casi refrattari o severi di coinvolgimento polmonare e cutaneo nella sclerosi sistemica (SSc). I dati sulla sicurezza di questa combinazione, tuttavia, sono ancora insufficienti. Il nostro studio si propone di confrontare la sicurezza della combinazione di MMF e RTX rispetto alla monoterapia con RTX in una coorte monocentrica di pazienti affetti da SSc.

Materiali e metodi. In questo studio retrospettivo di coorte sono stati arruolati pazienti adulti affetti da SSc (criteri ACR/EULAR 2013), seguiti nel nostro centro dal 2012 al 2023, trattati con RTX in monoterapia o con RTX e MMF in associazione. Sono stati inclusi i pazienti con un follow-up minimo di 12 mesi dopo l'inizio della terapia, e massimo di 36 mesi. Durante le visite ambulatoriali a cadenza semestrale sono stati registrati i dati demografici, sierologici, relativi al coinvolgimento d'organo e alla terapia assunta dai pazienti e i seguenti eventi avversi: reazione infusionale, infezione (qualsiasi), infezione severa (con necessità di ospedalizzazione), ipogammaglobulinemia (IgG<4 g/L) o leucopenia (WBC <4000 mm^3).

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 15 pazienti in trattamento con RTX in monoterapia e 17 pazienti in trattamento con RTX e MMF. La distribuzione di età, sesso, durata di malattia e forma cutanea sono risultate simili tra i due gruppi. Il tipo di coinvolgimento d'organo è risultato analogo tra i due gruppi, fatta eccezione per il coinvolgimento cardiaco, più frequente nei pazienti in terapia di associazione (p=0,003). Lo schema di somministrazione di RTX preponderante è risultato essere due infusioni da 1000 mg a distanza di 14 giorni.

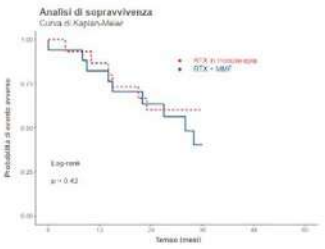
I pazienti sono stati seguiti fino alla comparsa dell'evento avverso o fino al termine del periodo di osservazione. Il follow-up è risultato simile tra i due gruppi di pazienti (p=0,300). Nel corso del follow-up si è assistito a due decessi non correlati alla terapia, entrambi nel gruppo di pazienti in terapia di associazione. Al termine del follow-up sono stati registrati 15 eventi avversi in totale, di cui 6 nel gruppo in monoterapia e 9 nel gruppo in trattamento di combinazione (rispettivamente 40% vs 52,9%, p=0,464). Dei 15 eventi avversi, 13 erano infezioni (6 (40%) vs 7 (41,1%), p=1,000), di cui 4 gravi (2 (13,3%) vs 2 (11,8%), p=1,000); mentre i restanti 2 erano rappresentati da ipogammaglobulinemia e una reazione infusionale (rash diffuso), entrambe riscontrate in pazienti in terapia di associazione.

All'analisi di sopravvivenza con curva di Kaplan-Meier il tempo libero da eventi avversi è risultato simile tra i due gruppi (p=0,420).

Conclusioni. La terapia di combinazione con MMF e RTX sembra essere ben tollerata e sicura nei pazienti affetti da SSc.

Variabile	RTX (n = 15)	RTX-MMF (n = 17)	p-value
Caratteristiche popolazione			
Età (anni)	50,2 (±12)	52,4 (±12,8)	0,653
Sesso femminile (n)	13 (86,7%)	12 (70,6%)	0,402
Caratteristiche malattia			
Durata di malattia (mesi)	36 (11-103,5)	99,5 (28-159,5)	0,006
Forma cutanea diffusa (n)	13 (86,7%)	17 (100%)	0,212
Scl-70 (n)	9 (60%)	7 (41,2%)	0,464
RNA-pol III (n)	2 (13,3%)	3 (17,6%)	1,000
Solo ANA (n)	3 (20%)	2 (11,7%)	1,000
Altri autoanticorpi (n)	1 (6,7%)	3 (17,6%)	0,598
Tipo di impegno			
Cutaneo (n)	15 (100%)	17 (100%)	
Polmonare (n)	12 (80%)	11 (64,7%)	0,444
Cardiaco (n)	0 (0%)	8 (47%)	0,003
GI (n)	8 (53,3%)	14 (82,3%)	0,126
Articolare (n)	8 (53,3%)	6 (35,3%)	0,305
Vascolare (n)	5 (33,3%)	10 (58,8%)	0,149
Terapia in atto			
Schema RTX 1000 mg x 2 (n)	12 (80%)	16 (94,1%)	0,319
Metotrexato (n)	2 (13,3%)	0 (0%)	0,212
Plasmaferesi (n)	3 (20%)	5 (29,4%)	0,691

Variabile	RTX (n = 15)	RTX-MMF (n = 17)	p-value
Sicurezza			
Eventi avversi (n)	6 (40%)	9 (52,9%)	0,464
Follow-up (mesi)	36 (14,5-36)	27 (14,5-36)	0,300
Cicli di RTX (n)	3 (2-4)	2 (1-3)	**0,053**
Tipo eventi avversi			
Infezioni (n)	6 (40%)	7 (41,1%)	1,000
Infezioni gravi (n)	2 (13,3%)	2 (11,8%)	1,000
Ipogammaglobulinemia (n)	0 (0%)	1 (5,9%)	1,000
Reazioni infusione-relate (n)	0 (0%)	1 (5,9%)	1,000
Leucopenia (n)	0 (0%)	0 (0%)	



INDEX

PO:29:184

DISEASE OUTCOME DURING THE POSTPARTUM PERIOD IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASES: A RETROSPECTIVE SINGLE- CENTRE STUDY OVER 30 YEARS

E. Piovani, L. Moschetti, C. Barison, E. Pedretti, P. Semeraro, A. Tincani, L. Andreoli, M.G. Lazzaroni, F. Franceschini, P. Airò
Scleroderma Unit, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili, University of Brescia

Background. In recent years, an increasing amount of data on pregnancy outcome in Connective Tissue Diseases (CTDs), including Systemic Sclerosis (SSc), has become available (1). Nevertheless, few data are available regarding the postpartum period, although this is characterized by important modifications in the hormonal environment, possibly affecting disease activity (2, 3).

Objective. To evaluate the course of SSc and Undifferentiated Connective Tissue Diseases (UCTD) 'at risk of SSc' (UCTD-SSc risk) (4) during the postpartum period in a single-center cohort.

Methods. Female SSc patients (2013 ACR/EULAR criteria) or UCTD-SSc risk, as previously defined (4), regularly followed in our centre between 1993-2023 with at least one pregnancy with live birth after diagnosis were included. The postpartum period was defined as the 12-month interval after delivery; patients with < 6 months of follow-up after delivery were excluded. Disease progression was assessed using predefined criteria (Table 1).

Results. Data for the postpartum period were available for 42 pregnancies in 31 patients: 27 in SSc and 15 in UCTD-SSc risk (Table 2). Median gestational age was 39 weeks (IQR 37-40). Six cases of premature rupture of membranes and one case of preeclampsia were observed.

Clinical features of SSc patients were compared before (last visit within 12 months) and after pregnancy, as shown in Table 3. Among 19 SSc patients, 4 (21%) experienced disease progression during the postpartum period (Table 4). Additionally, 6/19 (26%) patients not meeting the predefined progression criteria reported worsening of other disease manifestations, such as dysphagia, digital ulcers, microstomia, pitting scars, joint contractures, or new-onset ILD without significant functional limitation (FVC > 80%).

Among UCTD-SSc risk patients, 3/12 (25%) developed cutaneous involvement in the postpartum period and fulfilled SSc criteria.

Conclusion. The retrospective analysis of our cohort showed the occurrence of disease progression and any clinical worsening in the 12 months after delivery in almost half of SSc cases. During the same period, 25% of UCTD-SSc risk patients progressed to SSc.

These findings highlight the importance of close monitoring and potential treatment adjustments for SSc and UCTD patients during the postpartum period. The long study interval covering 30 years might have influenced treatment patterns and outcomes, suggesting the usefulness of prospective multicentre studies to guide optimal postpartum management and improve preconception counselling.

Case-control studies are warranted to clarify whether the risk of disease progression is increased in SSc patients during the postpartum period.

Aknowledgements. GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) is kindly acknowledged for supporting the scientific projects of our Scleroderma Unit

Table 1. Disease Progression Criteria

new occurrence of scleroderma renal crisis*
progression of previous ILD: pFVC < 80% with a reduction of ≥ 10% or 5% in pFVC and ≥ 10% reduction in pDLCO within one year*
new ILD onset: HRCT showing new ILD onset and pFVC% ≤ 80%*
new left heart failure onset: EF≤ 45%, requiring appropriate therapy*
new PAH onset: confirmed by right heart catheterization, requiring appropriate therapy*
first appearance of digital ulcers*
increase in mRSS of at least 4 points and ≥ 25%
need for a new medication: immunosuppressant, vasoactive, antifibrotic

Abbreviations: ILD=interstitial lung disease; pFVC=predicted forced vital capacity; pDLCO=predicted diffusing capacity for carbon monoxide; HRCT=high-resolution computed tomography; EF=ejection fraction; PAH=pulmonary arterial hypertension; mRSS=modified Rodnan skin score.
*As defined by the CRISS responder index (Khanna D et al. Arthritis Rheum 2016)

Table 2. Baseline characteristics of 31 patients included in the study

Caucasians	29/31 (94)
Age at disease onset, years	29 (25-42)
Age at disease diagnosis, years	29 (31-42)
Anti-centromere (ACA)+	12/31 (39)
Anti-topoisomerase I+	9/31 (29)
Anti-RNAPol3+	1/31 (3)
Other autoantibodies	9/31 (29)
Age at conception, years	33 (23-44)
Disease duration at conception, years	5 (1-14)
Patients with UCTD-risk SSc diagnosis	12/31 (39)
Patients with SSc diagnosis	19/31 (61)
• Limited cutaneous subset	11/19 (58)
• Diffuse cutaneous subset	8/19 (42)

Categorical variables are expressed as n/tot n (%); continuous variables are expressed as median [minimum-maximum].
Abbreviations: UCTD=undifferentiated connective tissue disease; SSc=systemic sclerosis.

Table 3. Comparison of clinical characteristics before and after pregnancy in patients with Systemic Sclerosis

	Before Pregnancy	One year after delivery	p-value
mRSS	4 (0-22)	5 (0-22)	0,818
Active digital ulcers	7/27 (26)	7/27 (26)	1,000
Calcinosis	1/27 (4)	1/27 (4)	1,000
Esophageal reflux	17/27 (63)	18/27 (67)	1,000
Dysphagia	7/27 (26)	9/27 (34)	0,766
Gastric antral vascular ectasia	2/27 (7)	2/27 (7)	1,000
Arthritis	6/27 (22)	5/27 (19)	1,000
Myositis	0/27	0/27	-
Joint contractures	3/27 (11)	4/27 (15)	1,000
Myocarditis	0/27	0/27	-
Pericarditis	0/27	0/27	-
Cardiac arrhythmia (requiring therapy)	0/27	0/27	-
Heart failure	0/27	1/27 (4)	1,000
Median EF%	60 (50-80)	60 (55-72)	0,859
Median PAPs (mmHg)	25 (12-25)	25 (19-45)	0,726
RHC at RHC	0/27	0/27	-
ILD at HRCT	5/27 (19)	8/27 (30)	0,526
Median pFVC%	103 (65-132)	98 (39-131)	0,727
Median pDLCO%	73 (37-91)	71 (29-88)	0,703
Previous SRC	1/27 (4)	1/27 (4)	1,000
Use of immunosuppressive therapy	2/27 (7)	3/27 (11)	1,000
Use of prostacyclin analogues	3/27 (11)	1/27 (4)	0,610

Categorical variables are expressed as n/tot n (%) and compared using the Chi-square test and Fisher's exact test; continuous variables are expressed as median (minimum-maximum) and compared using the Mann-Whitney test. Abbreviations: mRSS= modified Rodnan skin score; EF=ejection fraction; PAPs=systolic pulmonary arterial pressure; mmHg=millimeters of mercury; ILD=interstitial lung disease; pFVC=predicted forced vital capacity; pDLCO=predicted diffusing capacity for carbon monoxide; PAH=pulmonary arterial hypertension; SRC=scleroderma renal crisis.

Table 4. Characteristics of patients with SSc and disease progression during the postpartum period

Autoantibodies	Age at disease onset (years)	Age at conception (years)	Before Pregnancy: Cutaneous subset	Before Pregnancy: mRSS	Postpartum period: Cutaneous subset	Postpartum period: mRSS	Disease Progression Criteria
Anti-topoI+	33	32	Diffuse	17	Diffuse	17	ILD progression Congestive heart failure New immunosuppressive therapy
Anti-topoI+	30	42	Limited	2	Diffuse	9	New-onset ILD Skin worsening
Anti-topoI+	32	36	Diffuse	10	Diffuse	14	Skin worsening New immunosuppressive therapy
anti-U1-RNPs	27	29	Limited	0	Limited	0	New-onset ILD

Abbreviations: topoI=topoisomerase I; mRSS= modified Rodnan skin score; ILD=interstitial lung disease.

REFERENCES

1. Lazzaroni MG, et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2023 Jun.
2. Tombetti E, et al. Ann Rheum Dis. Eular abstract; 2021 May.
3. Andreoli L, et al. RMD Open. 2024 Apr.
4. Valentini G, et al. Autoimmun Rev. 2020 Nov.

INDEX

PO:29:185

MULTIMODAL ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF SARCOPENIA-RELATED MUSCLE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A MULTICENTRIC STUDY

R. Bixio [1], M.G. Lommano [2], S. Çolak [3], S. Farah [2], F. Pistillo [1], R.J. Wakefield [3], F. Salaffi [2], S. Di Donato [3], O. Viapiana [1], R. De Angelis [2], M. Rossini [1], E. Cipolletta [2], E. Filippucci [2], L. Idolazzi [1], F. Del Galdo [3], A. Di Matteo [3]

[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi; [3]Faculty of Medicine and Health, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Aim of the study. Patients with systemic sclerosis (SSc) are at an increased risk of sarcopenia and muscle involvement. This study aims to describe the ultrasound findings of muscle mass, quality, and stiffness in SSc patients and their correlation with the handgrip test (HG), a validated tool for assessing muscle strength, and disease-related characteristics.

Methods. This cross-sectional multicentric study included consecutive SSc patients and healthy controls (HCs). Using ultrasound, bilateral quadriceps muscle (QM) thickness was measured by summing the thickness of the rectus femoris muscle and vastus intermedius muscle. Muscle quality was evaluated by assessing muscle echogenicity both semi-quantitatively with a modified Heckmatt scale (mHS) and using grey-scale histogram analysis (GSA) via ImageJ software. Rectus femoris muscle stiffness was measured using Shear-Wave elastosonography (SWE). In SSc patients, the correlations between the ultrasound findings and HG, as well as clinical disease characteristics, were explored.

Results. A total of 72 SSc patients were included. The main clinical characteristics of these patients have been reported in Table 1. When compared to HCs (n=15), SSc patients had significantly lower QM thickness (54.16±14.95 vs 69.68±11.97 mm; p<0.001), suggesting lower muscle mass. SSc patients also had increased muscle echogenicity values, assessed with both mHS (1.64±0.87 vs 0.27±0.46 p<0.001) and GSA (95.52±20.49 vs 70.08±13.95 mean pixel intensity; p<0.001), indicating decreased muscle quality. No significant SWE values were observed between SSc patients and HCs (Table 2). Nine SSc patients (12.5%) met the criteria for 'probable sarcopenia' based on EWGSOP2 guidelines for HG strength, while the remaining 63 were above the threshold for this classification. In SSc patients, HG was significantly associated with QM thickness (rho=.43; p<0.001), mHS (rho=-.363; p=0.004), and GSA, (rho=-.416; p=0.001), but not with SWE. QM thickness, mHS and GSA were significantly associated with each other, while SWE was associated only with QM thickness (rho=-.395; p=0.001) and mHS (rho=-.25; p=0.089) (Table 3). Gastrointestinal involvement was significantly associated with HG (rho=-.302; p=0.015) and QM thickness (rho=-.247; p=0.039) in SSc patients, while other organ involvements, disease duration, and disease pattern were not associated with any ultrasound measurement or HG values.

Conclusions. Ultrasound could be a valuable method for investigating changes in muscle mass, quality, and stiffness indicative of sarcopenia-related muscle involvement in SSc patients.

Table 1. Clinical characteristics SSc cohort

	mean	± DS
Age (years)	57.64	11.9
BMI	25.6	6
Disease duration (years)	9.09	8.32
mRSS	4.72	5.69
	n	(%)
Gender (female)	64	88.89
Disease pattern		
Limited	53	73.61
Diffuse	17	23.61
Autoantibodies		
anti-Scl70	18	25
anti-centromere	34	47.22
anti-RNA pol III	4	5.56
anti-PM/Scl	5	6.94
Nailfold capillaroscopic pattern		
Non-specific	11	15.28
Early	20	27.78
Active	25	34.72
Late	10	13.89
Organ involvement		
Digital ulcer history	23	31.94
ILD	25	34.72
GIT	39	54.16
PAH	8	11.11
MSK	8	11.11

Table 2. Echographic muscle features and handgrip test results

	SSc n=72		HCs n=15		p-value
	media	± DS	media	± DS	
Handgrip (kg)	26.88	8.97	33.53	5.27	**0.001**
QM thickness (mm)	54.16	14.95	69.68	11.97	**<0.001**
mHS (0-3)	1.64	0.87	0.27	0.46	**<0.001**
GSA (mean pixel intensity)	95.52	20.49	70.08	13.95	**<0.001**
SWE (m/s)	1.59	0.37	1.65	0.14	0.343

Table 3. Handgrip test and echographic modalities Spearman's correlations

		Handgrip	QM thickness	mHS	GSA	SWE
Handgrip	ρ		.430**	-.363**	-.416**	-.231
	p-value		<0.001	0.004	0.001	0.06
QM thickness	ρ	.430**		-.344**	-.356**	-.395**
	p-value	<0.001		0.003	0.003	0.001
mHS	ρ	-.363**	-.344**		.512**	-0.25**
	p-value	0.004	0.003		<0.001	0.038
GSA	ρ	-.416**	-.356**	.512**		-0.051
	p-value	0.001	0.003	<0.001		0.689
SWE	ρ	-.231	-.395**	-0.25**	-0.051	
	p-value	0.06	0.001	0.038	0.689	

Legend: BMI=body mass index; ILD=interstitial lung disease; mRSS=modified Rodnan Skin Score; GIT=gastrointestinal trait; PAH=pulmonary artery hypertension; MSK=musculoskeletal; QM=quadriceps muscle; mHS=modified Heckmatt scale; GSA=gray-scale analysis (histogram); SWE=shear-wave echography. **=statistically significant

INDEX

PO:29:186

INTERAZIONE TRA OSTEOIMMUNITÀ, MICROANGIOPATIA E FIBROSI IN SCLERODERMIA: DATI PRELIMINARI

A. Zoli [1], S. Di Murro [1], P.G. Cerasuolo [1], P. Ruortone [2], S.L. Bosello [1,2], M.A. D'Agostino [1,2], L. Mirone [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

La sclerosi sistemica (SScl) è una patologia caratterizzata da vasculopatia, fibrosi cutanea e riduzione della massa minerale ossea. Studi sperimentali hanno evidenziato che alcune delle citochine note per avere un ruolo nel rimodellamento osseo potrebbero anche essere coinvolte nella patogenesi di alcuni processi sclerodermici come la disfunzione vascolare, la fibrosi e la calcinosi.

Scopo del lavoro. Valutare i livelli di citochine coinvolte nella regolazione del metabolismo osseo in subset clinici di pazienti sclerodermici in base al danno microvascolare, al tipo ed all'estensione della fibrosi cutanea ed alla presenza o meno di calcinosi.

Materiali e metodi. Sono state arruolate quarantasei pazienti donne con un'età tra 45 e 65 anni affette da sclerodermia secondo i criteri EULAR / ACR del 2013 e quarantacinque soggetti sani scelti di pari età e sesso. Sono stati raccolti dati demografici, anticorpali, clinici, laboratoristici e della capillaroscopia. I pazienti hanno effettuato una valutazione della densità minerale ossea e prelievi per la valutazione di Klotho (Kl), DKK1, Sclerostina (S) ed Osteoprotegerina (O). I soggetti sclerodermici sono stati divisi in subset clinici in base alla capillaroscopia (early e active-late), all'estensione della fibrosi cutanea (limitata o diffusa secondo la classificazione di Leroy ed il mRSS modified Rodnan Skin Score) ed alla presenza di calcinosi. È stata calcolata un'analisi nonparametrica dei dati e un'associazione logistica univariata tra ogni parametro del gruppo ed i livelli sierici delle citochine.

Risultati. Nei soggetti sclerodermici il valore sierico medio di KL era più basso ed il valore sierico medio di OPG più alto rispetto ai controlli (1413.58±1333.64 vs 5518.31 pg/ml p=0.4 and 1132.58±272.63 vs 996.61±226.5 pg/ml p=0.038). Livelli sierici più bassi di DDK-1 e S (690.72 292.0 vs 1508.5±2146 p=0.6 and 388.98±97.72 vs 430.09±200.09 pg/ml p=0.5) e più alti di OPG (1165.18±206.26 vs 980.83±179.15 pg/ml p=0.2) sono stati osservati nei pazienti con un pattern active-late rispetto ai pazienti con una capillaroscopia early, con il valore più alto nel sottogruppo active alla capillaroscopia (1192±52.8 pg/ml).
I pazienti con le calcinosi avevano livelli sierici più elevati di DKK-1 (2394±3026.29 vs 912.47±3026.29 pg/ml p=0.5) e OPG (1448±506.09 vs 1091.44±214.11 pg/ml p=0.1). I pazienti con una variante cutanea diffusa avevano livelli di DKK-1 più elevati (1510.08±1596.08 vs 656.77±287.66 pg/ml p=0.07) e livelli più bassi di S statisticamente rilevanti (361.94±467.26 pg/ml; p=0.0233)

Conclusioni. L'OPG sembrerebbe aumentata nel paziente sclerodermico, specialmente nei pazienti con pattern capillaroscopico active e con calcinosi. Tale dato è in accordo con il ruolo dell'OPG nella disfunzione vascolare e nella formazione di calcinosi avendo quest'ultima un meccanismo protettivo delle cellule endoteliali in condizioni patologiche.

INDEX

PO:29:187

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION SCREENING AND MANAGEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: APPLICATION OF THE DETECT ALGORITHM AND THE ESC/ERS GUIDELINES IN REAL-LIFE SETTING

S. Stano [1], C. Iannone [2], M. Capodiferro [1], D.V. Sabella [1], M. Morrone [1], V. Spedicato [1], M.R. Pellico [2], G. Lopalco [1], R. Caporali [2], N. Del Papa [2], F. Cacciapaglia [1]

[1]UOC Reumatologia, Università di Bari; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Reumatologia Clinica, Milano

Objective. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe complication and leading cause of death in Systemic Sclerosis (SSc) patients. In 2009, then updated in 2015, the ESC/ERS proposed specific guidelines for PAH screening and diagnosis, while in 2014 the DETECT study proposed a new algorithm for early detection of SSc-PAH [1,2]. However, data on their performance in Italian SSc cohorts are not described in literature. This study aimed to evaluate the effectiveness of the modified DETECT algorithm and the 2015 ESC/ERS guidelines for SSc-PAH screening for referral to right heart catheterization (RHC) and PAH diagnosis.

Methods and materials. Patients fulfilling the 2013 ACR/EULAR classification criteria and with available data for PAH screening, were consecutively enrolled from January to June 2017 [3]. Those exhibiting at least one positive screening tool, lacking contraindications and giving consent to RHC underwent this procedure. Baseline clinical, laboratory and instrumental data were collected, and patients were followed-up for at least five years. GraphPad Prism software (v. 9.5.1) with appropriate tests was used for statistical analysis.

Results. One hundred and thirty-one SSc patients (116 female (88.5%), median (IQR) age 64 (54-72) years old, median (IQR) disease duration 9 (6-14) years, median follow-up duration 9 (8-12) years) were included in this study (Table 1).

RHC was recommended more frequently with DETECT screening (38.9%) compared to 2015 ESC/ERS guidelines (25.2%). Among 30 SSc patients (22.9%) with at least one positive screening tool who underwent RHC, PAH was confirmed in 28 cases (21.4%). The modified DETECT algorithm showed higher sensitivity and negative predictive value (NPV) but lower specificity and positive predictive value for PAH diagnosis [Figure 1]. Positivity to PAH screening with DETECT algorithm, but not with the 2015 ESC/ERS guidelines, was linked to a significantly higher mortality risk ($p<0.0001$). SSc patients with negative DETECT screening were unlikely to develop PAH, as confirmed by clinical data after 5 years of follow-up (NPV 98.7%). On the contrary, 7 cases of PAH, then confirmed at RHC, would have been missed according to the 2015 ESC/ERS guidelines only.

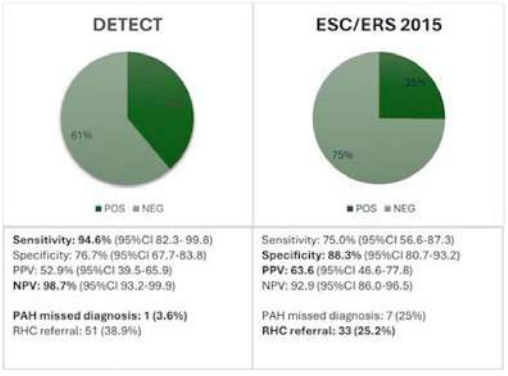
In our cohort the 5-years survival rate was 81.7% overall, 82.5% in SSc patients without PAH and 78.6% in SSc-PAH patients. Notably, SSc patients at high risk of PAH, with indication to but not performing the RHC for any reason, had the worst prognosis.

Table I. Demographic, clinical and serologic characteristics of enrolled SSc patients

Characteristics	SSc patients (n.131)
Female, n. (%)	116 (88.5)
Age, years (median, IQR 25-75)	64 (54-72)
Disease duration, years (median, IQR 25-75)	9 (6-14)
Follow-up duration years (median, IQR 25-75)	9 (8-12)
Subset Limited, n (%)	110 (84.0)
Anti-CENP antibodies, n. (%)	47 (35.9)
Anti-Scl70 antibodies, n. (%)	57 (43.5)
ILD presence at lung HR CT scan, n. (%)	78 (59.5)
Treatment with corticosteroids, n. (%)	79 (60.3)
Immunosuppressive therapy, n. (%)	83 (63.3)
Indication to RHC at ESC/ERS screening, n. (%)	33 (25.2)
Indication to RHC at DETECT screening, n. (%)	51 (38.9)
PAH diagnosis at RHC, n. (%)	28 (21.4)

Abbreviations: IQR, interquartile range; CENP, centromeric proteins; Scl70, Scleroderma 70KDa protein; ILD, interstitial lung disease; HR CT, high-resolution computed tomography; RHC, right heart catheterization; PAH, pulmonary arterial hypertension; ESC/ERS, European Society of Cardiology/European Respiratory Society.

Figure 1. Comparison of DETECT algorithm to 2015 ESC/ERS guidelines for PAH screening in enrolled SSc patients.



Conclusions. DETECT algorithm appears superior to the 2015 ESC/ERS guidelines alone for screening of PAH. Integrating DETECT screening to cardiac evaluation in all SSc patients is easy and cost-effective, and when negative it predicts high survival probability of SSc patients.

REFERENCES

1. Galiè N et al. Eur Heart J. 2016; 37(1): 67-119.
2. Coghlan JG et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(7): 1340-9.
3. van den Hoogen F et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72(11): 1747-55.

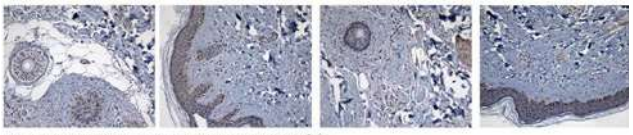
INDEX

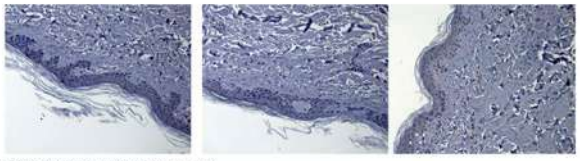
PO:29:188

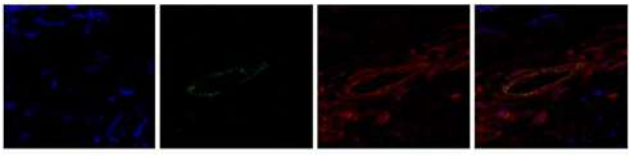
DKK3 COME POSSIBILE MEDIATORE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO E FIBROTICO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

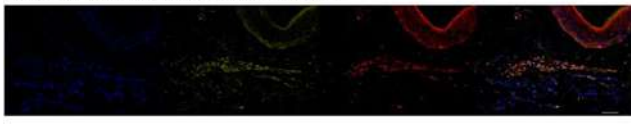
C. Salvolini [1], D. Currado [1,2], P. Bearzi [1], M. Minerba [1], A. Orlando [1], G. Lanaia [1], A. Battista [1], F. Froio [1], L. Capra Mattioli [1], M. Vomero [1], M. Gatti [1], A. Marino [1,2], O. Berardicurti [1,2], L. Navarini [1,2], R. Giacomelli [1,2]
[1]Università Campus Bio-Medico, Roma; [2]Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia rara caratterizzata da vasculopatia e fibrosi. Attualmente, le terapie antifibrotiche nella SSc sono limitate. Uno dei possibili ambiti di ricerca coinvolge Dickkopf-related protein 3 (DKK3) e la via di segnale di Wnt. DKK3 è una glicoproteina di secrezione coinvolta in diversi pathway che regolano la transizione da fibroblasti a miofibroblasti, l'angiogenesi e la differenziazione delle cellule progenitrici vascolari. Il presente studio ha come obiettivo la valutazione dell'espressione e la localizzazione di DKK3 nella cute di pazienti affetti da SSc e donatori sani attraverso Immunoistochimica, nonché l'associazione tra livelli sierici di DKK3 e manifestazioni d'organo, indici di attività di malattia ed estensione della fibrosi.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 30 pazienti affetti da SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 e 10 controlli sani associati per sesso e per età. I livelli sierici di DKK3 in pazienti affetti da SSc e controlli sani sono stati confrontati tramite kit ELISA commerciale (R&D Systems). Nella popolazione affetta da Sclerosi Sistemica è stata valutata la possibile correlazione tra livelli sierici di DKK3 e indici di attività di malattia e di interessamento d'organo utilizzato l'indice di Pearson.
In 5 pazienti con SSc e in 5 controlli sani sono state ottenute biopsie cutanee dell'arto superiore (nella zona di transizione fibrotica nei pazienti affetti da SSc). Sezioni di tessuto spesse 4 um sono state analizzate in immunoistochimica usando anticorpo primario anti human-dkk3, acquisite al microscopio ottico e analizzate qualitativamente per comparare la percentuale di cellule DKK3+ tra pazienti sclerodermici e controlli. Su tessuto di paziente sclerodermico, per confermare la colocalizzazione di DKK3 con cellule endoteliali (marcate con vWF) e fibroblasti (marcati con CD90), è stata effettuata una doppia marcatura in Immunofluorescenza. Le immagini ottenute sono state acquisite mediante microscopio a fluorescenza confocale e analizzate tramite NDP.view 2 Software.
Risultati. Non si sono documentate differenze significative nei livelli sierici di DKK3 nei controlli sani rispetto ai pazienti con SSc. Nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, i livelli sierici di DKK3 correlano con mRSS (rho 0,401; p=0,047).
La percentuale di cellule DKK3+ nella cute del malato (Fig. 1) appare maggiore rispetto al controllo sano (Fig. 2), con disposizione maggiormente localizzata nel derma e a livello vasale. Nelle immagini ottenute tramite immunofluorescenza su paziente sclerodermico, si conferma colocalizzazione tra DKK3 e vWF (Fig. 3), e tra DKK3 e cellule simil-fibroblastiche CD90+ (Fig. 4).
Conclusioni. L'analisi immunoistochimica delle sezioni analizzate mostra che DKK3 è iperespresso nella cute sclerodermica rispetto a quella sana. Questo dato è ulteriormente supportato dalla correlazione tra fibrosi valutata tramite mRSS e livelli sierici di DKK3.


Fig.1 DKK3 staining in IHC scleroderma patient n.1 20x


Fig. 2 DKK3 staining in IHC control n.1 20x


Fig. 3 Dettaglio colocaliizzazione vWF/DKK3 scleroderma


Fig. 4 Dettaglio colocalizzazione CD90/DKK3 scleroderma

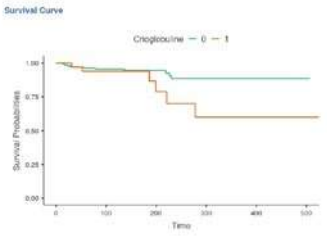
INDEX

PO:29:190

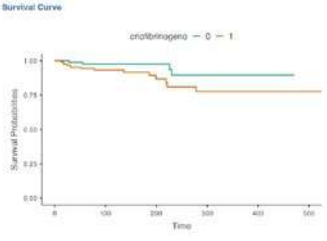
PREVALENZA E RILEVANZA CLINICA DELLE CRIOGLOBULINE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

M. De Pinto [1], G. Amati [1], A. Spinella [1], B. Bongiovanni [1], D. Debbia [2], P. Natali [2], G. Sandri [1], D. Giuggioli [1,3]
[1]Scleroderma Unit, UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena;
[2]Medicina di Laboratorio- AUSL e Azienda Ospedaliero Universitaria, Modena; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno Infantili e dell'Adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

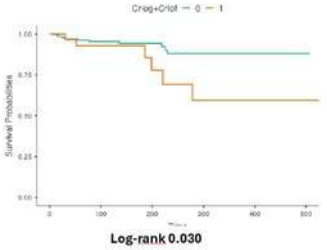
Obiettivo. Il ruolo e la prevalenza delle crioglobuline nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) non è ancora ben definito. Gli studi presenti in letteratura sono scarsi e con baso pesso statistico. Un nostro precedente lavoro ha mostrato la presenza di crioglobuline nel 2,8 % dei pazienti sclerodermici e ha suggerito una possibile azione sinergica tra la vasculite crioglobulinemica e la microangiopatia sclerodermica. L'obiettivo del presente lavoro è stato pertanto di rivalutare la prevalenza delle crioglobuline e il fenotipo clinico in una coorte di paziente affetti da SSc.
Materiali e metodi. Abbiamo inserito la ricerca delle crioglobuline in 238 pazienti consecutivi affetti da SSc, afferenti alla Scleroderma Unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, tra gennaio 2021 e Agosto 2023. I risultati sono stati correlati al pannello autoanticorpale, ai dati bioumorali e clinici relativi all'impegno cutaneo e viscerale di malattia, oltre allo screening per HBV e HCV. Tutto lo studio delle crioglobuline è stato svolto presso un unico laboratorio-settore delle proteine dell'AUSL di Modena.
Risultati. Abbiamo valutato complessivamente 238 pazienti (F/M 206/32), di cui l'11.2% (24 pazienti, F/M 22/2) sono risultati positivi alle crioglobuline. In tutti i pazienti positivi abbiamo registrato un valore di criocrito modesto. Abbiamo effettuato anche il dosaggio del criofibrinogeno in 223 pazienti, con positività del 57.6%. Delle 37 crioglobuline complessivamente refertate 7 (19%) erano di II tipo, mentre 30 (81%) di III tipo. Nell'87% dei pazienti con crioglobuline, si osservava inoltre positività del criofibrinogeno.
In 87 pazienti il dosaggio è stato ripetuto a distanza di 1 anno, nel 13% (11 pazienti) si osservava una modifica dell'esito. In 2 pazienti, in cui il dosaggio è stato eseguito tre volte, si osservava invece una positività transitoria.
Solo 2 pazienti hanno presentato una sindrome crioglobulinemica, in entrambi i casi in presenza di HCV in fase replicativa.
Nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il sesso, il subset cutaneo, le complicanze cardio-polmonari e il profilo immunologico è stata riscontrata tra i pazienti positivi e quelli negativi. Una ridotta sopravvivenza è stata osservata nei pazienti con doppia positività per criofibrinogeno e crioglobuline (Log-rank 0.030).
Conclusioni. La presenza di crioglobuline nei pazienti con SSc è un evento non frequente, con titoli molto bassi e a volte fluttuanti, generalmente non clinicamente significativo. Si conferma inoltre che la presenza di vasculite crioglobulinemica sia prevalentemente associata a infezione da HCV in fase attiva, e che, nei pazienti con sclerosi sistemica si caratterizzi per un fenotipo severo.
I nostri dati sembrano suggerire un possibile ruolo prognostico della compresenza di crioglobuline e criofibrinogeno nei pazienti con sclerosi sistemica, tuttavia ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi.



Log-rank 0.042



Log-rank 0.065



Log-rank 0.030

INDEX

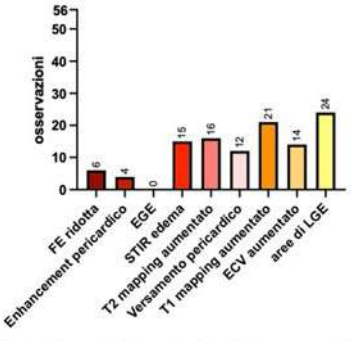
PO:29:191

FATTORI PREDITTIVI DI COINVOLGIMENTO CARDIACO PRIMARIO DIAGNOSTICATO TRAMITE RISONANZA MAGNETICA CARDIACA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

V. Batani [1], C. Campochiaro [1,2], A. Palmisano [2,3], A. Esposito [2,3], L. Dagna [1,2], M. Matucci Cerinic [1,2], G. De Luca [1,2]
[1]Scleroderma Unit, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [3]Unità di Radiologia Clinica e Sperimentale, Centro di Imaging Sperimentale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento cardiaco primario (pHI) è frequente nella sclerosi sistemica (SSc) ed è responsabile del 12% della mortalità da malattia. La diagnosi precoce di SSc-pHI rappresenta ad oggi un bisogno clinico insoddisfatto. Il gold standard per la diagnosi non-invasiva di SSc-pHI è la risonanza magnetica cardiaca (CMR); tuttavia, non sono noti gli elementi clinici predittivi di pHI che possano guidare l'indicazione all'esecuzione della CMR in SSc.
L'obiettivo principale dello studio è stato quello di identificare i fattori predittivi di pHI-SSc diagnosticato con CMR attraverso un'analisi completa delle caratteristiche della malattia in una grande coorte monocentrica di pazienti sclerodermiche.
Metodi. Tra le pazienti con SSc seguite presso il nostro centro, sono state identificate quelle sottoposte a CMR per sospetto pHI (definito dalla presenza di segni e/o sintomi di impegno cardiaco e/o almeno un dato laboratoristico e/o strumentale suggestivo di coinvolgimento cardiaco). Le caratteristiche cliniche, di laboratorio e strumentali sono state confrontate tramite regressione logistica tra pazienti pHI-SSc e non-pHI-SSc sia nell'intera coorte di pazienti arruolate, sia nella sola coorte di pazienti sottoposte a CMR.
Risultati. Sono state incluse 259 pazienti con SSc (89.6% donne; età mediana 49 [39-61] anni; durata mediana della malattia 99 [60-153] mesi; malattia diffusa 17%; positività all'anti-topoisomerasi-I 28.2%; VEDOSS 28.6%). La CMR, eseguita in 56 pazienti con SSc (21%), ha rilevato pHI in 37 pazienti (14%). In particolare, in 20 casi (54%) erano presenti segni di infiammazione miocardica attiva (edema miocardico, aumento del T2 mapping e/o early gadolinium enhancement [EGE]), mentre in 17 casi (46%) vi era un coinvolgimento cronico dominato da alterazioni fibrotiche (aumento del T1 mapping e/o volume extracellulare [ECV] e/o aree di late gadolinium enhancement [LGE] con pattern non ischemico) (Figura 1).
All'analisi univariata sull'intera coorte di pazienti sono risultati significativamente associati a SSc-pHI l'età all'esordio della malattia, la variante cutanea diffusa, l'aumento degli indici di flogosi e degli enzimi cardiaci, la presenza di interstiziopatia polmonare (ILD) e miosite, mentre è emersa una correlazione inversa con la positività per anticorpi anti-centromero, la diagnosi di VEDOSS e il sesso femminile. All'analisi multivariata si sono confermati fattori di rischio per SSc-pHI elevati livelli sierici di troponina T (TnT [OR 14.108, CI 2.772-71.808, p=0.014]) e proteina C-reattiva (PCR [OR 11.237, CI 2.265-55.763, p=0.0031]), e la presenza di ILD [OR 6.275, CI 1.240-31.763, p=0.0264]) (Tabella 1).
Considerando soltanto 56 pazienti che hanno eseguito la CMR per sospetto pHI, la presenza di aritmie all'ECG Holter delle 24h è emerso all'analisi univariata come unico fattore predittivo per SSc-pHI (OR 3.75, IC 1.041-13.5, p=0.04).
Conclusioni. Livelli sierici aumentati di TnT e PCR, la presenza di ILD e di aritmie all'ECG Holter/24h possono essere considerati come red flags per la presenza di coinvolgimento miocardico primario alla CMR nei pazienti sclerodermici.

Figura 1. Risultati della risonanza magnetica cardiaca in pazienti con sclerosi sistemica e sospetto clinico di coinvolgimento cardiaco primario



SSc = sclerosi sistemica; pHI = coinvolgimento cardiaco primario;; CMR = risonanza magnetica cardiaca;n = numero;LV-EF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LGE = enhancement tardivo del gadolinio; EGE = enhancement precoce del gadolinio;STIR = inversione di recupero del tau corto; ECV = volume extracellulare. *I dati sull'edema STIR erano disponibili per 48 pazienti; ** il T2 mapping è stato valutato in 45 pazienti;§ T1 mapping disponibile per 45 pazienti, di cui 15 con infiammazione miocardica attiva e 12 con danno cronico; §§ L'ECV è stato valutato in 36 casi.

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche delle pazienti con sclerosi sistemica con o senza coinvolgimento cardiaco primario.

Caratteristica	SSc-pHI (n. 37)	No SSc-pHI (n. 222)	OR	95% CI	p
Donne, n (%)	29 (78)	202 (91)	0.341	0.137 - 0.850	0.0209
Età all'esordio della SSc (anni), mediana (IQR)	60 (54-65)	38 (48-59)	1.051	1.013 - 1.090	0.0079
Durata della malattia (mesi), mediana (IQR)	63 (20-122)	104 (63-153)	0.994	0.987 - 1.001	0.0903
Malattia cutanea diffusa, n (%)	13 (35)	30 (14)	3.599	1.647 - 7.862	0.0013
Anti-topoisomerasi 1, n (%)	14 (38)	60 (27)	1.792	0.849 - 3.779	0.1257
Anti-RNA polimerasi III, n (%)	2 (5)	13 (6)	1.962	0.375 - 10.250	0.4245
Aumento proteina C-reattiva (PCR), n (%)	12 (31)	23 (10)	3.831	1.607 - 9.133	0.0024
Aumento NT-proBNP, n (%)	24 (64)	69 (31)	3.899	1.549 - 9.815	0.0039
Aumento CPK, n (%)	12 (33)	20 (9)	4.845	1.707 - 13.750	0.0030
Aumento troponina T (TnT), n (%)	16 (42)	21 (10)	6.591	2.314 - 18.776	0.0004
Storia di ulcere digitali, n (%)	12 (32)	61 (27)	1.295	0.610 - 2.751	0.5010
PAH, n (%)	3 (9)	15 (7)	1.412	0.284 - 7.013	0.6733
Malattia polmonare interstiziale (ILD), n (%)	22 (58)	65 (29)	3.377	1.408 - 8.097	0.0064
Miosite, n (%)	6 (17)	16 (7)	2.634	0.775 - 8.951	0.1208
Artrite, n (%)	11 (29)	25 (11)	3.008	1.294 - 6.994	0.0105
Ipertensione arteriosa, n (%)	14 (38)	42 (19)	2.517	1.139 - 5.561	0.0224

SSc-pHI = coinvolgimento cardiaco primario correlato alla sclerosi sistemica. VEDOSS = diagnosi molto precoce di sclerosi sistemica. OR = odds ratio. CI = intervallo di confidenza. n = numero. PAH = ipertensione arteriosa polmonare confermato tramite cateterismo cardiaco destro; CPK= creatin-fosfochinasi

INDEX

PO:29:192

RELAZIONE TRA NEOPLASIE MALIGNE, ATTIVITÀ E PROGRESSIONE DI MALATTIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO CASO CONTROLLO MONOCENTRICO

F.R. Di Ciommo [1], G. Pellegrino [2], K. Stefanantoni [1], M. Salerno [1], D.M. Reza Beigi [1,3], I. Bisconti [1], M. Cadar [1], E. Platania [1], J. Landro [1], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]

[1]Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano; [3]Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei

Scopo del lavoro. Sebbene sia noto l'aumentato rischio di neoplasie nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (ScS), rimane da chiarire l'entità del rapporto tra le due patologie. Attraverso uno studio caso-controllo, ci proponiamo di indagare il potenziale impatto della neoplasia su attività e progressione di malattia tra i nostri pazienti.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato retrospettivamente i dati di 120 pazienti (M/F 10/110) afferenti alla Scleroderma Clinic del nostro centro, affetti da ScS secondo i criteri ACR/EULAR del 2013. Sono stati identificati 60 pazienti con storia di neoplasia maligna e 60 controlli sani (appaiati per sesso ed età) ed in seguito è stata eseguita un'analisi descrittiva delle principali caratteristiche clinico-laboratoristiche e strumentali. Ciascun paziente è stato valutato ad 1 anno (T1) e 3 anni (T3) dalla diagnosi di ScS, attraverso l'applicazione dell'EUSTAR AI (cut-off >2.5) e di uno score di progressione di malattia (1, 2).

Risultati. In tabella 1 è riportata l'analisi descrittiva dei 120 pazienti. La distribuzione delle neoplasie maligne nel gruppo dei 60 casi è rappresentata in figura 1.

La probabilità di sviluppare una neoplasia maligna sembra aumentare con l'avanzare dell'età (OR 1.027769; p-value 0.0371). I pazienti che assumevano DMARDs al T1 presentavano un rischio di neoplasia ridotto del 67% al T3, rispetto a chi non li assumeva (OR 0.4359185; p-value 0.036). Tale percentuale sale fino all' 80.97% in chi al T1 assumeva Micofenolato Mofetile (OR 0.1902912; p-value 0.0133) Tabella 2.

Il gruppo dei casi ha mostrato un rischio di progressione di ScS al T3 aumentato di 1.49 volte rispetto al gruppo dei controlli (p-value 0.01769). Tale rischio risulta incrementare con l'avanzare dell'età mentre non si associa in maniera statisticamente significativa alla sospensione della terapia con DMARDS. Non sono emerse differenze significative, tra i due gruppi, dell'EUSTAR AI al T1 ed al T3.

Conclusioni. L'avanzare dell'età risulta un fattore di rischio tanto di progressione di ScS quanto di insorgenza di neoplasia maligna. Molto interessante è il dato relativo alla riduzione (>60%) del rischio di sviluppare neoplasia in chi assume DMARDs (incluso Micofenolato Mofetile). Tali dati sono preliminari e per questo meritevoli di essere confermati su una casistica più ampia.

Variabili	Casi	Controlli	p Value
M/F, n° (%)	5/55 (30/70)	5/55 (30/70)	ns
Età, Mediana [IQR]	74 [16]	69 [23]	
Diffusa/Limitata, n° (%)	15/45 (25/75)	24/36 (40/60)	0.1189
Durata di malattia(anni), Mediana [IQR]	14 [11]	12 [8]	
Abitudine Tabagica, n° (%)	11 (18)	6 (10)	0.1891
Anti-Scl70, n° (%)	11 (18)	20 (33)	0.0952
Anti-centromero, n° (%)	30 (50)	26 (43)	0.583
Anti-RNA pol III, n° (%)	2 (3)	1 (2)	1
Tripli negativi, n° (%)	3 (5)	3 (5)	ns
Sclerodermia Pattern capillaroscopico iniziale, n° (%)	50 (83)	52 (87)	0.316
	19 (32)	16 (27)	
attivo, n° (%)	11 (18)	20 (33)	
avanzato, n° (%)	20 (33)	16 (27)	
ILD T1, n° (%)	12 (20)	19 (32)	0.2108
PAH T1, n° (%)	16 (27)	12 (20)	0.5173
GAVE T1, n° (%)	0 (0)	0 (0)	0
Teleangectasie T1, n° (%)	12 (20)	17 (28)	0.3937
Calcinosi T1, n° (%)	3 (5)	1 (2)	0.3644

Tabella 1. Analisi descrittiva del gruppo dei casi e dei controlli al basale (T1).

ILD: interstiziopatia polmonare
PAH: ipertensione arteriosa polmonare
GAVE: Ectasia Vascolare Gastrica Antrale



Figura 1. Distribuzione neoplasie maligne nel gruppo dei 60 casi.

TERAPIA	Casi	Controlli	p Value
DMARDs T1, n° (%)	15 (25)	26 (43)	0.05425
Micofenolato Mofetile	3 (5)	13 (22)	0.01358
Methotrexate	8 (13)	8 (13)	1
Azatioprina	3 (5)	0 (0)	Non calcolabile
Rituximab	0 (0)	0 (0)	Non calcolabile
Tocilizumab	0 (0)	1 (2)	Non calcolabile
Ciclofosfamide	0 (0)	2 (3)	Non calcolabile
Ciclosporina	1 (2)	3 (5)	0.6187
Abatacept	0 (0)	0 (0)	Non calcolabile
Idrossiclorochina T1, n° (%)	12 (20)	11 (18)	1
Nintedanib T1, n° (%)	0 (0)	1 (2)	1
CCs T1, n° (%)	13 (22)	10 (17)	0.6435
DMARDs T3, n° (%)	15 (25)	25 (42)	0.08136
Micofenolato Mofetile	5 (8)	17 (28)	0.008375
Methotrexate	8 (13)	6 (10)	0.7761
Azatioprina	2 (3)	1 (2)	Non calcolabile
Rituximab	0 (0)	0 (0)	Non calcolabile
Tocilizumab	0 (0)	1 (2)	Non calcolabile
Ciclofosfamide	0 (0)	0 (0)	Non calcolabile
Ciclosporina	2 (3)	1 (2)	Non calcolabile
Abatacept	0 (0)	0 (0)	Non calcolabile
Idrossiclorochina T3, n° (%)	13 (22)	12 (20)	1
Nintedanib T3, n° (%)	0 (0)	1 (2)	1
CCs T3, n° (%)	19 (32)	12 (20)	0.2105

Tabella 2. Confronto terapia con DMARDs nei casi e controlli al T1 ed al T3.

BIBLIOGRAFIA

1. Valentini G, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. Ann Rheum Dis. 2017 Jan; 76(1): 270-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27621285.
2. Van Leeuwen NM, et al. Disease progression in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2021 Mar 2; 60(3): 1565-7. doi: 10.1093/rheumatology/keaa911. PMID: 33404661; PMCID: PMC7937017.

INDEX

PO:29:193

USO EFFICACE DI ANAKINRA IN MIOCARDITE SCLERODERMICA

L. Verardi [1], F. Fulgenzi [2], N. De Luca [2], A. Finucci [1], P. Volpe [1], R. Zicolella [1], A.C. Raspa [1], M. Gabini [1]
[1]UOC Reumatologia Ospedale Spirito Santo, Pescara; [2]UOC Cardiologia Ospedale Spirito Santo, Pescara

Background. In letteratura non vi sono linee guida specifiche sul trattamento dell'impegno miocardico in corso di sclerosi sistemica e nella pratica clinica la scelta terapeutica si basa sull'esperienza dei singoli centri e su case report pubblicati. Presentiamo il caso di un paziente sclerodermico che sviluppa miocardite, trattato efficacemente con anakinra.
Caso clinico. Paziente maschio di 60 anni affetto da sclerosi sistemica variante cutanea diffusa antiScl70+, diagnosticata a gennaio 2023, con ulcere digitali, interstiziopatia polmonare (ILD) e insufficienza renale di III grado ndd. Trattato con micofenolato mofetile e Iloprost, in seguito aggiunto Tocilizumab per progressione dell'ILD con stabilizzazione dell'impegno cutaneo e polmonare.
A ottobre viene ricoverato presso la cardiologia di Pescara per scompenso cardiaco biventricolare. L'ecocardiogramma mostra un allargamento del ventricolo sinistro con una FE del 35% e un allargamento e ipocinesi del ventricolo destro (TAPSE 13 mm, wave S' 8cm/s). All'ECG si riscontrano battiti ectopici frequenti e ripetitivi e alterazioni secondarie della ripolarizzazione. Agli esami di lab: TnI 129, BNP 2344, Cr 3.22 mg/dL.
Viene iniziata tempestivamente terapia con diuretici ev, farmaci antiaritmici e O2tp. In corso di ricovero il tocilizumab viene sospeso. L'insufficienza renale avanzata non permette la prosecuzione dell'iter diagnostico con coronarografia e risonanza magnetica cardiaca nel sospetto rispettivamente di infarto acuto del miocardio e miocardite. Sono escluse cause virali. L'assenza di dolore toracico tipico, l'ipocinesi diffusa ventricolare e le alterazioni riscontrate all'ECG rendono il caso suggestivo di miocardite secondaria a sclerosi sistemica. Si inizia pertanto terapia con steroide al dosaggio di metilprednisolone 1mg/kg/die con miglioramento della funzione ventricolare. Viene iniziato Anakinra 100 mg 1fl/die come steroid-sparing. In corso di ricovero il dosaggio del cortisone viene progressivamente e lentamente ridotto senza peggioramento del quadro clinico. Il paziente viene dimesso dopo 2 mesi con funzione cardiaca migliorata. Al momento delle dimissioni il paziente assume prednisone 25 mg/die e l'ecocardiogramma mostra un ventricolo sinistro di dimensioni nei limiti con una FE 50% e un ventricolo destro allargato, ma con parametri funzionali migliorati rispetto all'esame precedente (TAPSE 14 mm, wave S' 12 cm/s).
Conclusioni. Le evidenze scientifiche a disposizione sulla gestione dell'interessamento miocardico in corso di sclerosi sistemica sono scarse. In questo caso il paziente ha sviluppato una miocardite in corso di terapia con micofenolato e tocilizumab. In assenza di valide alternative, la scelta di iniziare Anakinra è stata guidata dalle evidenze in letteratura circa l'utilizzo efficace di anti-IL-1 nelle forme di miocarditi fulminanti e nelle cardiomiopatie dilatative.
Questo è il primo caso in letteratura che descrive l'uso di anti-IL1 in pazienti con miocardite sclerodermica. In considerazione delle evidenze limitate in questi pazienti noi pensiamo che questo caso possa essere di rilevanza scientifica.

INDEX

PO:29:195

THE CLINICAL PHENOTYPE OF anti-Th/To+ PATIENTS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A CASE-CONTROL STUDY WITHIN THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH (EUSTAR) COHORT

L. Moschetti [1], E. Pedretti [1], F. Bonomi [2], M. Martin-Lopez [3], F. Cacciapaglia [4], C. Sierio Santos [5], G. Moroncini [6], Y. Allanore [7], J. Caetano [8], B. Granel [9], L. Groseanu [10], M. De Santis [11], M. Kuwana [12], V. Codullo [13], M. Pereira Silva [14], P. Bearzi [15], L. Belloli [11], A. Taberner-Cortes [16], C. Maglio [17], F. Del Galdo [18], V. Batani [11], M.E. Truchetet [19], G. Cuomo [20], M. Parvu [10], F. Iannone [4], P.E. Carreira [3], S. Guiducci [2], F. Franceschini [1], P. Airò [1], M.G. Lazzaroni [1]

[1]Scleroderma Unit, Rheumatology Unit, ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili and University of Brescia; [2]Division of Rheumatology, Scleroderma Unit, University of Florence, AOU Careggi Firenze; [3]Rheumatology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; [4]Rheumatology DiMePReJ School of Medicine University of Bari; [5]Rheumatology Department, Complejo Asistencial Universitario de León, Spain; [6]Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche & Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona; [7]Rheumatology department, Université Paris Cité, Cochin Hospital of Paris, France; [8]Systemic Autoimmune Diseases Unit, Fernando Fonseca Hospital, Amadora, Amadora, Portugal; [9]Service de Médecine Interne Hôpital Nord de Marseille, Marseille, France; [10]Carol Davila University and Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Bucharest, Romania, [11]Rheumatology Unit and Immunology, IRCCS Humanitas, ASST Niguarda, San Raffaele Hospital, Milano; [12]Nippon Medical School Hospital Sendagi, Scleroderma Myositis Center of Excellence (SMCE), Tokyo, Japan; [13]University of Pavia and IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia; [14]Rheumatology Department, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Portugal; [15]Immunorheumatology Unit, Università Campus Bio Medico University of Roma; [16]Doctor Peset University Hospital, Rheumatology, Valencia, Spain; [17]Clinical Rheumatology Research Center, Rheumatology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Gothenburg, Sweden; [18]Leeds Raynauds and Scleroderma Program, NIHR Biomedical Research Centre Leeds, United Kingdom; [19]CHU de Bordeaux, Rheumatology department, Bordeaux, France; [20]Rheumatology Unit and Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Purpose. To evaluate clinical associations of anti-Th/To antibodies in SSc patients in a multicentre international cohort, focusing on interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), synchronous malignancies, organ damage, mortality.

Methods. A case-control study of prospectively collected data from 23 EUSTAR centres was performed (CP144). For every anti-Th/To+ SSc case, centres provided 2 anti-Th/To- SSc controls matched by sex, age at onset (±5 years) and disease duration (±24 months). ILD functional progression was defined as absolute decline in %p FVC≥5% and/or % pDLCO>10% over 12 months (1). Synchronous malignancies were defined as diagnosed within ±2 years from SSc onset (2). Organ damage was evaluated through the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) (3).

Results. 89 anti-Th/To+ SSc patients, as compared to 178 anti-Th/To- (Table 1), had higher rate of concomitant anti-Ro52 positivity and lower frequency of diffuse cutaneous involvement and digital ulcers/pitting.

ILD was detected in 40.5% anti-Th/To+ patients (vs 55.2% in anti-Th/To-, p:0.032), with non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern in 71.9%. Functional progression was detected in 46.9% during the first 5 years of disease, similarly to the control group. Only 1 (3.1%) anti-Th/To+ patient developed group 3 PH. A higher prevalence of usual interstitial pneumonia (UIP) pattern was found in cases.

PAH was confirmed at right heart catheterization in 3 (3.6%) anti-Th/To+ cases, slightly less frequently than in controls.

Malignancies rate was similar in the two groups. In anti-Th/To+ cases, the most common synchronous cancer type was breast cancer in 5 cases (2 infiltrating ductal carcinomas, 1 infiltrating lobular carcinoma, 2 not specified), followed by 1 pancreatic, 1 thyroid 1 cecum cancer.

Anti-Th/To+ patients accrued less organ damage as compared to controls, exhibiting lower DI scores after 2, 3 and 5 years from SSc onset.

6 (6.7%) anti-Th/To+ patients died at 79.5 (72.5-84.3) years of age and 9.5 (9.0-17.5) years of disease duration with no deaths attributable to SSc-ILD or other SSc complications. Survival curves are depicted in Figure 1: anti-Th/To+ patients had a survival rate of 100.0% at 1 year, 98.8% at 5 years, and 89.9% at both 10 and 15 years of disease duration, slightly higher than controls (98.8% at 1, 94.5% at 5, 90.3% at 10 and 76.7% at 15 years of disease duration).

	All the patients n= 267	Anti-Th/To+ n= 89	Anti-Th/To- n= 178	p value, OR [CI 95%]
Females	227/267 (85.0)	75/89 (84.3)	152/178 (85.4)	0.808
Caucasian ethnicity	237/262 (90.5)	80/89 (89.9)	157/173 (90.8)	0.822
Anti-centromere+	-	0/89 (0.0)	61/167 (36.5)	1.000
Anti-topoisomerase 1+	-	0/89 (0.0)	72/167 (43.1)	1.000
Anti-RNApolymerase 3+	-	0/89 (0.0)	7/167 (4.2)	1.000
Anti-Ro52+	40/210 (19.0)	21/73 (28.8)	19/137 (13.9)	**0.009, 2.5 [1.24-5.06]**
Age at SSc onset*, years	51.0 (41.0-64.0)	53.0 (41.0-63.5)	51.0 (41. 3-63.8)	0.817
Smoking habit, current or previous	99/250 (39.6)	36/83 (43.4)	63/167 (37.7)	0.390
Limited cutaneous subtype	192/255 (75.3)	75/83 (90.4)	117/172 (68.0)	**<0.001, 4.4 [1.98-9.77]**
Digital ulcers	109/267 (40.8)	24/89 (26.9)	85/178 (47.8)	**0.001, 0.4 [0.23-0.70]**
Pitting scars	92/266 (34.6)	20/89 (22.5)	72/177 (40.7)	**0.003, 0.4 [0.24-0.76]**
Telangiectasias	124/264 (46.9)	37/89 (41.6)	87/175 (49.7)	0.210
Calcinosis	42/263 (15.9)	12/89 (13.5)	30/174 (17.2)	0.431
Myositis	29/260 (11.2)	12/89 (13.5)	17/171 (9.9)	0.389
Synovitis	64/266 (24.1)	21/89 (23.6)	43/177 (24.3)	0.900
Joint contractures	35/263 (13.3)	7/89 (7.9)	28/174 (16.1)	0.063
Esophageal symptoms	161/265 (60.8)	50/89 (56.2)	111/176 (63.1)	0.279
Gastro-intestinal involvement	32/267 (11.9)	13/89 (14.6)	19/178 (10.7)	0.351
Interstitial lung disease (HRCT)	122/242 (50.4)	32/79 (40.5)	90/163 (55.2)	**0.032, 0.6 [0.32-0.92]**
ILD extension ≥20%	57/119 (47.9)	16/32 (50.0)	41/87 (47.1)	0.781
NSIP pattern	100/120 (83.3)	23/32 (71.9)	77/88 (87.5)	**0.042, 0.4 [0.14-0.99]**
UIP pattern	16/120 (13.3)	8/32 (25.0)	8/88 (9.1)	**0.033, 3.1[1.13-9.83]**
ILD functional progression	51/122 (41.8)	15/32 (46.9)	36/90 (40.0)	0.498
%pFVC T0	97.0 (83.3-111.0)	97.0 (83.3-112.3)	96.0 (83.0-109.0)	0.551
%pFVC T1	97.0 (85.0-108.0)	102.0 (87.0-111.0)	95.0 (85.0-106.0)	0.161
%pFVC T5	96.0 (86.3-111.8)	93.0 (84.0-114.0)	98.0 (86.5-110.0)	0.733
%pDLCO T0	74.0 (57.0-85.0)	73.0 (56.0-83.0)	74.0 (57.0-85.3)	0.690
%pDLCO T1	71.0 (58.0-81.5)	73.5 (60.8-80.0)	71.5 (57.0-81.3)	0.564
%pDLCO T5	70.0 (61.0-82.0)	68.0 (55.5-82.0)	70.0 (61.0-82.8)	0.901
Cardiac involvement	45/265 (16.9)	15/89 (16.9)	30/176 (17.0)	0.969
Myocarditis	18/256 (7.0)	3/89 (3.4)	15/176 (8.5)	0.115
Pericardial effusion	26/265 (9.8)	10/89 (11.2)	16/176 (9.1)	0.579
Arrhythmia	22/265 (8.3)	9/89 (10.1)	13/176 (7.4)	0.447
Diastolic dysfunction	78/265 (29.4)	30/89 (33.7)	48/176 (27.3)	0.279
Heart failure	9/265 (3.4)	4/89 (4.5)	5/176 (2.8)	0.490
Pulmonary hypertension (RHC)	30/254 (11.8)	7/83 (8.4)	23/171 (13.5)	0.245
Group 1	15/254 (5.9)	3/83 (3.6)	12/171 (7.1)	0.356
Group 2	4/254 (1.6)	3/83 (3.6)	1/171 (0.6)	0.104
Group 3	10/254 (3.9)	1/83 (1.2)	9/171 (5.3)	0.173
Scleroderma renal crisis	9/265 (3.4)	3/89 (3.4)	6/176 (3.4)	1.000
Malignancies	39/255 (15.3)	12/87 (13.8)	27/168 (16.1)	0.632
Synchronous* malignancies	16/255 (6.3)	8/87 (9.2)	8/168 (4.8)	0.166
SCTC-DI T0	2.0 (0.0-5.0)	2.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.096
SCTC-DI T1	2.0 (0.0-5.0)	2.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-5.3)	0.166
SCTC-DI T2	2.0 (0.0-5.0)	1.0 (0.0-4.0)	3.0 (1. 3-6.0)	**0.005**
SCTC-DI T3	2.0 (0.0-5.0)	0.0 (0.0-4.0)	3.0 (2.0-6.0)	**0.007**
SCTC-DI T4	3.0 (0.0-5.0)	1.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.096
SCTC-DI T5	3.0 (0.0-6.0)	0.0 (0.0-5.0)	4.0 (2.0-7.0)	**0.021**
Disease duration, years	7.0 (3.0-12.0)	6.0 (4.0-11.0)	7.0 (3.0-12.0)	0.865
Deaths	33/267 (12.4)	6/89 (6.7)	27/178 (15.2)	**0.049, 0.4 [0.16 1.02]**
Deaths due to SSc	11/267 (4.1)	0/89 (0.0)	11/178 (6.2)	**0.018, 0.1 [0.01-1.21]**
Deaths due to SSc-ILD	8/267 (2.9)	0/89 (0.0)	8/178 (4.5)	**0.055, 0.1 [0.21-1.69]**
Deaths due to cancer	7/267 (2.6)	4/89 (4.5)	3/178 (1.7)	0.227

Table 1. Demographic and clinical features of anti-Th/To+ patients compared with anti-Th/To- sex, age at disease onset and disease duration-matched SSc controls. Continuous variables are presented as median (1st-3rd quartile) and compared with Mann-Whitney test, categorical variables are presented as number/number available data (%) and compared with Chi-square test/Fisher's exact test. Odds ratios were calculated, Haldane's correction was applied when needed. *SSc onset= onset of first non-Raynaud manifestation. °Synchronous malignancies ±2 years from SSc onset.
Abbreviations: CIs= confidence interval, HRCT= high resolution computed tomography, ILDs= interstitial lung disease, NSIP= non-specific interstitial pneumonia, OR= odds ratio, RHC= right heart catheterization, SCTC-DI= scleroderma clinical trials consortium-damage index, SSc= systemic sclerosis, UIP= usual interstitial pneumonia.

INDEX

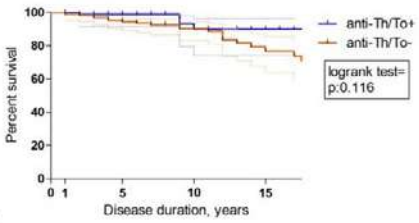


Figure 1. Survival curves of anti-Th/To+ patients compared with anti-Th/To- sex, age at disease onset and disease duration-matched SSc controls.

Conclusion. Through the analysis of this multicentric series of anti-Th/To+ SSc patients, well known clinical associations were confirmed in particular limited cutaneous involvement in most cases and ILD in half of the cases. PAH seems to be part of anti-Th/To spectrum only in a small percentage of patients while the relationship with synchronous malignancies needs to be better explained in future analyses. Globally, it seems that anti-Th/To+ patients have favorable outcome characterized by mild organ damage and good survival.

REFERENCES

1. Raghu G. 2022.
2. Lazzaroni MG. 2017.
3. Erdowsi N. 2019.

INDEX

PO:29:196

MYCOPHENOLATE MOFETIL TREATMENT IN LIMITED CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS REDUCES THE RISK OF VASCULAR COMPLICATION LEADING TO TREATMENT ESCALATION: EMULATION OF A TARGET TRIAL USING TIME-DEPENDENT PROPENSITY SCORE-MATCHING

E. De Lorenzis [1], S.L. Bosello [1], F. Cacciapaglia [2], R. De Angelis [3], E. Cipolletta [3], G. Natalello [1], V. Codullo [4], G. De Luca [5], D. Giuggioli [6], F. Ingegnoli [7], V. Riccieri [8], M.A. D'Agostino [1], C. Ferri [6], M. Matucci Cerinic [5]

[1]Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRC, Roma; [2]Rheumatology Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J), University of Bari; [3]Rheumatology Unit - Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona; [4]Department of Rheumatology, Policlinico San Matteo, Pavia; [5]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salu, Milano; [6]Rheumatology Unit, School of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; [7]Division of Clinical Rheumatology, ASST Pini, Dept. of Clinical Sciences & Community Health, Research Center for Adult, Milano; [8]Department of Rheumatology, La Sapienza University of Rome

Background and aim. The prescription of Mycophenolate Mofetil (MMF) represents the primary treatment for interstitial lung disease (ILD) associated with systemic sclerosis (SSc) and is an option for cutaneous fibrosis. However, its use in patients with Limited Cutaneous SSc (lcSSc) is less common due to their lower fibrotic burden. In vitro observations and clinical data from kidney transplant patients suggest a protective effect of MMF on endothelial function. The objective of this study is to explore the impact of MMF therapy in preventing the escalation of vasoactive/vasodilator treatment as a surrogate for vascular complications of the disease.

Methods. Clinical data of patients with lcSSc enrolled in the Italian SPRING registry were retrospectively compared based on the prescription of MMF at any stage of their disease. Each patient treated with MMF for at least 3 months was then matched to another patient not treated with MMF and evaluated in the same quarter using a time-dependent propensity score. The score was based on age, gender, disease duration, presence of anti-centromere antibodies and anti-Scl-70+ antibody, ILD, pulmonary function tests, history of digital ulcers, and baseline treatment with iloprost, calcium channel blockers, endothelin receptor antagonists (ERA), and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). Standardized mean differences (SMDs) after matching were reported as a measure of balance between the intervention and comparison group, with values less then 0.1 indicating good balance. The escalation of vasoactive/vasodilator treatment over up to 60 months was the considered outcome that was assessed as the addition of iloprost, ERA, or PDE5i due to uncontrolled or newly diagnosed peripheral vascular complications.

Results. Clinical characteristics of the evaluated 1,435 patients are reported in Table 1. The prescription of MMF was more common in male patients, those who were anti-Scl70 positive and anti-centromere negative, those with a history of interstitial lung disease or myositis, and those without a history of ulcers. Matching led to SMD<0.1 for all the collected variables (data not shown). The overall incidence of vasoactive/vasodilator treatment escalation events over a median follow-up of 40.5 months (IQR 23.3-60.0) was 1.0 per 100 patient-years in the MMF-treated group and 7.3 per 100 patient-years in the control group, with a significant difference in treatment escalation-free survival between the two groups (Log-Rank test p=0.002) (Figure 1).

Table 1: Comparison of clinical variables between patients with lcSSc who were and were not prescribed MMF at the last available follow-up.

	All patients	Patients not prescribed MMF	Patients prescribed MMF	p-value
N	1435	1283	152	-
Males, n (%)	133 (9.3%)	107 (8.3%)	26 (17.1%)	<0.001
Last available CCI, median (IQR)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	0.3
Age at SSc onset, years, mean (SD)	49.8±14.2	49.9±14.2	48.7±13.9	0.3
ACA positivity, n (%)	604 (42.1%)	589 (45.9%)	15 (9.9%)	<0.001
Anti-Scl70 positivity, n (%)	395 (27.5%)	312 (24.3%)	83 (54.6%)	<0.001
ILD on HRCT, n (%)	573 (39.9%)	449 (35.0%)	124 (81.6%)	<0.001
Last available FVC, % of predicted, mean (SD)	103.8±21.8	105.6±20.7	88.8±24.8	<0.001
Last available DLCO, % of predicted, mean (SD)	69.0±19.4	70.0±18.9	60.8±21.7	<0.001
Digital Ulcers, n (%)	327 (22.8%)	303 (23.6%)	24 (15.8%)	0.030
Myositis, (%)	15 (1.0%)	10 (0.8%)	5 (3.3%)	0.016
Baseline CCB, n (%)	961 (67.0%)	857 (66.8%)	104 (68.4%)	0.7
Baseline Sildenafil, n (%)	49 (3.4%)	42 (3.3%)	7 (4.6%)	0.4
Baseline Tadalafil, n (%)	16 (1.1%)	15 (1.2%)	1 (0.7%)	>0.9
Baseline Bosentan, n (%)	329 (22.9%)	287 (22.4%)	42 (27.6%)	0.14
Baseline Macitentan, n (%)	32 (2.2%)	28 (2.2%)	4 (2.6%)	0.8
Baseline Ambrisentan, n (%)	9 (0.6%)	9 (0.7%)	0 (0.0%)	0.6
Baseline Iloprost, n (%)	718 (50.0%)	646 (50.4%)	72 (47.4%)	0.5
Baseline Rituximab, n (%)	33 (2.3%)	25 (1.9%)	8 (5.3%)	0.018

Bold p-values indicate statistically significant differences with the threshold set at 0.0025 after Bonferroni adjustment for multiple comparisons. Abbreviations: ACA (Anti-Centromere Antibody), CCB (Calcium Channel Blocker), CCI (Charlson Comorbidity Index), DLCO (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide), FVC (Forced Vital Capacity), HRCT (High-Resolution Computed Tomography), ILD (Interstitial Lung Disease), IQR (Interquartile Range), lcSSc (limited cutaneous Systemic Sclerosis), MMF (Mycophenolate Mofetil), SD (Standard Deviation).

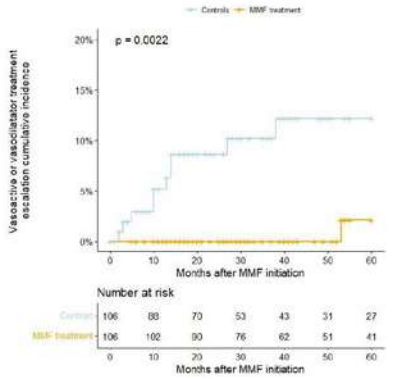


Figure 1: Comparison of cumulative incidence curves of vasoactive or vasodilator treatment escalation in MMF-treated patients and matched controls. *Abbreviations: MMF (Mycophenolate Mofetil).*

Conclusions. In the national SPRING cohort, the decision to prescribe MMF is primarily driven by the presence of risk factors for progressive pulmonary manifestations. The association of MMF therapy with a reduced need for escalation of vasoactive or vasodilator treatment suggests a potential impact of this drug in preventing vascular complications in patients with lcSSc.

INDEX

PO:30:198 - PO:30:215 SESSIONE POSTER

SCLERODERMIA (II)

INDEX

PO:30:198

UNCONVENTIONAL ANTIBODY PROFILES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: THE CLINICAL IMPLICATIONS OF TRIPLE-NEGATIVE DISEASE AND THE ROLE OF anti-Ro52 ANTIBODIES

A. Tonutti [1,2], F. Motta [1,2], A. Ceribelli [1,2], N. Isailovic [2], N. Luciano [1,2], G.M. Guidelli [2], C. Selmi [1,2], M. De Santis [1,2]
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background. Systemic sclerosis (SSc) is associated with anti-centromere (ACA), -Scl70, and -POLR3 antibodies, which define different disease phenotypes. A proportion of patients are negative for these antibodies (CTP-neg), while anti-Ro antibodies, particularly Ro52, are emerging as biomarkers in SSc.

Methods. A retrospective cross-sectional cohort study was conducted. Serum autoantibodies were determined by RNA/protein-immunoprecipitation, ELISA, immunoblotting and were correlated with demographic and clinical features

Results. Of 316 SSc patients, representing 2900 patient-years, 52 (16%) had diffuse SSc, 82 (26%) had ILD, 50 (16%) had primary heart involvement (pHI), 20 (6%) had pulmonary hypertension, 25 (8%) had cancer-associated SSc (i.e., diagnosed within 3 years before or after cancer). ACA was present in 175 (55%) patients, anti-Scl70 in 73 (23%), anti-POLR3 in 31 (10%).

Forty-one (13%) patients were CTP-neg (Table 1): these were more frequently male (22% vs 6%; p<0.01), had a higher prevalence of myositis (15% vs 2%; p<0.01), and were more often cancer-associated (17% vs 7%; p=0.02). Rare autoantibodies (anti-NOR90, Th/To, U3RNP, PM/Scl, Ku) were more common in this group, as expected, and a higher prevalence of anti-Ro52 (15% vs 6%; p=0.048) was observed.

Anti-Ro52 (Table 2), tested on 305 patients, were positive in 22 (7%) and were more common in males (18% vs 7%; p=0.06), smokers (45% vs 24%; p=0.03), and patients with progressive ILD (67% vs 29%; p=0.06). A higher prevalence of cancer (41% vs 19%; p=0.02) and cancer-associated SSc (32% vs 7%; p<0.01) was observed with anti-Ro52. As expected, anti-Ro52 were associated with anti-SSB (9% vs 1%; p<0.01), rheumatoid factor (32% vs 8%; p<0.01), and Sjogren overlap (41% vs 5%; p<0.01), along with primary biliary cholangitis (23% vs 8%; p<0.01).

The impact of anti-Ro52 association with SSc-specific antibodies was assessed (Table 3). In ACA+ patients, more severe disease was observed with anti-Ro52, with a higher prevalence of diffuse SSc (15% vs 6%; p=0.02) and ILD (15% vs 4%; p=0.06). Despite the sample size, a higher prevalence of pHI was detected in anti-POLR3+ patients with anti-Ro52 (100% vs 17%; p=0.045), and the only anti-Scl70+ patient with Ro52 died of severe progressive ILD. In CTP-neg patients, anti-Ro52 still correlated with cancer-associated SSc (50% vs 13%; p=0.04).

Conclusions. Distinct clinical and demographic features characterize patients with SSc without specific antibodies, including the risk of associated cancer, particularly with anti-Ro52 antibodies. Anti- Ro52 are detected in a significant proportion of patients with SSc, show distinct clinical associations, correlate with more severe disease, and malignancy.

Table 1. Comparison of patients with SSc with (CTP+) and without (CTP-) specific antibodies.

	CTP+ (41)	CTP- (275)	p
Demography			
Age at onset	54 (43-62)	57 (42-66)	0.19
Male	9 (22)	17 (6)	<0.01*
Alive	36 (88)	235 (85)	0.69
Clinical			
Diffuse SSc	5 (12)	47 (17)	0.43
ILD	14 (34)	68 (25)	0.20
Progressive ILD	5/13 (38)	19/61 (31)	0.61
Primary heart involvement	6 (15)	44 (16)	0.82
PAH	3 (7)	17 (6)	0.78
Gastrointestinal	14 (34)	133 (48)	0.09
Arthritis	5 (12)	18 (7)	0.19
Myositis	6 (15)	5 (2)	<0.01*
Autoantibodies			
Ro52	6 (15)	16/264 (6)	0.048*
U1-RNP	2 (5)	4 (1.5)	0.13
AMA	2 (5)	46 (17)	0.049*
Ku	3 (7)	2 (0.8)	<0.01*
PM/Scl	4 (10)	1 (0.4)	<0.01*
NOR90	8 (20)	0 (0)	<0.01*
Th/To	5 (12)	1 (0.4)	<0.01*
U3-RNP	2 (5)	0 (0)	<0.01*
eIF2b	4 (10)	9 (3)	0.051*
Comorbidities			
Thyroiditis	2 (5)	46 (17)	0.049*
PBC	1 (2)	27 (10)	0.12
SjS	2 (5)	26 (9)	0.34
Cancer	12 (29)	54 (20)	0.16
Cancer-associated SSc	7 (17)	18 (7)	0.02*

Table 2. Comparison of patients with SSc according to the presence anti-Ro52 antibodies.

	Ro52+ (22)	Ro52- (283)	p
Demography			
Age at onset	61 (43-68)	56 (42-65)	0.32
Female	18 (82)	263 (93)	0.06*
Alive	17 (77)	243 (86)	0.27
Smoke	10 (45)	68 (24)	0.03*
Clinical			
Diffuse SSc	5 (23)	47 (17)	0.46
ILD	6 (27)	75 (27)	0.94
Progressive ILD	4/6 (67)	20/68 (29)	0.06*
Primary heart involvement	6 (27)	42 (15)	0.12
PAH	3 (14)	14 (5)	0.09
Myositis	2 (9)	9 (3)	0.15
Autoantibodies			
Scl-70	1 (5)	68 (24)	0.03*
ACA	13 (59)	155 (55)	0.70
POLR3	2 (9)	29 (10)	0.86
CTP-neg	6 (27)	35 (12)	0.048*
CTP-neg diffuse SSc	2 (9)	3 (1)	<0.01*
SSB	2 (9)	3 (1)	<0.01*
Rheumatoid factors	7 (32)	22 (8)	<0.01*
Comorbidities			
Thyroiditis	2 (9)	46 (16)	0.37
PBC	5 (23)	23 (8)	0.02*
SjS	9 (41)	14 (5)	<0.01*
Cancer	9 (41)	54 (19)	0.02*
Cancer-associated SSc	6/19 (32)	17/248 (7)	<0.01*

Table 3. Comparison of patients with SSc and ACA, anti-Scl-70, anti-POLR3, and CTP-negative according to the concurrent presence of anti-Ro52 autoantibodies.

	ACA (168)			Scl-70 (69)			POLR3 (29)			CTP-negative (41)		
	Ro52+ (13)	Ro52- (155)	p	Ro52+ (1)	Ro52- (68)	p	Ro52+ (2)	Ro52- (29)	p	Ro52+ (6)	Ro52- (35)	p
Clinical												
Diffuse SSc	2 (15)	1 (0.6)	0.02*	0 (0)	29 (43)	0.99	1 (50)	15 (52)	0.99	2 (33)	3 (9)	0.09
Sine scleroderma	0 (0)	39 (25)	0.04*	1 (100)	6 (9)	<0.01*	0 (0)	8 (28)	0.99	1 (17)	10 (29)	0.99
mRSS	2 (2-8)	0 (0-2)	<0.01*	0	7 (2-11)		11 (6-16)	3 (0-17)	0.46	1 (0-6)	0 (0-8)	0.98
ILD	2 (15)	6 (4)	0.06*	1 (100)	49 (72)	0.99	1 (50)	11 (38)	0.99	2 (33)	12 (34)	0.99
Primary heart involv.	3 (23)	14 (9)	0.13	0 (0)	20 (29)	0.99	2 (100)	5 (17)	0.045*	2 (33)	4 (11)	0.21
Comorbidities												
Cancer	5 (38)	29 (19)	0.09	0 (0)	9 (13)	0.99	0 (0)	7 (24)	0.99	3 (50)	9 (26)	0.33
Cancer-associated SSc	3/11 (27)	8/136 (6)	0.01*	0 (0)	2/61 (3)	0.99	0 (0)	3/25 (12)	0.99	3 (50)	4/30 (13)	0.04*

INDEX

PO:30:199

FIVE-YEAR SURVIVAL AND PROGNOSTIC PREDICTORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS ASSOCIATED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

S. Stano [1], C. Iannone [2], M.R. Pellico [2], A. Cito [1], A. Capuano [1], M. Lavista [1], G. Lopalco [1], R. Caporali [2], N. Del Papa [2], F. Cacciapaglia [1]

[1]UOC Reumatologia, Università di Bari; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Reumatologia Clinica, Milano

Objectives. Pulmonary arterial hypertension (PAH) complicating systemic sclerosis (SSc), represents a leading cause of death in these patients. More than 10% of SSc patients are affected by PAH [1], with a 3-years mortality rate from diagnosis of about 50% [2]. Few and outdated information on SSc-PAH and relative prognostic factors in the Italian population is available. This study aimed to assess the updated 5-year survival rate and prognostic predictors in a multicenter Italian SSc-PAH cohort.

Methods and materials. SSc patients, fulfilling the 2013 EULAR/ACR classification criteria [3], complicated by PAH at right heart catheterization (RHC), according to the updated 2022 ESC/ERS guidelines [4], were included. Data of SSc-PAH patients, visited until December 2023, were recorded and analyzed using SPSS with appropriate statistical tests. The survival rate was assessed using the Kaplan-Meier method, while predictors of mortality were expressed as odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (CI).

Results. Fifty-one SSc-PAH patients, with a median follow-up time of 4.0 years since RHC diagnosis, were identified [Table]. The 5-years survival rate in our cohort of SSc-PAH patients was 66.7% [Figure]. SSc patients with a worse WHO functional class (NYHA III-IV) and with a 4-strata class of risk intermediate-high/high at PAH diagnosis had a trend towards lower survival probability. SSc patients with poorer prognoses had a significantly lower %FVC at PAH diagnosis (p<0.01), moreover, FVC <70% (OR 9.75 95%CI 1.7-51.2 - p=0.01) resulted to be a significant poor survival predictor. Finally, a steeper decrease from PAH diagnosis in both the %FVC and %DLCO (p<0.05) was associated with a poor prognosis, while the baseline or last follow-up visit values of %DLCO were not significantly different between survived and deceased patients. None of the examined characteristics including age, gender, disease duration, skin or gastrointestinal involvement, autoantibody profile, echocardiographic parameters, or initial therapeutic strategy, achieved a statistically significant impact on survival. All SSc patients were promptly upgraded to appropriate PAH therapy during follow-up, and after 3 years all SSc patients were at least in combination therapy.

Conclusions. Effective screening and early diagnosis of PAH, with close clinical monitoring and timely therapeutic adjustments, positively impact on the survival of SSc patients. A low %FVC and a progressive decrease in %DLCO and %FVC are the main negative prognostic factors. Careful mortality risk assessment in SSc-PAH patients, using the recommended risk stratification tools (i.e. COMPERA 2.0), is easily implemented and strongly advised.

Table. Demographic, clinical, laboratory and instrumental characteristics of included SSc-PAH patients

CHARACTERISTICS	PAH-SSc patients N. 51
Age at SSc Diagnosis - Years, mean±SD	57±10.3
Female, N. (%)	45 (88.2)
Disease Duration - Years, mean±SD	13±6.5
Diffuse Cutaneous Involvement, N (%)	11 (21.6)
Age at SSc-Pah Diagnosis - Years, mean±SD	66±10.1
Delta SSc & PAH Diagnosis - Years, median (95%CI)	8 (2.9-13.0)
Raynaud Phenomenon, N. (%)	45 (88.2)
Digital Ulcers, N. (%)	20 (42.5)
Former Smokers, N. (%)	5 (15.1)
ANA Positive, N. (%)	51 (100)
ENA Positive, N. (%)	42 (82.3)
NT-ProBNP - ng/L – Median (95%CI)	426 (258-682)
Gastrointestinal Involvement, N. (%)	28 (58.3)
Interstitial Lung Disease, N. (%)	41 (80.4)
FVC - % of Predicted, Mean±SD	87±20.9
FVC<70% of Predicted, N. (%)	8 (19.0)
DLCO - % of Predicted, Mean±SD	45±16.9
DLCO<60% of Predicted, N. (%)	31 (83.8)
DLCO<40% of Predicted, N. (%)	16 (43.2)
Last FVC - % of Predicted, Mean±SD	78±25.9
Last DLCO - % of Predicted, Mean±SD	38±15.1
6MWD - m, Median (95%CI)	415 (340-473)
sPAP at Screening Echo - mmHg, Mean±SD	47±14.6
TAPSE, mm - Mean±SD	21±7.2
mPAP - mmHg, Mean±SD	30±8.1
PAWP - mmHg, Mean±SD	12±5.1
PVR – Wood Unit, Mean±SD	4±2.3
PVR >4 Wood Unit, n. (%)	18 (50)
WHO Functional Class at Diagnosis, N (%)	
I	5 (9.9)
II	28 (54.9)
III	17 (33.4)
IV	4 (7.8)
4-Variables Risk Stratification at Diagnosis, N. (%)	
Low Risk	12 (23.5)
Intermediate-Low Risk	24 (47.1)
Intermediate-High Risk	11 (21.6)
High Risk	4 (7.8)

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

Figure. Five-years survival in SSc-PAH patients stratified according to WHO functional class.



REFERENCES

1. Rubio-Rivas M, et al. Autoimmunity Reviews. 2021; 20(1): 102713.
2. Distler O, et al. Rheumatology. Published online. July 18, 2023: kead360.
3. van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72(11): 1747-1755.
4. Humbert M, et al. European Heart Journal. 2022; 43(38): 3618-3731.

INDEX

PO:30:200

RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E METANALISI

G. Pellegrino [1], D.M. Reza Beigi [2,3], A. Varvaro [4], M. Arese [4], V. Riccieri [2], P. Sarzi Puttini [1,5]
[1]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma La Sapienza, Roma; [3]Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei; [4]Università di Milano; [5]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università di Milano

Scopo del lavoro. I dati relativi il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) nei pazienti con sclerosi sistemica (ScS) sono spesso contrastanti a causa dell'eterogeneità degli studi, nonostante sia noto l'aumento del rischio cardiovascolare (CV) in questi pazienti. Di conseguenza, nella pratica clinica spesso non viene attuata un'adeguata prevenzione del rischio CV. L'obiettivo di questa metanalisi è di sintetizzare le evidenze sull'associazione tra ScS ed ECM.

Metodi. È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura e successiva metanalisi secondo i criteri PRISMA, utilizzando le seguenti librerie scientifiche online: PubMed, Cochrane Lybrary, Google Scholar. Gli studi erano eleggibili se: erano studi di coorte; valutavano l'associazione tra ScS ed ECM (inclusi stroke non fatale (nfS), infarto acuto del miocardio non fatale (nfIMA) e morte CV); riportavano le relative stime di associazione con intervallo di confidenza (IC) al 95%; erano in lingua inglese (Fig. 1).

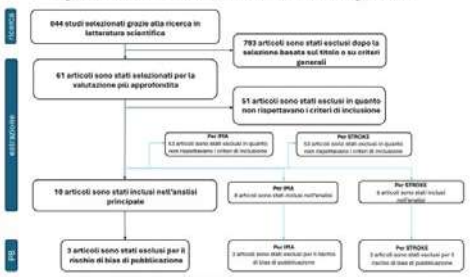
L'estrazione e la valutazione della qualità degli studi sono state condotte da tre differenti investigatori, quest'ultima utilizzando la NOQAS. Sono state utilizzate le stime di associazione aggiustate per le covariate ritenute più appropriate, ove disponibili. Per ridurre il rischio di bias di pubblicazione sono stati esclusi studi condotti sulle stesse coorti di pazienti, mantenendo quelli con numerosità campionaria e tempo di osservazione maggiore.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto Metafor del software R. Studio versione 2023.12.1+402. Abbiamo calcolato l'hazard ratio pesato (HRp) del rischio di ECM tra pazienti affetti da ScS e controlli e separatamente il HRp di nfI e nfIMA valutando gli studi, tra quelli già inclusi nell'analisi principale, che presentassero le stime di associazione per evento singolo. È stato implementato un modello a effetti random con metodo dell'inverso della varianza.

Risultati. Sono stati inclusi 7 studi pubblicati a partire dal 2013 fino al 2023 per un totale di 72086 partecipanti con coorti provenienti da USA, Canada, Taiwan e Europa. Nel confronto tra pazienti affetti da ScS e controlli, il HRp per il rischio di ECM era 1.8 (95% IC 1.3-2.5) (Fig. 2). Analizzando poi separatamente il rischio di nfI e di nfIMA il HRp era pari a 1.5 (95% IC 1.2-1.8) per il nfI e di 2.0 (95% IC 1.5-2.8) per il nfIMA (Fig. 3). All'analisi di stratificazione e alla successiva analisi di metaregressione non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative dal confronto tra studi suddivisi sulla base della qualità dello studio e sull'area di provenienza dei partecipanti.

Conclusioni. Questa analisi metanalitica ha dimostrato un aumentato rischio di ECM, di nfI e nfIMA nei pazienti affetti da ScS. Questo studio vuole mettere in luce la necessità da parte della comunità scientifica di considerare i pazienti con ScS a maggior rischio cardiovascolare, introducendo nella pratica clinica strategie di prevenzione appropriate come già accade in numerose altre patologie.

Figura 1. Flowchart relativa alla fase di selezione degli articoli.



*Legenda: IMA: infarto miocardico acuto; PB: bias di pubblicazione

Figura 2. Forest Plot del rischio di eventi cardiovascolari maggiori tra pazienti affetti da sclerosi sistemica e controlli

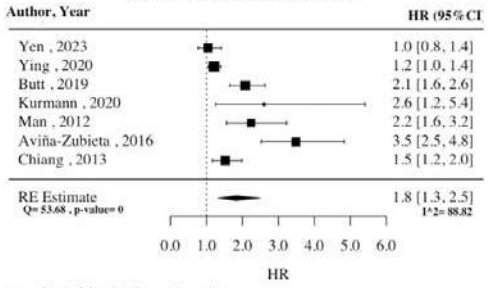
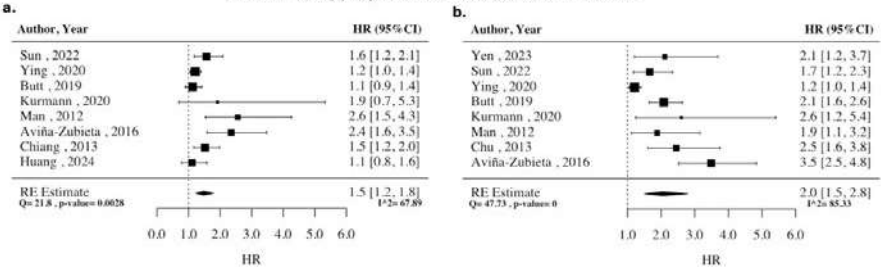


Figura 3. Forest Plot del rischio di ictus non fatale (a) e di infarto miocardico acuto non fatale (b) tra pazienti affetti da sclerosi sistemica e controlli



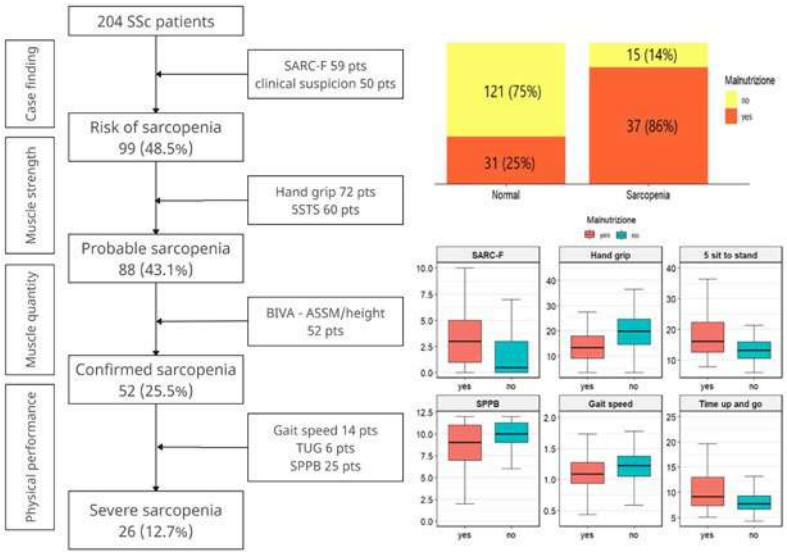
INDEX

PO:30:201

VALUTAZIONE STRUMENTALE ED ECOGRAFICA DELLA SARCOPENIA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E RELAZIONE CON LA MALNUTRIZIONE

M. Di Battista, A. Rossi, G. Pisano, E. Bertolucci, A. Della Rossa, M. Mosca
UO Reumatologia - Università di Pisa

Scopo del lavoro. La sarcopenia è una complicanza insidiosa della sclerosi sistemica (SSc), poco riconosciuta e sottodiagnosticata, ma con importanti ripercussioni prognostiche. Abbiamo quindi valutato la prevalenza della sarcopenia in una coorte di pazienti SSc attraverso una caratterizzazione multiparametrica in accordo con l'algoritmo diagnostico proposto dalla consensus europea EWGSOP2 nel 2019, unitamente ad una indagine ecografica muscolare. Sono state indagate infine le associazioni dei parametri muscolari con la presenza di malnutrizione.
Materiali e metodi. Pazienti adulti consecutivi affetti da SSc sono stati valutati da un team multidisciplinare di reumatologi, nutrizionisti e fisioterapisti per identificare la presenza di sarcopenia. Dopo un case finding tramite il questionario SARC-F ed il sospetto clinico, la forza muscolare è stata misurata con l'hand grip test ed il 5-times sit-to-stand (5STS). La conferma di sarcopenia è stata ottenuta misurando la massa muscolare appendicolare (ASSM) tramite bioimpedenziometria vettoriale (BIVA), impiegata inoltre per identificare la malnutrizione. La severità è stata valutata tramite test di performance fisica: short performance physical battery (SPPB - prove di equilibrio, cammino su 4m lineari e 5STS), time up&go (TUG - bilanciamento statico-dinamico) e velocità del cammino. Ecograficamente è stato misurato lo spessore dei muscoli vasto intermedio e retto femorale in un sottogruppo di 31 pazienti.
Risultati. Sono stati valutati 204 pazienti SSc (86.8% femmine, età media 62.3 anni), di cui 99 a rischio di sarcopenia sulla base del questionario SARC-F e sospetto clinico. Valutandone la forza muscolare sono risultati valori patologici in 72 hand grip e 60 5STS, identificando così 88 (43.1%) soggetti con sarcopenia probabile. Il rapporto ASSM/altezza era patologicamente ridotto in 52 pazienti, confermando la sarcopenia nel 25.5%della coorte. I test di performance fisica hanno evidenziato una sarcopenia severa nel 50% di essi.
Ecograficamente lo spessore del vasto intermedio è risultato in correlazione diretta coi valori di forza all'hand grip (p=0.006, r=0.48), mentre lo spessore globale vasto intermedio + retto femorale era direttamente correlato coi risultati di SPPB (p=0.05, r 0.35) e velocità del cammino (p=0.04, r=0.47). I pazienti sarcopenici (11 su 31) presentavano inoltre uno spessore significativamente inferiore del vasto intermedio (1.3±0.2 vs 1.5±0.4 cm; p=0.05).
La BIVA ha riscontrato malnutrizione in 68 pazienti, nell'86% dei casi in concomitanza di uno stato sarcopenico. I soggetti malnutriti presentavano sia punteggi maggiori al SARC-F (p<0.001), che valori significativamente peggiori a tutti (p<0.01) i test di forza muscolare e performance fisica.
Conclusioni. La sarcopenia emerge come complicanza relativamente frequente e severa nella SSc, con importanti ripercussioni sulla sfera fisico-dinamica ed una profonda interrelazione con lo stato nutrizionale.



INDEX

PO:30:202

TRAIETTORIE NELLA SARCOPENIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO LONGITUDINALE

R. Bixio [1], L. Idolazzi [1], A. Morciano [1], V. Messina [1], F. Mastropaolo [1], M. Appoloni [1], F. Pistillo [1], M. Rossini [1], F. Del Galdo [2], O. Viapiana [1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; [2]Faculty of Medicine and Health, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. I pazienti con sclerosi sistemica (SSc) presentano un rischio aumentato di sarcopenia, tuttavia non sono presenti in letteratura dati longitudinali sull'andamento della sarcopenia in questa patologia. Lo scopo di questo lavoro è descrivere la variazione nella prevalenza di sarcopenia in una coorte di pazienti con SSc seguiti longitudinalmente e analizzare possibili fattori predittivi della comparsa di sarcopenia.

Materiali e metodi. Studio longitudinale retrospettivo monocentrico. Sono stati valutati pazienti con diagnosi di SSc (criteri ACR/EULAR 2013) in cui fossero disponibili due valutazioni DXA che valutassero la massa Muscolare, che è stata riportata come massa magra appendicolare/altezza2 (SMI). La sarcopenia è stata definita con il criterio di bassa massa muscolare secondo i cut-off EWGSOP2 (SMI <7 kg/m^2 per i maschi e <5.5 kg/m^2 per le femmine). La diagnosi di sarcopenia e i valori di SMI sono stati confrontati con le variabili cliniche di malattia.

Risultati. Sono stati valutati 40 pazienti con SSc (femmine 90%, età media 61.57±9.03 anni; restanti caratteristiche in Tabella 1). L'intervallo medio tra i due esami DXA è stato di 7.26±0.75 anni. La prevalenza di sarcopenia dal baseline al follow-up è aumentata dal 27.5% al 70% (p<0.001) con una perdita media di massa muscolare (SMI) del -14.77±16.33% (Figura 1). Durante il follow-up, 20 pazienti sono passati allo status sarcopenico, mentre 3 pazienti sono passati allo status non sarcopenico (Figura 2). I pazienti che hanno sviluppato sarcopenia (n=20), mostravano valori significativamente inferiori al baseline quando confrontati con pazienti che non progredivano (6.71±0.7 vs 5.8±1.51 kg/m^2; p=0.044). Non sono risultati associati alla progressione la presenza al baseline di interessamento gastrointestinale (OR=0.429 [0.07; 2.614]; p=0.358) o interstiziopatia polmonare (OR=0.556 [0.096; 3.207]; p=0.511), il pattern diffuso (vs limitato) (OR=0.673 [0.135;3 .347]; p=0.629), la durata di malattia (β=0.948 [0.847; 1.061]; p=0.355), l'età (β=0.965 [0.881; 1.058]; p=0.451).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da SSc, la sarcopenia rappresenta una comorbilità molto frequente. Una minore massa muscolare iniziale potrebbe individuare un gruppo di pazienti a maggiore rischio di sviluppare sarcopenia nel corso del tempo. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare la presenza di fattori di sviluppo di sarcopenia di malattia-specifici.

Tabella 1. Caratteristiche baseline coorte

	media	± DS
età (anni)	61.57	9.03
durata malattia (anni)	11.28	7.36
	n	(%)
sesso femminile	36	90
fumatori	16	40
pattern malattia		
diffuso	15	37.5
limitato	25	62.5
autoanticorpi		
anti-centromero	21	52.5
anti-Scl70	13	32.5
altri	6	15
interessamento d'organo		
ILD	11	28
PAH	6	15
GI	26	65
DU	5	13
videocapillaroscopia		
aspecifico	3	8.3
early	7	19
active	20	56
late	6	17

Figura 1. Prevalenza di sarcopenia

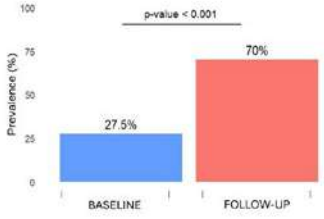
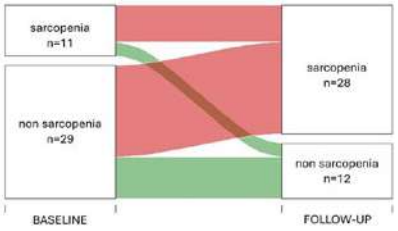


Figura 2. Andamento status sarcopenico nel follow-up



INDEX

PO:30:203

VALUTAZIONE DELLA FRAGILITÀ NELLA SCLEROSI SISTEMICA ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DEL PRIMARY CARE FRAILTY INDEX (PC-FI): DATI PRELIMINARI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

C. Barison, E. Piovani, E. Pedretti, L. Moschetti, F. Franceschini, M.G. Lazzaroni, P. Airò
Scleroderma Unit, Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. La Fragilità è una condizione clinica caratterizzata da ridotta riserva fisiologica che rappresenta un importante fattore di morbilità e mortalità. Benché la Sclerosi Sistemica (SSc) sia una malattia cronica che può portare ad un danno d'organo multiplo e cumulativo, attualmente esistono pochi dati sulla Fragilità nei pazienti affetti da questa malattia. Abbiamo quindi utilizzato il Primary Care Frailty Index (PC-FI), un indice validato nella popolazione italiana di età superiore a 60 anni [1], per valutare la prevalenza della Fragilità e i fattori ad essa associati nei pazienti affetti da SSc seguiti presso il nostro centro.
Materiali e metodi. Il PC-FI è stato applicato ai pazienti con età >60 anni affetti da SSc afferenti alla nostra Scleroderma Unit da Novembre 2023 a Maggio 2024.
PC-FI prende in considerazione 25 items e calcola un indice di Fragilità su una scala da 0 a 1, in cui PC-FI<0.07 indica Fragilità assente, 0.07-0.14 lieve, 0.14-0.21 moderata e >0.21 grave. Le variabili qualitative sono state confrontate con il Chi-quadro o il test esatto di Fisher, quelle quantitative con il test di Mann-Whitney. È stato utilizzato un modello di regressione logistica (considerando età, sesso, subset di malattia, durata della malattia e Charlson Comorbidity Index (CCI) per individuare le variabili indipendentemente associate al PC-FI.
Risultati. Tra 253 pazienti consecutivi affetti da SSc, 146 (57.7%) avevano un'età superiore a 60 anni. La mediana del PC-FI è risultata di 0.08 (0.04-0.12). 69 pazienti (47.3%) sono risultati Non Fragili, 50 (34.2%) Fragili lievi, 15 (10.3%) Fragili moderati e 12 (8.2%) Fragili gravi.
Confrontando i pazienti "Fragili" e "Non fragili" (Tabella 2) sono state osservate le seguenti differenze: età (74 vs 68 anni, p=0.0003), durata di malattia (18 vs 9.5 anni, p=0.0005), mRSS (2 vs 4, p=0.0083), contratture articolari (23.4% vs 10.1%, p=0.0341), frazione di eiezione all'ultimo ecocardiogramma (p=0.0017), ipertensione arteriosa polmonare (9.1% vs 0%, p=0.0144), uso di glucocorticoidi (42.9% vs 26.1%, p=0.0338), HAQ-DI (0.87 vs 0.50, p=0.0330), CCI (6 vs 4, p<0.0001). Confrontando i pazienti con Fragilità moderata/grave (PC-FI>=0.14) con i restanti pazienti (PC-FI<0.14), (Tabella 3), sono state osservate ulteriori differenze: presenza di ulcere digitali (37.0% vs 13.4%, p=0.0038) e FVC all'ultima spirometria (102 % vs 108 %, p=0.0012).
Nell'analisi multivariata solo la durata di malattia (OR 1.06, 95% CI 1.02 to 1.11, p=0.019) e il CCI (OR 1.71, 95% CI 1.27 to 2.29, p=0.0004) sono risultati indipendentemente associati con PC-FI.
Conclusioni. Quasi il 20% dei pazienti di età superiore a 60 anni affetti da SSc ha un indice di Fragilità moderato o grave. In questi pazienti la Fragilità si associa ad alcuni aspetti demografici e alle comorbilità, ma anche ad alcune caratteristiche della malattia di base.

Tabella 1. *Primary Care Frailty Index (PC-FI)*

Deficit
Cognitive impairment or dementia
Severe disability
Cerebrovascular disease
Solid neoplasm
COPD, emphysema and chronic bronchitis
Ischemic heart disease
Heart failure
Chronic kidney disease
Atrial fibrillation
Parkinson's disease and parkinsonism
Previous hip fracture
Anemia
Partial/total financial support for medical expenses
Oxygen prescription in the last 6 months
Any hospital overnight staying in the last 6 months
Chronic ulcers of the skin
Bradycardias and rhythm conduction disorders
Other neurological diseases*
Constipation
Prescription of LMWH in the last 6 months
Peripheral vascular diseases
Nutritional problems
Diabetes
Schizophrenia and other delusional diseases
Edema

[1] Vetrano DL, et al. Sci Rep. 2023

Tabella 2. Analisi univariata: confronto tra popolazione Fragile e Non Fragile

	Over 60 N= 146	Fragili N= 77	Non Fragili N= 69	P
Femmine	133 (91.1)	70 (90.9)	63 (91.3)	1.0000
Età (anni)	71 (64-77)	74 (67-79)	68 (62-73)	**0.0003**
Durata della malattia (anni)	13 (6-21)	18 (9-27)	9.5 (5.25-15.75)	**0.0005**
Anti-Topo 1 positività	32 (21.9)	16 (20.8)	16 (23.2)	0.7254
Anti-centromero positività	86 (58.9)	47 (61.0)	39 (56.5)	0.5795
dcSSc	19 (13.0)	11 (14.3)	8 (11.6)	0.6294
mRSS	3 (2-5)	2 (2-4)	4 (2-6.25)	**0.0083**
Ulcere digitali presenti	26 (17.8)	18 (23.4)	8 (11.6)	0.0632
Contratture articolari	25 (17.1)	18 (23.4)	7 (10.1)	**0.0341**
ILD rilevata ad HRCT	55/95 (58.9)	30/53 (56.6)	25/42 (59.5)	0.7747
FE (%)	60 (55-62)	60 (55-60)	60 (60-64.75)	**0.0017**
FVC (%)	106 (90.5-121)	105 (88-120)	106 (93-122)	0.2837
PAH	7 (4.79)	7 (9.09)	0 (0)	**0.0144**
Crisi renale sclerodermica	3 (2.0)	3 (3.9)	0 (0)	0.2471
Interessamento esofageo*	108 (74)	59 (76.6)	49 (71.0)	0.4406
Interessamento gastrointestinale**	53 (36.3)	31 (40.3)	22 (31.9)	0.2934
Immunosoppressori in corso	39 (26.7)	21 (27.3)	18 (26.1)	0.8716
Prostanoidi	46 (31.5)	24 (31.2)	22 (31.9)	0.9260
Glucocorticoidi	51 (34.9)	33 (42.9)	18 (26.1)	**0.0338**
HAQ-DI	0.68 (0.32-1.34)	0.87 (0.37-1.75)	0.50 (0.25-0.88)	**0.0330**
CCI	5 (4-6)	6 (4-7)	4 (3-5)	**<0.0001**

I dati sono espressi come mediane (IQR) o come valori assoluti (%)
**Inteso come malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e/o disfagia*
***Inteso come dispepsia e/o alterazioni dell'alvo e/o addominalgia e/o small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) e/o gastric antral vascular ectasia (GAVE)*

Tabella 3. Analisi univariata: confronto tra pazienti con Fragilità moderata/grave e i restanti pazienti

	PC-FI <0.14 (n=119)	PC-FI >=0.14 (n=27)	P
Femmine	108 (90.8)	25 (92.6)	1.0000
Età (anni)	69 (64-76)	76 (70-83)	**0.0005**
Durata della malattia (anni)	12 (6-20)	19 (12-28)	**0.0052**
Anti-Topo 1 positività	29 (24.4)	3 (11.1)	0.1969
Anti-centromero positività	68 (57.1)	18 (66.7)	0.3638
dcSSc	15 (12.6)	4 (14.8)	0.7545
mRSS	4 (2-5.5)	2 (2-4)	0.0624
Ulcere digitali presenti	16 (13.4)	10 (37.0)	**0.0038**
Contratture articolari	18 (15.1)	7 (25.9)	0.1787
ILD rilevata ad HRCT	43/76 (56.6)	12/19 (63.2)	0.6034
FE (%)	60 (57-64)	58 (55-60)	**0.0014**
FVC (%)	108 (93-122)	102 (72-109)	**0.0012**
PAH	1 (0.84)	6 (22.22)	**0.0001**
Crisi renale sclerodermica	1 (0.84)	2 (7.41)	0.0829
Interessamento esofageo*	87 (73.1)	21 (77.8)	0.6177
Interessamento gastrointestinale**	42 (35.3)	11 (40.7)	0.5952
Immunosoppressori in corso	36 (30.2)	3 (11.1)	0.0533
Prostanoidi	36 (30.25)	10 (37.04)	0.4932
Glucocorticoidi	38 (31.9)	13 (48.1)	0.1106
HAQ-DI	0.62 (0.25-1.00)	1.625 (0.96-2.34)	**<0.0001**
CCI	4 (4-5.25)	6 (6-9)	**<0.0001**

I dati sono espressi come mediane (IQR) oppure come valori assoluti (%)
**Inteso come malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e/o disfagia*
***Inteso come dispepsia e/o alterazioni dell'alvo e/o addominalgia e/o small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) e/o gastric antral vascular ectasia (GAVE)*

BIBLIOGRAFIA

Vetrano DL, et al. Sci Rep. 2023.

INDEX

PO:30:204

TOCILIZUMAB RIDUCE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI CON SCLERODERMIA LOCALIZZATA (SL) SEVERA O REFRATTARIA

A. Aquilani, E. Marasco, F. De Benedetti, R. Nicolai
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del lavoro. Il trattamento con methotrexate (MTX) è raccomandato per i pazienti con la sclerodermia localizzata (SL) a rischio di disabilità. Sfortunatamente, il 10-30 % dei casi di SL sono resistenti al MTX. I farmaci biologici sono stati proposti come opzioni terapeutiche per la SL refrattaria. Alcuni lavori hanno dimostrato l'efficacia del Tocilizumab (TCZ) in questi pazienti. L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è valutare l'efficacia del TCZ nei pazienti con SL resistenti e/o intolleranti alle precedenti terapie (come seconda o terza linea di terapia) oppure come prima linea in pazienti con SL severa.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 14 pazienti con SL (circoscritta, lineare, pansclerotica e mixed), che hanno ricevuto TCZ per almeno due anni. Il "modified Localized Scleroderma Activity Index (mLoSSI)" e il "Localized Scleroderma Skin Damage Index (LoSDI)", "PGA-disease activity" e "PGA-damage" sono stati recuperati dalle cartelle cliniche del paziente e utilizzati per valutare l'attività di malattia e l'entità del danno.
Risultati. Tutti i pazienti sono stati trattati con MTX. 7 pazienti con esteso coinvolgimento cutaneo avevano iniziato TCZ in associazione al MTX in prima linea. 7 pazienti avevano avviato TCZ come seconda o terza linea terapeutica (4 per malattia refrattaria e 3 per effetti collaterali legati al MTX). Nei 7 pazienti che avevano iniziato il TCZ come seconda o terza linea terapeutica, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative nel mLoSSI e PGA activity tra baseline (pre-MTX) e pre-TCZ. 3 pazienti hanno mostrato una riduzione sia del mLoSSI che PGA activity con il MTX ma hanno sospeso il trattamento per effetti collaterali (aumento degli enzimi epatici). Gli altri 4 pazienti hanno mostrato una stabilità o un peggioramento del mLoSSI e PGA activity. Dopo un anno di trattamento con TCZ, tutti i 14 pazienti hanno mostrato una riduzione sia del mLoSSI che del PGA activity. Dopo 2 anni di trattamento è stato registrato un ulteriore miglioramento dall'attività di malattia con una riduzione statisticamente significativa del mLoSSI (Friedman test p=0.00013, Kendall W coefficient = 0.814) e del PGA activity (Friedman test p=0.00013, Kendall W coefficient =0.814). Nei 7 pazienti che hanno avviato TCZ come seconda o terza linea terapeutica, abbiamo osservato un incremento significativo nel LoSDI e PGA damage tra baseline (pre-MTX) e pre-TCZ. Dopo l'avvio del TCZ, i pazienti non hanno mostrato variazioni significative dello LoSDI nè del PGA damage dopo 1 o 2 anni di trattamento. Solo due pazienti hanno mostrato una pressoché completa risoluzione della lesione cutanea.
Conclusioni. Nella nostra coorte abbiamo dimostrato l'efficacia del TCZ nel ridurre l'attività di malattia e nel bloccare la progressione del danno cutaneo. Il TCZ rappresenta quindi una potenziale alternativa terapeutica per i pazienti con SL severa e/o refrattaria.

INDEX

PO:30:205

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLE ULCERE DIGITALI NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI QUANTITATIVA E QUALITATIVA DELLE LESIONI PER LA VALUTAZIONE BASALE E IL FOLLOW-UP

G. Zanetti, L. Idolazzi, F. Pistillo, O. Veliaj, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro. Questo studio ha analizzato l'utilità dell'ecografia (US) nella valutazione e nel monitoraggio del processo di guarigione delle ulcere digitali (DU) nei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc).
Metodi. Lo studio ha incluso 23 pazienti con SSc e DU. Le lesioni sono state classificate come crostose o non crostose, in rapporto allo stato clinico di presentazione. È stata utilizzata l'ecografia Power Doppler (PDUS) per valutare il flusso sanguigno in prossimità dei margini della lesione. È stato applicato un trattamento di sharp debridement, seguito da medicazioni con idrocolloidi, con valutazioni ultrasonografiche di follow-up per monitorare la guarigione.
Risultati. Delle 46 ulcere osservate, 34 sono guarite completamente, mentre 12 non hanno raggiunto la guarigione. La presenza di PDUS è stata un indicatore significativo di guarigione, osservato in tutte le ulcere guarite. La presenza di tessuto necrotico o marcata fibrosi non ha correlato con i risultati della guarigione. Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel differenziale tra rilevazione basale e finale delle dimensioni delle lesioni (lunghezza, larghezza e profondità) tra i gruppi guariti e non guariti. L'analisi di correlazione punto-biseriale ha mostrato una forte correlazione positiva tra la guarigione e le variazioni di lunghezza (r=0,600) e larghezza (r=0,576), e una moderata correlazione positiva con la profondità (r=0,4).
Conclusioni. L'ecografia è un metodo di facile esecuzione per valutare le DU nella SSc, fornendo dati quantitativi dettagliati che migliorano la comprensione e il monitoraggio del processo di guarigione. La presenza di PDUS è risultato un indicatore robusto di guarigione. Sono necessari ulteriori studi con coorti più ampie e tecnologie statunitensi avanzate per convalidare questi risultati ed esplorare ulteriori applicazioni.

	Mean ± S.D.	P value (HEAL vs NOT HEAL)
Age	65,62 ± 17,59	N.S.
BMI	23,63 ± 2,32	25,43 ± 1,67† vs 23,00 ± 2,22
	10,22 ± 5,05	N.S.
	N° (%)	
Female/male	17/6 73,9% vs 26,1%	0,001‡
SMOKING HABIT No Yes Ex	18 (78,3%) 3 (13%) 2 (8,7%)	N.S.
Previous history of ulcers (Yes/No)	21 vs 2 91,3% vs 8,7%	N.S.
Videocapillaroscopy pattern (active vs late)	10 vs 13 43,5% vs 56,5%	N.S.
History of Calcinosis (Yes/No)	14 vs 9 60,9% vs 39,1%	0,048†
Antibodies ACA/SCL70	15 vs 8 65,2% vs 34,8%	N.S.
CRUST vs DERM lesions at baseline	34 vs 12 73,91% vs 26,09%	N.S.
PDUS present or absent at baseline	20 vs 26 43,47% vs 56,53%	N.S.

	HEAL	NOT HEAL	P
CRUST IMPROVED	30 65,22%	4 8,70%	0,021*
CRUST NOT IMPROVED	4 8,70%	8 17,39%	
PDUS PRESENT	34 73,91%	6 13,04%	0,011*
PDUS ABSENT	0 0,00%	6 13,04%	

	LEN	WID	DEP	AREA	VOLUME
Pearson Correlation (r)	0,600‡	0,576‡	0,4	0,450†	-0,138
P	0,002*	0,004*	0,059	0,031*	0,53

INDEX

PO:30:207

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA COORTE DI PAZIENTI SCLERODERMICI TRAMITE QRISK®3-2018 SCORE

C. Cipriani [1], L. Verardi [2], P. Volpe [2], A. Finucci [2], R. Zicolella [2], A. Raspa [2], P. Cipriani [1], M. Gabini [2]
[1]Università degli Studi de L'Aquila - DISCAB - Scuola di Specializzazione in Reumatologia, L'Aquila; [2]UOC Reumatologia Ospedale Civile di Pescara

Scopo del lavoro. I pazienti sclerodermici presentano un rischio aumentato di aterosclerosi accelerata, IMA e stroke. Rispetto alla popolazione generale gli eventi cardiovascolari (CV) avvengono in età più precoce e possono interessare più distretti contemporaneamente. In questo studio abbiamo valutato il rischio CV nella nostra coorte di pazienti sclerodermici.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente i dati clinici e laboratoristici dei pazienti sclerodermici afferenti al DH della Reumatologia dell'Ospedale di Pescara. Per ognuno di essi il rischio CV è stato stimato tramite lo score QRISK®3-2018.
Risultati. Sono state valutate le cartelle cliniche di 127 pz (età media 63,9 anni), di cui 115 (90,5%) erano donne.
Di questi, 39 pz (30,7%) avevano positività per anti-Scl70 e 55 pz (43%) per ACA.
La variante cutanea era diffusa in 13 pz (10,2%) e limitata in 76 pz (59,8%). Le ulcere digitali, l'interstiziopatia polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare erano presenti rispettivamente in 53 pz (41,7%), 54 pz (42,5%) e 4 pz (3,1%).
Le terapie infuse in DH erano alprostadil per 85 pz (66,9%) e iloprost per 42 pz (33,1%).
Il diabete mellito tipo 2, l'ipertensione arteriosa sistemica, l'insufficienza renale cronica, la storia di fumo e la dislipidemia erano presenti rispettivamente in 10 pz (7,9%), 44 pz (34,6%), 9 pz (7,1%), 15 pz (11,8%), e 39 pz (30,7%).
Il BMI medio era 24,69.
Sono stati esclusi dal calcolo del rischio CV 6 pz (4,7%) poiché avevano una storia di MACE, e ulteriori 11 pz (8,7%) poiché mancanti dei dati necessari al calcolo.
Secondo lo score QRISK®3-2018, nella nostra popolazione 108 pz (98,4%) presentavano un rischio CV più elevato rispetto al controllo sano di pari sesso, età ed etnia. In particolare, 72 pz (56,7%) presentavano un rischio CV alto (score >10%). Di questi, 32 pz (44,4%) assumevano cardioaspirina e 23 pz (31,9%) assumevano terapia ipolipemizzante; 14 pz (19,4%) assumevano entrambi i farmaci, mentre 46 pz (63,9%) non erano in terapia con nessuno dei due.
Conclusioni. I risultati di questo studio confermano l'aumentato rischio CV nei pazienti sclerodermici rispetto alla popolazione sana di pari sesso, età ed etnia, nonostante la prevalenza dei fattori di rischio tradizionali sia risultata sovrapponibile. Questi dati evidenziano come, in pratica clinica, la gestione del paziente sclerodermico debba prevedere, oltre allo studio dell'impegno d'organo maggiore da malattia, anche quello del rischio CV, che risulta elevato e spesso misconosciuto e non trattato.

INDEX

PO:30:208

CALCINOSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: CLINICAL CORRELATIONS AND AUTOANTIBODY ASSOCIATIONS

M.R. Pellico [1,2], C. Iannone [1,2], N. D'Angelo [1,2], S. Stano [3], S. Cavalli [1,2], G. Trignani [1,2], M. Sette [1,2], L. Giudice [1,2], I. Magi [1,2], A. Minniti [2], G. Armentaro [2], F. Cacciapaglia [3], C. Crotti [2], R. Caporali [1,2], N. Del Papa [1,2]

[1]University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan; [2]ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Division of Clinical Rheumatology, Milan; [3]UOC Reumatologia, Università di Bari

Objective. Calcinosis (Cal), characterized by calcium deposits in skin and soft tissues, is a significant clinical feature of systemic sclerosis (SSc), affecting approximately 20% of patients. The pathogenesis remains unclear, but it is believed to involve microvascular injury and dysregulated calcification processes. Currently, no direct association with specific autoantibodies or distinct clinical features of SSc has been established.

This study aims to characterize patients with SSc who develop Cal.

Methods. Patients fulfilling ACR/EULAR criteria for SSc, presenting with at least one Cal were retrospectively included and compared with a cohort of SSc patients without Cal. Data on clinical characteristics, comorbidities, and SSc-associated autoantibodies were collected. Associations between categorical variables were assessed by chi-squared or Fisher exact tests, the Mann-Whitney test was used for continuous variables. Pearson correlation coefficients evaluated correlations among variables. Multivariate regression analysis assessed the association between baseline covariates and the presence of Cal.

Results. The Cal cohort consisted of 91 patients with SSc [59 (64.9%) females, median age 60.0 years IQR 51-72, 60 limited cutaneous subset (lcSSc); 31 diffuse form (dcSSc)]. The control group included 435 SSc patients who never presented Cal. The population's clinical characteristics and autoantibody profiles are detailed in Table 1.

Telangiectasias, pitting scars, acral ulcers and lower gastrointestinal tract involvement (i.e. bloating, constipation, diarrhea, and disease-related weight loss) were significantly more prevalent in the Cal group regardless the cutaneous subtype (lcSSc/dcSSc), p<0.001.

Interestingly, we observed that osteoporosis was more frequent in the Cal cohort (p<0.001).

These associations were confirmed through univariate logistic regression but were not retained in a predictive multivariate regression model, indicating that while these features are associated with Cal in SSc patients, they may not independently predict Cal. Disease duration and pitting scars were the only factors influencing Cal occurrence in our population (B=2.075, p=0.038 and B=0.009, p=0.035, respectively).

Conclusions. Our findings suggest a phenotype of SSc patients with calcinosis that differs from the traditionally described 'CREST' patient. This phenotype is not confined to the limited subset and is characterized by extensive microvascular damage, longer disease duration, and predominant lower intestinal tract involvement rather than esophageal involvement.

The observed increased prevalence of osteoporosis in the Cal subgroup might be explained by several mechanisms: microvascular derangement affecting bone vascularization, chronic inflammation, malabsorption leading to dysregulation of calcium balance.

Further research into the calcinosis pathophysiology, including vascular contribution, might be crucial to guide targeted treatment development and delineate the clinical implications of this debilitating manifestation in SSc patients.

	Calcinosis subgroup (n=91)	Non-calcinosis subgroup (n=435)	p-value
Female, n(%)	59 (64.9)	319 (73.3)	<0.001
Age, median (IQR)	60.0 (51-72)	59.2 (51-71)	ns
Age at onset, median (IQR)	47 (30-60)	48 (39-58)	0.003
Disease duration in months, median (IQR)	170.9 (107-281)	96.69 (48-177)	ns
Limited cutaneous form, n(%)	60 (65.9)	219 (50.3)	0.037
Thyroiditis, n (%)	16 (34.7)	43 (9.8)	ns
Osteoporosis, n (%)	48 (52.7)	95 (21.8)	<0.001
First femur neck T-score after diagnosis, median (IQR)	-2.00 [(-2.55) – (-1.55)]	-1.50 [(-2.00) – (-1.0)]	0.015
First lumbar T-score after diagnosis, median (IQR)	-2.10 [(-2.50) – (-1.3)]	-1.50 [(-2.37) – (-0.8)]	0.018
Last femur neck T-score after diagnosis, median (IQR)	-2.15 [(-2.7) – (-1.7)]	-2.00 [(-2.50) – (-1.52)]	ns
Last lumbar T-score after diagnosis, median (IQR)	-2.05 [(-1.17) – (-2.3)]	-1.90 [(-2.50) – (-0.8)]	ns
CBP, n (%)	1 (1.1)	13 (2.98)	ns
Raynaud's phenomenon, n (%)	42 (91.3)	332 (76.3)	ns
Scleroderma, n (%)	88 (96.7)	206 (47.3)	ns
Puffy fingers, n (%)	59 (64.8)	212 (48.7)	ns
Teleangectasia, n (%)	58 (63.7)	149 (34.2)	<0.001
Pitting scars, n (%)	55 (60.44)	112 (25.7)	<0.001
Acral ulcers, n (%)	57 (62.6)	121 (27.8)	<0.001
Arthritis, n (%)	18 (19.8)	45 (10.3)	ns
Arthralgia, n (%)	24 (26.3)	96 (22.0)	0.027
ILD, n (%)	44 (48.3)	142 (32.6)	ns
PAH, n (%)	16 (17.6)	39 (8.9)	ns
Heart involvement, n (%)	19 (20.8)	32 (7.3)	0.001
Esophageal involvement, n (%)	52 (57.1)	95 (21.8)	ns
Lower gastrointestinal tract involvement, n (%)	40 (43.9)	75 (17.2)	<0.001
Myopathy, n (%)	1 (1.1)	17 (3.9)	ns
Neuropathy, n (%)	5 (5.5)	3 (0.7)	0.002
Xerostomia, n (%)	12 (13.2)	40 (9.1)	ns
Xeropthalmia, n (%)	10 (10.9)	45 (10.3)	ns
Corticosteroids therapy, n(%)	46 (50.5)	210 (48.2)	ns
Scl-70 positivity, n (%)	21 (23.1)	136 (31.2)	0.008
ACA positivity, n (%)	39 (42.8)	52 (11.9)	0.029
RNApol positivity, n (%)	2 (2.19)	7 (1.6)	ns

Table 1. Clinical and serological characteristics of SSc- patients with calcinosis compared to SSc-patients without calcinosis

INDEX

PO:30:209

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF LOWER EXTREMITIES ARTERIAL DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: PRELIMINARY DATA FROM A SINGLE CENTRE MULTIDISCIPLINARY STUDY

M.G. Lazzaroni [1], P. Baggi [2], L. Moschetti [1], E. Pedretti [1], E. Manzoni [1], C. Barison [1], E. Piovani [1], F. Franceschini [1], S. Bonardelli [2], P. Airò [1]

[1]Scleroderma Unit, Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;
[2]Chiurgia Vascolare, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Aim of the study. Microvascular changes represent a key step of pathogenic process in Systemic Sclerosis (SSc). However, SSc has been demonstrated to carry an increased risk of cardiovascular diseases (HR 3.59), including peripheral artery disease1. Noteworthy, lower extremities arterial disease (LEAD) has been reported with increased frequency in patients with specific risk factors2 (digital ulcers, smoking, pulmonary arterial hypertension, corticosteroids) and also showed peculiar features on angiography in a small case series3.
Our aim was the estimation of LEAD prevalence in:
1) a cross-sectional analysis of our SSc cohort;
2) at-risk SSc patients.
Methods. Consecutive SSc patients (ACR/EULAR 2016 criteria) attending our Centre for scheduled visits (October 2022-March 2024) were included. Patients without known LEAD and presenting >=1 risk factor (PAH, digital ulcers, smoking current or stopped <=3 years, chronic steroids exposure PDN≥5 mg/day), were referred for lower extremities arterial Doppler ultrasonography (DUS) performed by an expert vascular surgeon. LEAD was classified according to Leriche-Fontaine stages.
Results. Among 302 SSc patients evaluated in the indicated period (93% females, 85% limited cutaneous involvement, 51% anti-centromere+), 20 (6.6%) had previous LEAD diagnosis, requiring revascularization interventions in 9 (45%) and amputations in 5 (25%). As compared to the remaining 282, they had higher age at onset and disease duration, higher rate of digital ulcers, PAH, comorbidities and more frequently received vasoactive treatments and steroids (Table 1).
At least 1 LEAD risk factor was identified in 174/276 (63%) patients without known LEAD (Figure 1). Among them, 87/174 received DUS, with detection of LEAD in 24 (28%), classified as 20 stage I, 3 stage II and 1 stage III and characterized by distal arteries occlusion 20/24 patients.
Anti-platelet/anti-coagulant therapy was already ongoing in 17/24, while in the remaining 7 low dose aspirin was added. One patient with stage III was referred to angiographic study and underwent revascularization.
The comparison of patients with and without LEAD is shown in Table 2; multivariable logistic regression model confirmed %pDLCO<=60% (OR 6.25, 95%CI 1.84-21.2; p:003) and cardiac involvement (OR 4.43; 95% CI 1.20-16.3; p:0.024) as factors independently associated with LEAD, while smoking (ever) and age were not.
Conclusion. In the cross-sectional analysis of our SSc cohort, 6.6% had previous LEAD diagnosis, with 3% requiring a surgical procedure. Preliminary data on screening of at-risk patients showed LEAD at DUS in nearly one third, mostly asymptomatic, but with a specific pattern of distal arteries occlusion, without association with cardiovascular risk factors. Multidisciplinary discussion with a dedicated vascular surgeon is crucial to improve diagnosis and management of these patients.
Aknowledgements. The Authors thanks GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) for substantially supporting this project.

REFERENCES

1. Conrad N, Lancet. 202; 2.
2. Yeo J, Nat Sci Rep. 2022.
3. Bertolino JSRD. 2020

Table 1	LEAD present (n=20)	LEAD absent (n=262)	p value
Age at last visit, years	75.0 (69.8-80.8)	64.0 (53.0-72.0)	<0.001
Age at onset, years	75.0 (69.8-80.8)	64.0 (53.0-72.0)	<0.001
Disease duration, years	10.0 (10.0-24.3)	9.0 (5.0-18.0)	<0.001
Digital ulcers ever	17/20 (80.5)	97/282 (34.4)	< 0.001
Pulmonary Arterial Hypertension	3/20 (15.0)	9/280 (3.2)	0.038
Anti-platelet	18/20 (90.0)	194/282 (68.8)	0.045
IV prostanoids	12/20 (60.0)	55/282 (19.5)	< 0.001
Anti-endothelin	5/20 (25.0)	24/282 (8.5)	0.032
Corticosteroids	11/20 (55.0)	79/282 (28.0)	0.011
Arterial hypertension	9/20 (45.0)	77/282 (27.3)	0.090
Dyslipidemia	14/20 (70.0)	64/276 (23.2)	< 0.001
Diabetes	2/20 (10.0)	17/281 (6.0)	0.365
Smoking (ever)	6/20 (30.0)	107/282 (37.9)	0.478
Previous MACE	3/20 (15.0)	22/281 (7.8)	0.224
Body Mass Index	22.3 (20.0-24.2)	22.7 (20.3-26.2)	0.449

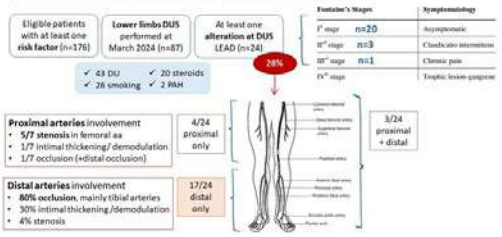


Table 2	LEAD present (n=24)	LEAD absent (n=63)	p value
Female sex	21/24 (87.5)	56/63 (88.9)	1.000
Age at DUS, years	69.0 (63.3-73.5)	60.0 (54.5-69.0)	0.038
Age at onset, years	55.0 (42.3-63.8)	51.0 (42.0-57.5)	0.416
Disease duration, years	13.0 (7.5-18.3)	10.0 (4.0-16.0)	0.189
Anti-centromere+	12/24 (50.0)	31/63 (49.2)	0.947
Anti-phospholipid Ab+	2/16 (12.5)	9/43 (20.9)	0.710
Limited cutaneous subset	17/24 (70.8)	49/61 (80.3)	0.344
Digital ulcers (ever)	16/24 (66.7)	29/63 (46.0)	0.085
Telangiectasia	20/24 (83.3)	39/63 (61.9)	0.056
Cardiac involvement	13/24 (54.2)	19/63 (30.2)	0.048
Last sPAP on ECHO	30.0 (26.8-35.0)	29.5 (26.8-35.0)	0.735
Last %pDLCO	68.5 (58.3-77.0)	56.0 (48.0-61.0)	0.012
Pulmonary Arterial Hypertension	0/24 (0.0)	3/63 (4.8)	0.558
Scleroderma Renal Crisis	1/24 (4.2)	3/63 (4.8)	1.000
Interstitial Lung Disease	9/24 (37.5)	22/63 (3.2)	0.622
Charlson Comorbidity Index	4.0 (3.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)	0.088
Hypertension	7/24 (29.2)	16/63 (25.4)	0.722
Smoking (ever)	14/24 (59.4)	33/63 (53.6)	0.619
Diabetes	1/24 (4.2)	7/63 (11.1)	0.436
Dyslipidemia	6/24 (25.0)	16/61 (26.2)	0.907
Body Mass Index	22.7 (21.6-24.2)	22.3 (19.8-26.2)	0.412
Previous CV events	3/24 (12.5)	3/63 (4.8)	0.346
Calcium channel blockers	11/24 (45.8)	39/63 (61.9)	0.175
Anti-platelets	17/24 (70.8)	47/63 (74.6)	0.722
IV prostanoids	11/24 (45.8)	19/63 (30.2)	0.169
Anti-endothelin	4/24 (16.7)	7/63 (11.1)	0.487
PDE5 inhibitors	0/24 (0.0)	4/63 (6.3)	0.572
Corticosteroids	9/24 (37.5)	27/63 (42.9)	0.650
Statins	7/24 (29.2)	12/63 (19.0)	0.307

INDEX

PO:30:210

ARRHYTHMIC BURDEN, MYOCARDIAL MARKERS, AND LONG-TERM SURVIVAL IN DISTINCT CARDIAC MAGNETIC RESONANCE SUBSETS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

P.G. Cerasuolo [1], E. De Lorenzis [1], G. Natalello [1], G. Alonzi [1], S. Fiore [1], S. Di Murro [1], A. Zoli [1], V. Boni [1], F. Del Galdo [2], C.P. Denton [3], F.A. Gabrielli [4], R. Marano [5], M.A. D'Agostino [1], S.L. Bosello [1]

[1]Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Division of Rheumatology, Rome; [2]University of Leeds, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; [3]Royal Free London NHS Foundation Trust, Department of Rheumatology, London, United Kingdom, [4]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences, Rome; [5]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Department of Diagnostic Imaging, Rome

Background. Cardiac involvement in Systemic Sclerosis (SSc) is widely recognized as heterogeneous and, when clinically evident, it is associated with a poor prognosis. Recently, five cardiac magnetic resonance (CMR) phenotypes in SSc have been identified (1). These phenotypes do not align with the existing clinical subgroup classifications or autoantibody statuses, yet each has a distinct 5-year prognosis

Objectives. Our objective is to test the long-term prognostic significance of this classification system in an external cohort and to compare ECG Holter monitor parameters, NT-proBNP, and troponin T levels across these groups.

Methods. CMR assessments were conducted on consecutive SSc patients who presented symptoms of dyspnoea, palpitations, or chest pain. Based on the CMR findings, patients were categorized into five distinct groups: those with dilated right hearts with right ventricular failure (RVF); biventricular failure with dilatation and dysfunction (BVF); and those with normal function, categorized further based on cavity sizes as average cavity (NF-AC), small cavity (NF-SC), and large cavity (NF-LC). The study focused on comparing clinical characteristics, serum troponin and NT-proBNP levels, ECG Holter monitor parameters, and 10-year survival outcomes across these groups.

Results. Table 1 presents the clinical characteristics and assessed parameters of the 65 enrolled patients across the CMR subsets. The distributions for NF-AC, BVF, NF-SC, NF-LC, and RVF were 43.1%, 21.5%, 16.9%, 15.5%, and 3.1%, respectively. The duration of SSc was the only disease characteristic that showed statistically significant differences across the subsets. Troponin T and NT-proBNP values were similar across all subsets. The NF-LC and RVF groups exhibited Left Bundle Branch Block (LBB) more frequently and tended to present more ventricular ectopic beats (VEB) compared to other groups. There was a variation in 10-year survival rates across the groups, with patients in the RVF, NF-LC, and BVF categories showing poorer prognosis (Figure 1).

Conclusion. This data confirms the prognostic value of the proposed CMR subsets in an another European SSc cohort, highlighting that subsets with poorer prognosis are associated with a higher arrhythmic burden.

REFERENCES

1. Daniel S Knight, Nina Karia, Alice R Cole, Rory H Maclean, James T Brown, Ambra Masi, Rishi K Patel, Yousuf Razvi, Liza Chacko, Lucia Venneri, Tushar Kotecha, Ana Martinez-Naharro, Peter Kellman, Ann M Scott-Russell, Benjamin E Schreiber, Voon H Ong, Christopher P Denton, Marianna Fontana, J Gerry Coghlan, Vivek Muthurangu, Distinct cardiovascular phenotypes are associated with prognosis in systemic sclerosis: a cardiovascular magnetic resonance study, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 24, Issue 4, April 2023; 463-71, https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac120.

Figure 1: Ten-year survival across the five CMR subsets

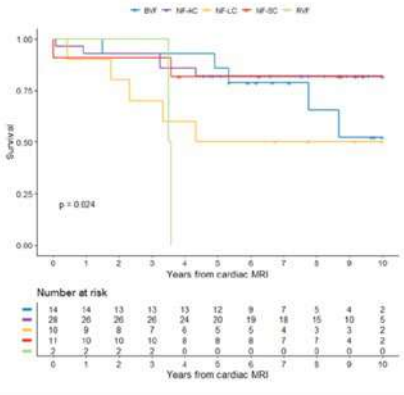


Table 1: Clinical features, serum TnT and NT-proBNP, and ECG Holter parameters of the enrolled patients.

	Overall N = 65	BVF N = 14	NF-AC N = 28	NF-LC N = 10	NF-SC N = 11	RVF N = 2	p-value
Age, mean±SD	52.6±16.1	52.1±16.8	52.9±17.1	51.3±12.5	55.5±18.9	45.3±12.3	0.9
Male n (%)	10 (15.4%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	2 (18.2%)	1 (50.0%)	0.008
Lettoy Diffuse, n (%)	42 (64.6%)	9 (64.3%)	16 (57.1%)	9 (90.0%)	6 (54.5%)	2 (100.0%)	0.3
Disease duration, median (IQR)	2.4 (0.8, 9.0)	4.5 (1.1, 11.1)	1.0 (0.5, 3.0)	6.8 (1.0, 11.5)	9.0 (1.0, 12.9)	10.0 (9.5, 10.5)	0.006
Anti-Scl70, n (%)	18 (58.5%)	6 (42.9%)	16 (57.1%)	6 (60.0%)	8 (72.7%)	2 (100.0%)	0.5
ACA, n (%)	19 (20.0%)	3 (21.4%)	5 (17.9%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)	>0.9
ILD, n (%)	43 (66.2%)	9 (64.3%)	17 (60.7%)	7 (70.0%)	8 (72.7%)	2 (100.0%)	>0.9
Digital ulcers, n (%)	43 (66.2%)	9 (64.3%)	17 (60.7%)	8 (80.0%)	7 (63.6%)	2 (100.0%)	0.8
TnT, mcg/l, median (IQR)	0.04 (0.01, 0.12)	0.03 (0.01, 0.05)	0.08 (0.01, 0.18)	0.05 (0.01, 0.12)	0.01 (0.01, 0.03)	0.03 (0.01, 0.03)	0.2
CK, U/ml, mean±SD	247.1±213.9	124.1±125.3	197.6±326.8	116.3±129.8	118.4±54.7	54.0±2.8	0.5
NT-proBNP, pg/ml, median (IQR)	131.0 (76, 539)	222.0 (125, 696)	108.5 (71, 232)	185 (89, 4,294)	397.0 (99, 928)	97.0 (78, 117)	0.4
Maximum HR, median (IQR)	129 (109, 140)	123.0 (114.0, 138.5)	121.0 (107.0, 143.0)	133.0 (109.0, 135.0)	150.5 (111.3, 140.5)	123.0 (114.5, 131.5)	>0.9
Minimum HR, median (IQR)	52 (43, 60)	50.0 (35.8, 58.5)	57.0 (48.5, 61.0)	54.0 (54.0, 65.0)	49.5 (42.8, 54.5)	45.0 (42.5, 47.5)	0.3
Average HR, median (IQR)	72 (69, 82)	76 (66, 85)	78 (71, 82)	74 (70, 86)	70 (69, 71)	74 (72, 76)	0.5
VEBs, median (IQR)	36 (4, 513)	15 (4, 100)	87.0 (6, 278)	3,221 (1,200, 8,771)	6 (1, 82)	2,698 (1,374, 4,021)	0.057
SVEBs, median (IQR)	105 (26, 353)	276 (17, 1,468)	50 (27, 170)	594 (168, 1,563)	100 (47, 199)	57 (31, 83)	0.3
RBBB, n (%)	11 (16.9%)	9 (80.0%)	4 (16.0%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0.6
LBBB, n (%)	9 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0.008
Abnormal ST segment	8 (17.8%)	1 (9.1%)	3 (18.8%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0.5

1 Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test. Abbreviations: ACA anti-centromere antibody, BVF biventricular failure dilatation and dysfunction, CK creatininase, HR heart rate, ILD interstitial lung disease, IQR interquartile range, LBBB left bundle branch block, NF-AC normal function with average cavity, NF-LC normal function with large cavity, NF-SC normal function with small cavity, NT-proBNP, RBBB right bundle branch block, RVF right ventricular failure, SD standard deviation, SVEBs supraventricular ectopic beats, TnT troponin T, VEBs ventricular ectopic beats.

INDEX

PO:30:211

ECOCARDIOGRAFIA PER LA VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA

D. Perretta, M. Brancaccio, I. Sorriso, C. Parlati, C. Iandoli, F. Ciccia, G. Cuomo
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. Nonostante i recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia della Sclerosi Sistemica (SSc), il coinvolgimento cardiovascolare rimane una sfida nella pratica clinica quotidiana.
L'ecocardiografia emerge come una tecnica non invasiva preziosa, ampiamente raccomandata per lo screening, la valutazione ed il monitoraggio del coinvolgimento cardiaco (CC) in diversi aspetti della SSc.
L'obiettivo principale di questo studio era valutare la prevalenza ed il tipo di coinvolgimento cardiaco (clinico/subclinico; primario/secondario) nella SSc ed identificare una potenziale correlazione con i sottogruppi di malattia, l'attività e la gravità.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio trasversale su 665 pazienti affetti da SSc (che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR del 2013, frequentanti l'ambulatorio di reumatologia almeno una volta).
I pazienti sono stati valutati secondo un protocollo standardizzato comprendente dati demografici, parametri clinici ed immunologici relativi alla SSc, all'attività e gravità della malattia; il coinvolgimento cardiaco (disfunzione sistolica e diastolica, malattia pericardica, ischemia miocardica, ipertensione polmonare, danno valvolare) è stato valutato tramite ecocardiografia Doppler transtoracica 2D (TTE). L'analisi statistica è stata effettuata con Graph Pad Prism 8, $p<0.05$.
Risultati. CC è stato rilevato in 296 pazienti con SSc (44,6%) con coinvolgimento cutaneo diffuso (dcSSc) che sviluppano CC prima rispetto a quelli con coinvolgimento limitato (lcSSc) ($p<0.05$).
La disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è stata descritta nel 15,38% dei pazienti, mentre una significativa diminuzione della frazione di eiezione (LVEF) (fino al 30%) nel 6,15%, con una correlazione negativa statisticamente significativa sia con la durata che con l'attività di malattia ($p<0.05$).
La disfunzione diastolica invece, è stata evidenziata nel 46,15% dei pazienti con SSc con una correlazione diretta con la durata della malattia e l'età ($p<0.05$).
La fibrosi miocardica con una distribuzione a mosaico è stata riportata in un terzo dei pazienti con SSc, mentre la cardiomiopatia in casi limitati.
Un lieve versamento pericardico è stato osservato nel 24,61% dei pazienti, più frequente nella dcSSc ($p<0.05$), mentre il tamponamento cardiaco in un solo caso.
La valvulopatia è rara nella SSc, infatti è stata riportata solo nel 2,2% (prolasso della valvola mitrale).
Una pressione arteriosa sistolica aumentata in arteria polmonare (PAPs) è stata registrata nel 14,89% dei pazienti con SSc, particolarmente nella lcSSc, associata ad ingrandimento atriale destro (15,1%) o ventricolare (20,2%).
La positività degli anticorpi anticentromero, l'età avanzata al primo sintomo non FR, le ulcere digitali ed il coinvolgimento articolare severo sono risultati associati ad un'alta PAPs ($p<0.05$).
Conclusioni. Pazienti affetti da SSc (diffusa o limitata) sono a rischio aumentato di sviluppare manifestazioni cardiovascolari sia cliniche che subcliniche, come dimostrato dagli studi ecocardiografici. Una valutazione sistematica tramite TTE è raccomandata di routine per lo screening ed il monitoraggio degli eventi cardiaci.

INDEX

PO:30:212

PREVALENZA E RUOLO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA

I. Carlino [1], M.A. Calabrese [1], S. Bisogno [1], S. Pierguidi [1], G. Carlino [2], C. Caffarelli [1], L. Gennari [1]
[1]Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; [2]Rheumatology Service, ASL LE-DSS Casarano, Gallipoli

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da fibrosi e anomalie vascolari. Recenti studi hanno evidenziato che le complicanze macrovascolari e l'accelerazione dell'aterosclerosi contribuiscono alla morbilità cardiaca nei pazienti con SSc. L'ipercolesterolemia, è stata segnalata come prevalente tra questi pazienti, rendendone cruciale la gestione per prevenire complicanze cardiovascolari. La capacità di efflusso del colesterolo (CEC) è l'efficienza con cui il colesterolo è rimosso dal circolo dalle HDL. I dati disponibili suggeriscono come la valutazione della CEC possa correlare meglio con il rischio di malattia coronarica rispetto ai livelli plasmatici di c-HDL e che i suoi valori correlino inversamente con la presenza di malattia aterosclerotica. Il punteggio cutaneo di Rodnan modificato, è stato dimostrato esser associato a un CEC inferiore. Questo studio mira a determinare le caratteristiche dell'assetto lipidico e la prevalenza dell'ipercolesterolemia in una coorte di pazienti con SSc.
È stato condotto uno studio su 60 pazienti con diagnosi di SSc secondo i criteri ACR-EULAR 2013, misurando i livelli di c-LDL, c-HDL, trigliceridi e CEC dopo un digiuno notturno. L'ipercolesterolemia è stata definita secondo le linee guida ESC 2021. Sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. La coorte di studio era costituita in prevalenza da donne (57-95%), con un'età media di 62 anni (range 31-94 anni). Quarantasei pazienti (77%) presentavano ipercolesterolemia (gruppo A), rispondendo ai criteri per livelli elevati di LDL-C o essendo in terapia ipolipemizzante. Quattordici pazienti avevano valori in range (gruppo B). Il gruppo A mostrava una maggiore prevalenza di ipertensione (40%) rispetto al gruppo B. Il livello medio di LDL-C nel gruppo A era di 140 mg/dL. Tra i pazienti con ipercolesterolemia, solo 3 (6,5%) erano in terapia con statina, mentre 43 (93,5%) non erano trattati. I valori medi di colesterolo HDL erano elevati (61,4 mg/dl), con valori di CEC molto bassi e indipendenti dai valori di HDL-c. La presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come diabete mellito e fumo, più prevalenti nel gruppo A, ne aumentano ulteriormente il rischio cardiovascolare.
La prevalenza dell'ipercolesterolemia nei pazienti con SSc e l'inadeguato tasso di trattamento evidenzia la necessità di migliorare le pratiche di screening del profilo lipidico e di gestione della dislipidemia in questa popolazione. Sono da considerare i benefici delle statine nel ridurre i livelli di LDL-C e l'incidenza di eventi cardiovascolari ma anche le proprietà antinfiammatorie di questi farmaci che possono essere benefiche nel contesto della SSc. Elevate concentrazioni di c-HDL con una scarsa CEC sono ulteriori fattori di rischio cardiovascolare e correlano con l'attività di malattia. Risulta pertanto necessario sviluppare uno score di rischio personalizzato per la stratificazione del rischio cardiovascolare in questa popolazione.

INDEX

PO:30:213

CARATTERISTICHE CLINICHE, DI LABORATORIO E STRUMENTALI PREDITTIVE DI EVOLUZIONE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI VEDOSS. POSSIBILE RUOLO DELL'IL-33

M. Cadar [1], C. Angelelli [2], D.M.R. Beigi [1], I. Bisconti [1], F.R. Di Ciommo [1], E. Platania [1], J. Landro [1], M. Salerno [1], G. Pellegrino [3], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza, Roma; [2]IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; [3]IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio Milano

L'identificazione di una fase preclinica di malattia è uno degli "unmet need" della Sclerosi Sistemica (ScS); a questo fine è stato identificato un gruppo di pazienti con forma molto precoce di malattia (o VEDOSS) non ancora differenziata in ScS, per i quali nel 2021 sono stati validati i criteri. Lo studio VEDOSS ha premesso di identificare le caratteristiche predittive di progressione, anche se ad oggi non sono ancora disponibili dei biomarcatori capaci di predire l'evoluzione di malattia. A tal proposito IL-33 è una citochina infiammatoria e pro-fibrotica che presenta valori aumentati nelle fasi precoci di ScS.

L'obiettivo dello studio è stato individuare quali fattori clinici, di laboratorio e strumentali al basale siano associati alla progressione verso la ScS in un gruppo di pazienti VEDOSS di una coorte monocentrica e valutare se i livelli circolanti di IL-33 al basale possano identificare i pazienti che progrediscono a ScS.

Materiali e metodi. In uno studio retrospettivo monocentrico sono stati valutati alla prima visita i dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti inclusi nel progetto VEDOSS e sono stati identificati quelli progrediti a ScS nel follow up, suddividendoli in due gruppi: "progressor" (P) e "non progressor" (NP). Successivamente sono state individuate le caratteristiche al basale associate all'evoluzione. Su campioni di siero prelevati al basale (T0) sono stati dosati i livelli di IL-33 (RayBio Human IL-33 ELISA kit, RayBiotech).

Risultati. Sono stati raccolti i dati di 43 pazienti VEDOSS con un follow up medio di 9,5±3,5 anni, di questi 28 (65%) sono risultati P in un tempo medio di 4,4±2,4 anni (Tab. 1). La presenza contemporanea al basale del fenomeno di Raynaud, di anticorpi ScS specifici e di "scleroderma pattern" alla capillaroscopia (NC) era risultata maggiormente predittiva di progressione (OR 7.5, CI 1,67-53,94), mentre la presenza di fenomeno di Raynaud e di ANA non specifici di ScS era associata a un minor rischio di evoluzione (OR 0.06 CI 0,01-0,27). All'analisi capillaroscopica sono risultati più frequenti nei P lo scleroderma pattern "active" (p=0.034), un numero di capillari ridotto (p=0,046) e una proporzione aumentata di capillari con diametro >30 µm/mm (p=0,048). I livelli circolanti medi di IL-33 al basale sono risultati più elevati nei pazienti P rispetto ai NP (939,4±934,2 ng/ml vs 369,1±374,3 ng/ml, p=0,039). (Fig.1).

Conclusioni. Il nostro studio retrospettivo sui pazienti VEDOSS conferma come la contemporanea presenza del fenomeno di Raynaud, degli anticorpi ScS specifici e di uno "scleroderma pattern active" alla capillaroscopia siano da considerare fattori predittivi al basale di evoluzione verso ScS, ed evidenzia un possibile ruolo di IL33 come biomarcatore di progressione della malattia. Ulteriori studi con una numerosità campionaria maggiore sono necessari per confermare questi dati.

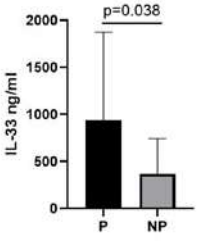


Fig 1. Confronto fra i valori di IL33 al basale fra pazienti Progressor (P) e non progressor (NP) (N=43, p= 0.038).

Tab.I

	Progressor (N=28)	Non Progressor (N=15)	p value
Età (media±DS)	60,14 ±12,39	57,27±14,18	0.34
Tempo per diagnosi (mesi±DS)	52,86±28,36	-	-
Follow-up (anni, media±DS)	10,71±2,95	7,27±3,28	**0,0017**
Fumatori (N, %)	5 (17)	5 (3)	0,2523
Fenomeno di Raynaud (N, %)	28 (100)	15 (100)	-
ANA (N, %)	28 (100)	13 (87)	**0,0478**
Anticorpi ScS specifici (N, %)	25 (89)	5 (3)	**0,0001**
-Anti-SCL70 (N, %)	5 (17)	0 (0)	0,0817
-Anti-Centromero (N, %)	20 (71)	5 (33)	**0,0158**
mRSS (media±DS)	0,25±1,32	0,67±1,80	0,5406
Puffy fingers (N, %)	2 (7)	1 (7)	0,9534
Sclerodattilia (N, %)	0 (0)	1 (7)	0,1668
Ulcere digitali (N, %)	1 (4)	0 (0)	0,4589
Telangectasia (N, %)	1 (4)	1 (7)	0,6460
FVC/DLCO (±DS)	1,28±0,22	1,29±0,18	0,9852
NC aspecifica (N, %)	12 (43)	8 (53)	0,5116
NC Scleroderma pattern (N, %)	16 (57)	7 (47)	0,5116
- Early (N, %)	9 (32)	7 (47)	0,2709
- Active (N, %)	7 (25)	0 (0)	**0,0343**
- Late (N, %)	0 (0)	0 (0)	-
N° cap/mm (media±DS)	6,96±2,04	8,05±1,16	**0,0459**
N° cap con diametro>30µm/mm (media±DS)	0,90±0,58	0,74±1,11	0,0720
Proporzione cap >30µm/mm % (media±DS)	15,57±12,33	10,24±16,19	**0,0484**
D medio apicale dei capillari (media±DS)	47,86±24,16	34,00±14,99	0,0870
N° Microemorragie/mm (media±DS)	0,58±0,63	0,21±0,27	**0,0406**
Terapia:			
- Idrossiclorochina (N, %)	2 (7)	2 (13)	0,5054
- Pentossifillina (N, %)	14 (50)	10 (67)	0,2942
- Calcio antagonisti (N, %)	6 (21)	4 (27)	0,6984

INDEX

PO:30:214

EVALUATION OF NON-INVASIVE TECHNIQUES FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY COMPLICATIONS SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS: ROLE OF CHEST ULTRASOUND AND IMPEDANCE TOMOGRAPHY

M. Perazzi [1], E. Croce [1,2], G. Macrì [1], R.Z. Pedrazzoli [1,2], P.P. Sainaghi [1,2], F. Patrucco [3], D. Sola [1,2], M. Pirisi [1,2], M. Bellan [1,2]

[1]Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale (UPO), Novara; [2]Division of Internal Medicine, Medical Department, AOU Maggiore della Carità di Novara; [3]Respiratory Diseases Unit, Medical Department, AOU Maggiore della Carità di Novara

Aims. This study aims to evaluate the effectiveness of chest ultrasonography (US) and impedance tomography for the identification of lung involvement in patients with SSc.

Methods. We conducted a monocentric cross-sectional study involving 55 patients from the Rheumatology Clinic of the AOU "Maggiore della Carità" in Novara affected by SSc according to the ACR/EULAR 2013 criteria. For each patient, demographic, clinical, and laboratory data were collected; all the patients recruited underwent echocardiography and pulmonary function test (PFTs) with lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Pulmonary ultrasound was conducted using a 1-5 MHz convex probe and the 'LOGIQ e' system, for a total of 14 lung fields. B-lines were counted in each field and categorized into a semi-quantitative score: normal (0-5 B-lines), mild (6-15 B-lines), moderate (16-30 B-lines), and severe (>30 B-lines). Thoracic impedance tomography was performed using the "ReDS Pro" system.

Results. SSc patients were divided into 3 subgroups: patients with uncomplicated SSc (SSc PAH- ILD-) and patients with systemic sclerosis and visceral involvement (SSc PAH+, SSc ILD+). In table 1, a positive history of acral ulcers was significantly higher in patients with ILD and PAH (p=0,02); anti centromere antibodies and Ro52 were more frequently positive in SSc PAH+ and ILD+ (p=0,02 and p=0,001, respectively). Patients with PAH and ILD showed a higher value of Hb (p=0,032), RDW SD (p=0,001), RDW CV (p=0,003), ESR (p=0,002), serum creatinine (0,003) and BNP (p=0,004). Moreover, patients ILD+ and PAH+ had higher PAPs (p=0,001), RAA (p=0,004); reduced FVC (p=0,004), FEV1 (p=0,018), TLC (p=0,004), DLCO (p=0,001). The value of ReDS% measured by impedance tomography did not differ neither between SSc PAH- ILD- and SSc PAH+ nor between Sc PAH- ILD- and SSc ILD+, p=0.27. Furthermore, ReDS% was not significantly associated with PAPs and DLCO% (p=0.52, r=0.10; p=0.78, r=0.04, respectively). Conversely, in table 2, a correlation was found between the semi-quantitative ultrasound pattern and the presence of ILD and PAH: SSc PAH-ILD- vs SSc PAH+ (p=0.001) and SSc PAH-ILD- vs SSc ILD+ (p=0.001). Finally, pulmonary ultrasound has shown promising diagnostic performance. For PAH, the absence of sonographic abnormalities (<6 B-lines) rules out PAH with 100% sensitivity (specificity = 38.8%; AUC=0.77 [0.64-0.90]). For the diagnosis of ILD, chest US showed an excellent diagnostic performance (AUC=0.95 [0.89-1.00]); the best cut-off is represented by the presence of a total number of B-lines >15 (sensitivity=88.9%; specificity = 82.5%; accuracy =91.4%). The presence of <5 B-lines completely rules out the possibility of ILD.

Conclusions. Chest US high negative predictive value allows it to be adopted as a first-line imaging to exclude PAH and ILD. ReDS Pro system seems not to be useful for screening detection of SSc pulmonary complications.

Table1. Comparison of the main variables in patients with and without pulmonary complications.

Parameters	SSc PAH-ILD- n=37	SSC PAH+ n=6	SSC ILD+ n=15	P value
Age	61 [54-66]	77 [70-80]	74 [59-77]	0,003
Duration of illness	98 [60-183]	142 [111-172]	103 [53-148]	0,43
Women/Men	32 (86,5) / 5 (13,5)	6 (100) / 0 (0,0)	13 (86,7) / 2 (13,3)	0,63
Acral ulcers	16 (43,2)	6 (100)	10 (66,7)	0,02
Acral ulcers last month	5 (13,5)	1 (16,7)	2 (13,3)	0,98
sclerodactyly	29 (78,4)	4 (66,7)	14 (93,3)	0,29
Puffy fingers	7 (18,9)	0 (0,0)	2 (13,3)	0,48
telangiectasias	15 (40,5)	4 (66,7)	7 (46,7)	0,48
Current smokers	4 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,30
Centromere	19 (51,4)	5 (83,3)	3 (20,0)	0,02
Scl-70	7 (18,9)	0 (0,0)	5 (33,3)	0,21
Ro60	6 (16,2)	0 (0,0)	3 (20,0)	0,51
Ro52	0 (0,0)	1 (16,7)	6 (40,0)	0,001
RNA polymerase III	1 (2,7)	1 (16,7)	1 (6,7)	0,84
U3-RNP	2 (5,4)	0 (0,0)	1 (6,7)	0,82
Sm	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,75
La	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0,23
WBC, x10³/mcL	5,41 [4,75-6,23]	6,97 [6,18-8,70]	6,08 [4,83-7,51]	0,06
Hb, g/dL	13,4 [12,4-14,2]	11,6 [11,1-12,0]	12,0 [11,1-14,5]	0,032
RDW SD, fL	44,6 [43,0-46,1]	47,7 [46,8-49,8]	49,2 [46,8-53,4]	0,001
RDW CV, %	13,5 [12,8-14,2]	14,8 [14,1-15,0]	14,6 [13,5-15,4]	0,003
PLTs, x10³/mcL	223 [202-267]	179 [151-310]	241 [186-262]	0,69
VES, mm/h	9 [6-22]	35 [26-42]	26 [11-56]	0,002
PCR, mg/dL	0,08 [0,04-0,12]	0,42 [0,28-1,06]	0,12 [0,03-0,29]	0,06
Creatinine, mg/dL	0,72 [0,62-0,83]	1,02 [0,89-1,20]	0,84 [0,64-0,96]	0,003
eGFR, mL/min/1,73m²	92 [76-101]	50 [43-54]	73 [51-94]	0,001
Urate, mg/dL	4,6 [3,8-5,5]	5,5 [5,3-5,7]	4,7 [3,7-6,0]	0,34
GOT/AST, U/L	24 [21-29]	26 [21-30]	25 [21-28]	0,95
GPT/ALT, U/L	19 [16-23]	17 [13-20]	17 [13-24]	0,37
GGT, U/L	17 [9-25]	51 [26-60]	14 [10-39]	0,08
BNP, pg/mL	40,7 [27,2-57,0]	453,6 [151,1-525,2]	47,4 [36,2-120,2]	0,004
PAPs, mmHg	25 [23-28]	42 [40-48]	32 [25-39]	0,001
TAPSE, mm	22 [21-24]	20 [19-22]	21 [20-24]	0,07
RAA, cm²	12 [11-14]	14 [11-16]	15 [14-16]	0,004
RVD, mm	34 [31-38]	36 [33-37]	37 [35-42]	0,52
LVEF, %	63 [57-66]	58 [57-60]	60 [56-65]	0,89
E/A	0,9 [0,8-1,1]	0,8 [0,6-1,1]	0,7 [0,7-0,8]	0,07
FVC, %	97 [92-103]	84 [58-87]	75 [58-94]	0,004
FEV1, %	98 [85-104]	80 [58-87]	73 [64-97]	0,018
TLC, %	99 [87-110]	95 [73-97]	75 [65-87]	0,004
DLCO, %	78 [62-91]	43 [43-67]	50 [40-63]	0,001

Categorical variables are presented as frequencies (percentages), while continuous variables are presented as medians [interquartile range]; n = sample size of the subgroup. "Duration of illness" refers to the number of months since the diagnosis of scleroderma. Abbreviations: PAPs (systolic pulmonary artery pressure); TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion); RAA (right atrial area); RVD (right ventricular base diameter); LVEF (left ventricular ejection fraction); E/A (ratio of E wave velocity to A wave velocity); FVC% (forced vital capacity, percentage predicted); FEV1% (forced expiratory volume in 1 second, percentage predicted); TLC% (total lung capacity, percentage predicted); DLCO% (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, percentage predicted).

Table 2. Comparison between ultrasound and impedance results in patients with and without pulmonary complications.

Parameters	SSc PAH-ILD- n=37	SSC PAH+ n=6	SSC ILD+ n=15	P value
Echography				
Normal	19 (51,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mild	12 (32,4)	2 (33,3)	2 (13,3)	
Moderate	6 (16,2)	2 (33,3)	2 (13,3)	0,001
Severe	0 (0,0)	2 (33,3)	11 (73,3)	
Impedance				
ReDS™	28 [26-30]	28 [28-29]	30 [25-37]	0,27

Categorical variables are presented as frequencies (percentages), while continuous variables are presented as medians [interquartile range]; n = sample size of the subgroup. Through pairwise comparison, the p-value remained < 0.05 for SSc PAH-ILD- vs. SSc PAH+ (p = 0.001) and for SSc PAH-ILD- vs. SSc ILD+ (p = 0.001).

INDEX

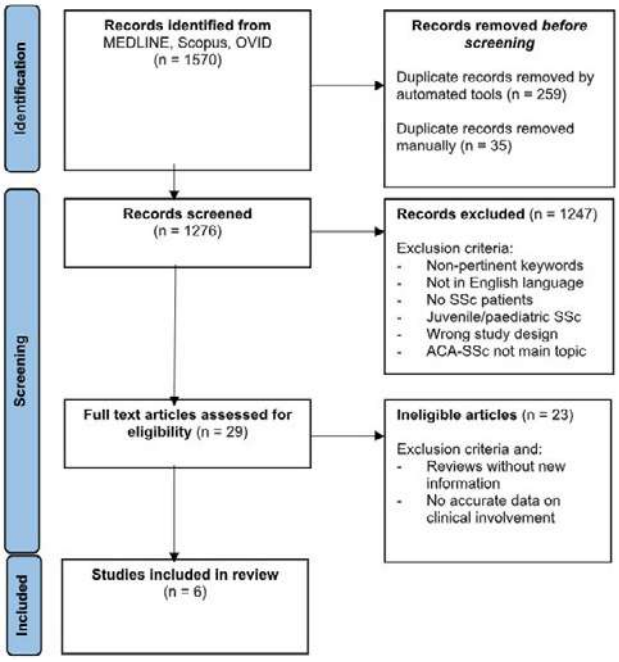
PO:30:215

CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DEI PAZIENTI CON POSITIVITÀ DEGLI ANTICORPI ANTI-CENTROMERO E SCLEROSI SISTEMICA CUTANEA DIFFUSA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

M. Binda [1], A. Ortolan [2], B. Moccaldi [1], A. Cuberli [1], M. Salvato [1], A. Doria [1], E. Zanatta [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, Padova University Hospital, Padova; [2]Department of Rheumatology, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Scopo del lavoro. Il riscontro di anticorpi anti-centromero (ACA) è tipicamente associato alle forme cutanee limitate di sclerosi sistemica (lcSSc), mentre i pazienti con positività per anticorpi anti-topoisomerasi I (ATA) presentano solitamente un coinvolgimento cutaneo diffuso (dcSSc). Questo studio si propone di caratterizzare, attraverso una revisione sistematica della letteratura (RSL) e meta-analisi, il fenotipo clinico del subset ACA-dcSSc, confrontandone la mortalità a 5 e 10 anni rispetto ai subset di malattia tradizionali (ACA-lcSSc, ATA-dcSSc).
Materiali e metodi. La RSL è stata realizzata aderendo alle linee guida del metodo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con l'obiettivo di determinare se i pazienti affetti da SSc (population) con ACA-dcSSc (exposure) avessero un rischio maggiore/minore di coinvolgimento d'organo (malattia polmonare interstiziale-ILD, ipertensione polmonare-PH, coinvolgimento miocardico primitivo-PMI, crisi renale sclerodermica-SRC) e mortalità (outcome), rispetto ai subset classici. Sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione: (a) pazienti adulti con diagnosi di SSc con caratteristiche demografiche e cliniche identificabili per specifico subset; (b) studi osservazionali. La qualità metodologica degli studi selezionati è stata valutata mediante la scala Newcastle-Ottawa. La domanda di ricerca è stata formulata secondo il formato PEO (Population, Exposure, Outcome). Gli studi che riportavano i risultati come hazard ratio (HR) o Odds Ratio (OR) sono stati aggregati nella meta-analisi, applicando il modello a effetti casuali.

Risultati. La ricerca, condotta mediante database online (MEDLINE, Scopus e OVID), ha generato 1570 documenti, da cui sono stati individuati e valutati 29 studi in versione full-text. Sono stati inclusi nella metanalisi sei articoli, per un totale di 177 pazienti affetti da ACA-dcSSc. Le informazioni descritte sono riportate nel diagramma di flusso PRISMA (Fig. 1). Per quanto concerne il coinvolgimento d'organo, il riscontro di ILD è risultato più frequente nei pazienti con ACA-dcSSc vs. ACA-lcSSc (OR 2,60; IC 95%: 1,39-4,87), ma meno frequente vs. ATA-dcSSc (OR 0,17; IC 95%: 0,10-0,29). Inoltre, il fenotipo ACA-dcSSc ha mostrato una maggiore prevalenza di PH se confrontata con gli altri due subset. È stata inoltre osservata una maggiore frequenza di PMI e SRC in ACA-dcSSc vs. ACA-lcSSc, senza ritrovare differenze statisticamente significative rispetto al fenotipo ATA-dcSSc. Non sono state rilevate differenze di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti ACA-dcSSc e i restanti subset; tuttavia i pazienti con ACA-dcSSc hanno mostrato una mortalità a 10 anni inferiore rispetto al subset ATA-dcSSc (OR 0,42; IC 95%: 0,20-0,85).
Conclusioni. ACA-dcSSc emerge come fenotipo complesso e clinicamente distinto, con una prognosi più favorevole rispetto al subset ATA-dcSSc e simile rispetto al subset ACA-lcSSc. I risultati del presente studio evidenziano la necessità di una nuova classificazione che coniughi profilo anticorpale e tipologia di interessamento cutaneo, per ottimizzare la stratificazione del rischio e il management dei pazienti con sclerodermia.



INDEX

PO:31:216 - PO:31:233 SESSIONE POSTER

SCLERODERMIA (III)

INDEX

PO:31:216

VERTEBRAL FRACTURES AS A PREDICTOR OF REDUCED FORCED VITAL CAPACITY IN SUBJECTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE

A. Fassio [1], F. Pollastri [1], L. Carobene [2], S. Baltieri [3], A. Ventura [3], F. Mastropaolo [1], G. Francesco [1], M. Rossini [1], I. Galvagni [1], S. Montemezzi [3], D. Gatti [1], C. Micheletto [2], G. Adami [1]

[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]Pulmonology Unit, Ospedale Borgo Trento, Verona; [3]Radiology Unit, Ospedale Borgo Trento, Verona

Background. Clinical trials have shown that forced vital capacity (FVC) is the main marker related to outcomes in patients with ILD, and a change of 2-5% has a significant impact on clinical outcomes (1, 2).

Vertebral fractures have been associated with increased overall mortality possibly due to kyphosis-induced crowding of internal organs and pulmonary disease (3).

We performed a cross-sectional study to explore the relationship between %FVC and the presence of thoracic vertebral fractures in a model adjusted for measures of pulmonary retraction and other confounding variables.

Methods. We included only patients affected by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), scleroderma lung disease (SSC-ILD) and idiopathic myopathy-associated interstitial lung disease (IIM-ILD). Pulmonary function testing was performed, and %FVC values were obtained.

After high-resolution computed tomography (HRCT), Right Oblique Fissure Posterior Retraction Distance (R-OFPRD) and Aorto-Sternal Distance (AOST) were measured as described by Robbie et al. (4) as measures of pulmonary retraction. Thoracic vertebral fractures were assessed semi-quantitatively after evaluation of sagittal HRCT reconstructions and graded as 1 (mild), 2 (moderate) or 3 (severe) as described by Genant. A total vertebral fracture score (v. fracture score) was the calculated by adding the number of total vertebral fractures multiplied by the respective grading.

A hierarchical regression was performed, with three additive models. Model comparisons were then performed through several information criteria.

Results. We enrolled 91 total patients (baseline characteristics are reported in table 1). The results of the three models and model comparisons are reported in table 2.

Conclusion. Pre-emptive screening and adequate treatment of skeletal fragility (osteoporosis) could be of fundamental importance to prevent significant loss of FVC not directly dependent on lung parenchymal involvement.

Tables and legends

Table 1: characteristics of the overall sample and IL subgroups. Abbreviations: IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; SSc-ILD, scleroderma-associated interstitial lung disease; IIM-ILD, idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease; M, male; DISH, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; R-OFPRD, Right Oblique Fissure Posterior Retraction Distance; AOST, aorto-sternal distance; UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP, non-specific interstitial pneumonia.

	All	IPF	SSc-ILD	IIM-ILD	p-values
N	91	39	42	10	
Age	65.3 (11.5)	71.8 (5.6)	59.0 (12.6) *	66.2 (10.12)	<0.01
Gender (M)	49	35	11	3	<0.01
DISH	49	23	19	7	0.36
FVC %	90.4 (18.9)	86.9 (18.0)	93.65 (19.7)	90.6 (18.8)	0.32
TLC %	79 (17.5)	72.6 (11.4)	84.8 (21.1)	79.3 (12.2)	0.009
DLCO %	58.1 (17.6)	55.2 (15.5)	59.7 (20.5)	62.6 (11.9)	0.24
R-OFPRD (mm)	121 (25)	121 (25.5)	121 (26)	124 (19.3)	0.90
AOST (mm)	25.8 (9.47)	26.7 (10.6)	24.3 (8.65)	28.8 (7.66)	0.23
CT pattern: UIP	45	39	4	2	<0.01
CT pattern: NSIP	46	0	38	8	<0.01
Fractured patients	15	9	4	2	0.25
V. fracture score	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-2)	0 (0-7)	0.446

- *p<0.05 vs IPF

Table 2. Estimates, 95%CI and p-values of the three models, and model comparisons.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Estimate and 95%CI	p-values	Estimate and 95%CI	p-values	Estimate and 95%CI	p-values
Age	-0.33 (-0.46; 0.19)	0.87	-0.04 (-0.44; 0.36)	0.84	0.166 (-0.25; 0.58)	0.43
DISH	3.16 (-5.34; 11.866)	0.47	4.35 (-3.90; 12.6)	0.29	1.85 (-6.41; 10.12)	0.65
NSIP vs UIP	9.99 (-0.27; 20.25)	0.056	7.41 (-2.30; 17.11)	0.13	**9.55 (-0.07; 19.17)**	**0.052**
Gender: male	6.82 (-2.97; 16.6)	0.17	4.80 (-4.53; 14.15)	0.31	4.80 (-4.26; 13.88)	0.29
R-OFPRD			**0.29 (0.14; 0.45)**	**<0.001**	**0.28 (0.13; 0.44)**	**<0.001**
AOST			-0.14 (-0.56; 0.26)	0.47	0.02 (-0.40; 0.44)	0.93
V. fracture score					**-3.43 (-6.52; -0.34)**	**0.029**

	Adjusted R^2	AIC	BIC	F-change	p-values
Model 1*	-0.0023	792	809	0.95	0.448
Model 2**	0.12	781	804	7.15	0.001
Model 3***	0.18	777	802	5.96	0.017

- * Age, DISH, CT pattern, gender
- ** Age, DISH, CT pattern, gender, R-OFPRD, AOST
- *** Age, DISH, CT pattern, gender, R-OFPRD, AOST, v. fracture score

INDEX

REFERENCES

1. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng CH, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 1; 197(5): 644-52.
2. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15; 184(12): 1382-9.
3. Son HJ, Park SJ, Kim JK, Park JS. Mortality risk after the first occurrence of osteoporotic vertebral compression fractures in the general population: A nationwide cohort study. PLoS One. 2023; 18(9): e0291561.
4. Robbie H, Wells AU, Fang C, Jacob J, Walsh SLF, Nair A, et al. Serial decline in lung volume parameters on computed tomography (CT) predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Eur Radiol. 2022 Apr; 32(4): 2650-60.

INDEX

PO:31:217

REDUCTION OF TGF-beta1 PLASMA LEVEL IN SSc PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON IN TREATMENT WITH AMINAPHTONE

R. Campitiello [1,2], S. Soldano [1], E. Hysa [1], T. Vojinovic [1,2], C. Schenone [1], S. Paolino [1,2], F. Lalli [1,2], C. Pizzorni [1,2], E. Gotelli [1], M. Cutolo [1,2], A. Sulli [1,2]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Background. Aminaphtone is a vasoactive drug that demonstrated efficacy and safety in the management of both primary and secondary Raynaud's phenomenon (RP) improving peripheral blood perfusion and reduce RP clinical symptoms (1, 2). Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) is a key regulator of fibrosis, a process characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix proteins leading to tissue scarring and dysfunction. Aminaphtone showed to reduce TGF-beta1in-vitro cultures on human endothelial cells line (ECV304) (3).

Objectives. We investigated aminaphtone effect administration on TGF-beta1 plasma levels in systemic sclerosis (SSc) with RP when added to global standard treatment.

Methods. 27 SSc patients (4 males and 22 females, mean age 63±17 years; mean disease duration 11±5 years) with secondary RP, after providing written consent, were enrolled for the study. Aminaphtone was given orally at 75 mg BID with stable standard therapies. Blood samples were collected at baseline (W0), after 3 (W3) and 12 weeks (W12) and endogenous level of TGF-beta1 was assayed by ELISA (Ella automated immunoassay system). Median values and Interquartile ranges [IQR] were reported as pg/ml. Normal mean range in age matched healthy subjects (60 years old) is 2,219±0.9 pg/ml (4). Laser speckle contrast analysis (LASCA) was performed at week 0, 3 and 12 to measure finger blood perfusion (2). Statistical analysis was carried out by non-parametric tests.

Results. In aminaphtone treated patients a progressive significant decrease of TGF-beta1 plasma levels was observed at W0, W3 and W12 (median and [IQR] 7,942 [13,411], 7,050 [7,655], 5,154 [3,985] pg/ml; p=0.05 respectively at W0, W3 and W12). The Wilcoxon signed rank test confirmed a strong statistical significance comparing TGF-beta1 levels between W3 and W12 (p=0.007). At all times, TGF-beta1 levels were found numerically lower in SSc patients with better response to aminaphtone treatment, as assessed by LASCA (increase of peripheral blood perfusion) than in those with poorer response (median and [IQR] respectively at W0, W3 and W12 for better vs poorer responders: 6,137 [14,253] vs 10,491 [29,400], 5,940 [13,632] vs 10,430 [25,054], 4,861 [7,353] vs 5,447 [3,185] pg/ml). These last differences didn't reach the statistically significance as limited by large biological variability of TGF-beta1 levels evaluated in a small cohort of patients. No serious side effects were observed.

Conclusions. Aminaphtone seems able to significantly reduce TGF-beta1 plasma levels in SSc patients when added to standard treatment. Our data might partially support the aminaphtone beneficial microvascular effects in SSc patients. Studies on long-term efficacy of aminaphtone administration on skin microcirculation are ongoing and need to further support this observation.

REFERENCES

1. Gotelli E, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16(4): 569.
2. Ruaro B, et al. Front Pharmacol. 2019; 10: 293.
3. Salazar G, et al. Eur. J. Pharmacol. 2016; 782: 59-69.
4. Zhao H, et al. Mol Med Rep. 2017; 16(6): 9741-8.

INDEX

PO:31:218

CAN IMMUNOSUPPRESSION OR VASODILATION PREVENT THE ONSET OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS? AN ASSOCIATION ANALYSIS FROM THE EUSTAR DATABASE

L. Petelytska [1,2], L. Tofani [3], E. Siegert [4], E. Zanatta [5], G. Moroncini [6], C. Bergmann [7], V. Smith [8], G. Riemekasten [9], K. Solanki [10], F. Iannone [11], B. Maurer [12], J. Da Silvia [13], M. Geroldinger-Simic [14], A. Rodrigues [15], M. Vonk [16], J. de Vries-Bouwstra [17], A.-M. Hoffmann-Vold [1,18], O. Distler [1], C. Bruni [1,19]

[1]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; [2]Bogomolets National Medical University, Dept Internal Medicine, Kiyv, Ukraine; [3]Department of Statistics, Informatics and Applications, Firenze; [4]Department of Rheumatology, Charité University Hospital, Berlin, Germany; [5]Department of Medicine-DIMED, Unit of Rheumatology, Padova University Hospital, Padova; [6]Università Politecnica delle Marche and Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona; [7]Department of Internal Medicine 3- Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and, Erlangen; [8]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [9]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Lübeck, Germany; [10]Rheumatology Department, Waikato Hospital, Pembroke Street, Hamilton, New Zealand; [11]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Transplantation, University of Bari; [12]Department of Rheumatology and Immunology, Inselspital, University Hospital Bern, University of Bern, Switzerland, [13]Rheumatology Department, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra; [14]Department of Dermatology and Venereology, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Austria; [15]Internal Medicine Department 7.2, Hospital Curry Cabral-Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisbon, Portugal; [16]Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [17]Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands; [18]Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; [19]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence

Background and purpose. Inflammation and vasculopathy might play a role in the development of interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc). Pre-clinical evidence showed possible preventive effect of vasoactive/vasodilating drugs (VVDs). Similarly, preliminary data was shown for the preventive role of certain immunosuppressants (IMS) in registry data. As SSc patients regularly receive such medications to treat other disease manifestations, we aimed to evaluate the association of IMS/VVD use and the development of SSc-ILD.

Materials and methods. Patients from the EUSTAR database were eligible if classified according to the 2013 ACR/EULAR criteria for SSc, with baseline absence of ILD on HRCT, at

Table 1. Characteristics of SSc patients at the beginning of each 1-year interval, according to the final ILD status at last follow-up.

	All (11925 visits of 3715 patients)	New onset ILD (975 visits of 386 patients)	No ILD (10950 visits of 3329 patients)
Age, years, mean±SD	56 ± 14	54 ± 14	56 ± 13
Sex female, n (%)	10412 (87)	805 (83)	9607 (88)
Disease duration, years, median (IQR)	8 (5-13)	7 (2-13)	9 (4-14)
Smoking ever, n (%)	2295 (19)	155 (16)	2140 (19)
Diffuse cutaneous SSc, n (%)	3321 (28)	429 (44)	2982 (26)
Modified Rodnan Skin score, median (IQR)	5 (2-9)	5 (2-12)	5 (2-9)
Raynauds phenomenon present, n (%)	11421 (96)	912 (94)	10509 (96)
Digital ulcers ever, n (%)	3418 (28)	296 (30)	3122 (29)
Pitting scars on fingertips, n (%)	4313 (36)	389 (39)	3924 (36)
Arthritis ever, n (%)	1996 (17)	155 (16)	1841 (17)
Tendon friction rubs, n (%)	431 (4)	56 (6)	375 (3)
Muscle weakness, n (%)	1280 (11)	145 (14)	1135 (10)
Esophageal symptoms, n (%)	6911 (58)	572 (59)	6339 (58)
Dyspnea NYHA stage≥2, n (%)	3527 (29)	325 (33)	3202 (29)
DLCO/SB, % predicted, mean±SD	75±17	70±16	75±17
FVC, % predicted, mean±SD	101±16	99±17	101±16
ACA+/ ATA+/ ARA+/ Pm-Scl+/ None of above or others, n (%)	6931 (58)/ 2607 (22) / 512 (4) / 112 (1) / 1779 (15)	288 (29) / 4670 (48) / 33 (3) / 27 (3) / 165 (17)	6643 (60) / 2140 (20) / 479 (4) / 85 (1) / 1614 (15)
Increased ESR or CRP, n (%)	1406 (12)	169 (17)	1237 (11)
Biologics ongoing, n (%)	433 (4)	55 (6)	378 (3)
Rituximab ongoing, n (%)	194 (2)	21 (2)	173 (2)
Tocilizumab ongoing, n (%)	197 (2)	28 (3)	169 (2)
Conventional DMARDS ongoing, n (%)	3262 (27)	371 (38)	2891 (26)
Mycophenolate mofetil ongoing, n (%)	768 (6)	100 (10)	668 (6)
Cyclophosphamide ongoing, n (%)	116 (1)	38 (4)	78 (1)
Methotrexate ongoing, n (%)	1800 (15)	180 (18)	1620 (15)
Azathioprine ongoing, n (%)	647 (5)	102 (10)	545 (5)
Prednisone >10mg/day ongoing, n (%)	558 (5)	68 (7)	490 (4)
Endothelin receptor antagonist (ERAs) ongoing, n (%)	1321 (11)	50 (13)	303 (9)
Bosentan ongoing, n (%)	1247 (10)	121 (12)	1126 (10)
ERAs ongoing, except bosentan, n (%)	80 (1)	21 (2)	59 (1)
Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) ongoing, n (%)	784 (7)	65 (7)	719 (7)
Sildenafil ongoing, n (%)	646 (5)	20 (5)	160 (5)
PDE5i ongoing, except sildenafil, n (%)	199 (2)	10 (1)	189 (2)
Prostanoids ongoing, n (%)	2417 (20)	173 (18)	2774 (25)
Iloprost ongoing, n (%)	1772 (15)	108 (11)	1664 (15)
Prostanoids ongoing, except Iloprost, n (%)	947 (8)	94 (10)	851 (8)

Figure 1. Association of categories of medications and new onset of ILD for 1-year observation, after backward selection. *Autoantibodies are merged in a single, 5-level variables, using "none of the above" as a reference in the model.*

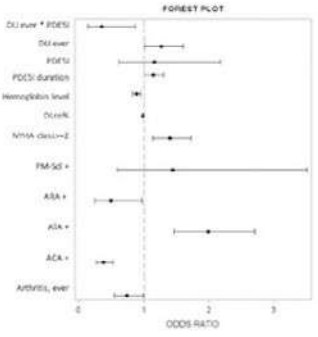
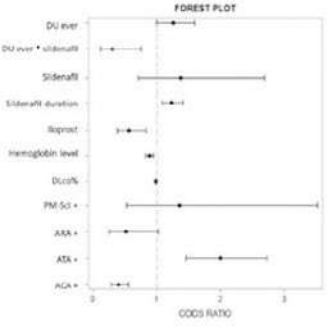


Figure 2. Association of single medications and new onset of ILD for 1-year observation, after backward selection. *Autoantibodies are merged in a single, 5-levels variable, using "none of the above" as a reference in the model.*



INDEX

least 1 follow-up HRCT available at 12±3 months intervals, and information on IMS/VVD exposure. Patients with pulmonary hypertension were excluded.
Exposure included the use of immunosuppressive drugs (conventional DMARDS: mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, prednisone over 10 mg/day; Biologics: rituximab or tocilizumab) or VVD (bosentan, other endothelin receptor antagonists -ERAs, sildenafil, other phosphodiesterase 5 inhibitor -PDE5i, iloprost, other prostanoids) for at least 3 months.
New ILD onset on HRCT at 1-year follow-up represented our outcome. Associations with IMS/VDD treatment were estimated using a generalized estimated equation model with backward selection, balancing for multiple visits of the same patients. Confounders included risk factors for ILD onset and possible reasons for IMS/VVD prescription.
Results. Among 11925 yearly visits of 3715 SSc patients over a median 4 (95%CI 2-7) years follow up, ILD onset was detected in 386 follow-ups (10% of patients, 3% visits; Table 1). When analyzing the preventive effectiveness according to drug classes (conventional/biologic DMARDs, ERAs, PDE5i, prostanoids), most clinical risk factors were confirmed (Fig. 1), in particular DU (history or presence) significantly associated ILD development (OR=1.26; 95%CI 1.01-1.60). PDE5i was the only class of medications associated with ILD onset. This did not show up for the PDE5i class in general, but only when present in combination with DU (OR=0.35; 95%CI 0.14-0.87). The risk of ILD onset was not significantly associated with exposure to other VVD classes or IMS.
When testing single medications (Fig. 2), we still observed a higher risk of ILD onset for DU and an association of Sildenafil with ILD onset. Again, this association turned significant for exposure to Sildenafil exclusively in combination with DU (OR=0.30; 95%CI 0.12-0.75), suggesting a protective effect. Although the class of prostanoids did not associate with the outcome in the previous model, iloprost also associated with a reduced risk of ILD onset (OR=0.57; 95%CI 0.38-0.83) and this was regardless of DU.
Conclusions. Treatment with vasoactive/vasodilating drugs in particular sildenafil and iloprost, but not with immunosuppressives, might have a protective effect on the development of SSc-ILD over 1-year, particularly in patients with DU. The preventive role of these medications needs confirmation in randomized controls trials.

INDEX

PO:31:219

LA VALUTAZIONE POLMONARE TRAMITE St. GEORGE RESPIRATORY QUESTIONNAIRE NELLA SCLEROSI SISTEMICA NON RIFLETTE LA PRESENZA DI MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE: POSSIBILI IMPLICAZIONI PER LA DEFINIZIONE DELLE FORME PROGRESSIVE DI MALATTIA

A. Zoli [1], C.T. Magnanimi [1], G.D. Patti [1], P.G. Cerasuolo [1], G. Alonzi [1], V. Boni [1], S. Fiore [1], S. Di Murro [1], N. Gerlando [2], E. De Lorenzis [2], L. Lanzo [2], M.A. D'Agostino [1,2], S.L. Bosello [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

Introduzione. Due delle principali definizioni di progressione di fibrosi polmonare formulate nelle linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT ed adottate nello studio INBUILD includono tra gli aspetti valutati il deterioramento dei sintomi respiratori in assenza di cause alternative alla malattia polmonare interstiziale (ILD). In corso di sclerosi sistemica (SSc), data la sua natura sistemica, la definizione della causa dei sintomi respiratori è complessa in quanto multifattoriale.
Obiettivo dello studio. Confrontare l'entità di sintomi respiratori e limitazione delle attività in pazienti affetti da SSc, con e senza ILD, valutati attraverso il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
Metodi. La severità di sintomi respiratori e la limitazione funzionale di pazienti consecutivi affetti da SSc (criteri EULAR/ACR 2013) è stata valutata tramite SGRQ insieme alle caratteristiche demografiche e cliniche. Tali variabili sono state confrontate tra pazienti con e senza ILD evidenziata alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT).
Risultati. Gli 86 pazienti arruolati (maschi 8.1%, età media 55.2±14.1 anni, fumatori attivi 8.1%) presentavano una variante cutanea diffusa nel 51.2% e una durata mediana di malattia di 10.0 (range interquartile IQR 6.0-15.8) anni. Positività per anticorpi anti-Scl70 ed anti-centromero erano documentate rispettivamente nel 44.2% e il 34.9% dei casi. I valori di capacità vitale forzata (FVC) e diffusione alveolare di monossido di carbonio (DLCO) erano rispettivamente di 97.2±23.9% e 67.1±22.0% mentre il 16.3% dei pazienti presentava valori di pressione sistolica arteriosa polmonare (PAPS)>40 mmHg all'ecocardiocolordoppler. Il 57% dei pazienti presentava ILD. Pazienti con e senza ILD non differivano per severità dei sintomi respiratori (15.9 IQR 6.9-30.9 vs 26.8 IQR 6.7-35.5, p=0.2) o per limitazione delle attività fisiche (21.2 IQR 6.7-37.0 vs 31.4 IQR 18.3-44.3), p=0.09) valutati tramite SGRS né per proporzione di pazienti con anemia, aumento di NTproBNP o PAPS>40.
Conclusioni. La severità dei sintomi respiratori e della limitazione delle attività valutate tramite SGRQ non distingue tra pazienti con e senza ILD indicando i limiti di questo strumento nel valutare il peggioramento clinico respiratorio in pazienti complessi con SSc. Strumenti complementari di valutazione della progressione, come l'evoluzione di HRCT, FVC e DLCO dovrebbero essere privilegiati nell'inquadramento della severità di SSc-ILD.

INDEX

PO:31:220

THE IMPACT OF AUTOANTIBODIES, NAILFOLD CAPILLAROSCOPY AND PRECLINICAL FINDINGS IN THE WORKING DEFINITION OF PRE-SCLERODERMA

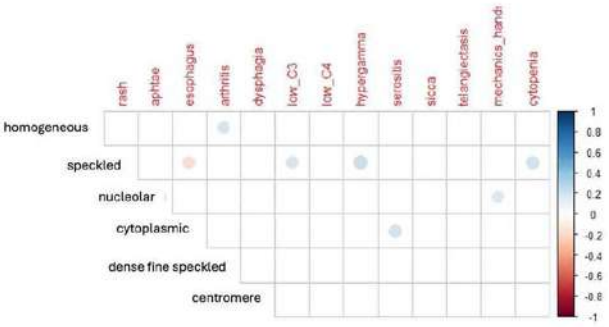
A. Tonutti [1,2], F. Motta [1,2], A. Ceribelli [1,2], N. Isailovic [2], S. Colafrancesco [1,2], C. Selmi [1,2], M. De Santis [1,2]
[1]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

Background. Identifying patients in a phase preceding very early systemic sclerosis (VEDOSS) could define a window of opportunity. Definitions of pre-scleroderma have been proposed, combining Raynaud's phenomenon, antinuclear (ANA) and SSc-specific antibodies (anticentromere-ACA, Scl70, POLR3), and capillaroscopy findings.
Methods. We collected clinical, capillaroscopy, and serological data of consecutive patients with Raynaud's phenomenon and ANA+. Pre-scleroderma was defined as Raynaud's phenomenon plus ANA+ plus SSc-specific antibodies and/or SSc-like pattern on capillaroscopy. Based on other clinical-laboratory features, patients were eventually categorized as SSc-like (esophagopathy, telangiectasis), Sjogren-like (sicca, low complement, hypergamma-globulinemia), SLE-like (rash, low complement, cytopenia), or antisynthetase-like (mechanic's hands).
Results. Over one year, we enrolled 179 patients with Raynaud's phenomenon and ANA+: 167 (97%) were female, with a median Raynaud's duration of 48 months (IQR 24-96). ANA patterns, available for 160 cases, included homogeneous AC-1 in 29 (17%), centromere AC-3 in 46 (26%), speckled AC-4/5 in 67 (40%), nucleolar AC-8/9/10 in 24 (14%), and cytoplasmic in 11 (7%); 11 (7%) had two combined patterns. Autoantibodies included ACA in 46 (26%), SSA in 11 (6%), POLR3 in 6 (3%), Scl70 and NOR90 in 5 each (3%), RNP in 4 (2%), PM/Scl and Ku in 3 each (2%), Sm in 2 (1%), SSB, Th/To, TIF1-gamma, and Jo-1 in 1 each (0.6%). Fifty (28%) patients had SSc-like pattern on capillaroscopy.
Seven/179 (4%) met VEDOSS criteria. Of the remaining 172 patients, 45 (26%) had SSc-like pattern on capillaroscopy. In this group, ACA (49% vs 13%; p<0.001) and anti-NOR90 (9% vs 0.8%; p=0.005) were more frequent, while speckled ANA pattern was less represented (21% vs 50%; p=0.001). These patients reported more commonly gastroesophageal reflux (29% vs 1.6%; p<0.001).
Seventy/179 (41%) patients met the pre-scleroderma definition and showed a negative association with speckled ANA (15% vs 60%; p<0.001), with a higher prevalence of anti-NOR90 (6% vs 1%; p=0.07). Pre-scleroderma patients more frequently complained of esophageal disease (20% vs 1%; p<0.001), while cytopenia was less reported (0% vs 5%; p=0.06).
Both SSc-like pattern and pre-scleroderma were associated with SSc-like clinical features (both p<0.001), while only pre-scleroderma patients were less likely to have SLE-like features (p=0.03). No correlation was found with Sjogren- or antisynthetase-like features and the proposed definitions.
Conclusions. In a cohort of patients with Raynaud's phenomenon and ANA, 4% met VEDOSS criteria, 26% had pathological capillaroscopy, and >40% met pre-scleroderma definition. Patients with anti-NOR90 or esophageal symptoms were more likely to match the proposed definition, the opposite was observed in those with speckled ANA.
Patients fulfilling pre-scleroderma criteria had more often SSc-like and less frequently SLE-like clinical findings. Detailed immunological profiling (expert ANA immunofluorescence review, immunoprecipitation), unsupervised clustering, and longitudinal data are required to validate our real-life observations.

Table. Comparison of patients with Raynaud's phenomenon and positive ANA, according to the presence of SSc-like pattern at nailfold capillaroscopy and the fulfilment of *pre-scleroderma* definition (i.e., Raynaud + ANA + SSc-specific antibody and/or SSc-like pattern).

	RF + SSc pattern			Pre-scleroderma		
	YES (45)	NO (127)	p	YES (79)	NO (102)	p
ANA patterns						
AC-1	6/43 (14)	22/117 (19)	0.48	8/55 (12)	20/95 (21)	0.15
AC-3	22/45 (49)	17/127 (13)	<0.001*	39/70 (56)	0 (0)	<0.001*
AC-4/5	9/43 (21)	58/117 (50)	0.001*	10/65 (15)	57/95 (60)	<0.001*
AC-8/9/10	9/43 (21)	15/117 (13)	0.20	12/65 (18)	12/95 (13)	0.31
Cytoplasmic	1/43 (2)	10/117 (9)	0.17	2/65 (3)	9/95 (9)	0.12
Autoantibodies to specific antigens						
CENP-A/B	22 (49)	17 (13)	<0.001*	39 (56)	0 (0)	<0.001*
TOPO-1	1 (2)	4 (3)	0.75	5 (7)	0 (0)	0.006*
POLR3	2 (4)	4 (3)	0.68	6 (9)	0 (0)	0.003*
SSA	4 (9)	6 (5)	0.31	4 (6)	6 (6)	0.96
SSB	1 (2)	0 (0)	0.09	1 (1.4)	0 (0)	0.23
RNP	1 (2)	3 (2)	0.96	1 (1.4)	3 (3)	0.52
Sm	2 (4)	0 (0)	0.40	0 (0)	2 (2)	0.24
Ku	0 (0)	3 (2)	0.30	0 (0)	3 (3)	0.15
NOR90	4 (9)	1 (0.8)	0.005*	4 (6)	1 (1)	0.07*
Th/To	1 (2)	0 (0)	0.09	1 (1.4)	0 (0)	0.23
PM/Scl	0 (0)	3 (2)	0.30	1 (1.4)	2 (2)	0.79
JO-1	0 (0)	1 (0.8)	0.55	0 (0)	1 (1)	0.41
TIF1-gamma	0 (0)	1 (0.8)	0.55	0 (0)	1 (1)	0.41
aPL	2 (4)	7 (6)	0.78	6 (9)	3 (3)	0.10
AMA	2 (4)	1 (0.8)	0.11	2 (3)	1 (1)	0.36
SSc pattern	NA	NA	NA	45 (64)	0 (0)	<0.001*
Clinical findings						
Rash	3 (7)	4 (3)	0.31	3 (4)	4 (4)	0.91
Esophagus	13 (29)	2 (1.6)	<0.001*	14 (20)	1 (1)	<0.001*
Sicca	7 (16)	10 (8)	0.14	9 (13)	8 (8)	0.28
Low C3	5 (11)	11 (9)	0.63	6 (9)	10 (10)	0.79
Low C4	3 (7)	2 (1.6)	0.08	3 (4)	2 (2)	0.37
Hypergamma	1 (2)	7 (6)	0.37	1 (1.4)	7 (7)	0.10
Mechanics' hands	3 (7)	3 (4)	0.46	3 (4)	5 (5)	0.85
Cytopenia	0 (0)	5 (4)	0.18	0 (0)	5 (5)	0.06*
Clinical syndromes						
SSc-like	15 (33)	3 (2)	<0.001*	16 (23)	2 (2)	<0.001*
SjS-like	7 (16)	11 (9)	0.19	9 (13)	9 (9)	0.40
SLE-like	1 (2)	10 (8)	0.18	1 (1.4)	10 (10)	0.03*
ASSD-like	3 (7)	5 (4)	0.46	3 (4)	5 (5)	0.85

Figure. Correlogram of correlations between ANA patterns and clinical/laboratory manifestations in our cohort of patients with Raynaud's phenomenon and ANA positivity. The colored cells represent Pearson correlation coefficients. Colors range from blue (positive correlation) to red (negative correlation), with color intensity representing the strength of the correlation.



INDEX

PO:31:221

DIFFERENTI MANIFESTAZIONI CLINICHE IN BASE ALL'ETÀ DI ESORDIO IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

C. Parlati, C. Iandoli, D. Perretta, F. Farina, I. Sorriso, F. Ciccia, G. Cuomo
AOU Luigi Vanvitelli - U.O.C. Reumatologia, Napoli

Scopo del lavoro. L'età media di insorgenza della Sclerosi sistemica (SSc) è tra i 35 e i 50 anni, e la malattia è più comune tra le donne (rapporto femmine-maschi di 3 a 7:1 ed è raro che la malattia si manifesti prima dei 25 anni (1). Sono presenti in letteratura studi clinici che evidenziano differenze nelle manifestazioni cliniche e nel decorso della malattia in base all'età di esordio in diverse malattie autoimmuni (2, 3). L'obiettivo dello studio è analizzare le differenze tra manifestazioni cliniche di pazienti con sclerosi sistemica (SSc) in relazione all'età di esordio.

Materiali e metodi. Sono stati considerati per lo studio 560 pazienti con SSc (502 femmine) con un'età mediana all'esordio della malattia di 40,5 anni (range 8-74) afferenti consecutivamente in ambulatorio dedicato. Sono stati divisi in 2 gruppi: pazienti con SSc a esordio precoce (<40,5 anni) e pazienti con SSc a esordio tardivo (>40,5 anni). Sono state analizzate le differenze in ciascuno degli aspetti epidemiologici, clinici e sierologici raccolti in tutti i pazienti al momento della prima visita.

Risultati. La tabella 1 elenca le differenze significative rilevate tra i 2 gruppi. È stato riscontrato che i pazienti con un esordio di malattia in età precoce avevano una maggiore durata della malattia all'esordio, una maggiore prevalenza di positività anti-Scl70 (4) e anti-nucleolari, una maggiore prevalenza di crisi renale da sclerodermia; una minore percentuale di ipertensione polmonare; un HAQ-DI più basso e una minore prevalenza di coinvolgimento cardiaco. Non è stata rilevata alcuna differenza nella distribuzione dei sottogruppi clinici.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che, analogamente al lupus eritematoso sistemico e all'artrite reumatoide, anche nei pazienti con SSc si verificano differenze distinte legate all'età di esordio.

BIBLIOGRAFIA

1. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. Arthritis Rheum. 1997 Mar; 40(3): 441-5. doi: 10.1002/art.1780400309. PMID: 9082931.
2. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hummers LK. Late-age onset systemic sclerosis. J Rheumatol. 2011 Jul; 38(7): 1317-25. doi: 10.3899/jrheum.100956. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21685299; PMCID: PMC3136880.
3. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, Sáez L, Castillo MJ, Callejas JL, Camps MT, Tolosa C, Ríos JJ, Freire M, Vargas JA, Espinosa G; RESCLE Registry. Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. Medicine (Baltimore). 2014 Mar; 93(2): 73-81. doi: 10.1097/MD.0000000000000018. PMID: 24646463; PMCID: PMC4616306.
4. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1988 Feb; 31(2): 196-203. doi: 10.1002/art.1780310207. PMID: 3348823.

	Esordio tardivo (298)		Esordio precoce (262)		P
Durata media della malattia (sd)	6 (6)		10 (10)		0.003
Intervallo (mediana)	0.5-26 (5)		0.5-45 (6)		
Sierologia					
SCL70	93		122		0.003
Nucleolare	19		49		<0.0001
PAPs ≥40mmHG (ecocardiografia)	24/224		6/219		0.006
Media HAQ-DI (sd)	0.65 (0.7)		0.5 (0.7)		0.037
Intervallo (mediana)	0-0.275 (0.375)		0-0.25 (0.125)		
Scala di Medsger					
	0-1	2-3-4	0-1	2-3-4	
Cuore	253	45	260	2	<0.0001
Rene	298	0	251	11	0.02

INDEX

PO:31:222

EFFICACIA E SICUREZZA DEL BLOCCO DEL NERVO DIGITALE NEL CONTROLLO DEL DOLORE DURANTE IL DEBRIDEMENT CHIRURGICO DELLE ULCERE DIGITALI NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE

F. Mastropaolo, R. Bixio, F. Nava, O. Viapiana, O. Veliaj, E. Fracassi, M. Rossini, L. Idolazzi
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da fibrosi e vascuolpatia, che spesso porta allo sviluppo di ulcere digitali (DU). Le DU sono dolorose e debilitanti, e frequentemente comportano un impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Il controllo efficace del dolore durante il debridement delle ulcere è cruciale, tuttavia al momento non vi è accordo sull'approccio ottimale. Questo studio valuta l'efficacia e la sicurezza del blocco del nervo digitale (DNB) con lidocaina e mepivacaina per il controllo del dolore durante il debridement delle DU nei pazienti affetti da SSc.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale da Settembre 2023 a Maggio 2024 presso l'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Università di Verona. 47 casi di DU sono stati inclusi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1 ml di lidocaina al 2% o mepivacaina 2% per il DNB. Il dolore è stato valutato utilizzando scale categoriche sia durante l'iniezione sia durante la procedura di debridement. Gli outcome valutati erano il controllo del dolore e il confronto fra lidocaina e mepivacaina.

Risultati. La coorte ha sviluppato 47 ulcere. Il controllo del dolore è stato ottenuto in quasi la totalità dei pazienti. La lidocaina ha ottenuto un'anestesia più rapida (127.92±34.32 seconds) rispetto alla mepivacaina (252.65±49.89 seconds, $p<0.001$). La mepivacaina ha provocato meno dolore durante l'iniezione ($p=0.006$). Non è stata osservata una differenza significativa nel livello di dolore durante il debridement fra i due anestetici. Tre effetti avversi minori sono stati riportati durante la procedura. Tutte le procedure sono state completate e 35 ulcere sono guarite con un tempo medio di 6.1±7.77 settimane.

Conclusioni. Il DNB con mepivacaina produce un controllo del dolore efficace durante il debridement delle DU nei pazienti affetti da SSc, con meno dolore al sito di iniezione rispetto alla lidocaina. La procedura risulta sicura, ben tollerata e facilita la guarigione efficace delle ulcere. Ulteriori studi con coorti di pazienti più numerose sono necessari per confermare i nostri dati.

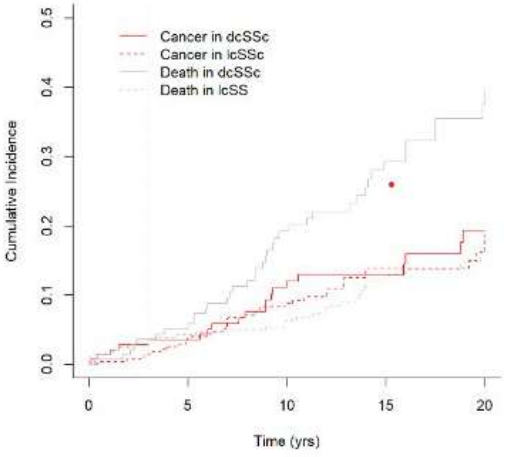
INDEX

PO:31:223

LE VARIANTI CUTANEA DIFFUSA E LIMITATA DI MALATTIA SCLERODERMICA PRESENTANO UN RISCHIO PARAGONABILE DI CANCRO A LUNGO TERMINE

S. Di Murro [1], G.D. Patti [1], C.T. Magnanimi [1], V. Boni [1], L. Lanzo [2], P.G. Cerasuolo [1], G. Alonzi [1], S. Fiore [1], A. Zoli [1], G. Natalello [2], E. De Lorenzis [2], M.A. D'Agostino [1,2], S.L. Bosello [1,2]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) paraneoplastica, definita tale quando esordita entro tre anni da una diagnosi oncologica, è stata associata alla variante diffusa di malattia. Non è stato tuttavia chiarito se tale variante rappresenti un fattore di rischio per il cancro anche nel lungo termine. La maggior mortalità associata alla variante diffusa per sé potrebbe portare ad una sovrastima dell'incidenza di cancro nelle analisi di sopravvivenza convenzionali. L'obiettivo dello studio è comparare il rischio di cancro a lungo termine di pazienti con variante limitata e diffusa di SSc in una analisi di rischio competitivo.
Materiali e metodi. Pazienti consecutivi con SSc sono stati valutati longitudinalmente in una coorte monocentrica. L'insorgenza di cancro e la mortalità a 20 anni sono stati confrontati in pazienti con le due varianti cutanee di malattia come eventi competitivi.
Risultati. Sono stati valutati 436 pazienti con diagnosi di SSc con un'età media di 50.7±14.8 anni, maschi per il 10.3% e con una variante diffusa di malattia per il 33.3%. Sono state riportate 56 diagnosi di cancro e 70 decessi in un intervallo mediano di osservazione di 11.9 anni (IQR 7.3-17.3). Le sedi più comuni di cancro sono state mammella (26.7%), cute (17.8%) e polmone (14.2%).
A tre anni dalla diagnosi, l'incidenza cumulativa di cancro è stata del 3.5% per la variante diffusa e dell'1.4% per la variante limitata, i tassi di mortalità rispettivamente del 3.6% e 3.5%. A 20 anni, l'incidenza cumulativa di cancro è stata del 19.3% per la variante diffusa e dell'18.7% per la limitata, con tassi di mortalità rispettivamente del 39.5% e 15.9%. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di cancro tra varianti diffusa e limitata (p=0.68), mentre la variante diffusa si associava ad una aumentata mortalità (p<0.001) (Figura 1).



Conclusioni. Nella nostra analisi di rischio competitivo, le varianti diffusa e limitata di SSc hanno presentato un rischio paragonabile di cancro a lungo termine. Come riportato in letteratura, la variante diffusa è stata associata invece ad una maggiore mortalità. I nostri dati mostrano che il rischio di neoplasia è dunque significativo anche nei pazienti con variante limitata, suggerendo la necessità di implementare attentamente i programmi di screening in entrambe le varianti di SSc.

INDEX

PO:31:224

PROGETTO DI ATTIVITÀ ASSISTITA CON GLI ANIMALI SECONDO IL MODELLO DI PET THERAPY RELAZIONALE INTEGRATA ALLA MINDFULNESS NEI PAZIENTI CON ILD SECONDARIA A SCLEROSISISTEMICA: DATI PRELIMINARI SULL'INTEGRAZIONE DEL BENESSERE ANIMALE E DELL'INTERAZIONE UOMO-ANIMALE

A. Spinella [1], M. De Pinto [1], L. Lolli [2], M. Carretti [2], V. Bianco [2], A. Ronchetti [2], S. Castelli [2], M. Orlandi [1], G. Amati [1], G. Sandri [1-3], D. Giuggioli [1-3]

[1]UOC Reumatologia, Scleroderma Unit, AOU Policlinico di Modena; [2]Cooperativa Sociale Lune Nuove, Campogalliano; [3]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio, Modena

Obiettivi. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia rara, multiorgano, progressiva. Gli effetti benefici della Pet Therapy (PT) e di molti interventi assistiti con animali (IAA) riportati in letteratura sono soprattutto in ambito pediatrico/geriatrico, ma studi più recenti evidenziano benefici anche in alcune condizioni reumatologiche. Il progetto di PT Relazionale Integrata alla Mindfulness nei pazienti (pz) affetti da SSc è stato concepito con la finalità di potenziare i diversi benefici dati dalla relazione con gli animali, valorizzando la soggettività della persona, la capacità di relazione e la motivazione alla cura. Scopo di questo progetto preliminare è stato quello di valutare l'efficacia dell'intervento di PT nei pz SSc con fibrosi polmonare (ILD), con particolare riferimento al monitoraggio specifico sull'integrazione del benessere animale e dell'interazione uomo-animale.

Materiali e metodi. Abbiamo reclutato i pz SSc-ILD, afferenti alla SSc Unit della Reumatologia di Modena da dicembre 2023 a maggio 2024, che hanno accettato di partecipare al progetto. Hanno partecipato 2 cani di proprietà, certificati da un veterinario comportamentista, con esperienza di IAA in vari contesti ma che non hanno mai lavorato in ambiente ospedaliero. Il monitoraggio sul benessere animale è stato strutturato con griglie di valutazione comportamentale durate l'attività, per misurare la frequenza di comportamenti indicatori di stati di benessere/disagio del cane. Tramite schede osservative abbiamo inoltre effettuato un monitoraggio della relazione cane-pz, secondo 4 macro-categorie:

1. Partecipazione alle attività proposte.
2. Grado di socializzazione.
3. Espressioni emotive del pz.
4. Interazioni con il cane.

I pz sono stati monitorati con i principali parametri vitali (PV) prima e dopo ogni intervento e hanno compilato questionari sulla qualità di vita (SF-36/St.George's Respiratory Questionnaire/Scala Fatigue/Scala Mindfulness).

Risultati. Abbiamo analizzato 64 pz Ssc-ILD (F/M-57/7). I risultati preliminari hanno evidenziato alta partecipazione nonché interesse dei cani verso i pz e il personale medico, un'alta frequenza di comportamenti di serenità e rilassatezza ed una bassa frequenza di comportamenti di disagio, nonostante non avessero mai lavorato in contesto ospedaliero. Abbiamo inoltre riscontrato un alto grado di partecipazione dei pz, un aumento della socializzazione tra i pz e verso gli operatori, un alto grado di interazione con il cane, nonché una maggior frequenza di espressioni emotive positive anche nei momenti di condivisione. Non abbiamo rilevato comportamenti di disagio/rifiuto nell'interazione con l'animale. I principali PV si sono mantenuti stabili o hanno dimostrato trend di miglioramento dopo ogni seduta, con particolare riferimento alla frequenza cardiaca e respiratoria/pressione arteriosa/saturazione/scala dolore.

Conclusioni. Il progetto ha evidenziato l'importanza di un coinvolgimento attivo del paziente Ssc nel processo di cura, con particolare riferimento all'umanizzazione delle cure. Auspichiamo di confermare questi dati preliminari, sia in termini di scale e parametri sui pz, sia in riferimento al benessere animale e all'interazione uomo-animale.

INDEX

PO:31:225

POSSIBILI PREDITTORI DI PROGRESSIONE CUTANEA DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA CON POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-TOPOISOMERASI

I. Bisconti [1], D.M. Reza Beigi [1,2], G. Pellegrino [3], M. Cadar [1], F.R. Di Ciommo [1], E. Platania [1], J. Landro [1], M. Salerno [1], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]

[1]La Sapienza Università di Roma, Unità di Reumatologia, Roma; [2]Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei; [3]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano

Scopo del lavoro. La positività per anticorpi anti-topoisomerasi I (ATA) in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) è associata a fibrosi cutanea diffusa (dcSSc) e interstiziopatia polmonare (ILD), ma nonostante ciò dall'11 al 23% dei pazienti ATA+ presentano una forma cutanea limitata (lcSSc) o sine scleroderma (ssSSc) e un recente studio ha mostrato che il coinvolgimento severo d'organo in pazienti ATA+ sia simile tra dcSSc e lcSSc. Per quanto di nostra conoscenza, ad oggi non sono noti aspetti clinico-strumentali che possano predire l'evoluzione cutanea in questo subset autoanticorpale già alla diagnosi.

Pertanto l'obiettivo del nostro studio è stato di valutare retrospettivamente una popolazione di pazienti ATA+ e di identificare, se esistenti, le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali capaci di predire l'evoluzione cutanea della patologia a tre anni dalla diagnosi.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 70 pazienti consecutivi affetti da SSc (secondo i criteri ACR/EULAR del 2013) ATA+ con forma lcSSc o ssSSc. Abbiamo raccolto i principali dati clinico-demografici, strumentali e laboratoristici al momento della diagnosi (T0) e nei successivi follow-up a 1, 2 e 3 anni (T1, T2 e T3).

Abbiamo analizzato le varie caratteristiche nei diversi follow-up tramite il test di Pearson e la presenza di fattori di rischio di evoluzione cutanea tramite regressione logistica.

Risultati. In tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche al T0 dei 70 pazienti arruolati (Tabella1). Di questi, 10 evolvevano a dcSSc al T1, 20 al T2 e 25 al T3 (le caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche ai diversi follow-up sono riportate in Tabella2).

Maggiori valori di FVC al T0 risultavano protettivi per sviluppo di dcSSc al T3 (OR 0.97, p0.03). Dei 60 pz che presentavano lcSSc/ssSSc al T1, un maggiore mRSS, la presenza di sclerodattilia e valori di FVC<80% risultavano predittivi di dcSSc al T3 (rispettivamente OR 1.2, 3.06, 4.2 e p 0.02, 0.05, 0.04), e maggiori valori di FVC si confermavano protettivi (OR 0.97, p 0.03) (Tabella 3).

La progressione verso dcSSc al T3 correlava anche con un peggioramento >10% dell'FVC (p 0.004), una progressione del pattern capillaroscopico (p 0.003) e una progressione dell'ILD all'HRTC toracica (HRTC+) (p 0.004), e questo gruppo di pazienti progrediti ad lcSSc presentava più HRTC+ (p 0.002) e valori più bassi di FVC (p 0.001) e DLCO (p 0.002) rispetto ai pazienti ATA+ rimasti lcSSc/ssSSc (Tabella 4).

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che la percentuale di pazienti lcSSc/ssSSc ATA+ è sottostimata in letteratura e che gli unici indicatori di peggioramento cutaneo precoce all'interno dello stesso subset autoanticorpale sono legati alla funzionalità respiratoria e alla progressione del danno polmonare. Questi risultati suggeriscono che sia il fenotipo di malattia, più che l'ATA+, a dover guidare la scelta terapeutica.

Tabella 2: Caratteristiche cliniche-laboratoristiche e strumentali di 70 pazienti SSc ATA+ al basale e ai follow-up

	T0	T1	T2	T3
ssSSc (n%)	11 (15.7)	1 (1.42)	1 (1.42)	0 (0)
lcSSc (n%)	59 (84)	59 (84.2)	49 (70)	45 (64)
dcSSc (n%)	0 (0)	10 (14.2)	20 (28.5)	25 (35.7)
puffy fingers (n%)	37 (52.8)	22 (31.4)	21 (30)	14 (20)
sclerodattilia (n%)	22 (31.4)	48 (68.5)	49 (70)	56 (80)
UD (n%)	16 (22.8)	17 (24.2)	21 (30)	27 (38.6)
teleangectasie (n%)	15 (21.4)	17 (24.2)	20 (28.5)	25 (35.7)
calcinosi (n%)	0 (0)	0 (0)	1 (1.42)	2 (2.8)
mRSS (mediana-IQR)	0 (0-6)	4 (0-8)	6 (0-14)	7.5 (4-16)
Sintomi GI superiore (n%)	28 (40)	31 (44.2)	35 (50)	42 (60)
Sintomi GI inferiore (n%)	0 (0)	2 (28.5)	4 (0-8)	6 (8.6)
Ipertensione polmonare (n%)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.42)	2 (2.8)
Dispnea (n%)	14 (20)	16 (22.8)	21 (30)	31 (44)
Xerostomia (n%)	6 (8.6)	8 (11.4)	10 (14.2)	9 (12.9)
Xeroftalmia (n%)	4 (5.7)	4 (5.7)	5 (7.1)	5 (7.1)
VES (mediana-IQR)	14 (9.7-24)	13.5 (9-27)	15 (8-31)	16.5 (8-28.5)
PCR mg/dl(mediana-IQR)	0.06 (0-0.5)	0.14 (0-0.9)	0.1 (0-0.8)	0.17 (0-0.79)
ILD alla HRTC (n%)	20 (28.6)	28 (40)	34 (48.6)	42 (60)
FVC (mediana-IQR)	100 (80-108)	99 (80-111)	100 (80-111)	98 (79-113)
FVC<80% (n%)	14 (20)	14 (20)	12 (17)	18 (25.7)
DLCO (mediana-IQR)	75.5 (60-95.5)	75 (61.5-91)	71.5 (55.5-85)	69.4 (53-80)
Scleroderma Pattern in NVC (n%)	55 (78.6)	53 (75.7)	56 (80)	61 (7.1)

Tabella 1: Caratteristiche di 70 pazienti SSc ATA+ alla diagnosi (T0)

Uomini (n%)	10 (14.2)
Donne (n%)	60 (85.7)
Età in anni (mediana-IQR)	54 (43-62)
BMI (mediana-IQR)	23.4 (20.8-25.98)

Tabella 3: Fattori di rischio/protettivi per sviluppo di dcSSc al T3

	Variabile	OD	95% CI	p
T0	FVC (% predetto)	0.97	0.94-0.99	0.02
T1	FVC (% predetto)	0.97	0.94-0.99	0.03
	FVC<80 (%predetto)	4.27	1.05-19	0.04
	Sclerodattilia	3	1.1-10.4	0.05
	mRSS	1.18	1.02-1.4	0.02

Tabella 4: Principali differenze al T3 tra 70 pazienti ScS ATA+ progrediti e non progrediti da lcSSc/ssSSc a dcSSc

Variabile	lcSSc (n=45, 64%)	dcSSc (n=25; 36%)	p
HRTC+ (n%)	42 (60)	19 (27)	0.02
FVC (mediana-IQR)	98 (79-113)	80 (68.5-98.5)	0.012
DLCO (mediana-IQR)	69.45 (53-80.75)	63 (45.5-77.5)	0.024

INDEX

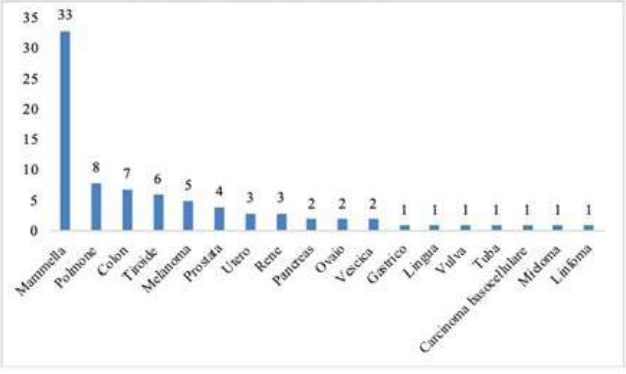
PO:31:226

SCLEROSI SISTEMICA E NEOPLASIE: PREVALENZA E CARATTERISTICHE CLINICO-LABORATORISTICHE. DATI DERIVANTI DA UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

G. Lepri [1], G. Nisticò [2], A. Damiani [1], S. Bellando Randone [1], S. Guiducci [1]
[1]Division of Rheumatology, Department of Experimental and Clinical Medicine, AOU Careggi, University of Florence;
[2]University of Florence

Scopo del lavoro. Molti studi riportano una relazione tra sclerosi sistemica (SSc) e neoplasie ed alcuni anticorpi, in particolare gli anti-RNA polimerasi III (anti-RNA pol III) e gli anti-topoisomerasi I (anti-topo I), sono stati associati a un aumentato rischio di svilupparle. L'obiettivo del nostro studio è stato di indagare la prevalenza di neoplasie nella nostra popolazione sclerodermica e di descriverne le caratteristiche di malattia.
Materiali e metodi. Analisi retrospettiva di pazienti con SSc, seguiti presso la nostra SOD di Reumatologia e con almeno una visita tra luglio 2020 e dicembre 2023. Da questa popolazione abbiamo estratto i pazienti con storia di neoplasia, per ogni paziente sono stati valutati: dati demografici, dati clinici legati alla SSc, dati strumentali (HRTC torace, ecocolordoppler cardiaco). Per quanto concerne la neoplasia è stato valutato: anno di insorgenza, tipo e terapia eseguita.
Risultati. Nel periodo indicato, 716 pazienti con SSc avevano effettuato almeno una visita e 69 (9.6%) presentavano una diagnosi di neoplasia. L'età media era di 70.2±11.5 anni, 65/69 (94.2%) erano femmine. Nel 61.9% la diagnosi di SSc era risultata essere successiva a quella di neoplasia. Il tumore più frequente era quello mammario (33 soggetti, 47.8%) seguito da quelli a localizzazione polmonare (8 pazienti) e colica (7) (Grafico 1). Da segnalare che tutti i pazienti maschi avevano presentato neoplasia prostatica. Alcuni pazienti presentavano più di un tumore, infatti, in totale, sono state osservate 82 neoplasie. Gli anticorpi anticentromero (ACA) erano presenti nel 61.2% dei soggetti, gli anti-topo I nel 19.4%, agli anti-RNA pol III in 2 pazienti (3%) e 11 soggetti (16.4%) presentavano triplice negatività. Vista l'alta frequenza di pazienti con neoplasia mammaria, sono stati confrontati i 33 soggetti con tale neoplasia vs i 36 pazienti con altro tipo di neoplasia. La funzionalità respiratoria è risultata minore nel gruppo di pazienti con neoplasia mammaria: la DLCO% era diminuita sebbene non in modo significativo (64.1±16.1 vs 75.2±28.5, p=0.87) e la FVC% risultava significativamente più bassa (104.7±16.7 vs 93.4±22.8 p value 0.037) nel primo gruppo di pazienti. Non vi erano differenze riguardo la prevalenza di interstiziopatia polmonare alla TC. Entrambi i pazienti con anti-RNA pol III avevano avuto una neoplasia mammaria.
Conclusioni. I nostri dati concordano con la letteratura rimarcando un'alta frequenza di tumori nei pazienti con SSc, sottolineando che alcuni pazienti possono avere più di un tumore e confermando la neoplasia mammaria come quella più frequente. Nei pazienti con neoplasia mammaria rispetto a coloro con altro tipo di tumore la funzione respiratoria appare diminuita. Alla luce di tale dato, sono necessari futuri studi prospettici a conferma e per valutare se il tipo di neoplasia possa influire sul fenotipo di SSc.

Grafico 1 Distribuzione delle diverse neoplasie.



INDEX

PO:31:227

ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF MAJOR SALIVARY GLANDS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: INSIGHTS FROM A MONOCENTRIC CASE-CONTROL STUDY

E. Capparelli [1], S. Pezzato [2], G. Patuzzo [3], B. Monosi [1], M.S. Chimenti [1], S. Lombardi [2]
[1]Rheumatology Allergology and Clinical Immunolgy, Dipartment of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[2]General Medicine, Fracastoro Hospital AULSS9 Scaligera, Verona;
[3]Emergency Unit, Girolamo Fracastoro Hospital, AULSS9 Scaligera, San Bonifacio, Verona

Objectives. Systemic Sclerosis (SSc) is a complex autoimmune disorder characterized by progressive skin fibrosis and potential involvement of internal organs. Among its various manifestations, sicca symptoms are commonly reported by patients but often under-recognized by physicians. Several studies have emphasized the diagnostic value of ultrasound (US) in assessing xerostomia, but few have been addressed to SSc. This study aims to explore the utility of US of Major salivary glands (MSG) in SSc patients by correlating US abnormalities with clinical features and comparing them with those of a healthy control group (HC).
Methods. A case-control study was conducted involving 24 patients with Systemic Sclerosis and 15 Controls. All clinical records were collected. All cases and HC underwent ultrasound scanning of both parotid and submandibular glands resulting in a final amount of 96 vs 60 MSGs scanned, respectively. Glandular salivary ultrasound (GSUS) abnormalities were assessed by examining echo structure inhomogeneity, intraglandular lymph nodes, linear hyperechoic areas indicating fibrotic septa, and blood flow detected by power Doppler signal (PDUS). Furthermore, for GSUS scanning, a semiquantitative 4-grade system (0 to 3 for each MSG) was applied according to the OMERACT recommendations. At the time of scanning, patients were asked to report their xerostomia and xerophthalmia symptoms using a visual analogue scale (VAS) scored from 0 to 10. Statistical analysis was performed using unpaired t-tests, Fisher's exact test and multivariate linear regression analysis with GraphPad 9 software. A p-value <0.05 was considered statistically significant.
Results. Principal patients' characteristics are shown in Table 1. The case-control study revealed higher GSUS OMERACT scores for total parotid, total submandibular and total glands between patients and controls (p<0.001 for all), as well as for fibrotic septa (p=0.0001). No differences were shown for PDUS positivity among groups (Table 2).
Among SSc patients, multivariate linear regression analysis revealed no correlation between glandular scores and age, disease duration, diagnostic delay, Body Mass Index and reproductive years for women. However, a significant correlation was found between active/late nail-fold capillaroscopic patterns and both total parotid and submandibular scores (p=0.01 for both), as well as total glandular scores (p=0.001). Additionally, a statistical correlation was found between mRSS (modified Rodnan Skin Score) at last follow-up and both total submandibular and total glandular scores (p=0.001 and p<0.05, respectively). Total submandibular scores were also significantly correlated with the VAS xerostomia scale (p<0.05). A trend towards significance was observed between total glandular score and DLCO% reduction. The inflammatory index analysis indicated significant correlations between ESR and both total parotid and total glandular scores, as well as the ESR/albumin ratio (p<0.05 for all) (Table 3).
Conclusions. GSUS could be a helpful non-invasive diagnostic tool for SSc patients experiencing xerostomia. Additionally, GSUS abnormalities correlate with disease severity and symptoms.

	SSC PATIENTS' CLINICAL FINDINGS
Total of patients	24
Clinical Features	
Raynaud's Phenomenon; N/%	24 / 100
Digital Ulcers; N/%	11 / 45.8
Pitting Scars; N/%	17 / 70.8
Calcinosis; N/%	6 / 25
Puffy Fingers; N/%	16 / 66.7
Telangiectasias; N/%	10 / 41.7
Microstomia; N/%	12 / 50
Musculoskeletal Involvement; N/%	13 / 54.2
Gastrointestinal Involvement; N/%	13 / 54.2
Dysphonia; N/%	11 / 45.8
Interstitial Lung Disease; N/%	5 / 20.8
Fatigue; N/%	21 / 87.5
Sicca Symptoms / Tests	
Xerostomia; N/%	17 / 70.8
Xerophthalmia; N/%	18 / 75
Lymphoadenomegaly; N/%	9 / 37.5
Swollen Salivary Glands; N/%	5 / 20.8
Odontostetic problems; N/%	9 / 37.5
Schirmer Positive Test (< 5 mm); N/%	18 / 66.7
BUT Positive (<10 sec); N/%	21 / 87.5
Nail-fold Videocapillaroscopy Pattern	
Aspecific; N/%	5 / 20.8
Early pattern; N/%	9 / 37.5
Active pattern; N/%	5 / 20.8
Late pattern; N/%	5 / 20.8
PAPs Value (mmHg); Mean ± SD	27.1 ± 6.3
Autoimmunity Profile	
ACA+; N/%	14 / 58.3
Scl70+; N/%	8 / 33.3
Pm/Scl+; N/%	3 / 12.5
SSA/SSB+; N/%	5 / 20.8
LeRoy Classification Criteria	
Diffuse Cutaneous SSc; N/%	6 / 25
Limited Cutaneous SSc; N/%	18 / 75

Table 1. Patients' Main Clinical Features [SSc= Systemic Sclerosis; N= Number; %= Percentage; BUT= Break-Up Time; PAPs= Pulmonary Arterial Pressure; ACA+= CENP-A/B positivity; Scl70+= Anti-Topoisomerase positivity; SSA+ antibodies anti-SSA/Ro; SSB+ autoantibodies anti-SSB/La].

	SSc PATIENTS	HEALTHY CONTROLS	p-Value
Total Participants; N	24	15	
Total scanned glands; N	96	60	
Female; N/%	23 / 95.8	14 / 93.3	-
Age at enrollment; Mean ± SD	65.2 ± 14.2	59.6 ± 5.7	-
Body Mass Index; Mean ± SD	23.2 ± 5.0	23.3 ± 2.4	-
Age at Menarche; Mean ± SD	12.8 ± 2.3	12.1 ± 1.9	-
Age at Menopause; Mean ± SD	51.0 ± 4.9	51.7 ± 1.4	-
Reproductive Years; Mean ± SD	36.3 ± 6.2	39.0 ± 1.6	-
Number of Pregnancies; Mean ± SD	1.8 ± 1.5	1.3 ± 1.2	-
Number of Miscarriages; Mean ± SD	0.38 ± 0.7	0.56 ± 0.53	-
Smokers (current and formers); N/%	15 / 62.5	2 / 13.3	**0.0026**
Alcohol consumption; N/%	6 / 25	1 / 6.7	-
COMORBIDITIES			
Cardiovascular; N/%	17 / 70.8	9 / 60	-
Diabetes; N/%	4 / 16.6	0	/
Dyslipidemia; N/%	15 / 62.5	2 / 13.3	**0.0026**
Thyroid disorders; N/%	10 / 41.6	3 / 20	-
Gastrointestinal; N/%	15 / 62.5	2 / 13.3	**0.0026**
Anxiety / Depression; N/%	13 / 54.2	2 / 13.3	**0.0108**
Malignancies; N/%	5 / 20.8	2 / 13.3	-
GSUS FINDINGS			
Total Parotid GSUS OMERACT Score; Mean ± SD	2.2 ± 1.5	0.2 ± 0.6	**0,003**
Total Submandibular GSUS OMERACT Score; Mean ± SD	4.2 ± 1.2	0.8 ± 1.4	**0,0001**
Total Glands GSUS OMERACT Score; Mean ± SD	4.8 ± 2.9	1.3 ± 1.9	**0,0009**
Fibrotic septa; Mean ± SD	17 / 70.8	1 / 6.7	**0.0001**
PDUS Total Gland Score; Mean ± SD	4.2 ± 2.6	3.4 ± 1.6	-
Lymph nodes; N/%	11 / 45.8	3 / 20	-

Table 2. Differences between case and controls. [SSc=Systemic Sclerosis; N=Number; %=Percentage; SD=Standard Deviation; GSUS= glandular structural ultrasound; PDUS=Power Doppler Ultrasound; - = Not Significant].

Dependent Variable	Predictors	R	R^2	β	SE	T stat	p- Value	
Age at enrollment	Total Parotid GS	0.66	0.31	0.56	2.94	0.19	0.84	NS
	Total Submandibular GS	3.95	15.6	-3.95	2.97	1.32	0.19	NS
	Total Glandular GS	2.40	5.76	2.40	1.66	1.44	0.16	NS
SSc Disease Duration	Total Parotid GS	3.13	9.80	3.13	29.12	0.11	0.91	NS
	Total Submandibular GS	20.87	435.5	-20.87	29.51	0.71	0.49	NS
	Total Glandular GS	3.93	15.50	3.93	16.5	0.24	0.81	NS
Diagnostic Delay	Total Parotid GS	15.29	23.70	-15.29	23.06	-0.67	0.51	NS
	Total Submandibular GS	19.7	388.0	19.7	13.34	0.84	0.41	NS
	Total Glandular GS	4.1	16.81	-4.1	13.07	-0.31	0.76	NS
Reproductive Years	Total Parotid GS	0.68	0.46	0.68	1.27	0.53	0.60	NS
	Total Submandibular GS	1.41	1.98	-1.41	1.29	-1.09	0.29	NS
	Total Glandular GS	0.21	0.004	0.21	0.72	0.28	0.78	NS
VAS (0-10) Xerophthalmia	Total Parotid GS	0.14	0.019	-0.14	0.79	-0.17	0.86	NS
	Total Submandibular GS	0.63	0.39	0.63	0.80	0.79	0.43	NS
	Total Glandular GS	0.42	0.18	0.42	0.44	0.96	0.35	NS
VAS (0-10) Xerostomia	Total Parotid GS	0.05	0.0025	0.05	0.68	0.08	0.93	NS
	Total Submandibular GS	1.47	2.16	1.47	0.68	2.13	**0.04**	*
	Total Glandular GS	0.02	0.0004	-0.02	0.38	-0.4	0.96	NS
DLco %	Total Parotid GS	2.24	5.02	-2.24	2.51	-0.89	0.38	NS
	Total Submandibular GS	1.75	3.06	-1.75	2.54	-0.68	0.49	NS
	Total Glandular GS	2.48	6.15	2.48	1.42	1.74	0.09	NS
FVC%	Total Parotid GS	3.34	1.14	-3.34	4.28	-0.78	0.44	NS
	Total Submandibular GS	6.07	36.8	-6.07	4.32	-1.40	0.16	NS
	Total Glandular GS	3.31	10.9	3.31	2.41	1.37	0.18	NS
NVC active/late patterns	Total Parotid GS	0.55	0.30	-0.55	0.20	-2.7	**0.01**	**
	Total Submandibular GS	0.55	0.30	0.55	0.20	2.74	**0.01**	**
	Total Glandular GS	0.22	0.048	0.22	0.06	3.59	**0.001**	***
Digital Ulcers	Total Parotid GS	0.03	0.0009	0.03	0.11	0.33	0.74	NS
	Total Submandibular GS	0.07	0.0049	0.07	0.11	0.61	0.54	NS
	Total Glandular GS	0.07	0.0049	-0.07	0.06	-1.12	0.27	NS
Sclerodactily	Total Parotid GS	0.06	0.0036	0.06	0.12	0.56	0.58	NS
	Total Submandibular GS	0.15	0.0225	0.15	0.10	1.51	0.05	NS
	Total Glandular GS	0.042	0.0018	-0.042	0.057	-0.74	0.46	NS
mRSS at last follow-up	Total Parotid GS	0.84	0.71	0.84	1.20	0.70	0.48	NS
	Total Submandibular GS	4.61	21.25	4.61	1.21	3.79	**0.001**	*
	Total Glandular GS	1.44	2.07	-1.44	0.68	-2.13	**0.04**	*
ESR mm/h	Total Parotid GS	7.62	58.05	7.62	3.31	2.30	**0.032**	*
	Total Submandibular GS	2.46	6.05	2.46	3.35	0.73	0.47	NS
	Total Glandular GS	4.34	18.8	-4.34	1.87	-2.31	**0.031**	*
EAR	Total Parotid GS	1.01	1.02	1.01	1.35	0.74	0.46	NS
	Total Submandibular GS	1.79	3.20	1.79	1.38	1.30	0.21	NS
	Total Glandular GS	1.74	3.02	-1.74	0.77	2.27	**0.034**	*

Table 3. **Multivariate Logistic Regression in SSc Patients** [β= Coefficient; SE= Standard Error; T stat: statistic T; GS= Gland Score; SSc= Systemic Sclerosis; VAS= Visual Analogue Scale; DLco= diffusing capacity for carbon monoxide; %=percentage; FVC= Forced Vital Capacity; NVC= Nail-fold Video Capillaroscopy; mRSS= modified Rodnan Skin Score; ESR= Erythrocyte Sedimentation Rate; EAR= ESR/albumin ratio; '*= significant at p<0.05; "**= significant at p<0.01; "'***= significant at p<0.001; NS= Not Significant].

INDEX

PO:31:228

PREVALENZA E VALORE PREDITTIVO DEGLI ANTICORPI ASSOCIATI ALLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO MULTICENTRICO DEL SUD-ITALIA

L. Cortese [1], S. Marrone [1], M. De Luca [1], M. Visconti [1], C. Volpicelli [1], M. Brancaccio [1], C. Naclerio [3], C.P. Romano [2], F. Ciccia [1], G. Cuomo [2]

[1]UOC di Reumatologia, Medicina di Precisione - Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli; [2]Divisione di Medicina Interna, Scienze Mediche e Chirurgiche - Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli; [3]PO Scarlato Scafati

Obiettivi. L'obiettivo di questo studio è stato stabilire le caratteristiche cliniche e immunologiche di una coorte multicentrica del Sud-Italia di pzz con SSc.
Metodi. Lo studio è stato condotto in maniera retrospettiva su una coorte di 895 pzz di SSc. I dati laboratoristici e clinici sono stati raccolti da un unico database della Campania e analizzati tramite mezzi descrittivi e di interferenza statistica (il test del Chi-quadrato per l'indipendenza, rischio relativo/RR). In questo studio è stata valutata la prevalenza di anticorpi anti-nucleari (ANA), anti-topoisomerasi (anti-TOPO I/anti-Scl70) e anticentromero (ACA), così come la loro associazione con fenotipi clinici specifici e con l'interessamento sistemico d'organo.
Risultati. I criteri di classificazione ACR/EULAR 2013 sono stati riempiti in tutti i casi. La durata media del follow-up è stata di 96,5 mesi. Il rapporto femmine:maschi era 7:1; con il 68% con la forma limitata (lcSSc) vs il 32% con forma diffusa (dcSSc). ANA sono risultati negativi in 1 pz. Gli autoanticorpi più frequentemente riscontrati sono stati gli ACA (57%), poi gli anti-Scl-70 (35%). Una relazione significativa è stata evidenziata tra anti-TOPO I e dcSSc ($p<0.0001$); i pzz con questi anticorpi hanno un rischio di almeno tre volte più alto di sviluppare un percorso diffuso durante il corso di malattia (RR=2,95; 95%Cl 1,62-4,86) e di coinvolgimento cardiaco (RR=2,42, 95% Cl 1,88-3,23) e fibrosi polmonare progressiva (RR=3,2 95% Cl 1,99-4,55); gli ACA si sono dimostrati un fattore di rischio statisticamente significativo (valore p<,0001) per lcSSc con un RR=2,6, 95% Cl: 1,92-2,34); e un fattore di rischio per ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (RR = 2,55, 95% Cl 1,25-3,48).
Conclusione. Questo studio evidenzia la forte associazione tra anti-TOPO I e dcSSc, così come la relazione tra ACA e lcSSc. Gli anti-TOPO-I è un fattore di rischio conosciuto per lo sviluppo di una fibrosi polmonare progressiva e per il coinvolgimento cardiaco e quindi questi pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati per il coinvolgimento interstiziale polmonare e la disfunzione cardiaca.

INDEX

PO:31:229

L'IDROSSICLOROCHINA NELLA SCLEROSI SISTEMICA: VALUTAZIONE RETROSPETTIVA MULTICENTRICA DEL SUO UTILIZZO IN DIVERSE FASI DI MALATTIA

F. Bonomi [1], I. Bisconti [2], I. Mallia [1], G. Pellegrino [3], G. Muolo [2], M. Salerno [2], S. Truglia [2], C. Barbetta [1], S. Peretti [1], S. Guiducci [1], V. Riccieri [2], S. Bellando Randone [1]

[1]Divisione di Reumatologia, Scleroderma Unit, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOU Careggi, Firenze;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Rheumatology Unit, Università Sapienza, Roma;
[3]UO Reumatologia, IRCSS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano

Introduzione. L'idrossiclorochina (HCQ) è un farmaco antimalarico che agisce interferendo sulle cellule dendritiche e monociti, acidificando gli endosomi e alterando i toll-like receptors, riducendo la risposta autoimmunitaria e la proliferazione cellulare tramite l'inibizione dell'autofagia. HCQ è utilizzato in numerose patologie reumatiche grazie alle sue proprietà immunomodulanti, per le quali viene spesso utilizzato anche nella sclerosi sistemica (SSc), nonostante ad oggi non ci siano prove di efficacia confermate su trial randomizzati.
Obiettivi. Valutare i fenotipi clinici dei pazienti sclerodermici trattati con HCQ e la drug retention rate a 5 anni.
Metodi. Questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico ha arruolato pazienti con diagnosi di SSc (criteri ACR/EULAR 2013) o di VEDOSS afferenti a due diversi centri di Reumatologia italiani, trattati con HCQ. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, relativi a comorbilità, profilo autoanticorpale, modified Rodnan Skin Score (mRSS), alterazioni videocapillaroscopiche e terapie concomitanti. Le valutazioni sono state effettuate all'inizio della terapia e a 6, 12, 24, 36 e 60 mesi.
Risultati. Sono stati arruolati 308 pazienti: 124 VEDOSS, 111 forme limitate di SSc, 30 forme diffuse e 43 sine scleroderma. Il 92% erano donne, con età mediana di 55 anni (IQR 45.25-65). La durata media di malattia per 283 pazienti era di 23.58 mesi (SD±55.38); 25 pazienti hanno introdotto HCQ in media 26.88 mesi (SD±22.79) prima della diagnosi. Il 96% dei pazienti aveva ANA positività; anti-centromero nel 62%, anti Scl70 nel 19%, antiRNA polimerasi III nel 4%. Le comorbilità includevano: storia di neoplasie (12%), neoplasia in corso (4%), tiroiditi autoimmuni (22%), dislipidemia (15%), ipertensione arteriosa (22%) e diabete mellito (5%). Al basale, il mRSS mediano era 0 (IQR 0-2), con il 94% dei pazienti che presentavano fenomeno di Raynaud, il 58% edema digitale, l'8% ulcere digitali e il 12% digital pitting scars. Xerostomia e xeroftalmia erano riferiti dal 28% e 32% dei pazienti, rispettivamente. Sintomatologia da reflusso era presente nel 40% dei pazienti, disfagia nel 14% e diarrea nel 5%. I dati capillaroscopici (disponibili per 203 pazienti) mostravano pattern early nel 31%, active nel 30% e late nel 5%. Tra le terapie concomitanti al basale: corticosteroidi (20%), csDMARDs (10%), bDMARDs (3%), terapia vasoattiva (51.3%). 53 pazienti hanno sospeso HCQ in 5 anni, soprattutto nei primi sei mesi (26 pazienti), principalmente per malessere generale (57.7%); 9 pazienti hanno avuto necessità di potenziare la terapia immunosoppressiva (Tabella 1).
Conclusioni. Nella nostra coorte, HCQ risulta essere una terapia inserita fin dall'esordio di malattia, soprattutto nelle forme VEDOSS e in quelle limitate di SSc, a scopo immunomodulante, mostrando un buon profilo di sicurezza e soddisfacente retention rate a 5 anni. La necessità di implementare terapia immunosoppressiva per progressione della malattia è stata rilevata solo nel 2.9% dei casi; tuttavia, l'efficacia del farmaco necessita conferma con trial randomizzati.

Tabella 1. Numero e cause di sospensione della terapia con HCQ in 308 pazienti VEDOSS/SSc dal T6 al T60 mesi

	T6 (n 308)	T12 (n 236)	T24 (n 194)	T36 (n 146)	T60 (n109)	T6-T60 (n308)
n° sospensioni terapia con HCQ, *n (%)*	26 (8.4)	13 (5.5)	7 (3.6)	5 (3.42)	2 (1.83)	53 (17)
CAUSA						
Allergia, *n (%)*	1 (3.8)	0	0	3 (60)	0	4 (1.3)
Sintomi GI, *n (%)*	2 (7.7)	2 (15.3)	0	0-0	0	4 (1.3)
Sintomi CV, *n (%)*	1 (3.8)	1 (7.7)	0	1 (20)	0	3 (0.98)
Malessere generale, *n (%)*	15 (57.7)	0	1 (14.3)	0 0	0	16 (5.2)
Maculopatia, *n (%)*	2 (7.7)	2 (15.3)	2 (28.6)	0-0	0	6 (1.9)
Peggioramento clinico, *n (%)*	3 (11.5)	5 (38.5)	1 (14.3)	0-0	0	9 (2.9)
Altro, *n (%)*	2 (7.7)	3 (23.1)	3 (42.8)	0-0	2 (100)	11 (3.6)
n° ripresa terapia con HCQ	0	2 (0.8)	4 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	8 (2.5)

INDEX

PO:31:230

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN SCLEROSI SISTEMICA: CARATTERIZZAZIONE DEI PATTERNS CLINICO-RADIOLOGICI E FORME PROGRESSIVE

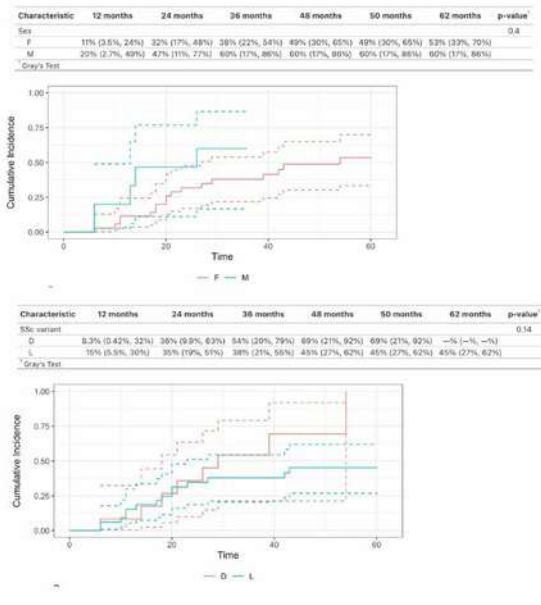
M. Reginato [1], A. Lo Monaco [1], A. Carnevale [2], L. Vietri [3], C. Garaffoni [1], A. Lotesoriere [1], E. Pollicelli [1], N. Roccia [2], T. Marchi [2], M. Govoni [1]

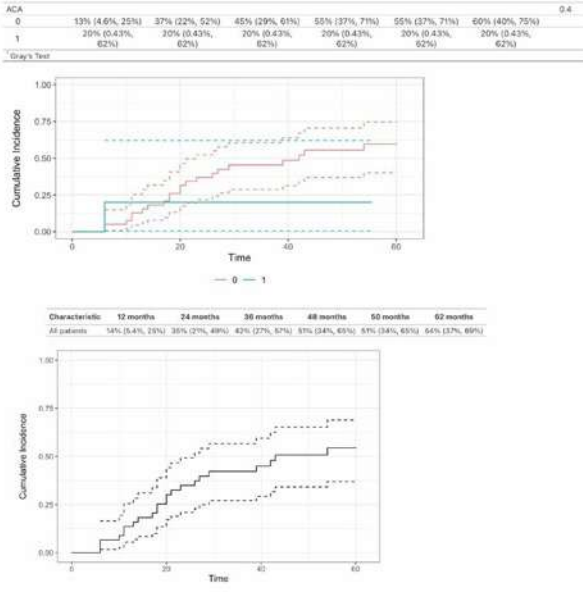
[1]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University Hospital St. Anna - Ferrara; [2]Radiology Unit, Radiology Department, University Hospital St. Anna - Ferrara; [3]Research Centre on Asthma and COPD, University Hospital St. Anna - Ferrara

L'obiettivo principale è stato quello di valutare la prevalenza di Fibrosi Polmonare Progressiva (FPP) estendendo a 72 mesi il tempo di osservazione dei pazienti e confrontarlo con il dato real-life ottenuto secondo le linee guida (12 mesi). L'obiettivo secondario era quello di valutare l'eventuale emergenza di fattori di rischio specifici per lo sviluppo della FPP. Dal portale ospedaliero sono stati estratti: dati anagrafici, sesso, data diagnosi SSc, variante, durata di malattia, data diagnosi ILD, HRCT-torace, FVC, FEV1, DLCO/sb, DLCO/va, terapia, positività autoanticorpale e numero di pazienti deceduti (783 pazienti con SSc).

Sono stati inclusi nello studio solo coloro con diagnosi di ILD che dal 01/01/2017 al 31/12/2023 avessero eseguito almeno due HRCT-torace ed almeno due prove di funzionalità respiratoria (n=46). L'analisi statistica è stata suddivisa in una parte descrittiva ed una di sopravvivenza. Quest'ultima è stata condotta sulla progressione funzionale, anche stratificando la popolazione per sesso, variante di SSc, positività autoanticorpale, pattern radiologico della interstiziopatia e durata di malattia. La percentuale di SSc-ILD con declino funzionale nei pazienti reclutati nello studio è stata del 52,2% (24 casi), dato superiore al gruppo EUSTAR (30%). La prevalenza di FPP è, invece, risultata essere del 32.6% (15 pazienti, rispetto ai 7 individuati real-life). Stratificando rispettivamente per subset, durata di malattia, sesso, pattern ILD e sierologia autoanticorpale, si sono ottenuti i seguenti risultati di incidenza cumulativa di progressione funzionale: dcSSc 69% (C.I. 95%; 21%-92%; p=0.14) vs. lcSSc 45% (C.I. 95%; 27%-72%; p=0.14); durata <=5 anni 49% (95% I.C. 23%-71%) vs. 50% (95% I.C. 21% - 73%) durata >5 anni, p=0.6; pazienti di sesso maschile 60% (95% I.C. 17%-86%) vs. 53% (95% I.C. 33% - 70%) del sesso femminile, massimo periodo di osservazione rispettivo (36 vs. 62 mesi), p=0.4; pattern NSIP 58% (95% I.C. 37%-74%) vs. pattern UIP 64% (95% I.C. 11%-92%), massimo periodo di osservazione rispettivo (62 vs. 38 mesi), p=0.4; ACA+ 20% (95% I.C. 0.43%-62%) vs. 60% (95% I.C. 40% - 75%) ACA-.

I fattori di rischio che emergono per sviluppo di FPP sembrano essere la forma diffusa di malattia, la presenza dell'autoanticorpo Scl-70 e il sesso maschile; il pattern radiologico non sembra influenzare l'outcome. Nel nostro studio il paziente ACA+ sembra essere a rischio ridotto di sviluppare sia ILD che FPP. Riuscire a profilare il paziente sclerodermico fin dall'esordio rispetto alle caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche faciliterebbe la stratificazione prognostica, il timing del follow up e dell'intervento terapeutico, senza attendere che la progressione sia dimostrata da una progressione funzionale e quindi perdita irreversibile di volume polmonare.





INDEX

PO:31:231

ANALISI E CARATTERIZZAZIONE DELLE NEOPLASIE MALIGNE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

A. Morciano, R. Bixio, M. Appoloni, F. Mastropaolo, F. Pistillo, M. Rossini, L. Idolazzi
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

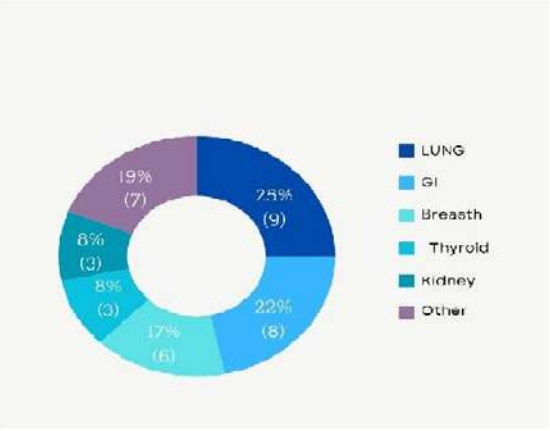
Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) presentano un rischio aumentato di sviluppare patologie neoplastiche maligne che ne rappresentano una delle principali cause di mortalità. In questo lavoro si intende descrivere le caratteristiche cliniche e istologiche delle neoplasie di una coorte di pazienti con SSc e indagare possibili fattori clinici associati al loro sviluppo.
Materiali e metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente pazienti affetti da SSc afferenti ai nostri servizi negli ultimi 7 anni per individuare quelli che presentassero una storia di neoplasia maligna. I dati clinici sono stati recuperati dalle cartelle elettroniche dei pazienti.
Risultati. Su un totale di 252 pazienti valutati, sono stati individuati 32 pazienti (12.7%) con storia di neoplasia maligna. Le principali caratteristiche cliniche di questa coorte sono riassunte in Tabella 1. L'età media alla diagnosi di neoplasia è di 57.2±15.2 anni, nel 93.7% dei casi dopo la diagnosi di SSc (media 11.1±7.4 anni), mentre in due pazienti prima della diagnosi di SSc (4 e 6.7 anni). Gli organi primitivamente più interessati (Figura 1) sono risultati polmone (25%) e tratto gastrointestinale (21.9%) e le tipizzazioni istopatologiche più frequenti adenocarcinoma (37%) e carcinomi squamosi (12.5%). La maggioranza dei pazienti con neoplasia polmonare presentava un quadro di interstiziopatia polmonare (ILD) (87.5%) e storia di tabagismo (75%), mentre nei pazienti con neoplasie non polmonari l'incidenza di ILD e tabagismo era minore (12.5% e 20.8%). Dieci pazienti (31%) della nostra coorte sono deceduti per cause secondarie alla neoplasia, con una mortalità del 50% nei pazienti con neoplasia polmonari.
Conclusioni. I pazienti affetti da SSc presentano una frequenza aumentata di neoplasie e ne costituiscono una causa rilevante di mortalità. Le neoplasie polmonari sembrano essere le più frequenti in questa patologia, con ILD e tabagismo come possibili fattori di rischio.

Tabella 1. Dati clinici e demografici della coorte dei pazienti affetti da SSc con neoplasia maligna

Età, media diagnosi SSC ±DS (anni)		50.2±14.9
Età all'esordio di neoplasia, media ± DS (anni)		57.2±15.5
Donne, n (%)		25 (78.1)
Fumatori, n (%)		10 (31.3)
Autoanticorpi, (%)		
	anti-Scl70	10 (33.3)
	anti-centromero	12 (40)
	altri	8 (26.6)
Ulcere digitali, n (%)		12 (38.7)
ILD, n (%)		11 (34.4)
Neoplasie, n (%)*		
	Polmone	9 (28.13)
	Gastro-intestinale	8 (25)
	Mammella	6(18.3)
	Tiroide	3 (9.4)
	Rene	3 (9.4)
	Ematologico	2 (6.2)
	Endometrio	1 (3.1)
	Osso	1 (3.1)
	Vulva	1 (3.1)
	Vie aeree superiori	1 (3.1)

* totale >100%, in quanto alcuni pazienti hanno sviluppato più di una neoplasia

Legenda: DS=deviazione standard; ILD=interstiziopatia polmonare; n=numero



INDEX

PO:31:232

PRESENTAZIONE CLINICA, TERAPIA E PROGNOSI DELLA CARDIOMIOPATIA SCLERODERMICA: ESPERIENZA DI UNA COORTE MONOCENTRICA

B. Moccaldi, M. Binda, A. Cuberl, M. Favaro, A. Doria, E. Zanatta
Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova

Scopo del lavoro. Lo studio mira a descrivere le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e radiologiche di una coorte di pazienti affetti da cardiomiopatia sclerodermica (SSc-pHI) all'esordio, le terapie effettuate e la loro evoluzione clinica.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi retrospettivamente nello studio pazienti adulti affetti da sclerosi sistemica (criteri ACR/EULAR 2013) seguiti dal 2018 al 2023, con evidenza di SSc-pHI secondo la recente definizione e con un follow-up di almeno 12 mesi. All'esordio di SSc-pHI sono stati raccolti dati clinici, elettro- (ECG) ed ecocardiografici e di risonanza magnetica cardiaca (c-MRI). Durante il follow-up, la funzione cardiaca è stata valutata attraverso marcatori sierici, ECG, ecocardiografia e c-MRI, quando possibile. Abbiamo valutato la mortalità e la prevalenza di complicanze severe della SSc-pHI: aritmie maggiori, impianto di ICD, scompenso cardiaco e trapianto cardiaco.
Risultati. Sono stati inclusi 14 pazienti (64% maschi, 71% con forma cutanea diffusa e 61% con anticorpi anti-topoisomerasi I positivi). L'età media all'esordio della SSc-pHI era di 53.1 ±13.6 anni, con una durata di malattia mediana di 4.5 (1,25-11,3) anni. All'esodio, il 71% dei pazienti presentava rialzo di troponina ed il 42% di BNP o NT-proBNP. Soltanto il 36% dei pazienti era sintomatico (1 paziente dolore toracico, 1 cardiopalmo, 2 dispnea e 1 sincope). Il 72% di pazienti presentava anomalie dell'ECG, nella maggior parte dei casi (63%) un ritardo di conduzione intraventricolare. Al monitoraggio ECG nelle 24 ore, 3 pazienti (21%) presentavano >500 extrasistoli ventricolari, 1 di questi con run di tachicardia ventricolare non sostenuta. Cinque pazienti (36%) avevano riscontri patologici all'ecocardiografia basale: disfunzione ventricolare destra senza segni di ipertensione polmonare in 2 casi, ipocinesia del ventricolo sinistro in 3, di cui 2 con ridotta frazione di eiezione; una disfunzione diastolica ventricolare sinistra era presente in 4/5 pazienti. La c-MRI basale è stata eseguita in 13 pazienti: tutti presentavano fibrosi miocardica (isolata del ventricolo sinistro in 9 pazienti, del ventricolo destro in 1 e biventricolare in 2), mentre 4 pazienti avevano edema miocardico. Quattro pazienti ricevevano boli di glucocorticoidi; tutti i pazienti venivano trattati con micofenolato mofetile, in monoterapia o in combinazione con rituximab (5 pazienti) o tocilizumab (2 pazienti). A 12 mesi, si osservava una significativa riduzione (>50%) dei valori di troponina rispetto al basale in 6 casi, mentre i riscontri ecocardiografici e di c-MRI non differivano significativamente rispetto al basale. La mortalità al termine del follow-up era del 28%, con un decesso (7%) secondario alla SSc-pHI; 2 pazienti hanno ricevuto l'ICD in prevenzione primaria, 1 paziente ha presentato un'aritmia maggiore ed 1 paziente un ricovero per scompenso cardiaco acuto.
Conclusioni. La presentazione clinica della SSc-pHI è variabile ed il suo inquadramento richiede una valutazione multiparametrica. La terapia immunosoppressiva sembrerebbe prevenire la progressione e stabilizzare la funzionalità cardiaca.

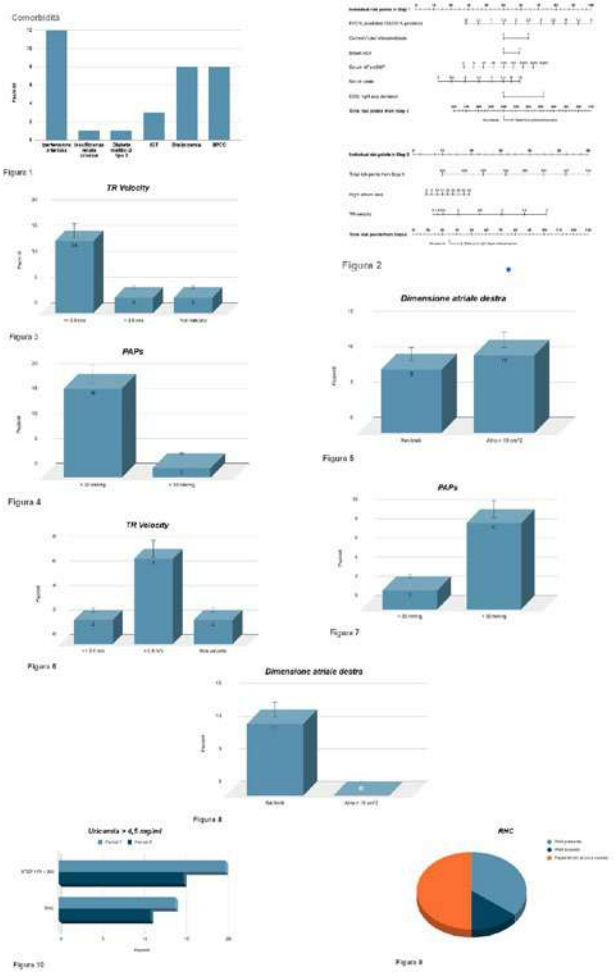
INDEX

PO:31:233

L'IPERTENSIONE POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA NELLA PRATICA CLINICA DELL'ALGORITMO DETECT APPLICATO AD UNA POPOLAZIONE MONOCENTRICA

F. Troiano [1], M. Di Penta [2], E. Sabatini [2], P. Del Biondo [3], E. Celletti [2], F. Cipollone [3]
[1]Scuola di Specializzazione in Geriatria - Università G. D'Annunzio, Chieti; [2]UOS Reumatologia - Istituto di Clinica Medica - Ospedale SS Annunziata, Chieti; [3]Istituto Clinica Medica - Università G. D'Annunzio, Chieti

Un coinvolgimento del parenchima e della circolazione polmonare può complicare la sclerosi sistemica (Ssc), sviluppandosi in qualsiasi momento della malattia. L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una condizione che può determinare un'insufficienza ventricolare destra e il decesso del paziente. Differenti algoritmi sono utilizzati nello screening della PAH-SSc relata. Tale studio ha valutato l'efficacia predittiva dell'algoritmo DETECT nella pratica clinica, applicato ad una popolazione monocentrica di pazienti sclerodermici.
Abbiamo arruolato 31 pazienti con Ssc afferenti al nostro Centro. Essi hanno effettuato esami ematici, videocapillaroscopia, spirometria con DLCO, ECG. Sulla base dell'algoritmo DETECT, un iniziale punteggio di soglia (STEP1) >300 indirizzava il paziente ad ecocardiografia. Tuttavia, abbiamo eseguito un ecocardiogramma a prescindere dal cutoff dello STEP1 per valutare l'efficacia predittiva del DETECT. In base a dimensione dell'atrio destro e velocità di rigurgito transtricuspidalico (TR velocity), è stato individuato un valore soglia di 35 (STEP2) oltre il quale la paziente era candidabile a cateterismo cardiaco destro (RHC).
Tutte le pazienti erano femmine con età media di 70.5 anni. Le comorbilità presentate sono riassunte in Figura 1.
Alla videocapillaroscopia, 3 pazienti presentavano sclerodermia pattern late, 28 un pattern early. Allo STEP1 dell'algoritmo, 20 pazienti presentavano un punteggio >300 e 11 un punteggio <300.
Tra i 20 soggetti con score >300, abbiamo osservato: 14 pazienti con TR velocity 2,8 m/s; 3 con valori <2,8 m/s; 3 non hanno stimato i valori di TR velocity; 18 pazienti presentavano PAPs >30 mmHg; 2 pazienti PAPs <30 mmHg; 9 presentavano atrio destro nei limiti; 11 pazienti presentavano atrio destro >19 cm^2.
Tra gli 11 pazienti con score <300, abbiamo riscontrato: 2 pazienti con TR velocity 2,8 m/s; 7 con TR velocity <2,8 m/s; 2 non hanno stimato i valori di TR velocity; 2 pazienti con valori di PAPs stimata >30 mmHg; 9 individui con valori < 30 mmHg; 11 con dimensioni dell'atrio destro nei limiti; nessuno con dimensioni dell'atrio destro >19 cm^2.
14 pazienti della coorte dei 20 soggetti con punteggio >300 nello STEP1 risultavano candidabili ad RHC: 5 mostravano parametri emodinamici compatibili con diagnosi di PAH; 7 pazienti in attesa dell'esecuzione dell'indagine; 2 negativi.
Il 45,2% dei soggetti esaminati (ed il 70% con punteggio >300 allo STEP1) è stato inviato a RHC, documentando una PAH nel 16,1% dei casi e nel 35,7% del totale dei pazienti indirizzati a RHC. Nei pazienti con punteggio di STEP1<300, nel



63,6% dei casi sono stati riscontrati bassi valori di TR velocity e nell' 81,8% dei casi valori di PAPs<30 mmHg.
L'algoritmo DETECT rappresenta un valido strumento per individuare con maggior precisione i pazienti sclerodermici a più alto rischio di PAH, per una tempestiva terapia.

INDEX

PO:32:234 - PO:32:251 SESSIONE POSTER

SCLERODERMIA (IV)

INDEX

PO:32:234

CORRELAZIONI TRA LE MANIFESTAZIONI CLINICHE E IL RAPPORTO PIASTRINE/ LINFOCITI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

S. Marrone, A. Citarella, M. De Luca, C. Visconti, F. Farina, C. Volpicelli, L. Cortese, F. Ciccia, G. Cuomo
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Il rapporto tra piastrine e linfociti (PLR) è considerato un nuovo marker infiammatorio. Sono in corso diversi studi per valutare markers oggettivi e semplici come questo (1). In questo studio, abbiamo mirato a identificare la possibile relazione tra PLR e le caratteristiche cliniche nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc).
Materiali e metodi. Il nostro studio si basa su un'analisi retrospettiva. Abbiamo raccolto in un database le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti con SSc. Centodiciotto (113 donne; 24 con sclerosi sistemica diffusa) sono stati arruolati e consecutivamente sono state valutate le correlazioni. Abbiamo considerato la correlazione tra PLR e il subset di malattia, lo skin score, le ulcere, pitting scars, la fibrosi polmonare all' HRCT, i parametri respiratori (FVC, DLCO), PAPs, l'indice di attività, durata di malattia (2). Il test t di Student è stato utilizzato per confrontare le medie, e le correlazioni tra variabili sono state valutate mediante il test di correlazione di Spearman.
Risultati. Le caratteristiche epidemiologiche e cliniche sono riportate nella tabella 1. L'analisi di correlazione statisticamente significativa è riassunta nella tabella 2: PLR vs subset, skin score, activity index, durata di malattia ed FVC. Non sono state trovate correlazioni tra altri parametri e PLR
Conclusioni. I valori di PLR sono correlati con il subset di malattia, lo skin score, activity index, durata di malattia ed FVC. Questi risultati possono servire come marker infiammatorio nell'attività e/o gravità nei pazienti con SSc.

Tabella. 1 caratteristiche epidemiologiche e cliniche	
	Pazienti n=118
Età (anni)±ds	59.02±13.53
Sex (M/F)	5/113
Durata di malattia ±ds	16.63±11.40
PLT ± ds	261,26±78,91
PLR, mean ± ds	0.156±0.09
Skin score ± ds	4,059±7,10
DLCO % of predict, mean ±ds	76.88±23.02
PAPs mmHg, ±ds	24,86±15,11
Ulcers (si/no)	10/108
Pitting scars (si/no)	39/79
Subset cutaneo (L/D)	94/24
Fibrosis on HRCT (si/no)	17/35
Activity index, ±ds	1.62±1.49

		Subset*	Skin score*	Activity index*	Durata di malattia *	FVC*
PLR	r value	0,223	0,32	0,26	0,21	-0,19
	p value	0,013	0,0004	0,046	0,023	0,46

Tabella. 2 Analisi di correlazione tra PLR e subset, skin score, activity index, durata di malattia e FVC
*significativo

INDEX

PO:32:235

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON ANALOGHI DELLE PROSTACICLINE SULLE MANIFESTAZIONI VASCOLARI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA, RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

N. Italiano, F. Di Pasquale, F. Sensini, P. Cipriani, P. Ruscitti
Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi de L'Aquila

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia autoimmune caratterizzata da complicanze vascolari la cui gestione terapeutica non è ancora pienamente standardizzata. In questo contesto, agenti vasodilatatori come gli analoghi delle prostacicline, ad esempio l'iloprost, possono essere utilizzati nella gestione di tali manifestazioni. Lo scopo del nostro lavoro è stato valutare l'incidenza delle complicanze vascolari (i.e., ulcere ischemiche digitali, fenomeno di Raynaud necrotizzante, ipertensione arteriosa polmonare e crisi renale sclerodermica) associate alla sclerosi sistemica nei pazienti trattati continuativamente con terapia infusionale mensile con iloprost, e confrontare i risultati con i dati disponibili in letteratura, in particolar modo con i dati EUSTAR.
Materiali e metodi. Abbiamo revisionato le cartelle cliniche di 102 pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per SSc, seguiti dal nostro centro da Gennaio 2004 a Gennaio 2024 e trattati con terapia infusionale mensile con iloprost per almeno 1 anno.
Risultati. Dei 102 pazienti analizzati, 96 erano donne e 83 (81.4%) presentavano anticorpi specifici di malattia (26.5% anticorpi anti-topoisomerasi I, 54.0%, anticorpi anti-centromero). Prima dell'inizio della terapia con iloprost, 59 dei 102 pazienti presentavano complicanze vascolari, in particolar modo 56 presentavano ulcere ischemiche digitali (54.9%), 11 fenomeno di Raynaud necrotizzante (10.8%), 9 ipertensione arteriosa polmonare (8.8%), 1 crisi renale sclerodermica (0.9%). La durata media del trattamento con iloprost è stata di 6.4±5.0 anni. Durante il periodo di trattamento sono stati registrati cumulativamente 30 nuovi casi di ulcere digitali (29.4%), tutti casi non complicati e caratterizzati da una bassa severità; sono stati registrati 6 nuovi casi di ipertensione arteriosa polmonare (5.8%); non è stato registrato nessun nuovo caso di fenomeno di Raynaud necrotizzante o di crisi renale sclerodermica. Il tasso di incidenza di queste complicanze considerando 656.2 persone-anno, è stata stimata essere di 4.5•100 (4.2-4.8) per le ulcere ischemiche digitali e di 0.9•100 (0.8-0.9) per l'ipertensione arteriosa polmonare. Questi risultati possono suggerire descrittivamente una minore incidenza di complicanze vascolari nei pazienti trattati continuativamente con iloprost rispetto ai dati presenti in letteratura. Secondo i dati EUSTAR, approssimativamente, la frequenza attesa delle ulcere digitali sarebbe circa del 50% nei pazienti con sclerosi sistemica, del 13% per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa polmonare e del 10% per la crisi renale sclerodermica.
Conclusioni. I pazienti con SSc trattati continuativamente con terapia infusionale mensile con iloprost presentano una bassa incidenza cumulativa di complicanze vascolari, incidenza che sembrerebbe essere inferiore rispetto ai dati presenti nella letteratura corrente. Ulteriori studi sono necessari per chiarire la frequenza ottimale della terapia con iloprost nei pazienti con SSc.

INDEX

PO:32:236

CORRELAZIONI TRA MANIFESTAZIONI CLINICHE E RAPPORTO TRA NEUTROFILI E LINFOCITI NEL PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA

M. Brancaccio, A. Citarella, I. Sorriso, C. Parlati, C. Iandoli, D. Perretta, F. Ciccia, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo. Il rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR) è considerato un nuovo marcatore di infiammazione. Attualmente sono in corso studi finalizzati ad individuare marcatori oggettivi e facilmente obiettivabili.
Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare la possibile relazione tra NLR e le caratteristiche cliniche nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc).
Metodi. Il nostro studio si basa su un'analisi retrospettiva. Abbiamo raccolto in un database le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti con SSc. Per analizzare le correlazioni sono stati arruolati centodiciotto pazienti (113 donne; 24 con sottotipo diffuso) con SSc. Abbiamo considerato la correlazione con NLR e durata di malattia, skin score, ulcere, cicatrici puntiformi, fibrosi alla HRTC, parametri respiratori (FVC, DLCO), PAPs e activity index. Il test t di Student è stato utilizzato per confrontare le medie. Le correlazioni tra le variabili sono state valutate con il test di correlazione di Spearman.
Risultati. Le caratteristiche sociodemografiche e cliniche sono riportate nella tabella 1. L'analisi delle correlazioni statisticamente significative è riassunta nella tabella 2: NLR vs skin score, PAPs, subset, activity index, FVC. L'analisi delle correlazioni tra NLR e durata della malattia è stata considerata non del tutto significativa. Non sono state riscontrate correlazioni tra altri parametri e NLR.
Conclusione. I valori di NLR sono risultati negativamente correlati con FVC e positivamente correlati con il valore di PAPs, skin score, activity index e subset. Il livello di NLR potrebbe servire come marcatore infiammatorio nei pazienti con SSc.

Tabella 1. Caratteristiche sociodemografiche e cliniche

Pazienti n=118	
Età (anni) media ± sd	59.02±13.53
Sesso (M/F)	5/113
Durata della malattia (anni) media ± sd	16.63±11.40
NLR, media ± sd	2.40±1.81
Skin score, media ± sd	4.059±7.10
Subset (Limitato/Diffuso)	(94/24)
DLCO % del previsto, media ± sd	76.88±23.02
PAPs mmHg, media ± sd	24.86±15.11
Ulcere (si/no)	10/108
Cicatrici puntiformi (si/no)	39/79
Indice di attività, media ± sd	1.62±1.49

Tabella 2. Analisi delle correlazioni tra NLR e FVC, skin score, subset, PAPs, activity index e durata della malattia.

		Skin score	Subset	PAPs	Activity index	FVC	Durata malattia*
NLR	r value	0.30	0.27	0.24	0.28	-0.33	0.18
	p value	0.0009	0.0029	0.0085	0.0019	0.0005	0.052

*quite significant

INDEX

PO:32:237

UTILIZZO DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA CON POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-CENTROMERO: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

M. Salerno [1], I. Bisconti [1], M. Cadar [1], F.R. Di Ciommo [1], G. Pellegrino [2], D.M. Reza Beigi [1,3], E. Platania [1], J. Landro [1], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]

[1]Unità di Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano; [3]Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei

Scopo del lavoro. Nella sclerosi sistemica (ScS) è possibile riscontrare specifici autoanticorpi, spesso associati ad un diverso fenotipo. Gli anticorpi anti-centromero (ACA) sembrerebbero associati a una forma meno severa di malattia. I farmaci immunosoppressori (IS) sono più frequentemente utilizzati nei pazienti con positività per anticorpi anti-Scl70. Tuttavia, anche i pazienti ACA+ possono necessitare di tali trattamenti, in base alla presentazione clinica e alle complicanze sviluppate. L'obiettivo di questo studio è descrivere, in maniera retrospettiva, una coorte di pazienti ACA+ al momento dell'introduzione degli IS, valutandone la tollerabilità e le cause di sospensione durante il follow-up.

Materiali e metodi. Abbiamo selezionato, dalla nostra coorte di 613 pazienti affetti da ScS, 273 soggetti ACA+, tra i quali abbiamo identificato 36 pazienti trattati con IS (13%), dei quali abbiamo registrato retrospettivamente le principali caratteristiche cliniche, strumentali e le terapie all'introduzione del primo IS (T0). Abbiamo inoltre valutato i dati riguardo al numero di IS utilizzati, la durata, le indicazioni e la tollerabilità della terapia durante i successivi follow-up.

Tabella 1. Principali caratteristiche clinico-demografiche e strumentali a T0 dei 36 pz con SSc ACA positivi

Età (media±DS) (anni)	56 ±12.57
Durata malattia (mediana IQR) (anni)	1.5 (0 - 4.75)
Forma Limitata N (%)	31 (86)
Forma Diffusa N (%)	5 (14)
mRSS (mediana IQR)	6 (4 – 6.75)
Puffy fingers N (%)	18 (50)
Sclerodattilia N (%)	22 (61)
Ulcere digitali N (%)	5 (14)
Pitting scars N (%)	4 (11)
Teleangectasie N (%)	14 (39)
Calcinosi N (%)	4 (11)
Xerostomia N (%)	11 (31)
Xeroftalmia N (%)	13 (36)
MRGE N (%)	23 (64)
Artralgie N (%)	24 (67)
Artrite N (%)	12 (33)
ILD N (%)	8 (22)
Videocapillaroscopia	
Non specifica N (%)	6 (17)
Scleroderma pattern N (%)	30 (83)
- Early N (%)	18 (50)
- Active N (%)	6 (17)
- Late N (%)	6 (17)
Terapia in atto	
Glucocorticoidi N (%)	11 (31)
Idrossiclorochina N (%)	8 (22)
Pentossifillina N (%)	4 (11)
Calcio antagonisti N (%)	11 (31)
Iloprost N (%)	4 (11)
Ac. Acetilsalicilico N (%)	11 (31)
Inibitori di pompa protonica N (%)	22 (61)
Inibitori della fosfodiesterasi 5 N (%)	1 (3)
Antagonisti del recettore per le endoteline N (%)	2 (6)

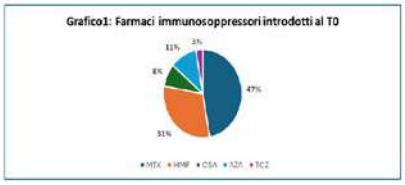


Tabella 2. Farmaci immunosoppressori utilizzati nei 36 pz con SSc ACA positivi

Numero immunosoppressori	Pazienti (N - %)	Farmaci	Pazienti (N - %)
1	25 - 70	MMF	10 - 40
		MTX	12 - 48
		AZA	2 - 8
		CSA	1 - 4
2	8 - 22	AZA, MTX	5 - 63
		CSA, AZA	1 - 13
		MTX, MMF	1 - 13
		MTX LEF	1 - 13
3	2 - 5	AZA, MTX, MMF	1 - 50
		CSA, MTX, MMF	1 - 50
>3	1 - 3	TCZ, AZA, ABA, MTX	1 - 100

Tabella 3. Modifiche terapeutiche (N 51): nuovi farmaci introdotti, indicazioni e cause di sospensione al T0 e durante il follow-up nei 36 pz con SSc ACA +

Farmaco Immunosoppressore	N-%	Indicazione di Trattamento (N-%)		Sospensione (N-%)	Causa di Sospensione (N-%)	
Metotrexate	22 - 43	Interessamento cutaneo	10 - 45	7 - 32	Nausea	4 - 57
		Artralgia-artrite	12 - 55		Infezioni ricorrenti	1 - 14
					Prurito	1 - 14
					Rialzo enzimi epatici	1 - 14
Ciclosporina	3 - 6	Interessamento cutaneo	1 - 33	3 - 100	Ipertensione	2 - 67
		Artralgia-artrite	1 - 33		Perdita efficacia	1 - 33
		Uveite posteriore	1 - 33			
Micofenolato	13 - 25	Interessamento cutaneo	1 - 8	2 - 15	Complicanza infettiva	2 - 100
		Artralgia-artrite	3 - 23			
		ILD	6 - 46			
		PAH	2 - 15			
		Neuromielite ottica	1 - 8			
Azatioprina	10 - 20	Interessamento cutaneo	3 - 30	3 - 30	Perdita efficacia	1 - 33
		Artralgia-artrite	5 - 50		Insorgenza dispnea	1 - 33
		ILD	1 - 10		piastrinopenia	1 - 33
		Interessamento gastrointestinale	1 - 10			
Tocilizumab	1 - 2	Artralgia-artrite	1 - 100	1 - 100	Perdita efficacia	1 - 100
Leflunomide	1 - 2	Artralgia-artrite	1 - 100	0 - 0		
Abatacept	1 - 2	Artralgia-artrite	1 - 100	0 - 0		

INDEX

Risultati. I 36 pazienti (M/F 3/33) presentavano al T0 un'età media di 56 anni (DS±12.57) e una durata di malattia mediana di 1.5 anni (IQR 0-4.45). In Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche clinico-demografiche e strumentali dei pazienti, incluse le terapie in atto al momento dell'introduzione di IS.
Il methotrexate (MTX) è stato introdotto come primo IS nel 47% dei casi, mentre il micofenolato mofetile (MMF) nel 31% (grafico 1). La durata mediana del primo IS è stata di 3 anni (IQR 1-6).
Nel follow-up (mediana di 4,5 anni, IQR 2-7), dei 36 pazienti il 70% ha utilizzato un solo IS (Tabella 2), mentre il 30% ha subito una o più modifiche della terapia immunosoppressiva, per un totale di 51 modificazioni. La durata mediana di utilizzo degli IS è stata di 3,5 anni (IQR 2-6.75).
In tabella 3 sono descritte le modifiche terapeutiche avvenute dal T0 e durante tutto il follow-up con indicazioni e cause di sospensione. Il MTX è stato prescritto nel 55% dei casi per coinvolgimento articolare e il MMF nel 46% per la malattia polmonare interstiziale. La nausea ha causato la sospensione del MTX nel 57% dei casi, mentre le infezioni sono state l'unica complicanza riportata per il MMF.
Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono che gli IS sono utilizzati, seppur in percentuale contenuta, anche nei pazienti con ScS ACA+. Da questo studio emerge la possibilità di gestire questi casi efficacemente anche attraverso un'attenta selezione e monitoraggio dei singoli trattamenti, che andrebbero sempre personalizzati, non in base alla specificità anticorpale ma alla clinica per la prevenzione delle eventuali complicanze. Studi futuri su casistiche più ampie e disegni prospettici saranno necessari per confermare questi risultati e ottimizzare le diverse strategie terapeutiche.

INDEX

PO:32:239

INCREASED PATIENT-REPORTED DISEASE BURDEN, MEASURED BY THE EULAR SYSTEMIC SCLEROSIS IMPACT OF DISEASE (ScleroID) QUESTIONNAIRE, IS ASSOCIATED WITH DISEASE SUBSET AND DURATION: RESULTS OF AN ITALIAN MULTICENTRIC STUDY

E. Pedretti [1], L. Moschetti [1], E. Piovani [1], C. Barison [1], E. Manzoni [1], E. Platania [2], I. Bisconti [2], F. Bonomi [3], C. Coccia [3], S. Peretti [3], V. Batani [4], V. Riccieri [2], S. Bellando Randone [3], C. Campochiaro [4], G. De Luca [4], M. Matucci Cerinic [4], F. Franceschini [1], M.G. Lazzaroni [1], P. Airò [1]

[1]Scleroderma Unit, Rheumatology Unit - ERN ReCONNET, ASST Spedali Civili and University of Brescia; [2]Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza University of Rome; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Rheumatology, AOUC & Scleroderma Unit, Florence; [4]UnIRAR, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; Vita-Salute San Raffaele University, Milan

Background. Systemic sclerosis (SSc) is a progressive multi-organ disease with patient-to-patient variability. The recently developed EULAR Systemic Sclerosis Impact of Disease (ScleroID) questionnaire (1) aimed to capture SSc burden relevant to patients.

Objectives. To evaluate the correlation of ScleroID with SSc features in a multicentre Italian cohort.

Methods. An Italian version of ScleroID was administered to consecutive SSc patients (2013 ACR/EULAR criteria) attending 4 Scleroderma referral centres (November 2022-April 2024). ScleroID score is obtained from the weighted sum of 10 domains (each one scored 0-10).

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) was used as comparator. Comorbidities were measured by age-modified Charlson Comorbidity Index (CCI). Correlations were analysed through Spearman coefficient (rs).

A subgroup of patients received a second administration of the questionnaire (T1) 6-12 months after the baseline (T0). Disease progression was assessed using predefined criteria (Table 1).

Results. Among 453 SSc patients enrolled (Table 2), median ScleroID global score at T0 was 3.6 (IQR 1.8-5.2), with the highest score [5 (2-7)] in Raynaud's phenomenon, hand function and fatigue domains.

ScleroID showed significant positive correlation with HAQ-DI (rs:0.52, p<0.001), CCI (rs:0.13, p=0.006) and disease du-

Table 1 Disease Progression Criteria

New occurrence of scleroderma renal crisis*
Progression of previous ILD: pFVC ≤ 80% with a reduction of ≥ 10% or 5% in pFVC and ≥ 10% reduction in pDLCO within one year*
New ILD onset: HRCT showing new ILD onset and pFVC% ≤ 80%*
New left heart failure onset: EF≤ 45%, requiring appropriate therapy*
New PAH onset: confirmed by right heart catheterization, requiring appropriate therapy*
First appearance of digital ulcers
Increase in mRSS of at least 4 points and ≥ 25%
Need for a new medication: immunosuppressant, vasoactive (*e.g.* prostanoids, ERA, PDE5i), antifibrotic

EF, ejection fraction; ERA, endothelin receptor antagonist; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease; mRSS, modified Rodnan skin score; PAH, pulmonary arterial hypertension; pDLCO, predicted diffusing capacity for carbon monoxide; pFVC, predicted forced vital capacity; PDE5i, phosphodiesterase-5 inhibitors * as defined by the CRISS responder index (Khanna D et al. Arthritis Rheumatol, 2016)

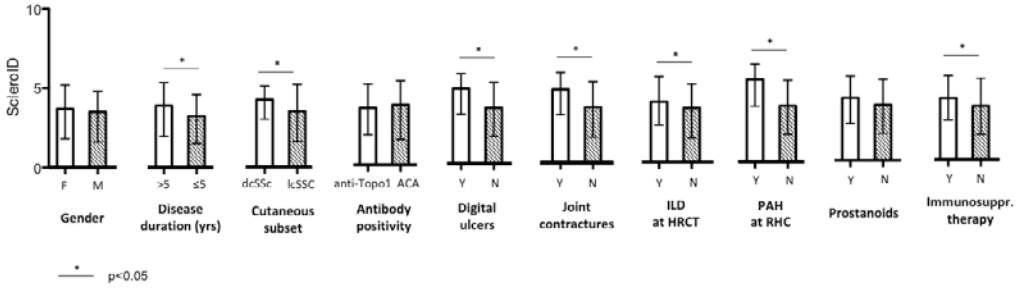
Table2 Clinical characteristics of Systemic Sclerosis patients at baseline (T_0) and at follow-up visits (T_1)

	Patients at T_0 (n=453)	Patients at T_1 (n=128)
Female	414 (91)	118 (92)
Age (yrs)	63 (53-72)	62 (54-73)
Disease duration (yrs)	9.5(5-16)	10 (5-19)
Anti-Topo-1 positivity	131 (29)	43 34)
dcSSC	80 (18)	28 (22)
mRSS	2 (0-5)	4 (2-6)
Current digital ulcers	57 (13)	21 (16)
Digital ulcer ever	177 (39)	53 (41)
Joint contractures	68 (15)	26 (20)
ILD detected by HRCT	160 (35)	49 (38)
EF, %	60 (60-65)	60 (57-64)
PAH confirmed by RHC	18 (4)	5 (4)
Scleroderma renal crisis	12 (3)	5 (4)
Oesophageal/Gastrointestinal involvement	347 (77)	101 (79)
Immunosuppressants	151 (33)	49 (38)
Prostanoids	112 (25)	27 (21)
HAQ-DI	0.5 (0-1.5)	0.5 (0.1-1)
CCI	3 (2-5)	4 (3-6)

Anti-Topo-1, anti-topoisomerase-1 antibodies; CCI, Charlson Comorbidity Index; dcSSC, diffuse cutaneous disease; EF, ejection fraction; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HRCT, high resolution CT; ILD, interstitial lung disease; mRSS, modified Rodnan Skin Score; PAH, Pulmonary arterial hypertension; RHC, right-heart catheterization; yrs, years
Continuous variables: median (IQR); categorical variables: number/number of available data (%)

INDEX

Figure1 Comparison of ScleroID global score in different subgroups according to clinical-demographic features by univariate analysis



ACA, anti-centromere antibodies; anti-Topo-1, anti-topoisomerase-1 antibodies; dcSSC, diffuse cutaneous disease; F, femare; HRCT, high resolution CT; ILD, interstitial lung disease; lcSSC, limited cutaneous disease; M, male; N, no; PAH, Pulmonary arterial hypertension; RHC, right-heart catheterization, Y, yes; yrs, years. Continuous variables: median (IQR), compared with Mann-Whitney U test, p< 0.05 was considered significant

Table3 Comparison of ScleroID global score at T_0 and T_1 in patients worsened/not worsened

	ScleroID scores at T_0	ScleroID scores at T_1	p value
Worsened (11, 9%)	3.5 (0.8-4.3)	3.9 (1.9-5.5)	0.148
Not worsened (117, 91%)	4.1 (2.6-5.3)	4.1 (2.6-5.8)	0.259

Continuous variables: median (IQR), compared with Wilcoxon signed rank test, p< 0.05 was considered significant

ration (rs:0.14, p=0.002) while negative with pFVC% (rs:-0.17, p<0.001) and pDLCO% (rs:-0.15, p=0.002).
Higher scores were found in patients with longer disease duration and more severe organ involvement (Figure1).
In multivariate analysis, disease duration (OR 1.04, 95% CI 1.0 to 1.1, p=0.002), diffuse cutaneous involvement (OR 1.9, 95% CI 1.1 to 3.2, p=0.01) and CCI (OR 1.2, 95% CI 1.0 to 1.4, p=0.02) were independently associated with ScleroID scores, whereas age, gender and CCI were not.
128 patients with longitudinal evaluation (Table 2): median overall ScleroID score at T1 was 4.0 (2.6-5.7), showing a good correlation with baseline score (rs:0.74, p<0.001). Worsening was detected in 11 patients, but without significant increase in ScleroID global score (Table 3).
Conclusions. In our cohort, cutaneous subset and disease duration were independently associated with a worse patient-reported disease burden as measured by the Italian version of ScleroID. The tool showed a good reliability and significant correlation with HAQ-DI scores and able to comprehensively capture patients' experience.
Fatigue, Raynaud's phenomenon and hand function showed the stronger impact on ScleroID scores, confirming previous reports (1, 2). Further analyses on longitudinal data are required to assess the sensitivity of ScleroID in reflecting disease progression.
The Authors would like to thank the Italian association of SSc patients 'GILS' (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) for kindly supporting the project.

REFERENCES

1. Becker MO, et al. Ann Rheum Dis. 2022.
2. Nagy G, et al. Arthritis Res Ther. 2023

INDEX

PO:32:240

COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONALITÀ DELLE MANI NELLE MALATTIE REUMATICHE

F. Farina, I. Sorriso, C. Parlati, C. Iandoli, D. Perretta, F. Ciccia, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Background. La compromissione della funzionalità delle mani è una causa primaria di disabilità nella Sclerosi Sistemica (SSc), nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e nelle Artropatie Infiammatorie (artrite reumatoide AR e artrite psoriasica PsA) e determina una riduzione significativa della qualità della vita correlata alla salute.
Obiettivo. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la funzionalità delle mani nella SSc, nel LES, nell'AR e nella PsA e di confrontare l'entità del deficit funzionale rilevato tra le malattie reumatiche.
Metodi. Nello studio sono stati arruolati 214 pazienti che sono seguiti nel servizio ambulatoriale di malattie autoimmuni dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" e che hanno completato i questionari utilizzati nello studio al baseline tra il 1° ottobre 2020 e il 30 Gennaio 2021. La funzionalità delle mani è stata misurata con la Cochin Hand Function Scale (CHFS). Per determinare la significatività della differenza delle mediane tra SSc, LES, AR e PsA è stato utilizzato il test di Mann-Whitney e per valutare il coefficiente di compromissione della funzionalità delle mani è stato utilizzato il test di Spearman.
Risultati. Nei 214 pazienti (84, % donne) il punteggio medio del CHFS è stato 14 (SD=16,9) e la mediana 6 (range 0-79). Nel gruppo SSc sono stati arruolati 67 pazienti con punteggio medio CHFS di 12 (SD=17) e mediana 6 (0-79). Nel gruppo LES sono stati arruolati 14 pazienti con punteggio medio CHFS di 7,8 (SD=9,4) e mediana 3,5 (range 0-28). Nel gruppo AR sono stati arruolati 51 pazienti con punteggio medio CHFS di 19 (SD=17,4) e mediana 14 (range 0-62). Nel gruppo PsA sono stati arruolati 82 pazienti con punteggio medio CHFS di 13 (SD=17) e mediana 4 (range 0-78).
È stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi SSc e AR (p=0,0078), tra i gruppi AR e LES (p=0,29) e tra i gruppi AR e PsA (p = 0,019).
Non è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi SSc e LES, tra i gruppi SSc e PsA e tra i gruppi PsA e LES.
Conclusione. La compromissione della funzionalità delle mani contribuisce in maniera significativa alla riduzione della qualità della vita dei pazienti affetti da malattie reumatiche. Nello studio condotto è emerso che i pazienti con Artrite Reumatoide presentano una compromissione della funzionalità delle mani maggiore rispetto ai pazienti con SSc, LES e PsA. Tenendo conto dei molteplici fattori che contribuiscono alla compromissione della funzionalità delle mani nelle malattie reumatiche, è necessario che vengano messi in atto interventi specifici per migliorare la gestione della funzionalità delle mani.

INDEX

PO:32:241

MANIFESTAZIONI CUTANEE, CARATTERISTICHE CLINICHE E PROGNOSI DEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA SINE SCLERODERMA

I. Sorriso, C. Parlati, C. Iandoli, D. Perretta, M. Brancaccio, F. Ciccia, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Razionale. La sclerosi sistemica sine scleroderma (ssSSc) è una variante di SSc definita dall'assenza di fibrosi cutanea. Si sa poco del naturale decorso e delle manifestazioni cutanee tra i pazienti con ssSSc.
Obiettivo. Caratterizzare il fenotipo clinico dei pazienti con ssSSc rispetto ai pazienti con SSc cutanea limitata e SSc cutanea diffusa all'interno del nostro database.
Materiali e metodi. Questa coorte di osservazione longitudinale basata sul nostro database ha incluso tutti i pazienti che soddisfacevano i criteri di classificazione per SSc valutati dal modified Rodnan Skin score (mRSS) al basale; ssSSc è stata definita dall'assenza di fibrosi cutanea (mRSS=0 e assenza di sclerodattilia) riscontrabile in tutte le visite.
Risultati. Tra i 777 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, 96 (8.8%) sono stati classificati come affetti da ssSSc (età media 55.3 anni; 345 erano femmine); 532 (68.5%) sono stati classificati con lcSSc (età media 58 anni; 502 erano femmine) e 149 (19 %) con dcSSc (età media 50.5 anni; 138 erano femmine). I pazienti con ssSSc presentavano una prevalenza inferiore di ulcere digitali pregresse o attuali (20.2% vs 49.1% nella lcSSc e 55.3% nel dcSSc) e puffy fingers (53.8% contro 67.4% nella lcSSc e 75.6% nel dcSSc). Al contrario, la prevalenza della malattia polmonare interstiziale era simile nei pazienti con ssSSc e lcSSc (38.8% e 45.1%), ma significativamente più alto nella dcSSc (70%). Le teleangectasie cutanee erano più frequenti nelle lcSSc e nelle ssSSc (60% nelle lcSSc, 45% nelle ssSSc e 25% nelle dcSSc).
Conclusioni. Come già riportato nello studio EUSTAR anche nella nostra casistica si evince che la sclerosi sistemica sine scleroderma non dovrebbe essere trascurata considerando l'elevata prevalenza della malattia polmonare interstiziale.

INDEX

PO:32:242

SIMPATICECTOMIA NELLE ULCERE DIGITALI REFRATTARIE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Pollicelli, A. Lotesoriere, G. Galoppini, A. Bortoluzzi, M. Govoni, A. Lo Monaco
Reparto di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara

Scopo dello studio. La Sclerosi Sistemica è una patologia cronica autoimmune ad espressività microangiopatica e fibrosante, con potenziale interessamento multiorgano. Lo spettro delle manifestazioni cliniche vascolari comprende il fenomeno di Raynaud (FDR), vasospasmo a carico del microcircolo acrale indotto dalle basse temperature, che, nelle forme più severe, può rendersi responsabile di lesioni ulcerative digitali (DUs). Il trattamento medico delle DUs prevede l'utilizzo di farmaci vasoattivi che, migliorando la perfusione periferica, riducono la frequenza e l'intensità degli episodi di FDR e favoriscono la prevenzione/guarigione delle DUs. Nonostante la disponibilità di differenti linee terapeutiche farmacologiche non è raro imbattersi in forme resistenti ed evolutive (gangrena/osteomilite).valutare possibili alternative terapeutiche per il trattamento delle DUs sclerodermiche refrattarie alla terapia medica convenzionale.
Materiali e metodi. Donna di 36 anni affetta da sclerosi sistemica anti-centromero positiva, esordita nel 2010, variante limitata, complicata da severo interessamento vasculopatico con DUs recidivanti e significativa perdita di sostanza. Considerando la refrattarietà del quadro clinico, nonostante la terapia farmacologica orale massimale (inibitore della fosfodiesterasi 5, antagonista del recettore dell'endotelina e Ca-antagonista) e il frequente ricorso, anche nei mesi più caldi, a cicli infusivi con prostanoidi endovenosi, è stata valutata, come opzione terapeutica, la possibilità di intervenire con una simpaticectomia toracica. Come valutazione preliminare è stata eseguita un'arteriografia dell'arto superiore, che ha escluso la presenza di forme stenotico-ostruttive. L'intervento è stato praticato ad agosto 2023 presso la chirurgia toracica della nostra Azienda Ospedaliero-Universitaria, in anestesia generale con tecnica mini-invasiva. Dopo l'introduzione, attraverso 4 piccole incisioni, di una sonda nella cavità toracica è stata identificata e successivamente interrotta mediante diatermocoagulazione la catena del simpatico a livello di T2 e T3, con conseguente blocco dell'afferenza simpatica a carico degli arti superiori, responsabile della vasocostrizione della parete vasale.



Risultati. A seguito dell'intervento si è assistito a rapido miglioramento e guarigione delle ulcere digitali presenti al momento dell'intervento e scomparsa del fenomeno di Raynaud. Al controllo a 6 mesi, in inverno, la paziente presentava un ottimo controllo del quadro cutaneo, in assenza di ulcere digitali, non più ricomparse dopo la procedura descritta.
Conclusioni. Per quanto è possibile affermare limitatamente al breve follow up intercorso nel nostro specifico caso, la simpaticectomia può rappresentare una valida alternativa terapeutica nelle forme di sclerosi sistemica caratterizzate da ulcere digitali recidivanti e refrattarie alla terapia medica convenzionale.

INDEX

PO:32:243

VENOPATIA PORTALE OBLITERATIVA E IPERTENSIONE PORTALE IDIOPATICA NON CIRROTICA: UNA MANIFESTAZIONE RARA NELLA SCLEROSI SISTEMICA

S. Guella [1], E. Treppo [1], E. Castagnaviz [1], A. Gratton [1], M. Orsaria [2], E. Di Poi [1], L. Quartuccio [1]
[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale c/o Università degli Studi di Udine; [2]Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere l'iter diagnostico-terapeutico in pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) e venopatia portale obliterativa.
Materiali e metodi. Descrizione di una casistica monocentrica di pazienti con SSc e venopatia portale obliterativa.
Risultati. La nostra casistica include due pazienti, una donna di 56 anni e un uomo di 70 anni con diagnosi di SSc anticentromero positiva ad impegno cutaneo limitato e una durata media di malattia di 10 anni. Nessuno dei pazienti ha impegno d'organo, né assume terapia immunosoppressiva. La paziente ha anche diagnosi di malattia di Sjogren (ecografia e biopsia parotidea probanti) e positività a basso titolo di anti-cardiolipina e anti-B2GPI IgM. A inizio 2020 ha manifestato un episodio di ematemesi e melena, per cui ha eseguito EGDS con riscontro di varici esofagee. All'ecografia riportata presenza di splenomegalia senza circoli venosi collaterali; gli enzimi epatici sono rimasti nei limiti, invariato il noto rialzo di gGT (90 UI/l), ALP (180 UI/l) in un'iniziale ipotesi di epatopatia dismetabolica. Avviato l'iter diagnostico, è stata esclusa una malattia epatica su base autoimmune e virale ed è stata eseguita flebografia con HPVG 7 mmHg. Alla biopsia epatica riscontrato quadro di ipertensione portale non cirrotica (INCPH) in venopatia obliterativa (infiltrati linfocitari, distorsione architetturale dei dotti, dilatazione dei rami portali con microvascolatura aberrante). A novembre 2020, per nuovo episodio di ematemesi è stato avviato carvedilolo. A dicembre 2023 è stato posizionato TIPS, complicato da encefalopatia portosistemica. Per quanto riguarda il paziente di sesso maschile, a marzo 2023, è stata eseguita una TC addome per il monitoraggio di una lesione ureterale destra, con primo riscontro di ipertensione portale (circoli venosi collaterali, splenomegalia, ectasia della vena splenica). Avviato il percorso di diagnostica differenziale, è stata esclusa l'eziologia infettiva e autoimmune e monitorati gli enzimi epatici e gli indici di colestasi, persistentemente nei limiti. Escluse varici esofagee con EGDS, è stata eseguita flebografia e contestuale biopsia epatica con riscontro di HPVG 8 mmHg e quadro di INCPH con inziale fibrosi (9.4 kPa). Eseguita valutazione epatologica, è stata posta indicazione a follow-up clinico-laboratoristico ed imaging.
Conclusioni. L'INCPH è una rara manifestazione della SSc, più frequentemente associata alla positività degli anti-centromero. È stata descritta anche un'associazione con la malattia di Sjogren e la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, come nel caso della paziente. Sebbene il fegato non sia un organo primariamente coinvolto, la disfunzione vascolare alla base della SSc può interessare anche i vasi intraepatici, causando un incremento delle resistenze portali. Un'adeguata diagnostica differenziale, volta ad escludere manifestazioni autoimmuni (colangite biliare primitiva), infettive o neoplastiche risulta fondamentale per riconoscere questa rara condizione e trattarne le complicanze.

INDEX

PO:32:245

LO SPETTRO DELLA SCLEROMIOSITE: UNA CASE SERIES

C. Bochicchio [1,2], M.R. Pellico [1,2], C. Iannone [1,2], I. Suardi [1,2], R. Caporali [1,2], N. Del Papa [1,2]
[1]Clinica Reumatologica, ASST Gaetano Pini CTO, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Background. La scleromiosite è generalmente definita come entità clinica overlap1 tra sclerosi sistemica e miopatie infiammatorie, ma attualmente non sono stati ancora validati criteri classificativi o diagnostici che permettano di delineare un fenotipo clinico, sierologico e istopatologico univoco.
Materiali e metodi. Si riporta una case series di 6 pazienti con diagnosi di scleromiosite, seguiti presso il nostro Centro, le cui caratteristiche cliniche e sierologiche complete sono riportate in tabella 1.
Risultati. La casistica comprende 3 pazienti di sesso femminile e 3 di sesso maschile, con età media all'esordio di 61 anni [45-72], e follow up medio di 92 mesi [16-358].
Dal punto di vista sierologico, 4 pazienti presentavano positività per anticorpi miosite-associati (2 caso con anti-PM-Scl100 e anti-PM-Scl75, 1 anti-Ku, 1 anti-Ro52, 1 anti-Ro52 e anti-Ro60), mentre un paziente per anticorpi miosite-specifici (anti-TIF1-gamma); 3 pazienti risultavano, invece, positivi per anticorpi SSc-specifici (2 ACA, 1 anti-RNA polimerasi III).
L'interessamento muscolare risultava presente in tutti i pazienti, principalmente in termini di ipostenia e incremento dei marker di danno muscolare (CPK, AST, ALT, aldolasi, LDH). Il pattern miositico si caratterizzava per la prevalenza dell'interessamento della muscolatura prossimale (5 pazienti), con 3 casi di head drop syndrome presente sin dall'esordio di malattia. Nessun paziente mostrava interessamento muscolare distale.
Relativamente al coinvolgimento extramuscolare, le manifestazioni più comuni risultavano il fenomeno di Raynaud (6 casi), puffy hands e sclerosi cutanea (4 casi), seguite da teleangectasie (2), disfagia (2), ulcere digitali e pitting scars (1). Il fenotipo prevalente è risultato essere dunque quello sclerodermico. Nessun paziente mostrava manifestazioni cutanee tipiche di miosite né calcinosi.
Quattro pazienti presentavano interstiziopatia polmonare (di cui 3 casi con pattern NSIP e 1 con pattern UIP), e di questi uno aveva ipertensione polmonare secondaria a interstiziopatia. Il coinvolgimento articolare era presente in 4 casi (franca artrite in 3 casi, artralgie in un caso). In nessun paziente si osservava interessamento cardiaco, gastroenterico o crisi renale sclerodermica.
Due pazienti avevano un'anamnesi positiva per neoplasia, diagnosticata a più di 3 anni di distanza dalla diagnosi di scleromiosite.
Conclusioni. Seppur in relazione alla limitata numerosità campionaria, la nostra casistica conferma l'eterogeneità di manifestazioni cliniche con cui la scleromiosite si può presentare e il potenziale rilevante ruolo degli autoanticorpi nell'identificazione di fenotipi clinici. Tali osservazioni suggeriscono come la scleromiosite non debba essere considerata una malattia da overlap ma un'entità più complessa all'interno dello spettro compreso tra le miopatie infiammatorie e la sclerosi sistemica.

		Pz 1	Pz 2	Pz 3	Pz 4	Pz 5	Pz 6
Età all'esordio		63	68	72	60	58	45
Autoanticorpi							
	MSA	TIF1γ					
	MAA	Ro52	Ku	PM-Scl100, PM-Scl75	Ro52, Ro60	PM-Scl100, PM-Scl75	
	SSc-correlati	ACA			RNA pol 3		ACA
Domini clinici							
	Raynaud	si	si	si	si	si	si
	Puffy hands	si	no	no	si	si	si
	Teleangectasie	no	no	no	si	no	si
	Ulcere digitali	si	no	no	no	no	no
	Sclerosi cutanea	si	si	si	no	no	si
	Pitting scars	si	no	no	no	no	no
	Calcinosi	no	no	no	no	no	no
	Interessamento cutaneo	no	no	no	no	no	no
	Disfagia	si	si	no	no	no	no
	Mialgia	si	no	no	no	no	no
Pattern miositico							
	Head drop syndrome	si	no	no	si	si	no
	Prossimale	si	si	si	si	no	si
	Distale	no	no	no	no	no	no
Coinvolgimento extra-muscolare							
	Articolare	no	si	si	no	si	artralgie
	Polmonare	no	UIP	NSIP	no	NSIP/OP	NSIP fibrosante
	PAH	no	no	no	no	no	si
	Cardiaco	no	no	no	no	no	no
	Sd sicca	si	no	xerostomia	no	no	no
	GE	no	no	no	no	no	no
	Crisi renale sclerodermica	no	no	no	no	no	no
Neoplasia		no	si (colon)	no	no	no	si (mammella)

Tabella 1

BIBLIOGRAFIA

1. Giannini M, et al. Scleromyositis: A distinct novel entity within the systemic sclerosis and autoimmune myositis spectrum. Implications for care and pathogenesis. Frontiers in Immunology. 2023; 13: 974078.

INDEX

PO:32:246

SICUREZZA ED EFFICIACIA DELLA COMBINAZIONE DI TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA E NINTEDANIB NEL TRATTAMENTO DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE PROGRESSIVA SECONDARIA A MALATTIE REUMATOLOGICHE

G. Alonzi [1], G.D. Patti [1], C.T. Magnanimi [1], G. Natalello [2], P.G. Cerasuolo [1], S. Fiore [1], V. Boni [1], S. Di Murro [1], A. Zoli [1], L. Lanzo [2], E. De Lorenzis [2], S.L. Bosello [1, 2], M.A. D'Agostino [1, 2]

[1]UOC Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]UOC Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Background e scopo del lavoro. In seguito ai risultati dello studio INBUILD (1), il Nintedanib (NTD) è stato autorizzato anche per il trattamento di forme progressive di interstiziopatia polmonare (ILD) associate a malattie reumatologiche sistemiche (SARD). Nei pazienti partecipanti allo studio, le terapie immunosoppressive potenzialmente efficaci per il polmone erano incompatibili con l'arruolamento (Rituximab RTX, Micofenolato mofetile MMF) o erano rappresentate solo marginalmente (Tocilizumab TCZ utilizzato da 4 degli arruolati). L'obiettivo del nostro studio è quello di esplorare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di NTD con immunosoppressori in pazienti affetti da SARD-ILD.

Materiali e metodi. Pazienti con SARD-ILD progressiva sono stati valutati all'inizio della terapia di associazione di immunosoppressore e NTD. In questi pazienti sono stati riportati l'occorrenza di eventi avversi ed il tasso di ulteriore progressione dell'ILD a 12 mesi.

Risultati. Sono stati valutati 17 pazienti (11 con sclerosi sistemica, 2 con artrite reumatoide, 2 con connettivite mista, 1 con connettivite indifferenziata e 1 con miosite). Sei pazienti assumevano due immunosoppressori insieme al NTD (MMF e TCZ in 4 pazienti, MMF e RTX in 2 pazienti). Undici pazienti assumevano solo un immunosoppressore in associazione a NTD (7 MMF, 3 RTX ed 1 TCZ). Dei 4 pazienti non trattati con MMF, la scelta di non utilizzare il farmaco era legata a necessità di trattare un'artrite attiva in 2 casi, ad una pregressa tossicità in 1 caso ed a fallimento terapeutico della molecola nel restante caso. Dei 12 pazienti non trattati con RTX, scelte alternative erano giustificate da una prevalente fibrosi in HRCT del torace in 4 casi, eventi avversi o infezioni in 3 casi, fallimento terapeutico in 2 casi e buon controllo del quadro articolare con TCZ in 3 casi.

Nei pazienti trattati con terapia di associazione comprendente NTD ed uno o più immunosoppressori, sono stati riportati 7 casi di intolleranza gastrointestinale necessitanti una riduzione posologica dell'antifibrotico e un'infezione maggiore in un paziente con connettivite mista in terapia con MMF e NTD. Un solo paziente ha manifestato una ulteriore progressione nei 12 mesi successivi all'inizio della terapia di combinazione.

Conclusioni. L'associazione di immunosoppressore e NTD nelle CTD-ILD progressive si associa ad un ragionevole profilo di sicurezza e una bassa probabilità di ulteriore progressione di ILD a breve termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Flaherty KR, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022 Mar 17; 59(3): 2004538.

INDEX

PO:32:247

IMPROVED SURVIVAL FOR PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

C. Iandoli, D. Perretta, M. Brancaccio, I. Sorriso, C. Parlati, F. Ciccia, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Objectives. To describe a cohort of patients with ssc-PH and compare their characteristics and survival between the last two decades.
Methods. Patients with ssc-PH prospectively enrolled in our databse have been grouped into two cohorts according to date diagnostic right cardiac catheterization: Cohort A included patients whose disease was diagnosed between 1999 and 2010 and cohort B included those whose disease was diagnosed between 2010 and 2021. The characteristics of patients are be compared between the two cohorts.
Results. Of our cohort 65 of 808 (8%) patients had PH ssc. They were distributed in two cohorts, cohort A 26 patients (diagnosis of pulmonary hypertension from 1999 to 2010) and cohort B 39 patients (diagnosis of pulmonary hypertension from 2010 to 2021).
Cohort A patients died from complications related to hypertension lung 21/27 (77.8%); 2 died of cancer, 1 from interstitial disease pulmonary. Death from pulmonary hypertension occurred in 2-4 years from the time of diagnosis.
Cohort B patients died 11 patients (7 for pulmonary hypertension (18%), 1 for cancer, 3 for cardiovascular arrest). Of the seven patients who died 3 had had an early diagnosis and appropriate therapy since diagnosis and death had been recorded after 8-10 years of diagnosis, of the other 4, 2 had had a late diagnosis of systemic sclerosis and 2 had developed a hypertension not controlled by drugs, death had occurred in less than 12 months from the time of diagnosis.
Conclusion. This monocentric study reports a low prevalence of pulmonary hypertension (8%) in our case studies compared to the cases reported in the literature, compares the clinical characteristics of ssc-PH patients over the past two decades. It emerges that survival has improved significantly for patients with group B disease in the last decade, probably due to a diagnosis early and better therapeutic management. On the contrary, those of the previous decade had a poor prognosis.

	Cohort A	Cohort B
Number of patients	26	39
ACA +	15 (57.7%)	21 (53.8)
Anti SCL70 +	10 (38.46%)	16 (41%)
Anti RNA pol III +	1 (3.84%)	2 (5.1%)
Limited cutaneous	26 (100%)	34 (87.2%)
Diffuse cutaneous	0 (0%)	5 (12.8%)
Gender	F:23 (88.46%) M:3 (11.54%)	F:35 (89.74%) M:4 (10.26%)

INDEX

PO:32:248

COINVOLGIMENTO DEL PIEDE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

C. Visconti, C. Volpicelli, F. Farina, L. Cortese, S. Marrone, F. Ciccia, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Razionale. Il coinvolgimento del piede può essere una fonte di morbilità e disabilità nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Alcuni studi hanno precedentemente riportato manifestazioni di gravità, ecografiche e radiografiche del coinvolgimento del piede nella SSc.
Obiettivi. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la natura e la prevalenza dei problemi al piede nei pazienti con SSc.
Metodi. Lo studio è stato condotto in collaborazione con uno specialista podologo, sono stati valutati 100 pazienti consecutivi (95 femmine) affetti da SSc. L'età media era di 50 anni (range 21-70). Il 16% dei pazienti presentavano una SSc cutanea diffusa con una durata mediana della malattia dal fenomeno di Raynaud di 5 anni (range 3-19); 84% avevano una SSc cutanea limitata con una durata mediana della malattia di 11,5 anni (range 1-41). La durata mediana complessiva della malattia è stata di 11 anni (range 1-41). 37% erano positivi agli anticorpi anticentromero, 43% agli anticorpi anti-scl70 positivi. I due esaminatori. Podologo e reumatologo hanno valutato la presenza delle seguenti caratteristiche: cambiamenti di colore, dolore, ulcerazione pregressa, ulcerazione in corso, pre-ulcerazione (scolorimento e assottigliamento della pelle), alterazioni dell'unghia del piede, ipercheratosi, calcinosi, onicomicosi, pelle secca, sclerosi cutanea, verruche, scleredema, piede piatto. Sono state indagate anche la presenza di parestesie, crampi, metatarsalgie.
Risultati. La maggior parte dei pazienti affetti da SSc soffre di sintomi legati ai piedi, in particolare pelle secca (70%), ipercheratosi (plantare 58%, dito V 63%), fenomeno di Raynaund (59%), crampi (55%). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi SSc diffusi e limitati.
Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che, nei pazienti con SSc, i problemi ai piedi sono comuni e potenzialmente invalidanti. In questi pazienti deve essere sempre eseguita un'attenta valutazione dei piedi, al fine di identificare precocemente le alterazioni che potrebbero compromettere la qualità di vita del paziente.

INDEX

PO:32:249

RUOLO DELL'INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA 6 NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: EFFETTO SUL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE. CASE SERIES

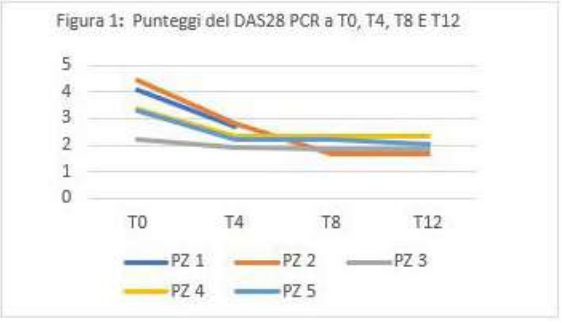
E. Platania [1], M. Cadar [1], I. Bisconti [1], D.M. Reza Beigi [1], F.R. Di Ciommo [1], J. Landro [1], M. Salerno [1], G. Pellegrino [2], S. Truglia [1], F. Conti [1], V. Riccieri [1]
[1]Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma; [2]IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milano

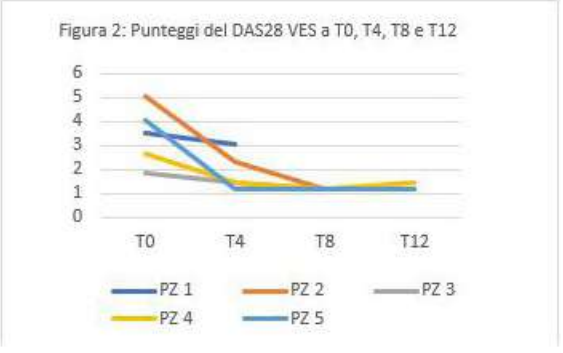
Scopo del lavoro. L'interleuchina-6 (IL-6) ha un ruolo nella patogenesi della sclerosi sistemica (ScS) (1) e il tocilizumab, un inibitore del recettore dell'IL-6, sembra essere una terapia utile per pazienti con ScS (2, 3). Riportiamo cinque pazienti con ScS trattati con successo con tocilizumab, che mostrano un miglioramento clinico e laboratoristico del coinvolgimento articolare.
Materiali e metodi. Sono stati valutati 5 pazienti con ScS (secondo i criteri ACR/EULAR del 2013) (4) con coinvolgimento articolare trattati con tocilizumab. Sono stati analizzati i dati clinici, laboratoristici e strumentali con valutazione del DAS28 applicato alla ScS a inizio terapia (T0), a quattro mesi (T4), a otto mesi (T8) e a 12 mesi (T12). Di uno dei pazienti erano disponibili solo dati fino al primo follow up.
Risultati. In tabella 1 sono rappresentate le principali caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche dei 5 pazienti al basale. Tutti i pazienti presentavano una forma diffusa di malattia, con mRSS medio di 28.8, e coinvolgimento polmonare ed erano già in terapia con un immunosoppressore (micofenolato o methotrexate). L'età mediana era di 46 anni (IQR 44-46) e la durata di malattia mediana era di 4 anni (IQR 2-9).
In figura 1 e 2 sono rappresentati i punteggi del DAS28 PCR e DAS28 VES a T0, T4, T8 e T12 dei singoli pazienti.
Il valore mediano al basale del DAS28 PCR dei 5 pazienti era 3.38 (IQR 3.32-4.06). Questo si riduceva al T4 (ns), al T8 (ns) e al T12 raggiungeva la significatività (p=0.03), con un valore mediano a 12 mesi di 1.94 (IQR 1.79-2.12).
Il valore mediano al basale del DAS28 VES dei 5 pazienti era 3.54 (IQR 2.68-4.07). Questo si riduceva in maniera significativa già al T4 (p=0.04), al T8 (p=0.015) e al T12 (p=0.015), con un valore mediano a 12 mesi di 1.19 (IQR 1.19-1.26).
Conclusioni. Nei nostri pazienti il tocilizumab è stato utilizzato per il coinvolgimento cutaneo e polmonare, ma ha mostrato un miglioramento rapido e duraturo sia dal punto di vista clinico che laboratoristico anche sul versante articolare, con una riduzione del punteggio del DAS28 VES più rapida e di maggiore entità di quella del DAS28 PCR, confermando quindi che l'inibizione del recettore dell'IL6 può essere considerata una valida opzione terapeutica per il coinvolgimento articolare in corso di ScS.

BIBLIOGRAFIA
1. Muangchant C, Pope JE. Clin Exp Rheumatol. 2013.
2. Khanna D, Denton CP. Ann Rheum Dis. 2018.
3. Elhai M, Meunier M. Ann Rheum Dis. 2013.
4. Van den Hoogen F, Khanna D. Arthritis Rheum. 2013.

Tabella 1: Principali caratteristiche clinico demografiche e sierologiche dei 5 pazienti con ScS aT0

	#1	#2	#3	#4	#5
Età (anni)	44	46	68	42	46
Sesso	M	F	F	F	F
Durata di malattia (anni)	2	4	2	9	10
Scl70+	Sì	Sì	Sì	No (anti-RNAP3)	Sì
mRSS	30	28	34	19	33
Ulcere digitali	No	No	No	No	Sì
Calcinosi	No	No	No	Sì	Sì
Fibrosi polmonare	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Coinvolgimento gastrointestinale	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Coinvolgimento renale	Sì	No	No	No	No





INDEX

PO:32:250

LA DISFUNZIONE ATRIALE SINISTRA QUALE MARCATORE PRECOCE DEL DANNO MIOCARDIACO ASSOCIATO ALLA SCLEROSI SISTEMICA

M. Iacubino [1], C. Bellocchi [2], E. Lentini [3], S. Tamanini [3], G. Locatelli [4], M. Mozzo [4], L. Beretta [2], M. Vicenzi [4]
[1]Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica - UNIMI, Milano; [2]Immunologia Clinica - Policlinico di Milano Ospedale Maggiore Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano; [3]Scuola di Specializzazione in Medicina Interna - UNIMI, Milano; [4]Cardiologia - Policlinico di Milano Ospedale Maggiore Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica è una rara malattia autoimmune sistemica che può portare a un coinvolgimento primario del cuore. In questo contesto la cardiomiopatia sclerodermica (SSc-CMP) non è ancora stata definita universalmente, limitando la precisione diagnostica. Lo strain atriale sinistro (LAS) è stato proposto come marker precoce di coinvolgimento miocardico e alcuni studi hanno già dimostrato una generale riduzione della funzione dell'atrio sinistro (LA) nei pazienti SSc. L'obiettivo dello studio è quello di valutare se l'analisi della funzione di LA possa essere un approccio valido di diagnosi precoce di SSc-CMP.
Materiali e metodi. Un work-up cardiologico completo (visita, ECG, NT-proBNP, Troponina, Ecocardiogramma e Test Cardiopolmonare) è stato eseguito in pazienti con SSc che presentavano dispnea e/o qualsiasi segno e sintomo di possibile coinvolgimento cardiaco o cardiopolmonare (SSc-CPI). I pazienti sono stati raggruppati in base alla diagnosi di SSc-CMP e di esclusione di CPI. La funzione di LA è stata valutata mediante la tecnica speckle tracking caratterizzando LAS-Conduit (LAS-CD), LAS-Contractile (LAS-CT) e LAS-Reservoir (LAS-R).
Risultati. Abbiamo analizzato immagini di 145 pazienti di età media di 65.5 anni e di sesso prevalente femminile (92.4%). Tra questi 123 avevano SSc-CPI, di cui in particolare 29 SSc-CMP (23.6% del totale). LAS-CD% (-11% vs -7%, p<0.05) e LAS-R% (23% vs 28.2%, p<0.05) sono risultati significativamente differenti tra il gruppo SSc-CMP vs SSc-CPI-. Vedi tabella 1 e 2 per maggiori dettagli.
Conclusioni. La valutazione ecocardiografica della funzione di LA rappresenta una metodica non invasiva e routinaria in grado di stratificare i pazienti SSc per CPI. Inoltre, un valore ridotto di LAS è emerso come marcatore precoce di SSc-CMP quando le bio-umoralità dell'infiammazione non sono in grado di aumentarne il rischio. I nostri dati risultano essenziali per fornire ulteriori prove sull'identificazione precoce della SSc-CMP mediante indagini di screening non invasive per avviare tempestivamente un trattamento mirato contro i meccanismi patogenetici pro-fibrotici, limitando la progressione miocardica della SSc.

Tabella 1: **Caratteristiche della popolazione totale (N=145)**

Donne n (%)	134 (92,4%)
Età alla visita ± DS	65,5 (±11)
BMI ± DS	22,5 (±4,2)
ACA (%)	69 (47,6%)
Anti-Scl70 (%)	30 (20,7%)
Teleangectasie (%)	44 (30,3%)
Interessamento gastrointestinale (%)	79 (54,5%)
Fenomeno di Raynaud (%)	110 (75,9%)
Ulcere (%)	11 (7,6%)
Interessamento muscolo-scheletrico (%)	10 (6,9%)
Dispnea (%)	110 (75,9%)
• NYHA I (%)	42 (29%)
• NYHA II (%)	66 (45,5%)
• NYHA III (%)	27 (18,6%)
• NYHA IV (%)	3 (2,1%)
BNP (n)	32,0
BNP> 35 pg/mL (%)	24 (16,6%)
BNP (pg/mL)	75 (46 - 148)
NT-proBNP (n)	125,0
NT-proBNP > 125 pg/mL (%)	85 (58,6%)
NT-proBNP (pg/mL)	244 (137 - 585)
Troponina T (n)	37,0
TnT > 14 ng/L (%)	19 (13,1%)
Troponina T (ng/L)	10,5 (6,2 - 18,3)
Troponina I (n)	9,0
TnI > ng/L	2 (1,4%)
Troponina I (ng/L)	2,1 (0 - 4,2)

Tabella 2: **SSc-CMP vs SSc-CPI- (N=51)**

Test T student – LAS R%

Diagnosi	N	Media (±ds)	P value
SSc-CMP (29)	29	23 (±8,3)	<0,05
SSc-CPI- (22)	22	28,2 (±8,1)	

Test U Mann Whitney – LAS CT%

Diagnosi	N	Q2 (Q1-Q3)	P value
SSc-CMP (29)	29	-10 (-14 - (-7))	>0,05
SSc-CPI- (22)	22	-12 (-17,3 - (-9,3))	

Test U Mann Whitney – LAS CD%

Diagnosi	N	Q2 (Q1-Q3)	P value
SSc-CMP (29)	29	-11 (-15 - (-7))	<0,05
SSc-CVI- (22)	22	-17 (-20 -(-11))	

INDEX

PO:32:251

IPOTENSIONE LIQUORALE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNA CONDIZIONE SOTTODIAGNOSTICATA?

L. Lanzo [1], S.L. Bosello [1,2], G. Natalello [2], G. Alonzi [2], P.G. Cerasuolo [2], S. Fiore [2], A. Zoli [2], V. Boni [2], M.A. D'Agostino [1,2], E. De Lorenzis [2]
[1]UOC Reumatologia Fondazione Policlinico Agostino Gemelli (IRCCS), Roma; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. L'ipotensione endocranica spontanea è una condizione caratterizzata dalla riduzione della pressione liquorale secondaria a perdita di liquor a livello spinale descritta in pazienti con sindrome di Marfan o Elhers Danlos e più raramente nelle connettiviti. Si caratterizza per cefalea accentuata dalla posizione ortostatica e si diagnostica tramite studio RM. Si tratta di una patologia rara la cui incidenza è di circa 5 ogni 100 persone per anno.
Descrizione del Caso. Donna di 27 anni affetta da Sclerosi Sistemica progressiva variante cutanea diffusa da 7 anni complicata da ulcere acrali, interstiziopatia polmonare e dismotilità esofagea in terapia cronica con calcio antagonisti diidropiridinici, inibitori dell'endotelina, iloprost, micofenolato mofetile e tocilizumab.
Valutata presso Pronto Soccorso per insorgenza da 48 ore di cefalea gravativa olocranica con modesto miglioramento in clinostatismo ed acufeni, non presentava febbre o altri sintomi da infezione né deficit neurologici focali. La paziente aveva sospeso la terapia immunosoppressiva nelle quattro settimane precedenti per episodio di pielonefrite. La valutazione CT risultava nei limiti.
In relazione alla sintomatologia fortemente sospetta per ipotensione intracranica spontanea, la paziente veniva sottoposta a procedura di blood patch durale. Alla RM encefalo si documentava diffuso ispessimento pachimeningeo sovra e sottotentoriale associato a ematoma subdurale bilaterale, reperti attesi in corso di ipotensione liquorale. Dopo 8 settimane, per persistenza della cefalea, veniva sottoposta a nuova procedura di blood patch durale con beneficio clinico e miglioramento del quadro alla rivalutazione RM.
Discussione. Lesioni durali su base degenerativa, diverticoli meningei, fistole veno-liquorali e traumi rappresentano le più comuni cause di ipotensione liquorale. Più raramente, anomalie genetiche di Fibrillina o Elastina, tipiche di malattie ereditarie del connettivo, indeboliscono la dura madre e predispongono alla perdita di liquor.
In corso di sclerosi sistemica, una condizione di fragilità durale potrebbe essere imputata ad alterazioni predisponenti della Fibrillina-1 descritte in questi pazienti o a una condizione di microangiopatia dei vasa nervorum con ischemia locale. A supporto di questa ipotesi, la paziente presentava una malattia vascolare severa con ulcere recidivanti e riduzione della densità vascolare alla capillaroscopia. Non è inoltre possibile escludere che la recente sospensione della terapia immunosoppressiva e con prostacicline di sintesi possa aver agito da fattore precipitante. Quello descritto è il secondo caso riportato di ipotensione endocranica in corso di sclerosi sistemica. È possibile quindi che, in questo gruppo di pazienti, forme fruste di patologia possano essere sottodiagnosticate o che la cefalea sia attribuita a possibili cause alternative.
Conclusioni. L'ipotensione intracranica spontanea potrebbe rappresentare una complicanza neurologica rara in corso di sclerosi sistemica con impegno vascolare acrale.

INDEX

PO:33:252 - PO:33:270 SESSIONE POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (I)

INDEX

PO:33:252

IMPATTO DELLE CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE SULL'ACCUMULO DI DANNO D'ORGANO IN UNA COORTE INTERNAZIONALE MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI BEHÇET: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PROBE

R. Laconi [1], A. Floris [1], S. Chadli [2], A.H. Lamouna [3], Y.Y. Ozogul [4], L. Serpa Pinto [5], M. Alikhani [6], N. Oliveira [7], J. Sota [8], G. Lopalco [9], D. Poddighe [10,11], N. Kougkas [12], A. Khabbazi [13], A. Wagner De Souza [14], A. Lo Monaco [15], G. Espinosa [16], R. Butendieck [17], M. Govoni [15], B. Issayeva [18], F. Iannone [9], C. Fabiani [19], L. Cantarini [8], C. Vasconcelos [7], F. Shahram [20], J. Correia [5], Z.T. Mezalek [2], G. Ragab [3], G. Hatemi [4], A. Cauli [1], M. Piga [1]

[1]Rheumatology Unit, AOU and University of Cagliari; [2]Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco; [3]Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt; [4]Istanbul University, Istanbul, Turkey; [5]Hospital Santo Antonio Centro Hospitalar do Porto, Portugal; [6]Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Islamic Rep; [7]Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal; [8]Rheumatology Unit, University of Siena; [9]Rheumatology Unit, University of Bari; [10]University Medical Center, Astana, Kazakhstan; [11]Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan; [12]University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; [13]Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Islamic Rep; [14]Universidade Federal de São Paulo, Brazil; [15]AOU S. Anna and University of Ferrara; [16]Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona; [17]Mayo Clinic, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Jacksonville, USA; [18]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; [19]Unit of Ophthalmology, Siena; [20]Shariati Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran, Islamic Rep.

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (SB) è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche. La sua variabilità di presentazione e diversa prevalenza di danno d'organo in funzione dell'area geografica di provenienza della popolazione sono entrambe già descritte in letteratura. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'impatto che l'area di provenienza e altre variabili demografiche hanno sull'accumulo di danno d'organo nei pazienti affetti da SB.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati demografici e clinici di una coorte multicentrica di 970 pazienti consecutivi con SB, prevenenti da 11 Paesi in 5 diverse aree geografiche: Europa (EU, n. 345), Medio Oriente (ME, n°261), Nord Africa (NA, n. 278), Americhe (AM, n. 44), Asia Centrale (AC, n. 42). Il danno d'organo è stato misurato e caratterizzato tramite il Behçet' Syndrome Overall Damage Index (BODI). All'analisi univariata è stata valutata l'associazione tra la presenza di un qualsiasi accumulo di danno d'organo (BODI >0) e le seguenti variabili demografiche: sesso, età, livello d'istruzione e area geografica di provenienza. Sono stati quindi costruiti modelli di regressione logistica per confermare le associazioni identificate – durata di malattia, terapia in atto con immunosoppressori convenzionali, farmaci biotecnologici e/o glucorticoidi, interessamento d'organo maggiore sono stati inclusi come variabili confondenti.

Risultati. La prevalenza di danno d'organo (BODI >0) nelle aree UE, ME, NA, AC e AM è stata del 47.2%, 54.0%, 91.7%, 95.2% e 77.3%, rispettivamente. Il sesso maschile è risultato significativamente associato all'accumulo di danno d'organo, con il 75.6% di pazienti uomini aventi un BODI>0 ($p<0.01$). Un basso livello d'istruzione è anch'esso risultato significativamente associato, con il 71.8% di pazienti scarsamente scolarizzati aventi un BODI > 0 ($p=0.001$). Infine, considerando l'età, i pazienti per cui è stata registrata la presenza di danno d'organo (BODI >0), hanno un'età media all'arruolamento di 42.4 (±15,6 ds) anni, maggiore rispetto a quella dei pazienti indenni. Delle variabili studiate, la provenienza geografica da NA (odds ratio =2,41; $p<0.001$) e AM (odds ratio =1.58; $p=0.004$) ed un basso livello di istruzione (odds ratio =1.81; $p=0.007$) sono le uniche per cui si è confermata un'associazione statisticamente significativa all'accumulo di danno d'organo tramite analisi multivariata.

Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato l'effettivo impatto che la differente provenienza geografica e il livello d'istruzione hanno sulla prevalenza di danno d'organo nei pazienti con SB. Tali risultati suggeriscono come, nel progettare futuri studi sulla SB, sia auspicabile l'arruolamento di pazienti appartenenti a coorti geografiche differenti.

INDEX

PO:33:253

THE GIANT CELL ARTERITIS (GCA) ULTRASOUND SCORE (OGUS) AT DIAGNOSIS AND AFTER INITIAL TREATMENT PREDICTS FUTURE RELAPSES IN GCA PATIENTS: RESULTS OF A MULTICENTRE PROSPECTIVE STUDY

S. Monti [1], C. Ponte [2], V. Schafer [3], D. Rozza [4], C.A. Scirè [4], G. Franchi [5], A. Milanesi [5], N. Khmelinskii [2], S. Petzinna [3], G. Carrara [4], C. Di Nicola [4], J.E. Fonseca [2], C. Montecucco [5], W. Schmidt [6], C. Dejaco [7], R. Luqmani [8]
[1]IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [2]Department of Rheumatology, Hospital de Santa Maria, Lisbona, Portugal; [3]University Hospital Bonn, Germany; [4]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milan; [5]University of Pavia; [6]Medical Centre of Rheumatology Berlin, Germany; [7]Hospital of Bruneck, University of Graz, Bruneck, Italia; [8]Nuffield Orthopedic Centre, University of Oxford, United Kingdom

Objective. To test the prognostic role of ultrasound using the OMERACT giant cell arteritis (GCA) ultrasonographic score (OGUS) at diagnosis and its rapidity/degree of improvement during the initial weeks of follow-up as predictors of relapse, need for disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), ischaemic or aortic complications.
Methods. Patients with a new onset of GCA and a positive US at diagnosis were prospectively recruited. US was performed at baseline, 1 week, 3 weeks, 6 weeks, and 12 weeks during follow-up by the same expert sonographer in each centre. Clinical outcomes were assessed every 3-6 months during a 3-year follow-up and included the occurrence of relapses (defined as the recurrence of GCA-related symptoms or rise of inflammatory markers not otherwise explained and requiring glucocorticoid [GC] increase), need for adjunctive DMARDs, and presence of ischemic events. Selection of treatment was at the physician´s discretion, following international recommendations. A multivariate Poisson model with robust variance was performed adjusting for the following confounders: age, sex, large-vessel (LV)-GCA, GC cumulative dose, baseline OGUS. A multiple imputation was used for handling missing data.
Results. We included 97 patients with GCA, of whom 35 (34%) experienced a total of 66 relapses, with a median time to relapse of 210 days (IQR 94.5-323.5). LV-GCA was recorded in 44 (43%) patients and visual loss in 21 (21.6%). 28 (28.8%) patients received an adjunctive DMARD (IL-6 inhibitor or methotrexate) during follow-up. The median baseline OGUS score was 1.4 (IQR 1.1-1.7). The OGUS score at the time of diagnosis correlated with the risk of relapse during the following 12 months [incidence rate ratio (IRR) for each 0.5 point-increase in OGUS: 3.436 (95%CI 1.072-11.016)]. The speed and extent of OGUS reduction within the first three weeks post-diagnosis were found to inversely correlate with the risk of future relapses during a 3-year follow-up. The OGUS score significantly increased in patients who experienced a relapse [median OGUS in patients at relapse vs non-relapsing patients: 1.07 (95%CI 0.81-2.04) vs 0.96 (0.79-1.78); $p<0.05$]. An OGUS normalization (reaching a score < 1) over the first 12 weeks from diagnosis was inversely associated with the need for adjunctive treatment with immunosuppressive drugs [IRR at 12 weeks: 0.560 (0.314-0.999)]. OGUS did not correlate with the risk for ischaemic events. Aortic complications were rare.
Conclusions. We demonstrated for the first time that the extent and severity of disease measured with ultrasound at diagnosis of GCA has a prognostic role. A higher OGUS score at diagnosis predicts early relapses during the following 12 months. An earlier reduction of OGUS during the first three weeks from diagnosis is associated with a lower long-term risk of relapse. The rapidity and degree of OGUS improvement correlated with the need for treatment intensification.

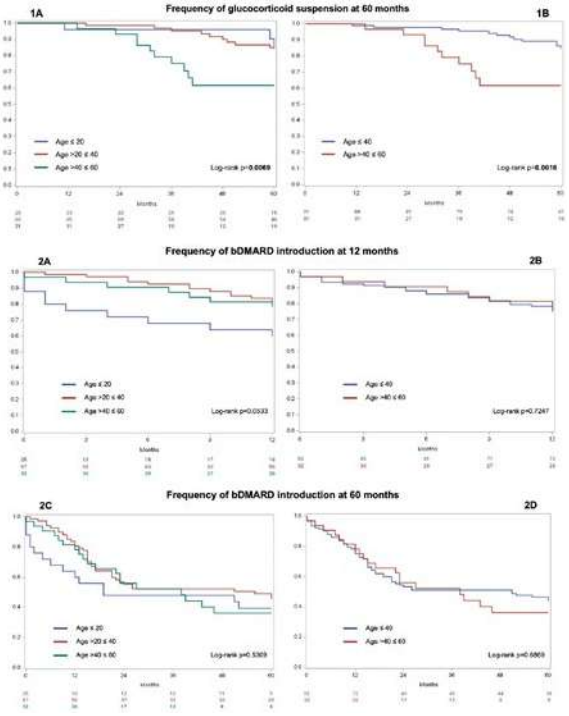
INDEX

PO:33:254

AGE AT DISEASE ONSET INFLUENCES THE CLINICAL PHENOTYPE AND OUTCOME OF PATIENTS WITH TAKAYASU ARTERITIS: RESULTS FROM A MONOCENTRIC COHORT OF 167 PATIENTS

A. Tomelleri, C. Campochiaro, E. Baldissera, N. Farina, M. Matucci Cerinic, L. Dagna
Ospedale San Raffaele, Milano

Objectives. To evaluate the influence of age at disease onset on clinical features and treatment strategies in patients with Takayasu arteritis (TAK).
Methods. Data of TAK patients were retrospectively reviewed. Patients were first divided into 3 groups according to age at TAK onset (A1 </=20; A2 >20 and </=40; B >40 and </=60), and then into 2 groups (A </=40; B >40 and </=60). A comparison of diagnostic delay, satisfaction of ACR/EULAR classification criteria, baseline signs/symptoms and vessels involved was performed. Treatment strategies (glucocorticoid [GC] suspension and introduction of biologic agents[bDMARDs]) were evaluated at 12 and 60 months after diagnosis. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U/Kruskall-Wallis tests and categorical variables with the Chi-squared test. The Kaplan-Meier estimator and the log-rank test were employed for survival analyses.
Results. Baseline features were available for 167 patients (A1, n=41[24%]; A2, n=83[50%]; A, n=124[75%]; B, n=43[26%]). In young patients there was a tendency to a longer diagnostic delay (A1, 19[3-48]; A2, 15[2-60]; A, 17[2-53]; B, 6[1-40] months). The mean ACR/EULAR classification criteria score was higher in young patients (A1, 9.8±2.6; A2, 9.7±3; B, 8.2±2.9; p=0.0165; A, 9.7±2.8; B, 8.2±2.9; p=0.0050); however, the % of patients meeting the criteria was comparable (A, 96%; A1, 98%; A2, 95%; B, 90%). Patients in group A suffered more frequently from syncope and upper limbs claudication than patients in group B (13% vs 0%, p=0.0132 and 40% vs 19%, p=0.0100). This difference was significative also when comparing the 3 groups (A1 22%, A2 8%, B 0%, p=0.0026 and A1 37%, A2 42%, B 19%, p=0.0299). Patients in group A had more frequently pulse loss/reduction in upper extremities and vascular bruits than patients in group B (64% vs 37%, p=0.0025 and 73% vs 51%, p=0.0100). These differences were significative also when comparing the 3 groups (A1 68%, A2 61%, B2 37%, p=0.0080; A1 73%, A2 73%, B 51%, p=0.0361). Patients in group B had more frequently involvement of abdominal aorta (A 44%, B 62%, p=0.0492), coronary (A 6%, B 24%, p=0.0018; A1 2%, A2 8%, B 24%, p=0.0045) and iliac arteries (A 14%, B 30%, p=0.0150). Outcome data were available for 124 patients (A1, n=25[20%]; A2, n=67[54%]; A, n=92[74%]; B, n=32[26%]). Age>40 years was associated with GC suspension at 60 months (Fig.1A-B); only 1 patient stopped GC during the first 12 months, so analysis was not performed. No age group was associated with bDMARD introduction; however, a tendency to a higher bDMARD introduction at 12 months was found (Fig. 2A-D).



Conclusions. In a quarter of our patients, TAK onset was after 40 years, highlighting the importance of maintaining high vigilance even in this age group. Patients with onset >40 years were less likely to have classic presentation and pattern of vascular involvement, appeared to have a less aggressive course and were easier to withdraw from GC.

INDEX

PO:33:255

EFFICACIA IN VIVO DI TOCILIZUMAB NEL RIDURRE L'INFIAMMAZIONE NELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI

C. Ricordi [1], C. Marvisi [1,2], P. Macchioni [1], L. Boiardi [1], A. Cavazza [3], S. Croci [4], M. Bonacini [4], G.A. Malchiodi [5], R. Durmo [6], A. Versari [6], F. Muratore [1,2], C. Salvarani [1,2]

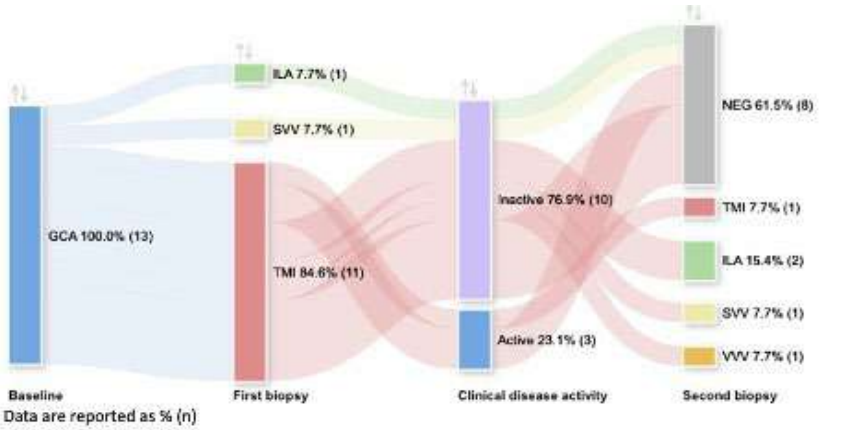
[1]Unità Operativa di Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [2]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]Unità Operativa di Anatomia Patologica, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [4]Unità di Immunologia Clinica, Allergologia e Biotecnologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [5]Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [6]Unità Operativa di Medicina Nucleare, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Valutare il grado di infiammazione vascolare residua nei pazienti con diagnosi istologica di arterite gigantocellulare (GCA) trattati con tocilizumab (TCZ), in aggiunta ai glucocorticoidi (GC), ripetendo la biopsia dell'arteria temporale (TAB), insieme alla valutazione clinica e di imaging.

Materiali e metodi. Studio retrospettivo su una singola corte di pazienti con diagnosi istologica di GCA in terapia con TCZ (da almeno 6 mesi), seguiti prospetticamente dal 12/2017 al 12/2023. I pazienti sono stati sottoposti a biopsia dell'arteria temporale controlaterale rispetto a quella biopsiata alla diagnosi. Prima, o in concomitanza, della seconda biopsia i pazienti sono stati valutati clinicamente e tramite imaging (US delle arterie temporali e dei tronchi sovraortici e PET/CT). Tutti i campioni bioptici sono stati rivisti da un singolo anatomopatologo che ha classificato le TABs in 4 patterns1: infiammazione transmurale (TMI), infiammazione limitata all'avventizia (ILA), vasculite dei piccoli vasi (SVV) e vasa vasorite (VVV). La malattia è stata giudicata attiva in presenza di uno o più dei seguenti: ricorrenza di segni/sintomi di GCA o polimialgia reumatica; rialzo degli indici di flogosi, non spiegabile con altre cause; la necessità di introdurre o incrementare la dose di GC; FDG uptake maggiore o uguale al riferimento epatico.

Risultati. 13 GCA pazienti sono stati inclusi, di cui 9/13 (69.2%) presentavano un coinvolgimento dei grandi vasi al basale. Le modificazioni di pattern istologico dalla prima alla seconda biopsia, dopo una durata mediana (IQR) di terapia con TCZ di 2.4 (1.2-3.9) anni, sono mostrate nella Figura 1. La prima TAB mostrava TMI in 11/13 (84.6%) pazienti, ILA e SVV in 1/13 (7.7%), rispettivamente. 5/13 (38.5%) pazienti presentavano ancora segni infiammatori alla seconda TAB. In particolare, dei 5/11 (45.4%) con TMI alla TAB iniziale, 2/11 (18.2%) presentavano ILA, 1/11 (9.1%) VVV, 1/11 (9.1%) SVV ed 1/11 (9.1%) persistente TMI alla seconda TAB. 2/13 (15.4%) pazienti con flogosi periavventiviale alla prima TAB, risultavano completamente negativi alla seconda TAB. Clinicamente la malattia veniva giudicata in remissione in 10/13 (76.9%) pazienti alla valutazione precedente la ripetizione della TAB. La PET mostrava ancora segni di attività in 3/13 (23.1%) pazienti e la riduzione del PETVAS medio, tra le PET eseguite al basale ed all'ultimo follow up, non era statisticamente significativa (delta media PETVAS= -3.36; 95%CI -1.67-8.39; p value=0.167).

Conclusioni. Nonostante l'aggiunta del TCZ in pazienti con GCA recidivante, un grado variabile di infiammazione è ancora riscontrabile a livello istologico. Il significato clinico di questo persistente infiltrato infiammatorio rimane da chiarire con studi futuri. Una valutazione integrata dell'attività di malattia può dare spunti interessanti per una maggiore comprensione della patofisiologia della GCA.



GCA= giant cell arteritis; ILA= inflammation limited to adventitia; SVV= small vessel vasculitis TAB= temporal artery biopsy; TCZ= tocilizumab; VVV= vasa vasorum vasculitis

INDEX

PO:33:256

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS IN TAKAYASU ARTERITIS PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL MONOCENTRIC COHORT STUDY

C. Piccolo[1], A. Tomelleri [2], M. Menean [3], E. Baldissera [2], F. Bandello [3], E. Miserocchi [3], C. Campochiaro [2], L. Dagna [2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Ospedale San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano; [3]Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Oftalmologia, Milano

Background/Objectives. Takayasu arteritis (TA) is a chronic large-vessel vasculitis affecting the aorta and its branches. TA can cause chronic ischemia in various territories, including the eyes. The most significant ocular manifestation is Takayasu retinopathy (TR), characterized by small vessel dilation, microaneurysm formation and arteriovenous anastomosis. Ischemic ocular symptoms mainly result from carotid artery stenosis or occlusion, and hypertensive retinopathy can arise secondary to renal artery stenosis. A comprehensive evaluation of TA's ocular manifestations is though still lacking. Here, we aimed to thoroughly evaluate eye involvement in TA patients and investigate the relationship between disease characteristics and ocular manifestations.

Methods. Consecutive TA patients fulfilling the 2022 ACR/EULAR criteria and sex- and age-matched healthy controls (HCs) were included. TA patients and HCs underwent a comprehensive ophthalmic examination including visual acuity, indirect fundoscopy and multimodal imaging. Data on medical and ocular history, and disease features were collected. First, a comparison of central foveal avascular zone (FAZ) area, superficial (SCP) and deep capillary plexus (DCP) vessel density and choriocapillaris flow deficit density between TA and control eyes was performed. Second, the association between retinal vascular metrics and clinical parameters in TA patients using linear mixed models was evaluated.

Results. 106 eyes from 53 TA patients and 53 HCs were included. No retinal vasculitis or TR was observed in TA patients. Notable findings included increased outer plexiform layer thickness and subfoveal choroidal thickness in TA patients compared to controls. In TA patients the FAZ area was significantly increased (0.38±0.19 vs 0.30±0.11 mm^2, p=0.049), while the vessel density of the SCP was significantly lower (35.09±2.98% vs 36.75±2.43%, p=0.002) compared to HCs. Furthermore, higher FAZ area values were associated with arthritis, dizziness, and headache in TA patients (see the image). Lower SCP vessel densities correlated with carotid artery involvement and claudication of extremities, while lower DCP vessel densities were associated with fever. Additionally, patients with a higher baseline ACR/EULAR 2022 cumulative score exhibited lower SCP vessel densities.

Conclusions. Ocular vascular abnormalities with increased FAZ area and reduced vessel density of the SCP can be detected in TA patients even without TR. Chronic ischemia secondary to carotid involvement seems to be a major driver for eye involvement.

	FAZ (mm2)	FAZ (mm2)	SCP-VD (%)	SCP-VD (%)	DCP-VD (%)	DCP-VD (%)
	estimate	p-value	estimate	p-value	estimate	p-value
BP inequality (ref: no)	0.09	0.16	-0.9	0.25	0.86	0.56
Carotidynia (ref: no)	-0.02	0.76	-1.17	0.19	0.21	0.89
Arthritis (ref: no)	0.22	0.025**	1.74	0.19	-0.94	0.69
Fever (ref: no)	0.08	0.19	-0.24	0.78	-2.45	0.078*
Fatigue (ref: no)	0.06	0.34	-0.20	0.83	0.46	0.75
Headache (ref: no)	0.14	0.079*	-0.68	0.55	0.27	0.88
Dizziness (ref: no)	0.14	0.049**	-0.25	0.79	1.82	0.28
Pulse loss (ref: no)	0.003	0.97	-0.13	0.87	-1.86	0.18
Vascular bruits (ref: no)	-0.02	0.81	-1.26	0.19	-1.17	0.46
Claudication (ref: no)	-0.05	0.38	-1.48	0.081*	1.25	0.39
Hypertension (ref: no)	-0.06	0.34	1.39	0.10	0.86	0.54
Subclavian inv (ref: no)	0.03	0.43	0.82	0.22	-1.92	0.15
Carotid inv (ref: no)	0.03	0.57	-1.45	0.053*	-1.41	0.31
Sum of arteries affected (ref:0)	0.04	0.82	-0.13	0.57	-0.27	0.46
2022 score > 5 (ref: no)	0.09	0.93	-2.57	0.061*	-0.82	0.73
NIH score ≥ 2 (ref: no)	0.02	0.52	-0.89	0.32	-0.14	0.92
ITAS2010 score (for each point)	-0.12	0.11	0.57	0.38	1.20	0.35
Angio-MRI carotid inv. (ref: no)	0.09	0.13	0.03	0.65	1.26	0.62

INDEX

PO:33:257

DATI REAL LIFE SULL'USO DI MEPOLIZUMAB NELLA EGPA: DESCRIZIONE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 40 PAZIENTI

J. Dichiara [1], A. Milanesi [1,2], P. Delvino [1], S. Monti [1], C. Montecucco [1]
[1]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]PhD in Experimental Medicine, University of Pavia

Scopo del lavoro. La granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) è una vasculite ANCA-associata caratterizzata da eosinofilia periferica e possibile infiltrazione tissutale, granulomi extravascolari e vasculite necrotizzante dei piccoli/medi vasi. Dato il ruolo degli eosinofili nella patogenesi della EGPA, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali contro l'interleuchina-5 (IL-5) o suoi recettori, essendo questa implicata nella crescita, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili stessi. Lo scopo del nostro lavoro è quello di descrivere una coorte monocentrica di pazienti affetti da EGPA in terapia con Mepolizumab (MPZ).
Materiali e metodi. Abbiamo raccolto dati su 40 pazienti afferenti al nostro ambulatorio in terapia con mepolizumab, analizzando i dati demografici, clinici e laboratoristici.
Risultati. Su 40 pazienti (23 uomini e 17 donne con età media alla diagnosi di EGPA di 49 anni), l'87.5% aveva, prima della diagnosi, sia asma che sintomi della sfera ORL (otorinolaringoiatrica), il 5% solo storia di asma, il 5 % solo sintomi ORL, il 2.5 % né asma né sintomi ORL. Le manifestazioni cliniche e le alterazioni bioumorali all'esordio sono descritte nella Tabella 1. Il BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) medio all'esordio era 9/63. L'87,5 % ha avviato MPZ per malattia refrattaria o recidivante, il restante 7.5 % per malattia di nuova diagnosi. Tutti i pazienti hanno assunto terapia steroidea prima della terapia con MPZ e hanno proseguito con il decalage dopo l'avvio (Tabella 2). L'89,2% dei pazienti era in remissione (BVAS=0) a 3 mesi dall'avvio di MPZ, a 6 mesi (su 28 pazienti) l'85,7%, a 12 mesi (su 21 pazienti) l'85,7 %, a 24 mesi (su 12 pazienti) il 91,7% (Tabella 3). Il numero medio di recidive di malattia verificatesi nei due anni precedenti l'avvio di MPZ è pari a 2.11 mentre il numero medio di recidive ad 1 anno dall'avvio di MPZ negli stessi pazienti è pari a 0.4, a 2 anni a 0.22. Le recidive osservate erano tutte di tipo asmatico o della sfera ORL, ad eccezione di una recidiva maggiore (miocardite) e di 2 recidive minori (neuropatia sensitiva). Non sono stati osservati eventi avversi durante la terapia con MPZ.
Conclusioni. I nostri dati confermano la capacità steroid-sparing di MPZ nei pazienti affetti da EGPA e il suo profilo di safety, inoltre evidenziano e la riduzione del numero di recidive dall'avvio del trattamento.

Tabella 1

Manifestazioni cliniche all'esordio	% di pazienti	Alterazioni bioumorali all'esordio	Valore medio
Sintomi generali	70%	Eosinofil (cellule/µL)	4912
Manifestazioni cutanee	13%	PCR (mg/dl)	3,7
Interessamento cardiaco	10%	**Autoimmunità**	numero di pazienti
Sintomi digestivi	5 %	p-ANCA/c-ANCA	12/0
Manifestazioni renali	5%	Anti-PR3	0
Sintomi neurologici	35%	Anti-MPO	8

Tabella 2

Decalage steroideo / Time point	% di pazienti con PDN ≥10 mg/die	% di pazienti con PDN <10 mg/die e ≥ 7.5 mg/die	% di pazienti con PDN <7.5 mg/die e ≥ 5 mg/die	% di pazienti con PDN < 5 mg/die
3 mesi prima l'avvio di MPZ (su 40)	40	7,5	32,5	20
a 3 mesi da avvio MPZ (su 40)	32,5	22,5	27,5	17,5
a 6 mesi da avvio di MPZ (su 28)	0	7,1	35,7	57,1
a 12 mesi da avvio di MPZ (su 21)	0	9,5	38	52,5
a 24 mesi da avvio di MPZ (su 12)	0	8,3	41,6	33,3

Tabella 3

a 3 mesi dall'avvio di MPZ		**a 6 mesi dall'avvio di MPZ**	
% pazienti con BVAS 0 e PDN ≤ 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN > 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN ≤ 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN > 5
73	18,21	78,57	7,14
a 12 mesi dall'avvio di MPZ		**a 24 mesi dall'avvio di MPZ**	
% pazienti con BVAS 0 e PDN ≤ 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN > 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN ≤ 5	% pazienti con BVAS 0 e PDN > 5
76,19	9,52	91,7	0

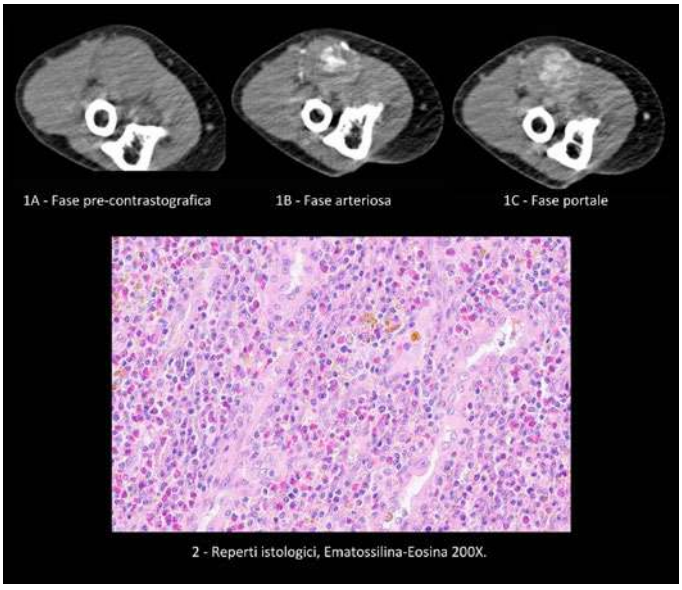
INDEX

PO:33:258

RICONSIDERARE LA DIAGNOSI: UN CASO DI IPERPLASIA ANGIOLINFOIDE CON EOSINOFILIA SCAMBIATO PER GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE

E. Vanni [1], C. Marvisi [1], L. Spaggiari [2], E. Ambrogi [3], C. Salvarani [1]
[1]Reumatologia IRCCS Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia; [2]Radiologia IRCCS Reggio Emilia; [3]Anatomia Patologica IRCCS Reggio Emilia

Scopo del lavoro. L'iperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE) è un raro disordine angioproliferativo benigno caratterizzato tipicamente da papule o noduli dermici e da un coinvolgimento sistemico estremamente raro. La Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA), al contrario, è una vasculite necrotizzante sistemica potenzialmente fatale che può richiedere terapia immunosoppressiva aggressiva.
Presentiamo un caso di ALHE inizialmente diagnosticato come EGPA, evidenziando il potenziale overlap tra le due patologie e l'importanza di considerare questa rara entità nella diagnosi differenziale della EGPA.
Case report. Una donna caucasica di 61 anni giungeva alla nostra attenzione con una pregressa diagnosi di EGPA, posta nel 2015 sulla base dell'anamnesi positiva per asma allergico, poliposi nasale, lieve eosinofilia (<10% e <1000 cellule/mmc) e sporadiche parestesie agli arti superiori e inferiori. La storia clinica includeva inoltre un episodio di emorragia cerebrale intraparenchimale ed un aneurisma dell'arteria ulnare destra diagnosticato tramite AngioTAC (Figura 1), presentatosi come tumefazione pulsante. L'aneurisma era stato asportato chirurgicamente e il referto dell'esame istologico concludeva per reperti compatibili con EGPA. In seguito alla diagnosi, la paziente è stata trattata con un breve ciclo di glucocorticoidi e, successivamente, con Metotrexato a dosaggio subterapeutico.
Giunta alla nostra osservazione, venivano condotti molteplici approfondimenti diagnostici, comprendenti elettromiografia, RMN cerebrale, TAC polmonare e del massiccio facciale. Queste indagini non hanno rivelato evidenza di attività di malattia, con un BVAS di 0. Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili sono risultati negativi e l'analisi delle urine ha mostrato assenza di proteinuria o di sedimento attivo. Sono stati inoltre rivalutati i campioni istologici, ai quali veniva evidenziata la presenza di piccoli vasi rivestiti da cellule endoteliali epiteliodi e un denso infiltrato perivascolare eosinofilico (Figura 2). Non erano presenti, invece, necrosi fibrinoide nè granulomi eosinofilici.
Tali reperti istologici, in associazione al decorso clinico benigno della malattia nonostante la paziente avesse effettuato negli anni unicamente una blanda terapia immunosoppressiva, hanno consentito di porre diagnosi di ALHE.
Conclusioni. L'ALHE è un raro disordine angioproliferativo che colpisce tipicamente donne di mezza età. Le principali manifestazioni cliniche includono papule o noduli dermici, mentre il coinvolgimento sistemico è generalmente assente. Fino al 20% dei casi presenta moderata ipereosinofilia ematica. Istologicamente, è caratterizzata dalla proliferazione di vasi capillari con cellule simil-epitelioidi e un variabile infiltrato linfocitario ed eosinofilico. L'ALHE dovrebbe sempre essere considerata nella diagnosi differenziale della EGPA. Nonostante condivida alcune caratteristiche istopatologiche con la EGPA, l'ALHE si distingue per la sua prognosi benigna, spesso caratterizzata da remissione spontanea e rare recidive post-chirurgiche. Pertanto, una corretta diagnosi è cruciale per evitare un'inappropriata esposizione a trattamenti immunosoppressivi.



INDEX

PO:33:260

COINVOLGIMENTO INFIAMMATORIO OCULARE/OCULARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME VEXAS: DATI DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA NETWORK

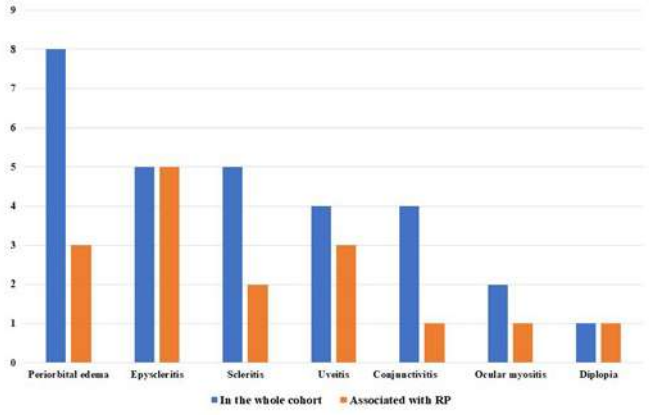
A. Vitale [1], V. Caggiano [1], M. Frassi [2], L. Dagna [3], P. Sfriso [4], S. Monti [5], G. Lopalco [6], O. Viapiana [7], A. De Paulis [8], P. Triggianese [9], R. Vitetta [10], J. Sota [1], E. Conticini [1], J. Sbalchiero [1], F. Crisafulli [2], F. Franceschini [2], C. Campochiaro [3], A. Tomelleri [3], A.l. Callisto [11], S. Bindoli [4], C. Gurnari [9], A. Milanesi [5], A. Cauli [12], F. Iannone [6], P. Ruscitti [13], F. Della Casa [8], F. Ciccia [14], C. Fabiani [1], B. Frediani [1], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena; [2]Università di Brescia; [3] Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [4]Università di Padova; [5]Università di Pavia; [6]Università of Bari; [7]Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; [8]Università di Napoli Federico II, Napoli; [9]Università di Roma Tor Vergata, Roma; [10]ASL VC Ospedale Sant' Andrea, Vercelli; [11]Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; [12]Università e AOU di Cagliari; [13]Università de L'Aquila; [14]Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Obiettivo. La sindrome VEXAS è una malattia autoinfiammatoria monogenica capace di manifestarsi con un'ampia gamma di interessamento d'organo. Le manifestazioni infiammatorie oculari/orbitali sono frequentemente descritte nei pazienti affetti da sindrome VEXAS. L'obiettivo di questo studio è pertanto descrivere nel dettaglio le manifestazioni oculari/orbitarie riscontrabili nella sindrome VEXAS, come pure identificare potenziali associazioni con altre manifestazioni della malattia. Metodi: i dati sono stati raccolti a livello internazionale sul registro internazionale della AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA) per poi essere analizzati in maniera descrittiva e inferenziale.

Risultati. Ventisette su 59 (45.8%) pazienti con sindrome VEXAS hanno mostrato un coinvolgimento infiammatorio oculare/orbitario durante la loro storia clinica. Le affezioni oculari/orbitarie più frequenti sono state rappresentate da edema periorbitario in 8 (13.6%) casi, episclerite in 5 (8.5%) pazienti, sclerite in 5 (8.5%) casi, uveite in 4 (6.8%) casi, congiuntivite in 4 (6.8%) casi, blefarite in 3 (5.1%) casi, miosite orbitale in 2 (3.4%) casi. Una diagnosi di malattia sistemica era stata posta in 15 (55.6%) casi, in particolare la policondrite ricorrente in 12 pazienti. È stata osservata un'associazione significativa tra policondrite ricorrente e coinvolgimento oculare/orbitario nella sindrome VEXAS (Rischio Relativo: 2.37, 95% CI: 1.03-5.46, p=0.048). La figura riporta le manifestazioni oculari/orbitarie osservate in pazienti con quadro sovrapponibile a policondrite ricorrente e la frequenza delle stesse in pazienti senza policondrite ricorrente. Sono stati osservati 6 decessi nell'intera coorte di pazienti in un periodo di 1.2 (IQR=5.35) anni, di cui 5 (83.3%) hanno mostrato coinvolgimento infiammatorio oculare/orbitario.

Conclusioni. Questo studio conferma che il coinvolgimento infiammatorio oculare/orbitario è un reperto comune nei pazienti con sindrome VEXAS, specialmente quando il quadro clinico è sovrapponibile con la policondrite ricorrente. Ciò rende gli oftalmologi figure chiave nel processo diagnostico della sindrome VEXAS. L'alta frequenza di decessi osservata in questo studio sembra suggerire che i pazienti con coinvolgimento oculare/orbitario dovrebbero essere seguiti con un follow-up più stretto.



INDEX

PO:33:261

EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB IN EGPA: A THREE YEARS MONOCENTRIC EXPERIENCE

M. Codirenzi [1], R. Padoan [1], L. Iorio [1], F. Davanzo [1], E. Fiorin [1], A. Doria [1], F. Chieco Bianchi [2], G. Guarnieri [2], M.R. Marchi [3]
[1]UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]UOC di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, Università degli Studi di Padova; [3]UOC di Pneumologia, Ospedale di Cittadella, Cittadella

Objective. Benralizumab, a monoclonal antibody targeting the IL-5 receptor, has proven effective in treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) by reducing corticosteroid use and increasing remission duration. The aim of this study is to assess the long-term effectiveness and safety of benralizumab 30 mg/8 weeks in a monocentric cohort of EGPA patients.

Methods. In this retrospective single-center study, we included patients affected with EGPA (2022 ACR/EULAR criteria) treated with benralizumab 30 mg every 8 weeks, from 2017 to 2024. Remission was defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) of 0 and a daily prednisone (PDN) dose ≤4 mg. At each timepoint demographic, clinical, laboratory, and respiratory function data and the Sinonasal Outcome Tests-22 (SNOT-22) score were analysed. Data about safety were also collected.

Results. 33 EGPA patients treated with benralizumab were included (51.5% male, median age 56 [47-62] years). Severe asthma was present in 66% of the subjects, while 51% had ear nose and throat (ENT) symptoms. Median disease duration before starting benralizumab was 31 (16-94) months.

Clinical remission was achieved in 41.9% of patients after 3 months ($p<0.001$), which increased to 69.2% at 36 months ($p<0.001$).

A significant reduction in PDN intake was observed after 3 months ($p<0.001$). After 6 months, 48.5% of patients were on glucocorticoid, whereas at 36 months the percentage decreased to 15.4%. During the follow-up, 83,3% of patients were able to discontinue immunosuppressants.

After 3 months a significant depletion in circulating eosinophils was observed. Benralizumab treatment resulted in significant improvement in BVAS, pulmonary function tests (FEV1, FVC), and asthma control test (ACT) scores, which persisted up to 36 months. A lack of efficacy was noted in the ENT symptoms, as evidenced by the increase in SNOT-22 score during follow-up.

The retention rate at 24 months was 72.7%. At the last follow-up 13 patients (39.4%) discontinued benralizumab, mainly due to secondary failure (76.9%), mostly associated with persistent ENT symptoms (100%,) and uncontrolled asthma (20%) Only one patient (7.7%) discontinued the drug for a vasculitis flare.

No serious adverse events occurred. Only 9 mild adverse events (5.9%) were observed, mostly in the first six months of therapy (77.77%).

A switch towards other biologic agents was registered in 12 patients (36.4%), in particular 7 (21.2%) switched to mepolizumab 300 mg, and 5 (15.1%) to dupilumab.

Conclusions. Benralizumab demonstrated significant improvements in clinical outcomes, including eosinophils depletion, reduction in glucocorticoid intake, and improvement in pulmonary function tests and asthma. A large proportion of patients achieved clinical remission. The drug was tolerated, with no serious adverse events. Treatment discontinuation was primarily due to secondary failure for persistent ENT involvement. New treatment options are entering the scene, thus enabling a complete tailoring of the treatment approach based on patient characteristics.

Characteristics	At disease diagnosis	At start of biologics
Male, n (%)	17 (51.5)	17 (51.5)
Age, y, median (IQR)	52 (41-48)	56 (47-62)
Clinical manifestations, n (%)		
General symptoms	15 (45.5)	6 (18.2)
Pulmonary infiltration	19 (57.6)	2 (6.1)
Severe asthma	33 (100)	29 (87.9)
ENT involvement	33 (100)	22 (66.7)
Sinusitis	-	17 (51.5)
Cutaneous involvement	7 (21.2)	2 (6.1)
Cardiac involvement	1 (3)	0 (0)
Gastrointestinal involvement	0 (0)	0 (0)
Renal involvement	1 (3)	0 (0)
Peripheral neuropathy	11 (33.3)	5 (15.2)
Central Nervous System	1 (3)	-
Treatments at the time of biologics initiation, n (%)		
Patients on OCS, n (%)	-	30 (90.9)
OCS, mg/day, median (IQR)	-	7.5 (5-12.5)
Patients on OCS ≥ 7.5 mg/day, n (%)	-	18 (54.5)
Immunosuppressant, n (%)	-	6 (7.8)
Previous therapy, n (%)		
Previous anti-IL-5/Ra biologic, n (%)	-	8 (24.2)
CYC	-	2 (6.1)
AZA	-	11 (33.3)
MMF	-	2 (6.1)
MTX	-	17 (51.5)
RTX	-	2 (6.1)

	T0 n = 33	T3 n= 33	P value (T3 vs T0)	T6 n= 33	P value (T6 vs T0)	T12 n= 31	P value (T12 vs T0)	T24 n= 24	P value (T 24 vs T0)	T 36 N = 13	P value (T 36 vs T0)
Disease activity (median, IQR) (n, %)											
Eosinophil count (cells/mmc)	850 (515-1367)	0 (0-0)	**< 0.001**	0 (0-0)	**< 0.001**	0 (0-0)	**< 0.001**	0 (0-0)	**<0.001**	0 (0-0)	**0.003**
BVAS	2 (2-5)	0 (0-0)	**< 0.001**	0 (0-0)	**< 0.001**	0 (0-2)	**< 0.001**	0 (0-1)	**0.001**	0 (0-0)	**0.018**
VDI	3 (2-5)	4 (3-5)	**0.021**	4 (3-5)	**0.005**	4 (3-5)	**0.040**	4 (3-5)	**0.022**	4 (3-5)	0.174
Remission	1 (3.0))	13 (41.9)	< 0.001	18 (54.5)	< 0.001	14 (45.1)	< 0.001	14 (60.9)	< 0.001	9 (69.2)	< 0.001
Pulmonary and sinonasal outcome (median, IQR) (n, %)											
ACT (0-25)	19 (15.5-22.5)	24 (21-25)	**0.008**	23 (20.75-24.25)	**0.012**	22 (19-24))	0.225	25 (21.5-25)	**0.006**	25 (22-25)	**0.036**
SNOT-22	28 (20-49)	21 (18-25.5)	-	33 (27.61)	0.789	30 (26-34)	0.500	35 (23-48)	0.343	22 (18-44)	0.500
FEV1, %,	82 (65-95)	100 (83-107)	**< 0.001**	99 (85-106)	**< 0.001**	103 (85-109)	**< 0.001**	102 (83-112)	**<0.001**	89.5 (78-114)	**0.002**
FENO, ppb	44 (21.3-61.7)	22 (15.5-43)	**0.027**	37.7 (20-60.2)	0.709	21.9 (14.5-34.5)	**0.012**	31.3 (19.6-44.5)	0.304	32.9 (19.9-54.5)	0.203
FEF 25-75 (%)	90 (81.5-102)	73 (60-91)	**0.024**	73.5 (52-91)	**0.016**	75 (59-118)	0.103	92 (59-118)	0.289	90.5 (52-120)	0.695
FVC (%)	90 (81.5-102)	105 (88.5-113.5)	**<0.001**	102 (97-114)	**<0.001**	104 (91-113)	**<0.001**	103 (86-109)	**<0.001**	100 (83.7-110)	**<0.001**
Asthma exacerbations	21 (63.6)	2 (6.1)	**< 0.001**	4 (12.1)	**< 0.001**	7 (21.9)	**< 0.001**	5 (18.2)	**0.001**	4 (30.8)	**0.002**
Efficacy and safety outcome (median, IQR) (n, %)											
Adverse events, n %	4 (12.1)	2 (6.0)	-	1 (3.0)	-	1 (3.2)	-	1 (4.3)	-	0 (0)	-
Discontinuation of bena	-	1 (3)	-	4 (12.1)	-	4 (12.9)	**0.033**	2 (8.3)	0.237	1 (7.7)	0.107
PDN	30 (90.9)	22 (70.9)	**0.041**	16 (48.5)	**< 0.001**	12 (38.7)	**< 0.001**	9 (39.1))	**< 0.001**	2 (15.4)	**< 0.001**
PDN, mg/day	7.5 (5-12.5)	5 (0-5)	**< 0.001**	0 (0-5)	**< 0.001**	0 (0-5)	**< 0.001**	0 (0-5)	**0.015**	0 (0-0)	**0.006**
IS Discontinuation (n=6)	0 (0)	0 (0)	-	2 (33.3)	-	3 (75)	-	-	-	-	-

Discontinuation, n, %	12 (36.36)
Reason for treatment discontinuation:	
Primary failure, n %	2 (16.6)
Secondary failure, n %	9 (75)
Uncontrolled ENT	9 (100)
Uncontrolled asthma	2 (22.2)
Vasculitis flare, n %	1 (8.3)
Other, n %	1 (8.3)
Severe adverse events, n %	0 (0)
Remission, n %	0 (0)
Shift to other biologics, n (%)	11 (83.3)
Benralizumab, n (%)	-
Mepolizumab 100, n (%)	0 (0)
Mepolizumab 300, n (%)	6 (18.2)
Dupilumab, n (%)	5 (15.1)

INDEX

PO:33:262

EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-IL5 (MEPOLIZUMAB E BENRALIZUMAB) NEL TRATTAMENTO DELL'EGPA: UNO STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO

E. Chiara [1], I. Mattioli [1], A. Bettiol [1], V. Cottin [2], A. Egan [3], F. Franceschini [4], M. Groh [5], D. Jane [6], G. Lopalco [7], T. Neumann [8], R. Padoan [9], J.W. Schroeder [10], A. Vaglio [1], G. Emmi [11]

[1]University of Florence, Department of Experiental and Clinical Medicine, Firenze; [2]Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, France; [3]Tallaght University Hospital, Dublino, Ireland; [4]University of Brescia, Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia; [5]Department of Internal Medicine, National Reference Center for Hypereosinophilic Syndromes, Hôpital Foch, Suresnes, France; [6]University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; [7]University of Bari, Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, Polyclinic Hospital, Bari; [8]Cantonal Hospital, Department of Rheumatology and Immunology, St. Gallen, SWITZERLAND; [9]University of Padova, Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, Padova; [10]Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca Granda, Unit of Allergy and Clinical Immunology, Milano; [11]University of Trieste. Department of Medical, Surgical and Health Sciences, Trieste

Scopo. La Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA) è una vasculite ANCA-associata caratterizzata da asma, coinvolgimento oto-rino-faringolaringeo e manifestazioni sistemiche. Gli inibitori dell'IL-5 sono potenzialmente in grado di controllare sia le manifestazioni respiratorie che quelle sistemiche. Il presente studio ha lo scopo di comparare l'efficacia e la sicurezza di due farmaci anti-IL-5 (mepolizumab e benralizumab) in pazienti con EGPA.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo su pazienti con EGPA trattati con mepolizumab (100 mg/4 settimane) o benralizumab (30 mg/4 settimane per le prime 3 somministrazioni, 30 mg/8 settimane per le successive), provenienti da 38 centri facenti parte dell'European EGPA Study Group. I pazienti sono stati appaiati con un rapporto 1:1 per sesso, età, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) e dose di corticosteroidi orali alla data di inizio del trattamento, i dati sono stati comparati dopo 3, 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento. La risposta completa (CR) è stata definita come assenza di attività di malattia (BVAS=0) e dose di prednisone ≤4 mg/die. Funzionalità polmonare e outcomes sulla sicurezza dei farmaci sono state comparate a 12 mesi.

Risultati. 88 pazienti con EGPA sono stati appaiati per ogni gruppo (100[56.8%] donne; età media 54 anni [IQR 23-45], durata mediana di malattia 5 anni al basale). Una CR è stata riportata in 12/88 (13.6%,95% CI 7.2-22.6) e in 9/88 (10.2%,95% CI 4.8-18.5) a 3 mesi, in 18/83 (21.7%,95% CI 13.4-32.1) e 21/66 (31.8%,95% CI 20.1-44.4) a 6 mesi e in 22/68 (32.4%,95% CI 21.5-44.8) e 25/52 (48.1%,95% CI 34.0-62.4) 12 mesi rispettivamente nel gruppo mepolizumab e benralizumab.

È stata osservata una riduzione del BVAS in entrambe le coorti in assenza di differenze nei sottogruppi ad ogni punto tempo (Fig. 1).

Abbiamo osservato un effetto steroido-risparmiatore in entrambi i gruppi, la dose giornaliera di prednisone è diminuita da 10mg/die (IQR 5–12.5) al basale a 4mg/die (0-5.0) a 12 mesi nei pazienti in terapia con mepolizumab e a 2.5 mg/die (0-5) nei pazienti in terapia con benralizumab.

Abbiamo osservato un miglioramento del FEV1 in entrambi i gruppi, il miglioramento rispetto al basale è stato maggiore nel gruppo in terapia con benralizumab a 3 mesi (+6.6% [IQR2-17.5] per il mepolizumab e +13.7% [4.4-22.1] per il benralizumab), tuttavia in assenza di differenze significative tra i due gruppi nei successivi punti tempo.

Undici pazienti hanno manifestato eventi avversi durante il trattamento con mepolizumab e 15 durante il trattamento con benralizumab, la maggior parte dei quali di entità lieve. Solo 3 eventi (1 nel gruppo mepolizumab, 2 nel gruppo benralizumab) hanno richiesto l'ospedalizzazione.

Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che mepolizumab e benralizumab, al dosaggio approvato per il trattamento dell'asma, hanno un'efficacia comparabile nel controllare le manifestazioni respiratorie e sistemiche dell'EGPA e che entrambi i farmaci hanno un profilo di sicurezza favorevole.

BVAS, median (IQR)	Beginning	3 months	*P-value*	6 months	*P-value*	12 months	*P-value*	
MEPO	4 (2-8)	1 (0-4)	0.094	0 (0-3)	0.102	0 (0-2.5)	0.021	
BENRA	3 (2-8)	0 (0-2.5)		0 (0-2)		0 (0-1)		
CCS, median (IQR)	Beginning	*P-value*	3 months	*P-value*	6 months	*P-value*	12 months	
MEPO	10 (5-12.5)	5 (2.5-8)	0.517	5 (1.5-5)	0.954	4 (0-5)	0.092	
BENRA	10 (7-12.5)	5 (5-8)		5 (1.5-5)		2.5 (0-5)		
FEV1, Δ%	t0-t3	*P-value*	t0-t6	*P-value*	t0-t12	*P-value*		
MEPO	6,6 (2-17,5)	0.039	12,0 (2,1-16-5)	0.669	10.6 (-4.7-25.9)	0.267		
BENRA	13,7 (4,4-22,1)		14,7 (-7,729,3)		13.2 (0.1-43.9)			
FEV1, median (IQR)	Beginning	*P-value*	3 months	*P-value*	6 months	*P-value*	12 months	*P-value*
MEPO	75 (62-83)	0.106	79 (71-89)	0.002*	85 (70-96)	0.204	84 (71-91)	0.005*
BENRA	81 (65-91)		92 (80-98)		94 (77-99)		95 (82-99)	

INDEX

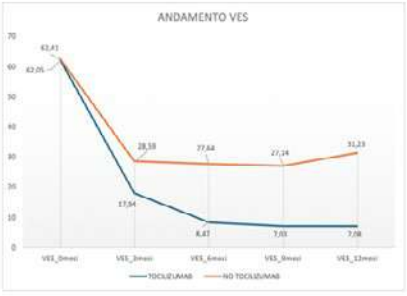
PO:33:263

ESPERIENZA REAL-LIFE SULL'EFFICACIA DEL TOCILIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI: UNO STUDIO MONOCENTRICO

R. De Luca, G. Foggi, J. Levani, A. Damiani, C. Coccia, A. Economou, P. Bernardini, G. Lepri, F. Bartoli, J. Blagojevic, S. Guiducci
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. L'obiettivo di questo studio è stato quello di dimostrare l'efficacia del tocilizumab in pazienti affetti da GCA in fase attiva, confrontandolo con le altre alternative terapeutiche: methotrexate e singola terapia steroidea.
Materiali e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente 58 pazienti che hanno ricevuto diagnosi di malattia tra il 1° gennaio 2018 e il 1° settembre 2023. I soggetti sono stati divisi in due gruppi in base alla presenza o meno del tocilizumab nel loro regime terapeutico a 12 mesi dalla diagnosi. I due gruppi sono stati confrontati analizzando l'attività di malattia, l'andamento degli indici di flogosi e l'assunzione di GC a 3, 6, 9 e 12 mesi di follow-up.
Risultati. Dei 58 pazienti analizzati, 36 (62.07%) assumevano il tocilizumab, mentre 22 (37.93%) methotrexate e/o steroide; le caratteristiche cliniche sono descritte nella tabella. Sono state rilevate delle differenze statisticamente significative a favore del gruppo trattato con tocilizumab in merito alla percentuale di pazienti in malattia attiva a 6 mesi (11,1% vs 45,5%, p<0,001), a 9 mesi (5,6% vs 36,4%, p<0,001) e a 12 mesi (0% vs 6%, p=0,001) e alla percentuale di pazienti in remissione clinica a 6 mesi (83,3% vs 40,9%, p=0,001), a 9 mesi (91,7% vs 50%, p=0,001) e a 12 mesi (91,7% vs 54,5%, p=0,002). Inoltre, è stata descritta una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo in terapia con tocilizumab in relazione alla percentuale di pazienti che avevano sospeso i GC a 12 mesi (33,3% vs 4,5%, p 0,011). Infine, si sono rinvenute differenze significative a favore del gruppo trattato con tocilizumab anche per quanto riguarda i valori di VES, a 3 mesi (17,94 mm/h vs 28,59, p=0,044), a 6 mesi (8,47 mm/h vs 27,64 mm/h, p<0,001), a 9 mesi (7,03 mm/h vs 27,14 mm/h, p<0,001) e a 12 mesi (7,08 mm/h vs 31,23 mm/h, p<0,001). In merito alla PCR, risultati statisticamente significativi sono stati ottenuti a 6 mesi (0,27 mg/dl vs 1,03 mg/dl, p<0,001) e a 9 mesi (0,16 mg/dl vs 0,62 mg/dl, p<0,001).
Conclusioni. I nostri dati supportano una maggiore efficacia del tocilizumab rispetto alle alternative terapeutiche in pazienti affetti da GCA in fase attiva, in particolare per quanto riguarda lo stato di attività di malattia, l'andamento degli indici di flogosi e la necessità o meno di assumere GC per mantenere sotto controllo la patologia; utile in futuro correlare l'attività di malattia mediante metodiche di imaging per valutare l'efficacia della terapia assunta dal paziente.

Totale Pazienti	**58**	**100%**	**Attività a 3 mesi (%)**	**Malattia attiva**	**22 (100.0)**	**36 (100.0)**	**p-value**
Maschi	20	34,50%	**Attività a 6 mesi (%)**	Malattia attiva	10 (45.5)	4 (11.1)	<0.001
Femmine	38	65,50%		Relapse	2 (9.1)	0 (0.0)	0,14
C-GCA	23	39,70%		Refrattario a terapia	0 (0.0)	2 (5.6)	/
LV-GCA	13	22,40%		Remissione clinica	9 (40.9)	30 (83.3)	0,001
C-LV-GCA	22	37,90%	**Attività a 9 mesi (%)**	Malattia attiva	8 (36.4)	2 (5.6)	<0.001
Età media alla diagnosi (SD)	72,63	± 8,68		Relapse	3 (13.6)	1 (2.8)	0,148
VES all'esordio in mm/h (SD)	62,19	± 31,72		Remissione clinica	11 (50.0)	33 (91.7)	0,001
PCR all'esordio in mg/dl (SD)	5,07	± 7,6	**Attività a 12 mesi (%)**	Malattia attiva	6 (27.3)	0 (0.0)	0,001
Tocilizumab	36	62,07%		Relapse	4 (18,1)	3 (8,33)	0,409
No Tocilizumab	22	37,90%		Remissione clinica	12 (54,5)	32 (88,9)	0,002





INDEX

PO:33:264

EPIDEMIOLOGY OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS IN NORTHERN ITALY

C. Marvisi [1], P. Mancuso [2], C. Ricordi [1], F. Macaluso [1], C. Scelfo [3], A. Zerbini [4], M.G. Catanoso [1], F. Muratore [1], P. Giorgi Rossi [2], C. Salvarani [1]

[1]Rheumatology Unit IRCSS of Reggio Emilia and University of Modena and Reggio Emilia; [2]Epidemiology Unit IRCCS of Reggio Emilia; [3]Pneumology Unit IRCCS of Reggio Emilia; [4]Clinical Immunology, Allergy and Advanced Biotechnologies Unit IRCCS of Reggio Emilia

To estimate the prevalence and the incidence of EGPA in a region of Northern Italy over 32 years and the trends in incidence rates in the last two decades.

This population-based study was conducted in a region with 529,000 inhabitants. The observation period went from January 1991 to December 2022. 6 sources were used to ascertain cases: the outpatient clinical records of the vasculitis and asthma clinics, the database of the centralized laboratory searching for positive ANCA results, the drug prescription database searching for patients receiving IL5 inhibitors, the hospital discharge database (ICD-9 codes), and the centralized registry for rare diseases, which was created to identify all patients with rare diseases, including EGPA, to exempt patients from payment of disease-related medical costs. Two clinicians reviewed all the identified cases. Only patients with a final diagnosis of EGPA satisfying the 2022 ACR/EULAR classification criteria were included.

A capture-recapture model was built to estimate EGPA prevalence at 1/1/2023 and incidence in the study period. The best estimate was obtained by selecting the log-linear model providing the best compromise between the least interaction terms and the highest adequacy as measured by the likelihood ratio statistics (Akaike's information criterion [AIC], Bayesian information criterion [BIC]).

To assess whether incidence rates increased over time, capture-recapture analyses were also conducted in two periods (2001-2011; 2012-2022). Cases diagnosed before 2001 were excluded due to the unavailability of the sources.

40 cases with a final diagnosis of EGPA were included. Clinical features are reported in Table 1. The mean age at diagnosis was 55 years. 4 patients deceased during the study period. Among the 36 prevalent cases, 8 (22.2%) were derived from a single source, 7 (19.4%) from two, 9 (25%) from three, 10 (27.8%) from four and 2 (5.6%) from five sources. The best fitting capture-recapture model included only the interaction between the drug and ANCA databases, and the discharge diagnosis codes and rare diseases registry (Figure 1). According to the model, the prevalence at January 1st, 2023 was 68 cases per million inhabitants, and 0 missed cases (95%CI 0-4, AIC -2.46, BIC -2.35).

The overall crude annual incidence was 3.1 per million inhabitants. 15 and 22 cases occurred in the 2001-2011 and 2012-2022 periods respectively; capture-recapture models estimated 0 missed cases (95% CI 0-3) in both periods. Age and sex standardized incidence rates were 2.83 (95% CI 1.39-4.27) and 3.59 (95% CI 2.08-5.09) per million inhabitants per year, respectively.

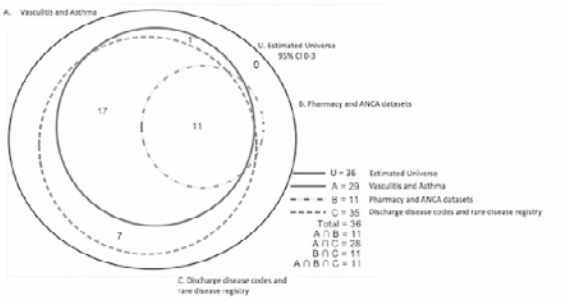
In line with other studies, we observed a significant increase in the incidence of the disease in the last 20 years. Capture-recapture analysis suggests a small, if any, loss of cases, indicating that routinely collected data sources allow to accurately identify incident and prevalent cases.

Table 1. Clinical features of the cohort

	N=40
Female	75%
Asthma	88%
Pulmonary manifestations	44%
ENT manifestations	74%
Renal manifestations	14%
Cardiac manifestations	29%
GI manifestations	6%
ANCA positive	37%
BVAS at diagnosis, mean (SD)	7.97 (4.05)

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; ENT: ear nose throat; GI: gastrointestinal.

Figure 1. Venn Diagram of the prevalent cases grouped according to the different sources



INDEX

PO:33:265

EFFICACY OF SWITCHING FROM INTRAVENOUS TO SUBCUTANEOUS INFLIXIMAB [CT-P13] IN TAKAYASU ARTERITIS: A MONOCENTRIC PROSPECTIVE STUDY

E. Fiorin, R. Padoan, L. Iorio, F. Davanzo, M. Codirenzi, A. Doria
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Introduction. Takayasu arteritis (TA) is a rare, chronic vasculitis that primarily affects large arteries. The standard treatment for TA is represented by the combination of corticosteroids and conventional immunosuppressive drugs (cDMARDs), with variable efficacy. Tumor necrosis factor inhibitors have demonstrated effectiveness in treating TA.
A subcutaneous [SC] formulation of infliximab [CT-P13] has recently been developed, offering advantages over the traditional intravenous (IV) route. There are currently no data on the efficacy and safety of SC infliximab in the treatment of TA. We aimed to assess the effectiveness of and safety of switching to SC CT-P13 in patients previously treated with IV infliximab.
Methods. We prospectively enrolled patients affected with TA on established maintenance IV infliximab for at least 12 months, who switched to SC CT-P13, 120 mg every other week.
Inclusion criteria were: age >=18 years; fulfilment of the 2022 ACR/EULAR classification criteria; judged to be clinically remitted before switching.
Clinical and laboratory data were collected at baseline and during follow-up, including clinical features and acute phase reactants. Remission was defined according to the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010), the Disease Extent Index (Dei.Tak), the National Institutes of Health (NIH) and imaging activity, associated with negativity of acute phase reactants and clinical judgement. Damage accrual was assessed with the Large-Vessel Vasculitis Index of Damage (LLVDI).

Results. Between February 2023 and January 2024, we included 8 TA patients (100% female, median age at CT-P13 switch was 38 [IQR 27.5-46.8] years).
Median disease duration at CT-P13 start was 7.50 [IQR 4.50-11.3] years. Before switching to SC CT-P13, the patients had been treated with IV infliximab for a median of 60 (24.00-86.50) months. At the time of starting CT-P13, no patient was taking steroid therapy, nor needed to take steroids during follow-up. Only 3 (37.5%) patients were also on concomitant therapy with a cDMARD. One patient discontinued azathioprine during follow-up.
Median treatment duration was 6.50 [4.50-9.00] months. Therapy with CT-P13 resulted in the persistence of clinical remission in all patients during the follow-up, according to physician judgment and ITAS 2010, Dei.Tak and NIH scores. There was no significant difference between baseline and last follow-up in CRP and ESR levels (p=1.000 and p=0.462, respectively). Damage accrual did not increase during the treatment, with median LVVDI of 1 [1.00-2.00].
No severe systemic adverse drug reactions or liver toxicity were registered. Only one patient discontinued CT-P13 treatment due to the onset of a skin rash. One non-severe respiratory tract infection was observed.
Conclusions. Switching from intravenous to subcutaneous infliximab 120 mg every other week is safe and well-accepted by the patients. Subcutaneous infliximab [CT-P13] appears to be effective in maintaining remission in patients with TA and preventing damage accrual.

	Total (n=8)
Female, n (%)	8 (100)
Age at diagnosis, y	27 (22-34)
Manifestations at diagnosis, n (%)	
Fever	3 (37.5)
Fatigue	6 (75)
Weight loss	1 (12.5)
Carotidynia	1 (12.5)
Arthritis	3 (37.5)
Headache	6 (75)
Syncope	1 (12.5)
Dizziness/vertigo	1 (12.5)
TIA/stroke	0 (0)
Seizure	0 (0)
Ocular involvement	0 (0)
Pulse/BP inequality	4 (50)
Pulse loss	4 (50)
Vascular bruits	6 (75)
Limbs claudicatio	1 (12.5)
New onset arterial hypertension	1 (12.5)
Chest pain	1 (12.5)
Erythema nodosum	1 (12.5)
Previous treatment (before SC IFX), n, %	
Glucocorticoids	8 (100)
Tocilizumab	1 (12.5)
Azathioprine	4 (50)
Cyclosporine	1 (12.5)
Methotrexate	5 (62.5)
Duration of IV Infliximab treatment, m	60 (24.00-86.50)
Sum of arteries affected at diagnosis	
One artery (n,%)	3 (37.5)
Two arteries (n,%)	2 (25)
≥Three arteries (n,%)	3 (37.5)

	Baseline [BL]	6 months	p-value BL vs T6	Last follow-up [LFU]	p-value BL vs LFU
CRP, mg/L, median [IQR]	1.40 [0.35-2.80]	0.61 [0.26-1.50]	0.625	0.65 [0.35-1.50]	1.000
ESR, mm/h, median [IQR]	13 [5.0-24.5]	9 [5.0-20]	0.586	20.5 [12.75-27.25]	0.462
LLVDI [IQR]	1 [1.00-2.00]	1 [1.00-2.00]	-	1 [1.00-2.00]	-
ITAS 2010, %	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
Dei.TAK, %	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
NIH, n, %	1 (12.5)	0 (0)	0.377	2 (25)	0.059
PDN, %	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
DMARDs, n, %	3 (37.5)	2 (25)	1.000	2 (25)	0.317
Adverse events, %	0 (0)	0 (0)	-	1 (12.5)	0.008
Infections, n, %	0 (0)	0 (0)	0.046	1 (12.5)	0.008

INDEX

PO:33:266

IMPACT OF MEPOLIZUMAB ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS BY USING THE ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS PATIENT-REPORTED OUTCOMES (AAV-PRO) QUESTIONNAIRE: A EUROPEAN MULTICENTRE PROSPECTIVE STUDY

P. Delvino [1], L. Quartuccio [2], J.C. Robson [3], F. Alberici [4], D. Bagnasco [5], A. Berti [6], M. Caminati [7], M.C. Cid [8], F. Franceschini [9], L. Iorio [10], M.L. Urban [11], C. Klersy [12], A. Lo Gullo [13], E. Conticini [14], G. Costanzo [15], S. Del Giacco [15], G. Espigol-Frigole [8], E. Manna [16], M. Maule [7], S. Negrini [17], R. Padoan [10], J.W. Schroeder [18], P. Toniati [9], E. Treppo [2], A. Vaglio [19], C. Montecucco [16], G. Emmi [20], S. Monti [16]

[1]University of Milano-Bicocca, Milan; [2]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DMED), Academic Hospital Santa Maria della Misericordia, Udine; [3]School of Health and Social Wellbeing, University of the West of England, Bristol, United Kingdom; [4]Nephrology Unit, Spedali Civili Hospital, ASST Spedali Civili of Brescia; [5]Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine (DIMI), IRCCS Policlinico San Martino, Genova; [6]Unit of Rheumatology, S. Chiara Hospital, APSS, Trento; [7]Department of Medicine, University of Verona; [8]Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, Spain; [9]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili di Brescia; [10]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padua; [11]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [12]Biostatistcs & Clinical Trial Center, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [13]Rheumatology Unit, Arnas Garibaldi Hospital, Catania; [14]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Siena; [15]Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari; [16]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [17]Department of Internal Medicine (DIMI), University of Genoa; [18]Division of Allergy and Clinical Immunology, ASST GOM Niguarda, Milan; [19]Nephrology and Dialysis Unit, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence; [20]Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste

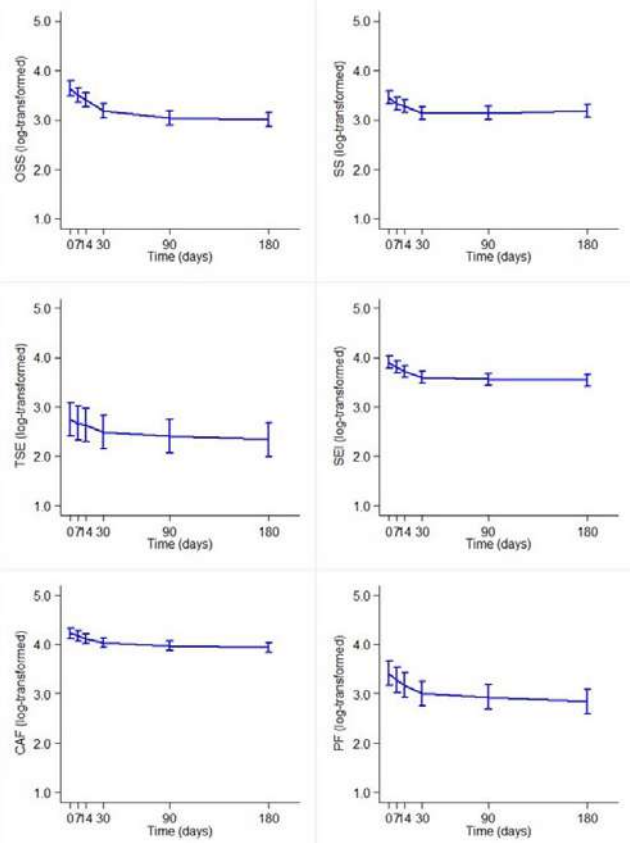
Background and objectives. Mepolizumab (MEPO) proved its efficacy in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in the randomised controlled MIRRA trial. The ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire is a novel, disease-specific tool, validated with the aim of assessing the impact of the disease and its treatment on the patients' perspectives. The aim of our work is to prospectively evaluate the impact and the rapidity of the effect of MEPO on the AAV-PRO score and patient global assessment (PtGA) in a multicentre cohort of patients with EGPA.

Methods. Patients with EGPA satisfying the 2022 ACR/EULAR and/or MIRRA trial classification criteria and initiating treatment with MEPO were included. PtGA and AAV-PRO score were prospectively evaluated at MEPO initiation and after 7, 14, 30, 90 and 180 days of treatment. Predictors of improved AAV-PRO response during treatment with MEPO were also investigated.

Results. Seventy patients were included in the study: female 54.3%, mean age at diagnosis 48.7±12.6 years, 20% ANCA-positive. Sixty-three patients (90%) had a history of relapsing disease. Forty-seven (67.1%) and 23 (32.9%) patients received MEPO 100 mg and 300 mg/4 weeks, respectively, with the main indication being refractory asthma and/or rhinosinusitis. Prednisone (PDN)-equivalent mean dose was 10.8±9.2 mg/day. At MEPO initiation, mean PtGA, AAV-PRO organ-specific symptoms, systemic symptoms, treatment side effects, social and emotional impact, concerns about the future and physical function domain 0-100 score were 59.1±21.2, 30.9±17.8, 25.5±18.6, 18.8±18.1, 32.6±21.9, 37.7±22.1 and 28.2±21.2, respectively. After 7 days, a statistically significant reduction of PtGA [ratio 0.87 (95% CI 0.87-0.95); Table 1] was observed. At 14 days, all AAV-PRO domains, except treatment side effects, showed a statistically significant improvement compared to baseline. Conversely, no relevant amelioration of the AAV-PRO domains was demonstrated between 30 and 180 days of follow-up (Figure 1). A significant correlation between PtGA and the AAV-PRO domains was observed during follow-up. Conversely, with the exception of the social and emotional impact domain, no correlation was reported between VDI and the AAV-PRO (Figure 2). Previous history of vasculitic relapse, BVAS =/>3, C-reactive protein =/>5 mg/L and PDN-equivalent dose =/>10 mg/day at MEPO initiation were the



INDEX



main predictors of a better response of the AAV-PRO questionnaire during follow-up. MEPO 100 mg/4 weeks positively influenced organ-specific symptoms compared to MEPO 300 mg/4 weeks, although with a less significant improvement of the treatment side effects domain. Conversely, age, educational level and ANCA status at baseline had no impact on the AAV-PRO domains.

Conclusions. MEPO allows a quick and remarkable improvement of several aspects of health-related quality of life in patients with refractory EGPA.

INDEX

PO:33:267

SICUREZZA DI AVACOPAN NEI PAZIENTI OVER 65: DATI REAL-LIFE DALLO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO

E. Treppo [1], M. De Martino [2], S. Monti [3], R. Padoan [4], F. Bello [5], L. Moroni [6], S. Affatato [7], E. Conticini [8], C. Marvisi [9], E. Tombetti [10], B. Frediani [8], F. Alberici [7], L. Dagna [6], P. Delvino [11,12], F. Schiavon [4], G. Emmi [5,13], M. Isola [2], C. Salvarani [9], L. Quartuccio [1]

[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine (DMED), University of Udine; [2]Institute of Statistics, Department of Medicine (DMED), University of Udine; [3]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Division of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padua; [5]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, [6]IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), Milan; [7]Nephrology Unit, University of Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; [8]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia and University of Modena and Reggio Emilia; [10]Internal Medicine and Rheumatology, Department of Biomedical and Clinical Sciences, Sacco and Fatebenefratelli Hospitals, Milan; [11]School of Medicine, University of Milano Bicocca, Milan; [12]IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation, Monza; [13]UCO Medicina Clinica, ASUGI, Cattinara Teaching Hospital, Trieste

Scopo del lavoro. Avacopan è il nuovo farmaco, ad uso orale, approvato nel trattamento delle vasculiti ANCA-associate (1). Combinato con rituximab (RTX) o ciclofosfamide (CYC), avacopan è un efficace trattamento di induzione "a risparmio di steroidi". Lo scopo di questo studio è di valutarne il profilo di sicurezza nei pazienti over 65 anni.

Materiali e metodi. Dallo studio prospettico italiano dei pazienti affetti da GPA o MPA in terapia con avacopan (2, 3), sono stati confrontati i dati di sicurezza dei pazienti over 65 anni (gruppo A) rispetto ai pazienti under 65 (gruppo B).

Risultati. Sono stati considerati 12 pazienti (6 MPA; 6 GPA) nel gruppo A (età mediana 73[IQR 67-77]) e 18 pazienti (4 MPA; 14 GPA) nel gruppo B (età mediana 53 [IQR 42-59]). Globalmente, 7/12 (58%) pazienti del gruppo A e 13/18 (72%) pazienti del gruppo B avevano avviato avacopan dopo una ricaduta di malattia.

All'avvio di avacopan, non vi erano differenze significative nel BVASv3 e VDI dei due gruppi (Tab.1). Gli impegni di malattia erano principalmente quello renale (21/30), di cui 13/21 con GN rapidamente progressiva, e polmonare (14/30), di cui 5/14 con alveolite emorragica.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di induzione RTX plus avacopan; in 6/30 pazienti sono state associate anche basse dosi di CYC (2/12 del gruppo A e 4/18 del gruppo B). Alla settimana 26, il 92% dei pazienti aveva raggiunto una remissione clinica sostenuta (Tab.1).

Nel periodo di osservazione (mediana 52 settimane [IQR 26-52]), sono state registrate 8 sospensioni (6/8 per eventi avversi [EA]; 2/8 altra causa) e 5 interruzioni di trattamento con avacopan (2/5 per relapse di malattia; 2/5 per EA; 1/5 altra causa). Includendo anche EA che non hanno richiesto una sospensione e/o interruzione di avacopan da parte del clinico, gli EA principali sono stati di natura infettiva (9/12; di cui 8/9 infezione respiratoria, EA grado1; 1/9 infezione vie urinarie, EA grado2), seguiti da intolleranza gastroenterica, rialzo transiente delle transaminasi e disturbi della conduzione cardiaca in soggetto con nota comorbidità cardiologica.

Globalmente, gli EA hanno riguardato 10/30 pazienti; 6/12(50%) appartenenti al gruppo A e 4/18(22%) al gruppo B (p-value 0.114). 8 di questi 10 pazienti avevano una malattia recidivante (EA in 8/20 pazienti con relapsing disease versus 2/10 new-onset disease, p-value 0.419), con durata mediana di malattia di 6 anni (IQR 8-12). Il rischio di avere un EA non è risultato statisticamente superiore nei pazienti over 65 con malattia recidivante (5/7), rispetto agli altri sottogruppi di pazienti (p-value 0.158).

Conclusioni. Avacopan conferma un buon profilo di sicurezza anche nei pazienti over 65. Gli EA sono principalmente di natura infettiva e di grado lieve-moderato.

BIBLIOGRAFIA

1. Jayne DRW, et al. New England Journal of Medicine. 2021.
2. Treppo E, et al. Annals of the Rheumatic Diseases. 2023; 82: 1606.
3. Treppo E, et al. 21st International Vasculitis Workshop. Abstracts Book. Doi: 10.5281/zenodo.11068008

Tabella 1.

	Gruppo A (n=12)	Gruppo B (n=18)
Età, mediana (IQR)	73 (67-77)	53 (42-59)
Femmine, n (%)	9 (75)	9 (50)
BVASv3, mediana (IQR)	8 (3-17)	9 (5-19)
VDI	2 (1-4)	2 (0-4)
Relapsing disease, n (%)	7 (58)	13 (72)
New-onset disease, n (%)	5 (42)	5 (28)
Impegno renale, n (%) - RP-GNF, n/N (%)	9 (75) 6/9 (67)	12 (67) 7/12 (58)
Impegno polmonare, n (%) - Alveolite emorragica, n/N (%)	5 (42) 3/5 (60)	9 (50) 2/9 (22)
Utilizzo CYC, n/N (%) - Dose (mg) cumulativa, n (IQR)	2/12 (17) 1000 (1000-1000)	4/18 (22) 1500 (1000-2100)
Dose (mg) steroide PN-eq baseline, n (IQR)	25 (8-37)	18 (5-34)
Remissione sostenuta* alla settimana 12, n (%)	9/10 (90)	11/16 (69)
Remissione sostenuta* alla settimana 26, n (%)	9/9 (100)	13/15 (87)
Relapse di malattia nel follow-up, n (%)	1 (8)	1 (6)

*raggiungimento di BVASv3 pari a 0 in modo continuativo da almeno 4 settimane

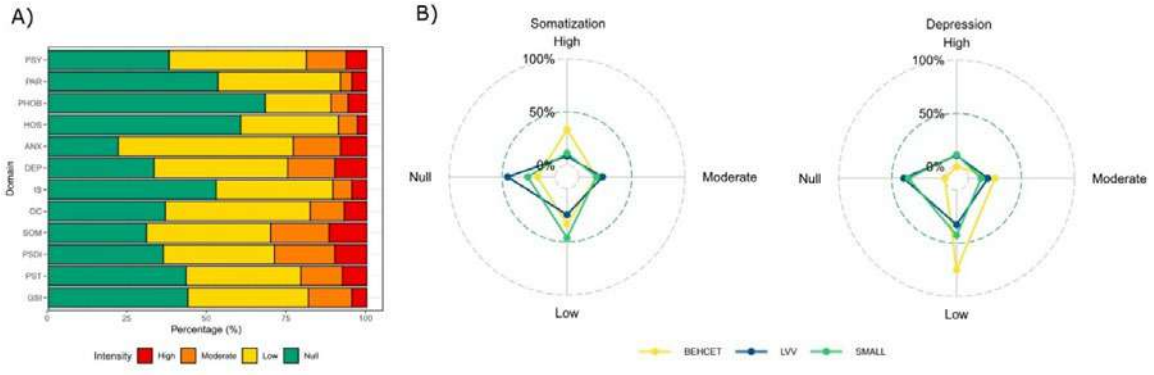
INDEX

PO:33:268

MISURARE L'IMPATTO PSICOLOGICO NELLE VASCULITI SISTEMICHE IN MANIERA MIRATA CON LA SYMPTOM CHECKLIST-90-R

J. Rizzotto [1], I. Scolari [1], V. Franzoi [2], C. Guella [1], G. Pacini [3], L. Sottini [4], G. Brunori [4,5], R. Bortolotti [3], A. Berti [3,5]
[1]Unità di Psicologia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Ospedale Santa Chiara, Trento; [2]Unità di Psichiatria, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Ospedale Santa Chiara, Trento; [3]Unità di Reumatologia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Ospedale Santa Chiara, Trento; [4]Unità di Nefrologia e Dialisi, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Ospedale Santa Chiara, Trento; [5]Centro per le Scienze Mediche (CISMed), Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrativa (CIBIO), Trento

Scopo del lavoro. Gli strumenti per misurare la qualità di vita sono validati solo per una minoranza delle vasculiti sistemiche e nessuno è focalizzato sulla salute psicologica dei pazienti. L'obiettivo dello studio è quantificare in maniera mirata l'impatto psicologico di vivere con vasculiti sistemiche.
Materiali e metodi. Studio monocentrico cross-sectional su coorte di pazienti con vasculiti sistemiche alla diagnosi o follow-up. Abbiamo somministrato la validata Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) a tutti i pazienti tra il 1° aprile e il 31 dicembre 2023, per analizzare il discomfort psicologico in 9 domini, cioè somatizzazione (SOM), ossessioni-compulsioni (OC), sensibilità interpersonale (IS), depressione (DEP), ansia (ANX), ostilità (HOS), ansia fobica (PHOB), ideazione paranoide (PAR), psicosi (PSY) e 3 indici globali, cioè indice di gravità globale (GSI, l'intensità media dei sintomi), indice di disagio dei sintomi positivi (PSDI, livello medio di disagio per gli item riportati) e totale dei sintomi positivi (PST, cioè sintomi totali). Il disagio è stato categorizzato in 4 livelli di intensità (nulla, bassa, moderata e alta) rispetto alla popolazione di riferimento italiana. Abbiamo applicato un modello log-lineare per investigare le correlazioni tra i diversi tipi di vasculite e il discomfort psicologico.
Risultati. Dei 171 pazienti affetti da vasculiti sistemiche (femmine 48,5%, età media 65 anni, intervallo: 21-88 anni), il 64% aveva vasculiti dei piccoli vasi (SVV, di cui l'89% vasculiti ANCA-associate), il 29% aveva vasculiti dei grandi vasi (LVV, di cui il 79% arterite a cellule giganti), il 7% aveva vasculiti a vasi variabili (VVV, con malattia di Behçet).
L'8% dei pazienti ha riportato un'intensità moderata-alta per PAR e HOS, il 30% per SOM e oltre il 20% per DEP e ANX. Meno del 5% ha riportato nessun sintomo, mentre il 45% ha riportato almeno una dimensione con intensità moderata-alta e il 13% in più di 4 dimensioni (Fig. 1A; rappresenta la percentuale di pazienti con disagio psicologico e relativa intensità per ciascuno dei 9 domini e 3 indici globali).
L'attività di malattia (Birmingham vasculitis activity score, BVAS>0) è associata a DEP, ANX, PSY e PST (p<0,05); un dosaggio di prednisone >5 mg die è associato ad ANX (p<0,05), mentre nessun dominio è associato alle diverse categorie di terapie immunosoppressive. Il danno grave (Vasculitis Damage index, VDI>5) è associato a SOM, OC, DEP, ANX, GSI e PSDI (p<0,05). Infine, modelli log-lineari hanno mostrato associazioni tra diversi tipi di vasculite solo con DEP (p=0,01) e SOM (p=0,03) (Fig. 1B).
Conclusioni. I pazienti affetti da vasculiti sistemiche provano disagio psicologico in vari domini rispetto alla popolazione di riferimento, mostrando un'associazione significativa con attività di malattia, uso di glucocorticoidi, tipo di vasculite e danno accumulato. Questo sottolinea la necessità di screening per identificare il disagio piscologico dovuto alla diagnosi, con l'obiettivo di ridurlo con interventi psicologici mirati.



PO:33:269

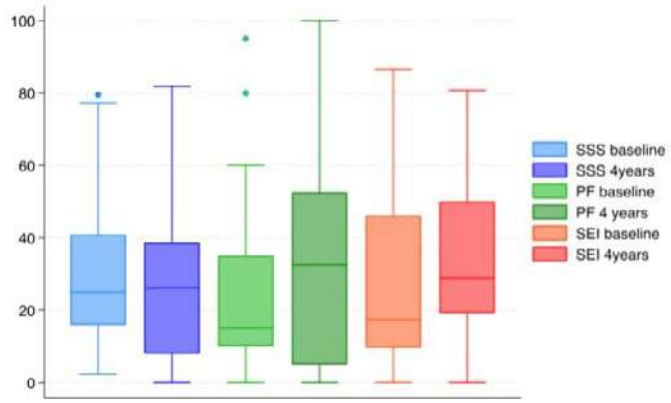
UNMET NEEDS NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE: STUDIO PRELIMINARE PER L'APPLICAZIONE DI UNO SCORING STANDARDIZZATO DEL QUESTIONARIO ITALIANO AAV-PRO

M. Pillon [1], M. De Martino [2], E. Treppo [1], M. Isola [2], V. Manfrè' [1], A. Guiotto [1], B. Fazzi [1], C. Fabro [1], S. De Vita [1], L. Quartuccio [1]
[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine DMED, University of Udine; [2]Institute of Statistic, Department of Medicine DMED, University of Udine

Scopo del lavoro. La versione italiana del questionario ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO_ita) è stata validata su un'ampia coorte di pazienti (1). È formata da 29 item che analizzano aspetti per lo più inesplorati nelle AAV: sintomi (SSS), difficoltà nella vita quotidiana (PF), impatto sociale ed emotivo (SEI) del paziente. L'obiettivo di questo studio è ritestare il questionario in uno dei centri partecipanti per valutarne le variazioni nel corso del follow-up (dal baseline t0, ad oggi).
Materiali e metodi. Sono stati inclusi i pazienti affetti da AAV afferenti alla Clinica Reumatologica di Udine che avevano partecipato allo studio pilota (2) a cui è stato chiesto il PtGA e riproposto di compilare il questionario AAV-PRO_ita.
Risultati. 24 dei 27 pazienti (17 GPA, 8 EGPA; 15 F, 9 M; età mediana 68 anni (IQR 58-75) sono stati inclusi nell'analisi. 3/27 pazienti sono stati esclusi per mancata ricezione del questionario compilato o morte.
L'AAV-PRO_ita è stato riproposto dopo un tempo mediano di 4 anni (t+4y); BVAS, VDI e PhGA mediani erano rispettivamente 0 (IQR 0-0.8), 2(IQR 1-3) e 0 (IQR 0-1.8). Gli interessamenti persistenti di malattia erano prevalentemente ORL (38%), polmonare (29%) e SNP (29%); 10/24 pazienti hanno registrato almeno un relapse di malattia dal t0 al t+4y; di questi, l'80% ha riportato un peggioramento della fatigue (item 9) (punteggi 3-4), nella metà dei casi associato a una deflessione dell'umore (item 22) (punteggi 2-4). Il 70% ha riportato un peggioramento nel SEI (score [0-100] dominio SEI mediano 35[IQR 24-53] versus score 18[IQR 11-53] del t0, p-value 0.247) ed ha espresso un PtGA peggiore (PtGA mediano 6[IQR 5-7] versus 2[IQR 0-4] dei pazienti relapse-free, p-value 0.003), indipendentemente dall'attività di malattia espressa dal BVAS e PhGA. Tra i pazienti che assumevano terapia steroidea al t+4y (6/24), 4/6 riferivano peggioramento della fatigue e 6/6 dell'umore. Al contrario, il 78% dei pazienti senza terapia steroidea riferiva stabilità o miglioramento della fatigue. Infine, i pazienti che all'ultima valutazione non assumevano né steroide né altro immunosopressore (4/24) esprimevano PtGA <2 (mediana 1[IQR 0-1]) e riportavano dolore, fatigue e depressione come problemi assenti (punteggio 0) e/o molto lievi (punteggio 1).
Globalmente, assegnando uno score 0-100 ai tre domini, il dominio SEI sembra peggiorare nel tempo (p-value 0.089), mentre il SSS pare mantenersi stabile (p-value 0.29).
Conclusione. AAV-PRO_ita è uno strumento dinamico, utile per valutare il cambiamento della qualità di vita dei pazienti e gli unmet needs ancora presenti nelle AAV, in particolare fatigue e depressione. Da questa analisi preliminare, l'assegnare uno scoring complessivo del AAV-PRO_ita (0-100) nei singoli domini (SSS, PF, SEI) può facilitare la riproducibilità del questionario nel tempo, offrendo al clinico la possibilità di standardizzare l'influenza della AAV sulla qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Treppo E, et al. Rheumap. 2024.
2. Treppo E, et al. ARD. 2021.



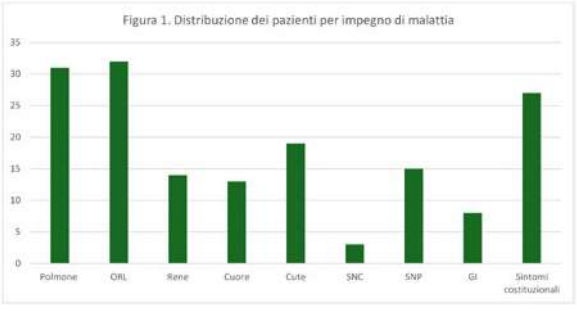
INDEX

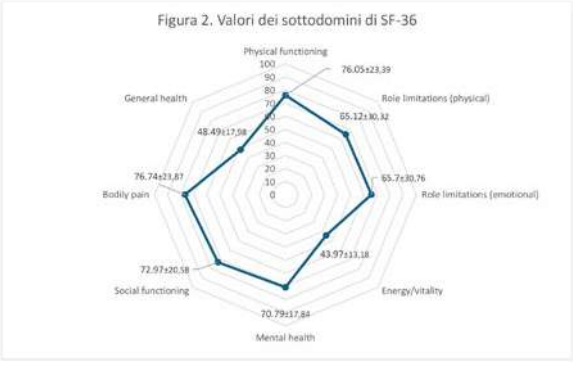
PO:33:270

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITI ANCA-ASSOCIATE IN TERAPIA CON FARMACI TARGET: CARATTERIZZAZIONE DI PARAMETRI GLOBALI, ORGANO E MALATTIA-SPECIFICI ATTRAVERSO L'USO DI PATIENT-REPORTED OUTCOMES

M. Moretti [1], E. Elefante [2], F. Ferro [2], L. Pisapia [1], F. Di Cianni [1], N. Italiano [1], R. Talarico [2], C. Baldini [1,2], M. Mosca [1,2]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro. Le vasculiti ANCA-associate (AAVs) sono caratterizzate da manifestazioni severe e multisistemiche che impattano notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti. Scopo dello studio è stato valutare la qualità della vita dei pazienti con AAVs in terapia con farmaci target attraverso l'utilizzo di patient-reported outcomes (PROs), confrontando i dati ottenuti con il profilo clinico e laboratoristico.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale tra novembre 2023 e maggio 2024 su pazienti affetti da AAVs, secondo i criteri ACR/EULAR 2022, seguiti presso il nostro centro e in remissione (BVAS=0) da almeno 6 mesi, in terapia con farmaco target (Rituximab 500 mg/6 mesi o on-demand per granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangite microscopica (MPA), Mepolizumab 300 mg/4 settimane per granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)). È stata somministrata la versione italiana validata di SF-36, HADS, FACIT, AAV-PRO, ACT e SNOT-22 (gli ultimi due solo negli EGPA). Sono stati raccolti i dati demografici, clinici, laboratoristici dei pazienti e confrontati con gli indici ricavati dai PROs.
Risultati. Sono stati arruolati 45 pazienti affetti da AAV (8 MPA,14 GPA,23 EGPA), di cui 57,8 % (26/45) maschi, di età media pari a 61±12,1 anni, con BVAS medio alla diagnosi di 14,04±6,29 e VDI medio all'ultimo follow-up di 3,3±2,2. Il 37,8% dei pazienti assumeva prednisone (dose media giornaliera pari a 3,77±1,30 mg). La caratterizzazione dei pazienti per impegno di malattia è visibile in figura 1. I valori medi degli indici ricavati dai PROs erano: FACIT pari a 39,77±9,56, HADS-Ansia 6,63±3,57, HADS-Depressione 5,6±3,77, AAV-PRO SSS (Organ Specific and Systemic Symptoms and Signs) 9,37±7,80, AAV-PRO PF (Physical Function) 3,42±3,77, AAV-PRO SEI (Social and Emotional Impact) 14,23±11,41. I valori dei sottodomini dell'SF-36 sono riportati in figura 2. I valori medi di ACT e SNOT-22 per i pazienti con EGPA erano rispettivamente di 22,17±3,76 e 27,22±23,99.
I risultati dei PROs non erano correlati al tipo di vasculite, all'età, alla durata di malattia, alla dose di steroide o agli impegni di malattia. Il valore medio di VDI correlava negativamente con il FACIT (-0,3, p=0,04). Nei pazienti con EGPA, la presenza di poliposi nasale era correlata con risultati inferiori dell'SF-36 nei domini di funzionamento fisico, limitazioni fisiche ed emotive di ruolo, energia (rispettivamente p=0,042, p=0,031, p=0,030, p=0,035) e l'asma grave con valori più bassi nel dominio del benessere generale (p=0,018).
Conclusioni. I pazienti affetti da AAVs in remissione e in terapia con farmaci target presentano una buona qualità della vita, non dipendente dalla malattia e dal pregresso impegno d'organo ma influenzata parzialmente dal danno cronico. L'utilizzo del Mepolizumab in EGPA permette un buon controllo soggettivo di asma e poliposi, che si confermano fattori rilevanti nel condizionare la qualità di vita. Ulteriori studi potranno valutare l'utilità clinica dei PROs nel definire la risposta alle terapie.





PO:34:271 - PO:34:289 SESSIONE POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (II)

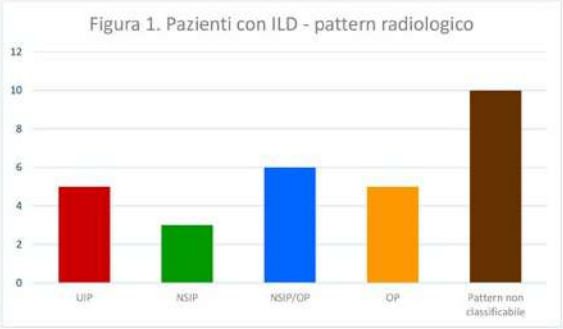
INDEX

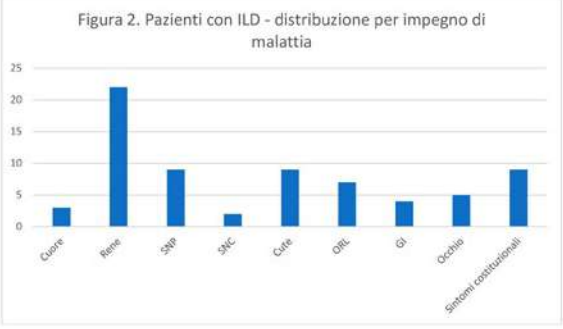
PO:34:271

L'IMPEGNO POLMONARE INTERSTIZIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE E POLIANGIOITE MICROSCOPICA: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

F. Ferro [1], M. Moretti [2], G. La Rocca [2], N. Italiano [2], F. Di Cianni [2], R. Talarico [1], C. Baldini [1,2], M. Mosca [1,2]
[1]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa; [2]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa

Scopo del lavoro. Recentemente ampia attenzione in letteratura è stata posta sull'impegno polmonare interstiziale (ILD) in pazienti ANCA positivi. Lo scopo di questo studio è caratterizzare l'ILD in pazienti affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA), correlandola con il profilo clinico e bioumorale.
Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo sui pazienti affetti da GPA e MPA, secondo i criteri ACR/EULAR 2022, seguiti presso il nostro centro dal 2000 a oggi. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici, laboratoristici dei pazienti ed è stato caratterizzato il pattern radiologico della ILD alla TC.
Risultati. Sono stati arruolati 95 pazienti, 56 femmine e 39 maschi, affetti da GPA nel 60% dei casi (57/95) e da MPA nel 40% (38/95), con un'età media di 55,65±18,14 anni e una durata di follow-up media di 8,26 ± 7,73 anni. I pazienti ANCA-MPO positivi erano 48/95, gli ANCA-PR3 positivi 43/95.
64 pazienti presentavano impegno polmonare (67,4%) e, in particolare, 29 una ILD (30,5%), distribuiti per pattern radiologico come mostrato in figura 1. I pazienti con ILD erano nel 51,7% femmine (51/29). Presentavano impegno ORL nel 24,1% dei casi e renale nel 75,9% (figura 2). Rispetto ai pazienti che non presentavano ILD, i pazienti con ILD avevano un'età significativamente maggiore (64,93 vs 52,87, p=0,001), nell'intero gruppo e come tendenza nel sottogruppo di GPA (61 vs 50,35, p=0,081). La prevalenza di pazienti con ILD era maggiore nel gruppo degli MPA (69 vs 25,8%, p=0,001) e degli ANCA-MPO positivi (69 vs 43,5%, p=0,027). I pazienti con ILD non differivano rispetto agli altri per dose e durata della terapia steroidea assunta. Inoltre, erano caratterizzati da un numero di anni-pacchetto di tabacco più elevato dei non-ILD (6,09±10,12 vs 1,42±7,67, p=0,001).
Confrontandoli con i pazienti con altro impegno polmonare, i pazienti con ILD mostravano un'età maggiore alla diagnosi (62,14 vs 52,18, p=0,004), una maggiore prevalenza di MPA e di positività per ANCA-MPO (rispettivamente p=0,001 e p=0,020).
Infine, i pazienti non mostravano differenze nel profilo clinico e bioumorale in base al pattern radiologico di ILD.





Conclusioni. Questo studio conferma che l'ILD, soprattutto negli MPA ANCA-MPO positivi, è una manifestazione frequente di malattia caratterizzata da pattern radiologici proteiformi. L'alta prevalenza di impegno renale suggerisce la necessità di un opportuno monitoraggio clinico e laboratoristico, soprattutto in ambito pneumologico, per identificare rapidamente eventuali segni di vasculite. Ulteriori studi, con campioni più ampi di pazienti, sono necessari per caratterizzare il profilo clinico e bioumorale in relazione al pattern radiologico.

INDEX

PO:34:272

OSTEOPOROSIS AND FRACTURES IN SYSTEMIC VASCULITIDES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

A. Fassio [1], A. Berti [2], A. Mantovani [3], F. Pollastri [1], O. Viapiana [1], D. Gatti [1], R. Bixio [1], V. Messina [1], M. Rossini [1], D. Bertelle [1], E. Bertoldo [1], I. Galvagni [1], G. Adami [1]

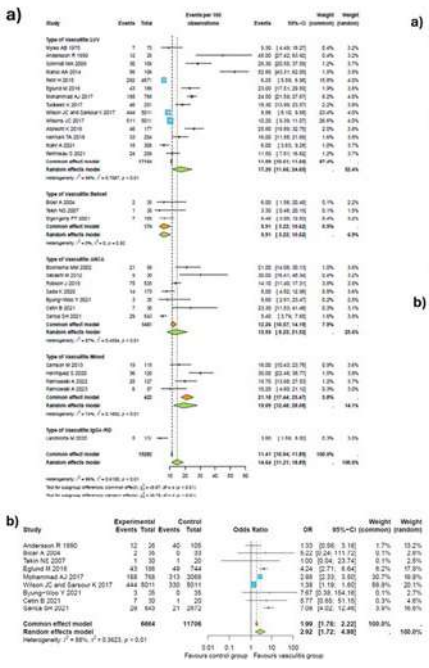
[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]CISMed, University of Trento; [3]Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Verona

Background. Subjects with systemic vasculitides (SVs) are at heightened fracture risks, due to several risk factors. We performed a systematic review and meta-analysis of observational studies aimed at investigating the prevalence of osteoporosis and osteoporotic fractures in subjects affected by SVs as well as to assess their risk of osteoporosis and osteoporotic fractures when compared to healthy controls.

Methods. Scopus, Web of Science and PubMed were systematically searched from inception to February 2024 for observational studies investigating the prevalence of osteoporosis and fragility fractures in adults with SVs and the risk of prevalent osteoporosis and fragility fractures amongst those with and without SVs. Data from eligible studies were extracted, and meta-analysis was performed using a random effects model to obtain odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Subgroup analyses, meta-regressions were also performed. This study was registered in Open Science Framework (DOI: https://doi.org/10.17605/OSF.IO/3G7RJ)

Results. Forty studies with 23,358 individuals affected by SVs were included. The overall prevalence of osteoporosis and fragility fractures in the SV patients were respectively 14.64% (95%CI 12.21-18.89), and 17.08% (95%CI 11.42-24.78) (Figure 1). The ORs for osteoporosis and fragility fractures in SV patients when compared with controls was 2.92 (95%CI 1.72-4.98) and 2.39 (951CI 1.34-4.26) respectively (figure 2). The univariable meta-regression analysis showed a significant association between cumulative glucocorticoids' dosage (total grams) and risk of prevalent osteoporosis (estimate = 0.0995, R2=0.24, p=0.0194).

Conclusions. SVs are associated with an increased risk for osteoporosis and fragility fractures, suggesting that active vigilance and pre-emptive screening is recommended.



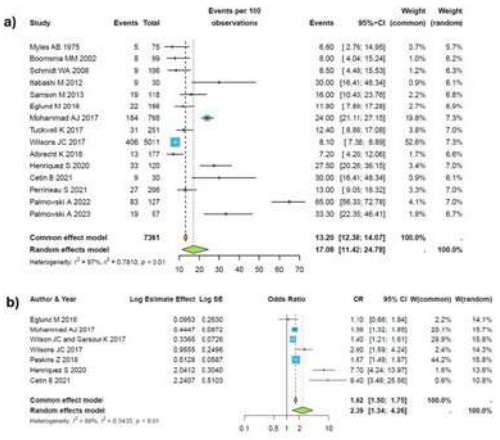


Figure 3: Forest plot and pooled estimate of the prevalence (panel a) and OR for fragility fractures (panel b).

Figure 2: Forest plot and pooled estimate of the prevalence (panel a) and OR for "osteoporosis" (panel b).

INDEX

PO:34:273

SMASCHERARE IL GRANDE MIMO: UN CASO CLINICO DI VASCULITE LEUCOCITOCLASTICA E SIFILIDE

I. Carlino, M.A. Calabrese, C. Miracapillo, S. Bisogno, L. Gennari
Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena

La sifilide secondaria è caratterizzata dalla disseminazione ematogena nell'organismo in seguito al sifiloma iniziale. Le manifestazioni cliniche, che si manifestano 4-8 settimane dopo la prima infezione, pongono sfide diagnostiche. Le lesioni cutanee, altamente infettive e che imitano altre condizioni dermatologiche, caratterizzano la sifilide secondaria. Sintomi costituzionali come febbre, linfoadenopatia, mal di gola e disturbi muscoloscheletrici accompagnano i reperti dermatologici. Istopatologicamente, è caratterizzata da iperplasia epidermica psoriasiforme, squama paracheratosica e alterazioni dermiche tra cui edema papillare e infiltrato linfoistiocitario perivascolare. La vasculite leucocitoclastica (LCV) può complicare la sifilide. La LCV si presenta clinicamente come porpora palpabile, che colpisce le estremità inferiori. Esiste una correlazione tra la LCV e la presenza di crioglobuline, come evidenziato dalla triade di Meltzer, comprendente porpora, debolezza e artralgie.

Presentiamo il caso di un uomo di 57 anni ricoverato con una storia di un mese di febbre bassa, artralgia che coinvolge ginocchia e caviglie e diffuse lesioni petecchiali e papulo-eritematose. Le indagini di laboratorio iniziali hanno rivelato marcatori elevati di infiammazione e leucocitosi con neutrofili predominanti (80%) e linfociti (8,6%). La biopsia cutanea dalla schiena dimostrava un infiltrato linfoistiocitario con plasmacellule prevalentemente lichenoidi che infiltravano l'epidermide e perivascolari, accompagnate da lievi alterazioni vasculopatiche. Tuttavia, la colorazione istochimica Wartin-Starry per le spirochete era equivoca.

I test sierologici hanno rivelato positività per sifilide (VDRL 1:32, TPHA 1:5120) e Borrelia burgdorferi (IgM e IgG). Inoltre, la sierologia per Mycoplasma pneumoniae era positiva per IgG, con livelli di IgM ai limiti superiori della norma. Il titolo antistreptolisinico del paziente era elevato, indicando una recente infezione streptococcica. I marker autoimmuni (ANA, ENA, ANCA), sierologia per HIV ed epatiti erano negativi. Crioglobuline sono state isolate dal sangue del paziente con un criocrito del 4%.

Una puntura lombare ha rivelato un liquido cerebrospinale (CSF) torbido a pressione aumentata, con livelli proteici elevati e una conta leucocitaria di 56 cellule per mm³, prevalentemente mononucleati. Mentre la VDRL su CSF era equivoca, altri test microbiologici sul CSF erano negativi. Il paziente ha sviluppato una paralisi periferica del settimo nervo cranico destro. Gli studi di imaging, TC e RMI, erano negative.

Questo caso sottolinea l'importanza di considerare la sifilide nella diagnosi differenziale della vasculite sistemica, in particolare nei pazienti con coinvolgimento multisistemico. La co-occorrenza di sifilide secondaria e LCV evidenzia l'intricata interazione tra processi infettivi e infiammatori, che richiede un approccio multidisciplinare. Il riconoscimento precoce e la gestione appropriata sono fondamentali per prevenire le complicazioni e ottimizzare i risultati dei pazienti.



INDEX

PO:34:274

MALATTIA DA ANTICORPI anti-MEMBRANA BASALE GLOMERULARE (anti-GBM) ANCA POSITIVA: CHE RUOLO PUÒ AVERE IL RITUXIMAB? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Guerini [1], A. Milanesi [1,2], A. Marchi [3], V. Codullo [1,2], P. Delvino [4,5], C. Montecucco [1,2]

[1]Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; [2]Division of Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]S.C. Nefrologia e Dialisi - Abilitazione al Trapianto di Rene, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; [4]School of Medicine, University of Milano-Bicocca, Milano; [5]IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

Scopo dello studio. La terapia di induzione nella malattia da anti-GBM ANCA positiva prevede corticosteroidi, plasmaferesi e ciclofosfamide, non essendo stato formalmente validato l'utilizzo di Rituximab nella malattia da anti-GBM. Descriviamo il caso clinico di un paziente double positive trattato efficacemente con plasmaferesi e Rituximab nell'induzione e nel mantenimento della remissione.

Materiali e metodi. Uomo, 66 anni, a giugno 2023 accedeva in PS per dispnea ed edemi declivi. Per riscontro di danno renale acuto e insufficienza respiratoria necessitante ossigenoterapia si ricoverava in Nefrologia. Nel sospetto di scompenso cardiaco si somministrava diuretico ad alte dosi ma senza beneficio e si avviava emodialisi. La HRTC torace mostrava fibrosi polmonare con honeycombing e sfumate aree a ground glass (Figura 1), si eseguiva lavaggio broncoalveolare che risultava compatibile con emorragia alveolare. Si riscontrava agli esami ematochimici PCR 5.96 mg/dl, positività per gli anticorpi anti-GBM e p-ANCA (MPO) e peggioramento della funzione renale con creatinina 12.1 mg/dl, proteinuria 2.9 g/24 h, microematuria e cilindri granulosi al sedimento urinario. L'agobiopsia renale mostrava proliferazione extracapillare attiva in tutti i glomeruli (Figura 2) con depositi lineari di IgG a livello della membrana basale glomerulare. Si poneva diagnosi di overlap fra malattia da anti-GBM e poliangioite microscopica, si avviava plasmaferesi (precocemente sospesa dopo due sedute per immediata negativizzazione degli ab anti-GBM), metilprednisolone 1 g/die per tre giorni, poi 1 mg/kg/die e ciclofosfamide 1200 mg (10 mg/kg) secondo schema EUVAS.

Risultati. Dopo la terza infusione, si sospendeva la terapia con ciclofosfamide per riscontro di leucopenia con severa neutropenia (nadir 50/ul). Per la gravità della presentazione clinica si è fatto quindi ricorso al rituximab per il completamento dell'induzione (1 g, due infusioni a distanza di due settimane) e per il mantenimento (500 mg, 1 infusione ogni 6 mesi) con successiva persistente negativizzazione di ANCA e anti-GBM in assenza di relapse. Non è stato tuttavia possibile ottenere il recupero della funzione renale e lo svezzamento dall'emodialisi.

È stata condotta una revisione della letteratura con identificazione di 11 pazienti con malattia da anti-GBM ANCA positiva trattati con Rituximab (4 in prima linea, 7 dopo inefficacia/eventi avversi da Ciclofosfamide). Sono state descritte due recidive di cui una secondaria al rinvio della dose di mantenimento, con successiva remissione dopo somministrazione di rituximab (Tabella).

Conclusioni. La malattia da anti-GBM ANCA positiva è rara, caratterizzata dal grave coinvolgimento nefropolmonare tipico della malattia da anti-GBM e dal coesistente interessamento sistemico con aumentato rischio di relapse proprio delle vasculiti ANCA-associate. In associazione alla plasmaferesi, necessaria per la rimozione degli anti-GBM, il rituximab può costituire un'alternativa terapeutica per il controllo della componente ANCA-associata nella fase di induzione e del relativo rischio di recidive nel mantenimento, sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermarne l'efficacia.



Figura 1

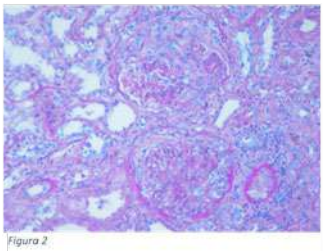


Figura 2

Article	N° of patients	Sex	Age	ANCA specificity	Organ Involvement	1st line treatment	SE/relapse/primary non-response	2nd line treatment	Clinical Outcome
Shah et al. (2012)	1	male	64	MPO	ENT, GN	CS, CYC	SE	RTX, CS	Normal GFR
Syeada et al. (2013)	1	female	68	MPO	GN	PE, CS, CYC	SE	RTX, CS	ESRD
Huang et al. (2016)	1	male	84	MPO	eosinophilia, PF, GN	CS, PE, CYC	primary non-response	RTX, MMF	Normal GFR
Omotoso et al. (2016)	1	female	78	PR3	GN, lung infiltrates	CS, PE, RTX	no	no	ESRD
McAdoo et al. (2017)	2	UNK	UNK	PR3	GN, skin involvement	CS, PE, CYC, MMF	relapse	RTX, CYC, CS	relapse
		UNK	UNK	MPO	GN, lung involvement	CS, PE, CYC	relapse	RTX, CYC, CS	Normal GFR
Hanna et al. (2019)	1	male	70	MPO	GN, PF	CS, PE, RTX	no	no	Normal GFR
Rajah et al. (2021)	1	male	20	MPO	GN, alveolar haemorrhage	CS, PE, CYC	relapse	RTX	ESRD
Terakawa et al. (2023)	1	female	74	MPO	GN, alveolar haemorrhage	CS, PE, RTX	relapse	RTX, CS	Normal GFR
Kunaprayoon et al. (2024)	1	female	18	MPO	GN	CS, PE, RTX	no	no	Normal GFR
Present case	1	male	66	MPO	GN, alveolar haemorrhage	CS, PE, CYC	SE	RTX, CS	ESRD

Tabella. UNK, unknown; PR3, proteinase 3; ENT, ear nose throat; GN, glomerulonephritis; PF, pulmonary fibrosis; CS, corticosteroids; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab; SE, side effects; GFR, glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease.

INDEX

PO:34:275

REAZIONE VASCULITICA IATROGENA IN PAZIENTE CON VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA, SINDROME DI SJÖGREN E PREGRESSO HCV

E. Sorio, G. Orsolini, G. Adami, A. Fassio, M. Appoloni, F. Nava, L. Grigoletti, V. Messina, G. Zanetti, A. Piccinelli, R. Somma, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di vasculite iatrogena in corso di trattamento di vasculite crioglobulinemica in paziente con Sindrome di Sjögren e pregresso HCV.
Materiali e metodi. Descrizione del caso attraverso l'analisi della documentazione sanitaria disponibile in cartella elettronica e confronto con la letteratura.
Risultati. Si presenta il caso di una donna di 73 anni con diagnosi di vasculite crioglobulinemica HCV relata trattata con interferone, ribavirina e steroide nel 2008, con eradicazione completa. In 06/23 presentava riacutizzazione con petecchie e artrite per cui è stata trattata inizialmente con MTX e steroide ma, dopo una iniziale risposta, in 03/24 si assisteva a una recidiva con petecchie diffuse agli arti, inguine, addome e dorso associata ad artrite e sintomi costituzionali per cui è stata incrementata la posologia steroidea. Alla luce della persistenza dei sintomi, debole positività per FR, consumo di C4, criocrito <1%, HCV RNA negativo e quadro clinico compatibile con Sindrome di Sjogren (xerostomia, Shirmer test <5 mm e biopsia delle ghiandole salivari minori compatibile) è stato somministrato RTX 1000 mg e associato in profilassi TMP/SMX. Tuttavia c'è stato un rapido peggioramento con diffusione delle petecchie fino al volto, ulcerazione, confluenza, formazione di bolle e necrosi cutanea. In aggiunta anche IRA (oligo-anuria, edemi declivi e rialzo 3x della creatinina, con eGFR 17,5 ml/min) oltre ad aumento importante degli indici di flogosi e lieve del criocrito (2%). Nel dubbio tra una reazione avversa indotta da farmaco (recente introduzione di RTX e TMP/SMX) e una riacutizzazione severa della patologia di base sono stati somministrati boli di steroide ed eseguite 5 sedute dialitiche per la persistenza della disfunzione renale nonostante lo stimolo diuretico inizialmente impostato. Si assisteva quindi ad una rapida ripresa della funzione renale e miglioramento del quadro clinico per cui è stato gradualmente ridotto lo steroide. In supporto alla diagnostica differenziale è stata eseguita in corso di terapia steroidea ad alte dosi una biopsia cutanea con riscontro di: fenomeni necrotici, bolle intraepidermiche, esocitosi linfocitaria e granulocitaria, stravaso di emazie; nel derma sparsi elementi granulocitari in ressi e alterazione microtrombotiche; assenza di immunocomplessi. Il quadro complessivo clinico-istologico è stato quindi ricondotto a vasculite iatrogena per cui è stata sospesa la terapia con



TMP/SMX (considerato il più probabile responsabile) e precauzionalmente interrotto il ciclo di RTX, proseguendo il decalage steroideo alla luce del miglioramento del quadro cutaneo, renale e articolare.
Conclusioni. Il caso esposto evidenzia l'eterogeneità delle possibili cause dei fenomeni vasculitici e la loro non univoca attribuibilità, sottolineando l'importanza della diagnostica differenziale di fronte a una riacutizzazione di vasculite. Emerge inoltre la scarsità di approcci terapeutici consolidati da utilizzare in caso di refrattarietà o intolleranza a steroide e RTX.

INDEX

PO:34:276

METOTREXATO VERSUS TOCILIZUMAB NEL MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE DELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI: STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

P. Rubortone [1], F.G. Lazzaro [2], F. Leone [2], M.R. Gigante [1], S.L. Bosello [1], A. Ortolan [1], M.A. D'Agostino [1,2]
[1]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello studio. Circa il 50% dei pazienti con arterite a cellule giganti (GCA) presenta almeno un relapse dopo aver raggiunto la remissione [1]. Fornire la migliore opzione terapeutica per minimizzare il rischio di danno d'organo è, quindi, di primaria importanza. Lo scopo dello studio è valutare la frequenza e gli eventuali predittori di relapse in una coorte di pazienti con GCA sottoposti a terapia con Metotrexato (MTX) o Tocilizumab (TCZ).
Metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dei dati clinici e laboratoristici all'esordio di GCA su 41 pazienti che hanno iniziato MTX o TCZ entro 6 mesi dalla diagnosi. Abbiamo osservato l'evenienza di relapse in qualsiasi momento durante un follow-up mediano di 57,5 mesi. Il relapse è stato definito come ricorrenza di malattia attiva (maggiore o minore secondo EULAR) dopo aver raggiunto la remissione. La remissione è stata definita come l'assenza di segni clinici e laboratoristici di attività di malattia (secondo EULAR) e il raggiungimento di una dose di <7,5 mg/giorno di prednisone equivalente, per minimizzare l'impatto confondente dei glucocorticoidi sull'efficacia della terapia con DMARD.
Risultati. Alla diagnosi, il 32% (13/41) dei pazienti presentava danno visivo irreversibile e il 10% (4/41) un evento cerebrovascolare. Il coinvolgimento extracranico era presente nel 54% (22/41) dei pazienti; il 29% dei pazienti è stato trattato con boli di Metilprednisolone ed ha proseguito terapia con prednisone equivalente >7,5 mg/die per 23,7±20,7 mesi. La remissione è stata raggiunta dopo un tempo mediano di 9 mesi. Entro 6 mesi dalla diagnosi, il 63% (26/41) dei pazienti ha assunto MTX (dose media 13,75 mg/settimana, SD ±3,6) mentre il 36% (15/41) ha assunto TCZ. Confrontando i pazienti in terapia con MTX e TCZ, non sono state riscontrate differenze significative degli indici di flogosi all'esordio né della durata media del trattamento con DMARD o steroidi. Coloro che presentavano danno vascolare irreversibile all'esordio sono stati trattati più frequentemente con TCZ [OR (95% CI) = 1,30 (1,00–1,70)] (p=0,014)]. Durante il follow-up, il 36% (15/41) dei pazienti ha presentato un relapse, con rischio significativamente più elevato nel gruppo trattato con MTX (14/15) rispetto al gruppo trattato con TCZ (1/15) [OR (95% CI) = 16,33 (2,02–183,70)] (p=0,002)]. Tra i relapse osservati nei pazienti in terapia con MTX, Il 35% (5/14) è stato considerato maggiore.
Conclusioni. Circa un terzo dei pazienti della nostra coorte ha sperimentato un relapse di malattia durante il follow-up. Una percentuale significativamente più alta di relapse è avvenuta nei pazienti in terapia con MTX. Con i limiti della numerosità e del disegno dello studio, il TCZ ha dimostrato maggiore efficacia nel mantenere la remissione durante la riduzione della terapia steroidea. Questi dati, in accordo con la letteratura disponibile, supportano l'uso di TCZ come trattamento di prima linea nei pazienti con GCA.

INDEX

PO:34:277

VASCULITI SISTEMICHE E NEOPLASIE MALIGNE: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

G. Ferracane [1,2], A. Milanesi [1,2,3], C. Di Giorgi [1,2], J. Pelizza [1,2], E.M. Vismara [1,2], V. Codullo [1,2], C. Montecucco [1,2]
[1]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia; [2]Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]PhD Medicina Sperimentale, Pavia

Scopo del lavoro. Secondo dati di letteratura pazienti con vasculiti ANCA associate (AAV), malattia da IgG4(IgG4RD) e arterite gigantocellulare (GCA) hanno aumentato rischio di neoplasia rispetto alla popolazione generale, sebbene non siano completamente noti i meccanismi alla base di questa associazione. Scopo del lavoro è descrivere la frequenza di neoplasie maligne in una coorte di pazienti affetti da vasculite in rapporto alla popolazione generale, alle terapie ricevute e alla diagnosi reumatologica

Materiali e metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente i dati di pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato alle vasculiti nel 2023. Risultati Su 408 pazienti, 38 hanno ricevuto diagnosi oncologica dopo l'esordio della vasculite (Tabella 1). Neoplasie più frequenti sono risultate carcinomi mammari (18,4%), Non Melanoma Skin Cancer (18,44%) e carcinomi polmonari (13,2%) (Fig. 1). In un caso è stata diagnosticata una seconda neoplasia nel corso del follow-up reumatologico (polmonare). Nel 26.3% dei casi la diagnosi è avvenuta nel primo anno di malattia, in due casi la diagnosi reumatologica ed oncologica sono state sincrone (Fig. 2). I pazienti con IgG4RD in proporzione presentano tasso di neoplasie più alto rispetto agli altri gruppi. Rispetto ai dati del registro nazionale dei tumori (AIRTUM 2020), nella nostra coorte tra i maschi di età 50-69 anni sono più frequenti neoplasie ematologiche e colon-rettali (33,3%) e in pazienti con oltre 70 anni NMSC (46.7%), rispetto a neoplasie prostatiche. Le neoplasie mammarie si confermano più frequenti tra le donne di entrambe le fasce d'età. A differenza dei dati AIRTUM, dove al secondo posto si collocano le neoplasie colon-rettali, nella nostra coorte sono stati osservati più spesso tumori di pancreas e polmone (12,5%) nella fascia di età 50-69 anni e polmone (28,57%) tra i pazienti con oltre 70 anni. Le terapie assunte più frequentemente prima della diagnosi oncologica sono state: steroide, metotrexato (MTX), azatioprina, ciclofosfamide, rituximab (RTX), colchicina, in assenza di differenze statisticamente significative tra casi e controlli, eccetto per quanto riguarda RTX e MTX, assunti più frequentemente tra i pazienti che non hanno ricevuto diagnosi oncologiche (Fig. 3).

Conclusioni. La maggiore incidenza di neoplasie nel primo anno dalla diagnosi reumatologica è verosimilmente dovuta alle indagini che vengono effettuate per diagnosticare e stadiare la vasculite. Dato il riscontro di un aumento del tasso di neoplasie nei pazienti affetti da IgG4RD sarebbe indispensabile l'istituzione di un registro di malattia per verificare questo dato, sebbene evidenziato solo su un campione ridotto. È stata rilevata differente distribuzione delle neoplasie raggruppate per età e sesso rispetto alla popolazione generale, tuttavia i limiti derivanti dalla differenza campionaria non permettono di trarre conclusioni significative. RTX e MTX sembrerebbero associati a un minor tasso di incidenza di diagnosi oncologiche nei pazienti con diagnosi di vasculite, coerentemente con la letteratura che di mostra associazione tra neoplasie e ciclofosfamide. Un limite del lavoro è l'esiguità del campione analizzato, pertanto si rendono necessari studi più ampi per confermare i dati.

Pazienti afferenti ad ambulatorio vasculiti 2023	
Totale pazienti (%)	408 (100)
• GCA (%)	136 (33,3)
• AAV (%)	156 (38,2)
• IgG4(%)	15 (3,7)
• Altro (%)	101 (24,7)
Pazienti con diagnosi oncologica (%)	38 (9,31)
Età media alla diagnosi reumatologica, anni	65,3 (30;89)
Età media alla diagnosi oncologica, anni	71,4 (51;91)
Femmine n(%), Maschi n (%)	17 (44,7); 21 (55,3)
Durata follow-up in mesi (min; max)	77,9 (5;287)
Pazienti con neoplasia distribuiti per diagnosi reumatologica	
• GCA n (%) (% sul totale di GCA)	12 (31,6) (8,8%)
• AAV n (%) (% sul totale di AAV)	13 (34,2) (8,33%)
• IgG4RD n (%)(% sul totale di IgG4RD)	5 (13,2) (33.3%)
• Altre vasculiti* n(%) (% sul totale di altre vasculiti)	8 (21,1) (7.9%)

*Tabella 1- Caratteristiche coorte *Behcet, poliarterite nodosa, vasculopatia livedoide, Cogan, IgAV*

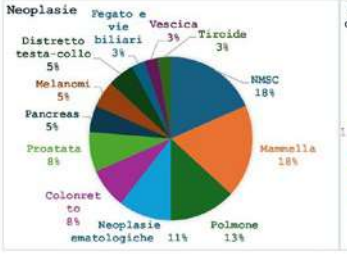


Figura 1- Distribuzione neoplasie

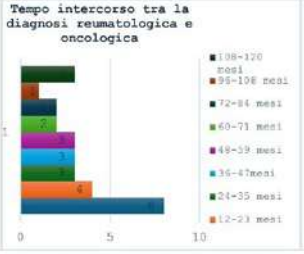


Figura 2-Tempo intercorso tra la diagnosi reumatologica e oncologica

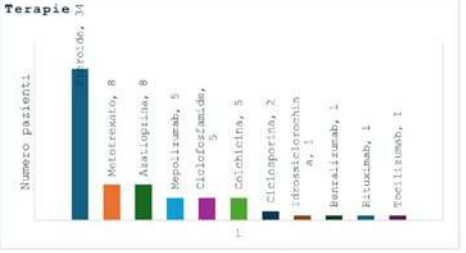


Figura 3- Terapie assunte precedentemente alla diagnosi oncologica

INDEX

PO:34:278

MEPOLIZUMAB 100 mg IN SEVERE ASTHMATIC PATIENTS WITH EGPA, LONG-TERM REAL-LIFE DATA

A. Fassio [1], D. Chesini [2], F. Pollastri [1], G. Adami [1], D. Gatti [1], M. Rossini [1], M. Maule [2], G. Senna [2], M. Caminati [2]
[1]Rheumatology Unit, University of Verona; [2]Department of Medicine, Asthma, Allergy and Clinical Immunology Section, Verona

Background. Mepolizumab is an anti-IL5 monoclonal antibody recently approved in Italy for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) at a monthly dose of 300 mg. Previously, it was approved for severe asthma at a monthly dose of 100 mg. This study reports the data from our cohort of EGPA subjects who received mepolizumab 100 mg for severe asthma before the 300 mg dosage became available.

Methods. We enrolled all EGPA subjects referring to our center with persisting severe eosinophilic steroid dependent asthma and systemic vasculitis in remission phase who started treatment with mepolizumab 100 mg. Data regarding each subject at vasculitis onset, biologic start, and month six, twelve, eighteen and twenty-four were extracted.

Repeated measures ANOVA was used to assess changes over time in the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), daily prednisone dosage, serum eosinophil count, Tiffeneau index (FEV1/FVC ratio), asthma control test (ACT) scores, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels. Survival analysis with Cox multivariable regression was employed to analyze the discontinuation of immunosuppressants over time and its association with BVAS at disease onset, current prednisone dose and baseline ANCA status. Remission at the twenty-fourth month was classified as defined in the MIRRA trial (BVAS = 0 and daily prednisone equivalent less of or equal to 4 mg) (1).

Results. Thirty-five patients were enrolled (Table 1). Five patients (14%) switched to a different biologic or escalated to 300 mg (when available) due to recurrent flares. Significant reductions were observed over time in BVAS, daily prednisone dosage, serum eosinophil count, ACT scores, and FeNO levels (Figure 1). The hazard ratio for IS discontinuation in the multivariable Cox regression model was 0.87 for BVAS at disease onset (95% CI 0.78-0.97, p=0.014); conversely, no statistically significant association was found between IS discontinuation and current prednisone dosage or baseline ANCA status. At month twenty-four, nineteen out of thirty subjects (63%) achieved remission.

Conclusions. Mepolizumab 100 mg in EGPA patients is associated with significant reductions in daily prednisone dosage and peripheral eosinophil count, and improvements in respiratory involvement. However, it may be insufficient for a minority of patients. The possibility of IS discontinuation over time might be influenced by the severity of the disease at presentation, even after adjustment for the current prednisone dose and baseline ANCA status.

REFERENCES

1. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May 18; 376(20): 1921-32.

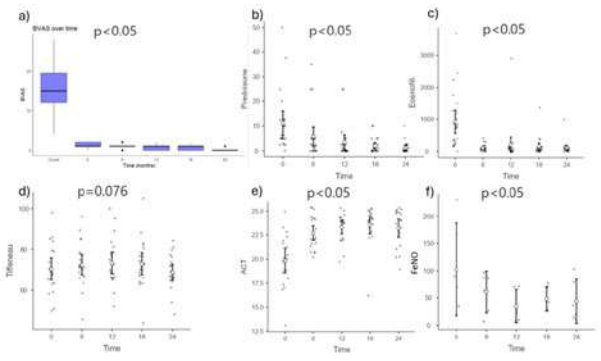


Figure 1: BVAS, dosages of daily prednisone, serum eosinophils, ACT and FeNO were over time.

Age, years	57.2 (15.1)	
Gender	21/35	
BMI, kg/m2	24.6 (3.9)	
Age at asthma diagnosis, years	37.2 (13.6)	
Age ad EGPA diagnosis, years	50.1 (14.9)	
Baseline BVAS	15.8 (5.77)	
ANCA positivity	14/35	
Atopy	9/35	
Nasal polyposis	25/35	
GC pulses	2/35	
GCs induction dose, mg min-max]	50 [5-75]	
	Baseline	**Last observation**
All Is	21/35 (60%)	7/35 (20%)
MTX	4	0
AZA	4	2
Rtx	3	0
MMF	3	0
Other	7	5

Table 1: baseline characteristics of the cohort. Data expressed as mean (standard deviation), median [min-max], or absolute numbers when appropriate. GCs, glucocorticoids; Is, immunosuppressant; MTX, methotrexate; AZA, azathioprine; Rtx, rituximab; MMF, mofetil mycophenolate.

INDEX

PO:34:279

COINVOLGIMENTO DELL'ARTERIA TEMPORALE NELLE VASCULITI ANCA: SINDROME OVERLAP GCA-MPA O ESORDIO ATIPICO DI VASCULITE ANCA-MPO+?

B. Dei [1], B. Ciribè [1], A. Sulis [1], M. Cazzato [2], F. Ferro [2], D. Giannese [1-3], M. Mazzantini [2], R. Talarico [2], C. Tani [1], M. Mosca [1]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa; [3]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Nefrologia, Trapianti e Dialisi, Pisa

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso clinico esordito con sintomatologia simil-GCA ma con diagnosi finale di vasculite ANCA-MPO+ il cui esordio atipico avrebbe potuto condurre ad una erronea diagnosi.
Viste le differenze terapeutiche e prognostiche delle due forme di vasculite, il caso descritto vuole mostrare come la presenza di elementi clinici incongruenti e la caratterizzazione imaging e istologica degli organi coinvolti possa aiutare nel work up diagnostico.
Materiali e metodi. Sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici, radiologici ed istologici relativi al caso.
Risultati. Nell'Aprile 2024, un paziente di 72 anni, ex fumatore ed ex muratore, veniva ricoverato presso la nostra UO per febbre serotina, astenia, tosse secca con riscontro di crepitii a velcro ai campi polmonari inferiori, calo ponderale, cefalea temporale e claudicatio mandibolare associati a rialzo degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila ed anemia. Il quadro persisteva da circa tre mesi ed era risultato refrattario a diversi tentativi terapeutici con plurimi antibiotici. Dagli accertamenti eseguiti durante il ricovero emergevano una ectasia dell'aorta ascendente e addominale, "halo sign" a livello delle arterie temporali bilateralmente, assenza di coinvolgimento oculare di tipo vasculitico. Veniva inoltre eseguita PET TB che risultava negativa. Nel sospetto di GCA (variante craniale) veniva impostata terapia steroidea con metilprednisolone 40 mg/die ev con beneficio clinico e normalizzazione degli indici di flogosi. Dopo una settimana dall'inizio della terapia steroidea l'ecografia delle arterie temporali documentava la risoluzione dell'"halo sign".
Tuttavia, in virtù del riscontro di un rapido peggioramento della funzione renale associato a microematuria e proteinuria tubulare, si eseguiva biopsia renale che, contestualmente al riscontro di positività per ANCA-MPO, mostrava una glomerulonefrite proliferativa extracapillare pauci-immune attiva con contestuale diffusa scleroialinosi glomerulare, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare; a livello polmonare si documentava un quadro di interstiziopatia associato a noduli subpleurici e bronchiectasie.
Pertanto, si confermava il sospetto diagnostico di vasculite ANCA-MPO+ con impegno renale e polmonare e il paziente veniva trattato con boli di steroide e con Rituximab con miglioramento clinico e laboratoristico.
Conclusioni. Dalla revisione della letteratura e dalla nostra esperienza clinica, le forme di vasculite ANCA che coinvolgono l'arteria temporale sono rare e sembrano distinguersi per una età di esordio più avanzata, una maggiore evoluzione fibrosante lentamente progressiva e una clinica di esordio suggestiva per GCA con importanti sintomi costituzionali e con comparsa solo successiva di elementi indicativi di interessamento vasculitico sistemico. Per una corretta diagnosi differenziale, la biopsia dell'arteria temporale può essere uno strumento dirimente in quanto nella maggior parte dei casi mostra necrosi fibrinoide. Inoltre, la rapida risposta ecografica alla terapia a livello temporale potrebbe correlare con un quadro istologico non gigantocellulare ed avere pertanto un potenziale ruolo diagnostico.

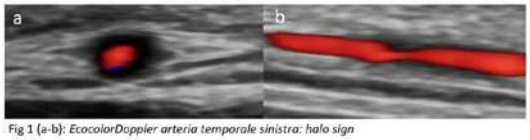


Fig 1 (a-b): *EcocolorDoppler arteria temporale sinistra: halo sign*



Fig 2 (c-d-e): *area diffuse e confluenti a «vetro smerigliato» ed ispessimento dei setti inter ed intra-lobulari prevalenti in sede sub-pleurica medio-basale*

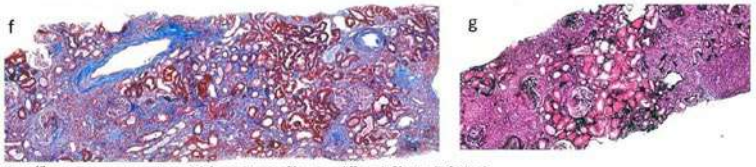


Fig 3 (f): *severa espansione interstiziale per intensa fibrosi e diffuso infiltrato linfocitario*
(g): *glomeruli con granulociti neutrofili all'interno dei ciuffi capillari con rottura di capsula di Bowman e focali aree di necrosi fibrinoide*

INDEX

PO:34:280

DUPILUMAB FOR REFRACTORY CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: A CLINICAL AND NASAL CYTOLOGY STUDY

F. Davanzo [1], R. Padoan [1], L. Iorio [1], T. Saccardo [2], G. Ottaviano [2], M. Codirenzi [1], E. Fiorin [1], A. Doria [1]
[1]UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova; [2]UOC di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi di Padova

Objective. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is frequently associated with refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), despite current treatments. Dupilumab demonstrated efficacy in the treatment of severe and uncontrolled CRSwNP, with improvements in patient-reported outcome measures and in objective measurements. This study aims to evaluate efficacy and safety of dupilumab in refractory CRSwNP in EGPA patients.

Methods. A prospective observational study was conducted on EGPA patients in a prolonged vasculitic remission phase but receiving dupilumab for active CRSwNP. Demographic, clinical, biological data and nasal cytology were collected at each evaluatin. Rhinologic evaluations were performed, alongside patient-reported outcomes measures (PROMs) such as Asthma Control Test (ACT), Nasal Congestion Score (NCS), Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22), Visual Analogue Scales (VAS)), as well as objective measures including Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF), Nasal Polyp Score (NPS) and Sniffin' Sticks Identification Test (SSIT). Complete response was defined by Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 and prednisone dose ≤4 mg/day, while partial response by BVAS=0 and prednisone dose>4 mg/day.

Results. The study included 9 EGPA patients (age at diagnosis 51 [46-59] years, male 66.6%), with BVAS at diagnosis of 16 [11.5-19.5]. Eosinophils at diagnosis were 4810/mmc [2100-9180], reduced to 330/mmc [175-640] at dupilumab initiation. Median duration of treatment was 8 [3.5-6] months. Dupilumab was mainly used as third-line therapy, after a disease duration of 66 [65-128] months. 2(22.2%) patients were previously treated with anti-IL5/IL-5R therapy.

No differences were observed in median eosinophils count, prednisone dose and VDI during follow-up.

Significant improvement was observed in VAS-nasal-obstruction (p=0.011), VAS-smell (p=0.028), VAS-anterior-rhinorrhea (p=0.043), VAS-sleep-disorders (p=0.042), NCS (p=0.016), SNOT-22 (p=0.05) and NPS (p=0.011), with sustained efficacy over 12 months.

An improvement in quality of life, in term of reduction of the AAV-PRO score, was also observed.

A total of 26 nasal cytology tests were performed (min 2-max 4 for each patient). At baseline, 66.7% patients showed a nasal cytology with eosinophilic patterns, 16.7% a neutrophilic pattern and 16.7% a mixed (eosinophils-neutrophils) pattern. The median eosinophils count was 8(2-13) cells per field at the start of dupilumab, reduced to 0.2(0-0.2) at 12 months, whereas median neutrophils count was 6(2-9) cells per field at baseline, reduced to 0(0-0) at 12 months.

At last follow-up complete response was achieved by 6 (66.6%) patients. Adverse events were reported in 4(44.4%) patients. Hypereosinophilia occured in 2(22.2%) patients within the first 3 months, leading to dupilumab discontinuation.

Conclusions. Dupilumab is an effective treatment option for severe and refractory ENT manifestations in EGPA, improving symptoms, reducing inflammation, and leading to better quality of life. Careful patient selection and monitoring are necessary to minimize adverse events and optimize outcomes. Further research with larger cohorts is warranted.

Clinical features of EGPA patients (n = 9)	At EGPA diagnosis	At dupilumab initiation
Age, years	51 [46-59]	63 [58-66]
BVASv3	16 [11.5-19.5]	0 (0)
ANCA MPO positivity, n (%)		2 [22.2]
Eosinophils count (/mmc)	4180 [2100-9180]	330 [175-460]
History of allergy, n (%)	6 (66.7)	-
NSAID intolerance, n (%)	2 (22.2)	-
Samter triad, n (%)	2 (22.2)	-
Allergic comorbidities, n (%)	5 (55.6)	-
Total IgE, mg/L, median (IQR)	272 [74-534]	-
Previous ESS, n (%)	-	7 (77.8)
Continuous use of inhalers, n (%)	-	8 (88.9)
Clinical manifestations, n (%)		
General symptoms	6 (66.7)	1 (11.1)
Pulmonary infiltration	4 (44.5)	-
Asthma	9 (100)	2 (22.2)
ENT involvement	9 (100)	9 (100)
Cutaneous involvement	2 (22.2)	0 (0)
Cardiac involvement	1 (11.1)	0 (0)
Gastrointestinal involvement	0 (0)	0 (0)
Renal involvement	1 (11.1)	0 (0)
Peripheral neuropathy	8 (88.8)	2 (22.2)
Comorbidity		
Alcohol, n (%)	3 (37.5)	-
Smoke (active or previous), n (%)	4 (44.4)	-
Comorbidities, n (%)	7 (77.8)	-
BMI (kg/m2)	23.89 [21.0-27.99]	-

Table 1 Characteristics of 9 patients at diagnosis and at dupilumab initiation.

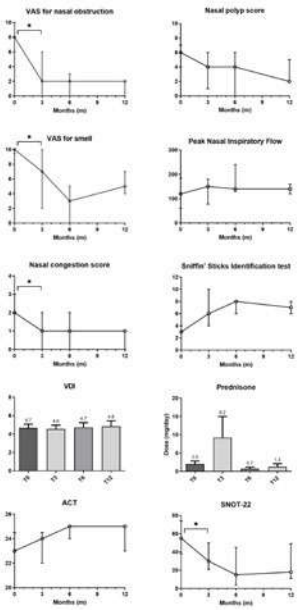


Figure 1 Changes of PROMs, objective measurement, therapy and outcomes during follow-up.

INDEX

PO:34:281

UN CASO DI PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH IN UN UOMO ADULTO AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN CORSO DI TERAPIA BIOLOGICA

N. Pecani [1], J. Blagojevic [1,2], F. Bartoli [1,2], S. Guiducci [1,2]
[1]Università di Firenze; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. La porpora di Porpora di Schönlein-Henoch (HSP) è una vasculite sistemica che può presentarsi con porpora palpabile, dolore addominale e nefropatia. Sebbene si manifesti prevalentemente nell'infanzia, gli adulti possono avere un maggiore coinvolgimento sistemico. Abbiamo descritto un caso di HSP con coinvolgimento renale, cutaneo e addominale in un uomo adulto affetto da artrite reumatoide sieropositiva.
Materiali e metodi. Riportiamo un raro caso di Porpora di Schönlein-Henoch in un uomo tunisino di 49 anni affetto da artrite reumatoide anti-CCP positiva ad alto titolo. La durata della malattia era di oltre 10 anni, in assenza di coinvolgimento extra-articolare. All'ultima valutazione ambulatoriale era stata rilevata una bassa attività di malattia durante il trattamento con Etanercept biosimilare. Dall'anamnesi risultava una infezione latente da tubercolosi trattata.
Risultati. Il paziente ha presentato un episodio simil-influenzale durante la terapia con Etanercept che ha richiesto la sospensione del farmaco; a distanza di circa una settimana è seguita la comparsa porpora palpabile a carico agli arti inferiori e del tronco, associata a prurito e dolore urente.
Nei giorni successivi il paziente ha sviluppato dolore addominale acuto con nausea, vomito e diarrea. Gli esami di laboratorio hanno rivelato una leucocitosi neutrofila e la TC addome ha mostrato ispessimento dell'ileo terminale, indicativo di ischemia mesenterica. È seguito un intervento chirurgico che ha previsto resezione del segmento ileale necrotico e confezionamento di una ileostomia.
Il decorso postoperatorio è stato complicato dalla deiscenza dell'anastomosi ileocolica e da infezione da E. coli ed E. faecium, trattate con terapia antibiotica mirata.
Durante il ricovero il paziente ha manifestato segni di insufficienza renale, con livelli di creatinina sierica che hanno raggiunto i 2,5 mg/dL e proteinuria nefrosica. La biopsia renale ha mostrato un quadro istologico compatibile con vasculite da IgA, mostrando proliferazione mesangiale, ipercellularità extracapillare con formazione di semilune e significativi depositi di IgA all'immunofluorescenza. La biopsia cutanea ha confermato la diagnosi di HSP.
Sono stati, quindi, somministrati boli di steroide e due infusioni di Rituximab, che hanno portato ad un miglioramento della funzione renale con livelli di creatinina in calo fino a 1,74 mg/dL. Il paziente è stato dimesso in buone condizioni generali con indicazione a intervento di chiusura dell'ileostomia a 6 mesi e successivo ciclo di Rituximab, oltre a prosecuzione della terapia steroidea per via orale a lento scalaggio e stretto follow-up.
Conclusioni. Per quanto a noi noto, questo è il primo caso documentato di Porpora di Schönlein-Henoch in paziente con Artrite Reumatoide. La gestione di questo paziente ha richiesto un approccio multidisciplinare per affrontare le complicanze chirurgiche, infettive e renali. La HSP dovrebbe essere considerata una possibile diagnosi differenziale anche nei pazienti con precedente diagnosi di patologia reumatologica e concomitante terapia immunosoppressiva che presenta manifestazioni sistemiche e cutanee post-infettive.

INDEX

PO:34:282

ARTERITE DI TAKAYASU ESORDITA CON IPERTENSIONE E ICTUS ISCHEMICO: UTILIZZO DELL'ANGIORMN E DELLE SEQUENZE BLACK BLOOD NELLA DIAGNOSI E FOLLOW UP

A. Torlasco, A. Milanesi, G. Franchi, V. Codullo, L. Cavagna, A. D'Isanto, R. Capece, L. Bergianti, C. Montecucco
Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. L'arterite di Takayasu è una vasculite dei grossi vasi che si manifesta prima dei 50 anni di età. La sintomatologia all'esordio comprende sintomi costituzionali, ipertensione arteriosa e sintomi ischemici (disturbi visivi, angina pectoris con possibile aumento degli indici di flogosi e leucocitosi. Le tecniche di imaging utilizzate per la diagnosi sono l'angiografia, l'angioTC e la PET, negli ultimi anni l'angioRMN e le sequenze Black Blood sono state studiate per evidenziare la flogosi della parete dei vasi, introducendo un esame senza esposizione a radiazioni come possibile strumento di diagnosi e di follow up per i giovani pazienti affetti da malattia di Takayasu.
Materiali e metodi. Riportiamo il caso di un paziente maschio caucasico di 39 anni con anamnesi di ipertensione arteriosa dai 35 anni e primo ictus ischemico a 38 anni, in seguito al quale venivano escluse cause di ipertensione secondaria e si avviava terapia antiipertensiva, antiaggregante e ipolipemizzante.
Risultati. Si ricoverava il paziente a marzo 2024 per nuovo evento ischemico acuto; all'angioTC si evidenziavano opacizzazioni compatibili con stenosi della PICA dx, PICA sx e arteria vertebrale sx determinanti lesioni ischemiche a livello di entrambi gli emisferi cerebellari e del verme. Agli ematochimici si riscontravano PCR 0.67 mg/dl, VES 44 mm/h, minima leucocitosi neutrofila, doppia eterozigosi di MTHFR con iperomocisteinemia ANA 1:80 finemente punteggiato, anti-RNP e debole positività per anticorpi anticardiolipina IgM. Si escludevano infezioni da Treponema Pallidum, HIV, HCV, HBV e tubercolosi. Al fine di caratterizzare le lesioni ischemiche si eseguiva RM encefalo con mezzo di contrasto e sequenze Black Blood: in T2FLAIR si evidenziava un'alterazione iperintensa di segnale a livello degli emisferi cerebellari e del verme cui corrispondeva disomogenea restrizione della diffusività, compatibile con le note lesioni individuate in TC; le sequenze Black Blood mostravano ispessimento e contrast enhancement a livello della PICA sx, della PICA dx e dell'a. vertebrale sx ove non era presente un regolare segnale di flusso. Si eseguiva l'angiografia cerebrale con conferma della stenosi serrata all'origine dell'arteria vertebrale sx. Per indagare i distretti extracranici si eseguiva angioTC torace-addome che mostrava doppia arteria renale a destra con stenosi di grado medio dopo l'origine del ramo caudale e stenosi serrata dell'arteria renale sinistra; la PET non evidenziava captazioni vascolari.
Conclusioni. In seguito a discussione multidisciplinare con neuroradiologo si interpretavano i reperti di angioRM come conseguenza del fatto ischemico, il pattern di stenosi vascolari risultava compatibile con malattia di Takayasu, si avviava prednisone 50 mg/die, Infliximab 5mg/kg e metotressato senza nuovi eventi ischemici.
Updates in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis; A. Somashekar Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis; L. Barra Imaging modalities used in diagnosis and follow-up of patients with Takayasu's arteritis; AB Kelesoglu Dinçer.

INDEX

PO:34:283

IMPATTO DELLA TERAPIA CON anti-IL5 SULLE MANIFESTAZIONI NASO-SINUSALI NEI PAZIENTI CON GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE (EGPA)

G. Greco [1], E. Statuti [2], F. Pistone [1], I. Martelli [1], M. Moretti [3], F. Ferro [3], C. Baldini [3], V. Seccia [2], I. Puxeddu [1]
[1]UO Immunoallergologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]UO Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa; [3]UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. L'anticorpo monoclonale anti-IL-5 (Mepolizumab) al dosaggio di 300 mg è stato recentemente approvato nelle forme relapsing-remitting di Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA). Vista la recente introduzione del farmaco nella terapia della patologia, i dati di efficacia attualmente disponibili in real-life sono ancora limitati. Obiettivo dello studio è quello di valutare nei pazienti con EGPA l'effetto della terapia con Mepolizumab 300 mg su alcuni parametri della CRSwNP.
Materiali e metodi. Nel nostro studio abbiamo valutato 19 pazienti con diagnosi di EGPA, formulata in accordo con i criteri ACR/EULAR 2022, sottoposti ad un work up multidisciplinare che coinvolgeva l'attività del reumatologo, immunoallergologo, otorinolaringoiatra e pneumologo. I pazienti sono stati valutati al baseline (T0) e dopo 6 mesi di terapia con Mepolizumab 300 mg somministrato s.c. ogni 4 settimane (T1). Per valutare la risposta della terapia biologica sulla CRSwNP abbiamo sottoposto ai pazienti questionari clinici standardizzati come lo Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT22) e la forma abbreviata SNOT12. Inoltre è stato eseguito lo Sniffin Sticks, esame olfattometrico per valutare la risposta della terapia sull'olfatto, ed è stato calcolato il Nasal Polyp Score (NPS) per valutare le variazioni delle dimensioni dei polipi dopo 6 mesi di terapia.
Risultati. Nella popolazione esaminata l'età media di insorgenza delle manifestazioni naso-sinusali era pari a 41,6 ±14,8 anni. Solo il 15.8% dei pazienti al momento della prima valutazione rinologica non stava assumendo alcuna terapia topica con corticosteroidi intranasali (INCSS). Del restante 84.2% dei pazienti, il 75% era in terapia con budesonide spray nasale e il 25% con mometasone furoato spray nasale 50 mcg alla dose di 100 mcg al die. Il 31,8% dei pazienti sono stati sottoposti ad intervento di chirurgia endoscopica nasale nell'arco della loro vita e di questi il 50% è stato sottoposto a più di 2 interventi totali. Al T0 il punteggio medio ottenuto tramite il questionario di valutazione SNOT22 è risultato pari a 42.10±17.1 con un valore medio di SNOT12 pari a 23.8±8.5. Il valore medio all'esame olfattometrico effettuato mediante Sniffin' Sticks è risultato pari a 6,68 con un range variabile tra 3 e 12. Dopo 6 mesi di terapia con Mepolizumab 300 mg, è stato possibile osservare una riduzione statisticamente significativa dello SNOT22 (p=0.0059) e dello SNOT12 (p=0.0004). In parallelo, la percezione degli odori quantificata mediante Sniffin' Sticks è risultata nettamente migliorata dopo 6 mesi di terapia con Mepolizumab 300 mg (p=0,0026). Non differenze statisticamente significative sono state riscontrate in termini di NPS.
Conclusioni. La terapia con Mepolizumab 300 mg nel paziente con EGPA relapsing-remitting si è dimostrata essere efficace sulle manifestazioni naso-sinusali in real-life, contribuendo a migliorare la qualità di vita dei pazienti con EGPA.

INDEX

PO:34:284

EFFICACIA DI MEPOLIZUMAB SULLE MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI NELLA SINDROME IPEREOSINOFILICA IDIOPATICA E NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGIOITE: UNA CASE SERIES MONOCENTRICA

G. Fontana, F. Regola, S. Bertocchi, M. Taglietti, F. Franceschini, P. Toniati
U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Le patologie gastrointestinali eosinofile sono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie immunomediate caratterizzate da infiltrato eosinofilo in uno o più organi del tratto gastrointestinale (GI). Tali patologie solitamente sono idiopatiche, ma possono presentarsi in associazione a malattie eosinofiliche sistemiche, quali Granulomatosi Eosinofilica con Poliangioite (EGPA) e Sindrome Ipereosinofilica (HES) (1). Mepolizumab (MEPO), anticorpo monoclonale anti-interleuchina-5 (IL-5), citochina essenziale per la proliferazione degli eosinofili, è stato approvato per EGPA ed HES. Ad oggi non vi sono dati specifici sull'efficacia del MEPO nelle manifestazioni GI in pazienti affetti da queste patologie. L'obiettivo dello studio è analizzare l'efficacia di MEPO in una coorte di pazienti affetti da HES e EGPA con coinvolgimento GI.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi 5 pazienti con patologia gastrointestinale eosinofila associata a EGPA (criteri ACR/EULAR 2022 e/o criteri MIRRA) (2, 3) o HES (criteri 2022 (4)) trattati con MEPO per malattia GI attiva. Sono stati raccolti retrospettivamente dati relativi alla diagnosi, all'inizio del trattamento con MEPO e dopo 12 mesi di terapia. Sono stati analizzati efficacia, sicurezza ed effetto steroids-sparing di MEPO.
Risultati. Dei pazienti inclusi, 2 erano affetti da EGPA e 3 da HES (Tabella 1). Al momento della diagnosi, entrambi i pazienti con EGPA presentavano asma, poliposi nasali ed ipereosinofilia, uno presentava pericardite e porpora, mentre l'altro neurite multipla. Dei pazienti affetti da HES, 2 presentavano infiltrati polmonari. Tutti i pazienti con HES presentavano alla diagnosi ipereosinofilia ed erano state escluse forme clonali mieloproliferative.
In tutti i pazienti il coinvolgimento GI era stato confermato istologicamente tramite biopsia. Gli organi più frequentemente coinvolti erano stomaco (80%), duodeno (60%) e colon (100%). I sintomi più frequenti comprendevano dolore addominale, calo ponderale, nausea, diarrea ematica e/o mucosa. Al momento dell'inizio del trattamento con MEPO 300mg/mese, tutti e 5 i pazienti presentavano malattia GI attiva ed erano in trattamento con glucocorticoidi sistemici.
Prima dell'avvio di MEPO, 2 pazienti (1 EGPA e 1 HES) avevano ricevuto glucocorticoidi per via endovenosa e 1 paziente con EGPA era già in terapia con azatioprina.
Dopo l'avvio di MEPO, tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento clinico con riduzione dei sintomi fino alla completa risoluzione. In tutti i pazienti la dose di prednisone è stata ridotta da una dose mediana di 12,5 (5-37,5) mg/giorno a 3 (0-3) mg/giorno (p: 0,015). Non sono stati segnalati effetti collaterali significativi durante il follow-up (durata mediana terapia con MEPO: 1.9 anni (IQR1.7-2.2)).
Conclusioni. In questa coorte, il MEPO si è dimostrato efficace nel trattare le manifestazioni GI nei pazienti con EGPA e HES, mostrando inoltre un significativo effetto steroids-sparing e un buon profilo di sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuo, et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2007.
2. Wechsler, et al. NEJM. 2017.
3. Grayson, et al. Ann-Rheum-Dis. 2022.
4. Valent, et al. Allergy. 2023.

Tabella 1

N° paziente	Sesso/Età alla diagnosi	Diagnosi	Valore eosinofili alla diagnosi (cell/mmc)	Interessamento GI	Interessamento di altri organi alla diagnosi	Tempo dalla diagnosi e l'avvio di MEPO (mesi)	Manifestazioni di malattia all'avvio di MEPO
1	M / 68	EGPA	1120	Colon	Asma, poliposi nasale, pericardite, porpora	3	Asma, poliposi nasale, colite
2	M / 36	EGPA	4560	Stomaco, duodeno, colon	Asma, poliposi nasale, paralisi nervi cranici	10	Asma, poliposi nasale, colite
3	F / 64	HES	3200	Stomaco, colon	Infiltrati polmonari	2	Gastrite, colite
4	F / 36	HES	8150	Stomaco, duodeno	Polisierosite	1	Gastrite, duodenite, artrite
5	M / 68	HES	8500	Stomaco, duodeno	Infiltrati polmonari	1	Gastrite, duodenite

INDEX

PO:34:285

FENOTIPIZZAZIONE DELLA CRSWNP NEI PAZIENTI CON E SENZA EGPA

F. Pistone [1], L. Lazzarini [1], I. Martelli [1], G. Greco [1], M. Moretti [2], F. Ferro [2], C. Baldini [2], V. Seccia [3], I. Puxeddu [1]
[1]UO Immunoallergologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [2]UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [3]UO Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa

Scopo. La rinosinusite cronica con poliposi (CRSwNP) è una patologia della mucosa rino-sinusale che può presentarsi frequentemente in associazione a co-morbidità quali asma ed atopia e in minor misura in corso di vasculiti di piccolo-medio calibro quale la Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA). Obiettivo dello studio è quello di valutare le caratteristiche dei pazienti con CRSwNP in corso di EGPA verso quelle senza vasculite prima di essere sottoposti ad eventuale terapia biologica.
Materiali e metodi. Lo studio ha incluso 50 soggetti con diagnosi di CRSwNP sottoposti a work-up rinologico, pneumologico, immuno-allergologico e reumatologico. Tale popolazione è stata suddivisa nei seguenti sottogruppi:
1) CRSwNP in corso di EGPA (n=8);
2) CRSwNP con asma (n=35);
3) CRSwNP in assenza di co-morbidità (n=7).

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 3 differenti sottogruppi sono state analizzate e messe a confronto.
Risultati. Dall'analisi delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, l'asma è risultata insorgere precocemente nel gruppo con CRSwNP in corso di EGPA rispetto a quello osservato nei restanti 2 sottogruppi (p=0.043), con riscontro di una maggiore durata dell'asma nei pazienti con vasculite (p=0.0039). Dal confronto dei 3 diversi sottogruppi i livelli di IgE totali circolanti sono risultati significativamente più alti nel gruppo di CRSwNP in corso di EGPA e CRSwNP con asma rispetto a quelli rilevati nei pazienti con sola CRSwNP. Dall'analisi dei parametri rinologici nei 3 sottogruppi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di SNOT22 e SNOT12. Nel gruppo dei pazienti con CRSwNP in corso di EGPA i valori del Total Nasal Polyp Score (TNPS) sono risultati significativamente ridotti rispetto a quelli rilevati negli altri 2 sottogruppi esaminati (p<0.05).
Conclusioni. La CRSwNP risulta essere frequentemente associata ad asma bronchiale e rappresenta la manifestazione naso-sinusale prevalente nei pazienti con EGPA. L'atopia è fenotipo comune nei pazienti con CRSwNP in corso di vasculite e in quelli con CRSwNP ed asma. L'impatto della CRSwNP sulla qualità della vita risulta sovrapponibile nei diversi fenotipi di CRSwNP. La fenotipizzazione del paziente con CRSwNP con e senza vasculite è fondamentale per impostare una corretta terapia e gestire in modo ottimale il paziente.

INDEX

PO:34:286

CARATTERIZZAZIONE DELL'ASSETTO CITOCHINICO DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: RISPOSTA ALLA TERAPIA CON MEPOLIZUMAB E STRATIFICAZIONE FENOTIPICA

M. Moretti [1], F. Ferro [2], F. Pistone [1], I. Martelli [1], G. Greco [1], V. Seccia [3], C. Baldini [1,2], I. Puxeddu [1,4], M. Mosca [1,2]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Reumatologia, Pisa; [3]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Otorinolaringoiatria, audiologia e foniatria, Pisa; [4]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, UO Immunoallergologia Clinica, Pisa

Scopo del lavoro. L'introduzione di Mepolizumab ha rivoluzionato la terapia dell'EGPA favorendo la ricerca di biomarkers predittivi di risposta alla terapia. Tuttavia, pochi dati sono disponibili sull'assetto di mediatori proinfiammatori coinvolti nella malattia, in particolare durante la terapia con Mepolizumab. Scopo dello studio è valutare l'effetto di Mepolizumab sui livelli sierici di citochine/chemochine potenzialmente coinvolte nella EGPA, correlandoli con il profilo clinico e bioumorale dei pazienti.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti affetti da EGPA, secondo i criteri EULAR/ACR 2022, seguiti presso il nostro centro da almeno un anno e candidati a terapia con Mepolizumab 300 mg/4 settimane. I dati relativi a variabili demografiche, cliniche, spirometriche, ematochimiche routinarie sono stati raccolti prima (T0) e dopo 6 mesi (T1) di terapia. Su sangue venoso periferico abbiamo quantificato i livelli sierici di IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF, Eotassina-1, -2, -3 mediante ELISA. I pazienti sono stati stratificati per fenotipo di malattia in base alla presenza/assenza di ANCA-MPO e di atopia (asma e rinocongiuntivite allergici, dermatite atopica e allergie alimentari).

Risultati. Sono stati arruolati 17 pazienti con EGPA, il 52,9% maschi, di età media pari a 56,12±8,34 anni e durata media di malattia di 5,92±3,49 anni, ANCA-MPO positivi nel 29,4% dei casi. Tutti i pazienti erano asmatici, con esordio tardivo nel 41,2% (7/17) dei casi. Il 94,1% (16/17) presentava poliposi nasale e il 64,7% (11/17) risultava atopico. Il 58,8% (10/17) assumeva prednisone con dose media a T0 di 6,37±5,62 mg. I valori medi di SNOT-22 e Asthma Control Test (ACT) a T0 sono risultati rispettivamente di 45,88±16,95 e 18±4,04, con FEV1 di 2,14±0,5 L e Total Nasal Polyps Score (TNPS) di 3±1,87. I valori medi di eosinofili, neutrofili, IgE totali e di citochine/chemochine a T0 e T1 sono riportati in tabella 1.

Tra T0 e T1 i livelli di citochine/chemochine, neutrofili, IgE totali non hanno subito variazioni, mentre il numero di eosinofili si è ridotto significativamente (p=0,01), come la dose giornaliera di prednisone (2,11±2,12, p=0,001). Si è osservata una diminuzione di SNOT-22 (25,38±16,16, p=0,001) e del TNPS (1±1,22 p=0,002) e un parallelo aumento di ACT (21,6±3,24, p=0,018) a T1. Sono rimasti invariati i valori del FEV1.

Confrontando i pazienti per presenza/assenza di atopia e negatività/positività degli ANCA-MPO, i livelli di citochine/chemochine non differiscono tra i gruppi a T0 e nemmeno comparando T0 e T1, eccetto che nei pazienti ANCA-MPO negativi, dove i valori di IL-5 sono risultati aumentati (7,69±7,5 vs 11,9±8,69, p=0,13) a T1.

Conclusioni. Questo studio conferma l'effetto di Mepolizumab sul controllo dell'eosinofilia periferica e sul miglioramento di asma e poliposi nasale e mostra che la misurazione dei livelli di IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF, Eotassina -1, -2, -3 non appare utile per monitorare la risposta alla terapia. Ulteriori studi con campioni più numerosi sono necessari per valutare le variazioni di IL-5 nei pazienti ANCA negativi.

Tabella 1. Confronto T0-T1	Baseline-T0 (media±dev. st.)	Follow-up a 6 mesi (T1) (media±dev. st.)	p-value
IL-4 (pg/mL)	68,86±33,59	60,61±16,76	0,186
IL-5 (pg/mL)	8,31±5,96	10,36±7,13	0,099
IL-8 (pg/mL)	436,16±696,27	56,30±11,49	0,142
GM-CSF (pg/mL)	34,72±14,12	58,75±45,65	0,160
Eotassina-1 (pg/mL)	188,77±91,85	202,39±47,85	0,681
Eotassina-2 (pg/mL)	1391,71±693,93	1244,99±875,77	0,638
Eotassina-3 (pg/mL)	528,50±845,53	339,83±377,22	0,288
Eosinofili periferici (n°/mcL)	0,97±0,67	0,06±0,05	0,01
Neutrofili periferici (n°/mcL)	4,14±2,26	3,86±0,84	0,717
IgE totali (mg/dL)	347,6±273,66	193,48±223,01	0,09

INDEX

PO:34:287

L'ETEROGENEITÀ E L'EVOLUZIONE DEL DANNO VISIVO NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO

R. Mascolo [1], S. Erba [4], A. Xhepa [5], B. Lucchini [3], M. Romano [3], M. Chevallard [3], G. La Paglia [3], G. Randisi [3], D. Ventura [3], A. Mutti [3], A. Brucato [2], E. Tombetti [2]

[1]Dipartimento di Medicina Interna, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biochimiche - Università degli Studi di Milano; [3]UO di Reumatologia - Ospedale Sacco - ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [4]UO di Oftalmologia - Presidio Oftalmico - ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [5]UO di Oftalmologia - Ospedale Sacco - ASST Fatebenefratelli, Milano

Scopo del lavoro. Descrizione dell'interessamento visivo in pazienti affetti da arterite gigantocellulare (GCA), valutando l'evoluzione dell'acuità visiva e correlandola con le caratteristiche cliniche dei pazienti.

Materiali e metodi. Studio osservazionale retrospettivo su pazienti con GCA con interessamento visivo. Sono stati raccolti dati reumatologici ed oftalmologici. L'evoluzione dell'acuità visiva è stata valutata in 5 time points (T0= al momento dell'inizio della terapia steroidea pulse ev; T1=7±3 giorni; T2=4±2 settimane; T3=12±4 settimane; T4>16 settimane), espressa in scala LogMAR. Criteri di esclusione sono un preesistente grave ipovisus. Abbiamo distinto l'interessamento visivo da ischemia nel circolo anteriore/retinico (occlusione dell'arteria centrale -CRAO-, delle sue branche -BRAO-, maculopatia media paracentrale acuta - PAMM), e del circolo posteriore/coroideale (es: neuropatia ottica ischemica anteriore -AAION- con eventuale occlusione dell'arteria cilioretinica).

Risultati. Sono stati arruolati 50 pazienti (69 occhi), 66% donne, età mediana di 76 anni. Al baseline, 16 (32%) pazienti avevano un coinvolgimento dei grossi vasi. Otto pazienti (12 occhi, 17.4%) presentavano solo un'amaurosi fugace, mentre 42 (57 occhi, 82.6%) mostravano invece un calo persistente del visus, 12 dei quali in entrambi gli occhi; in 8/57 occhi (7 pazienti) si evidenziava solo interessamento retinico: tra questi, 2 occhi presentavano PAMM, 5 CRAO ed uno solo BRAO; l'interessamento coroideale con sola AAION era presente in 45/57 occhi (35 pazienti); quattro occhi presentavano sia danno retinico sia coroideale, con AAION associato a CRAO o PAMM in due pazienti ciascuno. Dopo steroide, il 36.6% degli occhi manifestavano un miglioramento dell'acuità visiva (differenza mediana LogMAR -0.35 tra i vari time point e l'esordio), in 24.4% il visus si manteneva stabile ed il 39% peggiorava (differenza mediana LogMAR 1.15). Non si evidenziavano comunque differenze nell'outcome fra interessamento retinico e coroideale (p=0.478), riscontrando un miglioramento del visus nel 34.3% degli occhi con AAION vs. 50% degli interessamenti anteriori e peggioramento nel 42.9% dei coinvolgimenti coroideali vs. 16.7% dei coinvolgimenti retinici.

Conclusioni. La GCA rappresenta una malattia con marcata eterogeneità sia anatomica sia per decorso del danno visivo, con prognosi difficilmente prevedibile in base alle caratteristiche clinico-terapeutiche del paziente, soprattutto in rapporto alla terapia. La presenza di una buona percentuale di pazienti che migliora il visus con l'introduzione del bolo steroideo è indicativo dell'incompleta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base del danno oculare interessato da questa vasculite.

INDEX

PO:34:288

HIGHER BASELINE FDG JOINT UPTAKE AT PET/CT IS ASSOCIATED WITH A HIGHER REMISSION RATE IN POLYMYALGIA RHEUMATICA: A RETROSPECTIVE 3-YEAR OBSERVATIONAL STUDY

E. Hysa [1], D. Camellino [2], C. Bernini [3], P.V. Clini [1], M. Bauckneht [4], S. Morbelli [4], G. Sambuceti [4], E. Gotelli [1], A. Sulli [1], M. Cutolo [1], M.A. Cimmino [1]

[1]Laboratorio di Reumatologia Sperimentale e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, DIMI, Università di Genova; [2]Divisione di Reumatologia, Azienda Sanitaria Locale 3, Genova; [3]Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Ospedale Policlinico San Martino, Genova; [4]Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze della Salute, Genova

Background and objectives. Polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) are related inflammatory diseases characterized by increased musculoskeletal and vascular uptakes of 18F-FDG at PET/CT. In contrast to GCA, where large vessels' involvement is associated with increased disease flares and vascular complications, the prognostic significance of nuclear imaging findings in PMR is less known. The aim of our study was to evaluate if increased baseline joint and vascular uptake of FDG could predict the clinical outcomes of patients with PMR followed-up for three years.

Methods. Eighty-three patients diagnosed with PMR according to Bird et al criteria (mean age 72.2±8.4, females 66.2%) were included. None met the ACR 1990 classification criteria for GCA. At first visit (V0), patients underwent clinical, laboratory assessments and FDG-PET/CT; follow-up visits were performed every 6 months for a mean of 3 years. Clinical outcomes included the number of relapses, remission rate, cumulative glucocorticoid (GC) dosage, need for methotrexate (MTX), and death. Joint and vascular FDG uptake were visually evaluated in comparison with liver uptake and summed up to obtain the total joint score (TJS) and the total vascular score (TVS).

Results. Grade-2 LVV was present in 32 (39%) out of 83 patients with PMR and grade-3 LVV in 10 (12%). The average prednisone daily dosage prescribed at V0 was 15.4±6.3 mg and 19 patients (23%) were already prednisone-treated. At follow-up, 35% of PMR patients experienced at least one PMR flare and 10% showed at least one relapse in the form of GCA. The highest remission rate (92%) was achieved at the 24th month (Fig. 1).

The baseline TJS was inversely associated with PMR relapses (b=-0.22, p=0.04). In GC-naïve PMR patients, increased TJS values were directly associated with a higher likelihood of achieving remission at 6th month (OR =1.11, 95%CI [1.01-1.23], p=0.02). None of these associations were influenced by the initial treatment with GC or MTX at mediation analysis (all p>0.05). However, the cut-off value of TJS = 19 displayed a sensitivity of only 50% and a specificity of 30% in predicting remission, considering the events over the three years of observation (areas under the ROC curves <0.75, Fig. 2).

Baseline TVS was directly but marginally associated with MTX prescription at follow-up (b = 0.08, p = 0.01) but the presence of grade-2 or 3 LVV at baseline was not significantly associated to poor prognostic outcomes at univariate analyses (all p-values >0.05).

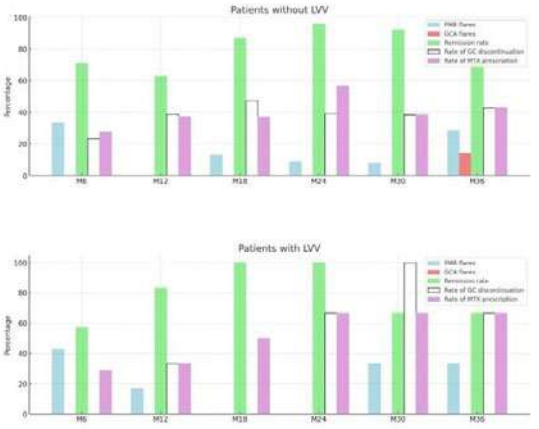


Fig 1. Outcomes in PMR patients with or without grade-3 LVV at different time points

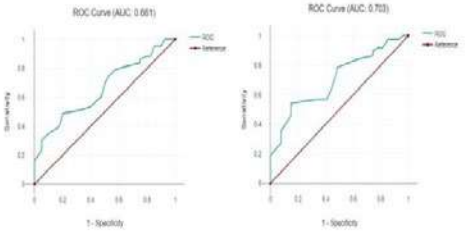


Fig 2. ROC curve related to the sensitivity and specificity of TJS in predicting the event "remission" in the whole cohort of PMR patients (n = 83) on the left and in the subset of GC-naïve patients (on the right).

Conclusions. High FDG-PET/CT-detected musculoskeletal inflammation may be a positive prognostic factor in PMR and might potentially identify phenotypes of PMR patients better responding to GC treatment. Conversely, higher TVS values might predict the need for immunosuppressive treatment.

INDEX

PO:34:289

VASCULITE ANCA-ASSOCIATA CON GRAVE COINVOLGIMENTO DISAUTONOMICO: REMISSIONE COMPLETA DOPO IL TRATTAMENTO COMBINATO CON RITUXIMAB E CICLOFOSFAMIDE

O. Addimanda [1], F. Cianci [1], E. Marchionni [2], L. Giuntoli [3], F. Muratore [4], N. Cilloni [3], L. Guerra [2], M. Reta [1]
[1]AUSL Bo, IRCCS, AOU Bo, Bologna; [2]AUSL Bo, IRCCS, AOU Bo, Bologna; [3]Ausl Bo, Bologna; [4]AUSL Re, Reggio Emilia

Scopo del lavoro. La granulomatosi con poliangioite (GPA) è una vasculite necrotizzante con infiammazione granulomatosa che appartiene alla classe delle malattie ANCA-positive, in cui la disfunzione autonomica è una caratteristica davvero rara e molto difficile da trattare. Per i casi più gravi si suggerisce un trattamento combinato con Rituximab (RTX) e ciclofosfamide (CYC). Lo scopo del lavoro è quello di descrivere il caso di un paziente affetto da GPA con grave disfunzione autonomica trattato con la combinazione di RTX, IvIg e CYC e dell'importanza della gestione multidisciplinare di patologie sistemiche complesse.
Materiali e metodi. Un paziente maschio di 64 anni è stato valutato in urgenza presso il nostro ospedale per la presenza di una massa infiammatoria retroorbitaria trattata senza successo con antibiotici dal medico di base. Dopo l'arrivo al nostro pronto soccorso è stato ricoverato: gli esami ematochimici hanno evidenziato una protein C reattiva (PCR) di 20 mg/dl e positività ad alto titolo per anticorpi ANCA-PR3+; i restanti test immunologici sono risultati negativi; le valutazioni microbiologiche eseguite a seguito di consulenza infettivologica hanno escluso concomitanti malattie infettive. Il progressivo deterioramento della funzione renale ha necessitato di trattamento dialitico e la successiva comparsa di alveolite emorragica ha richiesto ricovero in terapia intensiva. Eseguito approfondimento elettromiografico questo ha dimostrato una multineuropatia sensitivo-motoria ed ulteriore approfondimento con tilt test (eseguito per l'impossibilità del paziente di mantenere la stazione eretta e seduta) ha mostrato ipotensione ortostatica neurogena, valsalva patologico ed assenza di controllo cardiovagale. La diagnosi di GPA è stata fatta secondo i criteri classificativi ACR/EULAR. È stata intrapresa terapia con glucocorticoidi (GC) e RTX ad alte dosi secondo le raccomandazioni EULAR. A causa della mancanza di risposta, sono stati aggiunti IvIg e CYC per via endovenosa (IV). I GC sono stati ridotti secondo lo schema riportato nel braccio rapido dello studio PEXIVAS.
Risultati. In quattro settimane la dialisi è stata sospesa e si è ottenuta la completa risoluzione dell'alveolite emorragica. In tre mesi si è ottenuto anche un miglioramento del quadro neurologico con la ripresa della deambulazione indipendente e la risoluzione del danno autonomico.
Conclusioni. A nostra conoscenza questo è il primo caso clinico che evidenzia l'efficacia del regime combinato di trattamento con GC, RTX, IvIg e due somministrazioni di CYC ev in presenza di grave danno autonomico nella GPA. È inoltre evidente come sia fondamentale la gestione multidisciplinare in presenza di patologie sistemiche complesse. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare i nostri dati.

INDEX

PO:35:290 - PO:35:308 SESSIONE POSTER

VASCULITI SISTEMICHE (III)

INDEX

PO:35:290

AMPUTAZIONE DI UN ARTO IN GIOVANE ADULTO CON GPA GRAVE AD ESORDIO ATIPICO

M.C. Ditto [1], E. Fusaro [1], R. Borrelli [2], L. Gibello [3], C.L. Peroni [1], F. Ghellere [1], S. Panaro [1], G. Tanti [1], F. Pileio [1], S. Parisi [1]
[1]S.C. Reumatologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]SCDU Immunologia e Allergologia, Ospedale Mauriziano, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; [3]S.C. Chirurgia Vascolare, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Scopo del lavoro. La granulomatosi con poliangioite (GPA), è una vasculite autoimmune, con impegno multiorgano, preferenziale per tratto respiratorio e reni. Può esordire con segni e sintomi aspecifici e nelle prime fasi può simulare infezioni, neoplasie o altre patologie autoimmuni con inevitabile ritardo diagnostico. Raramente la presentazione clinica è atipica rendendone ancora più difficile la diagnosi.
Il caso descritto presenta un esordio atipico la cui gravità ha messo a rischio la vita del paziente e ne ha compromesso la prognosi quoad valetudinem.
Descrizione. Ad Ottobre 2021 un uomo di 42 anni accedeva in PS per comparsa, in pieno benessere, di tosse, mialgie, disestesie agli arti inferiori ed edemi declivi. Agli ematochimici PCR 93 mg/L, PLT 553000, GB 14.36 (N 12.27). Ecodoppler venoso di norma, EMG negativa. Alla HRCT torace (5/11) lesione nodulare (28 mm) apicale destra fortemente sospetta per neoplasia. Alla PET iperaccumulo flogistico nella sede descritta (SUV max 6,87) e in cavità nasale destra. Il 17/11 proposta lobectomia in ambito chirurgico. Il giorno antecedente l'intervento episodio sincopale, quindi accesso in PS con riscontro di BAV di III grado.
All'ingresso (04/12) TnT 18000; GB 28000 (N 24), PLT 650000, Hb 9.3, D-dimero 7186, fibronogeno 705, NT pro BNP 14627, CK 135, crea 2.27. Seguiva ricovero in Unità Coronarica Intensiva con riscontro di IMA infero-settale. Impiantato PM temporaneo, avviato warfarin. Biopsia miocardica compatibile con IMA, non miocardite. Determinazioni batteriche/virali e procalcitonina negative. Esclusa TEP. Nei giorni seguenti epistassi, poliposi alla TC istologico negativo per vasculite. Intense algie aaii maggiori a sinistra, polsi periferici assenti, segni di ischemia. All'angiografia vascolarizzazione arto inferiore sinistro dai 3 assi di conduzione scarsamente rappresentata, assente a livello del piede da verosimile tromboembolia; tentativo di rivascolarizzazione infruttuoso. Nelle ore successive peggioramento clinico, PCR 211 mg/L, CK 1204, crea 2.67, marezzatura completa del piede, gangrena, febbre; eseguita amputazione al III distale coscia sinistra (6/12). L'08/12 richiesta valutazione reumatologica per riscontro positività ANCA-PR3 ad alto titolo (249). Alla prima valutazione scadimento complessivo delle condizioni generali post amputazione, peggioramento della funzione renale con comparsa di proteinuria e sedimento attivo. Non eseguibili biopsie renale e polmonare per controindicazione assoluta a sospensione di warfarin in recente IMA e chirurgia demolitiva. Posta diagnosi di GPA e avviato Metilprednisolone 1 g per 3 giorni quindi Rituximab 375 mg/m² con rapido miglioramento clinico. Pervenuto quindi istologico su arto amputato: spiccata vasculite necrotizzante con esteso coinvolgimento dei vasi arteriosi di piccolo e medio calibro e sovrapposte lesioni trombotiche.
Conclusioni. Il caso all'esordio si presentava complesso per il sospetto di cancro polmonare, l'IMA e l'ischemia massiva di un arto che occorre in meno dell'1% dei casi di GPA. La terapia ha condotto progressivamente alla remissione.

BIBLIOGRAFIA

Yosuda N, et al. The Journal of Rheumatology. 2024; 51: 316-7.

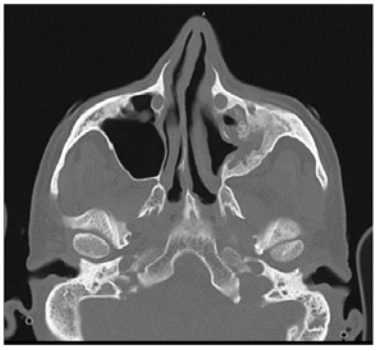


Fig.1 Tessuto flogistico in cavità pneumatiche



Fig.2 Lesione nodulare (28 mm) apicale destra

INDEX

PO:35:291

REAL-LIFE EVIDENCE OF MEPOLIZUMAB EFFICACY IN EGPA: A CASE SERIES

G. Cassone [1], E. Olivi [1], S. Cerri [2], C. Vacchi [1], D. Andrisani [2], F. Gozzi [2], M. Sebastiani [3], B. Beghè [2], D. Giuggioli [1], A. Manfredi [1]
[1]UO Reumatologia, Policlinico di Modena; [2]UO Malattie dell'apparato respiratorio, Policlinico di Modena;
[3]UO Reumatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto di Piacenza

Aim of the study. Recently, the MIRRA trial demonstrated the efficacy and safety of mepolizumab in refractory or relapsing Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and its utility as a steroid-sparing agent. However, real-life data about the use of mepolizumab in EGPA are scarce and its optimal use has not yet been fully elucidated.
In this paper, we report our clinical experience in the treatment of EGPA patients with mepolizumab.
Materials and methods. We retrospectively enrolled all patients that underwent mepolizumab therapy for EGPA at any dose and with a follow-up of at least 3 months.
For each patient, demographic and clinical manifestations of the disease, laboratory parameters, BVAS, asthma exacerbations, and therapeutic management were recorded at the beginning and at the end of mepolizumab therapy. Additional outcomes included adverse events and oral corticosteroids (OCS)-sparing effect of mepolizumab.
Results. Fourteen EGPA patients (F/M 11/3) ongoing mepolizumab were enrolled, with a median age of 54 year (49-64). The main clinical characteristics of our patients are described in Table 1.
After a median follow-up of 12 months (6-29.5), all EGPA patients were in remission for both vasculitis and asthma manifestations. No patients experienced vasculitis relapse, while asthma exacerbation was recorded only in one case, one month after starting mepolizumab.
Mepolizumab was associated with a reduction in OCS daily dose, with a significant number of patients able to discontinue OCS (8/14 patients). Among the 6 subjects with an ongoing OCS treatment, two didn't take immunosuppressant.
No patients discontinued mepolizumab and no severe adverse events were recorded.
Conclusions. Our results indicate, in a small cohort from real practice, that mepolizumab was associated with effective control of both respiratory/ENT and systemic vasculitis manifestations of EGPA, also allowing OCS-sparing without significant adverse events over a long follow-up period.
We think that a sustained remission in EGPA without OCS might be considered an achievable goal in clinical practice. Interesting, approximately 1/4 of patients remained in remission without immunosuppressive and OCS therapies. In future researches, we could speculate about additional DMARDs-sparing effect of MEPO to be deepened in larger cohort of EGPA patients.

Table 1. Clinical characteristics of EGPA patients underwent mepolizumab therapy

Gender	Age	ANCA	Vasculitis clinical manifestations	BVAS before MEPO	MEPO mg	Duration MEPO therapy (months)	Immunosuppressive therapy*	OCS last clinical evaluation	BVAS last clinical evaluation	Asthma relapses
F		Neg	PNS, CRSwNP, oral aphthosis	2	300	12	0	1 (7,5 mg)	0	0
F		Neg	CRSwNP, recurrent mastoiditis	1	300	20	AZA	1 (4 mg)	0	0
M		Pos	PNS	3	300	6	MTX	0	0	0
F		Pos	PNS, skin vasculitis, proteinuria	1	300	50	0	0	0	0
M		Neg	CRSwNP, pulmonary involvement	1	300	32	MMF	0	0	0
F		Neg	PNS, skin vasculitis, arthritis	1	300	6	AZA	1 (6 mg)	0	0
F		Neg	CRSwNP, hearing loss	1	100	27	AZA	0	0	0
F		Neg	skin vasculitis	2	300	22	0	0	0	0
F		Neg	CRSwNP, pulmonary involvement, skin vasculitis, PNS, microhematuria	3	300	60	AZA	0	2	0
F		Pos	CRSwNP, PNS, pulmonary involvement	5	300	24	MMF	1	3	0
F		Pos	CRSwNP, PNS, pulmonary involvement	21	300	3	0	0	0	0
M		neg	CRSwNP, skin vasculitis, pulmonary involvement	9	300	8	MMF	1	0	0
F		Neg	PNS, skin vasculitis	1	300	3	AZA	0	0	0
F		Neg	CRSwNP, PNS	3	300	4	0	1 (2 mg)	3	1

*During mepolizumab treatment.
Legend: PNS=peripheral nervous system; CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyp=; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; OCS=oral corticosteroids; MTX=methotrexate; AZA=azathioprine; MMF=mycophenolate mofetil.

INDEX

PO:35:292

LONG-TERM MAINTENANCE OF REMISSION WITH SPACING OF RITUXIMAB INFUSIONS BASED ON THE INDIVIDUALIZED PATIENT RISK PROFILE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: A PILOT STUDY

A. Bartoletti [1], A. Milanesi [1], S. Monti [2], C. Montecucco [1], P. Delvino [3]
[1]IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; [2]IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [3]IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università Milano Bicocca, Monza

Aim. We present a pilot study applying a tailored Rituximab (RTX) regimen based on the individual relapse risk profile for ANCA-associated vasculitis (AAV) maintenance of remission following the 18-month fixed 6-monthly RTX maintenance.
Methods. Patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) completing 18 months of RTX maintenance (4 doses 6 months apart), were assigned to a personalised maintenance continuation regimen based on the risk of future relapse. Patients with a history of severe relapse were considered at high risk of relapse and continued 6-monthly RTX (RTX6m). GPA and/or PR3+ had intermediate risk and received spaced 12-monthly RTX (RTX12 m). MPO+ MPA patients were at low risk and switched to another immunosuppressant (IS).
Results. Nineteen patients were enrolled: 12 were females (63.2%), mean age 58±13 years. Twelve (63.2%) had GPA, 10 (52.6%) were PR3+. Upon 18-month maintenance completion, patients were allocated according to relapse risk: 7 (36.8%) continued RTX6m, 9 (47.4%) were assigned to RTX12 m, 3 (15.8%) started azathioprine (2) or mycophenolate (1).
Median individualised treatment duration was 17 months (IQR 13-37). None of the RTX6m patients relapsed, at the expense of a higher hypogammaglobulinemia rate (Ig<500 mg/dL, 28.6% at 12 months and 50.0% at 24 months), and of severe infections (28.6% at 12 months and 100% at 24 months). One patient developed severe hypogammaglobulinemia (Ig<300 mg/dL) at 4 months. The IS group had no relapses, one severe infectious event was reported. RTX12 m experienced no serious infections during the follow-up, although one patient developed severe hypogammaglobulinemia at 16 months, and one had a minor relapse with nasal crusting at 20 months requiring glucocorticoid (GC) reinstitution. All the other patients in the cohort remained on a low GC dose (5 mg/day prednisone-equivalents or less), although only one patient from the RTX12 m group was able to discontinue GC. The RTX6m group had slightly higher GC doses compared to the others (Table). At inclusion, 68.4% patients showed circulating CD19+ B cells>0/mm³. During follow-up, even CD19- had detectable CD19+ at least once. One ANCA+ patient at inclusion became ANCA-, while two became ANCA+ during the follow up, but none of them relapsed. No differences in terms of VDI increase based on the treatment group were evident. No severe relapses, deaths or progression to end-stage renal disease occurred.
Conclusions. A personalised maintenance treatment according to individual relapse risk seems effective in controlling disease activity, always minding the risk of infection. Yearly infusions can be offered to patients with intermediate relapse risk to minimise immunosuppression and its drawbacks, while biannual RTX continuation beyond the standard maintenance period should be reserved to cases at highest risk. Efficacy and safety of spaced RTX for AAV maintenance should be assessed in larger cohort studies and randomised controlled trials.

Spacing start	All (n=19)		Stop RTX, then IS (n=3)		Spacing (n=9)		No spacing (n=7)	
ANCA+, n (%)	5	26,3	1	33,3	2	22,2	2	28,6
Detectable CD19+, n (%)	13	68,4	2	66,7	6	66,7	5	83,3
Ongoing GC treatment, n (%)	19	100,0	3	100,0	9	100,0	7	100,0
GC dose, mg/day prednisone-equivalents, median (IQR)	5	2,5-5	5	3,75-5	3,75	2,5-5	5	5-5
GC<5, n (%)	8	42,1	1	33,3	6	66,7	1	14,3
Hypogammaglobulinemia, n (%)	4	21,1	1	33,3	2	22,2	1	14,3
Severe hypogammaglobulinemia, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ESRD, n (%)	2	10,5	1	33,3	0	0,0	1	14,3
Outcomes @ 1 year	**All (n=19)**		**Stop RTX (n=3)**		**Spacing (n=9)**		**No spacing (n=7)**	
ANCA+, n (%)	5	26,3	1	33,3	1	11,1	3	42,9
Detectable CD19+, n (%)	9	75,0	1	100,0	5	71,4	3	75,0
GC, n (%)	17	89,5	3	100,0	7	77,8	7	100,0
GC dose, median (IQR)	3,75	2,5-5	5	3,75-5	2,5	2,5-3,75	5	4,375-5
GC<5, n (%)	11	57,9	1	33,3	8	88,9	2	28,6
Relapsed, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
VDI increase, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hypogammaglobulinemia, n (%)	4	21,1	1	33,3	1	11,1	2	28,6
Severe hypogammaglobulinemia, n (%)	1	5,3	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Infection, n (%)	3	15,8	1	33,3	0	0,0	2	28,6
ESRD, n (%)	2	10,5	1	33,3	0	0,0	1,0	14,3
Death, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
Outcomes @ 2 years	**All (n=9)**		**Stop RTX (n=2)**		**Spacing (n=3)**		**No spacing (n=4)**	
ANCA+, n (%)	2	22,2	1	50,0	0	0,0	1	25,0
Detectable CD19+, n (%)	3	42,9	NA		0	0,0	3	75,0
GC, n (%)	9	100,0	2	100,0	3	100,0	4	100,0
GC dose, median (IQR)	2,5	2,5-3,75	2,5	2,5-2,5	2,5	2,5-3,125	4,375	3,5-5
GC<5, n (%)	7	77,8	2	100,0	3	100,0	2	50,0
Relapsed, n (%)	1	11,1	0	0,0	1	33,3	0	0,0
VDI increase, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hypogammaglobulinemia, n (%)	3	33,3	0	0,0	1	33,3	2	50,0
Severe hypogammaglobulinemia, n (%)	1	11,1	0	0,0	1	33,3	0	0,0
Infection, n (%)	5	55,6	1	50,0	0	0,0	4	100,0
ESRD, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Death, n (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

INDEX

PO:35:293

OVERLAP DI GLOMERULONEFRITI: GRANULOMATOSI CON POLIANGITE ASSOCIATA A NEFROPATIA DA IgA

A. Scorda, F.M. Ucci, G. Tripodi, C. Ciancarella, E. Balbinot, M. Caliste, S. Truglia, C. Alessandri, F. Conti
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Scopo del lavoro. La nefropatia da IgA (IgAN) è la glomerulonefrite più comune a livello globale, caratterizzata dalla deposizione di immunocomplessi IgA nelle cellule mesangiali glomerulari. La granulomatosi con poliangite (GPA) è una vasculite associata alla presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) caratterizzata da infiammazione granulomatosa dei vasi di piccolo calibro con proliferazione extracapillare pauci-immune che tipicamente coinvolge le vie aeree e il rene. Sebbene queste due patologie abbiano patogenesi diverse, la loro sovrapposizione, seppur estremamente rara, è stata descritta con una prevalenza tra lo 0.2% e il 2%.
Materiali e metodi. Presentiamo il caso clinico di un uomo di 42 anni che nel 2017 sviluppava astenia ingravescente e artralgie diffuse, seguite dalla comparsa di emottisi.
Risultati. Gli esami di laboratorio risultavano nella norma ad eccezione del riscontro di proteinuria (30 mg/dL) e microematuria. Una radiografia del torace evidenziava addensamenti basali bilaterali per cui, per sospetta polmonite, veniva impostata terapia antibiotica. In assenza di risoluzione dei sintomi il paziente veniva ricoverato presso un reparto di degenza dove venivano eseguiti HRCT torace e BAL dai quali emergeva alveolite emorragica e veniva isolato P. aeruginosa, trattato con terapia antibiotica. Si assisteva tuttavia a rialzo dei valori di creatininemia (da 1 a 1.8 mg/dL) associato a macroematuria e proteinuria fino a 1.8 g/24 h. Nel sospetto di vasculite ANCA-associata si eseguivano sierologia autoimmune (positivi c-ANCA 1:20 e anti-PR3 315 U/mL; negativi ANA, anti-ENA, p-ANCA e anti-GBM) e biopsia renale, risultata non diagnostica per campione non rappresentativo.
Veniva dunque diagnosticata GPA ed impostata terapia con tre boli di glucocorticoidi (metilprednisolone 1 g ev), seguiti da prednisone 75 mg/die per os a scalare e quattro somministrazioni a cadenza settimanale di rituximab al dosaggio di 375 mg/m². Si assisteva successivamente ad un netto miglioramento degli addensamenti polmonari documentato in HRCT ma ad un progressivo deterioramento della funzionalità renale (creatininemia fino a 4 mg/dL), per cui si decideva di ripetere la biopsia renale (glomerulonefrite compatibile con IgAN nel contesto di vasculite microscopica). Il paziente veniva quindi sottoposto a sedute di plasmaferesi per circa tre mesi con beneficio clinico, radiologico e laboratoristico (creatininemia fino a 0.88 mg/dL). Seguiva terapia di mantenimento con cicli infusionali di rituximab (500 mg) a cadenza semestrale che permetteva di mantenere una remissione sostenuta di malattia anche a seguito della sospensione della terapia glucocorticoidea.
Conclusioni. L'overlap tra GPA e IgAN è un'entità rara ancora da indagare. Il caso illustrato sottolinea l'importanza di conoscere la possibilità di overlap di queste patologie, nonché di un'indagine tempestiva nelle fasi iniziali di malattia al fine di impostare una corretta strategia terapeutica. Inoltre, la nostra esperienza nell'utilizzo del rituximab, finora descritto solo in un altro caso in letteratura, ne rafforza la validità terapeutica.

INDEX

PO:35:294

VASCULITE CRIGLOBULINEMICA ASSOCIATA A MGUS FAILURE A RITUXIMAB, NUOVA FRONTIERA DI TRATTAMENTO CON BORTEZOMIB: UN CASO CLINICO

G. Zanetti, F. Pistillo, D. Gatti, L. Idolazzi, A. Fassio, G. Orsolini, M. Rossini
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Introduzione. La vasculite crioglobulinemica è una vasculite da depositi immunitari di crioglobuline che colpisce prevalentemente capillari, venule o arteriole ed è associata a crioglobuline sieriche. Le manifestazioni sistemiche vanno da astenia, artralgia e porpora (che definiscono la triade di Meltzer) a manifestazioni sistemiche come neuropatia periferica, ulcere necrotiche, glomerulonefrite e coinvolgimento gastrointestinale. Le crioglobuline sono classificate in tre tipi. Le crioglobuline di tipo 1 sono composte da una singola Ig monoclonale e sono correlate al disturbo linfoproliferativo delle cellule B. I tipi 2 e 3 sono chiamati crioglobulinemia mista (MC) perché comprendono due tipi di Ig e sono associati a infezioni croniche (principalmente virus dell'epatite C), malattie del tessuto connettivo e disturbi linfoproliferativi.
Caso clinico. Si presenta il caso di un paziente maschio di circa 60 anni affetto da gammopatia monoclonale e crioglobulinemia che giunge a prima valutazione reumatologica per comparsa da circa 6 anni di ricorrenti lesioni purpuriche agli arti inferiori con evoluzione ulcerativa in seguito a ripetute esposizioni al freddo. Gli esami ematochimici evidenziavano nel crioprecipitato la presenza di una frazione IgG kappa monoclonale e criocrito 7% con sierologie virali negative. Eseguiva biopsia cutanea "vasculite dei piccoli vasi microtrombotica ed ulcerativa" e biopsia osteomidollare (BOM) "midollo mielo-eritroide con componente plasmacellulare kappa monotipica (5%), non clonale". Veniva posta diagnosi di vasculite crioglobulinemica e si avviava terapia con Rituximab con mancato miglioramento clinico. Il paziente lamentava persistenza di astenia, porpora palpabile, lesioni ulcerative, artralgie e febbre. Per vasculite secondaria a criglobulinemia di tipo 1 refrattaria a terapia anti-CD20 si avviava ciclo di plasma-exchange terapeutiche (TPE) e simultaneo avvio di terapia off-label con Bortezomib. Si assisteva quindi ad un miglioramento clinico e bioumorale con risoluzione delle lesioni cutanee e riduzione del criocrito in assenza di tossicità epatica o neuropatia periferica.
Discussione. Nei casi di vasculite crioglobulinemica (HCV e HBV negativi), intorno al 10% dei pazienti è refrattario a terapia con Rituximab (RTX) e un terzo dei pazienti con buona riposta clinica a terapia con RTX presenta un relapse precoce di malattia. In una review (Dammacco et al.) venivano descritte le diverse opzioni terapeutiche per i differenti disordini linfoproliferativi nei pazienti con crioglobulinemia monoclonale di tipo 1. I regimi terapeutici comprendono agenti alchilanti, glucocorticoidi, inibitori del proteasoma (come bortezomib), farmaci immunomodulatori e anticorpi monoclonali. Si sottolinea che ulteriori studi sono necessari per identificare la gestione ottimale dei pazienti refrattari.
Conclusioni. In conclusione, la terapia con Bortezomib nei casi di vasculite nei pazienti con crioglobulinemia monoclonale di tipo 1 associata a MGUS è risultata efficace nei pazienti refrattari a Rituximab, in associazione a cicli di plasma-exchange terapeutiche (TPE).



Figura 1 - Lesioni purpuriche in paziente con vasculite crioglobulinemica.

INDEX

PO:35:295

UN RARO CASO DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE AD IMPEGNO OCULARE

L. Occhipinti, N. Cabas, S. Sacco, E. Di Poi, S. De Vita, L. Quartuccio
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Background. La granulomatosi con poliangioite (GPA) è una vasculite necrotizzante appartenente al gruppo delle vasculiti associate all'anticorpo anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) (AAV); gli organi maggiormente interessati sono le vie aeree superiori e inferiori e i reni. Nel 28-58% si possono presentare manifestazioni oculari, di cui l'8 % porta a danni irreversibili agli occhi, cecità e, in casi complicati, all'enucleazione (1).
Caso clinico. EV è un paziente di 71 anni che ha esordito a giugno 2023 con ipoacusia destra da otite media e riscontro di poliposi nasale del turbinato inferiore destro alla TC massiccio facciale. A luglio 2023 è giunto all'attenzione degli oftalmologi per sensazione di corpo estraneo a entrambi gli occhi, presentando iperemia congiuntivale e iniziale assottigliamento della cornea. È stata inizialmente ipotizzata una degenerazione corneale marginale di Terrien, senza tuttavia caratteristiche specifiche che ne permettevano una chiara definizione diagnostica; pertanto, è stato trattato con lubrificanti topici e tenuto in stretto follow-up. A novembre 2023, il quadro oftalmologico è peggiorato con ulteriore assottigliamento corneale, precipitati cheratici e riscontro di flogosi sistemica (PCR fino a 43 mg/l), per cui il sospetto diagnostico è virato verso una causa autoimmune come la cheratite ulcerativa di Mooren, è stato avviato steroide per via orale ed è stata richiesta consulenza reumatologica. Alla nostra attenzione il paziente si è presentato asintomatico se non per la persistenza dell'impegno oculare, ma gli ematochimici hanno mostrato positività per gli anticorpi ANCA PR3 a medio titolo (39 UI/l). Formulata pertanto diagnosi di vasculite ANCA a impegno delle alte vie respiratorie e oculare, in accordo con gli oftalmologi, abbiamo deciso di avviare methotrexate (MTX) 15 mg/sett, proseguire prednisone 0,7 mg/kg a scalare a dicembre 2023 ed effettuare ciclo di Rituximab (RTX) 375 mg/m^2 per 4 settimane completato a febbraio 2024. Contestualmente, a novembre 2023 la continua progressione dell'impegno oculare ha richiesto l'apposizione di patch sclerare e membrana amniotica per profonda dellen corneale e assottigliamento sclerare con esposizione dell'uvea. Al controllo di marzo 2024 (mese +1 da RTX) il paziente si è presentato asintomatico, con miglioramento del quadro oftalmologico, riduzione dell'iperemia congiuntivale, flogosi spenta (PCR 4 mg/l) e titolo di PR3 in riduzione (22 UI/l), proseguendo terapia di mantenimento con MTX 15 mg/sett.
Conclusioni. I sintomi oculari della GPA possono essere tra le prime manifestazioni di malattia, e nel 15,6-19,3% ne costituiscono il primo segno (2). Pertanto, è fondamentale inserire la figura dell'Oculista nei percorsi diagnostico-terapeutici della GPA.

INDEX

PO:35:296

FEVER OF UNKONW ORIGIN IN THE ELDERLY: AORTIC FDG UPTAKE MAY NOT ALWAYS REPRESENT GIANT CELL ARTERITIS

G. Dieguez [1], E. Tombetti [1,2]
[1]Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico; [2]Ospedale Sacco, Milano

Purpose. Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis in the elderly, characterized by inflammation in the large sized- and medium sized- arteries. A common disease presentation, especially in the case of aortitis or large-vessel involvement, is fever of unknown origin, typically revealed by imaging evidence of arterial inflammation at FDG-PET, angioCT or angioMR. Here we present a mimic of GCA presenting with recurrent FUO and aortitis.

Case presentation. A 59-year-old man (working as a car mechanic) with a history of a couple of episodes of fever of unknow origin in the last three years was referred to our vasculitis clinic for suspected GCA in 2022.

The past medical history included aortic steno-insufficiency operated twice in 1996 for valve replacement and fever without any documented endocarditis. He reports well-being until 2016, the biologic prothesis was replaced due to recurrent aortic insufficiency. In 2018 he was admitted in another center for fever of unknow origin lasting approximately 1 month, with spontaneous resolution. FDG-PET and CT were unrevealing.

From December 2021 the patient presented episodes every 10-15 days of low back pain, malaise, fever, bitemporal headache during febrile episodes. Total body CT showed only minimal thickening of the arch, innominate root and thoracic aorta. In May 2022 the PET showed a moderate hyperuptake in the thoracic arch and aorta, slight uptake in the hilo-mediastinal and gastro-esophageal lymph nodes. Serology for syphilis, HCV, HBV, HIV and tuberculosis was negative. A diagnosis of isolated aortitis/GCA was made and from May 2022 started Prednisone PDN 50 mg die plus Methotrexate MTX 10-15 mg. In November 2022 he had a recurrence of fever and inflammation, for which TCZ was started. Subsequently, the patient remained steroid-dependent, with multiple recurrences when reducing prednisolone dose below 12,5 mg die.

In October 2023 there was the ultrasonographic evidence of the worsening of aortic insufficiency and ventricular dysfunction (EF 40%). Serial blood coltures were negative. A transesophageal US did not show endocarditis, coronary CT excluded CAD, while CardioRM showed myocarditis (LGE diffuse in the subendocardium, with transmural pattern at the apex) with further worsening of the EF (23%). In addition, there was an aortic periprosthetic uptake. A repeated transesofageal scan showed a small ill defined image, that was suspicious for valve vegetation. Endocarditis work-up revealed a very high antibody title for Coxiella Brunetii, highly specific for Q fever endocarditis. Hydroxicloroquine and doxicicline were started as a bridge to cardiac surgery.

Conclusion. Although aortitis due to Q fever is exceptionally rare and not considered in the classical differential diagnosis of GCA, it should be considered in the case of atypical findings, including poor response to steroids and immunosuppressive therapies, aortic valve insufficiency or worsening valvular function not otherwhise explained, or myocarditis.

INDEX

PO:35:297

PANIPOFISITE GRANULOMATOSA IN EGPA: RARA MANIFESTAZIONE CLINICA RESPONSIVA AL TRATTAMENTO CON MEPOLIZUMAB

F. Trunfio [1], A. Pilato [1], I. Genovali [1], E. Corberi [1], L. Kun [1], F. Saracino [1], D. Currado [1,2], L. Pia Di Corcia [1], A. Marino [1], L. Navarini [1,2], R. Giacomelli [1,2], A. Rigon [1]

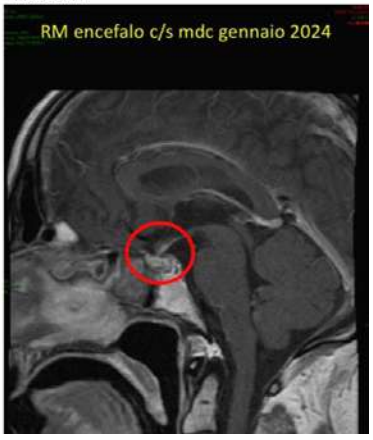
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Rome Campus Biomedico, School of Medicine, Rome;
[2]Clinical and Research Section of Rheumatology and Clinical Immunology Fondazione Policlinico Campus Biomedico, Rome

Introduzione. Il trattamento dell'EGPA è stato recentemente rivoluzionato dall'utilizzo degli anti-IL5, indicati soprattutto nel fenotipo eosinofilico di malattia.
Descriviamo un caso estremamente raro di panipofisite granulomatosa in EGPA trattata con Mepolizumab.
Descrizione del Caso. Riportiamo il caso di un uomo di 50 anni con diagnosi di asma eosinofilico e poliposi nasale da oltre 20 anni, refrattaria a terapia con steroidi e beta-2-agonisti inalatori ed antileucotrienici. I colleghi ORL prescrivevano cicli di CCS orali e da aprile 2022, terapia con anti-IL4/IL13 (Dupilumab) che il paziente assumeva per circa 12 mesi con beneficio temporaneo sui sintomi respiratori e riduzione del dosaggio di steroidi per os.
Nell'ultimo anno il quadro clinico si complicava per comparsa di diabete insipido ed insufficienza surrenalica, inquadrata inizialmente come secondaria alla riduzione della terapia cronica steroidea. Nei mesi successivi per lo scadimento delle condizioni generali (cachessia, poliuria, polidipsia) e per la comparsa di disturbi del comportamento, eseguiva RM encefalo s/c mdc con riscontro di "panipofisite infiammatoria granulomatosa per presenza di tessuto patologico infiltrativo e sostitutivo della ghiandola ipofisaria e del peduncolo cerebellare" (Figura A). I dosaggi ormonali confermavano il quadro di panipopituitarirsmo. Veniva sospesa terapia con Montelukast e con Dupilumab, ed iniziata terapia ormonale sostitutiva, con beneficio.
Il paziente giungeva quindi presso il nostro Centro e, nel sospetto di EGPA, si eseguiva tipizzazione istologica di nodulo polmonare noto, in follow-up dal 2017, con caratteristiche solide, captante alla PET-TC con 18-FDG. L'esame istologico confermava il sospetto clinico e veniva posta diagnosi di EGPA nel settembre 2023 ed iniziato Mepolizumab (300 mg/sc ogni 4 settimane).
Il paziente veniva rivalutato a gennaio 2024, riferendo netto miglioramento della sintomatologia respiratoria, delle mialgie agli arti inferiori a seguito dell'aumento della massa muscolare ed incremento ponderale. La RM encefalo di controllo mostrava una netta riduzione dimensionale del tessuto infiltrativo dell'ipofisi e del peduncolo cerebellare (Figura B).
Nel mese di maggio 2024 il paziente tornava a controllo, mostrando una sostanziale stabilità del quadro clinico, respiratorio e radiologico.
Attualmente il paziente sta assumendo terapia con anti-IL5 e CCS a basse dosi da circa 6 mesi, associati a terapia ormonale sostitutiva, con buon controllo della patologia vasculitica ed endrocrinologica.
Conclusioni. Abbiamo descritto una manifestazione clinica estremamente rara in corso di EGPA, la panipofisite infiammatoria granulomatosa. La terapia biotecnologica con anti-IL5 si è mostrata efficace nel controllo di questa rara manifestazione, permettendo la riduzione del dosaggio di CCS sistemici. Sarà necessario monitorare nel tempo la stabilità della remissione e l'efficacia dei nuovi anti-IL5 in manifestazioni neurologiche ed endocrinologiche atipiche, finora trattate solo con farmaci immunosoppressori come la ciclofosfamide, con le note conseguenze sul profilo di sicurezza e sulla qualità di vita a lungo termine.

FIGURA A



FIGURA B



INDEX

PO:35:298

EFFICACY OF MEPOLIZUMAB IN REDUCING DISEASE ACTIVITY IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: A 12-MONTH STUDY EVALUATING BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE

R. Borrelli, S. Nicola, F. Corradi L. Lo Sardo, I. Badiu, E. Montabone, N. Rashidy, L. Brussino
Department of Medical Science, University of Turin, Allergy and Immunology Unit, Mauriziano Hospital, Turin

Background. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare condition that affects multiple systems in the body. It is defined as both a hypereosinophilic illness and an ANCA-associated vasculitis. The condition is characterised by vessel inflammation and increased levels of eosinophils, which are the key factors leading to organ damage.
Mepolizumab, an anti-IL-5 monoclonal antibody, has been included both in the Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and in the 2022 update of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) recommendations as a treatment to reduce disease activity and improve patient outcomes.
This study evaluates the efficacy of mepolizumab in altering the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS, version 3) over a 12-month period.
Materials and methods. The 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis were used to classify for disease. The BVAS was recorded at baseline (T0), and subsequently at 3 months (T3), 6 months (T6), and 12 months (T12) following initiation of Mepolizumab 300 mg subcutaneously q4w. Pearson correlation coefficients were calculated to assess the relationships between BVAS at these time points.
The Shapiro-Wilk test was applied to assess the normality of the age distribution of the patients and repeated measures ANOVA were used to evaluate the changes in BVAS over time, allowing for the assessment of within-subject variability. To identify specific time points with significant changes in BVAS, post-hoc analyses with adjustments for multiple comparisons, such as the Bonferroni correction, were conducted.
Results. Thirteen patients (64.83 y±9.19, F:M 1.6:1, S-W 0.926, p=0.080) were enrolled in this study. The analysis revealed a moderately positive correlation between baseline (T0) and 3 months (T3) (r=0.50). The results showed a significant reduction in BVAS between T0 and 6 months (T6), as well as between T0 and 12 months (T12, Figure 1). Moreover, the trends between T3 and T6 (r 0.17) and T3 and T12 (r=0.26) were found to be similar; lastly, a similar correlation was verified between T6 and T12 (r=0.30, Figure 2).
Conclusions. Mepolizumab is highly effective in significantly reducing the BVAS of EGPA patients over a 12-month period. The substantial reduction in BVAS from baseline to 12 months indicates a strong long-term efficacy of the therapy. Initial improvements at 3 months are predictive of continued positive outcomes, with a notable and sustained decline in disease activity over time. The stable correlation between scores at 6 and 12 months highlights the therapy's effectiveness in maintaining reduced disease activity in the long term. Further studies with larger sample sizes are needed to confirm these findings and optimize treatment protocols.

Figure 1

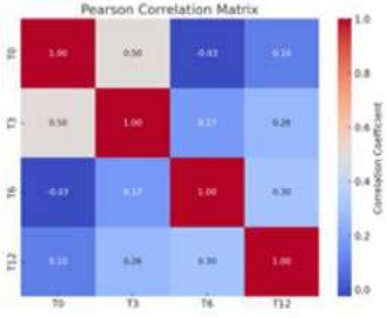
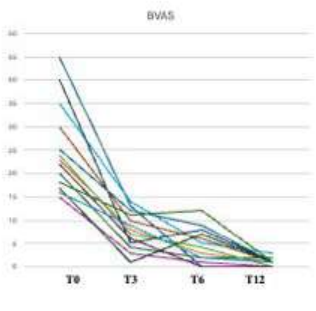


Figure 2



INDEX

PO:35:299

IMPATTO DELLA TERAPIA MEDICA NON IMMUNOSOPPRESSIVA SULL'ANDAMENTO E SULLE COMPLICANZE IN CORSO DI ARTERITE DI TAKAYASU: UNA REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

R. Terribili, E. Conticini, S. Grazzini, L. Cantarini, B. Frediani
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Le Scotte, Dipartimento di Scienze Mediche, Siena

Scopo del lavoro. L'arterite di Takayasu rappresenta una rara forma di vasculite dei grandi vasi, tipicamente osservata tra le giovani donne asiatiche. Oltre alle complicanze prodotte dall'infiammazione sulla parete dell'aorta e dei suoi rami principali, con sviluppo di stenosi e/o dilatazioni aneurismatiche, tale patologia è stata correlata ad un'aumentata morbidità cardiovascolare legata a processi di aterosclerosi accelerata. Sul piano terapeutico, nonostante l'efficacia dei glucocorticoidi nel controllo acuto della patologia, e promettenti dati preliminari sull'impiego di diversi farmaci immunosoppressori, non sono ancora disponibili schemi standardizzati di cura. Dibattuto in particolare è l'impiego di trattamenti profilattici con farmaci antipertensivi, antiaggreganti, anticoagulanti e ipolipemizzanti per la prevenzione dello sviluppo di complicanze trombotiche/ischemiche. Il nostro lavoro si è pertanto incentrato sulla raccolta esaustiva e sulla presentazione delle evidenze circa l'efficacia e l'opportunità della terapia medica non immunosoppressiva nel trattamento dell'arterite di Takayasu.
Materiali e metodi. La ricerca è stata condotta utilizzando il database elettronico Pubmed, impiegando come riferimento semantico i sinonimi MeSH. Sono stati selezionati articoli disponibili in versione integrale e lingua inglese, includendo anche le tipologie di case report e case series.
Risultati. Lo screening degli articoli indicizzati ha selezionato undici lavori, per un totale di 204 pazienti. Antiaggreganti: i dati su 68 pazienti si sono rivelati contrastanti, poiché mentre in 36 pazienti basse dosi di aspirina sono risultate inefficaci nel prevenire eventi cardiovascolari maggiori, dosaggi medi più elevati hanno ridotto la comparsa di complicanze ischemiche in un gruppo di 24 pazienti. Anticoagulanti: in assenza di dati sui nuovi anticoagulanti orali, l'impiego di antagonisti della vitamina K su 9 pazienti non ha mostrato di modificare le complicanze cardiovascolari. Antipertensivi: l'impiego di ACE-inibitori ha consentito il controllo dei valori di pressione arteriosa in soggetti con ipertensione nefrovascolare, con un aumentato rischio di riduzione acuta della funzionalità renale; i beta-bloccanti invece hanno mostrato di ridurre il carico sintomatologico e la progressione dell'ipertrofia miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza aortica. Statine: in riferimento ai dati su due coorti di pazienti, l'uso di statine ha ridotto il tasso di recidiva di arterite in 30 pazienti, mentre non ha influito né sul tasso di recidiva né sulle complicanze cardiovascolari in 13 pazienti.
Conclusioni. In considerazione sia dei meccanismi fisiopatologici caratteristici dell'arterite di Takayasu, sia dei dati epidemiologici inerenti il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da tale patologia, l'impiego di trattamenti medici non immunosoppressori appare potenzialmente in grado di contrastare lo sviluppo a lungo termine di complicanze e l'accumulo di danno. Le evidenze disponibili, sebbene non conclusive, forniscono interessanti prove a supporto di tale tesi, necessitando ad ogni modo di ulteriori approfondimenti e più robuste integrazioni.

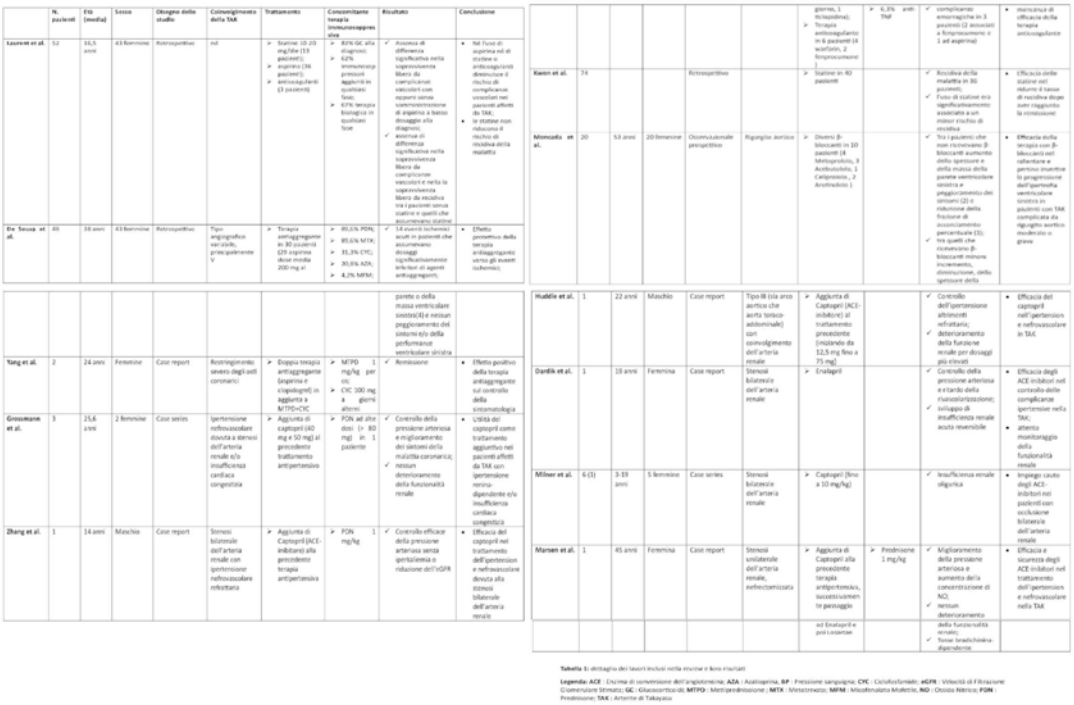


Tabella 1: dettaglio dei lavori inclusi nella review e loro risultati

Legenda: ACE : Enzima di conversione dell'angiotensina; **AZA** : Azatioprina, **BP** : Pressione sanguigna; **CYC** : Ciclofosfamide; **eGFR** : Velocità di Filtrazione Glomerulare Stimata; **GC** : Glucocorticoidi; **MTPD** : Metilprednisolone ; **MTX** : Metotrexato; **MFM** : Micofenolato Mofetile, **NO** : Ossido Nitrico; **PDN** : Prednisone; **TAK** : Arterite di Takayasu

INDEX

PO:35:300

LOCALIZZAZIONE SOTTOGLOTTICA DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE (GPA): TRE CASI CLINICI

R.A. Mousinho [1], E. Lupi [2], S. Breda [2], A.V. Rossi [2], A. Belotti Masserini [2], E. Bruschi [2], M. Limonta [2]
[1]Università degli Studi di Brescia; [2]ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La Granulomatosi con Poliangioite (GPA) è una vasculite sistemica caratterizzata da infiammazione granulomatosa necrotizzante, che coinvolge prevalentemente i vasi di piccolo e medio calibro. Gli organi più frequentemente colpiti sono le vie aeree superiori, le vie aeree inferiori e i reni. La stenosi sottoglottica, definita come un restringimento delle vie aeree al di sotto delle corde vocali, ha una frequenza del 16-23% nella GPA.
Presentiamo tre casi clinici di pazienti affetti da GPA con localizzazione sottoglottica di malattia seguiti nel nostro centro:
Caso clinico 1. L.D., donna italiana di 52 anni, con esordio dei sintomi nel 2014 all'età di 42 anni, nel 2015 diagnosi di GPA (p-ANCA e a-PR3 positivi), con severe alterazioni osteostrutturali del massiccio facciale. Riscontro di stenosi sottoglottica nel 2022. Terapia: Nel 11/2015 iniziava Ciclofosfamide 100 mg/die sospesa per reazione allergica, nel 12/2015 iniziava Rituximab somministrato al dosaggio 375mg/m2 alla settimana per 4 settimane consecutive, I ciclo completato, II ciclo sospeso per reazione allergica. Nel 2017 è stato introdotto Micofenolato 2 gr/die, autosospeso dopo pochi mesi. Successiva perdita al follow-up per motivi familiari fino al 2019, quando veniva reintrodotto il Micofenolato 2 gr/die. Nel periodo 2019-2023 diversi ricoveri in medicina interna per complicanze infettive (rinofaringite purulenta e polmonite ab ingestis) posizionata PEG. Nel 4/2023 posizionata tracheostomia in situazione d'emergenza.
Caso clinico 2. B.D., uomo italiano di 62 anni, con esordio dei sintomi nel 2009 all'età di 47 anni, diagnosi di GPA (c-ANCA e a-PR3 positivi) nel 2010, e riscontro di stenosi sottoglottica nel 7/2023. Terapia: Nel 2010 iniziava Ciclofosfamide 100 mg/die per circa due anni, successivo passaggio a Leflunomide 20 mg/die. Nel 2015 comparsa di impegno renale di malattia, effettuava infusioni di Rituximab 500 mg, due infusioni T0, T15 e cicli successivi di mantenimento somministrati prima ogni 6 mesi e poi annualmente, al dosaggio di 500 mg, T0, T15. Dal 7/2023 in terapia di mantenimento con Micofenolato 2 gr/die, con stabilità a oggi del quadro clinico e radiologico.
Caso clinico 3. F.S., donna senegalese di 36 anni, con esordio dei sintomi nel 2023 all'età di 35 anni, diagnosi di GPA (c-ANCA positivo, a-PR3 e aMPO negativi) nel 03/2024, con riscontro di stenosi sottoglottica. Trattata con steroide ad alto dosaggio, successivamente Rituximab 375 mg/m^2 alla settimana per 4 settimane consecutive. Al termine delle infusioni, sospensione dello steroide. A oggi stabilità del quadro clinico.
Conclusioni. La stenosi sottoglottica nei pazienti con GPA è una complicanza otorinolaringoiatrica rara, ma potenzialmente severa con possibili esiti irreversibili.
Sono necessari studi mirati per verificare la terapia più efficace per questa localizzazione di malattia in pazienti con GPA.

INDEX

PO:35:301

MEPOLIZUMAB IN A COHORT OF REAL-WORLD PATIENTS WITH REFRACTORY/ RELAPSING EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGITIS

G. Roselli, M. Fornaro, M. Morrone, L. Coladonato, A. Cito, G. Lopalco, F. Iannone
Unit of Rheumatology, Department of Precision and Regenerative Medicine, Jonic Area (DiMePRe-J), Bari

Objective. To evaluate the efficacy and safety of Mepolizumab in a cohort of real- world patients with refractory/relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis (EGPA).
Materials and methods. We performed a monocentric retrospective cohort study. Research of EGPA-affected patients was conducted using our digital clinical registry, Carlino. Patients with refractory/relapsing disease on therapy with Mepolizumab (300 mg every 4 weeks) were abstracted. We collected clinical data both at baseline and at the last follow-up visit. These included: absolute eosinophil count, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and treatments. Changes of variables over time were evaluated by non-parametric tests using SPSS statistics.
Results. We identified 34 patients with diagnosis of EGPA, 10 of whom (50% men, 50 % women) classified as refractory/relapsing and on therapy with Mepolizumab. Of these 10 patients, only 7 (70%) had follow-up visits. Median follow-up of EGPA- affected patients on Mepolizumab was 9 months (IQR: 5-9.5 months). Clinical characteristics at baseline and those at the last follow-up visit are presented below (Table 1). We observed a decrease of:
1) absolute eosinophil count (525.71±533.88 vs. 80.00±43.20, p-value 0.085);
2) patients in therapy with oral glucocorticoids [9 (90%) vs 5 (71%), p-value 1.0];
3) prednisone/prednisone-equivalent daily dose (14.5 mg± 20.26 mg vs. 5.0 mg±2.5 mg, p-value 0.35);
4) BVAS (6.2±2.1 vs. 1.1±1.1, p-value 0.017); 5) use of additional non-steroid immunosuppressive therapy [7 (70%) vs. 3 (42%), p-value 1.0). Finally, no patient discontinued Mepolizumab.
Conclusions. We note a significant reduction of BVAS, with 2 patients (29%) reaching BVAS=0, since Mepolizumab administration (median follow-up 9 months). Additionally, our study demonstrates a trend of reduction of:

	Baseline (10 pz)	Last follow-up visit (7 pz)	p-value
Absolute eosinophil count per cubic millimeter, mean ± SD	525.71 ± 533.88	80.00 ± 43.20	0.085
Steroids, n. (%)	9 (90%)	5 (71%)	1.0
Prednisone daily dose (mg), mean ± SD	14.5 ± 20.26	5.0 ± 2.5	0.35
BVAS, mean ± SD	6.2 ± 2.1	1.1 ± 1.1	0.017
BVAS=0, n. (%)	0 (0)	2 (29%)	1.0
Immunosuppressive therapy, n (%)	7 (70)	3 (42)	1.0

1) eosinophil absolute count;
2) use of glucocorticoids;
3) dose of prednisone/prendnisone-equivalent;
4) use of additional immunosuppressive therapy.
No serious adverse events were recorded. Further real-world cohort studies with longer follow-up periods and more numerous cohorts are required to confirm and possibly improve our results.

INDEX

PO:35:302

PSEUDO-VASCULITE ANCA ASSOCIATA INDOTTA DALL'USO DI COCAINA: DATI DI UNA COORTE ITALIANA

S. Grazzini, E. Conticini, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani
UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro. La cocaina, un alcaloide tropanico psicoattivo illegale, è spesso adulterato con levamisolo, un antielmintico veterinario: entrambe le sostanze possono indurre fenomeni di natura autoimmune. Il distretto orecchio-naso-gola (ENT) è comunemente interessato da lesioni che possono mimare la granulomatosi con poliangite (GPA) – come perforazioni del setto nasale, definite 'cocaine-induced midline destructive lesions' – potendosi presentare tuttavia anche segni e sintomi suggestivi di una vasculite sistemica. Distinguere questi scenari dalle forme idiopatiche di vasculite ANCA-associata (AAV) rappresenta una sfida clinica da una prospettiva anche da un punto di vista immunosierologico, essendo molto spesso positivi gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA).
Materiali e metodi. Riportiamo qui di seguito lo spettro delle manifestazioni cliniche di 6 pazienti con storia di consumo di cocaina, indirizzati al nostro Ambulatorio nel sospetto di una vasculite ANCA associata.
Risultati. L'età media dei pazienti (4 M) era di 48,3 anni e tutti hanno confermato l'uso, passato o attuale, di cocaina. I sintomi d'esordio hanno interessato il tratto ENT in 5 casi, ma anche l'apparato dentale, la cute e le articolazioni: al momento del primo assessment presso il nostro ambulatorio, tutti presentavano una perforazione del setto nasale. Nessuno presentava interessamento polmonare o renale. Tre pazienti erano positivi per c-ANCA PR3, dato inusuale se confrontato con la letteratura, per cui risulterebbero più comuni i p-ANCA diretti contro PR3 o antigeni atipici, così come alti titoli di p-ANCA MPO. I reperti istopatologici erano aspecifici (acantosi, necrosi fibrinoide, infiltrato neutrofilico/eosinofilico) e solo in un caso suggestivi per vasculite. Steroidi ad alto dosaggio sono stati prescritti a tutti i pazienti, alcuni dei quali sono stati trattati anche con altri immunosoppressori (IS) tradizionali. Un miglioramento clinico è stato raggiunto in 2 casi, dopo cessazione del consumo di cocaina e dopo terapia IS (l'unico con diagnosi di GPA localizzata, secondo i criteri ACR/EULAR 2022), rispettivamente. Due pazienti sono stati persi al follow-up, mentre uno è deceduto in seguito ad overdose.
Conclusioni. È complesso determinare se l'uso di cocaina induca una AAV classica o una pseudo-AAV, mentre è certo che tale sostanza causi danno vascolare direttamente (vasocostrizione, danno da inalazione) e non, tramite l'attivazione del sistema immunitario, forse in risposta a trigger infettivi o farmacologici. L'intervallo tra consumo ed esordio clinico è solitamente ampio, e può variare in base a dosaggio, frequenza e sensibilità individuale. Risulta fondamentale identificare la corretta diagnosi per evitare IS in soggetti con alto rischio infettivo: steroidi ad alte dosi, anche se spesso efficaci, non rappresentano un'opzione sostenibile a lungo termine, mentre l'unico approccio terapeutico è l'astensione. In conclusione, si dovrebbe sospettare tale diagnosi in caso di coinvolgimento ENT, assenza di danno sistemico, positività ANCA atipica e inefficacia degli IS tradizionali.

Sesso, età	Sintomi d'esordio	Interessamento d'organo	Anticorpi	Comorbidità	Terapie pregresse	Terapie attuali	Outcome
M, 53	Ulcere cutanee	ENT, articolare (artrire), cutaneo (ulcere)	Negativi	Nessuna	BAR, CYC, ETN, LEF, MMF, MTX, RTX, PDN	MTX, PDN	Migliorato dopo cessazione
M, 53	Ovattamento auricolare crostosità nasali	ENT	c-ANCA PR3	Obesità	AB, PDN	PDN, RTX	Migliorato dopo IS
F, 44	Crostosità nasali, riniti batteriche ricorrenti	ENT, joints (arthralgias)	NE	Psoriasi	AB	None	Perso al follow-up
M, 46	Epistassi, crostosità nasali	ENT	c-ANCA PR3	Asma, psoriasi	Nessuna		Perso al follow-up
M, 58	Epistassi	ENT (ipoacusia), articolare (artralgie), cutaneo (ulcere), apparato dentale	p-ANCA, non confermato	AF/flutter, fibrosi epatica, anemia microcitica, OP, OSAS	MPDN, MTX, PDN, RTX	IVIG, PDN	Decesso
F, 36	Ascessi dentali e parodontite, crostosità nasali	ENT, apparato dentale	c-ANCA PR3	Asma, mielite cervicale	MPDN		Perso al follow-up

Tab 1. Dati demografici, clinici e sierologici. **Legenda**: AB antibiotici, AF fibrillazione atriale, NE non eseguito, NS non specificato, OP osteoporosis.

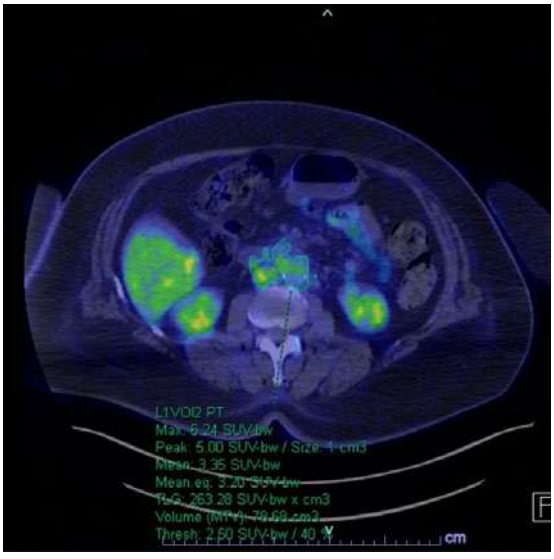
INDEX

PO:35:303

SOSPETTO INTERESSAMENTO CORONARICO IN CORSO DI PERI-AORTITE: A CASE REPORT

F. Cozzini, C. Vacchi, C. Cabassi, G. Cassone, D. Giuggioli, A. Manfredi
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Introduzione. Con il termine peri-aortite si intende un gruppo di patologie rare che possono coinvolgere gli organi adiacenti, come ureteri e duodeno, causando nefropatia o dolore addominale. Presentiamo un caso di peri-aortite ad esordio atipico, che ci ha portato a indagare i possibili interessamenti vascolari extra-addominali.
Caso clinico. Donna di 57 anni accedeva in PS a dicembre 2023 per insufficienza respiratoria in corso di polmonite, condizionante arresto cardiopolmonare trattato con RCP. Per insorgenza di NSTEMI, veniva trasferita in cardiologia dove eseguiva una coronarografia con riscontro di occlusione della discendete anteriore e dissezione dell'arteria coronaria dx e circonflessa, trattate con terapia DAPT, in attesa di indagini di approfondimento. Durante il ricovero eseguiva un angio-TC total body che mostrava ispessimento ed iperemia parietale dell'aorta addominale peri-infrarenale, esteso fino all'origine dell'arterie iliache comuni e delle arterie renali, cui si associava ispessimento edematoso del tessuto adiposo peri-aortico; poiché tali reperti erano sospetti per vasculite attiva, la paziente veniva trasferita al reparto di Reumatologia. Agli esami ematici presentava PCR 6.3 mg/dl, leucocitosi, piastrinosi e calo della funzione renale. ANA, ANCA, C3, C4, IgG4 e HBV risultavano nella norma. In anamnesi non presentava patologie a eccezione di obesità severa (BMI 46); riferiva però da alcuni mesi comparsa di episodi di febbre e epigastralgia con calo ponderale di 14 kg, inquadrati nell'ambito di un'infezione da H.Pylori. Alla PET si evidenziava ipercaptazione della parete dell'aorta sottorenale e dei tessuti molli circostanti, compatibile con flogosi attiva. Veniva posta quindi diagnosi di peri-aortite e impostata terapia con solumedrol 250 mg ev per tre giorni, seguita da urbason 80 mg ev a scalare, con conseguente normalizzazione degli indici di flogosi. La paziente è stata dimessa con terapia steroidea per os, a rapido decalage secondo schema GIACTA, associato a Tocilizumab, per ridurre gli effetti collaterali del cortisone. A 6 mesi di f-up si presentava clinicamente e laboratoristicamente in remissione.
Discussione. La paziente presenta un quadro di peri-aortite, nel quale il contestuale riscontro di patologia coronarica pone il sospetto di coinvolgimento infiammatorio a quel livello. Casi di vasculite coronarica associati a peri-aortite, in letteratura sono rari e descritti principalmente nella sindrome da IgG4. In questi casi alla coronarografia si riscontrano stenosi, dissezioni vascolari, aneurismi o periarterite, da trattare con cortisone ed eventuale immunosoppressore per evitare recidive future.
Conclusione. Nel caso presentato risulta difficile attribuire con certezza l'evento cardiaco alla vasculite di base, data la presenza di fattori di rischio CV e l'assenza di una biopsia che confermi l'infiammazione coronarica; tuttavia, tale correlazione sebbene rara, è possibile e va considerata nella valutazione multidisciplinare di casi così complessi. La combinazione di farmaci immunosoppressori e di terapia cardiologica specifica, rappresenta la strategia più efficace per garantire la sopravvivenza dei pazienti.



INDEX

PO:35:304

POLYANGIITIS OVERLAP SYNDROME AND SIGNIFICANCE OF EOSINOPHILIA IN THE ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES SCENARIO, A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

G. Iacomelli [1], E. Tombetti [1,2]
[1]Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; [2]Ospedale Sacco, Milano

Purpose. Polyangiitis overlap syndrome is an ANCA-associated vasculitis that has features reminiscent of more than a single vasculitis, typically involves the lungs, 90% have a positive test for cANCA anti PR3 and eosinophilia. The clinical and therapeutic challenge is due to the possible differential diagnoses and the protean presentations. Here we present an overlap case with features of both ANCA Vasculitis and secondary hypereosinophilic syndromes.
Methods. We report a 47-year-old Peruvian patient, without anamnestic history of asthma, rhinitis and/or allergy, who presented to another hospital in 2021 with bilateral anterior uveitis, eosinophilia (1× 10*9/mcl), elevated serum PR3-ANCA and lung nodules (appearing both as ground glass and consolidation). EGPA was suspected, and prednisone (PDN) 25 mg die was started, with an almost complete remission of the lung involvement. The patients remained on PDN 25 mg die and developed malaise, rhinitis, and scleritis. In march 2023 the patients was refferred to our clinic, while on PDN 25 mg die for about one year and evidence of ulcerative rhinosinusitis and nasal polyps. Due to high inflammation CRP 250 mg/l, eosinophil counts 8× 10*9/mcl, and serum CK levels 2013, he was admitted. There was evidence of skin vasculitis with necrotizing lesion, skin purpura, several lung nodules (some of them with central necrosis and cavitaion), orchitis, miositis at MRI, and multiple neuritis. Cardiac US and urine examination did not whosed evidence of heart or kidney involvement. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis without tissue eosinophils. Blood galactomannan BAL coltures were negative. After IV methilprednisolone and rituximab induction remission was not obtained, mepolizumab 300 mg was admisistered with improvement in eosinophil counts but only slight improvement on inflammation (CRP persistently above 100 mg/l). IV immunoglobuline were administered with good response but a repeted CT showed improvement in some long nodules, and a repeated BAL with lung biopsy showed evidence of lung necrotizing lung inflammation with eosinophilia and aspergillus hyphae in a specimen. The patients was discharged and referred to our vasculitic and infection disease for follo-wup after 11 months he is clinical remission, on rituximab maintenance, weekly methotrexate, avacopan and isavuconazole.
Results. A diagnosis of overlap ANCA vasculitis was made clinical, radiographic, laboratory and pathologic findings suggested EGPA/GPA overlap syndrome. Both ACR 2022 classification criteria for EGPA and GPA were satisfied but other entities such as GPA + eosinophilia and GPA with hypereosinophilia due to pulmonary aspergillosis are not to be forgotten.
Conclusions. Overlap ANCA-associated vasculitis, represent a diagnostic challenge, ranging from GPA with eosinophilia to purely overlap GPA and EGPA. The former should be treated similarly to severe GPA but management of the latter remains to be defined. It is important to know the existence of these conditions to avoid misdiagnosis due to high eosinophil counts.

INDEX

PO:35:305

COORTE DI PAZIENTI TRATTATI CON MEPOLIZUMAB: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO REUMATOLOGICO

S. Giambalvo, G. Pettiti, F. Goegan, E. Moscioni, N. Romeo
SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Mepolizumab (MEPO) è un anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato in reumatologia per la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) e la sindrome ipereosinofila (HES). MEPO blocca l'interleuchina 5, la principale citochina responsabile della differenziazione e dell'attivazione degli eosinofili coinvolti nel processo infiammatorio. Lo studio "Mepolizumab in Relapsing or Refractory EGPA" (MIRRA) ha dimostrato safety ed efficacia del MEPO nei pazienti con EGPA, con aumento della durata di remissione e riduzione del dosaggio di steroide. Tuttavia, i predittori di risposta al MEPO nei pazienti (pz) con EGPA non sono ancora definiti.
Materiali e metodi. Sette pz seguiti dalla nostra struttura di Reumatologia sono stati trattati con MEPO da giugno 2023, 5 pz con diagnosi di EGPA, 1 affetto da HES con orticaria e neuropatia e 1 con sindrome di Sjogren, ipereosinofilia, asma bronchiale e poliposi nasale. Quest'ultima è stata trattata al dosaggio di 100 mg ogni 4 settimane così come una pz con EGPA per il prevalente coinvolgimento asmatico su indicazione allergologica, mentre gli altri 5 hanno iniziato con il dosaggio di 300 mg ogni 4 settimane.
Risultati. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pz sono riportate in Tabella 1. La durata media di malattia è di 70 mesi (range 5-156 mesi) e l'età media è di 57 anni (range 41-64 anni). Le principali manifestazioni cliniche che hanno motivato la prescrizione di MEPO sono: asma bronchiale (4 pz), coinvolgimento otorinolaringoiatrico (ORL) per 6 pz di cui 4 con poliposi nasale, 1 con rinite e 1 sinusite, orticaria (1 pz). L'ipereosinofilia é stata osservata in 5 pz al baseline. Soltanto una pz su 7 (14%), con la più lunga durata di malattia e con comorbidità (rettocolite ulcerosa), ha interrotto la terapia dopo la prima somministrazione per intolleranza gastrointestinale, astenia, cefalea. Abbiamo osservato la normalizzazione della conta di eosinofili già dopo un mese di terapia in tutti i pz che presentavano ipereosinofilia al basale e la riduzione della posologia steroidea maggiore o uguale al 25% rispetto al baseline dopo 3 mesi di terapia. Nel follow up non sono state osservate recidive di malattia né eventi infettivi in corso di terapia. Infine, dopo i primi mesi di terapia i pz hanno riferito un miglioramento soprattutto dal punto di vista polmonare piuttosto che ORL.
Conclusioni. La terapia con MEPO risulta complessivamente sicura, in termini di eventi avversi/infettivi, ed efficace nella riduzione del numero di eosinofili, della frequenza delle recidive e della posologia steroidea. Il dosaggio di 100 mg ogni 4 settimane, sebbene utilizzato in pochi pz, è risultato più efficace per il controllo dell'asma rispetto a quello della poliposi nasale, in linea con i dati di letteratura.

Pz	Diagnosi	Comorbidità	Dose MEPO (mg ogni 4 settimane)	Precedente terapia	Terapia in atto	Clinica prevalente	Dose PDN baseline (mg/die)	Dose PDN T3 (mg/die)
1	EGPA	RCU	300	CYC, CyA	AZA, PDN	asma, sinusite	20	/
2	EGPA	/	300	RTX	PDN	asma, poliposi	12.5	9.625
3	EGPA	/	100	/	AZA, PDN	asma, poliposi	5	3.75
4	HES	PSA	300	MTX, LFL, CyA, APR		orticaria	5	2.5
5	EGPA	SM	300	RTX	AZA, PDN	poliposi	5	3.75
6	EGPA	/	300	/	MTX, PDN	rinite	20	15
7	EGPA	Sjogren	100	/	/	asma, poliposi	/	/

Tabella 1. Legenda: RCU = rettocolite ulcerosa, PSA = artrite psoriasica, SM = sclerosi multipla, CYC = ciclofosfamide, CyA = ciclosporina, AZA = azatioprina, RTX = rituximab, MTX = methotrexate, LFL = leflunomide, APR = apremilast, PDN = prednisone.

INDEX

PO:35:306

SEVERE GLOMERULONEPHRITIS FINDINGS IN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA AMONG YOUNG ADULTS: A CASE REPORT

C.L. Ammoscato, F. Gatti, M. Capodiferro, S. Stano, C. Scioscia, M. Fornaro, G. Lopalco, F. Iannone
University of Bari, Rheumatology Unit Department of Precision and Regenerative Medicine - Jonica Area (DiMePRe-J), Bari

Background. Henoch-Schönlein Purpura (HSP), also known as IgA vasculitis, is the most common systemic vasculitis in children but it can rarely occur also in adults. It primarily affects small vessels and it is characterized by the deposition of IgA-containing immune complexes. The condition commonly presents with a tetrad of clinical symptoms: palpable purpura, arthralgia, abdominal pain, and renal involvement.
Case Presentation. An 18-year-old caucasian male presented to the Emergency Department of another hospital with purpura of the lower extremities (Figure 2), arthralgia, crampy abdominal pain, diarrhea, and positive IgM for CMV. He was discharged with a diagnosis of "parainfectious purpura of the lower extremities" and prescribed prednisone 25 mg once daily, with a tapering schedule. Four days later, he came to our Emergency Department with a recurrence of purpuric lesions, vomiting, and nausea. Given the finding of proteinuria at 100 mg/dL on a spot urine test, a 24-hour urine collection revealed 2,6g/24h proteinuria, prompting a renal biopsy. The biopsy showed a mild, diffuse, and segmental increase in glomerular matrix and mesangial cellularity, with focal and segmental endocapillary hypercellularity. There was extracapillary proliferation with cellular crescents, segmental and circumferential (Figure 1). Glomeruli showed segmental fibrinoid necrosis and IgA deposition on immunofluorescence (Figure 3). The report indicated a diagnosis of IgA glomerulonephritis (grade IVb according to the ISKDC classification) and the patient was treated with methylprednisolone bolus (500 mg/day for three days) and then with mycophenolate mofetil (2000 mg/day). After 8 days of treatment, proteinuria decreased to 1.8 g/24 h, with significant improvement in cutaneous, gastrointestinal, and joint symptoms.
Conclusion. Although rare, Henoch-Schönlein Purpura (HSP) in adults and young adults should always be suspected when the characteristic tetrad of symptoms is present, considering that HSP Nephritis in adults is severe and the outcome is relatively poor, worse than in children. The high degree of proteinuria and the renal histological findings, particularly with the presence of fibrinoid necrosis and according to some studies also with crescents, represent a manifestation of the disease that can predict a severe outcome.



Figure 2: Purpura of the lower extremities

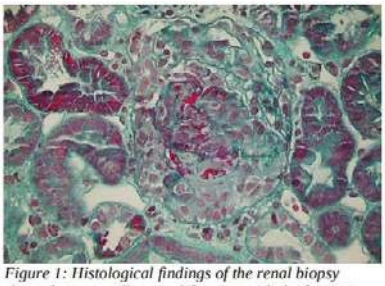


Figure 1: Histological findings of the renal biopsy showed extracapillary proliferation with the formation of cellular crescents and endocapillary hypercellularity.

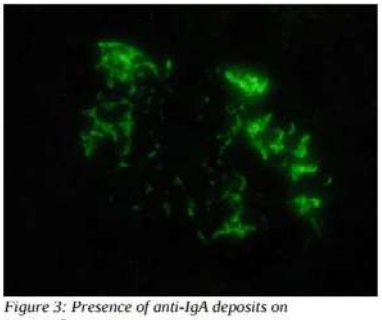


Figure 3: Presence of anti-IgA deposits on immunofluorescence

INDEX

PO:35:307

TRATTAMENTO CON ANTI-CD20 IN UN CASO DI CRIOGLOBULINEMIA MISTA ASSOCIATA A LNH INDOLENTE: UNA IPOGAMMAGLOBULINEMIA TRATTATA CON TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

G. Greco, F. Pistone, I. Martelli, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A.G. Tavoni
UO Immunoallergologia Clinica, Università di Pisa - AOUP, Pisa

Scopo del lavoro. La crioglobulinemia è una entità clinica caratterizzata da immunoglobuline circolanti nel sangue che precipitano all'esposizione a basse temperature (<4°C). Si distinguono tre tipi: con Ig monoclonali (semplice di tipo I), con Ig monoclonali legate al domino pesante di Ig policlonali e attività di fattore reumatoide (mista di tipo II) e con Ig policlonali (mista di tipo III).
Queste ultime due condizioni sono storicamente legate all'infezione HCV, ma con l'avvento delle terapie antivirali virus specifiche, è aumentata la prevalenza delle forme associate ad altre malattie autoimmuni e disordini linfoproliferativi.
Talora i comuni test di laboratorio possono evidenziare una ipogammaglobulinemia, dosando le immunoglobuline sul sovranatante e non nel crioprecipitato; si tratta di una pseudoipogammaglobulinemia.
Lo spettro clinico della crioglobulinemia mista è caratterizzato da manifestazioni purpuriche, artralgie, neuropatia periferica e glomerulonefrite membrano-proliferativa.
Materiali e metodi. È stato analizzato il caso clinico di un uomo di 75 anni con ipogammaglobulinemia e diagnosi di crioglobulinemia mista di tipo 2. Il paziente è stato trattato con anti CD20 (Rituximab), con beneficio clinico.
Risultati. Esordio della crioglobulinemia a Marzo 2024 durante ricovero per insufficienza respiratoria di tipo 1 e scompenso cardiaco acuto, con decorso complicato da una sindrome coronarica acuta. Il sospetto veniva posto per la presenza di lesioni purpuriche suggestive a livello degli arti inferiori e proteinuria di range nefrosico (2236 mg/24 h), che ha causato anasarca nel paziente. Si inviava prelievo per crioglobuline, con riscontro di criocrito 4% con IgM k monoclonale, associata a fattore reumatoide aumentato (94 Ui/mL) e componente C4 del complemento fortemente consumato (0.1 mg/dL); vi era pseudoipogammaglobulinemia; si escludevano cause infettive e altre condizioni di autoimmunità. La crioglobulinemia si associava a una componente monoclonale IgM di classe k all'immunofissazione sierica e urinaria, per cui si eseguiva biopsia osteo-midollare. Alla tipizzazione immunofenotipica emergevano linfociti B con fenotipo patologico (CD20+bright, CD22+, CD79b) e restrizione clonale kappa per le catene leggere di superificie; l'infiltrazione midollare risultava modesta (clone 10%), con mutazione MYD88 negativa: quadro compatibile con LNH indolente.
Ad Aprile 2024, il paziente è stato trattato con terapia corticosteroidea e anti-CD20, Rituximab (schema 1 g T0 e al T1, a 15 giorni). Alla dimissione, si evidenziava regressione delle lesioni cutanee, miglioramento della funzionalità renale e della proteinuria (510 mg/24 h), con scomparsa degli edemi declivi e dello stato anasarcatico.
Conclusioni. Questo caso rappresenta un esempio di terapia con anti CD20, in paziente con apparente immunodeficit e severa malattia sistemica con impegno multiorgano. In presenza di ipogammaglobulinemia e malattia sistemica, va sempre considerata l'ipotesi di una ipogammaglobulinemia fittizia. La terapia immunosoppressiva non solo ha controllato le manifestazioni d'organo ma ha anche ridotto la percentuale di crioglobuline, non rilevabili dai test di laboratorio.

INDEX

PO:35:308

IMAGING OCCASIONALE DI ARTERITE GIGANTO CELLULARE: QUALE ATTEGGIAMENTO MANTENERE? DUE CASI CLINCI CON EVOLUZIONI OPPOSTE

A. Belotti Masserini, E. Bruschi, T. Ubiali, E. Lupi, V.A. Rossi, S. Breda, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Descriviamo due casi clinici giunti alla nostra osservazione per imaging di Arterite Giganto Cellulare (AGC) riscontrate occasionalmente in pazienti asintomatici per vasculite.

Caso clinico 1. Donna di 58 aa ricoverata in cardiologia per NSEMI. Eseguiva angioTC torace per comparsa di toracolagia post PTCA, nel sospetto di TEP, con documentazione di "ispessimento di 4 mm, circonferenziale, delle pareti del tronco comune". Alla PET "captazione dell'aorta ascendente, dell'arco aortico, dell'emergenza del tronco brachiocefalico e dell'aorta toracica (SUV 5,5)". Autoimmunità, TPHA e indici di flogosi negativi, biopsia dell'arteria temporale non suggestiva. Si decideva, dopo rivalutazione ambulatoriale (persistente asintomaticità e normalità degli indici di flogosi), di non avviare alcun trattamento e di effettuare rivalutazione con nuova PET a 2 mesi. All'esame PET di controllo: "non più riconoscibile l'accumulo del tracciante precedentemente descritto". All'ultima visita di controllo, ad 1 anno dall'esordio, paziente asintomatica, con normalità degli indici di flogosi e quadro angioTC normalizzato.

Caso clinico 2. Donna di 69 anni che giunge all'osservazione su richiesta ematologica per documentazione PET di: "captazione dell'aorta ascendente, arco aortico, aorta discendente, tronco brachiocefalico, carotidi, succlavie, iliache e femorali (SUV 12,5)". La paziente era stata sottoposta all'esame per la stadiazione di linfoma follicolare B (stadio IIA); la malattia era risultata localizzata al solo linfonodo inguinale ed era stata trattata con RT (30Gy). L'angioTC documentava ispessimento di 3 mm dell'aorta in tutti i suoi tratti. Anche in questo caso autoimmunità, TPHA e indici di flogosi negativi, biopsia dell'arteria temporale non suggestiva ed asintomaticità della paziente. In questo caso si concludeva per una diagnosi di AGC e si avviava terapia con prendisone 1 mg/kg/di a scalare. Al controllo PET, eseguito a 6 mesi: "reperti linfonodali in ambito splenico nuova comparsa ad elevato metabolismo glucidico, sospetti per localizzazioni di nota malattia linfoproliferativa; invariato il quadro vascolare compatibile con processo vasculitico in fase attiva". Indici di flogosi negativi. Si decideva, in accordo con gli ematologi, di confermare il trattamento steroideo al dosaggio di 10 mg/di, in attesa di ulteriori indicazioni vista la progressione della malattia linfoproliferativa.

Conclusioni. Il riscontro occasionale di ispessimenti TC della parete aortica e la contestuale captazione PET sono una sfida diagnostico - terapeutica per il reumatologo. Imaging vascolare con angioRMN, angioTC, ecografia vascolare e con PET possono essere utilizzati per rilevare lesioni delle arterie di grandi dimensioni in particolare TC e RMN sono diventati l'approccio standard per la diagnosi e lo screening delle vasculiti dei grossi vasi. La PET è talvolta utile per identificare potenziali malattie infiammatorie nell'aorta e nei suoi rami. È comunque importante rendersi conto che nessuna anomalia angiografica è di per sé patognomonica per la diagnosi di vasculiti dei grossi vasi, che va supportata da dati clinici, istologici e di laboratorio.

INDEX

PO:36:309 - PO:36:319 SESSIONE POSTER

ASSOCIAZIONI PAZIENTI, HEALTH PROFESSIONALS

INDEX

PO:36:309

LA KINESIOFOBIA COME BARRIERA ALLA RIABILITAZIONE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

S. Tonolo, P. De Zorzi, A. Bortoluzzi, M. Galeazzi, P. Comite, S. Severoni
ANMAR ODV, Roma

La kinesiofobia rappresenta la paura di muoversi o di impegnarsi in attività fisica a causa della convinzione che il movimento possa causare ulteriori infortuni o dolore. Può manifestarsi in vari gradi, da lieve a grave, e può limitare significativamente le attività quotidiane. Le cause sono multifattoriali, la paura legata al dolore può essere persino più debilitante del dolore stesso. L'astensione dal movimento, guidata da questa paura, può portare a una diminuzione della forza muscolare, della flessibilità e della resistenza. Il trattamento della kinesiofobia è spesso multidisciplinare. Porre l'accento sulla necessità di diagnosticare e gestire la kinesiofobia in pazienti con MR. Questa paura può avere un impatto diretto sulla qualità della vita e sullo stato funzionale dei pazienti, e la sua gestione può svolgere un ruolo fondamentale nella riabilitazione e nel miglioramento complessivo del paziente.
Analizzando i dati, emerge un quadro che suggerisce una correlazione tra MR e un calo nell'attività fisica. L'indagine condotta su 333 individui con MR evidenzia come la paura del movimento rappresenti una tematica significativa. L'analisi dettagliata indica una consapevolezza del legame tra movimento e dolore. Dall'altro, rileva una preoccupazione ancora più marcata relativa ai rischi associati al movimento, suggerendo che la paura non sia soltanto legata alla percezione del dolore, ma anche alla potenziale aggravamento della patologia. I dati suggeriscono una correlazione chiara tra il livello di attività della malattia e il grado di kinesiofobia. Man mano che l'attività della malattia aumenta, anche la paura del movimento tende a intensificarsi. Questo conferma che la paura del movimento non è solamente una sfida clinica isolata, ma una problematica ricorrente tra questi pazienti. La presenza di kinesiofobia in quasi metà dei partecipanti suggerisce una necessità pressante di approcci terapeutici personalizzati. Promuovere la formazione sulla kinesiofobia. Educazione del L'educazione può giocare un ruolo centrale nel ridurre la kinesiofobia. Fornire ai pazienti una chiara comprensione dei benefici dell'attività fisica.
Campagne di sensibilizzazione e materiali educativi sull'importanza dell'attività fisica controllata.
Creare gruppi di supporto per coloro con condizioni reumatologiche può fornire un ambiente sicuro in cui condividere esperienze, strategie di gestione e conquiste.
Riconsiderare il Finanziamento e la Ricerca.
Questa paura del movimento, se non affrontata adeguatamente, potrebbe avere ripercussioni negative sulla qualità della vita dei pazienti e sulla sostenibilità del SSN.
I risultati ottenuti, pur presentando alcune limitazioni, forniscono una chiara indicazione della necessità di adottare approcci terapeutici personalizzati e programmi educativi mirati.
È evidente che il SSN ha un ruolo centrale in questa sfida, non solo dal punto di vista terapeutico ma anche da quello di prevenzione.
obiettivo finale di migliorare la qualità della vita dei pazienti e di ottimizzare le risorse del SSN, è essenziale continuare ad approfondire e affrontare questa tematica con rigore scientifico e sensibilità clinica.



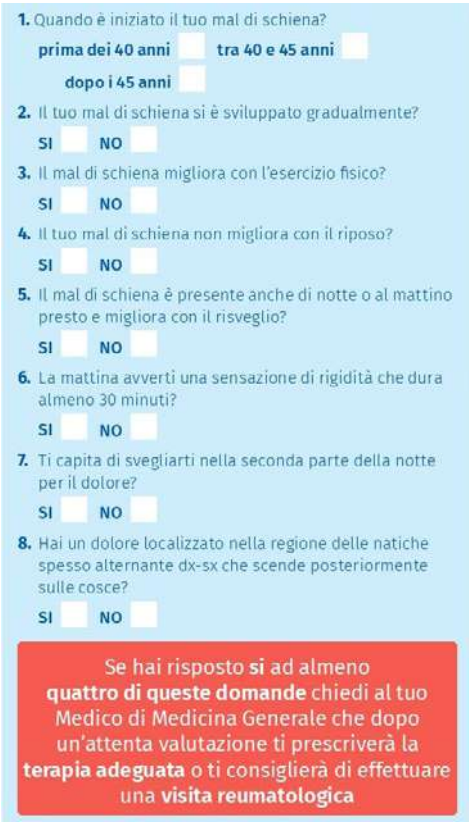
INDEX

PO:36:310

DAL FARMACISTA AL MMG PER ARRIVARE AL REUMATOLOGO PER NON SOTTOVALUTARE IL MAL DI SCHIENA

S. Tonolo, P. Comite, M. Galeazzi, P. Grossi, S. Severoni, A. Verducci
ANMAR ODV, Roma

La prima vera rete di Reumatologia che sottolinea il ruolo fondamentale delle tre figure professionali che si prendono cura della nostra salute: il Farmacista territoriale, il Medico di Medicina Generale e lo specialista Reumatologo. Una corretta informazione permette di non sottovalutare i sintomi ed è necessaria per una diagnosi appropriata. L'uso di antinfiammatori e antidolorifici per automedicazione è sempre più frequente. Per evitare questo abuso, si invitano le persone affette da mal di schiena a chiedere aiuto ai professionisti di questa rete. Il Farmacista, riconosce attraverso l'abuso dei FANS i sintomi e suggerisce la possibilità di rivolgersi al Medico di Medicina Generale, che dopo un'attenta visita valuta i sintomi e invierà la persona al Centro di Reumatologia più vicino per ulteriori approfondimenti e cure adeguate. Spesso le persone affette da mal di schiena ricorrente acquistano farmaci per automedicazione, senza mai chiedere informazioni e senza mai sottoporsi a visita dal proprio medico. Questo progetto intende educare ad un corretto percorso diagnostico e ad uso appropriato dei farmaci, evidenziando le differenze tra mal di schiena meccanico e mal di schiena infiammatorio. È importante identificare la tipologia del proprio mal di schiena, non appena insorge, per poterlo trattare adeguatamente. Non bisogna sopportare il dolore pensando che prima o poi sparirà. Il ritardo nel trattamento del mal di schiena aumenta la possibilità di danni a lungo termine, oltre ad avere un impatto negativo nella vita quotidiana, lavorativa e sociale. Il questionario (allegato) è rivolto alle persone che soffrono di mal di schiena da più di 3 mesi (lombalgia cronica). I risultati di queste domande possono aiutare il paziente e il medico a comprendere se il mal di schiena è di tipo infiammatorio. Solo il medico può diagnosticare e consigliare un adeguato trattamento del disturbo. Il completamento del questionario non fornisce una diagnosi né sostituisce l'opinione e la cura del medico. Il mal di schiena infiammatorio colpisce circa il 3% della popolazione. Spesso questo tipo di mal di schiena è scambiato per quello di tipo meccanico. Diverse sono le patologie che possono causare il mal di schiena infiammatorio, alcune difficili da diagnosticare. Fondamentale il ruolo del Medico di Medicina Generale per una diagnosi precoce, la corretta gestione del dolore e presa in carico del paziente, limitando i danni causati dal tempo Il mal di schiena può essere causato da un'infiammazione. Rivolgersi al farmacista sotto casa, rispondere alle domande, verificare i sintomi dal proprio Medico di Medicina Generale e seguire i suoi consigli aderendo alle cure o prenotando una visita reumatologica nel centro più vicino a casa. Obiettivo del progetto è cercare di far arrivare al più presto il paziente ad avere una diagnosi di patologia reumatologica, spesso diagnosticata tardivamente.



INDEX

PO:36:311

OSSERVATORIO CAPIRE: STRUMENTO DI TUTELA E DI RICERCA CLINICA E GIURIDICA CHE PONE AL CENTRO I BISOGNI DI CURA DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI

S. Tonolo, S. Severoni, F. Padovani, P. Comite, M. Galeazzi
ANMAR ODV, Roma

L'Osservatorio CAPIRE, al fianco di ANMAR e delle Associazioni aderenti, nasce dall'esigenza concreta di rafforzamento e consapevolezza del paziente affetto da una patologia reumatologica in relazione al suo bisogno di salute e di cura. L'Osservatorio svolge un'intensa attività di informazione e supporto tecnico scientifico, in ambito giuridico e clinico, sulle prerogative e sui diritti che competono al malato reumatologico per il soddisfacimento delle sue necessità di assistenza socio-sanitaria. necessità di diagnosi precoce, di trattamento farmacologico efficace, sicuro e terapeuticamente appropriato, di una presa in carico della malattia che accompagnerà il paziente. Le Associazioni una volta raccolti tali bisogni, si adoperano per fare da portavoce con le Istituzioni allo scopo di ottenere un miglioramento delle condizioni di vita e di trattamento dei pazienti. sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. l'Osservatorio sta supportando ANMAR per attuare concretamente questa direttiva sia livello regionale che nazionale formulando espresse richieste di istituzione di tavoli di discussione sulle patologie reumatologiche. Questo è particolarmente rilevante dopo il DM 77/2022. Le Associazioni dei pazienti hanno quindi un ruolo attivo nella revisione della medicina territoriale, contribuendo significativamente all'assistenza e alla cura. La Casa di Comunità diventa pertanto il fulcro della partecipazione, dove cittadini e associazioni contribuiscono alla programmazione e valutazione dei servizi e delle attività socio sanitarie attraverso l'espressione del loro bisogno di salute e di cure sicure ed efficaci. tema della garanzia di continuità della cura, strettamente connesso al diritto a cure personalizzate, l'Osservatorio ha preso in esame i contenuti dell'interrogazione indirizzata al Ministro Schillaci finalizzata al rispetto di tale diritto per i pazienti in cura con terapie a base di JAK inibitori. Con riguardo alla garanzia di uniformità dei LEA su tutto il territorio nazionale ed a livello europeo, l'Osservatorio CAPIRE ha contribuito alla stesura del manifesto che ANMAR- perché sia la politica nazionale ed europea tenga conto - con riguardo alla diagnosi, al trattamento ed alla riabilitazione di persone affette da malattie reumatiche e muscolo-scheletriche - della necessità di garantire equità di assistenza elaborando strategie che incidano sui determinanti sociali e ambientali di salute allo scopo di eliminare disuguaglianze. L'obiettivo è pertanto quello di ottenere una semplificazione dei processi di dispensazione per ridurre le difficoltà di accesso ai medicinali biologici con il superamento delle differenze e delle iniquità regionali. Il paziente cronico ha infatti bisogno di ottenere la terapia indicata nei PT. l'obiettivo di sollecitare il completamento dell'iter legislativo del DDL 946 del 2024

INDEX

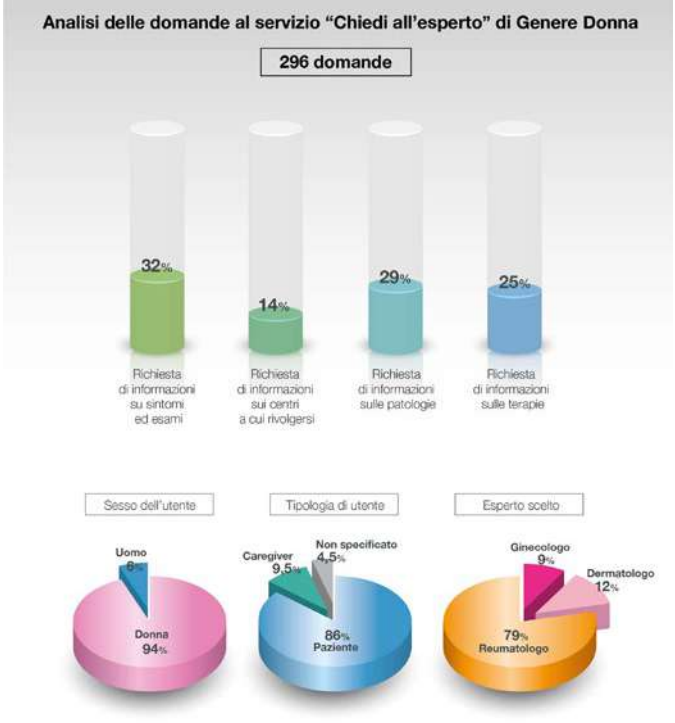
PO:36:312

COSA CERCANO I PAZIENTI SU INTERNET? ANALISI DELLE DOMANDE AL SERVIZIO "CHIEDI ALL'ESPERTO" DI GENERE DONNA

L. Faravelli [1], A. Celano [2], V. Corazza [3], S. Tonolo [4], I. Agresta [2], P. Grossi [4]
[1]Media For Health srl, Milano; [2]APMARR Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS ETS, Lecce; [3]APIAFCO Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza, Bologna; [4]ANMAR Associazione Nazionale Malati Reumatici ODV, Roma

Scopo del lavoro. Milioni di persone ogni giorno cercano su Internet milioni di informazioni sulla salute e le usano per prendere decisioni sulla propria. D'altro lato, poco si sa su quali informazioni cercano i Pazienti e come lo fanno. Questo lavoro intende comprendere cosa cercano le persone che hanno usufruito del servizio "Chiedi all'Esperto" sul sito di Genere Donna, la campagna italiana informativa a supporto delle donne con patologie autoimmuni reumatologiche e dermatologiche lanciato nel 2021 su iniziativa di tre associazioni di pazienti: ANMAR Associazione Nazionale Malati Reumatici ODV, Roma, APIAFCO-Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza e APMARR Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS ETS (cfr. poster 355 congresso SIR 2021, 163 SIR 2022 e 596 SIR 2023).
Materiali e metodi. Sono state analizzate 296 domande a testo libero inviate al sito www.generedonna.it, compilando volontariamente un form di richiesta informazioni, tra il luglio 2021 e la fine del 2023. Sono state classificate per sesso (Uomo/Donna), tipologia di utente (Paziente, Caregiver, Altro), tipo di informazione richiesta (sintomi ed esami, patologie, terapie, centri a cui rivolgersi). Inoltre, sono state analizzate le informazioni condivise dal paziente (patologia, sintomi, esiti di esami, terapia in corso).

Risultati. Le domande provengono principalmente da pazienti (86%) donne (94%). Quasi il 10% dai caregiver. Il 32% delle domande è su sintomi ed esami, il 29% sulle patologie, il 25% sulle terapie e il 14% sui centri a cui rivolgersi. Il 79% è diretto al reumatologo, il 12% al dermatologo e il 9% al ginecologo. Chi scrive spesso condivide dati molto sensibili, come le terapie prescritte (35%) e i risultati di esami clinici (25%), sui quali chiedono pareri, conferme o diagnosi iniziali. Gli utenti sono preoccupati per sintomi che rilevano e cercano conferme dei loro sospetti o spiegazioni. Inoltre, cercano rassicurazioni o informazioni aggiuntive sulle terapie, in corso o disponibili. Le domande sulle patologie indicano volontà di capire, timori per il decorso, paura per i propri figli. Il 9% delle domande riguarda la gravidanza e l'impatto della patologia o della terapia sul nascituro.
Conclusioni. I risultati preliminari indicano un quadro interessante, anche se non esaustivo, di ciò che cerca in rete chi ha inviato la sua richiesta tramite il modulo online. Dai risultati verranno sviluppati nuovi contenuti, volti a migliorare la consapevolezza dei pazienti e il dialogo con lo specialista e a dare supporto ai caregiver.



INDEX

PO:36:313

L'EFFICACIA DELLE MANIPOLAZIONI VERTEBRALI NEL TRATTAMENTO DELLA CEFALEA CERVICOGENICA: UNA REVISIONE SISTEMATICA

M. Martini [1], S. Salvioli [2]
[1]Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli Studi di Ferrara; [2]Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova

Scopo del lavoro. La cefalea, o mal di testa, è un disturbo molto comune e il 47% della popolazione mondiale soffre di una delle sue forme. In particolare, la cefalea cervicogenica è un tipo di cefalea secondaria che origina dal rachide cervicale (tessuto osseo, disco, tessuti molli) e la fisioterapia rappresenta l'intervento di prima scelta. La terapia manuale o l'esercizio terapeutico sono le scelte di trattamento più comuni per questa problematica, ma non sempre specifiche, per cui una tipologia di trattamento come le manipolazioni spinali, in particolare dei tratti cervicale e toracico, possono risultare utili nella gestione della patologia. L'obiettivo di questa revisione di studi primari è valutare l'efficacia delle manipolazioni vertebrali per ottenere un miglioramento dei sintomi in persone che soffrono di cefalea cervicogenica.
Materiali e metodi. La Revisione è stata scritta seguendo le linee-guida del PRISMA Statement, attraverso una ricerca della letteratura condotta nelle seguenti 4 banche dati: PubMed, PEDro, Cochrane Library, Scopus. Sono stati inclusi solamente RCT (Randomized Controlled Trial) indaganti l'effetto delle manipolazioni spinali in pazienti con cefalea cervicogenica riguardo l'intensità e la frequenza del mal di testa come outcome primario. La qualità metodologica degli studi inseriti è stata valutata tramite la JBI critical appraisal tool. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati è stata eseguita da un unico revisore.
Risultati. La ricerca ha portato all'inclusione di nove articoli valutati eleggibili per questa revisione. Differenze sulla tipologia di trattamento nel gruppo di controllo e sulle misure di outcome hanno generato un certo grado di eterogeneità, ma la sintesi dei risultati ha evidenziato per gli outcome principali, quali intensità e frequenza della cefalea, un leggero effetto a favore del trattamento con manipolazioni vertebrali in metà degli studi valutati. Un solo studio ha evidenziato un vantaggio a favore del gruppo di controllo, mentre i restanti non hanno evidenziato differenze significative tra i trattamenti proposti.
Conclusioni. Le evidenze analizzate non permettono una forte raccomandazione dell'impiego di tecniche di manipolazione vertebrale per il trattamento della cefalea cervicogenica. Leggeri benefici emersi dalle prove di efficacia in termini di riduzione di dolore, frequenza e disabilità permettono di valutare l'utilizzo di manipolazioni vertebrali come modalità d'intervento all'interno di un progetto multimodale di gestione del paziente, ma ulteriori studi, con standardizzazione degli interventi per una maggior comparabilità fra gli studi, sono necessari per permettere raccomandazioni più forti.

INDEX

PO:36:316

LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE REUMATOLOGICO NEL PERCORSO CLINICO ASSISTENZIALE: RUOLO E FUNZIONE DELL'INFERMIERE CARE MANAGER

P. Aquilino, S. Sarri, E. De Lorenzis, S.L. Bosello, G. Peluso, A. Ortolan, M.A. D'Agostino
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Il paziente reumatologico è un paziente affetto da patologia cronica, spesso multiorgano, necessitante di un percorso di presa in carico dedicato. Nel periodo post pandemico si è osservato un incremento della richiesta di visite che ha comportato un aumento del carico gestionale ambulatoriale senza possibilità di poterlo organizzare sulla base delle necessità cliniche di severità e urgenza, e nello stesso tempo senza poter assicurare al paziente una riprogrammazione in caso di impossibilità a recarsi in ospedale.
La funzione di coordinazione di un percorso clinico efficiente, necessita la presenza di una figura professionale capace di gestire la comunicazione con la persona assistita e che possieda conoscenze cliniche tali da supportare il lavoro dei medici referenti. Tale figura capace di svolgere le due funzioni, organizzativo gestionale e di supporto clinico,si identifica con la funzione di caremanager. Scopo del lavoro è stato quello di definire le aree di intervento dello specialista care-manager in reumatologia volte a migliorare la qualità delle cure dei pazienti.
Materiali e metodi. Da gennaio 2023 presso la UOC di Reumatologia è stata implementata la figura del care manager. L'apporto di questa figura è stato valutato in termini di:

a) identificazione delle principali criticità nella gestione dei pazienti,
b) messa in pratica di azioni mirate a migliorare la presa in carico,
c) misurare l'efficacia tramite la valutazione del n° di visite, della loro organizzazione secondo le necessità cliniche, la risposta mail e la soddisfazione dei pazienti.

Risultati. Le principali criticità identificate sono state:

1) la coordinazione delle figure professionali sanitarie specializzate,
2) la comunicazione con i pazienti,
3) la programmazione dell'accesso ai servizi sanitari,
4) il supporto alla definizione del grado di urgenza nella richiesta di accesso straordinario ai servizi ambulatoriali,
5) la garanzia della continuità terapeutica nell'accesso ai farmaci erogati esclusivamente tramite piano terapeutico specialistico.

Le attività di supporto individuate per tale figura hanno incluso:

1) coordinazione e programmazione delle attività ambulatoriali,
2) accesso a valutazioni specialistiche non reumatologiche (es. radiologia, medicina specialistica),
3) gestione diretta con i pazienti tramite contatti telefonici ed email,
4) triage delle necessità assistenziali espresse in rapporto al livello di urgenza.

Conclusioni. La figura del care manager permette di migliorare la gestione dei pazienti in una era di controllo della spesa sanitaria. La sua permetterà di valutare nel tempo

1) outcome sanitari maggiori come la morbilità e mortalità dei pazienti,
2) la riduzione degli accessi ai servizi di emergenza e accettazione e delle prestazioni sanitare differibili con risparmio dei costi e miglioramento dell'efficienza,
3) iie la soddisfazione dei pazienti.

INDEX

PO:36:317

LIFE STYLE CLINIC REUMATOLOGICA A COORDINAMENTO INFERMIERISTICO PER IL TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELLE ARTRITI CRONICHE E DELLE COMORBILITÀ ASSOCIATE

S. Sarri, P. Aquilino, E. De Lorenzis, G. Peluso, M.R. Gigante, M.A. D'Agostino
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Le artriti infiammatorie sono un insieme di patologie croniche autoimmuni che possono determinare un elevato livello di disabilità. Comorbilità cardiovascolari, metaboliche e psicologiche hanno mostrato un impatto determinante nell'ostacolare il controllo di malattia, aumentare la mortalità e la morbilità, ridurre l'aderenza dei pazienti ai trattamenti, aumentare il numero di accessi ambulatoriali ed ai servizi di emergenza ed urgenza, ridurre in definitiva la qualità della vita. L'obiettivo del lavoro è descrivere le attività di una lifestyle clinic reumatologica, costruita su modelli già ampiamente utilizzati nei paesi del Nord Europa, incentrata sulla coordinazione dell'infermiere specializzato. Tale servizio opera attraverso il potenziamento di interventi non farmacologici da parte degli specialisti di competenza.
Metodi. Sono candidati all'accesso presso la lifestyle clinic pazienti con diagnosi di artrite reumatoide, artrite psoriasica o spondiloartrite che presentano una o più necessità assistenziali specifiche legate alle loro comorbilità. La valutazione dell'eleggibilità avviene in due fasi, un primo screening operato dal personale medico sulla base delle informazione cliniche raccolte nel corso della visita ambulatoriale di routine e una seconda valutazione operata da care – manager tramite colloquio con il paziente e raccolta dei parametri vitali ed antropometrici, erogazione di questionari di screening appositi finalizzati ad intercettare necessità assistenziali non esplicitate nel corso del colloquio esami del sangue di routine in specifico riferimento al profilo metabolico. I principali tipi di prestazioni a cui i pazienti possono accedere comprendono:

1) valutazione ed intervento nutrizionale e dietistica,
2) valutazione ed intervento fisioterapico o di terapia occupazionale,
3) valutazione individuale di psicologica clinica ed intervento psicoterapeutico di gruppo.

Risultati. Il profilo dei pazienti candidati a ciascuno degli interventi sono quelli che seguono. All'intervento nutrizionale e dietistico sono candidati pazienti con obesità (definita per indice di massa corporea o circonferenza addominale), dislipidemia, iperuricemia, diabete o rischio cardiovascolare medio alto secondo SCORE-2. Sono candidati all'intervento fisioterapico o di terapia occupazionale pazienti con elevato grado di disabilità generale (definita tramite questionario HAQ-DI o Cochin Hand Function Scale specificatamente riferito al deficit funzionale della mano). All'intervento psicologico sono candidati pazienti con storia nota di disturbo del tono dell'umore, marcata esperienza algica (definita su scala visuale analogica del dolore per valori superiori a 75 mm/100 mm) o abuso di analgesici o anti infiammatori.
Conclusioni. La lifestyle clinic ha l'obiettivo di migliorare le gestioni delle comorbilità associate ad artriti infiammatore, Gli obiettivi della lifestyle clinici comprendono il miglioramento degli outcome sanitari (disabilità, morbilità, e mortalità), la riduzione degli accessi inappropriati ai servizi sanitari, la correzione e la prevenzione dell'abuso di farmaci con un definitivo risparmio di costi diretti ed indiretti.

INDEX

PO:36:318

CONOSCENZA ED APPLICAZIONE DELLE CANADIAN C-SPINE RULE: SURVEY DELLA POPOLAZIONE DEI FISIOTERAPISTI ITALIANI IN CORSO DI SPECIALIZZAZIONE OMPT

D. Zintu, M. Gamberini
Università degli Studi di Pavia

Background. Il background letterario evidenzia l'ampio utilizzo e la validità delle regole di predizione clinica delle Canadian C-Spine Rule (CCSR) da parte di diversi operatori sanitari in altri paesi. Tuttavia, mancano studi che ne descrivano l'utilizzo da parte dei fisioterapisti italiani.
Scopo del lavoro. Il razionale di questo studio è indagare la conoscenza e l'applicazione delle CCSR tra i fisioterapisti che stanno conseguendo il titolo di Orthopaedic Manipulative Physical Therapist (OMPT) presso l'Università di Genova. Inizialmente, lo studio intendeva coinvolgere l'intera popolazione dei fisioterapisti italiani, ma a causa di alcune limitazioni, si è concentrato su un campione rappresentativo.
L'indagine verrà effettuata tramite una survey strategy, per valutare la conoscenza delle CCSR prima e dopo la partecipazione al Master e a un seminario dedicato al rachide cervicale (studio di coorte longitudinale). L'obiettivo è verificare l'utilità delle lezioni nel diffondere importanti regole di screening per pazienti con trauma cervicale.
Materiali e metodi. Per la redazione dei materiali e dei metodi sono state seguite linee guida di reporting ed indicazioni pratiche che offrono un approccio sistematico per garantire qualità e affidabilità della ricerca basata su sondaggi online. La survey esplora la stessa popolazione in due momenti distinti: prima e dopo un seminario teorico sul rachide cervicale su una popolazione non randomizzata: gli studenti del master di I livello in "Riabilitazione dei disordini muscoloscheletrici e reumatologici" presso l'Università di Genova, Campus di Savona. La survey è composta da un totale di 22 items, tra cui casi clinici sull'applicazione delle rules.
Risultati. Non sono state riscontrate correlazioni significative tra età, sesso, anni di esperienza professionale e conoscenza delle regole CCSR. Tuttavia, nel questionario successivo, si è trovata una correlazione significativa tra conoscenza delle regole e tipologia di attività professionale. Non sono emerse correlazioni tra sicurezza percepita nell'utilizzo delle regole e anni di esperienza o tipologia di attività, né tra utilizzo delle regole e anni di esperienza o tipologia di attività.
Conclusioni. Lo studio pilota ha esaminato la conoscenza e l'applicazione delle Canadian C-spine Rule tra i fisioterapisti italiani, evidenziando che la formazione specialistica e l'esperienza lavorativa influenzano tale conoscenza. Le lezioni del Master ne hanno migliorato la performance. Tuttavia, l'impatto effettivo di queste regole sulla pratica clinica richiede ulteriori indagini su scala nazionale.

INDEX

PO:36:319

RUOLO DELL'INFERMIERE CASE MANAGER IN UN AMBULATORIO INFUSIONALE NELLA PRESA IN CARICO DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) DURANTE LA TERAPIA CON ANIFROLUMAB

O. Mazzarella [1], C. Cardelli [1,2], D. Zucchi [1,2], V. Signorini [1], E. Elefante [1], C. Stagnaro [1], C. Tani [1], M. Mosca [1]
[1]Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Reumatologia, Pisa; [2]Università di Siena, Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Siena

Scopo del lavoro. Anifrolumab (ANI) è un nuovo farmaco biologico recentemente approvato per il trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Scopo del lavoro è quello di valutare: sicurezza e tollerabilità della terapia nella nostra casistica di pazienti affetti da LES; l'importanza e il valore del ruolo dell'infermiere case manager nella gestione dei pazienti che hanno iniziato questo tipo di trattamento.
Materiali e metodi. Sono stati inclusi pazienti con LES che hanno iniziato terapia con ANI da Gennaio 2022. L'Ambulatorio infusionale infermieristico è gestito da un infermiere case manager esperto che si occupa di: accoglienza del paziente, informazioni sul percorso di cura, somministrazione delle autovalutazioni (PROs e PREMs), coinvolgimento dei pazienti durante la terapia con condivisione di esperienze, gestione degli appuntamenti individuando un giorno dedicato (anche relativamente a necessità di posticipo della terapia per eventi intercorrenti), counseling infermieristico ed educazione infermieristica a corretti stili di vita finalizzati a ridurre le probabilità di riacutizzazioni di malattia e altre indicazioni fondamentali allo scopo di favorire l'aderenza terapeutica.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 13 pazienti (92% femmine) con un'età media (±DS) di 41±12 anni. La durata media (±DS) di terapia con ANI è pari a 13±9 mesi, con 7 pazienti (53.8%) che stanno effettuando terapia da almeno un anno.
Tutti i pazienti hanno ben tollerato la terapia riferendo miglioramenti sulle manifestazioni cutanee e articolari già dalla prima infusione e stanno proseguendo il trattamento, fatta eccezione per un paziente che ha presentato un flare renale necessitando di modifica terapeutica.
Nella nostra esperienza non si sono verificate reazioni infusionali e il farmaco si è confermato sicuro e ben tollerato.
Tutti hanno riferito un significativo miglioramento della qualità di vita fin dalle fasi iniziali di terapia con beneficio sulla sfera emotiva, sociale, familiare, professionale.
I pazienti hanno accolto positivamente la giornata dedicata alla terapia, mostrando soddisfazione in particolare per: il momento di condivisione e scambio di esperienze con altri pazienti che consente di soddisfare i bisogni psico-relazionali; l'educazione terapeutica ricevuta dall'infermiere che favorisce l'empowerment dei pazienti per diventare protagonisti attivi del percorso di cura; i miglioramenti delle condizioni psicologiche e di aumentata autostima per una migliore percezione dell'immagine di sé, in particolare per le donne giovani con estese manifestazioni cutanee che impattano significativamente sui rapporti sociali e personali; monitoraggio mensile anche attraverso documentazione fotografica per tracciare l'evoluzione nel tempo; momenti di approfondimento ed educazione sanitaria allo scopo di favorire una migliore aderenza al percorso di cura e a stili di vita sempre più corretti.
Conclusioni. La nostra esperienza dimostra l'importanza dell'infermiere case manager in un ambulatorio infusionale, che garantisce una presa in carico completa dei pazienti e diventa un riferimento costante, favorendo l'aderenza terapeutica e migliorando il percorso di cura.

INDEX

INDICE AUTORI

INDEX

A
Abhishek A., 443
Accioli R., 791
Adami G., 164, 176, 183, 187, 387, 414, 618, 620, 622, 623, 626, 630, 755, 766, 849, 910, 913, 916
Adams R.A., 668
Addimanda O., 313, 927
Adinolfi A., 316, 509, 516, 570, 702, 737, 749
Adinolfi F., 580
Adorni G., 364
Affatato S., 109, 904
Agostinelli A., 308, 344
Agostini A., 730
Agra Coletto L., 290
Agrawal R., 647
Agresta I., 531, 952
Agueci S., 421
Agugliaro F., 356, 656
Ahmad K., 232
Aiello A., 590
Airò P., 144, 548, 813, 818, 827, 836, 841, 875
Aiuti A., 598
Al Khayyat S.G., 794
Albanese A., 449
Albano L., 598
Alberici F., 109, 902, 904
Albertini R., 638
Alboreto E., 809
Alcacer-Pitarch B., 221
Aldegheri F., 632
Alessandri C., 85, 112, 383, 389, 395, 404, 409, 481, 525, 529, 539, 549, 565, 608, 627, 679, 698, 932
Alessandri E., 724, 782
Alessi F., 202, 801, 809
Alexander S., 486
Alexander T., 634
Alfieri R., 598
Alikhani M., 889
Alivernini S., 59, 84, 117, 290, 303, 327, 408, 432, 508, 766
Allanore Y., 827, 144, 221
Allenbach Y., 199
Almaghlouth I., 612, 802
Aloj D.C., 631
Alonzi G., 408, 842, 854, 858, 882, 887
Alten R., 323
Alti E., 552
Altieri P., 359, 680, 714, 728, 768
Alunno A., 221, 341, 359, 507, 680, 714, 727, 728, 768
Alves Lopes C., 737
Amati A., 181, 384, 442, 448, 461, 479, 796, 803, 805, 807, 808, 810
Amati G., 318, 367, 374, 379, 760, 823, 859
Ambra M., 764
Ambrogi E., 895
Ambrogio F., 587, 644
Ammoscato C.L., 454, 501, 586, 670, 945
Ancona S., 202
Andracco R., 313
Andreola S., 626
Andreoli L., 109, 512, 514, 515, 517, 537, 775, 818
Andres M., 443
Andrisani D., 696, 709, 723, 930
Anelli M.G., 94, 331, 418, 454, 491, 501, 586, 605, 655, 786
Angelelli C., 845
Angeli F., 613, 708
Angelini A., 55, 453, 735
Angioni M.M., 300, 304, 523
Angrisani C., 657
Antenucci L., 535, 583
Antenucci M., 776
Antolini S., 378, 642
Antonelli Incalzi R., 716
Antonio V., 371
Antovic A., 577
Appoloni M., 632, 658, 835, 866, 913
Aquilani A., 800, 837
Aquilino P., 954, 955
Aragona E., 611
Araujo L.M., 193
Arese M., 485, 488, 494, 615, 833
Aretini P., 116, 293
Argolini L.M., 511, 527, 581, 635, 804
Ariani A., 313, 364, 781, 783
Arkema E., 589
Armentaro G., 74, 87, 690, 813, 840
Armuzzi A., 302
Arrigoni E., 428
Arru F., 105, 107, 533, 546, 573, 588
Artioli D., 570
Ascione A., 509, 516
Ashutosh Chandwar K., 89
Asmundo L., 570
Assirelli E., 35, 742
Attico A., 798
Atzeni F., 76, 96, 166, 382, 391, 400, 665, 696, 738
Auci A., 715
Aure M.A., 430
Avcin T., 802
Avouac J., 144
Avvedimento E.V., 815
Azzini A.M., 658

B
Babaglioni G., 543
Babu K., 647, 799
Bacci M., 527
Badiu I., 474, 567, 937
Baggi P., 841
Baggio C., 37, 234, 438, 600, 603, 610
Bagnasco D., 902
Bagnera C., 741
Bajracharya R., 335, 336, 349, 351
Balbinot E., 389, 679, 932
Baldassarre F., 792
Baldi C., 326, 357, 371, 609, 751
Baldini C., 76, 665, 673, 677, 713, 727, 729, 907, 909, 921, 923, 924
Baldini G., 359, 768
Baldini L., 798
Baldissera E., 317, 891, 893
Baldo F., 202, 797, 807
Balito S., 782
Ballarin J., 634
Baltieri S., 849
Bandello F., 893
Bandinelli F., 435
Bani C., 67
Baraliakos X., 296, 310, 328
Barbara A., 746
Barbati C., 389, 679
Barbetta C., 864
Barbieri M., 511
Barcellini G., 764
Bardelli M., 357, 371, 467, 496, 770
Bargagli E., 678, 743
Barichello M., 509, 516
Barile F., 505
Barile R., 596, 767
Barinotti A., 27, 111, 520, 526, 553
Barison A., 551
Barison C.,
Barison C., 15, 575, 584, 818, 836, 841, 875
Barone E., 302, 745
Barone M., 786
Barreca C., 371, 751
Barsotti S., 694, 726
Bartoletti A., 931
Bartoli F., 372, 899, 919

INDEX

Bartoloni Bocci E., 96, 100, 433, 507, 559, 566, 601, 609, 614, 665, 674, 727, 738, 784, 789, 791
Basili S., 28
Basset M., 638
Basso-Ricci L., 598
Batani V., 146, 739, 814, 824, 827, 875
Batticciotto A., 316
Battista A., 822
Battisti E., 449
Batu E.D., 611, 802
Bauckneht M., 926
Bayindir A.N., 232
Bazzani C., 382, 391, 400
Bazzichi L., 494
Bearzi P., 82, 358, 822, 827
Becciolini A., 313, 364
Bechi Genzano S., 715
Becker M.O., 82
Beghè B., 930
Beigi D.M.R., 845
Bellan M., 220, 846
Bellando Randone S., 144, 298, 341, 372, 861, 864, 875
Belli L.I., 522
Bellis E., 299, 356, 392, 402, 547, 616, 660
Bellisai F., 371, 751
Bellisario F., 359
Bello F., 904
Bellocchi C., 813, 886
Bellofiore C., 638
Belloli L., 509, 516, 702, 749, 827
Bellone A., 745
Belotti Masserini A., 939, 947
Belotti S., 764
Beltrami M., 624
Belvedere A., 300, 304
Benanti G., 206, 232, 317, 557, 571, 733
Bendia E., 344
Benedetti A., 344
Benedetti S., 509, 516
Benfaremo D., 144, 308, 334, 344, 813
Benini C., 164, 176, 183, 187, 572, 618, 620
Bentow C., 430
Benucci M., 292, 326, 435
Benveniste O., 199
Benvenuta R., 59
Benvenuti P., 638
Benvenuto R., 84, 290
Berardicurti O., 77, 98, 307, 358, 682, 699, 716, 719, 727, 822
Beretta G.B., 798
Beretta L., 144, 813, 886
Bergamini A., 320, 324, 360, 486, 521, 536, 563, 564, 629, 711
Bergantini L., 678, 743
Berghen N., 765
Bergianti L., 920
Bergmann C., 852
Bergot A.-S., 212, 293
Berlengiero V., 788
Bernardi F.F., 580
Bernardi G., 782
Bernardi S., 367, 675, 734, 772
Bernardini P., 372, 624, 636, 663, 666, 899
Bernini C., 926
Berretti D., 179, 311
Bertani A., 374
Bertelle D., 179, 755, 910
Berti A., 206, 232, 252, 902, 905, 910
Berti R., 498
Bertocchi S., 576, 922
Bertola R., 406
Bertoldo E., 910
Bertoli D., 613
Bertolini F., 744
Bertolucci A., 702
Bertolucci E., 834
Besutti G., 227
Bettiol A., 521, 552, 898
Bevignani G., 347, 763, 778
Bezzi A., 313
Biaggi A., 307, 348
Biancalana E., 521, 540, 552, 635
Bianchessi L., 813
Bianchessi L.M., 741
Bianchi B., 495
Bianchi E., 788
Bianchi G., 367
Bianchi S., 580
Bianchini G., 715
Bianco V., 859
Biggioggero M., 306, 338
Biglia A., 737
Bilancini R., 580
Binda M., 817, 847, 867
Bindoli S., 191, 453, 600, 603, 610, 658, 896
Biscaro F., 798
Bisconti I., 185, 223, 698, 825, 845, 860, 864, 873, 875, 885
Bisogno S., 421, 844, 911
Bistoni O., 100
Biticchi B., 493
Bixio R., 387, 414, 572, 600, 603, 622, 626, 642, 658, 755, 787, 819, 835, 857, 866, 910
Bizioli P., 708
Blagojevic J., 372, 540, 636, 663, 666, 899, 919
Blanchard M., 60
Blank N., 638
Bleck D., 815
Bobbio Pallavicini F., 500, 606
Bocci E.B., 76
Bochicchio C., 87, 425, 434, 690, 881
Boem M., 474
Boffini N., 316, 317
Bogliolo L., 619, 621
Boiardi L., 227, 892
Bombardieri M., 200, 671
Bonacini M., 892
Bonardelli S., 841
Bondi V., 102, 396
Bondioli M., 67
Bongiovanni B., 374, 379, 760, 823
Bongiovanni L., 641
Boni V., 340, 408, 457, 842, 854, 858, 882, 887
Bonini C., 341, 455, 563
Bonomelli S., 67
Bonomi F., 813, 827, 864, 875
Bonomi M., 505
Bordini B., 403
Borrelli R., 474, 567, 929, 937
Bortolotti M.E., 504
Bortolotti R., 206, 232, 905
Bortoluzzi A., 22, 65, 102, 396, 406, 407, 428, 534, 540, 555, 559, 737, 879, 949
Bosco L., 705, 718
Bosello S., 408
Bosello S.L., 457, 462, 535, 583, 602, 607, 639, 746, 813, 820, 829, 842, 854, 858, 882, 887, 914, 954
Bosio G., 708
Botsios C., 513
Bottazzi F., 522, 532, 544, 695, 701
Bozza E., 741
Bozzalla Cassione E., 92, 314, 381, 391, 394, 401, 419, 420, 569, 634, 766
BozziniS., 741
Bozzolo E.P., 556, 557, 559, 571, 574
Bracalenti M., 541, 681
Bracci M., 486
Brancaccio M., 510, 843, 863, 872, 878, 883

INDEX

Brangi E., 708
Bravi E., 313, 391, 428
Breban M., 193, 212
Breda L., 798, 799
Breda S., 939, 947
Briani C., 441
Brioschi E., 733
Broda P., 363
Broglio F., 426
Brown R.D., 242
Brucato A., 799, 925
Brunelli M., 576
Brunetta E., 232
Bruni C., 140, 852
Bruno D., 59, 84, 290, 303, 327, 508
Bruno L., 433, 566, 674, 784, 789, 791
Brunori G., 905
Bruschi E., 166, 939, 947
Brusi V., 35, 742
Brussino L., 474, 567, 730, 937
Bu X., 328
Buckner J., 229
Bugatti S., 92, 314, 381, 382, 391, 394, 400, 401, 419, 420, 500, 650
Bui L., 290
Bulotta A., 733
Buonanno S., 371, 609
Buoncuore G., 389, 608, 679
Buonsante G., 144
Burgio A., 76
Bürki K., 82
Bursi R., 423, 473
Busacca A., 406
Busto G., 596, 649, 748
Butendieck R., 889

C

Cabas N., 311, 361, 386, 643, 934
Cabassi C., 440, 592, 942
Caccavalle R., 367
Cacciapaglia F., 87, 96, 144, 204, 418, 670, 685, 697, 707, 738, 813, 821, 827, 829, 832, 840
Cacciavillani M., 441
Cacioppo S., 179, 311, 322, 386, 499, 643, 653
Cadar M., 185, 223, 698, 763, 825, 845, 860, 873, 885
Cadoni M.L., 599
Cadore C., 105, 107, 588
Caetano J., 827
Cafaro G., 100, 433, 566, 674, 688, 727, 784, 789, 791
Caferri T., 94, 204, 214, 707
Caffarelli C., 844
Caffetti M.C., 619, 621
Caggiano V., 80, 333, 357, 363, 507, 601, 604, 609, 611, 612, 614, 747, 799, 802, 896
Cagnetti S., 310, 349
Caiello I., 800
Caioli N., 729
Caira V., 370
Caissutti D., 395
Calabrese C., 556
Calabrese G., 315, 340
Calabrese L., 604
Calabrese M.A., 421, 844, 911
Calabretta M., 508
Calatroni M., 210
Calcaterra F., 527
Calimeri T., 641
Caliste M., 482, 679, 932
Calligaro A., 114, 513, 530
Callisto A.l., 896
Callori M., 531
Calugi S., 623
Calvisi S.L., 317
Cameli P., 678, 743
Camellino D., 250, 926
Cameron A., 212
Caminati M., 902, 916
Cammaroto G., 675
Campana A., 512, 515, 517
Campanaro F., 766
Campanati A., 308
Campani C., 709
Campeggi T., 442
Campitiello R., 217, 225, 424, 577, 816, 851
Campobasso D., 84, 303, 327, 508
Campochiaro C., 80, 144, 146, 218, 221, 229, 598, 733, 813, 814, 824, 875, 891, 893, 896
Campus S., 202
Canarutto D., 598
Cancellara A., 527
Cangemi I., 318
Cannistrà C., 326
Canofari C., 696
Cantafio Duò V.L., 730
Cantarini L., 80, 134, 292, 333, 357, 363, 371, 472, 507, 599, 601, 604, 609, 611, 612, 614, 635, 647, 652, 678, 747, 751, 799, 802, 889, 896, 938, 941
Cantatore F.P., 391, 489, 545, 596, 625, 649, 748, 767, 771
Canti V., 114, 705, 718, 773
Cantini F., 292, 326
Cantoni E., 598
Canzoni M., 354, 502
Caorsi R., 798
Capacci A., 315, 340, 457, 502, 508
Capasso F., 708
Capassoni M., 663, 666
Capece R., 920
Capocotta D., 731
Capodiferro M., 60, 454, 697, 821, 945
Capodifetto M., 786
Capogna A., 652
Caporali R., 74, 87, 161, 166, 261, 267, 306, 338, 382, 384, 388, 391, 399, 400, 405, 412, 413, 416, 425, 434, 442, 445, 448, 461, 479, 483, 511, 527, 581, 635, 668, 683, 690, 796, 797, 803, 804, 805, 807, 808, 810, 821, 832, 840, 881
Capozzi A., 112, 389, 395, 549, 792
Capozzo G., 456, 477
Cappannari S., 714, 728
Capparelli E., 320, 324, 331, 360, 504, 629, 637, 711, 862
Cappelli A., 316
Cappelli C., 584
Capra Mattioli L., 822
Caproli A., 430, 543, 548
Capuano A., 94, 204, 214, 258, 832
Capuano B., 649, 767
Carabellese G., 596, 767
Carafa A., 545
Caratto E., 782
Carbone M., 179, 570
Carboni P., 130
Cardamone C., 634
Cardelli C., 528, 540, 551, 585, 591, 694, 726, 957
Cardinale F., 644
Carenza A., 676, 687, 707
Cariddi A., 206, 232, 317
Carletto A., 166, 318, 378, 387, 391
Carli L., 69, 326, 330, 332, 585, 591, 694, 726
Carlino G., 77, 682, 699, 719, 844
Carlino I., 421, 844, 911
Carnevale A., 865
Carnevale D., 463
Carobene L., 849
Carofei O., 580
Carotti M., 308
Carrara G., 354, 534, 559, 737, 890
Carrea G., 425, 511, 804
Carreira P.E., 827
Carreño E., 647, 747

Carretti M., 859
Carriero A., 136
Carta F., 573
Cartocci A., 601, 604
Carubbi F., 359, 507, 601, 609, 614, 680, 714, 727, 728, 768
Carugno M.E., 714, 728
Caruso L., 385, 404, 409, 763
Casabella A., 756
Casali M., 227
Casari S., 306
Casato M., 28
Cascarano G., 69, 477, 585, 591
Cassone F.D., 339
Cassone G., 227, 373, 592, 665, 696, 709, 930, 942
Castagnaviz E., 759, 880
Castellani C., 347, 763, 778, 781, 783
Castelli S., 859
Castellino G., 535, 583
Castiglioni M.T., 773
Castrignano P., 375
Casu C., 509, 516, 702, 749
Cataleta P., 428
Catalina M.D., 519
Catameró D., 579, 685, 697, 707
Catanoso M.G., 227, 300, 304, 900
Caterina V., 76
Cattalini M., 507, 609, 611, 798, 799, 811
Cattaneo C., 613
Cauli A., 80, 89, 130, 166, 257, 291, 294, 295, 298, 300, 304, 365, 369, 375, 382, 400, 427, 523, 524, 534, 540, 541, 582, 599, 611, 635, 889, 896
Cauli C., 63, 503, 651
Cavagna L., 11, 76, 522, 532, 541, 544, 559, 665, 695, 701, 741
Cavallaro G., 200
Cavalli F., 711
Cavalli G., 598
Cavalli S., 87, 668, 690, 840
Cavazza A., 892
Cavazzana I., 109, 576, 706, 708
Cazzato G., 204
Cazzato M., 166, 410, 456, 477, 696, 917
Ceccarelli F., 28, 85, 383, 385, 389, 404, 409, 498, 529, 539, 540, 560, 561, 565, 608, 627
Ceccherini C., 715
Cecchi I., 27, 111, 520, 526, 553
Cefle A., 206, 232
Ceglie E., 204
Cela E., 193, 320, 331, 629, 711
Celano A., 531, 952
Celi M., 657
Celia A.I., 525, 529, 539
Celletti E., 166, 318, 334, 367, 377, 868
Cenci S., 598
Cerasuolo P.G., 408, 535, 583, 754, 820, 842, 854, 858, 882, 887
Cere A., 765
Cereser L., 361
Ceribelli A., 302, 447, 758, 831, 855
Cerri S., 696, 709, 930
Cesareo M., 536, 637
Cetin I., 511
Cetrez N., 57
Chadli S., 889
Chandran V., 323
Cherqaoui B., 193
Chesini D., 916
Chessa E., 89, 257, 291, 294, 295, 365, 427, 523, 524, 582, 766
Chevallard M., 925
Chiappinelli C.C., 625
Chiara E., 206, 521, 552, 898
Chiaradia E., 639
Chieco Bianchi F., 236, 897
Chighizola C.B., 152, 766, 796, 797, 803, 804, 805, 807, 808, 810
Chimenti M.S., 77, 96, 166, 298, 318, 320, 324, 331, 341, 360, 391, 486, 507, 536, 563, 564, 590, 612, 629, 637, 682, 699, 711, 719, 862
Chimini M., 623
Chinoy H., 743
Chiocchi M., 711
Chittaro L., 499
Christodoulou M.-I., 100
Chung L., 221
Ciaffi J., 35, 403, 445, 742
Ciancarella C., 383, 529, 539, 560, 561, 565, 627, 778, 932
Cianci F., 927
Ciancio A., 212, 293
Ciardo M., 638
Ciccia F., 77, 202, 212, 293, 318, 321, 346, 366, 368, 416, 497, 507, 510, 521, 601, 609, 614, 682, 699, 719, 801, 843, 856, 863, 870, 872, 877, 878, 883, 884, 896
Ciceri F., 598
Ciceri R., 527
Cid M.C., 902
Cigolini C., 330, 332, 551, 634
Cilloni N., 927
Cilona M.B., 114, 571, 574, 773
Cimaroli I., 308, 344
Cimmino M.A., 781, 926
Cincinelli G., 306, 338, 382, 384, 388, 399, 400, 405, 412, 413, 434
Cinotti E., 601, 604
Cipolletta E., 33, 437, 439, 443, 495, 737, 819, 829
Cipollone F., 166, 377, 868
Cipriani C., 839
Cipriani P., 77, 398, 640, 682, 699, 719, 777, 839, 871
Cipriani S., 100
Ciribè B., 69, 528, 551, 917
Cirilli F., 428, 675, 734, 772
Cirillo D., 485, 488, 494, 615
Citarella A., 497, 870, 872
Cito A., 214, 331, 491, 644, 670, 676, 832, 940
Citriniti G., 769
Civino A., 202, 149, 798, 799
Clini P.V., 926
Coarse J., 335, 336, 349, 351
Coates L.C., 335, 336, 349
Cocchetti L., 764
Cocchiara E., 480, 487
Coccia C., 372, 636, 875, 899
Cocco C., 595
Codecasa L., 461
Codirenzi M., 234, 236, 897, 901, 918
Codullo V., 144, 391, 522, 532, 544, 569, 648, 695, 701, 741, 813, 827, 829, 912, 915, 920
Coladonato L., 197, 258, 534, 540, 559, 579, 586, 670, 676, 687, 940
Colafrancesco S., 51, 200, 671, 855
Çolak S., 819
Colangelo A., 433, 566, 674, 784, 789, 791
Colangelo D., 220
Colavito D., 739
Colecchia A., 374
Coletto L.A., 59, 303, 327
Colia R., 767, 771
Collina U., 731
Colombo G.L., 580
Comelli F., 793
Cometi L., 292, 326, 663, 666, 727
Cometi L., 76
Comite P., 949, 950, 951
Commito C., 505
Compagnoni R., 442, 448

INDEX

Confalonieri P., 813
Conforti A., 609, 612, 614
Congia M., 291, 294, 295, 365, 427, 523, 524, 582
Congiu F., 257, 393, 523, 524, 582
Conigliaro P., 77, 320, 324, 360, 536, 540, 559, 563, 564, 589, 629, 682, 699, 719
Consolaro A., 798, 801
Conte C., 419, 650
Conti D., 760
Conti E.A., 805
Conti F., 28, 63, 85, 112, 166, 185, 223, 300, 304, 347, 353, 382, 383, 385, 389, 391, 395, 400, 404, 409, 416, 466, 481, 482, 498, 503, 521, 525, 529, 534, 539, 540, 549, 559, 560, 561, 565, 608, 651, 671, 679, 698, 763, 778, 825, 845, 860, 873, 885, 932
Conti G., 611, 798, 802
Conticini E., 80, 120, 232, 652, 678, 743, 751, 896, 902, 904, 938, 941
Coppi F., 709
Corazza V., 952
Corbelli T., 753
Corberi E., 98, 307, 348, 358, 493, 502, 936
Cordini C., 749
Cornalba M., 306, 805, 810
Corpina C., 638
Corradi F., 474, 567, 937
Corradini D., 130, 365, 427, 599
Corrado A., 96, 166, 391, 489, 545, 596, 625, 649, 748, 767, 771
Corrao S., 318, 656
Correia J., 889
Corsi F., 394
Cortese L., 863, 870, 884
Cosentino E., 531
Costa M.M., 737
Costanza D., 659
Costanzo G., 902
Costenaro M., 616, 660
Costi S., 604, 609, 614, 796, 797, 799, 802, 803, 804, 805, 807, 808, 810
Cottin V., 232, 898
Cotton C., 743
Coutinho M.I., 737
Coviello F.E., 545
Covizzi C., 202
Cozza A., 740, 783, 790
Cozzi F., 740, 790
Cozzi G., 195, 298, 375, 438, 441
Cozzi M., 111
Cozzini F., 391, 942
Crepaldi G., 299, 356, 392, 402, 660
Crescentini F., 199, 769
Crescioli C., 498, 608
Crisafulli F., 80, 537, 604, 612, 613, 775, 811, 896
Cristiano F., 315, 460, 478, 594, 754
Cristiano I., 320, 324, 564, 629, 637, 711
Croce E., 846
Croci S., 227, 892
Crotti C., 181, 306, 628, 803, 807, 808, 840
Cruciani C., 105, 210, 533, 546, 547, 573, 588, 662
Cruciani G., 433, 566, 784, 789, 791
Cruz-Sanabria F., 762
Cuberl A., 867
Cuberli A., 144, 817, 847
Cumbo E., 485, 488, 494, 615
Cunningham E.T., 647
Cuomo G., 144, 813, 827, 843, 856, 863, 870, 872, 877, 878, 883, 884
Curci P., 792
Curina L., 595
Currado D., 77, 98, 307, 348, 358, 493, 502, 682, 699, 719, 822, 936
Currò M.L., 76
Cutolo M., 217, 225, 424, 577, 724, 756, 765, 782, 816, 851, 926
Cuzzi G., 590
Cuzzocrea F., 401, 500

D

D'Addario A., 437
D'Agostino C., 80, 403
D'Agostino M.A., 59, 290, 303, 315, 327, 340, 408, 416, 432, 457, 460, 462, 478, 521, 535, 583, 594, 602, 607, 639, 746, 754, 820, 829, 842, 854, 858, 882, 887, 914, 954, 955
D'Alessandro A., 598
D'Alessandro F., 410
D'Alessandro M., 678, 743
D'Alessandro R., 534, 766
D'Angelo N., 87, 384, 388, 511, 581, 690, 840
D'Angelo S., 133, 136, 166, 298, 300, 304, 375
D'Antonio A., 318, 324, 360, 637
D'Ardia A., 74
D'Aria I., 580
D'Avanzo G., 716
D'Elios S., 202
D'Ignazio E., 751
D'Isanto A., 500, 920
D'Onghia D., 220
D'Onghia M., 601, 604
D'Onofrio B., 92, 302
D'Silva K., 519
Da Silvia J., 852
Daddario A., 439
Dagna L., 80, 144, 146, 190, 206, 229, 232, 316, 317, 531, 540, 556, 557, 571, 574, 598, 614, 641, 733, 813, 814, 824, 891, 893, 896, 904
Dai L., 229
Dal Bosco Y., 391
Dal Fabbro M.D., 425, 434
Dal Pozzolo R., 433, 566, 674, 727, 784, 789, 791
Dalle Grave A., 623
Dalle Grave R., 623
Damasco A.C., 195, 37,
Damiani A., 326, 341, 861, 899
Damiano G., 733
Danesini C., 500
Daniele L., 730
Dardani L., 440, 722, 766
Dartizio C., 164, 176, 572
Dastmalchi M., 208
Data V., 299, 356, 392, 402, 616, 660
Davanzo F., 234, 236, 897, 901, 918
Davanzo V., 234
Davis J.L., 647
Davoli M., 746
Davolio M.C., 760
De Andres I., 318
De Angelis R., 540, 541, 815, 819, 829
De Benedetti F., 268, 599, 800, 837
De Cesare M.C., 793
De Gaetano Donati K., 754
De Giorgi U., 772
De Lorenzis E., 315, 340, 408, 746, 813, 829, 842, 854, 858, 882, 887, 954, 955
De Lorenzo R., 114, 705, 718
De Luca G., 144, 146, 813, 814, 824, 829, 875
De Luca M., 863, 870
De Luca N., 826
De Luca R., 372, 636, 899
De Lucia O., 442
De Maio F., 84

De Marchi G., 179, 470, 531, 540, 554, 643, 653, 759, 780
De Marco L., 74, 590
De Marinis M.G., 502
De Martino M., 692, 904, 906
De Michele M., 549
De Paulis A., 80, 521, 611, 614, 896
de Peyrecave N., 296, 310
De Pinto M., 144, 374, 823, 859
De Santis M., 146, 302, 758, 814, 827, 831, 855
De Sena G., 212
De Simone M., 657
De Smet M.D., 647
De Stefano L., 92, 314, 381, 394, 401, 419, 650
De Vincentis S., 440
De Vita A., 63, 503, 651
De Vita S., 179, 200, 311, 322, 386, 688, 692, 704, 906, 934
de Vries-Bouwstra J., 852
de Wit M., 335, 349
De Zorzi P., 949
Debbia D., 823
Degli Esposti L., 580
Dei B., 593, 917
Dejaco C., 737, 890
Del Bianco T., 793
Del Biondo P., 377, 868
Del Chiaro A., 794
Del Frate G., 793
Del Galdo F., 218, 221, 819, 827, 835, 842
Del Giacco S., 902
Del Giudice E., 799
Del Giudice I., 482
Del Medico P., 313
Del Papa N., 74, 87, 144, 138, 425, 683, 690, 813, 815, 821, 832, 840, 881
Del Prete D., 562
Del Ross T., 530
Del Vescovo S., 94, 204, 214, 331, 418, 454, 491, 644, 655
de la Torre A., 647, 747, 799
Delfino L., 658
Della Bella S., 527
Della Casa F., 604, 896
Della Pina S.E.L., 451, 512, 515, 517, 543, 575, 584
Della Rossa A., 87, 834
Della Torre E., 178, 476, 634, 641, 739
Delle Monache F., 463
Delle Sedie A., 292, 326, 330, 332, 468, 477, 490, 593
Delli Carri A., 531
Deluca G., 733
Delvino P., 65, 102, 206, 232, 396, 648, 894, 902, 904, 912, 931
Denisova E.V., 647
Denton C.P., 221, 842
Deodhar A., 328
Depascale R., 57, 547, 573, 662, 681
Depenni R., 744
Derocchi S., 764
Désarnaud S., 191
Desiati F., 306
Di Battista M., 87, 330, 332, 834
Di Berardino M., 566
Di Biase E., 455
Di Carlo G., 792
Di Carlo M., 495
Di Cato L., 292
Di Centa L., 464, 470, 780
Di Chiara J., 419
Di Cianni F., 72, 468, 469, 635, 907, 909
Di Cicco M., 509, 516, 702, 749
Di Ciommo F.R., 185, 223, 383, 698, 778, 825, 845, 860, 873, 885
Di Cola I., 191
Di Corcia L.P., 682, 699, 716, 719
Di Donato E., 364, 367
Di Donato S., 819
Di Fino S., 416
Di Franco M., 63, 404, 409, 503, 651
Di Giorgi C., 314, 915
Di Giorgio S., 745
Di Gregorio S., 356
Di Lorenzo F., 293
Di Mario C., 59, 84, 290, 303, 327, 508
Di Martino A., 403
Di Martino M., 746
Di Matteo A., 318, 737, 819
Di Matteo B., 447
Di Meglio N., 333, 363
Di Micco R., 598
Di Murro S., 340, 408, 820, 842, 854, 858, 882
Di Muzio C., 777
Di Natali G., 500
Di Nicola C., 354, 534, 737, 890
Di Noto S., 385, 404, 409
Di Nunzio F., 716
Di Nunzio M., 406, 428
Di Pasquale F., 871
Di Penta M., 334, 377, 868
Di Poi E., 654, 880, 934
Di Raimondo G., 509, 516
Di Ruscio E., 359, 680, 714, 728, 768
Di Sanzo L., 347, 383, 481, 763, 778
Di Stefano N., 463
Di Taranto R., 181, 628, 803, 807, 808
Di Zio R., 334, 344
Diana M.E., 223
Dias J.A., 737
Diaz-Gallo L.M., 589
Dichiara J., 314, 420, 894
Dieguez G., 935
Diomeda F., 149
Diomedi M., 694, 726
Dionisi A., 398, 640
Dipietrangelo G.G., 94, 331, 418, 491, 644
Diral E., 598
Distler J., 815
Distler O., 82, 221, 815, 852
Ditaranto M.L., 580
Ditto M.C., 339, 426, 458, 467, 542, 559, 770, 929
Dolci M., 775
Dolcini G., 63, 503, 651
Domanico D., 685, 697, 707
Dominici M., 744
Donadello K., 658
Donadini M.P., 527
Donati S., 713
Donati V., 673, 677
Donzella D., 299, 356, 392, 402, 547, 660
Doria A., 24, 37, 55, 57, 105, 107, 114, 210, 234, 236, 441, 453, 459, 484, 513, 521, 530, 533, 534, 541, 546, 547, 559, 573, 580, 588, 600, 603, 610, 662, 681, 735, 817, 847, 867, 897, 901, 918
Dotti G., 394
Du Four T., 765
Durmo R., 227, 892
Dyball S., 89

E

Ea H.K., 31
Eandi S., 580
Economou A., 372, 624, 636, 781, 783, 899
Egan A., 898
Elefante E., 69, 456, 468, 477, 490, 528, 551, 585, 591, 593, 713, 762, 907, 957
Elia A., 477, 490
Elisa B., 739

Elmesmari A., 59, 290
Emanuel D.T., 190
Emmi G., 507, 521, 541, 552, 559, 601, 604, 609, 612, 614, 635, 898, 902, 904
Epifanio M., 185
Epis M., 114
Epis O.M., 316, 505, 509, 514, 516, 570, 702, 749
Erba S., 925
Erbella F., 641
Erre G.L., 76, 96, 135, 393, 599, 665, 738
Errichetti E., 322, 361, 554
Erroi F., 625, 771
Espigol-Frigole G., 902
Espinosa G., 635, 889
Espinosa-Ortega F., 668
Esposito A., 146, 814, 824
Esti L., 330, 332, 456
Estrella G.G., 534

F

Fabbri R., 485, 488, 494, 615
Fabbroni M., 371, 751
Fabiani C., 80, 333, 357, 507, 601, 604, 609, 611, 612, 614, 635, 647, 747, 799, 802, 889, 896
Fabrizio C., 627
Fabro C., 906
Facchini G., 445
Fadda M., 427
Faggiano A., 723, 760
Fagni F., 206, 232, 322
Falasconi M.C., 734, 772
Falco A., 74
Falconi M., 369
Faldini C., 403, 445
Falsetti P., 371, 609, 751, 794
Fantini M.C., 369
Farah S., 195, 495, 819
Faravelli L., 952
Farina A., 313, 367
Farina F., 705, 718, 856, 870, 877, 884
Farina G., 498, 608
Farina N., 317, 733, 891
Fasano S., 766
Fasiello A., 570, 702, 749
Fassio A., 76, 164, 176, 183, 187, 387, 391, 414, 618, 620, 623, 626, 630, 755, 849, 910, 913, 916, 933
Fatica M., 320, 564
Fattorini F., 330, 332, 694, 726
Faustini F., 577
Fautrel B., 191, 199
Fava A., 525
Favalli E.G., 96, 306, 338, 382, 384, 388, 391, 399, 400, 416, 425, 442
Favaro M., 530, 817, 867
Favero M., 441
Favretti M., 63, 503, 651
Fazzi B., 452, 464, 759, 906
Federica A., 660
Fedrigo M., 55, 453, 735
Feghali-Bostwick C., 225
Fenoglio R., 111
Feriozzi S., 580
Ferlin A., 512, 515, 517
Fernandes-Cerqueira C., 668
Fernandez D., 580
Ferracane G., 915
Ferraccioli G., 382, 391, 400
Ferraioli M., 320, 563, 590
Ferrante F., 580
Ferrara R., 733
Ferrari S., 598
Ferraro A., 552
Ferreri A., 641
Ferrero G., 367
Ferri C., 359, 680, 714, 728, 768, 829
Ferrigno S., 536, 563, 564, 589
Ferrito M., 306, 338, 375, 442
Ferro F., 76, 456, 468, 477, 490, 551, 585, 591, 593, 634, 665, 673, 677, 713, 907, 909, 917, 921, 923, 924
Ferrua P., 448
Festorazzi C., 705, 718
Festuccia G., 742
Fiannacca L., 360
Filip I., 519
Filippi F., 449
Filippini D.A., 509, 516, 570, 702, 749
Filippini M., 451, 537, 775
Filippou G., 32, 485, 488, 494, 615, 737
Filippucci E., 33, 318, 443, 737, 819
Filocamo G., 155, 798, 805
Fineschi I., 751
Finotto M.L., 631
Finucci A., 826, 839
Fiore S., 408, 457, 460, 594, 842, 854, 858, 882, 887
Fiorentini A., 657
Fiorentini E., 292, 663, 666
Fiorenza A., 631
Fioretti P., 595
Fiorilli V., 353, 395
Fiorin E., 234, 236, n897, 901, 918
Fiorini F., 308, 344
Fischetti I., 482, 671, 727
Fiumara M., 598
Fleurinck C., 296, 310
Floris A., 291, 294, 295, 300, 304, 365, 369, 375, 427, 523, 524, 889
Foddai S., 520, 526
Foddai S.G., 553
Foggi G., 899
Foli A., 638
Fonollosa A., 647, 747, 799
Fonseca J.E., 890
Fonseca T., 634
Fontana G., 512, 514, 515, 517, 706, 811, 922
Fonzetti S., 673, 677, 713
Fornaro M., 49, 197, 206, 331, 382, 391, 400, 501, 579, 586, 655, 670, 676, 687, 766, 786, 940, 945
Fornero V., 295
Forte G., 212, 293, 510
Foti C., 587
Foti R., 166, 313, 318, 334, 382, 391, 400
Fotis L., 799
Fracassi E., 378, 414, 857
Fragoulis G., 634, 802
Franceschini F., 3, 15, 67, 80, 109, 230, 430, 451, 512, 514, 515, 517, 521, 534, 537, 540, 543, 548, 575, 576, 580, 584, 604, 613, 706, 708, 764, 775, 811, 818, 827, 836, 841, 875, 896, 898, 902, 922
Francesco G., 849
Franch I., 347, 481, 763, 778
Franchi G., 522, 544, 890, 920
Franchina V., 367
Franco C., 546
Franco R., 212
Francone M., 146, 814
Franculli D., 63, 503, 651
Franzoi V., 905
Frassi M., 80, 157, 507, 559, 604, 609, 612, 613, 614, 811, 896
Fratucello A., 414
Frech T., 221
Fredi M., 3, 67, 80, 109, 208, 512, 515, 517, 534, 537, 540, 543, 548, 575, 576, 584, 706, 775
Frediani B., 292, 326, 333, 357, 371, 467, 472, 496, 507, 601, 604,

INDEX

609, 611, 612, 614, 647, 652, 678, 743, 747, 751, 770, 788, 794, 799, 802, 896, 904, 938, 941
Fresch B., 59
Frizzera F., 55, 453, 459, 484, 513, 735
Froio F., 822
Frontini G., 210
Fulgenzi F., 826
Fulvio G., 673, 677, 713, 727, 729
Fumagalli A., 705, 718
Furlan C., 210
Furst D.E., 221
Fusaro E., 339, 426, 458, 467, 542, 770, 929

G

Gabini M., 826, 839
Gabriella D.T., 227
Gabrielli A., 815
Gabrielli F.A., 842
Gadina M., 229
Gaggiano C., 292, 326, 357, 371, 472, 507, 601, 609, 611, 612, 647, 799, 802
Gagliardi C., 509, 516, 702, 749
Galeazzi M., 949, 950, 951
Galetti I., 634
Galindo-Feria A.S., 208
Galletti S., 794
Gallina G.D., 206, 232, 556, 571
Gallo A., 716
Galluzzo C., 199, 342
Galluzzo M., 563
Galoppini G., 407, 683, 879
Galozzi P., 37
Galvagni I., 164, 572, 630, 642, 849, 910
Gamba A., 662
Gamba L., 595
Gambaro G., 626
Gamberini M., 956
Gammino M., 299, 356
Gandini S., 764
Gandolfo S., 202, 286
Gangi S., 743
Garaffoni C., 65, 102, 396, 407, 555, 865
Garagnani P., 300, 304
Garau P., 257
Garcia-Gonzalez E., 751
Garofalo T., 112, 389
Garrafa E., 430
Garufi C., 85, 112, 353, 383, 385, 395, 404, 409, 529, 539
Garulli C., 392
Gattamelata A., 466, 529, 539, 671, 698
Gatti A., 537, 764
Gatti D., 164, 176, 183, 187, 387, 414, 572, 618, 620, 622, 623, 626, 630, 755, 849, 910, 916, 933
Gatti F., 501, 655, 670, 945
Gatti M., 626, 822
Gattinara M.V., 796, 797, 804, 805, 810
Gatto M., 57, 210, 283, 299, 356, 392, 402, 540, 547, 616, 660, 662, 681
Gattorno M., 202, 262, 644, 798, 801, 809
Gaudioso G., 422
Gaudreau M.-C., 519
Gavasso S., 550
Gelsi V., 69, 762
Gennaio I.A., 105, 107, 533, 546, 573, 588
Gennari L., 421, 844, 911
Genova C., 756
Genovali I., 77, 682, 699, 716, 719, 936
Gentileschi S., 166, 292, 326, 333, 357, 371, 472, 496, 507, 601, 609, 612, 696, 747, 751, 799, 802, 941
Gerardi M.C., 114, 509, 514, 516, 570, 702, 749
Gerlando N., 854
Gerli R., 100, 433, 541, 566, 674, 727, 781, 784, 789, 791
Gerli V., 405, 797
Germanò G., 125
Germinario S., 796, 805, 810
Geroldinger-Simic M., 852
Gerosa M., 425, 448, 461, 483, 511, 527, 559, 581, 634, 804
Gessi M., 59, 84, 290, 508
Gesualdo L., 644
Ghellere F., 339, 426, 458, 467, 512, 515, 517, 542, 770, 929
Ghezzi G., 456
Ghigo E., 426
Ghirardelli M.L., 764
Ghirardello A., 546
Giacobbe E., 114, 509, 514, 516
Giacomelli R., 77, 82, 98, 139, 307, 348, 358, 493, 502, 507, 510, 521, 601, 609, 614, 682, 699, 716, 719, 727, 822, 936
Giambalvo S., 721, 736, 761, 944
Giampietro C., 367
Giancaspro G., 767
Giannasi G., 435
Giannese D., 917
Giannini C., 242
Giannoni M., 308
Giannotta M., 214, 501, 586, 685, 697, 707
Giardina A., 656
Giardini H.A.M., 80
Gibello L., 929
Gicchino M.F., 799
Gidaro A., 604, 614
Gigante M.R., 59, 290, 408, 432, 508, 602, 607, 639, 914, 955
Gily B., 809
Gioia C., 63, 651
Giollo A., 55, 96, 391, 453, 459, 484, 513, 735
Giordano C., 482
Giorgi Rossi P., 227, 900
Giorgio F., 183, 642
Giovagnoni A., 308
Giovannini I., 179, ,322, 361, 386, 452, 653, 688
Girelli F., 428, 675, 734, 772
Girolamo F., 197, 204
Girolimetto N., 298, 342, 769
Gisela E., 737
Gisondi P., 378
Giudice L., 87, 405, 442, 690, 840
Giuffrè G., 619, 621
Giuggioli D., 144, 221, 313, 367, 373, 374, 379, 592, 696, 709, 723, 744, 760, 813, 823, 829, 859, 930, 942
Giuliani C., 300, 304
Giuliano T., 580
Giuntoli L., 927
Giuseppe L., 491
Giusti A., 122
Gladman D.D., 335, 351
Glatigny S., 212
Goatelli F., 760
Goegan F., 721, 736, 761, 944
Goldammer N., 336
Goldstein D., 647
Goletti D., 590
Gori S., 69, 762
Gorini M., 535, 583
Gorla R., 166
Gossec L., 335, 349, 351
Gotelli E., 217, 225, 424, 577, 756, 765, 816, 851, 926
Gottlieb A.B., 349
Govannini I., 311

INDEX

Govoni M., 114, 406, 407, 416, 428, 507, 521, 541, 555, 601, 609, 612, 614, 675, 772, 865, 879, 889
Gozzi F., 709, 723, 930
Gozzoli G.I., 512, 514, 515, 517, 584
Gragnani L., 28
Granata V., 447
Grande D., 725, 792
Granel B., 827
Grassi D., 463
Grassi F., 394
Gratton A., 452, 654, 880
Grayson P., 229
Grazzini S., 208, 678, 938, 941
Greco E., 320, 324, 360, 629, 637, 711
Greco G., 465, 475, 921, 923, 924, 946
Greco R., 149
Grembiale R.D., 77, 682, 699, 719
Gremese E., 59, 84, 96, 166, 290, 303, 327, 382, 391, 393, 400, 508, 738
Grieco G.P., 532, 695
Grigis M., 522, 532, 695
Grignaschi S., 619, 621
Grigoletti L., 632, 658, 913
Grillo F., 782
Grimaldi A.R., 659
Grinovero N., 85
Groh M., 898
Grondelli M.C., 745
Groseanu L., 827
Grossi P., 950, 952
Grossi V., 435
Grosso M., 782
Gruppo UPSTREAM 354
Grutta A., 656
Guadalupi E., 92
Gualtieri L., 585
Guardo V., 77, 299, 356, 682, 699, 719
Guarnieri A., 472
Guarnieri G., 236, 897
Guella C., 905
Guella S., 361, 654, 880
Guerini M., 522, 569, 695, 701, 912
Guerra L., 927
Guerriero S., 507, 601, 612, 644, 799, 802
Guggino G., 77, 166, 391, 682, 699, 719
Guidea I., 603, 610
Guidelli G.M., 302, 831
Guidi L., 84
Guidoni C., 595
Guiducci S., 76, 96, 144, 137, 166, 292, 326, 372, 391, 435, 507, 559, 609, 624, 636, 663, 665, 666, 727, 813, 827, 861, 864, 899, 919
Guiotto A., 470, 759, 906
Gunnarsson I., 589
Gupta V., 647
Gurnari C., 896
Guy L., 668

H
Hashad S., 799
Hatemi G., 612, 889
Hegenbart U., 638
Hernández-Rodríguez J., 80, 611, 634, 747, 802
Hinojosa-Azaola A., 80, 802
Hissaria P., 80
Hoffmann-Vold A.-M., 82, 852
Hofman A., 82
Holloway B., 430
Hoxha A., 550, 562
Hubert T., 59
Hughes M., 218, 221
Hugle T., 60
Hulej G., 533, 546, 573, 588
Hunder G.G., 242
Huscher D., 218
Husni M.E., 349
Hussein Amin R., 747
HYSA E., 217, 225
Hysa E., 724, 756, 765, 816, 851, 926

I
Iaccarino L., 45, 24, 57, 105, 107, 210, 534, 541, 546, 559, 573, 662, 681
Iacomelli G., 943
Iacovantuono M., 324, 360, 455, 536, 629
Iacubino M., 886
Iagnocco A., 77, 210, 299, 354, 356, 392, 402, 416, 507, 547, 609, 612, 614, 616, 660, 682, 699, 719, 737
Iandoli C., 144, 843, 856, 872, 877, 878, 883
Iandolino N., 756
Iannone C., 74, 87, 391, 425, 434, 527, 683, 690, 796, 805, 810, 821, 832, 840, 881
Iannone F., 40, 60, 80, 94, 144, 166, 197, 204, 214, 258, 331, 382, 391, 400, 416, 418, 454, 491, 501, 521, 534, 579, 586, 601, 605, 612, 614, 635, 644, 655, 670, 676, 685, 687, 697, 707, 786, 813, 827, 852, 889, 896, 940, 945
Iannuccelli C., 63, 404, 409, 503, 651
Iaria D., 560, 561, 565
Ibba V., 202
Idolazzi L., 298, 622, 819, 835, 838, 857, 866, 933
Ienna L., 662
Ietto C., 69, 762
Ilardi M., 500
Impalà G.A., 683
Infantino M., 435
Ingegnoli F., 399, 405, 412, 413, 829
Ingrao L., 161, 306, 338, 442
Ink B., 335, 336, 349, 351
Inman R.D., 328
Insalaco A., 611, 798
Inverardi F., 764
Iorio L., 234, 236, 897, 901, 902, 918
Irace R., 77, 202, 682, 699, 719
Isailovic N., 758, 831, 855
Isola M., 692, 904, 906
Issayeva B., 889
Italiano N., 72, 468, 469, 871, 907, 909
Iyer A., 519
Izzetti R., 677

J
Jane D., 898
Jing Ng K., 323
Jori E., 571
Juela J., 636
Jurgen Sota J.S., 80

K
Kameda H., 328
Karadag O., 206, 232
Kardas R.C., 802
Kas A., 191
Kasifoglu T., 206, 232
Kawakami-Campos P.A., 802
Keller Sarmiento L., 178, 722
Khabbazi A., 889
Khalid K., 453, 459, 484, 735
Khalid K., 55
Khanna D., 221
Khmelinskii N., 890
Kiren K., 513

Klersy C., 619, 621, 902
Kocaayan H., 206, 232
Kougkas N., 889
Krieg T., 221
Kristensen L.E., 323, 336, 351
Kroegler B., 391, 536, 637, 711
Kroese F.G., 200
Kuan R., 229
Kun L., 98, 307, 348, 358, 493, 936
Kurowska Stolarska M., 59, 290, 303
Kuwana M., 221, 827

L
La Barbera L., 77, 682, 699, 719
La Bella S., 798
La Ferrara R., 432, 460, 478, 594
La Gualana F., 28
La Paglia G., 925
La Rocca G., 76, 673, 677, 713, 727, 729, 909
La Spina G., 385, 608
La Torre F., 644, 798, 802
Laconi R., 889
Laederman C., 323
Lagunes-Galindo I., 328
Lalli F., 217, 424, 851
Lamb J.A., 743
Lambert J., 335, 349, 351
Lambert R.G., 296
Lamberti L., 307, 348, 358, 493
Lambri N., 745
Lamouna A.H., 889
Lanaia G., 358, 822
Landini N., 223
Landolfi G., 737, 766
Landro J., 185, 223, 698, 825, 845, 860, 873, 885
Lanzillotta M., 178, 190, 206, 232, 634, 641
Lanzo L., 408, 535, 583, 854, 858, 882, 887
Lapadula G., 382, 391, 400
Lari B., 435
Larosa M., 313
Lauraine M., 193
Laurino E., 410, 694, 726
Lavarello C., 809
Lavista M., 204, 454, 786, 832
Lazzari G., 753
Lazzarin V., 37
Lazzarini L., 923
Lazzaro F.G., 432, 457, 602, 607, 639, 914
Lazzaroni M.G., 144, 218, 537, 775, 813, 818, 827, 836, 841
Lazzaroni M.G., 875
Lazzerini P.E., 791
Leccese P., 318
Lenkowicz J., 535, 583
Lentini E., 886
Lenzi D., 580
Leone F., 80, 602, 607, 639, 914
Leone P., 587
Lepori N., 257
Lepri G., 391, 663, 666, 861, 899
Lescoat A., 144
Lettieri S., 741
Levani J., 372, 899
Li Gobbi F., 292, 601
Li L., 82, 365
Li Volsi L., 294
Liakouli V., 510
Licciardi F., 798
Liefers S.C., 200
Ligobbi F., 435
Lilli L., 535, 583
Limonta M., 939, 947
Lindblom J., 57
Liperoti G., 356, 392, 402, 616, 660
Lisi L., 35, 742
Lizzio M.M., 59, 478
Lledò G.M., 635
Lo Gullo A., 166, 298, 313, 540, 541, 614, 902
Lo Monaco A., 391, 865, 879, 889
Lo Sardo L., 474, 567, 730, 937
Lotesoriere A., 407, 865, 879
Locatelli G., 886
Locati F., 511
Loconte R., 202
Lodigiani C., 527
Lohr M., 190
Loi E., 300, 304
Loi L., 302
Loiacono D., 745
Loiacono G., 149
Lolli L., 859
Lomater C., 299, 356, 392, 402, 660
Lombardi C., 457, 602, 607, 639
Lombardi S., 504, 862
Lommano M.G., 819
Longhi M., 509, 516, 702, 749
Longhino S., 452, 499, 643, 654, 692, 704
Longo A., 112, 389
Longo M., 346, 368
Longo V., 144
Lopalco G., 80, 94, 166, 197, 204, 214, 258, 318, 331, 418, 454, 501, 507, 586, 601, 604, 605, 609, 611, 612, 614, 635, 644, 655, 670, 676, 685, 687, 697, 707, 786, 799, 802, 821, 832, 889, 896, 898, 940, 945
Lopez C., 339, 426
Lopez R., 333
Lopresti G., 505
Lorenzin M., 195, 300, 304, 441
Lorenzoni V., 72
Lovi A., 485
Lovisotto M., 550, 562
Lubrano E., 7, 163, 292, 298, 308, 334, 343, 375, 776
Lucchetti Gentiloni M.M., 166, 311, 318
Lucchini B., 925
Lucchini G., 364
Luchetti Gentiloni M.M., 298, 308, 334, 344
Lucia A., 485, 488, 494, 615
Luciano N., 302, 745, 831
Luisetto R., 37
Lumetti F., 313, 367, 379, 760
Lundberg I.E., 208, 668
Lupi E., 939, 947
Luqmani R., 890
Luvaro T., 394
Lyris N., 351

M
Macaluso F., 769, 900
Maccaferri M., 380, 753
Maccarrone V., 437, 439
Macchioni P., 342, 892
Macdonald L., 59, 290
Macinga P., 190
Maclean M., 229
Macrì G., 764, 846
Madera P., 504
Maffei V., 563
Maffi M., 591
Magazzino O., 725, 792
Maggi F., 590
Maggio D., 656
Maggio M.C., 611, 799
Maggioni S., 206, 232
Maggiore F., 92, 532
Magi I., 87, 461, 483, 690, 840
Magliacani V., 455
Maglio C., 827
Magnani L., 722
Magnani M., 367
Magnanimi C.T., 408, 457, 478, 754, 854, 858, 882
Magni Manzoni S., 800
Mahajne J., 178, 476, 641, 739
Mahler M., 430
Maier A., 614

INDEX

Maioli G., 388, 399, 412, 413
Mairone G., 724
Maizza B., 745
Maksymowych W.P., 296, 310, 328
Malandrino D., 552
Malattia C., 202, 798, 801, 809
Malchiodi G.A., 892
Mallia I., 435, 864
Maltez N., 221
Manara M., 161, 306, 338, 375, 384, 425
Manca L., 591
Mancarella L., 35, 742
Mancuso P., 227, 900
Mancuso S., 85, 112, 385, 404, 409, 529, 539, 549
Mandrè V., 780
Manente E., 550
Manfrè V., 7, 76, 202, 688, 692, 704, 727, 906
Manfredi A., 76, 96, 391, 592, 665, 696, 709, 723, 738, 930, 942
Manfredi L., 540, 595
Manfredi M., 435
Manfredini M., 373
Manganelli V., 112, 389, 395, 549, 679
Mangoni A.A., 393
Manigold T., 60
Manna E., 532, 606, 902
Mantello E., 724
Mantovani A., 910
Manzo A., 92, 381, 394, 401
Manzo P., 74
Manzoni E., 841, 875
Maranini B., 114, 406
Marano R., 842
Marasco E., 800, 837
Marazzi E., 144, 532, 648
Marchesini D., 364
Marchesini I., 294, 365
Marchesoni A., 298, 300, 304, 313, 375
Marchetta A., 787
Marchetta E., 328, 416, 519
Marchi A., 912
Marchi M.R., 236, 897
Marchi T., 865
Marchionni E., 927
Marchionni G., 344
Marciana G., 657
Marcoccia A., 815
Mariano D., 809
Marinello D., 72, 634
Marino A., 77, 98, 202, 307, 348, 358, 493, 502, 682, 699, 716, 719, 796, 797, 803, 804, 805, 807, 808, 810, 822, 936
Marino M., 311
Marinozzi A., 580
Mariotti D., 590
Mariuzzi L., 179
Markham D., 60
Marmora V., 730
Marrani E., 202, 798
Marrella V., 447
Marrelli A., 463
Marrone S., 346, 368, 510, 863, 870, 884
Marsico A., 785
Marsico P., 296, 336
Marson P., 172, 740, 781, 783, 790
Martelli F., 675
Martelli I., 465, 475, 598, 921, 923, 924, 946
Marten A., 296, 310
Martin T., 634
Martinelli N., 658
Martinez Valle F., 634
Martinez-Prat L., 430
Martini M., 953
Martin-Lopez M., 827
Martín-Nares E., 333, 604
Marturano S., 406, 428
Marucco E.M., 299, 356, 392, 402, 616, 660
Maruotti N., 545, 649
Marvisi C., 227, 242, 480, 487, 892, 895, 900, 904
Marzullo L., 74
Mascella F., 367
Masciocchi C., 535, 583
Mascolo R., 925
Masi L., 84
Maslinska M., 634
Masnata R., 602, 639, 754
Massafra U., 123, 318
Massow U., 296, 310
Mastromanno L., 481, 482, 671
Mastropaolo F., 622, 835, 849, 857, 866
Matone E., 714, 728
Mattioli I., 521, 552, 635, 898
Matucci Cerinic C., 798
Matucci Cerinic M., 76, 144, 146, 206, 221, 232, 317, 556, 557, 598, 665, 813, 814, 824, 829, 875, 891
Matucci Cerinic M., 574
Maule M., 902, 916
Maurer B., 852
Mauro D., 212, 293, 346, 766
Mauro I., 391, 435, 624
Mavilio D., 527
Mazza A., 463
Mazza M., 512, 515, 517
Mazzanti C., 367, 657
Mazzantini M., 129, 917
Mazzarella O., 410, 528, 957
Mazzei M.A., 333, 363, 678
Mazzini M., 708
Mazzola M., 474
McGonagle D., 323
Mease P.J., 349, 351
Mei E., 477
Mejía-Salgado G., 747
Melchiorre D., 624
Meli F., 567
Melis N., 295
Meloni F., 741
Mellone M., 321, 366
Melus C., 430
Menchini M., 591
Mendogni P., 461
Menean M., 893
Merlini G., 638
Merra N., 105, 107, 546
Merrill J.T., 519
Meschi S., 590
Messina V., 378, 622, 658, 835, 910, 913
Mezalek Z.T., 889
Miceli G.F., 318
Miceli M.C., 423, 445
Micheletto C., 849
Miglino M., 782
Migliorini P., 465, 475, 673, 946
Milan B., 658
Milanesi A., 206, 232, 648, 890, 894, 896, 912, 915, 920, 931
Milani P., 638
Millar N., 290
Milleri S., 414
Milone A., 497
Minerba C., 659
Minerba M., 358, 822
Mingardo S., 428
Miniaci A., 798
Minici C., 178, 739
Minniti A., 74, 87, 683, 690, 840
Minoia F., 799, 805
Mira A., 416
Miracapillo C., 911
Mirone L., 820
Misasi R., 112, 389, 549
Miserocchi E., 796, 893
Mnisera L., 671
Moccaldi B., 813, 817, 847, 867

INDEX

Mohammad Reza Beigi D., 85, 185, 223
Moinzadeh P., 221
Moiseev S., 206, 232
Molfese M., 441
Molica Colella F., 313
Molinari P., 764
Mollica C., 778
Mologa M., 623
Molteni E., 481
Molteni R., 598
Monacci F., 69, 762
Monferini M., 447
Monosi B., 320, 862
Montabone E., 730, 937
Montagna E., 500
Montagna P., 217, 225, 816
Montalbano S., 318
Montanari F., 414
Montanari M., 815
Montaruli B., 553
Montecucco C., 43, 92, 166, 195, 293, 314, 381, 394, 401, 419, 420, 544, 606, 619, 621, 648, 650, 701, 741, 890, 894, 902, 912, 915, 920, 931
Montefrancesco R., 659
Monteiro-Serra S., 737
Montemezzi S., 849
Monti L., 146, 814
Monti S., 80, 206, 232, 288, 507, 601, 604, 609, 612, 614, 890, 894, 896, 902, 904, 931
Montozzi G., 595
Montuori G., 743
Mora J., 67, 230
Mora M., 225, 782
Mora S., 220
Morandi V., 92, 544, 650
Morasso C.F., 394
Morbelli S., 926
Morciano A., 622, 787, 835, 866
Morelli P.P., 655
Morello F., 416
Moretti M., 456, 634, 907, 909, 921, 923, 924
Moretti V., 560, 561, 565
Mori F., 801, 809
Morigoni V., 715
Mormile I., 521, 604
Moroncini G., 144, 308, 334, 344, 595, 813, 827, 852
Moroni G., 210, 232, 580
Moroni L., 206, 232, 531, 540, 556, 557, 571, 574, 904
Morrone M., 166, 197, 258, 331, 454, 579, 605, 635, 644, 655, 676, 687, 697, 786, 821, 940
Moruzzi S., 658
Mosca M., 69, 72, 76, 87, 89, 292, 326, 330, 332, 410, 456, 468, 469, 477, 490, 521, 528, 540, 551, 585, 591, 593, 634, 635, 673, 677, 694, 713, 726, 729, 762, 834, 907, 909, 917, 924, 957
Moschetti L., 67, 109, 818, 827, 836, 841, 875
Moscioni E., 721, 736, 761, 944
Motta F., 146, 758, 814, 831, 855
Mousinho R.A., 939
Moyano S., 323
Mozzo M., 886
Much L., 82
Muffolini E., 764
Muller Ladner U., 634
Muolo G., 864
Muratore F., 227, 242, 281, 480, 487, 722, 892, 900, 927
Muratore M., 659
Muratori P., 675, 734
Murdolo M., 432
Murgia D., 631
Murgo A., 434, 448, 461, 479, 483
Muscatiello F., 489
Mussinelli R., 638
Musto P., 792
Mutti A., 925

N

Nacci F., 624
Naclerio C., 863
Naddei R., 202
Naitza M.R., 523
Naldi S., 35, 742
Naldini L., 598
Nalesso F., 562
Nalli C., 15, 109, 514, 537, 543, 575, 634, 775
Nanci M., 638
Nannipieri S., 557, 574
Nano A., 531, 554, 643, 780
Napoletano A., 586, 655, 685, 697, 766
Napoli M.V., 815
Napolitano V., 212
Nardella L., 545
Naretto C., 111
Nash P., 351
Natalello G., 315, 340, 408, 746, 829, 842, 858, 882, 887
Natali M., 675
Natali P., 823
Natalucci F., 28, 529, 539, 560, 561, 565, 627
Nava F., 658, 857, 913
Navarini L., 77, 82, 98, 307, 318, 348, 358, 493, 502, 682, 699, 716, 719, 822, 936
Navarro García I.C., 673, 713
Navarro I., 677, 729
Necchi A., 733
Negrini S., 541, 902
Neri S., 35, 742
Nesi C., 637
Neumann T., 898
New P., 743
Ngantcha M., 323
Nicchi M., 76, 433, 566, 674, 784, 789, 791
Niccoli L., 292, 326
Nicola S., 474, 567, 730, 937
Nicolai R., 800, 837
Nicrosini A., 401, 648, 650
Nikolopoulos D., 57
Nisar M., 323
Nisticò G., 861
Nivockov P., 232
Nobili C., 525
Nogarin F., 407, 540
Norarnicola A., 668
Notaro P., 505
Novelli L., 663
Novikov P., 206
Nuara M., 373, 379, 592
Nucci C., 637
Nucci M., 460, 594, 639
Nucera V., 313, 367
Nur Bayindi A., 206
Nuvolone M., 638

O

Obici L., 273, 606, 638
Occhino G., 65, 102, 396
Occhipinti L., 179, 554, 653, 780, 934
Ocone G., 223
Offidani A.M., 308
Ogdie A., 336
Oliva M., 342, 722, 769
Oliveira N., 889
Olivi E., 930
Olivieri A.N., 601, 611, 614
Olivieri G., 28, 627
Olivieri I., 714, 728
Oliviero F., 37, 195, 234, 438, 610
Olla F., 369
Ometto F., 313, 441

Omodei F., 764
Onali S., 369
Opris-Belinski D., 611
Orabona R., 537, 775
Orbai A.M., 335, 336
Orefice V., 534
Origa R., 294, 365
Orlandi C., 67, 575, 584
Orlandi M., 373, 374, 379, 592, 766, 859
Orlando A., 136, 358, 502, 822
Orsaria M., 452, 880
Orsini F., 181, 628
Orsolini G., 414, 572, 634, 642, 658, 913, 933
Ortolan A., 315, 340, 535, 583, 602, 607, 639, 766, 847, 914, 954
O'Shea J., 229
Østergaard M., 296, 310
Ottaviani S., 443
Ottaviano G., 918
Overbeek K., 190
Ozen S., 802
Ozogul Y.Y., 889

P
Pace A., 257
Pachera E., 82
Paci V., 308, 318, 334, 344
Pacini G., 598, 905
Pacucci V.A., 408, 432
Padoan R., 172, 206, 232, 234, 236, 600, 897, 898, 901, 902, 904, 918
Padovan M., 114
Padovani A., 67
Padovani F., 951
Paganini C., 563
Paglionico A., 303, 327
Pagnoni G., 709
Paladini A., 544
Paladino M.T., 257, 294, 365
Palazzo L., 57
Palermo A., 552, 766
Palermo B.L., 509, 516, 702, 749
Palladini G., 638
Palmisano A., 146, 814, 824
Palomba A., 666
Pamfil C., 634
Panaccione A., 292, 318
Panarese I., 212
Panaro S., 339, 458, 467, 542, 770, 929
Pandolfi M., 306, 338, 425, 805, 810
Panebianco V., 223
Pani A., 257
Panigada M., 598
Pantano I., 212, 293, 318, 321, 346, 366, 368
Paolino S., 225, 724, 756, 782, 816, 851
Papaleo E., 114
Papalexis N., 445
Papatolo A., 745
Parafioriti A., 442
Parasiliti Caprino M., 426
Parente P., 746
Paris R., 764
Parisi A., 318
Parisi S., 96, 313, 339, 426, 458, 467, 542, 770, 929
Parisio L., 84
Park J., 229
Parlati C., 843, 856, 872, 877, 878, 883
Parodis I., 57
Paroli M., 313
Paroli M.P., 647, 799
Parronchi P., 611
Parvu M., 827
Pascart T., 443
Pasi F., 114, 773
Pasquinucci E., 638
Pastore A., 116, 293
Pastore S., 798
Pata A.P., 371, 472
Patarnello S., 535, 583
Patrone M., 497
Patrucco F., 846
Patti G.D., 408, 457, 854, 858, 882
Patuzzo G., 862
Paulli M., 394
Pavesio C.E., 647
Pavlyc V., 77, 682, 699, 719
Pazzi E., 67, 548
Pazzola G., 559
Pecani A., 85
Pecani N., 435, 919
Pecchini M., 374
Pederzani G., 35
Pedrazzoli R.Z., 846
Pedretti E., 576, 818, 827, 836, 841, 875
Pedrollo E., 414, 620
Pegolo E., 653, 688
Pelegrín L., 747
Pelissero R., 531, 580
Pelizza J., 701, 915
Pellegrino G., 185, 223, 485, 488, 494, 615, 698, 825, 833, 845, 860, 864, 873, 885
Pellico M.R., 74, 87, 425, 434, 683, 690, 805, 810, 821, 832, 840, 881
Peluso G., 290, 303, 315, 327, 340, 478, 754, 954, 955
Pennelli G., 37
Perazzi M., 220, 846
Pereira Silva M., 827
Peretti S., 864, 875
Perez-Negrete A., 740, 781, 783, 790
Perin A., 179, 643
Perin N., 550, 562
Perini L., 344
Perino M., 384, 479
Perniola S., 290, 303, 327, 382, 400, 508
Perniola S., 84
Peroni C.L., 467, 542, 770, 929
Perotti P., 619, 621
Perretta D., 843, 856, 872, 877, 878, 883
Perricone C., 100, 433, 566, 674, 727, 784, 789, 791
Perrone S., 356, 392, 616, 660
Perrone T., 725
Perrotta F.M., 7, 292, 300, 304, 334, 343, 375, 776
Petelytska L., 852
Petito V., 84
Petraglia L., 613
Petretto A., 85
Petricca L., 59, 290, 408, 432, 460, 508, 594
Petrillo F., 373, 592
Petriti B., 28
Pettinau M., 130
Pettiti G., 721, 736, 761, 944
Pettorossi F., 681
Petzinna S., 890
Peyronel F., 232
Pezone A., 815
Pezzato S., 504, 862
Pia Di Corcia L., 936
Pianese B., 433, 566, 674, 784, 789, 791
Pianesi I., 437, 439
Piantoni S., 430, 543, 548
Picchianti Diamanti A., 318
Picciariello L., 28, 529, 539
Piccin V., 419, 569, 701
Piccinelli A., 623, 642, 658, 913
Piccione F., 339, 426, 458, 542
Picco L., 179, 643
Piccolo C., 893
Piccotti E., 715
Picerno V., 136, 300, 304, 375
Pierguidi S., 844
Pietramale M., 307, 348

Pietro P., 660
Piga M., 80, 89, 96, 130, 257, 291, 294, 295, 354, 365, 369, 393, 427, 507, 521, 523, 524, 534, 540, 580, 582, 599, 601, 609, 612, 635, 738, 802, 889
Pignatti E., 380, 753
Pignatti F., 35, 428, 742
Pilato A., 77, 682, 699, 716, 719, 936
Pileio F., 542, 929
Pillon M., 179, 906
Pilo P.F., 130, 547, 616
Pilotto A., 67
Pinelli A., 424
Piovani E., 512, 515, 517, 584, 818, 836, 841, 875
Pipitone N., 199
Piras R., 369
Piredda M., 502
Pireddu D., 448, 803, 807, 808
Pireddu M.P., 523, 524, 582
Pirisi M., 846
Pisano G., 834
Pisapia L., 477, 907
Piscitello C., 363
Pistillo F., 572, 642, 819, 835, 838, 866, 933
Pistone F., 465, 475, 921, 923, 924, 946
Pistorio A., 798, 801
Pitzalis C., 39, 51, 200
Piunno S., 462, 535, 583
Pizzirani M., 760
Pizzolitto S., 452, 464
Pizzorni C., 225, 424, 577, 724, 756, 782, 816, 851
Placido F., 357
Platania E., 185, 223, 698, 825, 845, 860, 873, 875, 885
Platè I., 367
Plevi G., 353
Pleyer U., 647
Poddighe D., 889
Poddubnyy D., 296, 308, 310
Polenghi O., 422
Pollastri F., 164, 626, 755, 849, 910, 916
Pollicelli E., 865, 879
Polonara G., 308
Pontarini E., 200, 671
Ponte C., 890
Ponzoni M., 641
Pope J., 221
Porcelli B., 678
Porciani C., 673, 677
Portincasa P., 611
Posio C., 399, 405, 412, 413
Possemato N., 199, 342
Poulsen J., 190
Pozzi A.C., 15, 811
Praino E., 418, 568
Prajapati C., 296, 310
Pramoth Kodikara I., 576
Preger C., 668
Presicce C., 792
Prete M., 587
Prevete I., 534, 559, 590
Previtali S., 705, 718
Priora M., 313
Priori D., 658
Priori R., 51, 63, 404, 409, 466, 482, 634, 671, 679, 698, 727
Privitera G., 84
Proft F., 308, 349
Provenzano G., 126, 423, 473
Provitera V., 212
Puca I., 318
Puccetti L., 715
Pucci A., 551
Pugliese D., 84
Pugnet G., 206
Pulvirenti A., 200
Punzi L., 37, 740, 781, 783, 790
Puxeddu E., 711
Puxeddu G., 789
Puxeddu I., 921, 923, 924

Q

Quaglia A., 793
Quaranta P., 598
Quarta E., 659
Quarta L., 659
Quartuccio L., 7, 76, 172, 179, 200, 311, 322, 361, 386, 452, 464, 470, 499, 521, 531, 540, 541, 554, 643, 653, 654, 665, 688, 692, 704, 727, 759, 780, 880, 902, 904, 906, 934
Quattrocchio G., 634
Quinn K., 229
Quinternetto A., 474, 567

R

Racanelli V., 587
Radin M., 27, 109, 111, 520, 526, 553
Raffeiner B., 195, 367, 737
Ragab G., 611, 612, 747, 799, 802, 889
Ragazzon E., 464, 470, 759
Ragusa E., 523, 524, 582
Ragusa R., 447
Rahmé Z., 533, 546, 573, 588
Rai A., 342, 696, 769
Raimondi M., 321, 366
Ramazzotto F., 775
Ramirez G.A., 531, 540, 556, 557, 559, 571, 574
Ramiro S., 296, 310
Ramming A., 634
Ramonda R., 37, 166, 195, 298, 300, 304, 375, 391, 438, 441, 513, 600
Randelli P.S., 442, 448
Randisi G., 925
Rani N., 447
Rankin C., 229
Rapino L., 85, 112, 549
Raschellà M., 428
Rashidy N., 474, 567, 937
Rasola S., 792
Raspa A.C., 826, 839
Ravaglia C., 734
Ravagnan G., 37
Ravagnani V., 313
Rebora P., 65, 102, 396
Recalchi S., 112, 389
Recke A., 604
Redmond C., 229
Reggiani F., 210
Reginato M., 865
Regola F., 230, 634, 922
Rella V., 625, 748
Remiddi S., 580
Renna D., 302
Renzullo F.L., 428, 734, 772
Reta M., 927
Reza Beigi D.M., 698, 825, 833, 860, 873, 885
Riboldi C., 434, 461
Ricci F., 601, 798, 811
Ricci S., 35
Ricciardi M.R., 659
Riccieri V., 85, 185, 223, 404, 409, 698, 825, 829, 833, 845, 860, 864, 873, 875, 885
Riccio F., 202, 801, 809
Ricordi C., 227, 892, 900
Riemekasten G., 852
Rigante D., 611
Rigo M., 632
Rigon A., 936
Riitano G., 112, 389, 395, 549
Riva E., 638
Rivadossi L., 764
Rizzardi A., 67
Rizzelli G.M.L., 465, 475, 715, 946

INDEX

Rizzi R., 792
Rizzo A.G., 293
Rizzo C., 391
Rizzo G., 291, 523, 524, 582
Rizzo M., 428, 555
Rizzo M.T., 200, 692, 704
Rizzotto J., 905
Rizzuti P., 59, 457, 460
Robson J.C., 902
Rocca C., 532
Rocca M.S., 512, 515, 517
Roccatello D., 27, 109, 111, 520, 526, 547, 553
Roccato S., 504
Roccia N., 865
Rocco N.F., 422
Rodrigues A., 852
Rogliani P., 711
Romano C.P., 863
Romano M., 925
Romao V., 634
Romeo N., 559, 721, 736, 761, 944
Ronchetti A., 859
Rondinelli I., 63
Rosa B., 493
Rosa J.E., 443
Rosa S., 773
Rosati A., 74
Roselli G., 391, 491, 670, 676, 940
Rosina S., 798, 801
Ross L., 221
Rossetti L., 815
Rossi A., 504, 729, 834, 947
Rossi A.V., 939
Rossi D., 111, 526, 547
Rossi S., 737
Rossini M., 164, 183, 187, 318, 378, 387, 414, 416, 541, 572, 618, 620, 622, 623, 626, 630, 632, 642, 658, 755, 819, 835, 838, 849, 857, 866, 910, 913, 916, 933
Rosso L., 461
Rotondo C., 489, 545, 596, 625, 649, 748, 767
Rotta D., 572, 642
Rotunno L., 300, 304
Rovelli R., 708
Rovera G., 631
Rovere-Querini P., 114, 705, 718, 773
Rovisco J., 737
Rozza D., 354, 443, 534, 737, 890
Ruaro B., 813
Rubegni P., 601, 604
Rubini E., 111
Rubortone P., 315, 340, 478, 602, 607, 639, 914
Ruffato E., 541
Ruffatti A., 530
Ruffilli F., 114, 555
Ruggieri M., 197
Ruiz-Irastorza G., 80
Ruortone P., 820
Ruperto N., 798
Ruscitti P., 191, 282, 299, 398, 507, 601, 609, 612, 614, 640, 777, 871, 896
Russo Rossi A., 792
Russo V., 733
Ruzzon F., 572, 620, 630
Rybak K., 604

S

Sabatelli F., 419
Sabatini E., 377, 868
Sabbatini R., 744
Sabella D.V., 258, 676, 685, 687, 821
Saccardo T., 918
Sacco S., 179, 464, 470, 653, 934
Saccone G., 293
Sahin A., 611
Sainaghi P.P., 220, 846
Sakellariou F., 381
Sakellariou G., 96, 737, 738
Salaffi F., 195, 239, 166, 238, 437, 439, 495, 819
Salaris F., 291
Salerno M., 185, 698, 825, 845, 860, 864, 873, 885
Salmi A., 590
Salustro E., 295
Salvarani C., 199, 227, 242, 298, 300, 304, 313, 342, 375, 380, 440, 445, 480, 487, 541, 696, 722, 753, 769, 892, 895, 900, 904
Salvato M., 55, 453, 459, 484, 513, 735, 847
Salvini V., 791
Salvioli S., 953
Salvolini C., 358, 822
Salzillo A., 212, 293
Sambataro G., 76, 665, 696
Sambuceti G., 926
Sammali Y., 394
San S., 206, 232
Sandri G., 373, 374, 379, 760, 823, 859
Sanna G., 393, 638
Sant A., 394
Santaniello A., 522
Santiago T., 218
Santilli D., 364
Santilli F., 359
Santo I., 568
Santo I.B., 568
Santo L., 166, 418, 568
Santoboni G., 367, 657
Santoro F., 723
Saracco E., 567, 730
Saracco M., 299, 356, 392, 402, 616, 660
Saracino F., 98, 307, 348, 358, 493, 936
Saresini A., 527
Sarmiento L.K., 480, 487
Sarri S., 954, 955
Sarti S., 772
Sartorelli F., 550
Sarzi Puttini P., 485, 488, 494, 615, 833
Saviori D., 764
Sbalchiero J., 333, 611, 896
Scagliosi G., 378
Scagnellato L., 195, 438, 441
Scala S., 598
Scalise G., 212
Scarlini A., 323
Scarpato S., 559
Scarsi M., 764
Scelfo C., 900
Schafer V., 890
Schenone C., 851
Schett G., 293
Schettino M., 509, 516, 570, 702, 749
Schiavon F., 904
Schilirò D., 585
Schmid E., 293
Schmidt W., 890
Schonland S., 638
Schoones J.W., 221, 341
Schroeder J.W., 902, 898
Sciacca S., 766
Sciannamea M., 28
Sciarra G., 347, 763, 778
Sciascia S., 27, 109, 111, 520, 526, 547, 553, 580
Scioscia C., 94, 214, 331, 501, 586, 605, 655, 685, 786, 945
Scirè C.A., 65, 102, 275, 354, 396, 416, 443, 534, 559, 737, 890
Scirocco C., 534, 559
Scolari I., 905
Scolieri P., 313
Sconza C., 447

INDEX

Scorda A., 932
Scotti I., 442
Scotti L., 445
Scriffignano S., 292
Scrivo R., 298, 300, 304, 347, 383, 404, 409, 481, 698, 763, 778
Sebastiani G., 76, 559, 665
Sebastiani G.D., 455, 486, 507, 521, 534, 580, 590, 601, 609, 612, 614, 781
Sebastiani M., 76, 172, 166, 382, 391, 400, 665, 696, 930
Sebastiano M., 100
Secci M., 556, 571
Seccia V., 921, 923, 924
Secka S., 391
Segala F., 739
Segattini B., 623
Segatto G., 509, 516, 702, 749
Seguino E., 731
Selmi C., 298, 302, 375, 447, 745, 758, 814, 831, 855
Selmi C.F., 51, 79, 146, 166
Selvi E., 371, 751, 788
Semeraro A., 166
Semeraro P., 775, 818
Senna G., 916
Sensini F., 398, 871
Serafini M., 499
Serale F., 367
Serio L., 714, 728
Serpa Pinto L., 889
Serrago F., 762
Sessa F., 308
Sette M., 87, 425, 442, 690, 840
Severoni S., 949, 950, 951
Sfikakis P.P., 611, 612, 802
Sfriso P., 37, 80, 453, 600, 603, 604, 610, 611, 614, 896
Sgherza N., 792
Sgorbini C., 456, 593
Shahram F., 889
Shariat Panahi A., 398
Shmagel A., 328
Sica C., 363
Sichi L., 369
Siegert E., 852
Sieiro Santos C., 89, 827
Sieper J., 328
Signorini V., 528, 585, 591, 957
Silva S.P., 544, 701
Silvagni E., 65, 102, 396, 406, 407, 428, 534, 540, 555, 559, 737
Silvestri E., 521, 552
Simakou T., 290
Simari S., 658
Simioni P., 550, 562
Simon D., 322
Simoncelli E., 51, 671
Simonini G., 202, 798
Sinico R., 210
Sinigaglia L., 781
Sirotti S., 485, 488, 494, 615, 737
Sissa C., 658
Smerilli G., 367
Smith V., 217, 225, 424, 756, 765, 816, 852
Sobacchi C., 447
Sobrin L., 647
Sola D., 220, 846
Solanki K., 852
Soldano S., 217, 225, 816, 851
Soldati S., 746
Solimbergo E., 740
Somma D., 59, 290, 303
Somma R., 105, 107, 378, 658, 913
Sorace D., 314, 420, 544, 695
Sordillo R., 308, 334, 344
Sorgia J., 294, 365
Sorice M., 112, 389, 395, 549, 679
Sorio E., 658, 913
Sorriso I., 843, 856, 872, 877, 878, 883
Sota J., 333, 357, 371, 507, 601, 604, 609, 611, 612, 635, 747, 751, 799, 802, 889, 896
Sottili C., 537
Sottili M., 608
Sottini C., 512, 515, 517
Sottini L., 905
Spadafora I., 335, 351
Spaggiari L., 227, 895
Spagnuolo M., 815
Spedicato V., 204, 214, 605, 697, 821
Spencer L., 743
Spinella A., 374, 744, 760, 813, 823, 859
Spinelli A., 406
Spinelli F.R., 28, 85, 96, 353, 382, 383, 385, 389, 395, 400, 404, 409, 498, 525, 529, 534, 539, 559, 560, 561, 608, 627, 738
Sridharan S., 647
Stagnaro C., 528, 551, 585, 591, 957
Stano S., 87, 258, 418, 491, 670, 685, 697, 707, 821, 832, 840, 945
Stanziola A., 813
Statuti E., 921
Stefanantoni K., 825
Stefanini L., 28
Stefanoni D., 598
Stella S.M., 794
Stinco G., 361
Stingo A., 293
Strazzeri R., 764
Striani G., 438
Striuli R., 463
Suardi I., 442, 683, 804, 881
Sudgen S., 743
Suliman Y.A., 221
Sulis A., 72, 468, 469, 917
Sulli A., 217, 225, 424, 577, 724, 756, 782, 816, 851, 926
Sutcliffe N., 200
Svenungsson E., 589
Sylvester M., 229

T

Taberner-Cortes A., 827
Taddei C., 764
Taglietti M., 537, 775, 922
Taille C., 206
Talamonti M., 563
Talarico R., 72, 456, 468, 469, 477, 634, 635, 907, 909, 917
Tamanini S., 531, 886
Tanasi I., 658
Tanda E.T., 756
Tani C., 69, 456, 477, 490, 528, 534, 540, 551, 559, 585, 591, 762, 917, 957
Tanti G., 339, 458, 467, 542, 770, 929
Tappuni A., 200
Tarantino G., 800
Tarsia M., 472, 612, 799, 802
Taurisano M., 149
Tavoni A.G., 87, 465, 475, 715, 946
Tempesti E., 503
Teocchi M., 730
Teoli M., 563
Terribili R., 292, 496, 652, 938
Terrosu G., 311
Terstini B., 504
Testa D., 673
Testoni S., 592
Tettamanzi G., 745
Tharwat S., 802
Thomas R., 212, 293
Tillett W., 323, 336, 349, 351
Tinazzi I., 787
Tincani A., 3, 15, 109, 512, 514, 515, 517, 537, 775, 818
Tirone B., 587
Tirri E., 731
Tirri R., 497

INDEX

Tizian M., 541
Todiere G., 551
Tofani L., 624, 663, 666, 852
Tognetti L., 601
Tolusso B., 59, 84, 290, 303, 327, 508
Tomasi C., 512, 515, 517, 584
Tombetti E., 904, 925, 935, 943
Tomelleri A., 80, 229, 317, 598, 733, 891, 893, 896
Tomietto P., 541
Tonello M., 114, 530
Tonello S., 220
Toniati P., 230, 902, 922
Tonolo S., 949, 950, 951, 952
Tonutti A., 146, 447, 758, 814, 831, 855
Torlasco A., 920
Torracchi S., 624
Torres A.R., 737
Torres-Ruiz J., 604
Tosi G.M., 333, 647, 802
Trentanni C., 102, 396, 794
Trentin F., 534
Treppo E., 7, 76, 206, 232, 452, 470, 654, 692, 704, 880, 902, 904, 906
Trespidi L., 511
Triggianese P., 80, 507, 609, 612, 614, 637, 711, 799, 896
Trignani G., 87, 144, 306, 338, 388, 442, 690, 840
Tripodi G., 347, 549, 627, 932
Tripoli A., 694, 726
Troiano F., 868
Tromby F., 433, 566, 674, 784, 789, 791
Truchetet M.E., 218, 827
Truglia S., 85, 112, 185, 223, 385, 391, 404, 409, 529, 539, 549, 698, 825, 845, 860, 864, 873, 885, 932
Trunfio F., 98, 307, 348, 358, 493, 502, 936
Tucci A., 613
Tufan A., 80, 604, 611, 612, 802
Tullio A., 386, 688
Tuminiello F., 527
Tur C., 59, 340
Turco M.C., 74
Turri M., 637

U

Ubiali T., 947
Ucci F.M., 383, 389, 395, 549, 932
Ughi N., 278, 316, 509, 516, 702, 749
Ugolini R., 722
Urban M.L., 552, 902
Ursini F., 35, 403, 428, 445, 742
Uslu E., 206

V

Vacca A., 521, 541
Vacchi C., 665, 696, 709, 744, 930, 942
Vaglio A., 898, 902
Valentini A., 648
Valentini S., 751
Valesella P., 730
Valevich A., 585
Vallifuoco G., 467, 770
Valsecchi M.G., 65, 102, 396
van der Heijde D., 328
Van Der Vegt B., 200
van Laar J., 634
Vanini V., 590
Vanni E., 445, 895
Vanni V.S., 114
Varalta F., 504
Varca S., 84
Varcasia G., 370
Varenna M., 181, 628, 803, 807, 808
Varesi A., 598
Varriano V., 303, 327
Varvaro A., 615, 833
Vasconcelos C., 889
Vaux T., 296, 310
Vecellio M., 116, 293
Velenosi F., 675
Veliaj O., 378, 838, 857
Venerito V., 60, 76, 204, 214, 318, 418, 635, 655, 687, 696, 738
Ventura A., 849
Ventura D., 925
Venturi L., 675, 734
Verardi L., 826, 839
Verducci A., 950
Verduci E., 509, 516, 702, 749
Vergani L., 505
Vergaro G., 551
Verrecchia E., 611
Versari A., 227, 892
Verstappen G.M., 200
Vertui V., 741
Vesentini F., 105, 107, 533, 546, 573, 588
Vespere G., 212
Viapiana O., 80, 96, 119, 164, 176, 183, 187, 387, 414, 507, 572, 601, 604, 609, 612, 614, 618, 620, 622, 626, 630, 632, 738, 755, 819, 835, 857, 896, 910
Viapiano F., 777
Vicentin I., 570
Vicenzi M., 886
Vietri L., 865
Viglizzo G., 798
Vignale D., 146, 814
Villa M., 466, 671
Villani F., 549
Vinge Holmquist O., 190
Vio S., 441
Viola S., 801
Virelli G., 620
Virgili Gattinara M., 807
Visalli E., 334
Visconti C., 870, 884
Visconti M., 863
Visentini M., 28
Vismara E.M., 915
Vitale A., 80, 326, 333, 357, 363, 507, 601, 604, 609, 611, 612, 614, 747, 799, 802, 896
Vitali G., 35
Vitali I., 567
Vitellaro C., 557
Vitetta R., 313, 631, 896
Vizzardi E., 708
Vojinovic T., 424, 577, 782, 851
Volpe A., 313, 787
Volpe P., 826, 839
Volpi S., 644, 798
Volpicelli C., 863, 870, 884
Voltarel G., 15, 67
Vomero M., 77, 82, 98, 307, 348, 358, 493, 502, 682, 699, 719, 822
Vonk M., 218, 852
Vultaggio L., 428, 737

W

Wagner De Souza A., 889
Wagner S., 82
Wakefield R.J., 819
Weber A., 598
Wells K., 229
Wiesik-Szewczyk E., 604
Wlderk G., 432
Wung P., 328
Wung P.K., 519
Wyckstandt K., 765

X

Xhepa A., 925
Xoxi B., 394
Yang P., 647

Y

Yazisiz V., 206

Z
Zabotti A., 200, 311, 322, 334, 344, 354, 361, 386, 653, 688
Zaiss M., 293
Zambon A., 445, 530
Zampaglione C., 401
Zanatta E., 76, 144, 662, 665, 813, 817, 847, 852, 867
Zandonella Callegher S., 737
Zanetti G., 658, 838, 913, 933
Zanframundo G., 169, 522, 532, 544, 569, 695, 701, 741
Zaniboni D., 764
Zanon P., 422
Zappa M., 109
Zarate-Pinzón L., 747
Zatti S., 537, 775
Zavattari P., 300, 304
Zeka D., 663, 666
Zen M., 24, 57, 105, 107, 513, 530, 533, 541, 546, 573, 588, 662, 681
Zerbinati M., 550
Zerbini A., 900
Zickert A., 589
Zicolella R., 826, 839
Zintu D., 956
Zironda A., 702
Zoli A., 408, 820, 842, 854, 858, 882, 887
Zompa D., 437, 439
Zoratti C., 311
Zoratti R., 793
Zorc R., 229
Zucchi D., 528, 551, 585, 591, 762, 957
Zucchi D., 69
Zucchi F., 181, 628, 808
Zuiani C., 361
Zullo F., 293

INDEX